

事務連絡

平成23年6月21日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等の改正について

医療用医薬品の製造所の変更又は追加に係る迅速手続に関して、承認事項一部変更申請及びGMP適合性調査申請に添付すべき資料については、平成20年5月14日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課及び監視指導・麻薬対策課事務連絡「製造所変更迅速審査の申請時に添付すべき資料等の改正について」（以下「事務連絡」という。）で資料内容の見直しを行っておりますが、今般、その取り扱いを下記のとおり改正することとしましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対して周知徹底をお願いいたします。

記

1. 改正の概要

GMP調査権者が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。）である場合におけるGMP適合性調査申請の添付資料のうち、添付資料の注意点を示した別紙の記載の一部を改めたこと。さらに、当該製造所における調査対象品目等に関する概要を追加し、国内製造所の概要及び外国製造所の概要を記載する別紙様式について、記載情報の追加等のために改正したこと。

2. 事務連絡の改正

- (1) 別紙を別添のとおり改める。
- (2) 当該製造所における調査対象品目等に関する概要として、別紙様式1を追加する。また、国内製造所の概要及び外国製造所概要を記載する別紙様式1及び2について、別紙様式2及び3のとおり改める。

3. 適用時期

- (1) 改正後の別紙は、平成23年8月1日以降のGMP適合性調査申請に対して適用する。
- (2) 改正後の別紙様式1、2及び3は、本日以降のGMP適合性調査申請に対して適用する。ただし、平成23年7月31日までの申請については、改正前の医薬品製造所概要（国内製造所用）（別紙様式1）及び医薬品製造所概要（外国製造所用）（別紙様式2）を用いても差し支えない。

別紙：

1. 品目の概要及び製造所の概要に関する書類

調査対象品目等に関する概要にあつては別紙様式1、国内製造所の概要にあつては別紙様式2、外国製造業者の概要にあつては別紙様式3を用いること。

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すること。

3. 製造所の構造設備に関する資料

(1) 製造所の構造設備の図面

調査対象となる製造所の製造設備・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（関係する試験検査施設や動物飼育舎等関連施設を含む）とすること。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すること。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を明記すること。

- ① 当該製造所でβラクタム、ある種のステロイド類、若しくは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製造している場合
- ② 当該製造所が原薬中間体製造所であり、βラクタム、高感作性のステロイド類、細胞毒性のように強い薬理作用又は毒性を有する物質、若しくは除草剤又は殺虫剤の強い毒性を有する物質等を製造している場合

(2) コンピュータ化システムに関する資料

コンピュータ化システムを利用している場合には、次の資料を提出すること。

① 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）システム名称：ERP、MES、LIMS、DCS等

使用用途：原材料・製品管理、試験管理、製造制御、出荷判定等

② コンピュータ化システムバリデーションについて、製造所の方針がわかる簡潔な資料

（例えば、「コンピュータ化システム管理規定」の要約、その内容がわかる資料であつて、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組織図及び品質管理体制に関する資料

GMP上の各責任者の社内における職責及び氏名を記載すること。また、全社的な品質保証体制をとっている場合には、その旨を記載すること。さらに、経営陣の品質システムに関する責任等が規定されている場合は、その体制についても記載すること。

5. GMP文書体系図

GMP省令で要求されている手順書等を備えていることがわかる文書一覧（文書の表題、文書番号等を含む）を体系的に示した資料を提出すること。

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）に関する事項が記載してあること。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、その旨を記載すること。

(2) 製造工程の詳細に関する資料

調査対象品目に係る基準書の写し又は手順書の写し（製造所で実際に運用している方法であることがわかる資料、例えば製造指図書原本の写し、製造記録の写し及び製造・試験検査の手順書の写し等）の該当部分等を提出すること。なお、回収溶媒の使用、回収粗結晶の再利用、再加工、再処理を行っている場合には、該当する資料を含めること。

(3) 工程管理の詳細に関する資料

調査対象品目に関して、製造所で実際に運用している工程内試験の検査項目、工程管理値及び試験方法がわかる資料であること。

(4) 調査対象品目に係る主要な中間体等及び製品の規格及び試験方法の詳細に関する資料

調査対象品目に関して、製造所で実際に運用している出荷規格及び試験方法がわかる資料であること。

(5) 原材料の管理に関する資料

調査対象品目に関して、製造所で実際に運用している次の資料を提出すること。

① 原料の受入試験内容及び規格がわかる資料

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」欄に記載した原料の受入試験の内容及びその規格がわかる資料であること。

