

**We
Create
Innovations
for the
WORLD**



PIC/S加盟国からの査察 対応について

2014年GMP事例研究会

9月16日 きゅりあん

9月19日 メルパルク大阪

大塚製薬株式会社 品質管理部

企業理念

Otsuka-people creating new products for better health worldwide

～世界の人々の健康に貢献する革新的な製品を創造する～

この言葉には、

- 自らの手で独創的な製品を創る
- 健康に役立つ
- 世界の人々に貢献する

という思いが込められています。

記念樹の根元の石碑に刻まれた
Otsuka-people creating new products
for better health worldwideは、
当時の研究部門のモットーとして制定され、
後日、大塚グループの企業理念となりました。



大塚製薬株式会社

国内医薬品製造工場



A工場
医薬品
(固形、液剤、無菌製剤)



B工場
医薬品(固形製剤、原薬)



C工場
医薬品(無菌製剤)



D工場
医薬品(固形製剤、無菌製剤)



E工場
医薬品(原薬)

本社所在地 〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-9

設立年月日 1964年8月10日

代表取締役社長 岩本太郎

資本金 200億円

従業員数 5,733名 (2014年3月31日現在)

事業内容 医薬品・臨床検査・医療機器・食料品・化粧品
の製造、製造販売、販売、輸出ならびに輸入

研究部門 5カ所 (17部門)

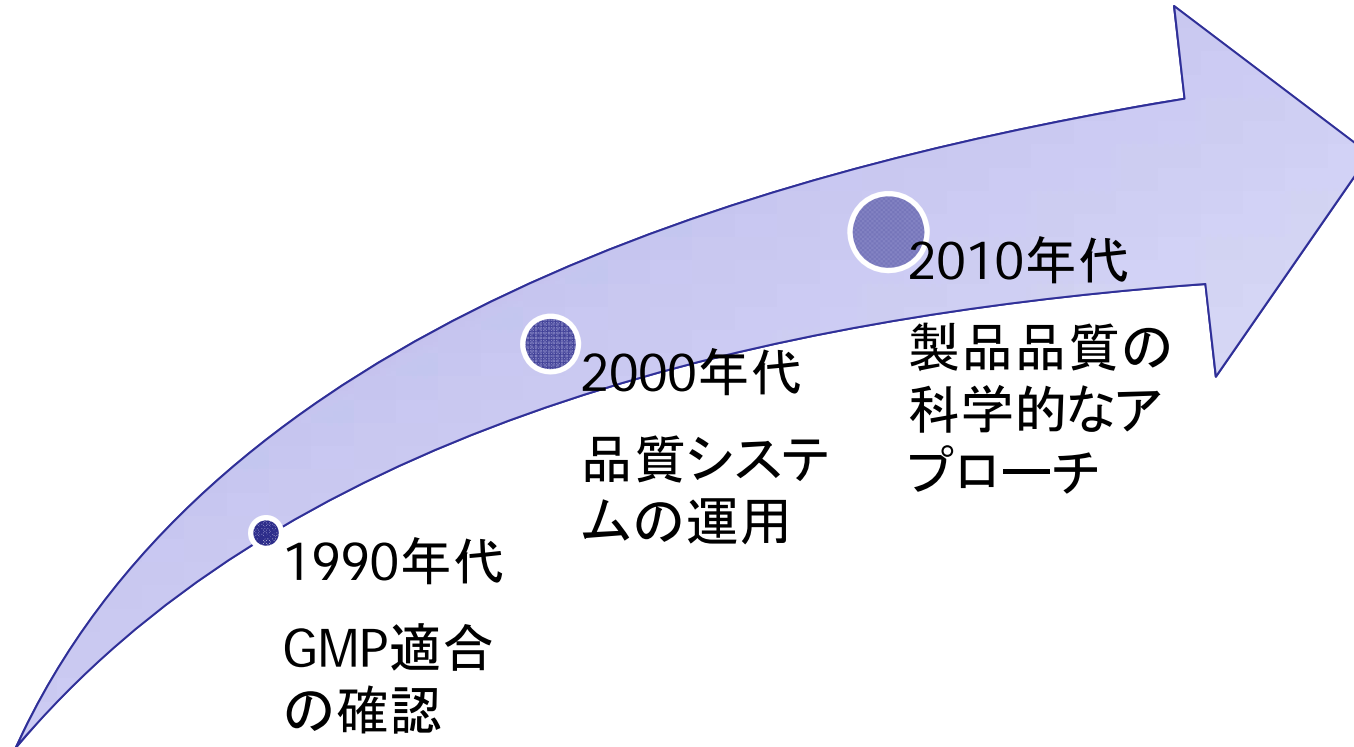
工場 7カ所 (医薬品製造工場は5工場)

1995年以降に国内工場へ実施された 海外当局からの査察

	A工場	B工場	C工場	D工場	E工場
FDA(米)	2	11	2	3	5
TGA(豪州)	1	1		1	1
EMA(英、北欧)		2	2	1	
ANVISA(ブラジル)				1	
MFDS(韓国)	1	2			1
TITCK(トルコ)			1		

