

事 務 連 絡

平成 22 年 10 月 25 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部

定期調査に係る医薬品適合性調査時の提出資料について

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。）では、みなし期間の経過措置の満了に向けた定期調査に際し、事務連絡「定期調査に係る医薬品適合性調査申請時の留意点について（平成 21 年 5 月 26 日付）」により関係各位のご協力を頂いてきたところです。

今般、経過措置期間が満了したことから、定期調査の調査申請時に提出して頂く資料について、下記のとおり見直しましたので、関係各位への周知、並びに、ご協力をお願いいたします。

なお、本事務連絡は、平成 23 年 1 月 1 日をもって施行し、平成 21 年 5 月 26 日付の上述の事務連絡「定期調査に係る医薬品適合性調査申請時の留意点について」を廃止いたします。

記

1. 医薬品適合性調査申請時の添付資料について

- (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。
- (2) 当該申請が二以上の品目を含む場合、代表とする品目について、GMP 課長通知に従い明確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。なお、代表品目が不適当と考えられる場合は、代表品目の変更をお願いすることがあります。

2 . その他

- (1) 定期調査に係る医薬品適合性調査は、製造品目、製造工程、製造所の状況等の情報のほか、上記提出資料内容を加味して書面による調査か実地による調査かの判断を行います。
- (2) 書面による調査と判断された申請において、別添 1 の調査資料の提出や調査員からの照会事項への対応が滞っている場合は早急に品質管理部に連絡をお願いいたします。

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 22 年 10 月 25 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

(1) 製造所の構造設備の図面

当該製造所の製造施設・設備機器について必要な事項（主要な装置の設置場所と装置の名称）が記載された図面を提出してください。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。また、人・資材等の各種動線、施設内の環境管理区分、室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。

さらに、次の場合には、人・資材等の各種動線、空調の系統の区別、室間差圧等の封じ込めの状況について明記してください。

ラクタム系抗生物質、ある種のステロイド類、細胞毒性のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等を当該製造所で製造している場合

原薬中間体製造所の場合でラクタム系抗生物質、ある種のステロイド類、細胞毒性のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等又は除草剤・殺虫剤などの強い毒性を有する物質等を当該製造所で製造している場合

(2) コンピュータ化システム

コンピュータ化システムを利用している場合には次の資料を提出してください。

GMP 上重要なコンピュータ化システムの名称とその用途を記載したリスト等
例えば、

システム名称：ERP、MES、LIMS、DCS など

使用用途：原材料・製品管理、試験管理、製造制御、出荷判定など

コンピュータ化システムバリデーションについて、製造所の簡潔な方針が分か

る資料

例えば、

「コンピュータ化システム管理規定」の要約、その内容が分かる資料であって、準拠しているガイドラインがわかり、手順書が整備されていることがわかるもの。

4. GMP 組織図、品質保証体制に関する資料

GMP 組織図及び品質保証体制に関する資料を提出してください。なお、GMP 責任者の会社内の職責及び氏名を記載してください。また、経営陣等、全社的な品質保証部門が関与する場合には、当該製造所の品質部門と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 に関係する文書一覧（文書の表題、文書番号等を含む）を提出してください。

6. 製造工程に関する資料

（1）製造工程の流れ図

調査対象品目（又は「代表品目」、以下同じ）の製造工程について、原料、中間体、中間製品、製品等を示し、工程パラメータ、溶媒、工程管理項目、規格等（デザインスペースに係る事項も含む）に関する事項を記載した流れ図を提出してください。なお、溶媒、母液、結晶等の再利用、再加工、再処理を行う手順となっている場合には、その旨を記載してください。

（2）製造に使用する水

調査対象品目の製造に使用する水について、次の資料を提出してください。

使用するすべての水の種類と規格

自社で製造用水の製造装置を持っている場合には、その流れ図及び日常管理（管理項目と規格値）が分かる手順書の写し、又はその概要がわかる資料

7. バリデーションの実施状況に関する資料

（1）定期調査の要件となるバリデーションに関する資料

前回調査日以降に行った製造を対象に、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 第 3 章/第 4 バリデーション基準に示されたバリデーションについて、次の資料を、調査対象品目について提出してください。なお、次の ~ の内容を含む年次レビューを実施している場合には年次レビ

