

事 務 連 絡
平成 25 年 12 月 2 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

医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 6 項（同条第 9 項及び第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。）又は第 80 条第 1 項の規定に基づいて医薬品又は医薬部外品（以下「医薬品等」という。）の承認を受けようとするとき、承認事項の一部変更について承認を受けようとするとき若しくは製造しようとするときに受ける調査（以下「新規適合性調査」という。）又は承認取得後若しくは製造開始後 5 年ごとに受ける調査（以下「定期適合性調査」という。）の申請を行うに当たり、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。）に提出すべき資料については、薬事法施行規則（昭和 36 年厚生労働省令第 1 号。以下「施行規則」という。）第 50 条第 2 項（第 101 条において準用する場合を含む。）並びに平成 17 年 3 月 30 日付け薬食監麻発第 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」及び平成 25 年 8 月 30 日付け薬食監麻発第 0830 第 1 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「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の取扱いについて」（以下併せて「施行通知」という。）に定められたもののほか、平成 20 年 7 月 29 日付け総合機構品質管理部事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料について」並びに平成 22 年 10 月 25 日付け同事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料の一部改訂について」及び「定期調査に係る医薬品適合性調査申請時の提出資料について」により示してきたところです。

今般、施行通知の一部改正等を踏まえた所要の修正を行うこと、及び今後見込まれる定期適合性調査申請件数の増加を勘案し医薬品等適合性調査の一層の効率化を図ることを目的として、上記資料について下記のとおり改めることとしましたので、御了知いただくとともに、関係者に周知徹底されるよう、御協力方よろしく申し上げます。

本事務連絡については平成 26 年 1 月 1 日以降の申請に適用することとします（なお、平成 26 年 3 月 31 日までの間においては、従前の例により引き続き申請を行うことができることとします。）。この適用開始をもって、平成 20 年 7 月 29 日付け総合機構品質管理部事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料について」並びに平成 22 年 10 月 25 日付け同事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料の一部改訂について」及び「定期調査に係る医薬品適合性調査申請時の提出資料について」については廃止します。

記

1. 新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料について

- (1) 新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料は、施行通知第 1 章第 3 の 9 (1) に示されたもののほか、別紙 1 に掲げるものとします。なお、別紙 1 に掲げる資料が全て揃っていない時点においても適合性調査申請を行うことは可能ですが、調査申請後に当部から当該資料の請求に係る照会が行われることとなりますので、速やかな提出をお願いします。

2. 定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料について

- (1) 定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料は、施行通知第 1 章第 3 の 9 (2) に示されたもののほか、別紙 2 に掲げるものとします。なお、別紙 2 に掲げる資料が全て揃っていない時点においても適合性調査申請を行うことは可能ですが、調査申請後に当部から当該資料の請求に係る照会が行われることとなりますので、速やかな提出をお願いします。
- (2) 二以上の品目に係る定期適合性調査申請を同時に行う場合においては、施行通知第 1 章第 3 の 9 (2) に従って明確な根拠をもって代表製品を選定し、施行規則第 284 条の規定に基づきフレキシブルディスク等をもって当該調査申請書に代えるときはその「備考欄」に当該代表製品がいずれの申請品目に係る製品に該当するのかについて記録した上で、別紙 2 に掲げる資料を提出するようお願いします。なお、代表製品が不相当と考えられる場合には、代表製品選定の変更を依頼することがあります。

3. その他

- (1) 医薬品等適合性調査を実地の調査とするか書面による調査とするかの判断については、施行通知において言及されている「製造管理又は品質管理に注意を要する程度（製造工程の複雑さ、製品の使用に当たってのリスク

の程度等)、過去の実地調査の結果等、過去における不適合、回収等の有無及び内容」等のほか、1. 又は2. により提出された資料の内容も勘案し、調査権者たる総合機構の責任において行うこととします。

- (2) 書面による調査と判断された申請において、1. 又は2. の資料の提出や当部からの照会事項への対応に時間を要することが見込まれる場合には、速やかにその旨を品質管理部に連絡するようお願いします。

新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料

新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料は、施行規則第 50 条第 2 項(第 101 条及び第 264 条第 2 項において準用する場合を含む。)において「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」と規定されているところ、具体的には以下のとおりです。

第 1. 施行通知に定められたもの(再掲)

1. 当該適合性調査の申請の日から過去 2 年間に実施された GMP 調査(他の適合性調査権者等が実施した調査を含む。)に係る適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し
2. 外国製造所に係る調査にあつては、MRA を締結している国等における製造所については当該 MRA に基づく相手国等の適合性証明書等、MOU 等の交換を行っている国等における製造所については当該 MOU 等に基づく相手国等の証明書等、及びこれら以外の国等における製造所については WHO 証明書、その国等の当局による適合性証明書等
3. 申請品目の製造販売承認申請書(輸出用医薬品等の製造届に基づく場合には、その届出書)の写し

第 2. 施行通知第 1 章第 3 の 9 (2) ク「適合性調査権者が必要とする資料」

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要

- (1) 当該製造所における調査対象品目等に関する概要(様式 1)
- (2) 医薬品製造所概要(国内製造所用)(様式 2)又は医薬品製造所概要(外国製造所用)(様式 3)
外部試験検査機関に係る申請の場合においては、様式 2 又は様式 3 については提出不要であり、外部試験検査機関の欄に所要事項を記載した様式 1 を提出してください。

定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料

定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料は、施行規則第 50 条第 2 項(第 101 条及び第 264 条第 2 項において準用する場合を含む。)において「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」と規定されているところ、具体的には以下のとおりです。

第 1. 施行通知に定められたもの(再掲)

1. 当該適合性調査の申請の日から過去 2 年間に実施された GMP 調査(他の適合性調査権者等が実施した調査を含む。)に係る適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し
2. 外国製造所に係る調査にあつては、MRA を締結している国等における製造所については当該 MRA に基づく相手国等の適合性証明書等、MOU 等の交換を行っている国等における製造所については当該 MOU 等に基づく相手国等の証明書等、及びこれら以外の国等における製造所については WHO 証明書、その国等の当局による適合性証明書等
3. 製造販売承認書(輸出用医薬品等の製造届に基づく場合には、その届出書)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. 二以上の品目に係る申請を同時に行うときは、作業所、作業室、区域、設備等により分類し、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(この規定により代表製品を選定した場合には、1. ～ 3. の資料は、当該代表製品に係るものに限定して差し支えない。)
7. 過去 5 年間の申請品目に係る回収の有無(有の場合には、その概要)
8. 宣誓書(様式については施行通知を参照。)

※ 原則として、代表製品は前回の定期適合性調査において選定されたものとは別のものとしてください。

第2. 施行通知第1章第3の9(2)ク「適合性調査権者が必要とする資料」

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要

- (1) 当該製造所における調査対象品目等に関する概要(様式1)
- (2) 医薬品製造所概要(国内製造所用)(様式2)又は医薬品製造所概要(外国製造所用)(様式3)
外部試験検査機関に係る申請の場合においては、様式2又は様式3については提出不要であり、外部試験検査機関の欄に所要事項を記載した様式1を提出してください。

2. 製造所の配置図

- (1) 製造所の敷地と周辺地域の状況が分かる図面
- (2) 製造所における作業所等施設(3.の構造設備と関連づけられるように施設に名称又は記号を付すこと。)全体の配置が分かる図面

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
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、動物飼育舎等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(清浄度の定義を含む。)、室間差圧(Pa)の状況を分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関しては、空調の系統の数及びその区別(各系統の空気の供給先を含む。)についても記載してください。

さらに、代表製品その他の調査対象製品のほか当該製造所において製造されているものが次の場合に該当するときは、交叉汚染防止の根拠について明記してください。

- ① ペニシリン類やセファロsporin類のように強い感作性を有する物質を含有するものである場合
- ② ある種のステロイド剤や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質を含有するものである場合
- ③ 除草剤、殺虫剤等強い毒性を有する物質である場合

4. GMP 組織図及び品質保証体制に関する資料

GMP 組織の各責任者に関しては、氏名及び製造業者内での職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係が分かるように記載してください。

5. GMP 文書体系に関する資料

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）製造工程のフロー図等

調査対象品目（又は施行通知第 1 章第 3 の 9（2）に基づき選定した「代表品目」。以下同じ。）に関して、製品等（原料、中間体及び中間製品を含む。）を示し、製造方法（工程パラメータ、工程内管理項目及び管理値、溶媒、セルバンク管理（保管及び更新）等を含む。）並びに規格及び試験方法（デザインスペースに係る事項を含む。）が記載されたフロー図（製造管理者又は原薬等国内管理人^①が、実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書又は登録 MF の内容と齟齬がないものであることを述べ、署名を付したもの（原本）^②。別添 1～別添 6 の例を参照。）又は実際の製造工程において用いられている製造指図記録書若しくは手順書の写し（関連記載箇所にハイライトを付すこと。）を提出してください。なお、溶媒、母液、結晶等の再利用又は再加工若しくは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）製造に使用する水に関する資料

調査対象品目の製造に使用する水に関して、次の資料を提出してください。

① 製造に使用する水（全て）の種類及びその規格

② 製造に使用する水の製造装置を製造所に置いている場合には、その製造方法並びに日常及び定期的管理項目及びそれらの規格が分かる手順書の写し若しくはその概要が分かる資料（ユースポイント及びサンプリングポイントの箇所並びに各サンプリングポイントで採取した試料の試験検査の項目及び頻度が分かるもの。）を提出してください。

