

海外当局からのGMP査察対応

明治製菓株式会社 薬品品質保証部
品質統括グループ

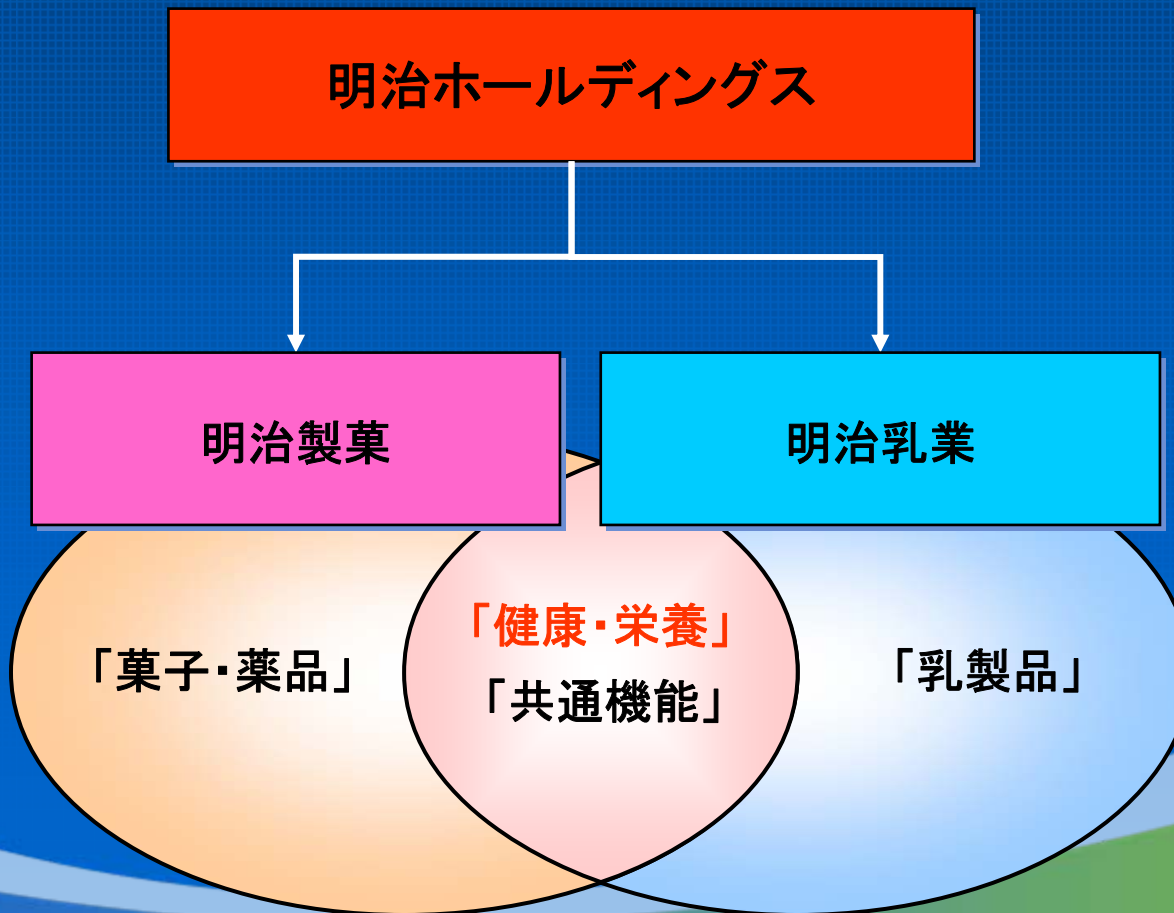
刑部 泰宏

発表内容

- ・海外規制当局からのGMP査察への対応
(FDA, TGA, ANVISA, EU-NB)
- ・指摘事項に対する取り組み

明治ホールディングスの概要

2009年4月1日、明治製菓と明治乳業が経営統合
(売上高:1兆1254億74百万円)



明治製菓の概要

<企業概要> 創立 : 1916年(大正5年)
資本金 : 283億円
従業員数 : 3803人
売上(連結) : 4140億円(平成21年3月期)

