

# PMDAが実施するGMP適合性調査 及び認定調査について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
品質管理部 調査役  
齊藤 幸夫

# 講演内容について

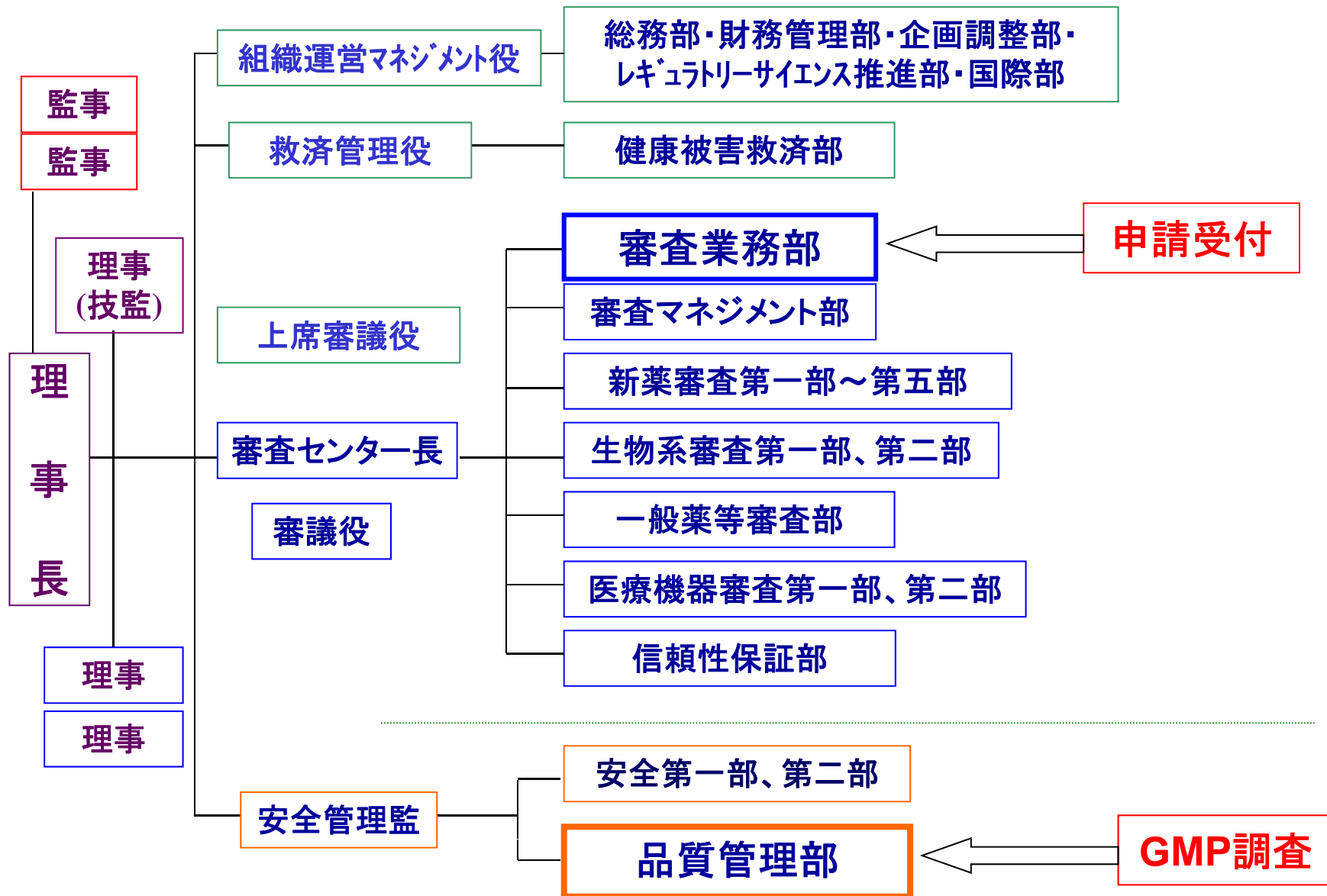
---

1. 品質管理部及びGMP関連業務の概要
2. GMP適合性調査業務
3. 品質管理部によるGMP調査実績
4. 海外実地調査実施上の留意点
5. PMDAのホームページの紹介(GMP調査関連)
6. 外国製造業者認定申請時の留意事項
7. PMDAのホームページの紹介(認定調査関連)

# 1. 品質管理部及びGMP関連業務 の概要

---

# PMDAの組織(本年5月現在)



# PMDAのGMP/QMS調査体制

- **GMP/QMS調査担当者の継続的増員**

公募により職員・嘱託の採用

(民間企業からの受入れ 在宅勤務の活用)

平成16年4月 … 6名

平成17年4月 … 18名

平成18年4月 … 26名

平成19年4月 … 30名

平成20年4月 … 37名

平成22年5月現在 … 42名

(GMP:27名、QMS:15名)



# GMP関連の申請窓口

- GMP適合性調査申請
  - GMP調査主体(PMDA、都道府県)
- (日本国内の)製造業の許可に係る(構造設備)調査申請
  - 都道府県(大臣許可関連申請は都道府県を經由して厚生局、PMDAへ):許可申請と同時
- 外国製造業者の認定に係る(構造設備)調査申請
  - PMDA:認定申請と同時

\* 総合機構の申請窓口は、「審査業務部」へ

## PMDAにおけるGMP関連調査業務(医薬品)

- **GMP適合性調査業務(承認要件調査)**  
法第14条第6項: GMP基準への適合性調査
- **輸出用医薬品に対するGMP適合性調査業務**  
法第80条第1項: GMP基準への適合性調査
- **構造設備適合性調査業務(許可要件調査)**  
法第13条第5項: 薬局等構造設備規則への適合性調査
- **海外製造所認定に係る調査業務(認定要件調査)**  
法第13条の3第3項: 薬局等構造設備規則への適合性調査
- **その他の調査業務(立入検査等)**  
法第69条の2第1項: 製造業者等に対する立入検査等  
法第75条の2第3項: 外国特例承認取得者に対する立入検査等  
法第75条の4第3項: 外国製造業者に対する立入検査等

## 2. GMP適合性調査業務

---

新薬事法に基づく承認要件調査、  
輸出届出に伴う適合性調査

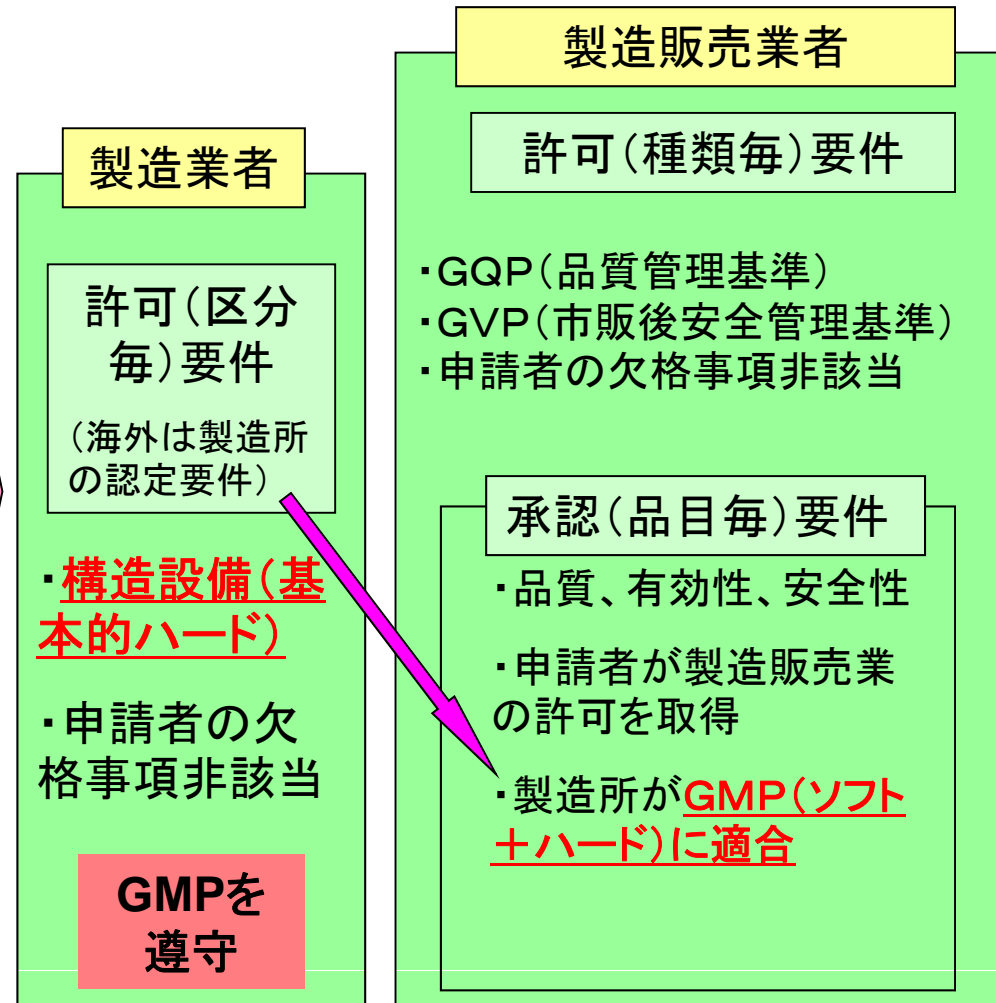
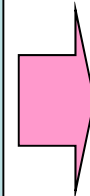
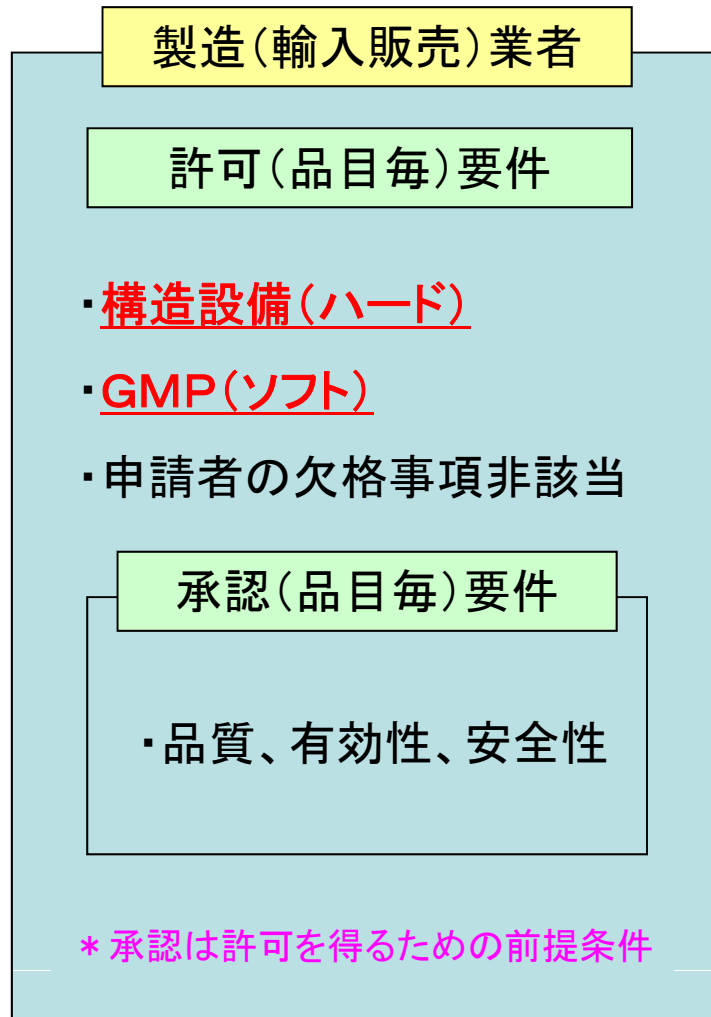