ユーの提出に代えても差し支えありません。

変更時の再バリデーション

原料、資材、製造工程、及び構造設備等の変更時に実施したすべてのバリデーションの表題、実施時期及び結果を要約したリストなど。

定期的な再バリデーション

過去 2 年以内に実施された無菌化工程等のバリデーションについて、その実施頻度と結果を要約した資料。

工程管理の定期照査

製造工程における日常的な工程管理結果及び試験検査結果等の照査とその概要。なお、金属触媒、ICHQ3C(R3)のクラス 及びクラス に分類された溶媒を使用しており、規格又は工程管理の定期照査に含まれていない場合は、その残留について評価した結果を追加し提出してください。

(2) 洗浄バリデーションに関する資料

洗浄バリデーションの基準書（又は手順書）の写し、又はその概要が分かる資料を提出してください。

さらに、次の場合には、調査対象品目への交叉汚染がないことを示す洗浄バリデーション報告書の写し、又はその概要がわかる資料を提出してください。その際には、対象機器、洗浄方法、評価項目、基準値がわかる資料としてください。

ラクタム系抗生物質、ある種のステロイド類、細胞毒性のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等の製造と施設・設備機器を共用している場合
原薬中間体製造所の場合で ラクタム系抗生物質、ある種のステロイド類、細胞毒性のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等又は除草剤・殺虫剤などの強い毒性を有する物質等の製造と施設・設備機器を共用している場合

8. 製造実績

すべての調査対象品目の年間製造ロット数、及び年間製造量等を記載したリストを提出してください。

9. 製造所からの出荷管理に関する資料

調査対象品目の出荷管理に関する次の資料を提出してください。

品目の出荷判定に関する手順書の写し（出荷時に照査する製造管理及び品質管理の手順が記載された手順書の写し）、又はその概要がわかる資料
リアルタイムリリース又はパラメトリックリリースを適用している場合には、その出荷判定に関する手順書の写し、又はその概要がわかる資料

10. 逸脱管理に関する資料

(1) 逸脱管理手順に関する資料

逸脱管理手順書の写し、又はその概要がわかる資料を提出してください。

(2) 実際に発生した逸脱の管理に関する資料

調査対象品目について前回調査日以降に行った逸脱管理に関する概要の分かるリスト等を提出し、履歴がない場合はその旨を記載してください。

11. 変更管理に関する資料

(1) 変更管理手順に関する資料

変更管理手順書の写し、又はその概要がわかる資料を提出してください。

(2) 実際に実施した変更の管理に関する資料

調査対象品目について前回調査日以降に行った変更管理に関する概要の分かるリストを提出し、履歴がない場合はその旨を記載してください。

12. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

全ての申請品目について、生物由来原料基準への対応が分かる資料を提出してください。

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。

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。また、前回の GMP 調査等の状況により、製造指図書 of 写し、製造記録書の写し、試験記録及び製造・試験検査の手順書の写しの該当部分等の提出をお願いすることもあります。具体的には調査担当者の照会に従ってください。
2. 英語以外の外国語の資料が大部に及ぶ場合、概要を日本語又は英語により作成し、添付するようにしてください。
3. 資料について、やむを得ず、直接、製造業者等から総合機構に提出する場合には、調査担当者に相談し、指示に従ってください。
4. 過去 2 年以内に総合機構への調査（書面調査を含む）を申請し、同様の資料を提出済みである場合には、提出済みの調査資料からの変更がないものについては、提出済み資料を特定できる情報（既申請の製造販売業者名、システム受付番号、申請品目、及び申請年月日）を記載し、提出済みの資料から変更があったもののみ提出することで差し支えありません。
5. MRA 対象国による MRA 対象品目についての GMP 適合性証明書（原本に限る。）が添付

できる場合は、上記の資料のうち、2. から 11. について、提出を省略することが可能です。また、MOU 交換国による GMP 適合性証明書（原本に限る。）が添付できる場合、提出資料の省略が可能な場合があります。具体的には調査担当者の指示に従ってください。

6. サイトマスターファイルに、調査資料として総合機構が要求した上記内容と同等の記載がある場合には、サイトマスターファイル（英語又は日本語）の提出に代えることで差し支えありません。
7. 提出される資料のうち、製造所の責任者によって承認されていることが確認できない文書（当該調査のために作成された要約等の文書、CTD の抜粋、GMP 管理として文書番号等が付されて管理されている文書ではない文書等）は、当該製造所の責任者が内容に責任をもつことを記した宣誓書等を付して提出してください。