<事業内容> 菓子事業
健康事業
医薬品事業
・医療用医薬品(製剤・原薬)
・農薬・動物薬・化成品

明治製菓 医薬品事業の海外生産拠点



Tedec-Meiji
SPAIN
Madrid

Meiji Lukang
CHINA

Shantou Meiji
CHINA

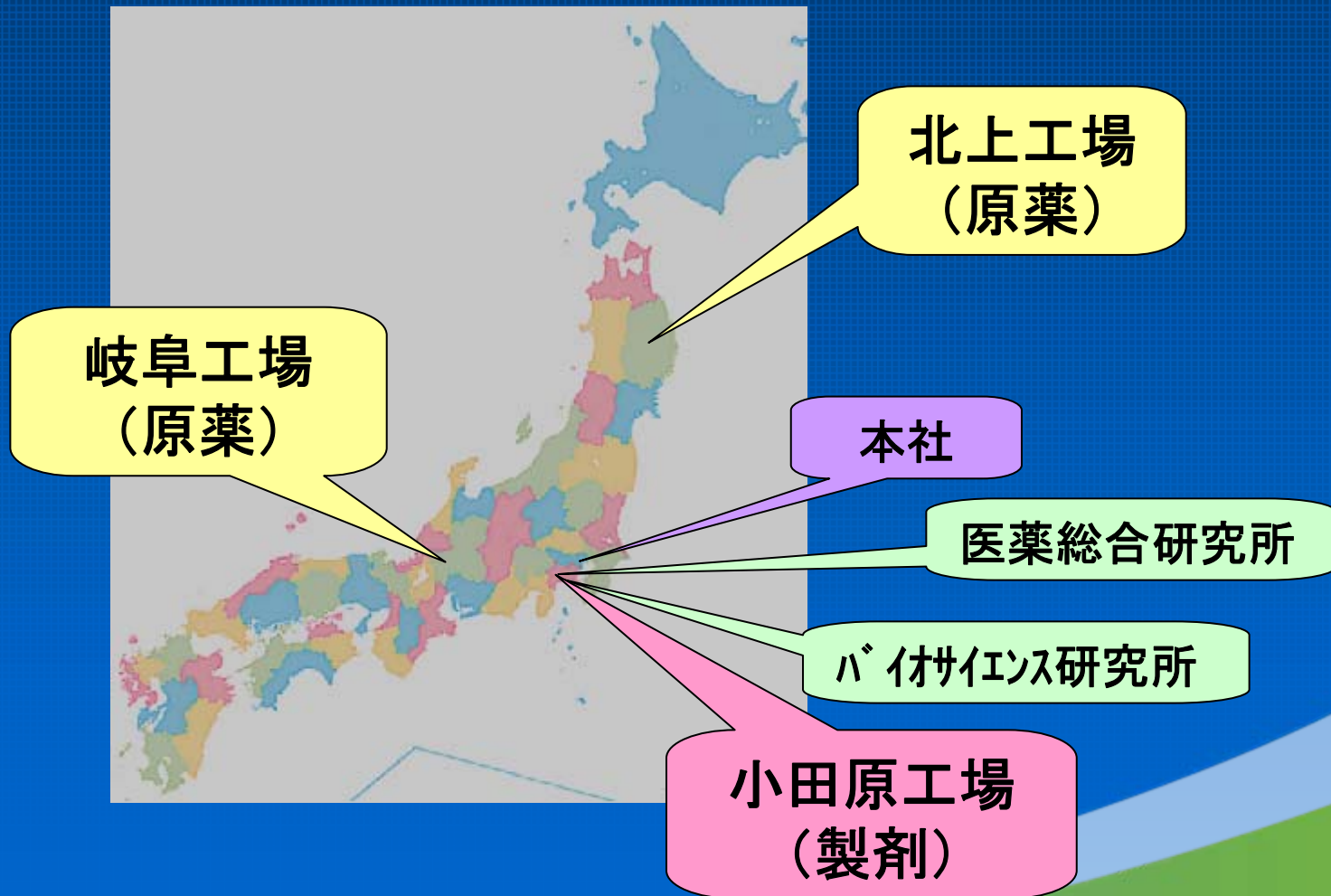
Head office, Labs and plants
JAPAN

Thai Meiji

PT.Meiji
INDONESIA

meiji

明治製菓 医薬品事業の国内生産・開発拠点



製剤・原薬の出荷先

- **原薬**：米国・欧州・豪州・韓国・中国、他
- **製剤**：欧州・豪州・ブラジル・中国、他

出荷先からのGMP査察を定期的に受けている。

海外規制当局からのGMP査察への対応

- 当社の査察履歴と当局の比較
- 海外当局査察を円滑に進めるために…
(査察準備フロー/準備の工夫)

海外規制当局からの査察履歴 (2000～)

- Mar. 2000 FDA(米国) 査察 (原薬)
- Nov. 2001 EU-NB (スペイン)査察 (原薬・製剤)
- Oct. 2002 EU-NB (スペイン)査察 (原薬・製剤)
- Mar. 2003 FDA(米国)査察 (原薬)
- Jul. 2004 ANVISA (ブラジル)査察 (原薬・製剤)
- Nov. 2004 EU-NB (スペイン)査察 (原薬)
- Apr. 2005 KFDA(韓国) 査察 (原薬)
- Aug. 2006 ANVISA (ブラジル)査察 (製剤)
- Oct. 2006 EU-NB (スペイン)査察 (原薬)
- Aug. 2007 FDA(米国) 査察 (原薬)
- Nov. 2009 EU-NB (スペイン)査察 (原薬)
- Feb. 2010 TGA (オーストラリア)査察(原薬A)
- Feb. 2010 TGA (オーストラリア)査察(原薬B)