¹ 法第 17 条第 3 項に規定する医薬品製造管理者及び法第 68 条の 2 第 1 項に規定する生物由来製品の製造を管理する者（外国製造業者にあつては、法第 13 条の 3 第 1 項の規定により認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者）（以下「製造管理者」と総称する。）

² 実際の製造工程と、製造販売承認書又は登録 MF の内容との間に齟齬がある場合においては、実際の製造工程と相違ないフロー図であつて、齟齬がある箇所をそのフロー上で特定した上で、当該箇所に齟齬があるものであることを述べ、署名を付したもの（原本）。

7. 製造実績

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

8. 製品品質の照査に関する資料

過去2年以内に行った直近の製品品質の照査の報告書の概要部分の写し又は当該報告書の概要を別途取りまとめたものを提出してください。これらは、照査対象としたグループ（代表品目その他の製品をグループ化して照査を行った場合に限る。グループ化を可とした科学的妥当性及び根拠に係る記載を含む。）の名称、照査対象期間、照査の結果及び考察（再バリデーション結果についての考察を含む。）、照査結果に基づき採られた是正処置及び予防措置の概要（計画を含む。）並びに照査した責任者の記名押印又は署名（写しの基となった原本に当該者の記名押印又は署名が付されている場合には、写しに改めてそれを付す必要はありません。）が含まれているものとします。

なお、それらの中に以下に掲げる照査の結果が含まれていない場合であって、当該項目について別途照査を行っているときは、その照査結果に関する資料を提出してください。

(1) 原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果についての照査

重要な原料及び資材（包装資材（特に新規供給源からのもの）を含む。）の受入れ時試験検査結果及び供給者評価の適切性についての考察を含むものであること。

(2) 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果についての照査

統計学的解析結果等に基づく工程管理規格及び製品規格の妥当性についての考察を含むものであること。

(3) 確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査についての照査

照査対象品目（代表品目に係る照査に限定しないこと。）の製造において規格不適合があった場合には、原因究明調査結果を踏まえた是正処置及び予防措置の概要及び考察を含むものであること。

(4) すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性についての照査

照査対象期間中に有効性を明らかにすることができなかった是正処置及び予防措置については、次期照査において（8）に係る項目として取り扱うものであること。

(5) 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更についての照査

実施した変更の結果、支障がなかったのかについての考察を含むもので

あること。

(6) 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査

計画的に安定性モニタリングの対象としたロットとは別に、変更、逸脱等を理由として安定性モニタリングの対象としたロットに関しては、当該理由も踏まえた考察を含むものであること。

(7) 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査

類似の返品、品質情報の受領又は回収が何度も発生している場合には、トレンド解析等の結果も踏まえた、その原因等についての考察を含むものであること。

(8) 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性についての照査

代表品目の製造に係る工程又は装置について実施した是正処置のうち、従前の照査対象期間中に有効性を明らかにすることができなかったものが適切であったかどうかについての考察を含むものであること。

(9) 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況

装置及びユーティリティー（HVAC、水、圧縮空気等）の適格性評価（前者に関しては校正を、後者に関しては日常点検及び定期メンテナンスを含む。）が計画的に行われていることの確認結果を含むものであること。

(10) 委託している場合には、委託先に対する管理についての照査

外部試験検査機関等との取決めが最新の状態であることの確認結果を含むものであること。

9. バリデーションの実施状況に関する資料

前回調査日以降に調査対象品目を対象として実施した、施行通知第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のうち、①及び②の資料を提出してください。

① 再バリデーション

過去2年以内に実施された無菌性保証に係るバリデーションに関して、その実施頻度と結果を要約した資料。

② 変更時のバリデーションに関する資料

原料、資材、製造工程、構造設備、洗浄作業等の変更時に実施したすべての適格性評価、プロセスバリデーション、洗浄バリデーション等の表題、実施時期及び結果を要約したリスト等。

10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

代表製品その他の調査対象製品に関して、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。

第3. 留意事項

1. 以上の資料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、前回調査等の状況により、製造指図・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があります。実際には調査担当者の指示に従ってください。
2. 英語以外の外国語の資料が大部に及ぶ場合には、その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. やむを得ない場合において、製造業者等から総合機構に直接資料を提出するときは、当該製造業者等にシステム受付番号、申請品目及び申請年月日を実際に伝えた上で、調査担当者にその旨を連絡し、相談の上でその指示に従ってください。
4. 過去2年以内に総合機構に調査（結果として書面による調査となったものを含む。）申請した際に提出した資料に変更がない場合においては、当該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）を記載することをもって資料の提出に代えることが可能です。
5. MRA 対象国当局による MRA 対象品目に係る GMP 適合性証明書（原本に限る。）又は Eudra GMDP データベースに登録された証明内容の写しその他当該証明内容を参照するための Certificate Number が分かる資料を添付することができる場合には、第2に掲げる資料（1. 及び10. に係るものを除く。）を省略することが可能です。また、MOU 交換国当局による GMP 適合性証明書（原本に限る。）を添付することができる場合には、資料の省略が可能な場合があります。実際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、上記資料の内容と同等以上の記載がある場合には、サイトマスターファイル（英語）の提出をもって当該資料に代えることが可能です。
7. 内容が製造管理者によって承認されていることが確認できないもの（当該調査のために作成された要約等の文書、GMP 管理外の文書等）を資料とし

て提出する場合には、製造管理者がそれらの内容に責任をもつことを述べ、署名を付して提出してください。

当該製造所における調査対象品目等に関する概要

平成 年 月 日現在

製造販売業者の氏名（法人にあっては、名称及び代表者の氏名）	
品目名	
製造所の名称	
製造所の所在地	

調査対象品目等に関する情報

該当する□にレ点を記載してください。

製造施設・設備機器	<p>原薬製造を含む一次包装工程までの製造に係る</p> <p>建 物： <input type="checkbox"/>専用 <input type="checkbox"/>共用（一部共用を含む。）</p> <p>製 造 区 域： <input type="checkbox"/>専用 <input type="checkbox"/>共用（一部共用を含む。）</p> <p>製造設備機器： <input type="checkbox"/>専用 <input type="checkbox"/>共用（一部共用を含む。）</p> <p>＊いずれかが「共用（一部共用を含む。）」に該当する場合には、それを共用する製品等が：</p> <p><input type="checkbox"/>高生理活性物質（ある種のステロイド類（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等）</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>上記に該当なし <input type="checkbox"/>開示なし</p> <p>二次包装工程以降の製造に係る施設・設備機器：</p> <p><input type="checkbox"/>専用 <input type="checkbox"/>共用（一部共用を含む。）</p>
製造工程の範囲	<p><input type="checkbox"/>原薬中間体製造 <input type="checkbox"/>原薬製造</p> <p><input type="checkbox"/>原薬の一部工程（原薬の粉碎等） <input type="checkbox"/>原薬の小分</p> <p><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）</p> <p><input type="checkbox"/>製剤の小分（PTP 包装、ボトル充填等）</p> <p><input type="checkbox"/>包装・表示 <input type="checkbox"/>保管</p>
製品情報	<p><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</p> <p><input type="checkbox"/>輸液 <input type="checkbox"/>粉末注射剤 <input type="checkbox"/>凍結乾燥注射剤</p> <p><input type="checkbox"/>溶液注射剤 <input type="checkbox"/>その他（ <input type="checkbox"/> ）</p>

原薬情報 MF 利用 □有 □無	□新規有効成分 □既存有効成分
	□ワクチン □遺伝子組換え、細胞培養応用 □抗血清 □高生理活性物質（ある種のステロイド類（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等） □ペニシリン系抗生物質 □βラクタム系抗生物質 □ヘパリン様物質 □ヒト由来物質 □生薬（原薬としての） □ビタミン □上記に該当なし（ ）
	□無菌原薬 □非無菌原薬
	□日局収載品 □食品添加物 □その他（ ）
製造方法（無菌製剤）	□無菌操作法 □最終滅菌法 □その他（ ）
製造工程の特性	□デザインスペース採用 □パラメトリックリリース実施 □RTRT 実施 □ドジメトリックリリース実施 □Continuous process verification □Continued process verification □上記に該当なし（ ）
GQP 省令第 7 条に基づく取決め	□有（取決め日： 年 月 日） □無（ドラフトを含む。）
外部試験検査機関 （利用する場合に記載すること。） □自社の他施設（グループ会社 * を含む。） □外部	機関の名称
	機関の所在地 TEL: ,FAX:
	□原料試験 試験名： □工程内管理試験 試験名： □出荷試験 試験名：

* グローバルな品質保証体制にある場合

当該製造所における調査対象品目等に関する概要
Outline of Product(s) Subject to Inspection

平成 年 月 日現在
As of DD/MM/YY

製造販売業者の氏名（法人にあつては、名称及び代表者の氏名） Name of marketing authorisation holder	
品目名 Product name	
製造所の名称 Name of manufacturing site	
製造所の所在地 Address of manufacturing site	

調査対象品目等に関する情報 該当する□にレ点を記載してください。
Information of product(s) subject to inspection
Please put X in the appropriate boxes.

