

GMP適合性調査申請について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部

平成21年7月1日 現在

GMP関連の申請窓口

- GMP適合性調査申請
 - GMP調査主体(総合機構、都道府県)
- 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、総合機構へ): 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
 - 総合機構: 認定申請と同時

* 総合機構の申請窓口は、新霞が関ビル6階「審査業務部」へ

総合機構で行う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

(* 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

GMP適合性調査の流れ

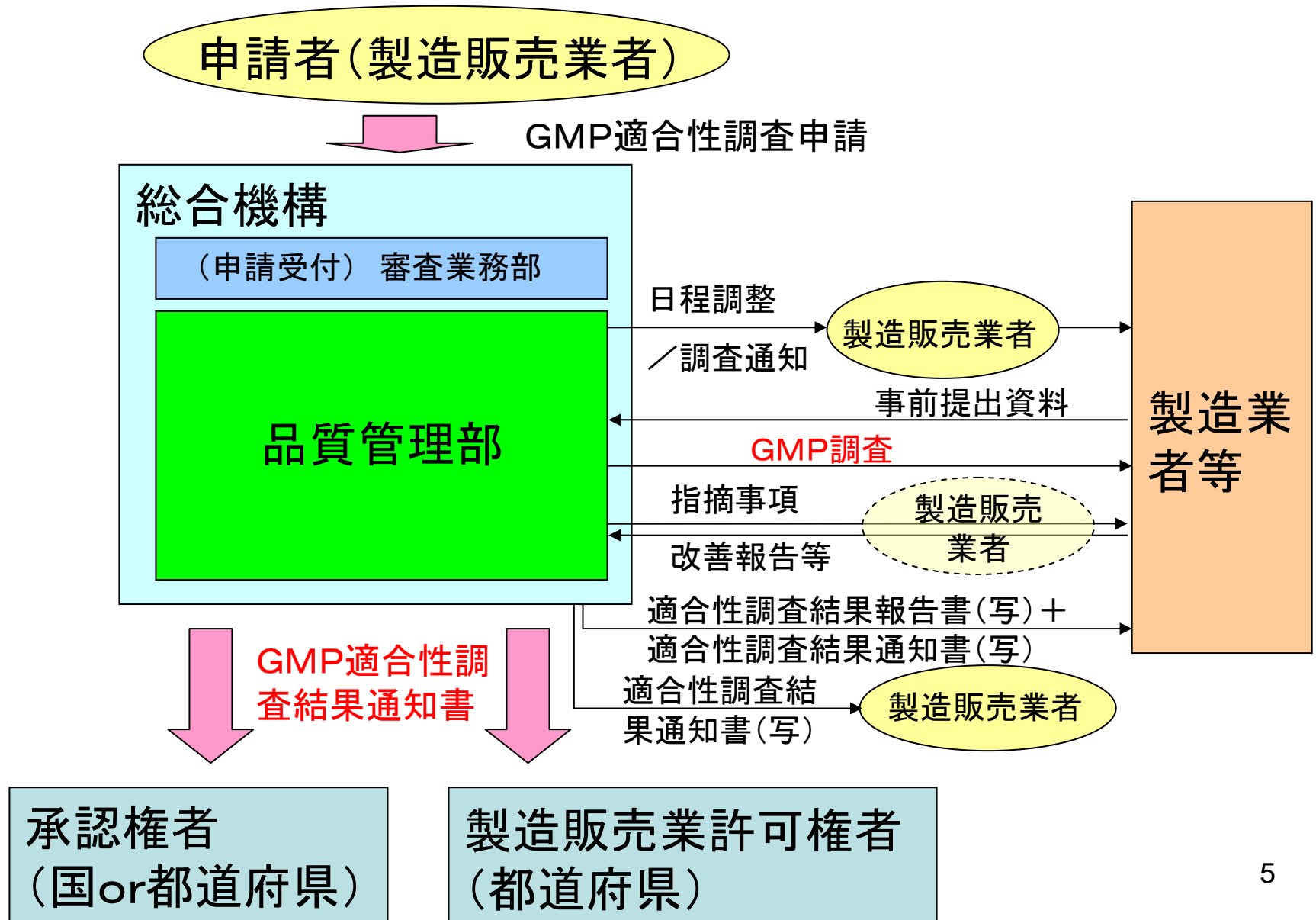
(実地調査)

- 1 申請書の受理、添付資料等を含めた内容確認
- 2 日程調整
- 3 調査日程の通知(実施通知)、及び事前資料(調査用資料)の要求(事務連絡)
- 4 GMP実地調査
- 5 (不備等がある場合)不備等の指摘(指摘事項の通知)
- 6 改善計画、改善報告の検証等(改善報告書又は改善計画書)
- 7 調査結果通知、調査結果報告書等の写し送付