② 回収溶媒の使用状況がわかる資料

回収溶媒を使用している場合は、使用にあたっての規格がわかる資料であること。また、他品目の製造から回収した溶媒を当該品目に使用している場合には、その概要がわかる資料であること。

(6) 製造に使用する水に関する資料

調査対象品目の製造（工程）に使用する水に関する次の資料を提出すること。

① 工程内で使用するすべての水の種類と規格に関する資料

② 自社で製造用水の製造装置を持っている場合には、その製造の流れ図及び日常管理（管理項目と規格値）がわかる手順書の写し、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) 予測的バリデーションに関する資料

実生産規模での確認に関する予測的バリデーションの記録（報告書又は結果概要等、計画／報告状況がわかるもの）を提出すること。やむを得ず実生産規模の確認が3ロットに満たない場合等には、コンカレントバリデーションの実施計画書又は実生産規模での確認スケジュール等がわかる資料を提出すること。

なお、原材料又は製造工程において、重金属、ICH Q3C (R3) のクラス I 及びクラス II に分類された溶媒等が使用される場合には、その残留量の検討結果（例えば、バリデーション結果報告書）を提出すること。

(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（または手順書）の写し、又はその概要がわかる資料を提出すること。また、次の場合には、調査対象品目への交差汚染がないことを示す洗浄バリデーションの報告書の写しを提出すること。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すること。

- ① βラクタム、ある種のステロイド類、若しくは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区域で製造している場合
- ② 当該製造所が原薬中間体製造所であり、βラクタム、高感作性のステロイド類、細胞毒性のように強い薬理作用又は毒性を有する物質、若しくは除草剤又は殺虫剤の強い毒性を有する物質等を当該製造区域で製造している場合

(3) 輸送条件に関する資料

調査対象品目に関して、原薬、製剤、製品の輸送中の品質を保証するために実施した検討結果（輸送条件、品質検証項目等）がわかる資料（輸送試験の結果報告書の写し等）を提出すること。

(4) 試験方法の技術移管に関する資料

調査対象品目の試験方法の技術移管に関する次の資料を提出すること。

- ① 技術移管の報告書の写し又はその概要がわかる資料
- ② 教育訓練記録の写し

8. 製造実績あるいは年間予定ロット数等を記載したリスト

調査対象製造所において製造されている製造品目の年間ロット数及びロットサイズ等を記載したリストを提出すること。

9. 製造所からの出荷に関する資料

調査対象品目の出荷管理に関する次の資料を提出すること。

- ① 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
- ② 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) 逸脱管理手順書の写し、又はその概要がわかる資料

(2) 実際に発生した逸脱の管理に関する実績

調査対象品目について、調査申請の日から過去2年以内に行った逸脱管理に関する概要のわかるリストを提出し、履歴がない場合はその旨を記載すること。

1 1. 変更管理に関する資料

(1) 変更管理手順書の写し、又はその概要がわかる資料

(2) 実際に実施した変更の管理に関する実績

調査対象品目について、調査申請の日から過去2年以内に行った変更管理に関する概要のわかるリストを提出し、履歴がない場合はその旨を記載すること。

1 2. 生物由来原料基準への対応に関する資料

申請品目について、生物由来原料基準への対応がわかる資料を提出すること。生物由来原料基準の対象となる原料がない場合には、その旨を記載すること。

(その他留意点)

1. 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、添付すること。
2. 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、指示に従うこと。
3. MRA対象国によるMRA対象品目についてのGMPへの適合性が確認できる場合には、上記の資料のうち、2.、3.、4.、5.、6. (6)、7. (2)、7. (3)、7. (4)、8.、9.、10. 及び11. について、提出を省略することが可能であること。また、MOU交換国については、同様に提出資料の省略が可能な場合があるため、具体的には調査担当者の指示に従うこと。
4. 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ないこと。
5. 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すること。ただし、「6. 製造工程に関する資料」は除く（製造工程の流れ図及び製造に使用する水に関する資料について、当該調査のために作成した要約等の文書又はCTDの抜粋等を利用することは可能だが、当該製造所の責任者によって承認されたことがわかる資料か、又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の提出が必要になる。）。