製造施設・設備機器 Buildings, facilities and equipment	原薬製造を含む一次包装工程までの製造に係る From APIs manufacturing to the primary packaging 建物： Buildings: <input type="checkbox"/> 専用 <input type="checkbox"/> 共用（一部共用を含む。） Dedicated Shared(including partially shared) 製造区域： Manufacturing areas: <input type="checkbox"/> 専用 <input type="checkbox"/> 共用（一部共用を含む。） Dedicated Shared(including partially shared) 製造設備機器： Facilities and equipment: <input type="checkbox"/> 専用 <input type="checkbox"/> 共用（一部共用を含む。） Dedicated Shared(including partially shared)
--	---

<p>製品情報 Product information</p>	<p><input type="checkbox"/> 生物学的製剤等 Biological product, etc.</p> <p><input type="checkbox"/> 放出調節剤 Modified release drug product</p> <p><input type="checkbox"/> シリンジ注射剤 Syringe injection drug</p> <p><input type="checkbox"/> 輸液 Infusion fluid</p> <p><input type="checkbox"/> 粉末注射剤 Powder injection drug</p> <p><input type="checkbox"/> 凍結乾燥注射剤 Lyophilized injection drug</p> <p><input type="checkbox"/> 溶液注射剤 Liquid for injection</p> <p><input type="checkbox"/> その他 (剤)</p> <p>Others (dosage form :)</p>
---	---

<p>原薬情報 Information of APIs</p>	<p><input type="checkbox"/> 新規有効成分 New active ingredients</p> <p><input type="checkbox"/> 既存有効成分 Existing active ingredients</p>
<p>MF 利用 MF registration</p> <p><input type="checkbox"/> 有 Registered</p> <p><input type="checkbox"/> 無 Not registered</p>	<p><input type="checkbox"/> ワクチン Vaccine</p> <p><input type="checkbox"/> 遺伝子組換え、細胞培養応用 Recombinant DNA technology-applied or cell culture derived drugs</p> <p><input type="checkbox"/> 抗血清 Antiserum</p>
	<p><input type="checkbox"/> 高生理活性物質（ある種のステロイド類（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等） Highly bioactive substances (including strong pharmacological and/or toxic substances such as some sorts of steroids (e.g. sex hormones and strong steroids) or cytotoxic anticarcinogens)</p> <p><input type="checkbox"/> ペニシリン系抗生物質 Penicillin antibiotics</p> <p><input type="checkbox"/> βラクタム系抗生物質 β-lactam antibiotics</p> <p><input type="checkbox"/> ヘパリン様物質 Heparin-like compounds</p> <p><input type="checkbox"/> ヒト由来物質 Human-derived materials</p> <p><input type="checkbox"/> 生薬（原薬としての） Crude herbal medicine (as API)</p> <p><input type="checkbox"/> ビタミン Vitamin</p> <p><input type="checkbox"/> 上記に該当なし（ ） None of the above（ ）</p>
	<p><input type="checkbox"/> 無菌原薬 Sterile APIs</p> <p><input type="checkbox"/> 非無菌原薬 Non-sterile APIs</p>
	<p><input type="checkbox"/> 日局収載品 Products listed in Japanese pharmacopoeia</p> <p><input type="checkbox"/> 食品添加物 Food additives</p> <p><input type="checkbox"/> その他（ ） Others()</p>

様式 1 の記載上の注意点

- 外部試験検査機関の利用に関しては、自社の他の試験検査施設と承認（申請）書上に記載された外部試験検査機関とを分け、複数ある場合には欄を追加して記載するようにしてください。
- 外部試験検査機関を利用して行う試験については、「原料試験」、「工程内管理試験」又は「出荷試験」のいずれか該当する箇所に記載してください。なお、有効成分、賦形剤、注射用水等承認（申請）書の「成分及び分量又は本質」欄に記載された成文の品質試験に関する記載も必要です。ただし、環境モニタリング等に係る試験検査に関する記載は不要です。
- 「Continuous process verification」及び「Continued process verification」に関しては、ICH 製剤開発に関するガイドライン（Q8(R2))、FDA ガイダンス³等を参照してください。

³ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, CDER, CBER and CVM (ed.), Guidance for Industry, Process validation: general principles and practices. January 2011

医薬品製造所概要（国内製造所用）

平成 年 月 日現在

製造所の名称			
製造所の所在地			
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（パート社員等を含む。）

全従業員数	製造部門	QC 部門	QA 部門
人	人	人	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、下記物質を含有する品目数を記載。				
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（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤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. 原薬の小分けに関しては、「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（有の場合には概要を記載。）

--

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 DD/MM/YYYY

製造所の名称 Name of manufacturing site			
製造所の所在地 Address of manufacturing site			
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（パート社員等を含む。）

Numbers of employees (including part-time employees)

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

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 Highly bioactive 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（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤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. 原薬の小分けに関しては、「原薬・中間体」の欄に記載。

Note)

1. "Highly bioactive substances" include strong pharmacological and/or toxic substances such as some sorts of steroids (e.g. sex hormones, and strong steroids) or cytotoxic anticarcinogens.

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 from (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（有の場合には概要を記載。）

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

--

様式 2 及び 3 の記載上の注意点

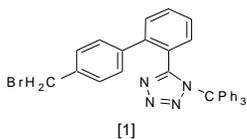
- ・「QC 部門」(Quality Control) は、品質管理部署 (試験検査担当部署) を指すものです。一方、「QA 部門」(Quality Assurance) は、品質保証部署を指すものです。「品質部門」は「QC 部門」と「QA 部門」とに分けられます。
- ・QC 部門と QA 部門とを分けていない製造所に関しては、品質部門としての職員数を「QC 部門」欄に記載し、「QA 部門」欄には 0 人と記載してください。
- ・「製造品目数」の項には、調査申請に係る品目のほか、当該製造所において製造されているすべての製品に係る該当数を記載してください。
- ・「施設情報」の項には、調査申請に係る品目に関連する施設のほか、当該製造所としての施設全体についての該当事項を記載してください。
- ・「過去 5 年間の行政機関からの査察の有無」の項には、調査申請に係る品目のほか、当該製造所において製造されているすべての製品に係る該当事項 (海外当局からの査察に係る事項を含む。) を記載してください。
- ・「過去 5 年間の回収、GMP 不適合の有無」の項には、調査申請に係る品目のほか、当該製造所において製造されているすべての製品等に係る該当事例の有無及び概要を記載してください。
- ・「国内連絡先」の項には、総合機構の調査担当者がコンタクトをとるのに適切な連絡先を記載してください。
- ・「品目名」の英語名としては、我が国で使用される英語名を記載してください。