(書面調査)

- 1 申請書の受理、添付資料等を含めた内容確認
- 2 書面調査資料の要求(添付されていない場合に照会事項として要求)
- 3 (必要な場合)照会、差換え指示 等
- 4 調査結果通知、写しの送付

総合機構におけるGMP実地調査の流れ



GMP適合性調査申請にあたっての 添付資料について

【施行規則第50条第2項】

- ・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
- ・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

調査申請時の添付資料について

平成17年3月30日薬食監麻発第0300001号通知の記の第1章第3 9 参照

(1)承認申請時、一変時、輸出届けに伴う調査

ア.申請の日から過去2年間に実施されたGMP適合性調査結果
通知書又は調査報告書の写し

イ.(外国製造所の場合)

- ・(MRA、MOU対象品目)相手国等の適合性証明書又はGMP調査報告書の写し等
- ・WHO証明書
- ・その国の当局による適合性証明書 等

ウ.申請品目の製造販売承認申請書(輸出用医薬品の届出書)
の写し

エ. その他、適合性調査権者が必要とする資料

調査申請時の添付資料について

(2) 5年毎の更新に伴う調査

- ①申請の日から過去2年間に実施されたGMP適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し
- ②(外国製造所の場合)
 - ・(MRA、MOU対象品目)相手国等の適合性証明書又はGMP調査報告書の写し等
 - ・WHO証明書
 - ・その国の当局による適合性証明書 等
- ③製造販売承認書、添付資料の写し
- ④過去5年間の一変承認書の写し
- ⑤過去5年間の軽微な変更届書の写し
- ⑥(代表品を選定する場合)同時に申請した品目に係る作業所、作業室、区域、設備等ごとに分類し、その分類ごとに代表的な製品を選定し、その分類及び選定の根拠を示した資料
- ⑦過去5年間の申請品目に係る回収の有無(有の場合はその概要)
- ⑧宣誓書(様式あり)
- ⑨その他、適合性調査権者が必要とする資料

提出資料

(新規承認申請等の実地及び書面調査時)

- 製造所概要(様式あり)
- 工場配置図(立地環境、施設の配置がわかるもの)
- 製造所の構造設備の平面図(人・資材等の各種動線、環境管理の区分、室間差圧の状況がそれぞれ明らかなもの)
- GMP組織図、品質保証体制に関する資料
- GMP文書体系図
- 製造工程に関する資料
 - ① 申請品目に係る製造工程のフロー図
 - ② 工程内試験検査項目及び工程管理値
 - ③ 中間製品及び製品の規格及び試験方法
 - ④ 原料の受入試験内容及び規格がわかる資料

(続き)

- バリデーシヨンの実施状況がわかる資料
(バリデーシヨンのマスタープラン等)
- バリデーシヨン結果の概要
 - ① 実生産規模における3ロットのバリデーシヨンに関する記録
 - ② 洗浄バリデーシヨンに関する記録
- 逸脱管理手順及び実績
- 変更管理手順及び実績
- 製造所からの出荷に関する手順がわかる資料
- 生物由来原料基準への対応状況がわかる資料

適合性調査における留意点 (1)

- **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**
 - 事前に総合機構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。

適合性調査における留意点（2）

- **承認審査との関係**
 - 品質規格及び製造方法の審査の進捗を踏まえてGMP適合性調査申請を準備する必要あり。
- **製造販売承認には、承認申請書に記載の全ての施設に対するGMP適合性調査の終了が必要**
 - 保管のみを行う施設も含め、申請漏れがないように。製造所により調査主体にも注意。
- **GMP適合性調査申請の窓口**
 - **GMP調査主体**（製造品目、製造施設により総合機構又は都道府県）
- **承認書の記載整備内容**
 - 承認書の記載整備は、みなしの許可の更新日までに提出することになっているが、更新のためのGMP適合性調査時には、少なくともその原案を提示すること。

適合性調査における留意点（3）

- **GMP適合性調査を受ける体制の整備**
 - 申請されてもGMP適合性調査に対応できない場合は、承認時期に影響を及ぼす可能性あり。
 - **実生産規模のバリデーション**
 - 原則、GMP適合性調査までに3ロット実施すること。なお、適合性調査申請までに終了していることが望ましい。
 - **一変申請か軽微変更届でよいかの判断**
 - 一変申請か軽微変更届でよいかの判断は、審査部門で実施。疑義がある場合は、簡易相談を活用されたい。
- * その他、変更管理、逸脱管理等、新たに基準に明記された事項についても適切な対応をとること。

適合性調査における留意点 (4)

- 新規承認、一変時の調査申請書には承認申請のシステム受付番号を必ず記載すること。

例；

【申請品目】

【名称】

【一般的名称】:XXXXXXXXXX

【販売名】:キコウヤク

【調査対象品目の別】:3(一般医薬品・医薬部外品・医療機器)