# GMPの位置づけ

(旧): ~2005年3月

(新): 2005年4月~

\* 製造業者と製造販売業者との分離



# PMDAで行うGMP適合性調査(医薬品)

## ○ 以下の品目の製造に関する施設

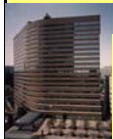
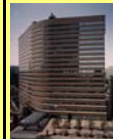

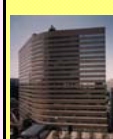



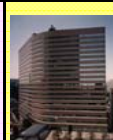


### • 新医薬品(2007年4月～ 都道府県→総合機構)

( \* 再審査結果が出るまでの新医薬品。 )

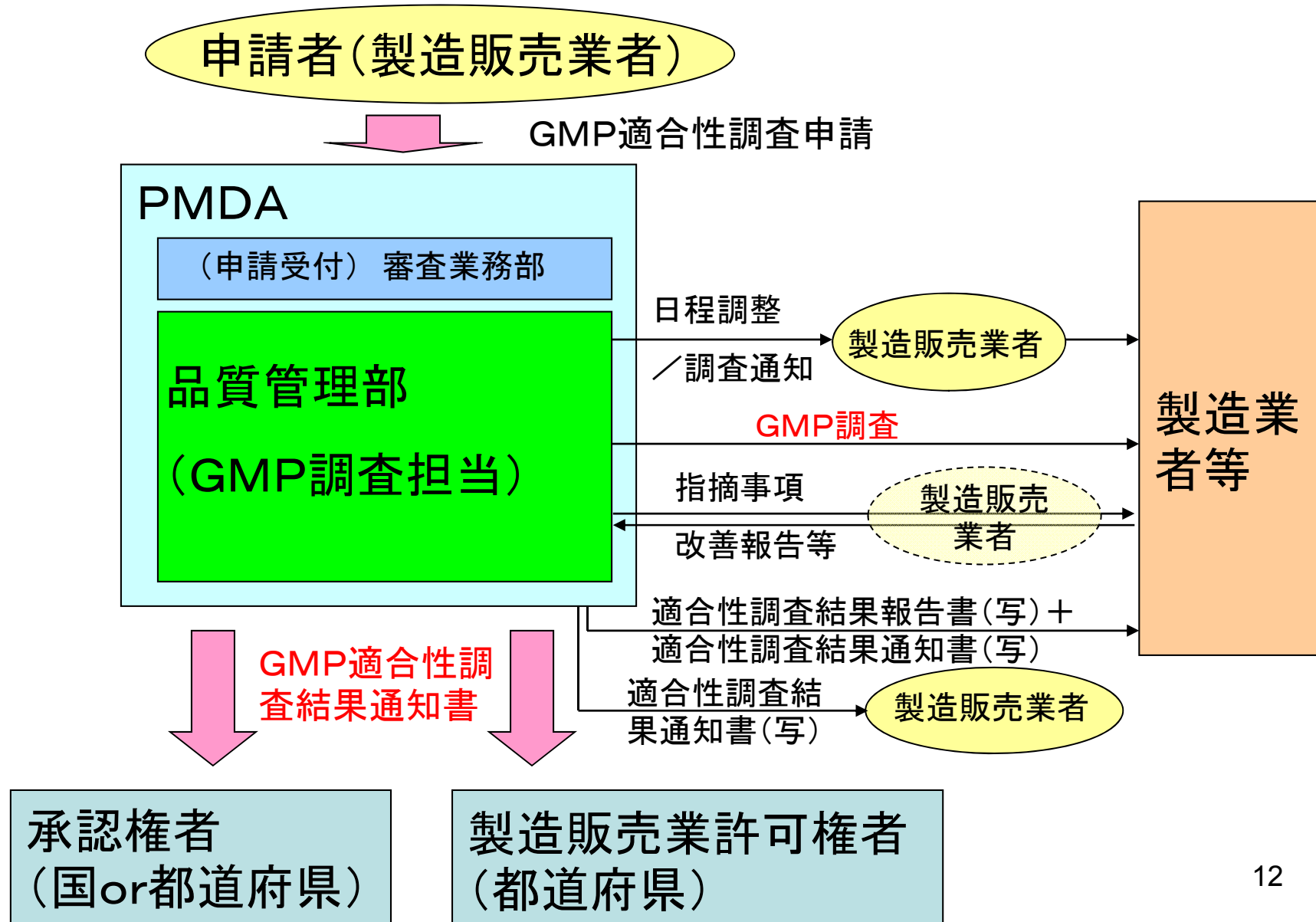
- 生物学的製剤
- 検定医薬品
- 放射性医薬品
- 遺伝子組換え技術応用医薬品
- 細胞培養技術応用医薬品
- 特定生物由来製品
- 細胞組織医薬品

### ○ 海外のGMP対象施設(2007年4月～ 新規)

# GMP/QMS調査と調査権者

		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、生物学的製剤、放射性医薬品等	 PMDA	 PMDA
	その他の医薬品	 都道府県	 PMDA
医療機器	新医療機器、細胞組織医療機器、クラスIV	 PMDA	 PMDA
	クラスⅢ、クラスⅡ（認証基準の無いもの）	 都道府県	 PMDA
	クラスⅡ（認証基準の有るもの）	 登録認証 機関	 登録認証 機関

# PMDAにおけるGMP実地調査の流れ



## 調査申請時の留意点

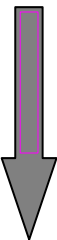
- GMP適合性調査申請の時期
  - 承認申請日に審査の標準的事務処理期間を加算した日の**6ヶ月前**  
(審査の標準的事務処理期間が6ヶ月未満の場合、承認申請と同時に申請)
- 標準的事務処理期間が6ヶ月未満の場合
  - 事前にPMDA品質管理部まで調査予定等につき相談すること。特に、優先審査等の対象となっている新医薬品。
- GMP適合性調査申請書
  - 承認(一変)申請の場合、GMP調査申請は、施設ごと、品目ごとに作成。更新の場合は、施設ごとに作成。
- 更新時の適合性調査申請書
  - 更新時には、当該製造所にて製造している全ての品目の適合性調査を同時に申請することが望ましい。