フロー及び簡潔な説明

原料等

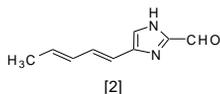
工程内管理・試験検査

第1工程



2-(1-(トリフェニルメチル)-1H-テトラゾル-5-イル)-4'-ブ
ロモメチルピフェニル [1] (出発物質1) ●● kg

【原料受入試験1】
出発物質1が規格(表2)に
適合することを確認する。



2-ホルミル-5-[(1E,3E)-1,3ペンタジエニル]-1H-イ
ミダゾール [2] (出発物質2) ●● kg

【原料受入試験2】
出発物質2が規格(表2)に
適合することを確認する。

炭酸カリウム(K₂CO₃) ●● kg

ジメチルホルムアミド(DMF) ●● L

反応条件1: ●● °C, ●● 時間

水酸化ホウ素ナトリウム(NaBH₄) ●● L

反応条件2: ●● °C, ●● 時間

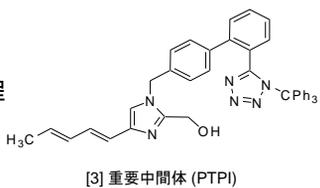
【工程内管理1】
pH

抽出 酢酸エチル, ●●Lで抽出する。
※2工程で回収した酢酸エチルを使用する。

晶析 ●●°Cで●●時間かけて結晶を析出させる。

乾燥 ●●°Cで●●時間かけて乾燥させる。

第2工程



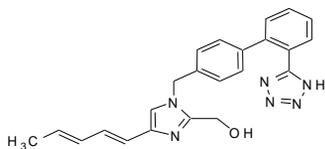
10%塩酸 ●● kg

テトラヒドロフラン ●● L

【工程内管理2】
中間体(PTPI)が規格に適
合することを確認する。

抽出 精製水, ●●Lで抽出する。

回収酢酸エチル
規格又は
管理値は表4



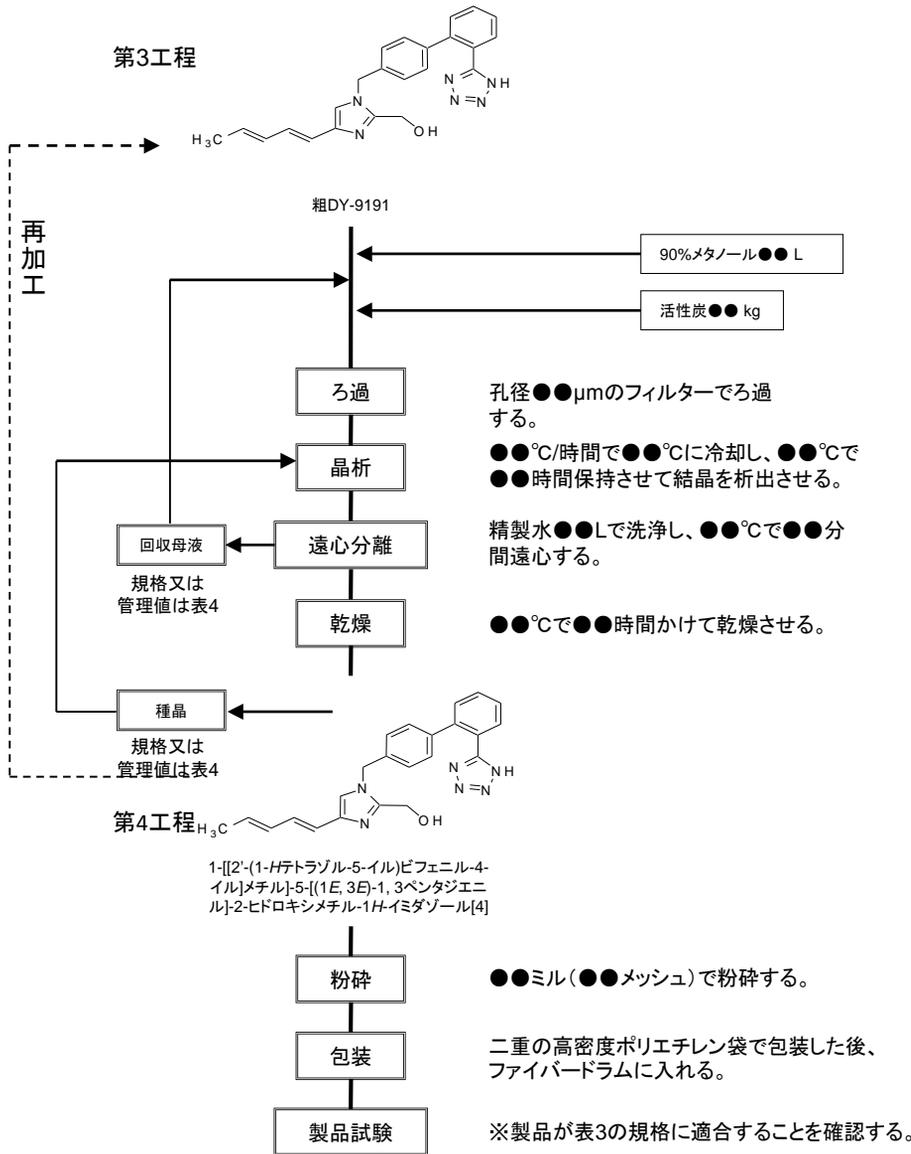
粗DY-9191

【工程内管理3】
粗DY-9191が規格に適
合することを確認する。

フロー及び簡潔な説明

原料等

工程内管理・試験検査



【工程内管理4】
含量及び類縁物質が規格に適合することを確認する。

【工程内管理5】
粒子径が規格に適合することを確認する。

※ 調査対象原薬の製造工程については、再処理工程を実施しない。

表1. 各工程内管理試験及び判定基準

	管理項目	試験方法	判定基準
工程内管理1	pH	pH試験紙	pH ●●.● ~ ●●.●
工程内管理2	含量	滴定法	●●% ~ ●●%
	出発物質1	滴定法	●●% 以下
工程内管理3	含量	HPLC	●●% ~ ●●%
	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
工程内管理4	含量	HPLC	●●% ~ ●●%
	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
	個々の類縁物質	HPLC	●●% 以下
工程内管理5	粒子系	レーザー解析法	d50 ●● μm

表2. 各出発物質の規格

	管理項目	試験方法	規格
出発物質1	含量	滴定法	●●%~●●%
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●% 以下
出発物質2	含量	滴定法	●●%~●●%
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm 以下

表3. 製品規格

	管理項目	試験方法	規格
製品	含量	HPLC	●●%~●●%
	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
	類縁物質B	HPLC	●●% 以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●% 以下
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm 以下
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●% 以下
	残留メタノール	GC	●●ppm 以下
	残留THF	GC	●●ppm 以下

表4. 回収酢酸エチル、種晶及び回収母液の規格又は管理値

	管理項目	試験方法	規格又は管理値
回収酢酸エチル	含量	GC	●●% 以上
	水分	KF	●●% 以下
種晶	表3の製品の規格に準ずる。		
回収母液	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
	類縁物質B	HPLC	●●% 以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●% 以下

本フロー図は、「●●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書及び登録MFの内容と齟齬がないものです。

製造管理者 署名・日付

本フロー図は、「●●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、登録MFの内容と齟齬がないものです。

原薬等国内管理人 署名・日付

※注意事項

・無菌原薬の場合には、承認書に記載されている無菌ろ過に使用するフィルター孔径、フィルター完全性試験等の管理値及び規格についてもフロー図に記載して下さい。

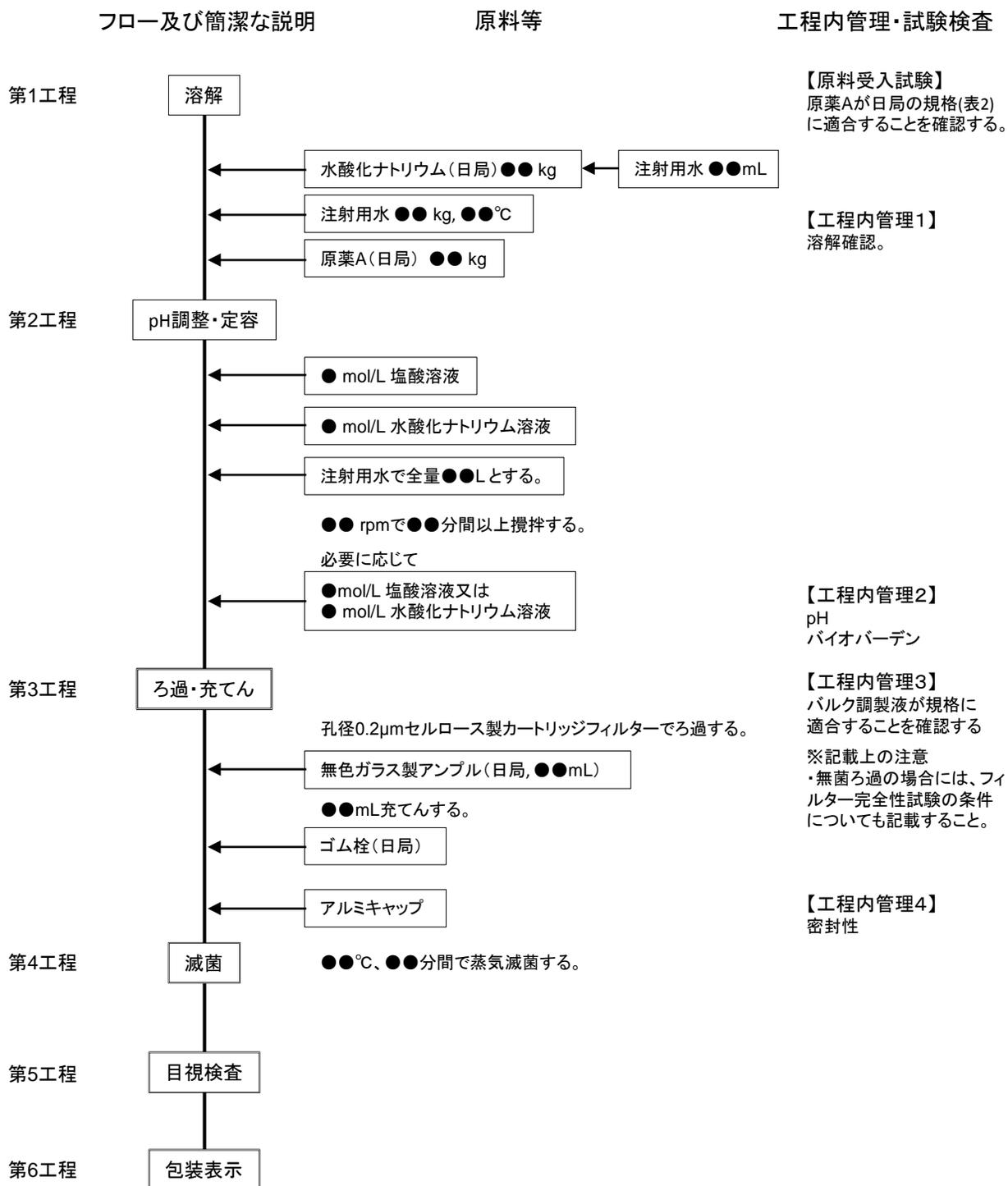


表1. 各工程内管理試験及び判定基準

	管理項目	試験方法	判定基準
工程内管理1	溶解確認	目視確認	原料が完全に溶解していること。
工程内管理2	pH	pH測定法	●●～●●
工程内管理3	性状	目視確認	無色澄明であること。
	類縁物質	HPLC	類縁物質Aは●%以下
	微生物限度	微生物限度試験法	●●cfu/mL以下
工程内管理4	密封性	自動リーク試験機	漏れのないこと。