別紙様式1

製造所における調査対象品目に関する概要

平成 年 月 日現在

製造販売業者名	
品目名	
製造所の名称	
所在地	

調査対象品目等に関する情報

該当する□にレ点を記載して下さい。

製造施設・設備機器	原薬製造を含む一次包装工程までの製造について 建 物： <input type="checkbox"/> 専用 <input type="checkbox"/> 共用（一部共用を含む） 製 造 区 域： <input type="checkbox"/> 専用 <input type="checkbox"/> 共用（一部共用を含む） 製造設備機器： <input type="checkbox"/> 専用 <input type="checkbox"/> 共用（一部共用を含む）
	＊上記が共用・一部共用の場合、その共用品目について当てはまる□にレ点を記載してください。 <input type="checkbox"/> 高生理活性物質（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） <input type="checkbox"/> ペニシリン系抗生物質 <input type="checkbox"/> βラクタム系抗生物質 <input type="checkbox"/> 上記に該当なし <input type="checkbox"/> 開示なし
	二次包装工程以降の製造施設・設備機器： <input type="checkbox"/> 専用 <input type="checkbox"/> 共用（一部共用を含む）
製造工程の範囲	<input type="checkbox"/> 原薬中間体製造 <input type="checkbox"/> 原薬製造 <input type="checkbox"/> 原薬の一部工程（原薬の粉碎等） <input type="checkbox"/> 原薬の小分 <input type="checkbox"/> 製剤製造 <input type="checkbox"/> 製剤の一部工程（製剤のコーティング等） <input type="checkbox"/> 製剤の小分（PTP包装、ボトル充填等） <input type="checkbox"/> 包装・表示 <input type="checkbox"/> 保管
製品情報	<input type="checkbox"/> 生物学的製剤等 <input type="checkbox"/> 放出調節製剤 <input type="checkbox"/> シリンジ注射剤 <input type="checkbox"/> 輸液 <input type="checkbox"/> 粉末注射剤 <input type="checkbox"/> 凍結乾燥注射剤 <input type="checkbox"/> 溶液注射剤 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原薬情報 MF 利用 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 新規有効成分 <input type="checkbox"/> 既存有効成分 <input type="checkbox"/> 原薬中間体
	<input type="checkbox"/> ワクチン <input type="checkbox"/> 遺伝子組換え、細胞培養応用 <input type="checkbox"/> 抗血清 <input type="checkbox"/> 高生理活性物質（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） <input type="checkbox"/> ペニシリン系抗生物質 <input type="checkbox"/> βラクタム系抗生物質
	<input type="checkbox"/> ヘパリン様物質 <input type="checkbox"/> ヒト由来物質 <input type="checkbox"/> 上記に該当なし（ ）
	<input type="checkbox"/> 無菌原薬 <input type="checkbox"/> 非無菌原薬
	<input type="checkbox"/> 日本薬局方収載品 <input type="checkbox"/> 食品添加物 <input type="checkbox"/> その他（ ）
製造方法（無菌製剤）	<input type="checkbox"/> 無菌操作法 <input type="checkbox"/> 最終滅菌法 <input type="checkbox"/> その他（ ）

別紙様式2

医薬品製造所概要（国内製造所用）

平成 年 月 日現在

製造所名			
所在地			
許可番号			当初許可年月日
許可の期限			許可の区分

従業員数（パート社員等も含む）

全従業員数	人	製造部門	人	QC部門	人	QA部門	人
-------	---	------	---	------	---	------	---

製造管理者

氏名				職名			
電話				FAX			
E-mail							

製造品目数（海外向けがあれば（ ）で記載）

	原薬・中間体	製剤化工程	一次包装工程以降	二次包装工程以降・表示・保管のみ
製造品目数				
*上記品目のうち、下記物質に該当する場合の品目数を記載				
高生理活性物質				
ペニシリン系抗生物質				
βラクタム系抗生物質				

注) 1. 高生理活性物質とは、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いう
2. 原薬の小分けは、原薬・中間体の欄に記載

