

PMDA 査察 GMP 適合性調査

適合性調査における留意点

- ◇ **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月前
(審査の標準的事務処理期間が6カ月未満の場合、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 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。
- ◇ **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がある。
- ◇ **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すること。製造所により調査主体にも注意すること。
- ◇ **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 PMDA 又は都道府県)
- ◇ **GMP 適合性調査を受ける体制の整備**

- 申請しても 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がある。

◇ 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。疑義がある場合には、簡易相談を活用すること。

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。
- ◇ 実地か書面の判断は、適合性調査申請の約1カ月後に確定。
- ◇ MRA (Mutual Recognition Agreement: 相互承認協定)
 - 査察協力の覚書交換
 - 適合性証明書等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
- ◇ MOU (Memorandum of Understanding: 覚書)
 - 「日 EU 相互承認協定」に基づき、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がある。原薬は MRA の対象外)

実地調査の流れ

1. 調査当日

1) 調査目的の説明

医薬品製造管理者、工場長、その他の対応者に対し、今回の調査の目的、調査員の紹介等を行う。また、この時点で、あらかじめ連絡しておいた調査スケジュールについて、施設側と最終確認し決定する。

2) 施設の概要説明

対象施設は、施設、GMP 組織、製造工程、文書体系等について説明する。説明に関する疑問点については、その場において回答する。

なお、時間的な制約があることから、サイトツアーに関連することを重点的に実施し、その他については書面調査時に確認。

- ① 更新申請書等で、当該製造所における許可品目の確認。
- ② 従業員数、製造・品質管理従事者数、主力製品、製造品目、製造ロット数、兼営事業等、最近の状況の把握。（様式 2-別紙）
- ③ 構造設備図面を用いて、対象品目に関する各室の配置（例えば、原料受入から製品出荷等）及び人と物の動線の確認。
- ④ 構造設備図面を用いて、各室配置及び差圧管理状況（空気の流れ）を確認（空調設備の確認も含む）。
 - HEPA フィルターの設置場所及び種類・交換頻度
 - 環境汚染に関連した空気の最終処理
- ⑤ 構造設備図面を用いて、各室配置及び空気清浄度（クラス管理状況：例えば各室におけるクラス 100000, 10,000, 100）の確認。
- ⑥ 動物飼育関連施設の配置及び動物の受け入れ（グレードの含む）、器材の搬入、馴化、試験方法、解剖、廃棄までの一連の作業並びにヒト、動物、器材及び廃棄物等の動線に注意し確認すること。
- ⑦ 許可品目に係る規格（承認規格及び自主規格）を確認すること。
- ⑧ 製造工程フロー及び工程管理値（工程内試験検査項目等を含む）を確認すること。
- ⑨ 無菌管理区域への原料・材料の搬入方法及び搬入器材等の保存状態（使用時期を含む）を確認すること。
- ⑩ 製造用水製造システムを確認すること。
 - ・ 製造用水の種類と品質
 - ・ 製造システム及び貯蔵システム
 - ・ 使用フィルターの種類と交換頻度
- ⑪ GMP 組織図で、製造管理者、製造・品質管理者等の氏名、職制等を確認し、GMP を円滑に遂行するうえで、支障が無いか確認すること。具体的には、製造管理者・生物学的製剤製造管理者。製造管理責任者等の資格・責任・権限、製造管理部門・品質管理部門の独立性等を確認すること。

- ⑫ 前回の調査から製造設備・品質管理及びそれらの工程等において変更点があった場合は、それらを確認すること。

1. 原則、2人1組で実施
2. 調査期間は、調査の3～6週間前を目途に行う
3. 事前資料は1～2週間前までに提出依頼
4. 重点調査項目を決めて調査実施

実地調査後の連絡等

◇ 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「改善報告書又は改善計画書」を提出すること。提出書類の検証を行い、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。

- ・ 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。