表2. 各原料の規格

	管理項目	試験方法	管理規格
原薬A(日局)	外観	外観確認	●●色の粉末結晶である。
	確認試験	IR	参照スペクトルと一致する。
	含量	HPLC	●●%～●●%
	類縁物質A	HPLC	●●%以下
	類縁物質B	HPLC	●●%以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●%以下
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm以下
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●%以下

本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書の内容と齟齬がないものです。

製造管理者

署名・日付

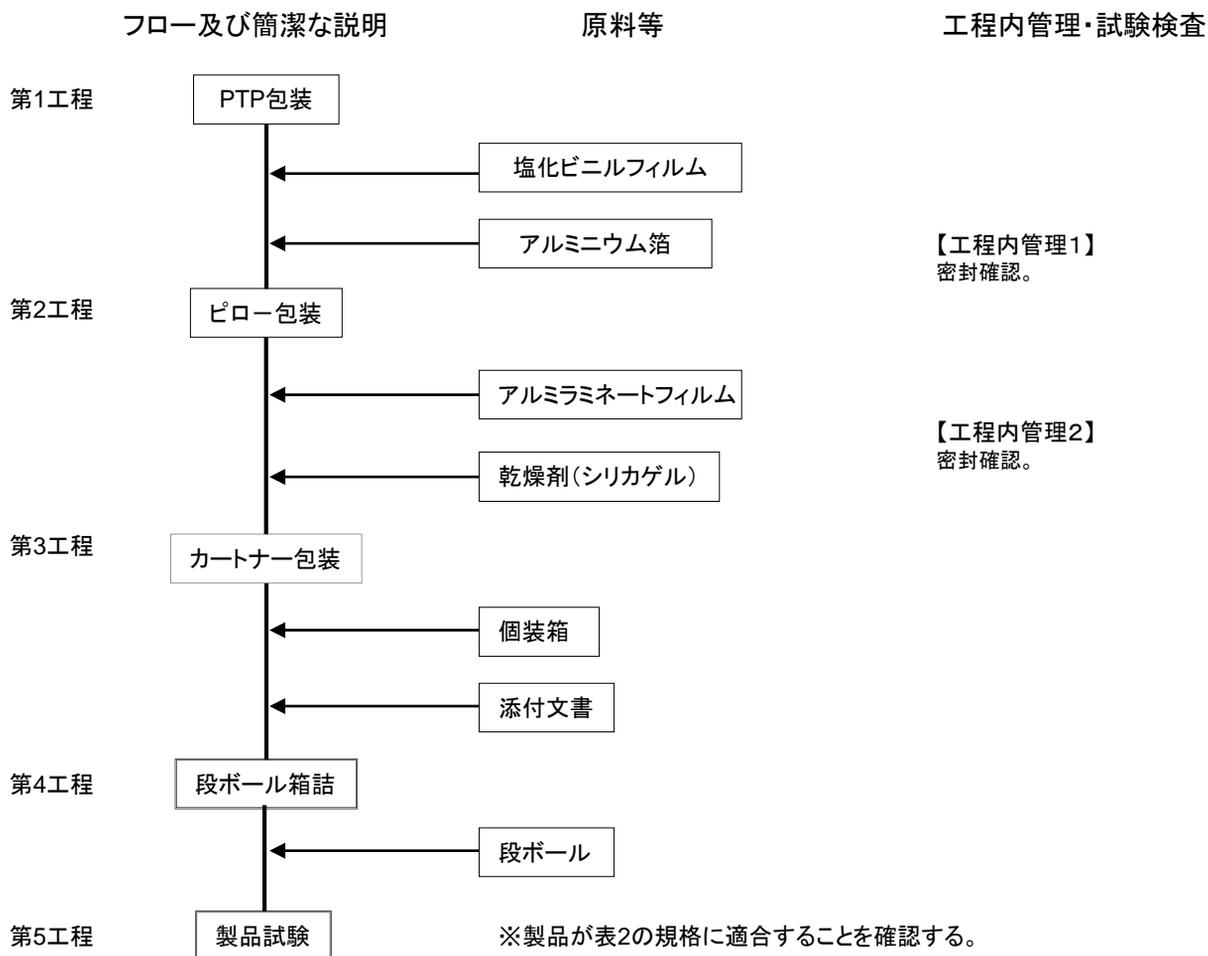


表1. 各工程内管理試験と管理値

	管理項目	試験方法	判定基準
工程内管理1	密封確認	水中減圧試験	着色した水中に減圧度●●KPaで●●分間浸漬するとき、ポケット内に着色水の浸入を認めないこと。
工程内管理2	密封確認	水中減圧試験	ピローを水没させ減圧度●●MPaで●●秒間浸漬するとき、シール部分から連続した気泡を認めないこと。

表2. 製品規格

試験項目	試験方法	規格
含量	HPLC法	●●～●●%
確認試験	IR法	標準スペクトルと一致する。
製剤均一性	質量偏差試験	●●% 以内
生菌数	微生物限度試験	●●cfu/g 以下

本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書の内容と齟齬がないものです。

製造管理者

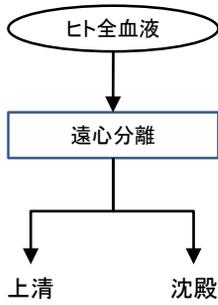
署名・日付

フロー及び簡潔な説明

原料等

工程内管理・試験検査

第1工程
血漿のプール

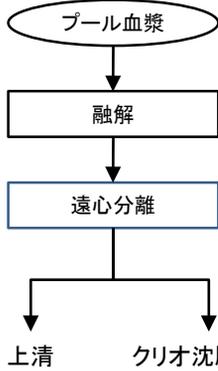


【ヒト全血液の受入試験】

【ヒト全血液の受入れ】
ヒト血液は●●保存液を添加したものであること(ヒト血液●mLに対して●●保存液●mL。
・A試験: ●は●●以上(●●法)
・B試験: ●●●●(●●法)
・C試験: ●●●●(●●法)
のほか、ドナーが問診により●●であること、●●でないことを確認する。

第2工程
クリオ分画

標準的仕込量:
プール血漿●●L



最大●●人分の上清をプール。
【工程内管理1】

●●±●℃で凍結保管
(本条件で保管する場合には、●●か月間使用可能。)

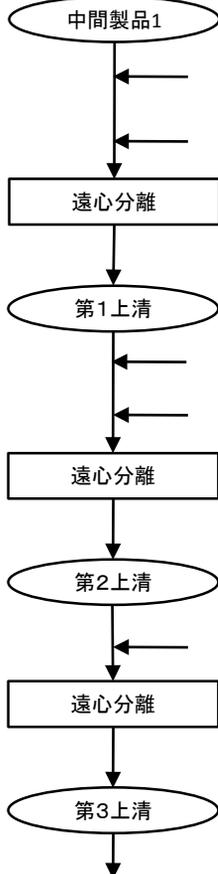
【工程内管理1】
プール血漿の管理項目
・A試験: ●●●●(●●法)
・B試験: ●●●●(●●法)
・C試験: ●●●●(●●法)