# 実地調査あるいは書面調査判断に係わる 基本的考え方

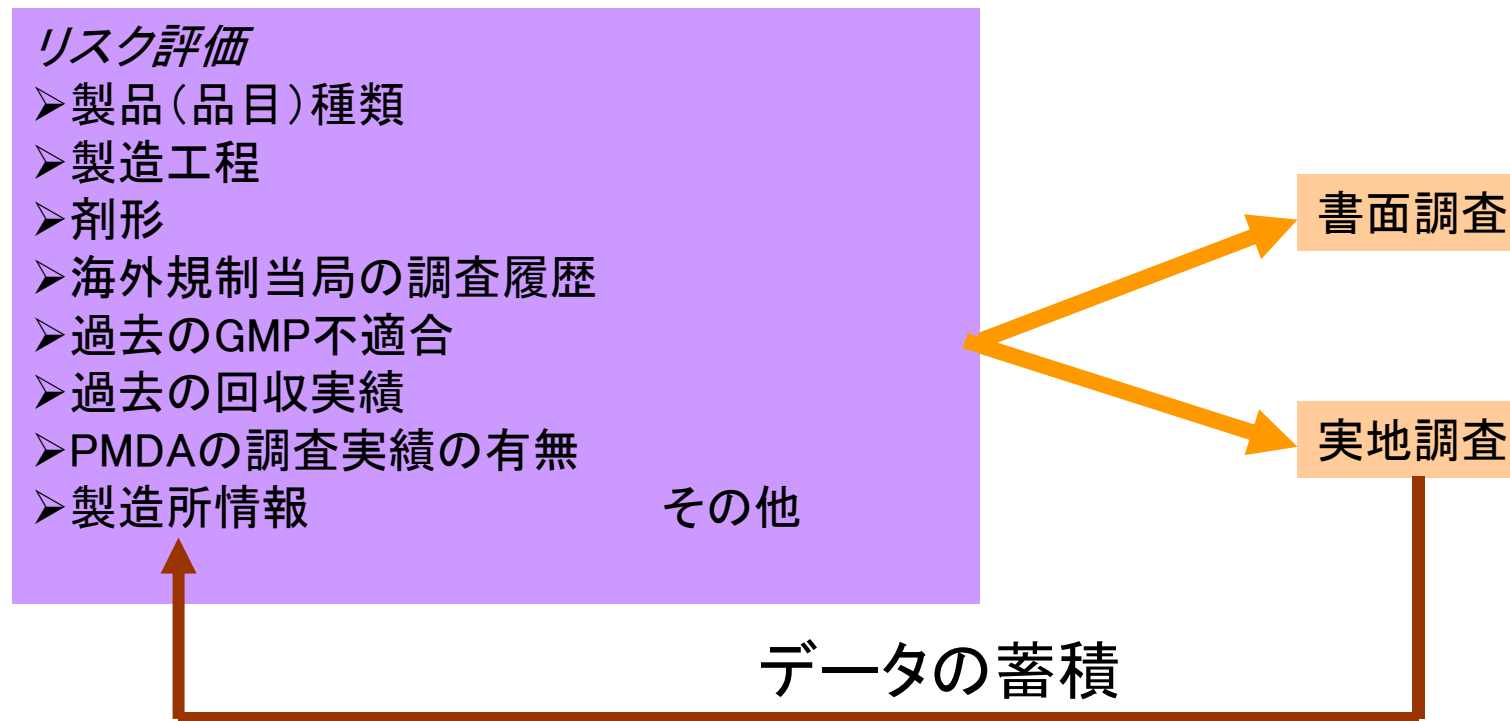
製造所に係る各種リスク等を総合考慮して優先順位の高いものを  
実地調査

実地調査の優先順位 = 製品リスク + 工程リスク + カントリーリスク +  $\alpha$

$\alpha$  : 過去の調査履歴等に基づくコーポレートリスク等

リスク	製品リスク	工程リスク	カントリーリスク
低  高	一般用医薬品 一般後発 無菌後発 一般新薬 無菌新薬 放射性 バイオ	包装・表示・保管工程 試験検査  一般製造工程  無菌製造工程  バイオ（原液製造工程）	MRA対象国  MOU対象国  米国  PIC/S加盟国  上記以外の国

# リスク評価に基づく実地調査施設の選定



6つのサブシステム\*の評価により製造所全体の評価を実施

\* 管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、製造、包装表示、試験検査

# 書面調査の対象となる海外製造所

## MRA及びMOUについて

MRA (Mutual Recognition Agreement:相互承認協定)

→「日EU相互承認協定」に基づく

GMP証明書の提出により原則として書面調査

無菌医薬品・バイオ関連医薬品を除く医薬品(製剤)が対象  
(無菌医薬品及びバイオ関連医薬品にも拡大する動きあり)

(注)原薬はMRAの対象外

MOU (Memorandum of Understanding:覚書)

→査察協力の覚書交換

GMP証明書の提出により原則として書面調査

・対象国:ドイツ、スウェーデン、スイス、オーストラリア



### 3. 品質管理部によるGMP調査実績

---

## 海外製造所に対する実地調査の実績(1)

- 平成17年4月から海外製造所に対するGMP/QMS実地調査を開始した。  
(実際には、平成17年10月から調査開始)  
平成22年3月までに394施設に対して実施

内訳としては 医薬品 … 300施設  
医療機器 … 94施設

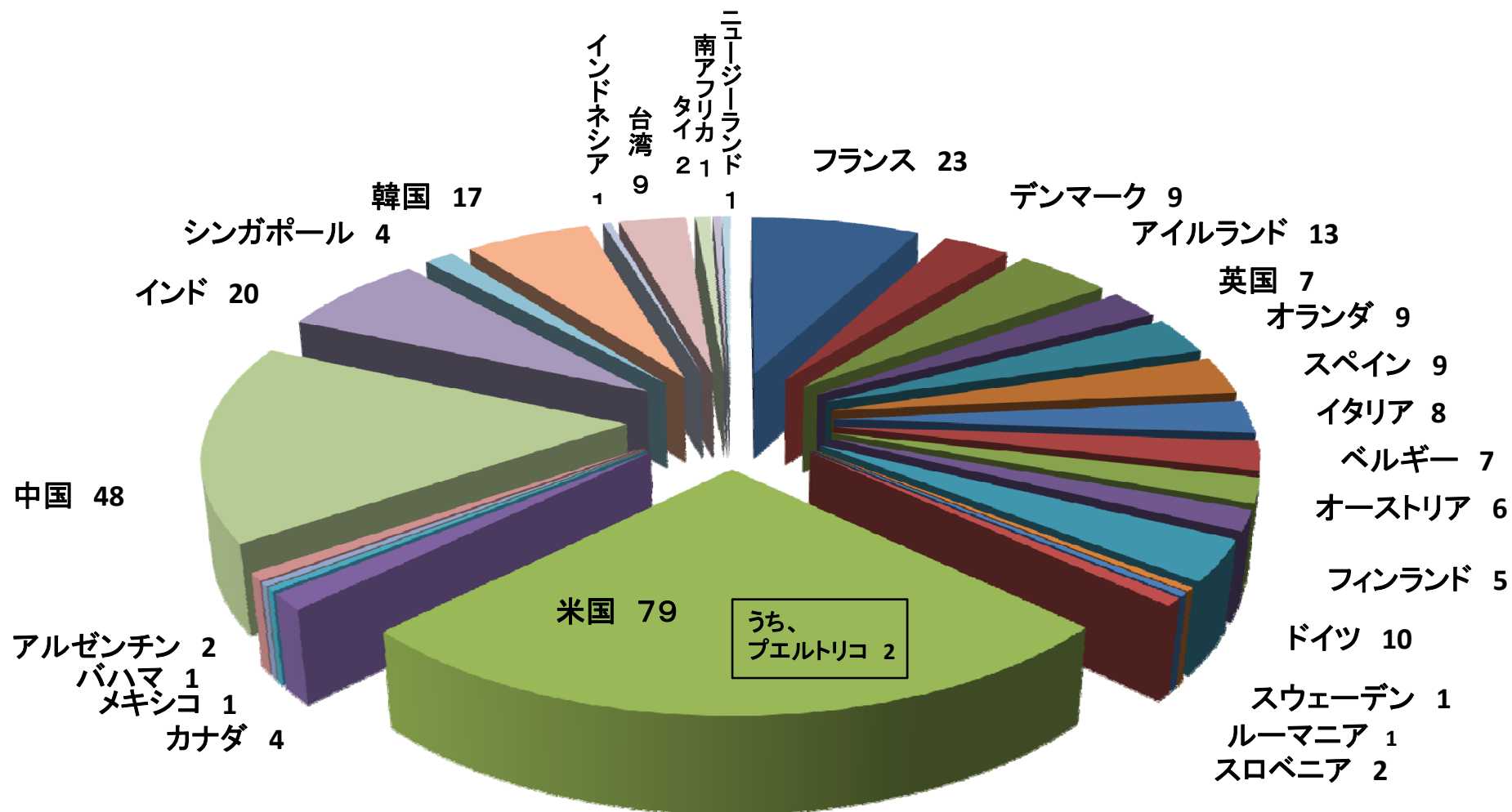
(注)内数として薬事法第75条の4に基づく立入検査(特別調査)医薬品12施設及び医療機器3施設を含む。

## 海外製造所に対する実地調査の実績(2)

### ○調査対象施設の所在地の分布

	欧州	北米	中南米	アジア	その他	計
医薬品	110	83	4	101	2	300
医療機器	23	64	2	5	0	94
計	133 (34%)	147 (37%)	6 (2%)	106 (27%)	2 (1%)	394 (100%)

## 海外製造所に対する実地調査の実績(3) (平成17年度～平成21年度)



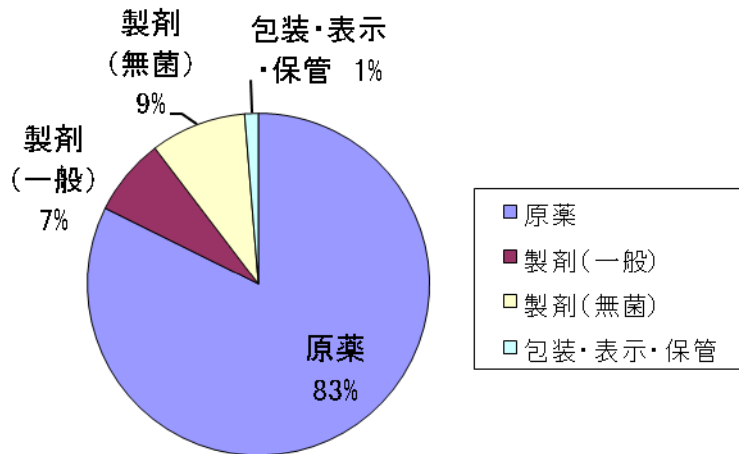
医薬品国別実地調査施設数(計300施設)

## 海外製造所に対する実地調査の実績(4)

### ○医薬品の調査対象施設の種類の種類(平成17年4月～22年3月)

施設の種類の種類	欧州	北米	中南米	アジア	その他	計
無菌医薬品・ 生物製剤製造	73	48	1	17	1	140
固形製剤製造	1	11	0	10	0	22
原薬製造 (化成品)	32	12	3	73	1	121
包装表示保管 施設・試験検 査施設	4	12	0	1	0	17
計	110	83	4	101	2	300