【承認申請受付番号又は承認番号】

【システム受付番号】:[512190XXXXXXXX](#)

【承認申請年月日又は承認年月日】:2191201

適合性調査における留意点 (5)

○一部変更事項承認申請に伴う調査申請書の品目の「承認申請年月日又は承認年月日」の記載にあたっては、

一部変更承認申請の申請年月日を記載すること。

くれぐれも、当該品目の承認年月日を記載しないようにしてください。

→ 調査申請書の差換えが必要となる。

適合性調査における留意点（6）

- 更新の調査申請の場合、申請書の備考欄に当該施設の更新期限を記載すること。

例；

【備考】

【調査を受けようとする施設の別】:01製造所

【その他備考】

更新の期限：平成20年9月30日

- その他、備考欄には原薬の一括、外国製造所の一括、迅速通知による製造所変更等、なるべく申請内容が分かるような記載をすること。

適合性調査における留意点（7）

1. 審査の状況から承認の時期が見えてきた場合、なるべく早く調査の日程調整を行いたいので、品質管理部まで連絡すること。
2. 適合性調査の提出資料のうち、MFに関係する資料等で申請者（製造販売業者）を介したくない場合、直接、製造所や代行者から品質管理部に郵送可能である。その場合、事前に担当者にどの申請に係るものか連絡すること。

実地調査と書面調査

- GMP適合性調査は**実地調査が基本**。しかし、人的制約もあることから、製品のリスクに応じて実地調査を行う範囲を広げていく。なお、過去の調査結果等を加味して対象を決める。
- 更新等の定期的な調査関連
 - (例えば、)**生物学的製剤等、医療用医薬品等**
- 承認(一変)前調査
 - (例えば、)**新医薬品、生物学的製剤等、医療用医薬品等**

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」に基づき2004年5月運用開始

適合性証明書等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

適合性証明書等の提出により原則として書面調査

・ドイツ、スウェーデン、スイス、オーストラリア

実地調査の実際の流れ

- 1 原則、2人1組で実施
- 2 調査期間は、3日間程度を標準とする
- 3 実施通知は、調査の3～6週間前を目途に行う
- 4 事前資料は1～2週間前までに提出依頼
- 5 重点調査項目を決めて調査実施

* 海外実地調査も同じ手法で実施。

実地調査後の連絡等について

○ 指摘事項の発出

不備事項があった場合は、実地調査終了から約3週間以内に「指摘事項についての通知」を日本語文書で発出する。通常は製造所に直接連絡するが、海外製造所の場合は製造販売業者を通じて製造所に連絡することも可能である。

○ 指摘事項に対して講ずる措置についての回答

製造所は指摘事項に対して、概ね2週間以内に日本語文書で「改善報告書または改善計画書」を提出すること。提出書類の検証を行ない、改善が適切に実施された場合、あるいは改善の方向性が適切と考えられる場合は「適合」と判断する。

改善報告書作成上の注意点

- 1 適切な改善を行なった証拠として、写真や文書を提出すること。
- 2 試験検査やバリデーションを行なった場合には、その概要がわかる文書を提出すること。
- 3 作業手順書等を改訂した場合には、改訂箇所が確認できるコピーを提出すること。
- 4 改善の完了に時間を要する場合には、改善計画内容と完了予定時期を改善計画書として提出すること。また、改善完了後には速やかに改善完了報告書を提出すること。

→指導事項の内容によっては、改善計画書のみで結果を出せないこともあるので注意すること。

指導事項について

指導事項は薬食監麻発第0330001号(平成17年3月30日)に基づきランク分けし、通知している。

ランクA: 適合(指導事項として通知しない)

ランクB: 軽度の不備(製品の品質への影響はほとんど問題にならないが基準の運用上、完全を期すための改善が必要な場合)

ランクC: 中程度の不備(製品の品質への影響を否定できず、基準の運用上、改善が必要)

ランクD: 重度の不備(明らかに基準に抵触する場合)

注: 口頭指導(推奨事項を含む)内容については、調査対象製造所に送付される報告書(写し)を確認し、適宜、改善すること。

ランクDの指導事項について

重度の不備(D)の指導事項については薬食監麻第1130004号(平成17年11月30日)に従い、以下のように取り扱うため、注意すること。

重度の不備(D)は直ちに改善を行い詳細な改善結果報告を提出すること。指摘事項の交付日から15日以内に速やかな改善を行い、詳細な改善結果報告書を提出し確認を受けないときは「重度の不備」として確定する(15日以内に改善を行い確認を受けた場合であっても、不備の内容等により「重度の不備」として確定することがある。なお、既に該当の品目について自主回収に着手していたことをもって直ちに重度の不備の指摘が撤回されるものではないこと。