●●℃で融解する。【工程内管理2】

●●℃、●●rpm、●●分

【工程内管理2】
血漿が完全に融解したことを確認。

第3工程
精製



●●緩衝液を加えpHを●～●に調整する。

●%エタノールを加える。(目標濃度●%)
●℃に冷却し、●時間静置する。

●●℃、●●rpm、●●分

上清を分取し第1上清画分とする。

●●緩衝液を加えpHを●～●に調整する。

●%エタノールを加える。(目標濃度●%)
●℃に冷却し、●時間静置する。

●●℃、●●rpm、●●分

上清を分取し第2上清画分とする。【工程内管理3】

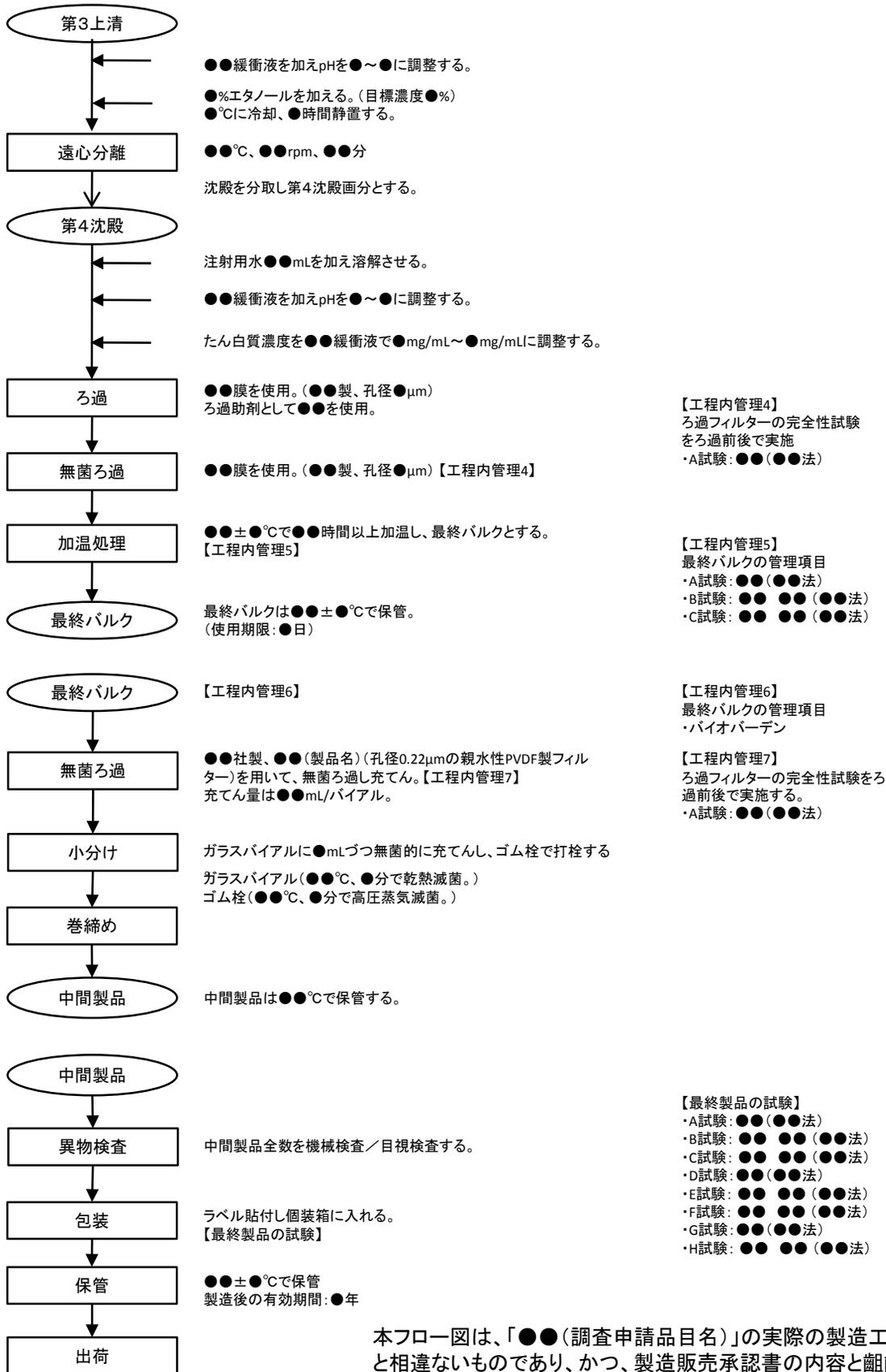
【工程内管理3】
第2上清画分の管理項目
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●●●●(●●法)

●%エタノールを加える。(目標濃度●%)
●℃に冷却し、●時間静置する。

●●℃、●●rpm、●●分

上清を分取し第3上清画分とする。

製造工程のフロー図(血漿分画製剤の例)(2/2)

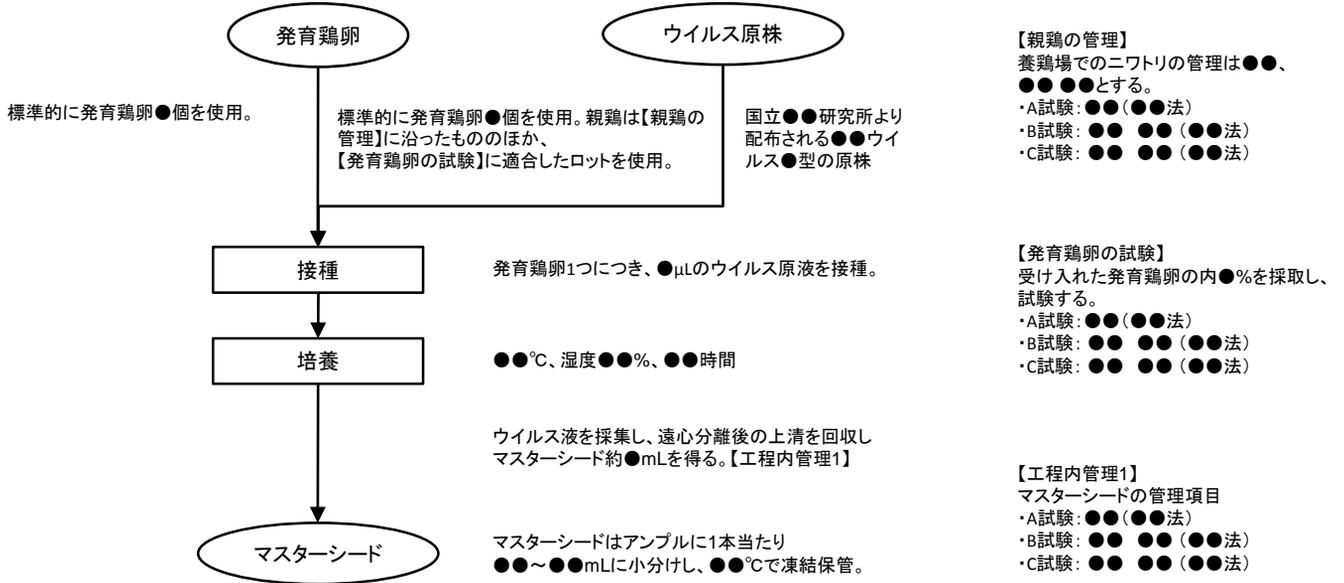


本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書の内容と齟齬がないものです。

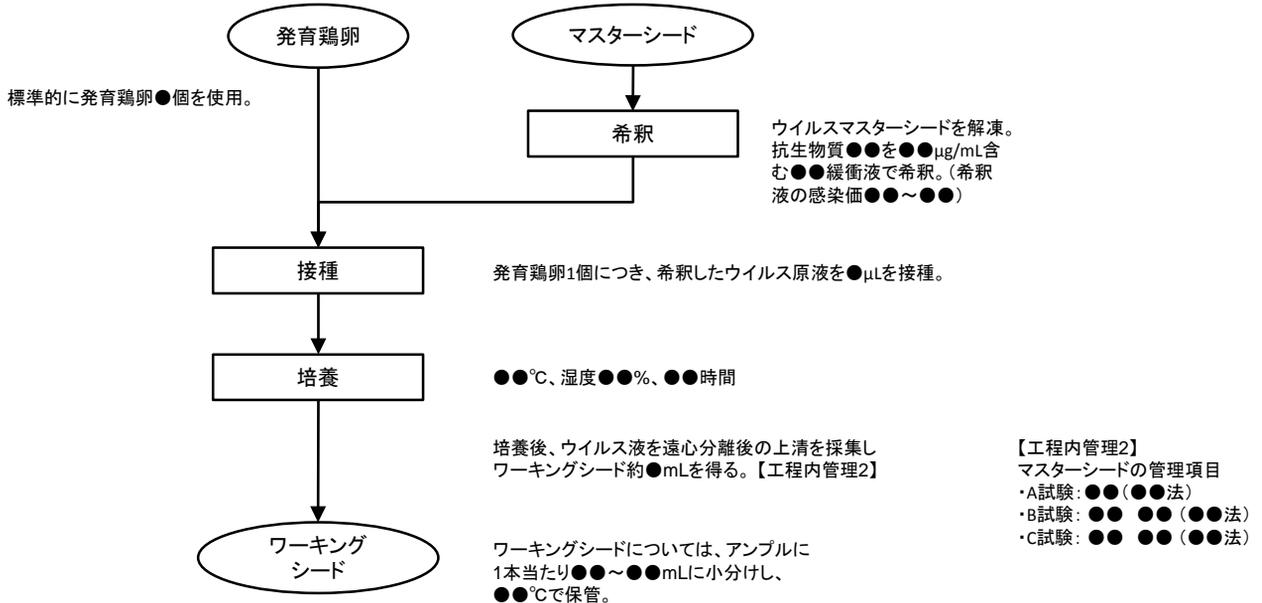
製造管理者

署名・日付

マスターウイルスシードの製造工程



ワーキングウイルスシードの製造工程

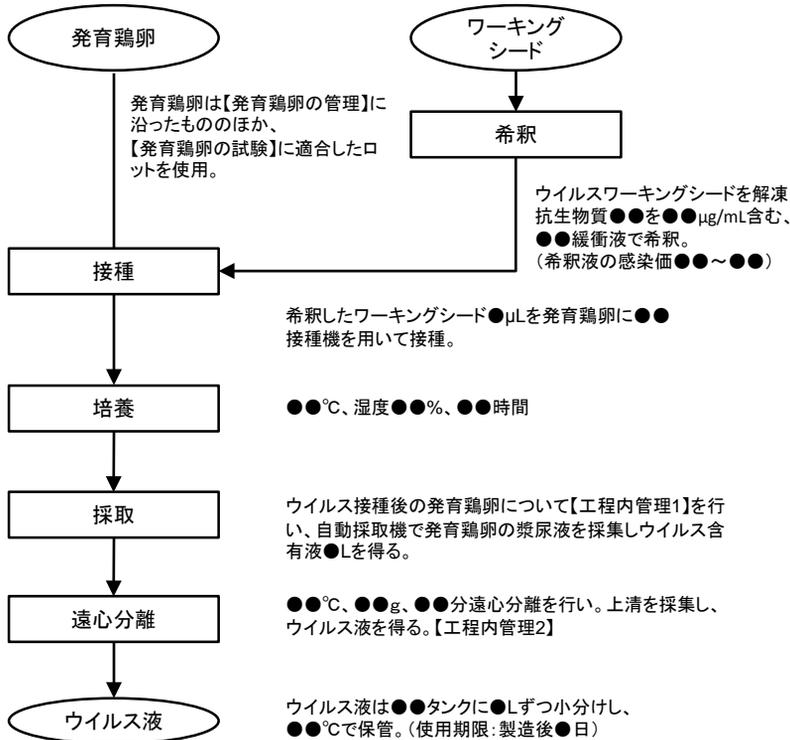


製造工程のフロー図(シードロット管理ウイルスワクチンの例) (2/3)