# 平成18～20年度 医療用後発品の承認申請に係る海外GMP調査の内訳

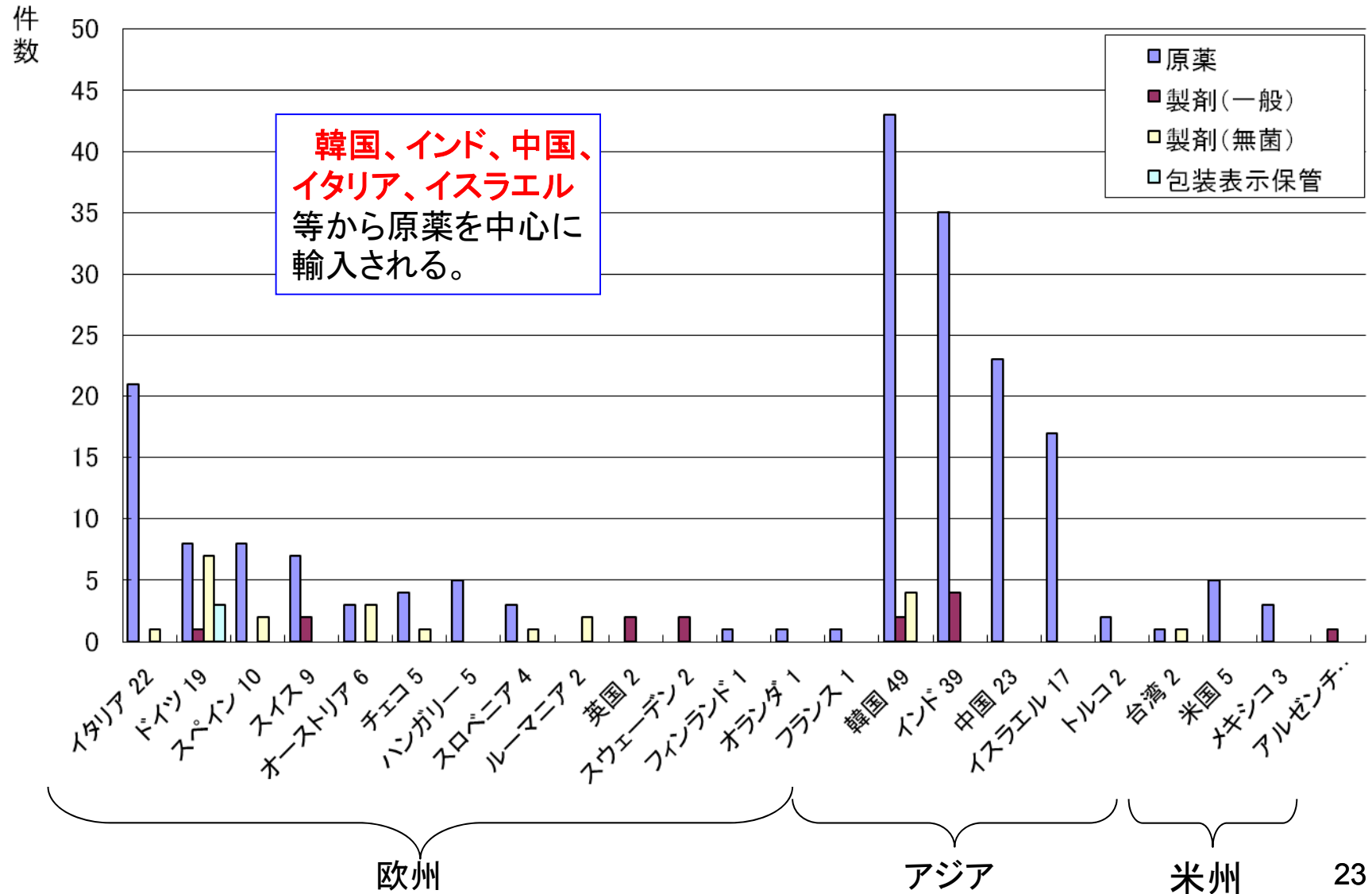


平成18～20年度に医療用後発品の海外GMP調査申請があったもののうち、審査が進み調査結果を出したものは232件。

うち、83%の191件は**原薬**の調査申請。

区分	件数	地域	件数
原薬	191	欧州	64
		アジア	119
		米州	8
製剤(一般)	17	欧州	7
		アジア	9
		南米	1
製剤(無菌)	21	欧州	17
		アジア	4
包装・表示・保管	3	欧州	3

# 平成18～20年度に承認された後発品を製造している製造所の国別調査申請件数



## 4. 海外実地調査実施上の留意点

---



## 海外実地調査実施上の留意点(1)

海外の製造所においては、日本のGMP省令で要求されている製品標準書や製造管理基準書などの文書として無い場合があるかもしれませんが、これらの文書に相当するドキュメントのリストを事前に用意していただきたい。また、GQP省令に基づく製造販売業者と現地製造業者との取り決め事項が確認できる書面の準備もお願いします。

## 海外実地調査実施上の留意点(2)

- 1 原則、国内製造所と同等の調査を実施
- 2 予め、製造業者へ日本のGMP省令の情報を提供
- 3 適切な通訳を必要な人数確保
- 4 日本のGMP省令で要求される製品標準書、基準書、手順書に該当する文書の準備
- 5 日本のGQP省令に基づく製造販売業者と製造業者との取り決め事項が確認できる書面の準備
- 6 調査事項に応じて回答できる担当者の確保(調査先の製造所で、目的の調査が完了できる体制)
- 7 必要に応じて資料の翻訳
- 8 効率的な調査日程の作成

## 5. 原薬製造所に対するGMP調査での 主な指摘事項

---

- 指摘を行う上で
- 原薬製造に係わる主な指摘事項

## 原薬製造所に対するGMP調査での 主な指摘事項

- GMP調査において、改善が必要とされる事項に対して、6つのサブシステム(管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、製造、包装表示、試験検査)の観点から、指摘事項として発出。
- 今回は原薬製造所に係わる主な指摘事項の事例について説明。

## 指摘を行う上で(1)

- ・ 原薬製造には製剤製造上と大きな違いがある。=1=

### <原薬工程>

Scienceそのもので、non-Scienceでは成立しない。

原薬製造には精製工程があり、時として大胆なチャレンジが行われる。どのステップで何が除去できるかが重要になる。

### <製剤工程>

時にnon-Scienceがある。品質が確認された構成物を組み立てて品質の高い物を作り上げる。

(精製工程がない)

## 指摘を行う上で(2)

- ・ 原薬製造には製剤製造上と大きな違いがある。=2=

再加工・再処理が容易

ロット／バッチの均一性

種晶の投入

溶媒／母液などの再利用

不純物プロファイル

原料の品質要求度

小スケール製造設備の使用

製造コストの低減(スケールアップ、触媒添加など)

## 指摘を行う上で(3)

- ・ 原薬と原薬中間体に対するICH Q7要求事項に若干差がある。

定期的な内部監査の実施  
定期的な品質照査の実施  
安定性試験の実施  
参考品・保存品の保管  
洗浄バリデーション

## 指摘を行う上で(4)

- インドや中国で製造される原薬が、多数の製造販売業者の多数の品目に使われている。
  - GMP調査でGMP不適合と判断された場合、全ての品目が製品回収に繋がるリスクがある。したがって、**GQP7条(取り決め)**と**GQP10条(定期的な監査)**が非常に大事になる。



## 指摘を行う上で(5)

- 欧米の規制当局(FDAやEMAなど)によるGMP調査でフォーム483など重大なGMP違反が認められた場合は、日本国内に流通している当該製造所で製造した製品に対する品質担保をあらためて求める場合がある。

## 原薬製造に係わる主な指摘事項

- 一部変更承認項目の取り扱い
- 軽微変更届出項目の取り扱い
- 製造方法の整合性
- 再加工の繰り返し回数制限管理
- 製造機器の洗浄頻度の根拠
- 再利用する溶媒などの品質管理
- ロット混合手順
- 精製工程以降の清浄度管理
- 種晶管理

## 一部変更承認項目の取り扱い

- 一部変更承認申請を必要とする承認事項の変更を一部変更承認申請せずに実施している。

原薬中間体などの製造所の追加／変更

原薬精製後の粉碎工程の追加

出発物質の変更

晶析・精製・洗浄工程用溶媒の変更

製法(別製法)の追加

一部変更承認パラメーターの変更

→ 上記変更を一部変更承認申請なしに行ったことが後で判明した場合、出荷停止あるいは製品回収もあり得る。<sup>35</sup>

## 軽微変更届出項目の取り扱い

- 軽微変更届出を必要とする承認事項の変更を軽微変更届出（＊）せずに実施している。

原薬倉庫の追加／変更

製造所出荷試験用外部試験検査機関の追加

軽微変更届出パラメーターの変更

- 上記変更を軽微変更届出なしに行ったことが後で判明した場合、出荷停止あるいは製品回収もあり得る。（＊）製品（製剤）出荷から30日以内

## 製造方法の整合性

- 製造販売承認申請書あるいはMFと実際の製造方法が大きく異なる。
  - 特にMFとの齟齬、一変事項と軽微変更届出事項への海外製造所の理解及びMF記載内容に対する海外製造所の把握が不十分である。
- 今後は、実地調査時にあまりにも多くの齟齬が認められた場合は、調査中止もある。CMC審査が終了してから、GMP調査に入ることを十分考慮すること。

## 再加工の繰り返し回数制限管理

- 最終精製乾燥工程などにおいて、回数制限を定めていない。
  - 再加工の繰り返しによって製品品質に経時的な劣化等が生じないことを安定性試験データによって担保し、必要に応じて、再加工の繰り返し可能な回数制限を設けること。

## 製造機器の洗浄頻度の根拠

- 専用製造設備であり、非常に安定なものであることから、年1回しか洗浄していない。
  - 製造機器の洗浄頻度が年1回である場合、年1回の洗浄で十分であることを微生物汚染の観点などから検証し、必要に応じて対策を講じること。

## 再利用する溶媒などの品質管理

- 再利用する溶媒や母液などの規格が設定されていなかったり、品質試験が行われていない。
  - 再使用する上で品質に問題ないことが担保できるよう、適正に規格を設定するとともに、品質試験を行うこと。



## ロット混合手順

- 合成工程後の乾燥工程時のロット混合するかどうかの判断基準がなく、製造部門がその場で判断し決めている。
  - ロット混合においては、適切な判断の下に実施されたことが分かる手順・指図・記録書とすること。

## 精製工程以降の清浄度管理

- 最終減圧乾燥工程時の復圧に、作業室床付近から直接室内空気を吸入している。
  - 復圧用空気で乾燥物が汚染されないよう必要に応じて対策を講じること。(例: 空気ろ過など)

## 種晶管理

- 再結晶工程で用いる種晶の規格、保管条件などが設定されていない。
  - 規格及び保管条件などを設定し、適正に管理すること。

## 原薬製造に係わる指摘事項(その他)

- 実際の海外実地調査(アジア)から
- 社内規格(自主規格)の取扱い
- 製造記録／試験記録の保管
- 防虫対策
- 小分け包装の取扱い
- 改竄防止対策
- 試験データワークシートの取扱い
- 日本のGMP関連規定への理解

# 実際の海外実地調査 (アジア)から

- MF記載のA-B工程のうち、実はA工程は別の製造所で実施していた。
- 日本に送付されるCOAのうち、1項目は実際に実施されていない(分析機器もない)のに「適合」で出荷されていた。
- 無菌原薬製造時、クラス100無菌区域へクラス1万更衣室／廊下を通り入室していた。
- 原料などのサンプリング室の環境(清浄度)が原料などが開封される製造区域の環境(清浄度)より劣っている。
- MF上の原薬規格(JPなど)が製造所出荷時に担保されていない。