当局別の比較

	FDA (米国)	TGA (オーストラリア)	ANVISA (ブラジル)	EU-NB (スペイン)
対象品目	原薬	原薬	製剤、原薬	製剤、原薬
査察種別	定期査察	定期査察	PAI	定期査察
人数×日数	2名×4日間	2名×3日間	2名×4日間	2名×2日間
査察基準	システム査察 (cGMP)	Q7a	ブラジルGMP (WHO-GMP)	チェックリスト
特徴	不備事項を 徹底的に掘り 下げて指摘	現場担当者 への 直接インタビュー	安全、環境 への コンプライアンス	品質 リスクマネジメント (ISO14971)

海外当局査察を円滑に進めるために・・・ (査察準備フロー/準備の工夫)

査察準備のフロー

- (1) 査察準備チェックリストの作成
- (2) 査察対応プロジェクトの立ち上げ
- (3) 定期的なプロジェクトの開催による準備状況の確認と課題の対応方法の検討
- (4) ギャップ分析（当局要求事項と自社システムの差）
- (5) QAによるハード点検と改善確認
- (6) GMP文書類の再照査（該当全部署）
- (7) 査察対応者の決定と役割分担の明確化（応対者・コーディネーター・ランナー・控え対応者等）
- (8) コンサルタントの活用
- (9) 模擬査察実施
- (10) 品質リスクマネジメント(QRM)

チェックリストに基づく準備項目

1. 公定書・申請書関連
2. ロットツリー
3. 記録書類(製造・試験検査・出荷)
4. 年次製品品質照査
5. 逸脱
6. 変更
7. OOS
8. 苦情／回収・返戻
9. バリデーション
10. キャリブレーション
11. 教育訓練
12. 安定性試験
13. ロット参考品(標準品)
14. 倉庫管理
15. 環境モニタリング(浮遊菌・塵埃)
16. 防虫防鼠
17. 製造用水管理
18. 交差汚染防止
19. 空調設備/環境管理
20. 図面管理
21. 設備点検／機器点検
22. 再加工・再処理
23. 標準品
24. ラベル、試験表
25. 原材料供給業者管理
26. 自己点検
27. GMPシステムの確認
28. プレゼン資料
29. 査察官情報の入手
30. リスクマネジメント



各項目について責任部署、確認完了日等を記入する。

ギャップ分析

①EU-GMP

- ・EU指令：GMPガイドラインとAnnexについて確認する。

②EUガイドライン(EMA; European Medicines Agency)

- ・EUの品質関係のガイドラインについて確認する。

③TGA

- ・TGAのTechnical working groupsの作成しているTechnical guidance について確認する。
(プロセスバリデーションや供給業者の適格性評価が対象)

④PIC/S GMP

- ・PIC/S GMP Guide及びGuidance documentsについて確認する。

⑤WHO-GMP

- ・WHOのガイドラインについて確認する。

査察官により良く理解してもらうための工夫

・作っておくと効果的な英訳資料

- (1) 主な品質システムのフロー図
 - ・逸脱・変更・OOS・出荷承認・苦情
- (2) 文書体系図と文書リスト
- (3) 製造用水・空調システムフロー図
- (4) **製造工程フロー図**
- (5) **文書サマリー**
 - ・年次製品品質照査
 - ・バリデーションレポート
- (6) **過去2年分のGMP管理リスト**
 - ・逸脱・変更・OOS・バリデーション
- (7) ロットツリー
- (8) 組織図(責任者の顔写真入)
- (9) BR

文書サマリー

- ・対象：年次製品品質照査、バリデーションレポート等
- ・誤解を生まないための工夫（理解の促進として作成する）
- 1ページ目：カバーページ（タイトル、責任者サイン）
- 2ページ目：Index（目次のみ）
- 3ページ目：各レポートの項目について極々シンプルに要点のみを2～3行で纏める。

GMP管理リスト

・過去2年間分のリストを作成する

- ① ロットツリー(製造No.~出荷No. 逸脱の有無)
- ② 逸脱: ID、発生日、タイトル、内容、グレード分け等
- ③ 変更: ID、発生日、タイトル、内容、グレード分け等
 - ・各責任者の変更履歴
 - ・BRの変更履歴(理由込み)
- ④ OOS: ID、発生日、タイトル、内容、処置
- ⑤ バリデーション: 実施リスト
- ⑥ その他