●●ワクチン「●●」の製造工程

第1工程 培養

標準的ロットサイズ:
発育鶏卵●万個

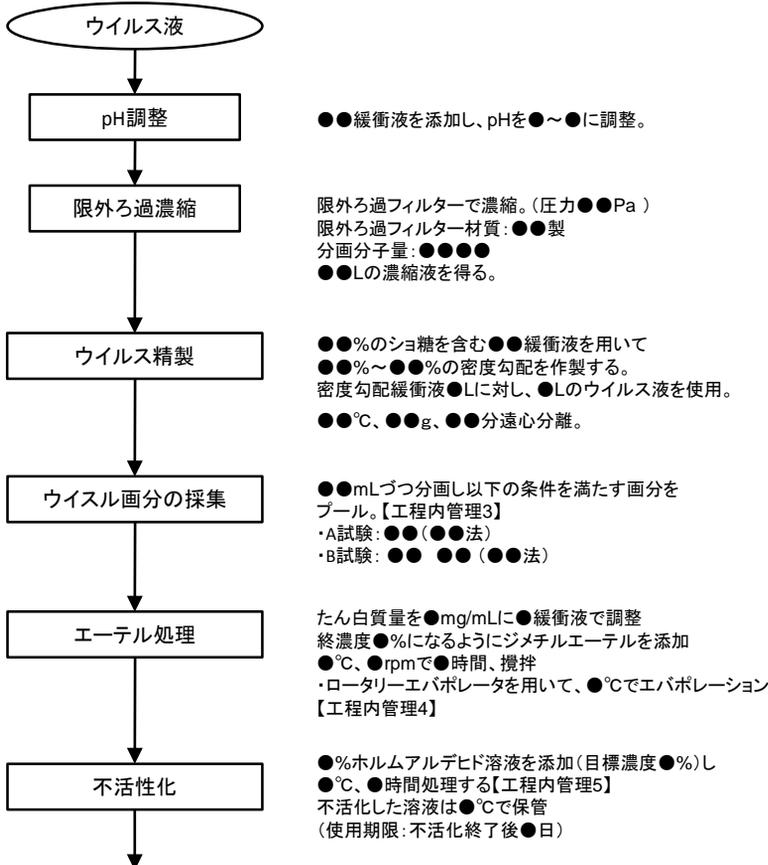


【工程内管理1】
ウイルス接種後の
発育鶏卵の管理項目
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)
・C試験: ●● ●●(●●法)

【工程内管理2】
ウイルス液の管理項目
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)

第2工程 精製

標準的ロットサイズ:
ウイルス液●●L



【工程内管理3】
精製ウイルスの管理項目
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)

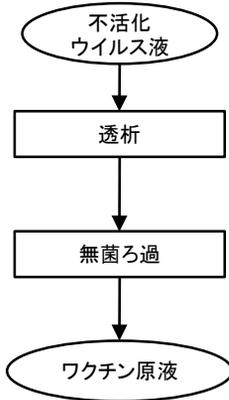
【工程内管理4】
不活化後ウイルス液の管理項目
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)
・C試験: ●● ●●(●●法)

【工程内管理5】
不活化後ウイルス液の管理項目
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)
・C試験: ●● ●●(●●法)

製造工程のフロー図(シードロット管理ウイルスワクチンの例) (3/3)

第3工程 (原液バルクの構成)

標準的ロットサイズ:
不活化ウイルス液
●●L



透析膜:材質は●●製、分画分子量●●
ウイルス液の●倍の透析外液に対して、●℃、●時間
透析する。これを●回以上繰り返す。
【工程内管理6】

【工程内管理6】
透析後の不活化ウイルス液につき、
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)

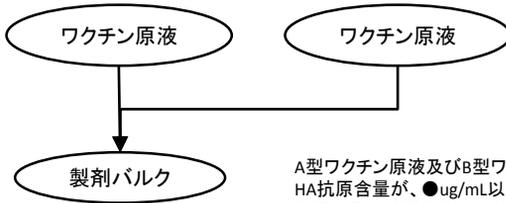
たん白質量を●●mg/mLに調整
●●膜(●●製、孔径●μm)を用いてろ過して
●●ワクチン原液を得る。【ワクチン原液の試験】

【ワクチン原液の試験】
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)
・C試験: ●● ●●(●●法)
・D試験: ●●(●●法)
・E試験: ●● ●●(●●法)
・F試験: ●● ●●(●●法)
・G試験: ●●(●●法)
・H試験: ●● ●●(●●法)

ワクチン原液については●●℃で保管。
(使用期限:無菌ろ過後●日)

第4工程 製剤バルクの構成

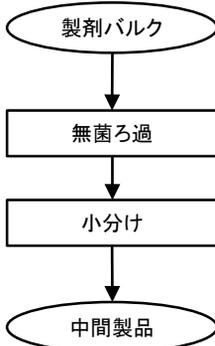
標準的ロットサイズ:
ワクチン原液●L



A型ワクチン原液及びB型ワクチン原液を、各株の
HA抗原含量が、●ug/mL以上になるように混合し、
●●を●L(終濃度●%)、●●を●L添加し、最終
容量を●Lとする。●℃、●rpmで●分攪拌。
【製剤バルクの試験】
製剤バルクは構成後●℃、●●日保存可能。

【製剤バルクの試験】
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)
・C試験: ●● ●●(●●法)
・D試験: ●●(●●法)
・E試験: ●● ●●(●●法)

第5工程 製剤の小分け充てん



【工程内管理7】

●●社製、●●(製品名)(孔径0.22μmの親水性PVDF製フィル
ター)を用いて、無菌ろ過し充てん。【工程内管理8】
充てん量は●●mL/バイアル。

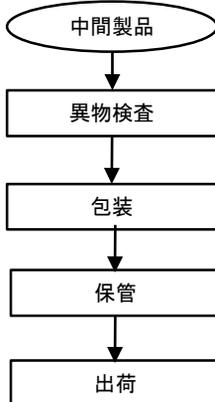
【工程内管理7】
製剤バルクの管理項目
・バイオバーデン

ガラスシリンジに●mLづつ無菌的に充てん。
ガラスシリンジ(●●℃、●分で乾熱滅菌)
ルアーロック(●●℃、●分で高圧蒸気滅菌)
ゴム栓(●●℃、●分で高圧蒸気滅菌)

【工程内管理8】
ろ過フィルターの完全性試験をろ
過前後で実施する。
・A試験: ●●(●●法)

中間製品は●●℃で保管する。

第6工程 包装・表示・保管 ・試験



中間製品全数を機械検査/目視検査する。

ラベル貼付し個装箱に入れる。
【最終製品の試験】

【最終製品の試験】
・A試験: ●●(●●法)
・B試験: ●● ●●(●●法)
・C試験: ●● ●●(●●法)
・D試験: ●●(●●法)
・E試験: ●● ●●(●●法)
・F試験: ●● ●●(●●法)
・G試験: ●●(●●法)
・H試験: ●● ●●(●●法)

●●±●℃で保管
製造後の有効期間:
●年

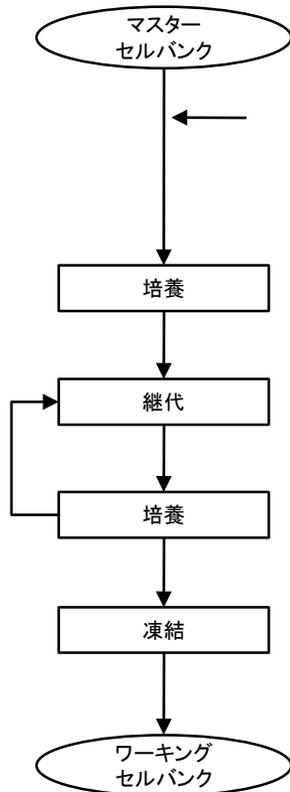
本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程
と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書の内容と齟齬
がないものです。

製造管理者

署名・日付

※WCBを更新する可能性がある場合には、更新方法を具体的に記載

●●細胞ワーキングセルバンク(WCB)の製造工程



継代数●●のMCBのアンプル

継代数●●のアンプル1本を解凍し、●●培地●●mLを含む●●cm²フラスコに播種。

培養フラスコ:ポリスチレン製 ●●cm²フラスコ。

●●培地の規格は別紙参照

●●°C、CO₂濃度●%で●●日間

●●日に培養液を新鮮●●培地に交換。

培養フラスコ:ポリスチレン製 ●●cm²フラスコ

細胞密度が●●になった時点で、トリプシン・EDTA溶液により細胞を分散させ、●●フラスコ●●本に継代。

●代まで継代する。(継代比は1:●)