→ PMDAが行く前に、製造所としての不適切さは分かるはず。

## 社内規格（自主規格）の取扱い

- ・ OUT OF Internal Limit（乾燥工程での水分含量）が発生しても何らアクションを取らず通常最終製品試験のみで出荷していた。
  - OUT OF Internal Limitの処理において、当該ロットの品質に問題がないことをサポートデータなどで適正に検証すること。

## 製造記録／試験記録の保管

- 製造記録及び試験記録などが複数の場所で保管されているとともに、保管場所ごとの文書保管台帳がない。
  - 文書の紛失及び必要に応じて過去の文書を探し出す場合に文書が探し出せないリスクがないように適正に文書保管管理すること。

## 防虫対策

- クリーンルーム、特に精製工程以降で製品が環境に暴露される場所（例えば、粉碎／篩過／HDPE容器への充填など）の防虫対策が施されていない。
  - 基準及び基準を逸脱した場合の対応方法を含め、防虫管理を適正に実施すること。



## 小分け包装の取扱い

- ・ 製造所出荷のための小分け再包装を品質部門が主導的に管理していて、製造部門の責任者が小分け再包装工程に対して管理監督していない。
  - 製造エリアで行う小分け再包装も製造行為になるため、製造部門が管理するシステムを構築すること。

## 改竄防止対策

- ・ 製造所からの出荷時の容器封緘方法において、改竄防止対策が講じられていない。
  - 製造所から出荷後の輸送工程で改竄が行われていないことが担保できる手段を講じること。
  - 輸送時の荷姿等を受入れ側との取決めに盛り込むこと。

## 試験データワークシートの取扱い

- 試験データワークシートが誰でも発行できるシステムとなっている。
  - 全ての試験データが管理できるよう、試験データワークシートの発行は予め決められたもののみ行えるシステムとすること。

# GMP書面調査時の提出資料(主な照会)

## ① 製造工程に関する資料

- ・ 製造工程のフロー図及び製造方法の詳細説明
- ・ 工程内試験検査項目及び工程管理値

【要求理由】 製造販売承認書内容(製造方法)との整合性の確認

【要求資料】 当該製造所で使用している基準書又は手順書の写しの  
該当部分、あるいはブランクの製造指図記録書等

## ② 予測的バリデーションのうち実生産規模での確認に関する記録

【要求理由】 確立された製造条件で製造されたものが製造販売承認書  
内容(規格)を十分満足していることの確認

【要求資料】 当該製造所で行った連続3ロット以上の予測的バリデーション  
の結果概要で、承認予定規格と実測値(バラツキも含め)が  
比較できるデータ

## 医薬品適合性調査申請時の添付資料

- (1) 調査申請時に添付する資料としては、平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(以下、「GMP課長通知」という。) 第3 9. (2)に示すほか、別添1に示すGMP調査用資料を添付していただきますようお願いいたします。なお、別添1の資料が添付されていない場合でも医薬品適合性調査申請書の申請は可能ですが、調査申請後に調査員から当該資料の請求に係る照会をすることになりますので、早急に準備を進め、提出をお願いいたします。

## 医薬品適合性調査申請時の添付資料

(2)平成16年9月22日付厚生労働省令第136号「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」の第10条の規定に基づき、総合機構の調査対象となる製造所のGMPの適合性について、**製造販売業者自らが実地で確認したことを証する「製造販売業者によるGMP適合性等の確認書」**(以下、「確認書」という。)の**添付**にご協力をお願いいたします。提出する確認書には、**製造販売業者の総括製造販売責任者の署名あるいは記名押印**をお願いします。調査申請時に確認書が添付されない場合でも申請は可能です。

なお、製造販売業者自らが実地で確認できない場合には、他者の確認結果を利用することもできますが、その場合は、製造販売業者が他者の確認結果を確認し、総括製造販売責任者が署名あるいは記名押印のうえ、当該確認書を提出してください。ご参考までに別添2に確認書の例を添付しますので必要に応じ、活用してください。

## 医薬品適合性調査申請時の添付資料

- (3) 製造所が複数の品目を製造している場合、代表とする品目について、GMP課長通知に従い、明白な根拠をもって選定したうえで、別添1についての資料提出をお願いいたします。
- (4) 調査対象品目について、改正薬事法に適合した内容となるよう承認書の記載整備を行うこととされていますが、記載整備を行うべき期限が終了していない製造販売業者におかれましては、承認書の記載整備の案の提出をお願いします。

# 別添1：定期調査に必要とする資料

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類
  - 平成20年7月29日に品質管理部から示した事務連絡に従い、適合性調査申請時に添付資料として提出してください。
2. 製造所の配置図
  - 製造所の立地環境がわかるもの及び製造所全体の施設配置がわかるものを提出してください。
3. 製造所の構造設備の図面
  - 調査対象となる施設について必要な事項が記載された図面を用意してください。なお、関係する試験検査施設や動物飼育舎等関連施設についても含めてください。  
人・資材等の各種動線、施設内の環境管理の区分、空間差圧の状況をわかりやすく記載することとし、施設内の環境管理の区分については、空調の系統の区別についても記載してください。



## 別添1：定期調査に必要とする資料

### 4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

- 責任者の会社内の職責及び氏名を記載してください。製造所以外の品質保証部門が関与する場合は、その関連がわかるように記載してください。

### 5. GMP文書体系

- GMPに関係する文書がどのような体系にて管理されているのかがわかるように題名、文書番号等で整理し、その体系がわかるリスト等で説明したものを用意してください。

# 別添1：定期調査に必要とする資料

## 6. 製造工程に関する資料

- 当該品目に係る基準書又は手順書の写し(例えば製造所で実際に運用している製造指図書原本、製造記録、試験記録及び製造・試験検査の手順書の写し等)の該当部分等を提出してください。また、再加工、再処理の工程が決められているものは、それらについても記載してください。

### (1) 代表品目に係る製造工程のフロー図及び製造方法の詳細に関する資料

- 製造所の区分が複数ある場合は、区分ごとに1品目を代表品目として選定してください。

### (2) 代表品目に係る工程内試験検査項目及び工程管理値に関する資料

### (3) 代表品目に係る中間製品並びに製品の規格及び試験方法に関する資料

- 承認規格と自社規格の区分を明記してください。

### (4) 原料の受入試験内容及び規格に関する資料

- 原薬等登録原簿(MF)で規格を設定した原料又は承認申請書の「成分及び分量又は本質」欄に記載した原料について提出してください。

## 別添1：定期調査に必要とする資料

7. バリデーションの実施状況がわかる資料
  - 平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号、第3章第4バリデーション基準の別紙3-4-2を参照してください。
8. 製造実績あるいは年間予定ロット数
9. 製造所からの出荷に関する手順に関する資料
  - 製造所からの出荷判定の責任者の規定がされた文書の提出も含めてください。

## 別添1：定期調査に必要とする資料

### 10. 逸脱管理手順及び実績に関する資料

- 実績に関する資料とは、申請品目関連で申請の日から過去2年以内に行った逸脱管理に関する記録を提出してください。

### 11. 変更管理手順及び実績に関する資料

- 実績に関する資料とは、申請品目関連で申請の日から過去2年以内に行った変更管理に関する記録を提出してください。

### 12. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

- 生物由来原料基準の対象となる原料がない場合には、その旨を記載してください。

### 13. (サイトマスターファイル)

## 別添1:その他の留意事項

1. 上記は標準的なものであり、品目や対象工程により要求資料が変更になる場合があります。実際には調査員の照会に従ってください。
2. 外国語の資料が大部に及ぶ場合、概要を日本語により作成することで差し支えありません。
3. 資料について、**製造業者等から直接、総合機構に提出することも可能**です。
4. 過去2年以内に機構の調査(書面調査を含む。)を受けており、同様の資料を提示済の場合は、前回提出以降の変更があったもののみの提出で可能です。その場合、前回提出日を記載のうえ、提出してください。

## 別添1:その他の留意事項

5. PIC/Sに示されている様式等に従ったサイトマスターファイル(概要は日本語訳を添付すること。)が提出され、2~5、9~11の記載が含まれる場合についてはこれらの提出は不要です。

ここで、PIC/Sとは  
Pharmaceutical Inspection Convention and  
Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme  
のことで“製薬業界の監査に関する協力の枠組みを定める  
協定”のことです。

詳細は<http://www.picscheme.org/>を参照してください。

## GMP実地調査の流れ

- 日程調整、調査員の決定
- 実施通知、事務連絡の発出(調査員)
- 事前資料入手
- GMP調査(通常2名で実施)
- 指摘事項の発出
- 指摘の回答・確認・評価
- 結果通知の起案・決裁
- 結果通知の発出

# 実地調査日程例

(1日目:午前)

1. 開始ミーティング
  - ・挨拶、調査目的の説明
  - ・調査スケジュールの確認
2. 施設の概要説明

(1日目:午後)

3. プラントツアー(1)
  - ・保管区域
  - ・製造区域
  - ・製造支援システム
4. ラップアップミーティング



## (続 き)

(2日目:午前)

5. プラントツアー(2)

- 品質管理区域

6. 書類監査(1)

(1) 管理監督

- GMP組織、主な人の職責
- 文書管理
- 基準書・手順書類

(2日目:午後)

(続き)

- 苦情、品質情報、回収、逸脱処理、変更管理、教育訓練、試験検査、出荷、自己点検  
手順書・記録等

7. ラップアップミーティング

(続 き)

(3日目:午前)

8. 書類監査(2)

(2) 構造設備

- ・建物、製造機器、ユーティリティの日常点検
- ・定期点検・キャリブレーション等の手順・記録等

(3) 原料・資材

- ・原材料受入れ、試験待ちの間の管理
- ・サンプリング、出庫管理の手順等

## (続 き)

(3日目:午後)

(4)製造

- ・製品標準書、製造指図書・記録書
- ・バリデーション関連文書・記録等

(5)包装及び表示

- ・包装・表示材料の管理

(6)試験検査

- ・原材料受入試験関連文書・記録
- ・製品試験関連文書・記録
- ・試験機器の日常点検・定期点検・キャリブレーション手順書・記録等

9. 調査員まとめ

10. クロージングミーティング

## 製造所のシステム評価

1. 管理監督サブシステム
2. 構造設備サブシステム
3. 製品原料資材保管等サブシステム
4. 製造サブシステム
5. 包装表示サブシステム
6. 試験検査サブシステム