FDA査察で要求された資料の一例

- ① 当該工場の製造品目のリスト
- ② 当該工場で作られる化学品や他の物質のリスト
- ③ 直近2年間に米国輸出された品目のリスト
- ④ エージェントやブローカー情報(名称、住所、連絡先)
- ⑤ 工場の組織図
- ⑥ ロットナンバリングシステム
- ⑦ 回収のSOPのサマリー
- ⑧ 前回の査察以降の責任者変更履歴
- ⑨ 前回の査察以降のオペレーションの変更履歴
- ⑩ 製造エリアの図面

FDA査察で要求された資料の一例(QC)

- ① QCのSOPリスト
- ② QCの分析機器のリスト
- ③ QCの組織図(名前と担当責務を明記したもの)
- ④ QCの責任規定文書
- ⑤ QCの図面
- ⑥ FDAに登録している原材料のリスト
- ⑦ 前回の査察以降のOOSのリスト
- ⑧ QCメンバーの教育訓練記録(査察時に確認)
- ⑨ QC内のバリデーションの記録
- ⑩ QC内のキャリブレーションの記録

社外情報より想定された要求事項

- FDA(cGMP)
 - 変更管理・逸脱管理・OOSフロー等
 - MBR英訳
- EU-NB(欧州指令)
 - QMS(品質マネジメントシステム)
 - QRM(品質リスクマネジメント)
- TGA(PICS, Q7a)
 - サイトマスターファイル
 - VMP(バリデーションマスタープラン)
 - CAPAのSOP

QMSの構築

- CEマーク査察で要求(2002年)され、
品質マネジメントシステム(QMS)を構築した。
- その後、品質マニュアル・品質方針・品質目標の設定
- 年2回マネジメントレビューを実施し、
次年度品質目標の設定とPDCAサイクルへの展開
- ICH-Q10にならってSOPを改訂
- ISOのPDCAを参考にQMSのシートを見直した。
- CAPA及びQRMの効果確認の検証も合わせて実施する。

QRM

- ICH-Q9およびISO-14971(2007 2nd edition)を考慮した。
- 実のあるQRMにするために考慮すべきこと:
 - ①机上のリスク分析だけでは効果が薄い。
 - ②プロジェクトのメンバーは全員、実際に現場に入って良く観察する。
(実際に模擬操作をやってみる)
 - ③メンバーには必ず現場担当者を加える。
 - ④ブレインストーミングは1回ではなく、複数回×複数人で実施する。
 - ⑤バリデーション、ベリフィケーションの方法や結果考察にもメスを入れる必要がある。
【EU-GMP Annex15, EU-NB】
- 適用例:プロセスの変更、無菌操作、製造用水管理、交叉汚染防止、その他手法としてはFMEAを主に採用

バリデーションマスタープラン(VMP)

- ・従来からバリデーションのシステムを持っていたが、目的別となっていた。
当該品目全体のバリデーションを理解しやすいようにPIC/S要求事項に応じて作成した。(ポリシー及び全体計画)

CAPAのSOP

- ・逸脱管理、変更管理のSOPでCAPAについて規定し運用していたが、別途CAPAのSOPを作成した。
実際にCAPAのSOPの提示を求められた。

指摘事項に対する取り組み

FDA指摘

① 倉庫の警報システムとそのバリデーションに関して

指摘：低温倉庫に設置された温度アラームの上限をモニターするための文書化された手順書が存在しない。

対応：2週間に1回、警報装置のチャレンジ試験を実施し、規定された温度で警報が鳴ることを確認することを手順書に規定した。

TGA指摘

② GMP文書類のパッケージ化

指摘：逸脱管理記録及び変更管理記録に、必ずしも全ての関連する情報が含まれていない。

対応：各種報告書には内容をサポートする情報を必ず添付し、文書量が膨大でパッケージ化が困難な場合には引用する文書番号が分かるように記載することを規定した。

EU-NB指摘

③ リスクマネジメント報告書に関し

指摘：製造法変更に関して実施したリスクマネジメントで、明らかとなった潜在リスクを改善した後に、再度リスクマネジメントが実施されていない。

対応：製造法のリスクマネジメントを実施した場合、検出したリスクを低減するために改善を実施した後には再度、リスクマネジメントを実施して、リスクが許容レベル以下になっていることを確認する。

ANVISA指摘

④ 市場出荷判定後の物流倉庫における保管体制に関して

指摘：最終製品の倉庫について、同じ倉庫に健康食品と薬品が混在している。

対応：倉庫の分離は困難であることから、コンピューターバリデーションを行ない、コンピュータの指示通りに製品が搬入、保管、搬出され、混同のない保管体制であることを検証した。

ご清聴ありがとうございました。