●●°C、●●日間

●●日に培養液を新鮮●●培地に交換

培養フラスコ:ポリスチレン製 ●●cm²フラスコ

トリプシン・EDTA溶液により細胞を分散させ、細胞を細胞凍結液●●に懸濁し(●×10[●]細胞/mL)ポリカーボネートバイアルに1本当たり●mL~●mLに小分けし、液体窒素気層中(●°C以下)に保管。

継代数●●のWCBを●●°Cで保管。

【WCBの試験】

【MCBの試験】

・A試験: ●●(●●法)

・B試験: ●● ●●(●●法)

・C試験: ●● ●●(●●法)

・D試験: ●● ●●(●●法)

MCBは更新しない。

【WCBの試験】

WCB作成時及び●か月ごとに以下の項目を確認する。

・A試験: ●●(●●法)

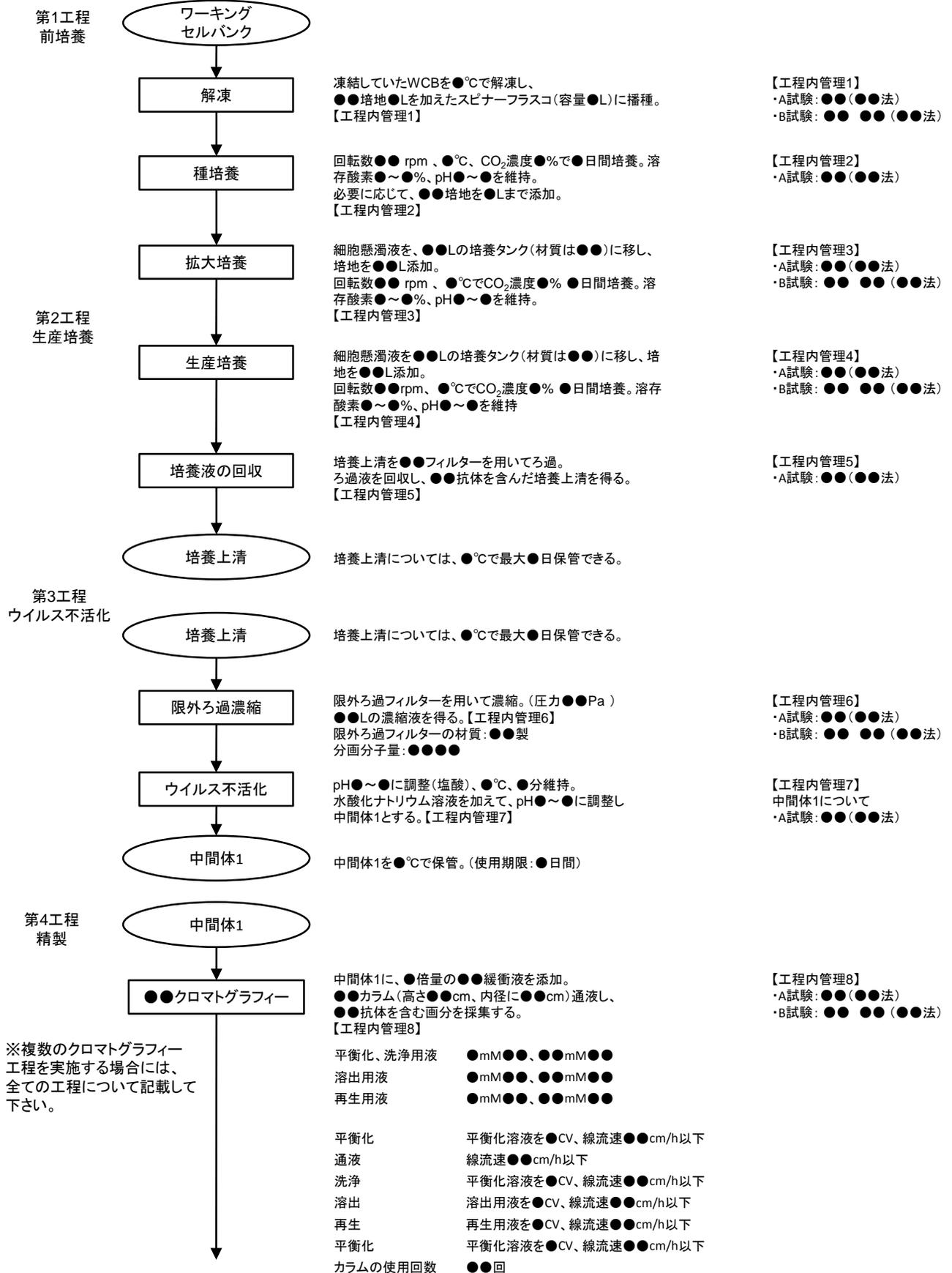
・B試験: ●● ●●(●●法)

・C試験: ●● ●●(●●法)

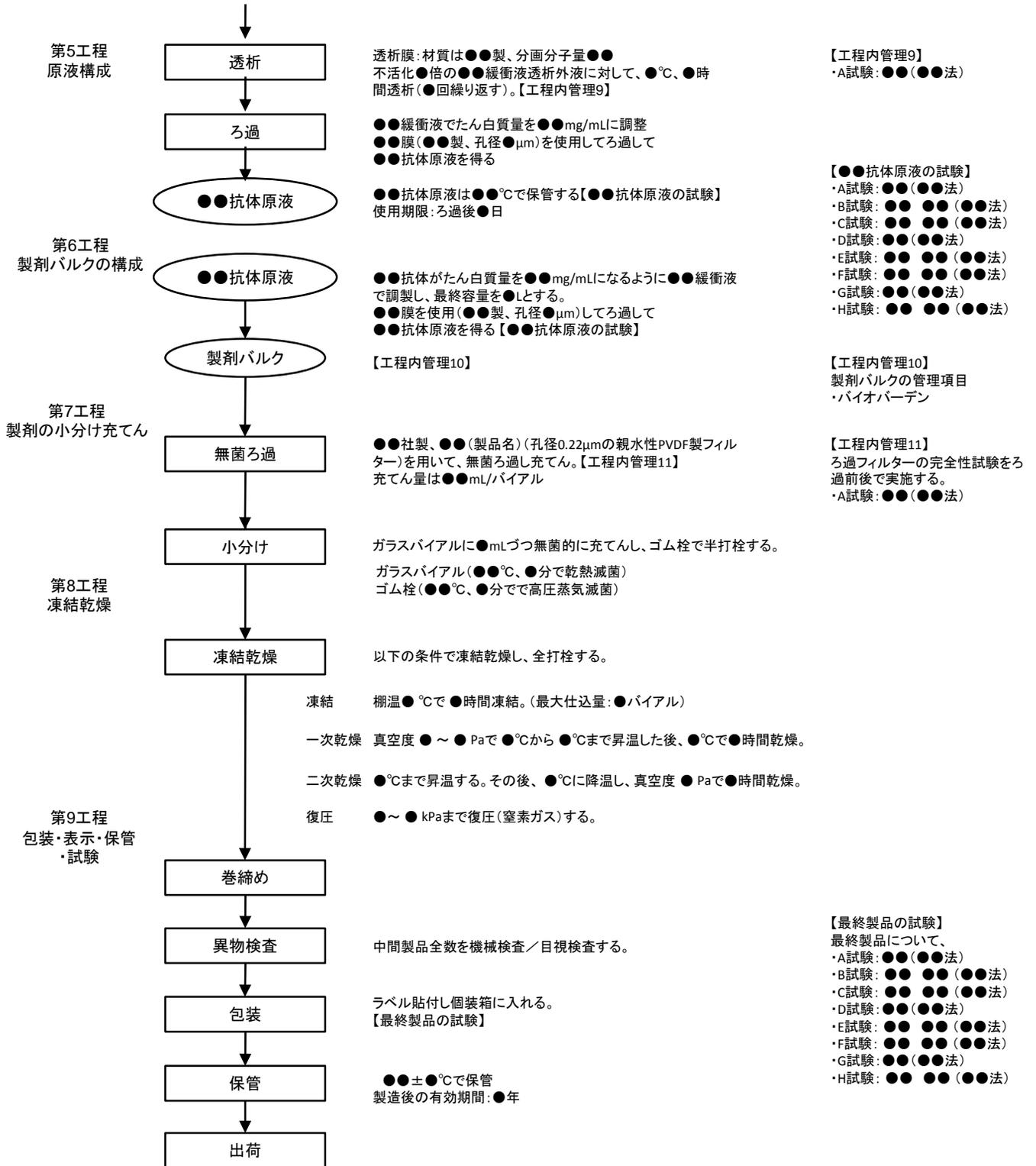
WCBの継代数は●代以下とする。

製造工程のフロー図(セルバンクを用いた抗体製剤の例)(2/3)

●●抗体原「製品名」の製造工程



製造工程のフロー図(セルバンクを用いた抗体製剤の例)(3/3)



本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書の内容と齟齬がないものです。

製造管理者

署名・日付

(別記)

日本製薬団体連合会

公益社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

日本製薬工業協会

日本ジェネリック製薬協会

日本漢方生薬製剤協会

日本OTC医薬品協会

一般社団法人日本ワクチン産業協会

日本CMO協会

日本医薬品原薬工業会

一般社団法人日本薬業貿易協会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会