## 1.管理監督サブシステムに関する主な項目

- 組織
- 製品標準書
- 文書管理
- 出荷管理
- 変更管理
- 逸脱管理
- 品質情報・品質不良
- 自己点検
- 回収処理
- GMP教育訓練 等

## 2.構造設備サブシステムに関する主な項目

- ・建物及び施設管理
- ・製造設備及びユーティリティの適格性評価
- ・設備・機器管理(保守)
- ・図面管理
- ・コンピュータ管理
- ・校正
- ・製造用水管理
- ・空調管理
- ・衛生管理
- ・防虫・防そ管理等

### 3.製品原料資材保管等サブシステムに関する主な項目

- 製品原材料入出庫管理
- 区分保管管理
- 表示管理
- 不合格品管理
- 施設及び設備の適格性評価
- 衛生管理
- 保管環境管理
- 防虫・防鼠管理
- 校正
- 教育訓練等

## 4.製造サブシステムに関する主な項目

- ・製造管理手順書・記録書
- ・製造指図書・記録書管理
- ・製造区域入退出管理
- ・作業服管理
- ・工程管理
- ・製造設備・機器管理
- ・校正
- ・清浄度区分
- ・衛生管理
- ・バリデーション
- ・防虫・防鼠管理
- ・教育訓練等



## 5.包装表示サブシステムに関する主な項目

- 表示材料管理
- 工程管理
- 汚染・混同防止
- 施設及び設備の適格性評価
- 設備・機器管理
- 校正
- 衛生管理
- 動線
- 作業環境管理
- 教育訓練等

## 6.試験検査サブシステムに関する主な項目

- ・品質管理手順書・記録書
- ・試験設備・試験機器管理
- ・サンプリング
- ・試薬・試液・標準品管理
- ・試験検査結果の判定・逸脱(OOS)管理
- ・校正
- ・参考品管理
- ・安定性試験
- ・教育訓練
- ・試験室環境管理等

## 日本のGMP関連規定への理解 (製造販売業者などへのお願い)

- 製造所が日本のGMP関連規定(GMP省令、薬局等構造設備規則、GQP省令、製品回収通知など)を理解していない。
  - GMP省令、薬局等構造設備規則及びGQP省令は英語版もあるので情報として製造所に提供すること。
  - 薬食発第0331021号局長通知(平成17年3月31日)「医薬品等の回収について」の内容を製造所に把握させること。

## PMDAによるGMP調査スタンス

- PMDAのミッションである、より有効で、より安全な医薬品を、より早く患者に届けること。
  - 医薬品と医療そのもののベネフィットの最大化、リスクの最小化、コストの最適化の3つのバランスがキーワードとして調査を実施しています。

## 5. PMDAのホームページの紹介 (GMP調査関連)

---

http://www.pmda.go.jp/english/service/ministerial.html

GQP  
省令  
(英文)

GMP  
省令  
(英文)

QMS  
省令  
(英文)

構造設  
備規則  
(英文)

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan

Contact | Access | Links | Site Map | Search [GO]

Home > Services of PMDA > Drug and Medical Device Reviews > Regulations and Procedures > Ministerial Ordinances

### Ministerial Ordinances

- ▶ [Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices \(Tentative Translation :as of September 9,2005\) \[GQP\] \(PDF\)](#)
- ▶ [Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs \(Tentative Translation :as of September 9,2005\) \[GMP\] \(PDF\)](#)
- ▶ [Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In-vitro Diagnostic Reagents \(Tentative Translation :as of September 9,2005\) \[QMS\] \(PDF\)](#)
- ▶ [Regulations for Buildings and Facilities of Pharmacies, etc. \(Tentative Translation :as of September 9,2005\) \(PDF\)](#)

## 外国製造業者に対するGMP適合性調査の解説(日本文)

PMDAの紹介

情報公開

PMDAの業務

承認審査業務

安全対策業務

健康被害救済業務

健康被害救済制度

採用情報

調達情報

パブリックコメント

ICH情報

ご意見・ご要望

お問い合わせ

リンク集

サイトポリシー

サイトマップ

ホーム

医薬品医療機器情報提供 ホームページ (安全対策関連情報等)

日本薬局方・医療機器基準等 情報提供ホームページ

医薬品 | 医薬部外品 | 医薬品医療機器総合機構 | 外国製造業者の認定等 | 原薬等登録原簿(GMP適合性調査) | 新医薬品、新医療機器承認品目一覧 | 研修会・講習会・説明会・セミナー等 | 申請ソフト等に関するQ&A

平成20年9月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理

### 外国製造業者に対する医薬品(原薬を含む。)GMP適合性調査について (外国製造業者向け概要説明用)

医薬品の外国製造業者に対するGMP適合性調査とは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。)が、当該製造所における製造管理及び品質管理の方法について、日本国のGMP(「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」:平成16年厚生労働省令第179号)に適合しているかどうかを調査する事であり、GMPに適合していることが製造販売承認の承認要件となる。

GMP適合性調査には①新規の製造販売承認申請時又は承認された事項の一部変更に係る承認申請時において行う調査と、②製造販売承認の取得後5年を経るごとに行う調査がある。医療用医薬品の場合には、製剤、原薬、原薬中間体の製造所その他、包装・表示・保管施設、外部試験検査機関もGMP調査の対象となるが、一部変更承認を受けようとするときにおいて、当該一部変更承認が用法・用量、効能もしくは効果の追加、変更又は削除等、製造管理又は品質管理の方法に影響を与えない場合は、GMP適合性調査を受けることを要しない。その他、一般用医薬品の製剤はGMP適合性調査の対象となるが、一般用医薬品の原薬(ただし、薬品に該当するものは除く)はGMP適合性調査の対象とならない。

外国製造所のGMP適合性調査は、製造販売承認申請を行う製造販売業者、又は外国特例承認を取得しようとするものが選任した選任製造販売業者が総合機構に対して調査申請を行う。

GMP適合性調査申請後、総合機構の求めに応じて、「適合性調査に係る品目の製造管理及び品質管理に関する資料」及び「適合性調査に係る製造所の製造管理及び品質管理に関する資料」を提出しなければならない。資料の詳細は5.外国製造業者が用意する調査申請時の添付資料を参照の事。

外国製造所に係る申請であっても、申請書及び添付資料は原則として日本語により作成すること。なお、添付資料に限り、原文が外国語の資料が大部に及ぶ場においては、主たる概要のみを日本語により作成することで差し支えない。

### 2. GMP適合性調査の対象となる医薬品の範囲

次の a. ~ g. を除く医薬品及びその原薬(ただし、一般用医薬品の原薬はGMP適合性調査を受けることを要しない。)

- a. 専らねずみ、ハエ、蚊、のみその他これらに類する生物の駆除又は防止のために使用されることが目的とされている医薬品のうち、人の身体に直接使用されることのないもの。

**外国製造業者に対するGMP適合性調査の解説(英文)**

Tentative translation (September 1, 2008)

September 1, 2008

Office of Compliance and Standards  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

**GMP Compliance Inspection concerning Pharmaceuticals (including APIs)  
of Foreign Manufacturers  
(Overview Guidance for Foreign Manufacturers)**

GMP Compliance Inspection concerning Pharmaceuticals of Foreign Manufacturers is a inspection on the compliance of manufacturing control and quality control methods at the relevant manufacturing sites with Japanese GMP (“Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs”, Ordinance of Ministry of Health, Labour and Welfare, No. 179, 2004), conducted by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (hereinafter “PMDA”). GMP compliance is a requirement for marketing approval.

ページ  
注釈 添付ファイル



## 6. 外国製造業者認定申請時の留意事項

---

## 認定申請上の留意点(1)

- 日本国内の複数の製造販売会社と取引を行う場合であっても、認定番号は1つのみになりますので、同一の申請者(製造所)から複数の認定申請(重複申請)を行うことのないように。
  - 複数の認定を取得(重複取得)していたことが判明した場合、申請者の判断で1つ以外の認定は取下げて頂いています。

## 認定申請上の留意点(2)

- 原薬などを保管する倉庫においても認定が必要になります。
  - 包装・表示・保管区分(生物区分及び放射性区分以外)を取得して下さい。

## 認定申請上の留意点(3)

- 包装・表示・保管区分の追加取得が必要になります。
  - 医薬品一般区分のみ有する製造所が無菌製品を新たに保管する場合。
  - 無菌区分のみ有する製造所が医薬品一般区分の製品を新たに保管する場合。

## 認定書面調査時の提出資料(主な照会1)

- 構造設備の概要一覧表「製造所の概要」の「製造所付近略図」  
→ 周囲の状況が分かるもので、航空写真などでも可。
- 構造設備の概要一覧表「製造所の概要」の「製造所敷地内の建物の配置図」  
→ 当該製造所と同一敷地内にある建物はすべて記載すること。
- 構造設備の概要一覧表「作業所」の「廃水及び廃棄物を処理する設備」  
→ 廃水及び廃棄物の処理方法の概要について説明すること。  
→ 廃水及び廃棄物を処理する設備がない場合、当該製造所で発生する廃水及び廃棄物の一次保管方法について説明すること。