調査対象品目の状況

品目名	当該製造所での製造開始時期

施設情報①

製造所敷地面積	倉庫面積
製造施設面積	試験検査施設面積

施設情報②（使用している重要なコンピュータ化システム）

重要なコンピュータ化システムの名称	<input type="checkbox"/> ERP <input type="checkbox"/> MES <input type="checkbox"/> LIMS <input type="checkbox"/> DCS <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> 使用なし
-------------------	---

過去5年間の行政機関からの査察の有無

行政機関名	時期	対象品目名	結果	実地か書面かの別

過去5年間の回収・GMP不適合の有無（有の場合は概要を記載）

--

別紙様式 3

Form 3

医薬品製造所概要 (外国製造所用)

Outline of Drug Manufacturing Site

(Foreign Manufacturing Site)

平成 年 月 日現在

As of MM/DD/YY

製造所名 Name of manufacturing Site			
所在地 Address			
国内連絡先 Contacts in Japan	業者名 Name of the company _____		
	担当者 Contact person _____		
	電話 Phone _____	FAX _____	
	E-mail _____		
認定番号 Accreditation No.	当初認定年月日 Date of initial accreditation		
認定の期限 Expiry date	認定の区分 Accreditation category		

従業員数 (パート社員等も含む) Numbers of employees (including part time employees)

全従業員数 人 Total	製造部門 人 Manufacturing department	QC 部門 人 QC	QA 部門 人 QA
------------------	---------------------------------------	---------------	---------------

製造所の責任者 Responsible person of the Site

(Qualified person in the EU, or head of quality unit in other countries)

氏名 Name	職名 Job title
電話 Phone _____	FAX _____
E-mail _____	

製造品目数（日本への輸出品目数は（ ）で記載）

Number of manufactured products (Number of products exported to Japan should be described in parenthesis)

	原薬・中間体 Manufacturing of APIs/Intermediates	製剤化工程 Manufacturing of drug Products	一次包装工程 以降 After primary packaging	二次包装工程 以降・表示・保管 のみ Secondary packaging・ Labeling・ Storage
製造品目数 Number of products				
高生理活性物質 High pharmacological active substances				
ペニシリン系 抗生物質 Penicillin antibiotics				
βラクタム系 抗生物質 β-lactam antibiotics				

注) 1. 高生理活性物質とは、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いう

2. 原薬の小分けは、原薬・中間体の欄に記載

Note) 1. High Pharmacological active substances (e.g. certain steroids or cytotoxic substances)

2. In cases of subdividing manufacture of APIs, please fill in the Manufacturing of API/Intermediate column.

調査対象品目の状況

Information of the products subject to the inspection

品目名（英語名も 併記のこと） Names of the products (Please specify English names as well)	当該製造所での 製造開始時期 Commercial manufacture started from (MM/YY)	当該製造所製造品の 欧米流通開始時期 Marketing in EU and US started from (MM/YY)	当該製造所製造品の 国内流通開始時期 Marketing in Japan started form (MM/YY)

施設情報 ①

Information of the manufacturing site I

製造所敷地面積 Area of the site	倉庫面積 Area of the warehouse
製造施設面積 Area of the manufacturing facilities	試験検査施設面積 Area of the testing laboratory

施設情報② (使用している重要なコンピュータ化システム)

Information of the manufacturing site II

(Overall function of major computer system adopted in the manufacturing site)

重要なコンピュータ化 システムの名称 Name of major computer system	<input type="checkbox"/> ERP <input type="checkbox"/> MES <input type="checkbox"/> LIMS <input type="checkbox"/> DCS <input type="checkbox"/> その他 Others () <input type="checkbox"/> 使用なし(N/A)
---	---

過去 5 年間の行政機関からの査察の有無

History of GMP inspections by regulatory authorities over the past 5 years.

行政機関名 Name of regulatory authorities	時期 Inspection date	対象品目名 Name of inspected products	結果 Inspection results	実地か書面かの別 Type of inspection (On-site/Desk-top)

過去 5 年間の回収、GMP 不適合の有無 (有の場合は概要を記載)

History of product recall or GMP non-compliance over the past 5 years (Please specify details.)

--