## 認定書面調査時の提出資料(主な照会2)

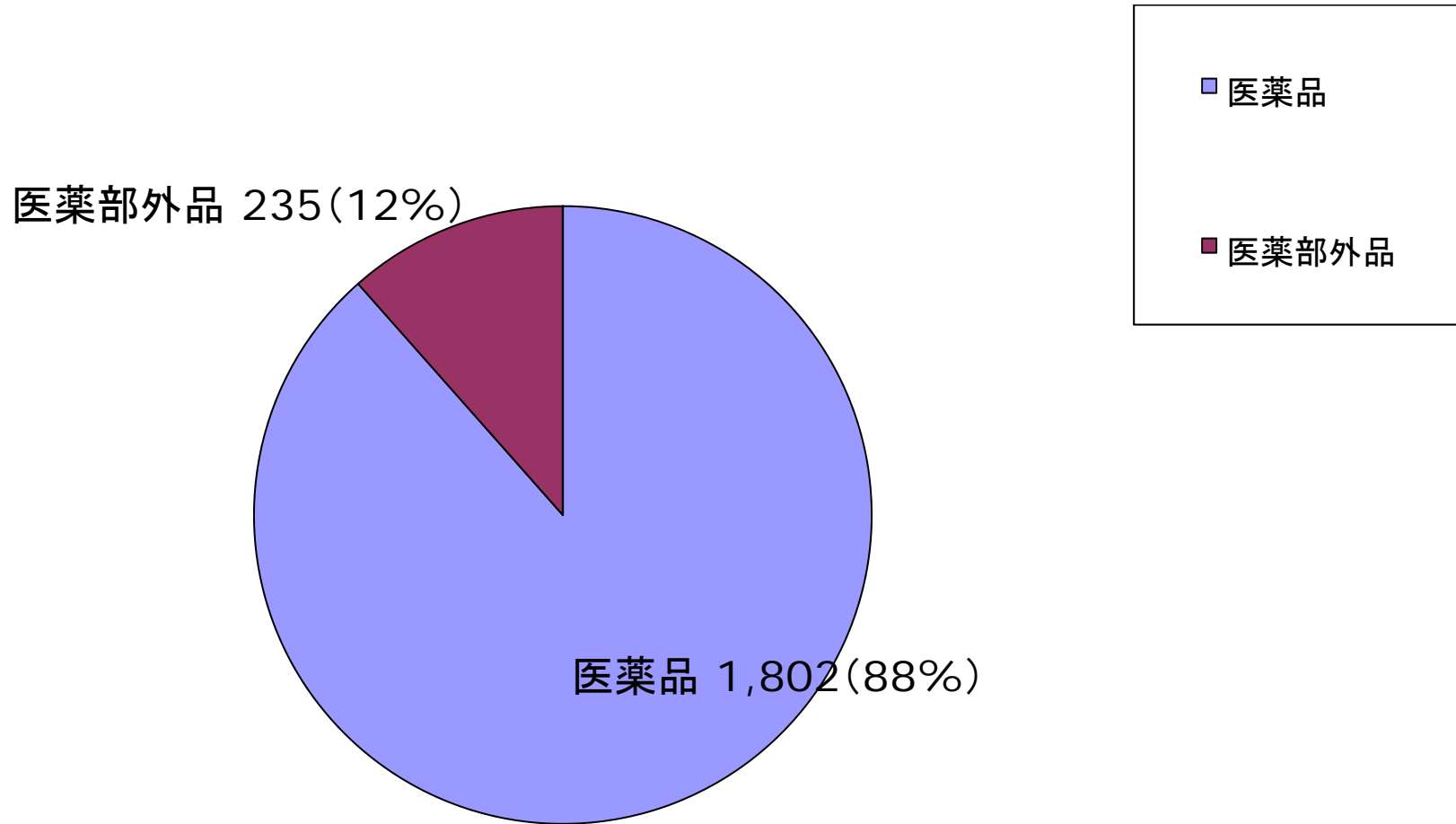
- 製造工程
  - 製造工程は当該製造所で実施されている工程、例えば、精製工程後の容器充填工程あるいは包装工程等、すべて記載すること。
  - 製造工程がどの作業室で行われているか確認できるよう、例えば、製造工程フロー図に作業室名等を併記する等、当該品目が取り扱われる作業室が特定できるようにすること。
- 構造設備の概要一覧表の「試験検査設備」
  - 他の試験検査機関等を利用する場合、当該製造業者の他の試験検査機関以外の他の試験検査機関を利用する場合は、その利用関係を証する書面(契約書の写しなど)を提出すること。

## 認定書面調査時の提出資料(主な照会3)

- 薬局等構造設備規則第8条への対応状況
  - 特定生物由来製品等の製造所である場合、構造設備の概要一覧表による記載の他に、薬局等構造設備規則第8条に規定する事項についてそれぞれ具体的に記載すること。
- 薬事法施行規則第三十五条第2項第6号への対応
  - 薬事法施行規則第三十五条第2項第6号に規定する当該外国製造業者が存する国が医薬品等の製造販売業の許可、製造業の許可、製造販売の承認若しくは製造販売の認証の制度又はこれに相当する制度を有する場合においては、当該国の政府機関等が発行する当該制度に係る許可証等の写しを提出すること。なお、当該許可証などが存在しない場合は、登記簿の写し等当該製造所の存在が証明できるものを提出すること。。

# 外国製造業者認定状況

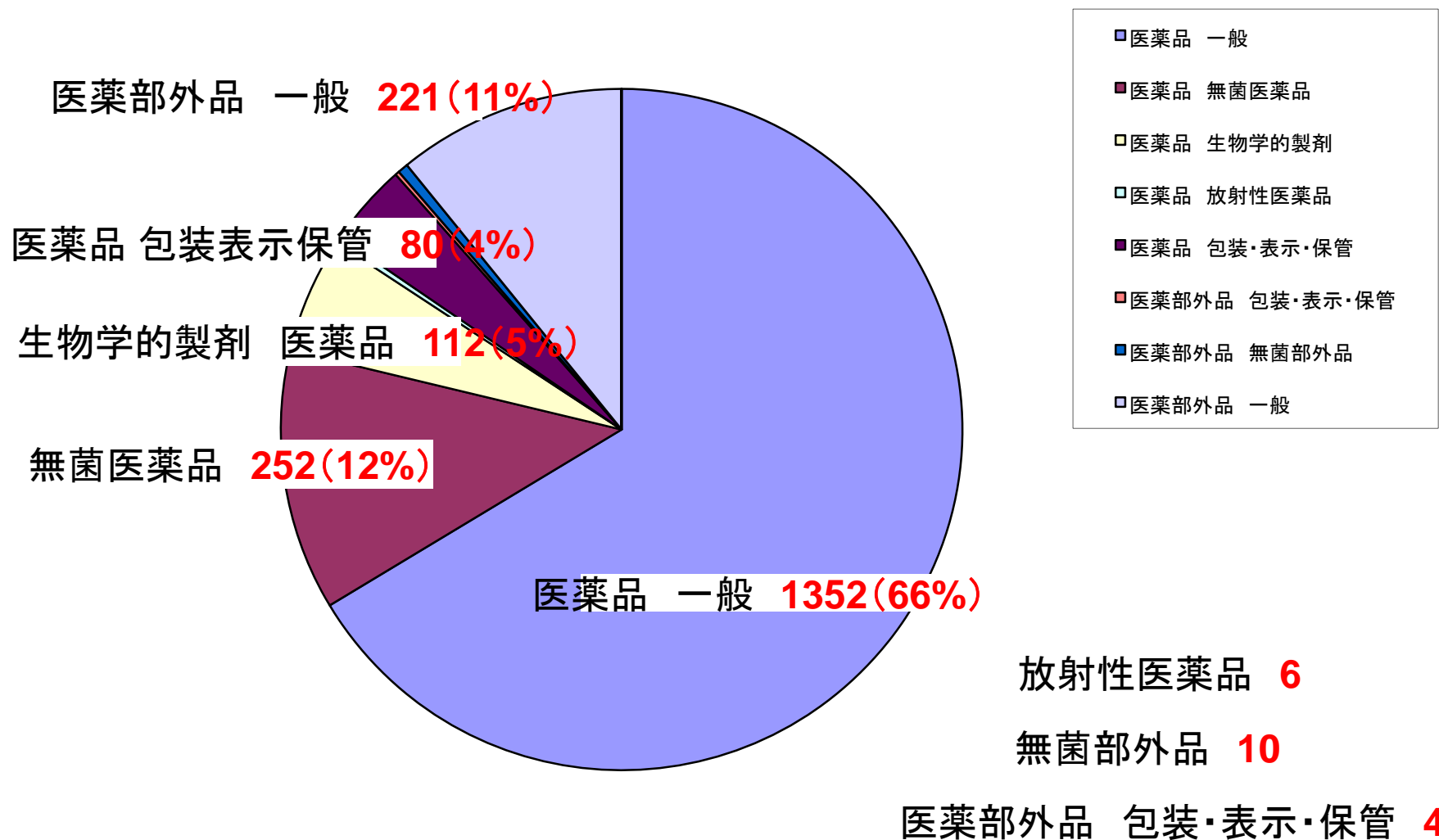
(2010年5月1日現在 2,037件)



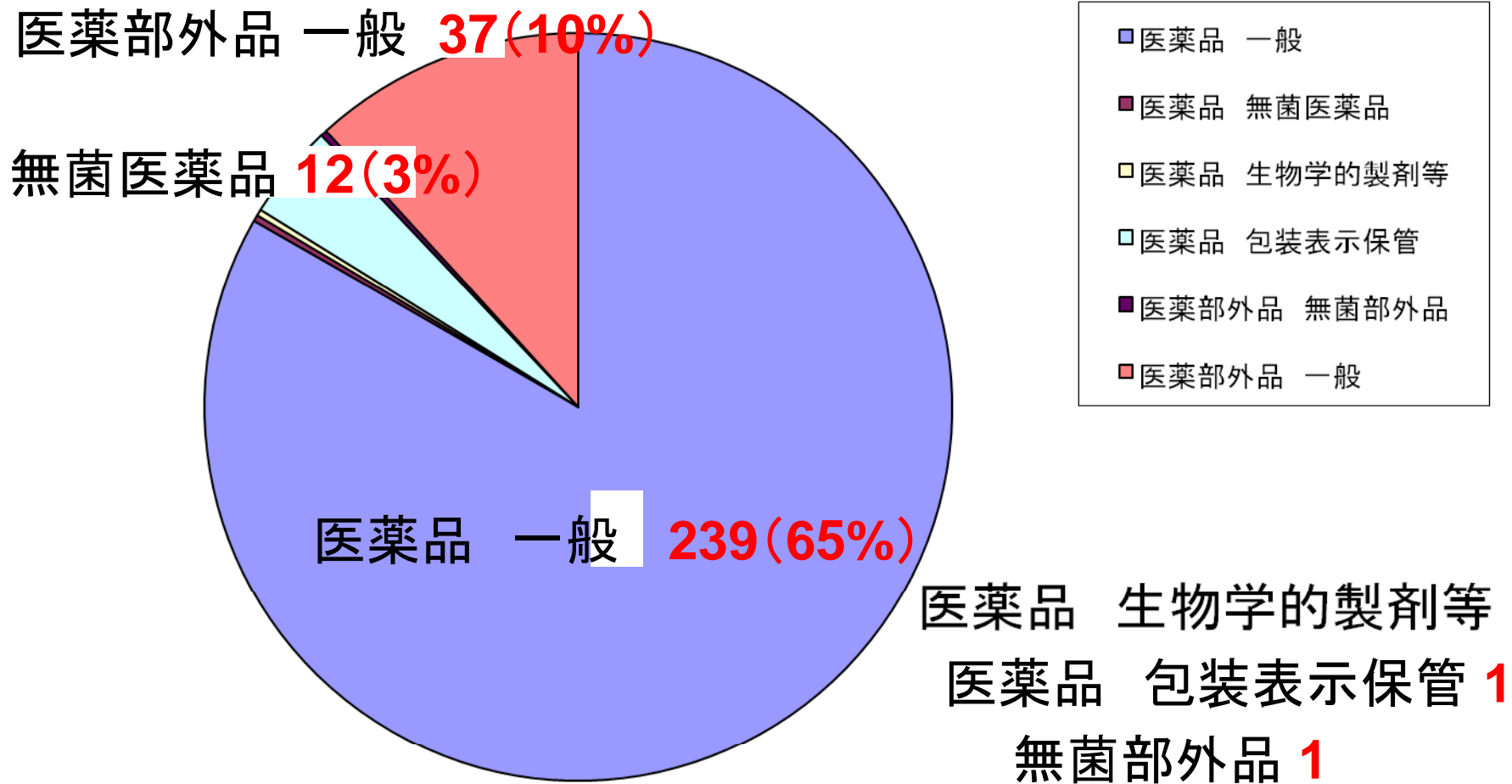


# 外国製造業者の認定状況(認定区分別)

(2010年5月1日現在 2,037件)



# 中華人民共和国における外国製造業者の 認定状況(2010年5月1日現在365件)



## 7. PMDAのホームページの紹介 (認定申請関連)

---

http://www.pmda.go.jp/english/service/ministerial.html

GQP  
省令  
(英文)

GMP  
省令  
(英文)

QMS  
省令  
(英文)

構造設備規則  
(英文)

**Pmda** Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan  
Font size (-) (+)  
Contact | Access | Links | Site Map | Search [GO]  
Home > Services of PMDA > Drug and Medical Device Reviews > Regulations and Procedures > Ministerial Ordinances

### Ministerial Ordinances

- Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices (Tentative Translation :as of September 9,2005) [GQP] (PDF)
- Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs (Tentative Translation :as of September 9,2005) [GMP] (PDF)
- Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In-vitro Diagnostic Reagents (Tentative Translation :as of September 9,2005) [QMS] (PDF)
- Regulations for Buildings and Facilities of Pharmacies, etc. (Tentative Translation :as of September 9,2005) (PDF)

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/foreign/gaikokuseizounintei.htm

ホーム > PMDAの業務 > 承認審査業務 > 承認審査業務情報 > 外国製造業者の認定等 > 外国製造業者認定番号の公表

- PMDAの紹介
- 情報公開
- PMDAの業務
  - 承認審査業務
  - 安全対策業務
  - 健康被害救済業務
- 健康被害救済制度
- 採用情報
- 調達情報
- パブリックコメント
- ICH情報

医薬品 | 医薬部外品・化粧品 | 医療機器 | 体外診断用医薬品 | 機構来訪予定の皆様へ  
外国製造業者の認定等 | 原薬等登録原簿(MF)について | 輸出証明 | 治験関連情報 | 新  
しい

外国製造業者の認定番号  
等の一覧表を公表

### 外国製造業者認定番号の公表

薬事法第13条の3の規定に基づく医薬品・医療機器等外国製造業者の認定番号の更新を受けている外国製造業者を以下のとおり公表します。  
なお、公表は作成日現在までの認定、更新、区分追加又は変更、廃止届の処理が終了しているものであり、認定や製造販売承認申請等に当たっては  
都度、本邦に医薬品、医療機器等を輸入する製造販売業者等において直接当該外国製造業者に認定状況等を確認するようお願いいたします。

- 認定外国製造業者リスト(H21.5.12現在)(PDF形式)
- 認定外国製造業者リスト(H21.5.12現在)(Excel形式)  
※ZIP形式で圧縮していますので、解凍してご利用ください。

### 本件に関する問い合わせ先

厚生労働省医薬食品局 審査管理課  
電話:03-5253-1111(代)

- 医薬品、医薬部外品 (内線)2742
- 医療機器・体外診断薬 (内線)2786

※ 公表一覧の総合機構HP掲載については、平成18年4月26日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡(PDF形式)に基づき依頼され、掲載しています。

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/foreign/gaikokuseizou.html

外国製造業者の認定申請について | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 - Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(A) ツール(T) ヘルプ(H)

戻る 検索 お気に入り

独立行政法人  
**pmda** 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

文字サイズ変更  
サイト内検索

ホーム > PMDAの業務 > 承認審査業務 > 承認審査業務情報 > 外国製造業者の認定等 > 外国製造業者の認定申請の解説(日本語)

**外国製造業者の認定申請の解説(日本語)**

医薬品 | 医薬部外品・化粧品 | 医療機器 | 体外診断用医薬品  
外国製造業者の認定等 | 原薬承認申請について

## 外国製造業者の認定申請について

### 1. 認定とは

外国において日本に輸出される医薬品、医療機器又は医薬部外品を製造しようとする者を外国製造業者といい、国内製造業者の許可と同様に、外国製造業者等は、薬事法第13条の3による認定を受けていることが当該医薬品等の製造販売承認の要件となっています。ただし、平成17年4月1日の時点で、日本に輸出されている品等の外国製造業者から当該品目を輸入する旧薬事法の輸入販売業者の許可の残存期間中は、当該外国製造業者について認定を受けたものとみなされます(「みなし認定の外国製造業者」という。)

また、日本に輸出される原薬のみを製造する外国製造業者も認定が必要です。

外国製造業者の認定権限者は厚生労働大臣であり、認定のための外国製造所の構造設備の調査は機構が行います。認定は、区分に従って、製造所ごとにされます。→ [認定の区分](#)

なお、認定申請に先立ち、当該外国製造業者及び製造所の業者コードの登録が必要です。→ 詳しくは、本ホームページ内「承認審査業務情報」の「[医薬品](#)」「[部外品](#)」「[医療機器](#)」「[体外診断用医薬品](#)」の各項目の「製造販売手順について(PDF形式)」欄中の<業者コードの取得について>を参照してください。

### 2. 認定申請について

#### (1) 提出

薬事法施行規則の様式第181による認定申請書(厚生労働大臣宛て)正副2通及び薬事法施行規則の様式第16(2)による認定調査申請書(機構理事長宛て)の審査業務部業務第二課へ提出します。→ [申請書の作成例\(PDF形式\)](#)

外国製造業者の認定の手続きについては、当該外国製造業者の製造する医薬品、医療機器等の製造販売業者等が代行することができますが、申請者はあくまで外国製造業者になります。また、認定の有効期間である5年ごとに、更新を受ける必要があります。なお、更新の具体的な手続きは下記(4)を参照して下さい。

機構に対する認定調査申請手数料は、実地調査か書面調査かによって、その金額が異なりますが、原則として、外国製造業者認定に係る外国製造所の構造設備調査のためだけに実地調査を行うことは予定していませんので、調査申請に際しては書面調査の手数料の振り込みをお願いします。→ [各種審査等手数料について](#)

認定に必要な標準的事務処理期間としては明記されたものではありませんが、国内の大臣許可製造所に対する許可について、申請から許可までの事務処理期間を概ね5か月程度としていることから、外国製造業者の認定についても、申請から5ヶ月程度を目安として下さい。

なお、新規に認定を取得する場合であって、同時に2以上の区分を1つの申請で申請することはできませんので、1つの区分の認定申請と同時に区分追加の申請(下記(3)参照)を提出して下さい。

ご意見・ご要望  
お問い合わせ  
リンク集  
サイトポリシー  
サイトマップ  
ホーム

医薬品医療機器情報提供  
ホームページ  
(安全対策関連情報等)

日本薬局方・医療機器基準等  
情報提供ホームページ

外国製造業者の認定申請の解説(英文)

## Application for Accreditation of Foreign Manufacturers

*(This English document is only for reference purpose. In case of any discrepancy, the Japanese text shall prevail. For further information, please contact Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) or PMDA.)*

### 1. What is Accreditation of Foreign Manufacturers?

A foreign manufacturer (a person/a company) intending to manufacture drugs, quasi-drugs, or medical devices in foreign countries and export them to Japan, is required to be accredited by the Minister of Health, Labour, and Welfare as an "Accredited Foreign Manufacturer", specified in Article 13-3 of PAL, in the same way that a Japanese manufacturer is licensed. The person or the company who intends to apply for the accreditation is hereinafter referred to as an "Applicant".

However, a foreign manufacturer of the drug or medical device, etc. whose marketing approval holder has an effective importation license granted under the old PAI as of April

# 最後に

---



# 品質管理部の第2期中期計画抜粋

(平成21年度～25年度)

## GMP/QMS調査の円滑な実施

- ・GMP/QMS調査の効率的な在り方について、検討・実施する。
- ・GMP/QMS調査については、平成25年度までに、以下のとおり、リスク等を勘案して、**一定の頻度で実地調査を実施できる体制を構築する。**
  - ①厚生労働大臣許可施設は、概ね2年に一度
  - ②都道府県知事許可施設(機構調査品目の製造施設に限る。)は、概ね5年に一度
  - ③国外の施設(機構調査品目の製造施設に限る。また、MRA等の対象品目の製造施設を除く。)は、過去の調査歴等を踏まえ、適切に実施。
- ・**アジア等の海外の製造所に対する実地調査を積極的に実施する。**
- ・審査の担当者をGMP/QMS調査チームに組み入れるとともに、GMP/QMS調査の担当者を審査チームに組み入れることにより、調査及び審査の連携を推進し、それぞれの質を高める。

ご清聴ありがとうございました。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
品質管理部

TEL; +81-3-3506-9446

FAX; +81-3-3506-9465

Home page; <http://www.pmda.go.jp/>