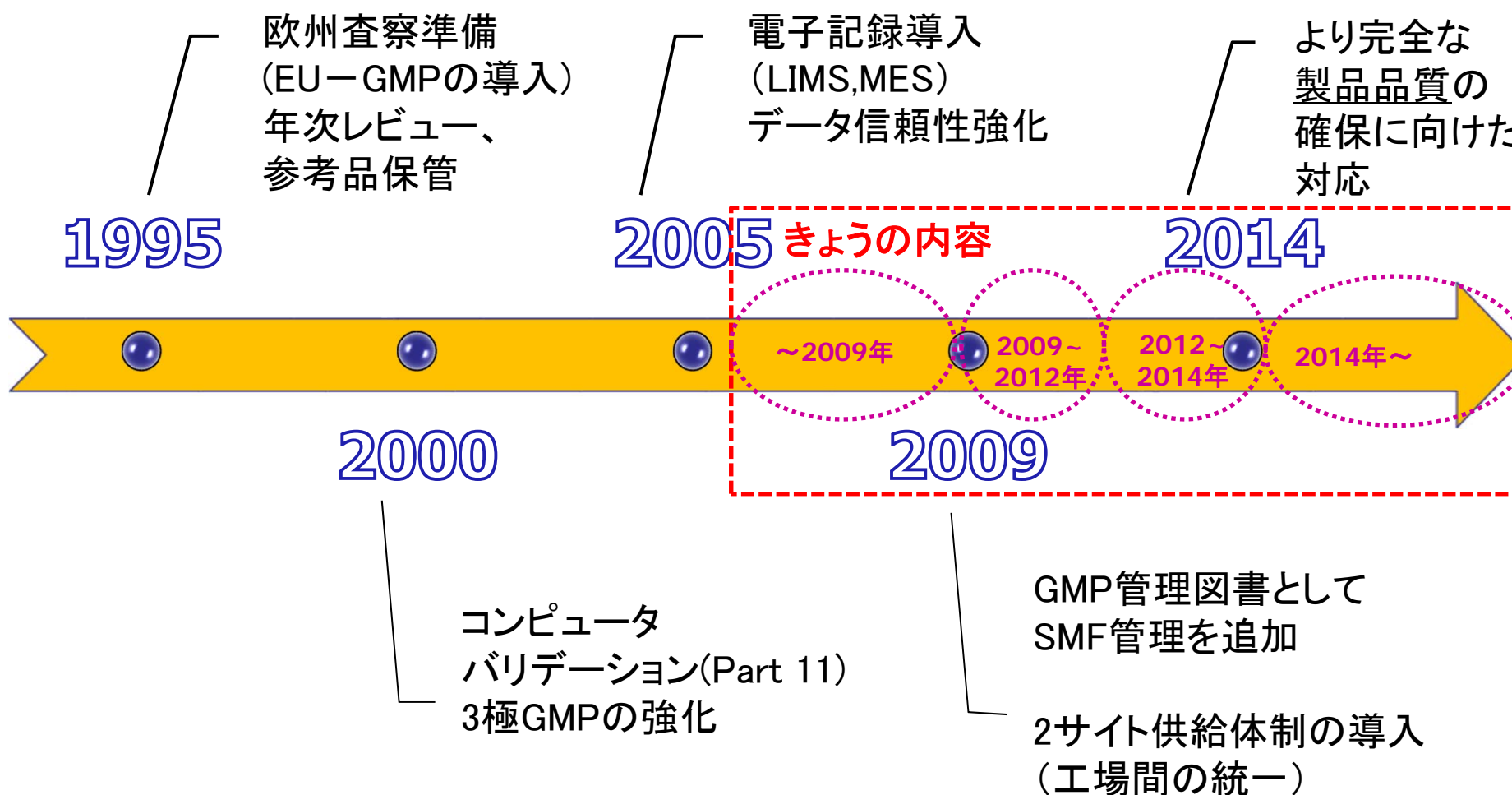
*海外からの行政査察のみ記載。QP査察の数は含まない。

査察における着眼点変化



品質システムの運用から製品品質の理解へ

具体的には・・・



2009年以前の査察準備

テーマ: わかりやすい説明用資料作りとデータ整理



□ 英訳する資料

- SOP等はフロー図と概略のみ
- 重要記録類(ブランクMBR*等)は全て
- 変更や逸脱の記録は管理リストだけ

□ 製品品質の一貫性

- 開発レポート
- 技術移管
- バリデーション
- バッチ記録
- 変更管理

*Master Batch Record: マスターバッチレコード

2009年以前の指摘事項①

- 指摘事項:

1998年に導入された機器のクオリフィケーションが最新のPIC/Sのガイドラインを満たしていない。(最新の公定書に準拠しているかが確認されていない。)

- 対応:

- 校正項目、性能確認項目が要求される最新のOQなどにより設定されていることを確認し、必要に応じて追加の稼動性能適確性確認(OQ)を実施
- 再クオリフィケーションのスケジュール化(頻度の決定)

2009年以前の指摘事項②

- 指摘事項:

試験室に電子的(ERPシステム)により発行される試験室用データシートと紙原本のコピーによる試験室データシートがあるが、発行されたデータシートの管理が不十分である。

- 対応:

- 紙で発行するデータシートはログブックを作成し、(発行日、発行者、発行番号等を登録)進捗管理

⇒ 試験室データシートを可能な限りLIMS化

2009-2012年の査察準備

テーマ：最新のGMP対応と共通した品質システムの管理を強化

- 最新のGMP要件に適合しているかの第三者による確認
- PDCAサイクルの運用強化
- コンピュータ化によるデータの信頼性向上
- 申請書に登録された2サイトの同様なGMP管理基準での運用



2009-2012年の指摘事項①

- 指摘事項:

試験記録に設定された規格基準を順守し、すべての試験、検討、定量を行った完全なデータが含まれていない。特に、製剤の錠剤硬度の上限を確立する必要性がないことを証明するための技術部門の試験記録データと情報は、不完全で不整合だった。溶出結果は、異なる打錠圧力で打錠された錠剤をトレースできなかった。それゆえ、つじつまが合わず、QA部門で説明できないものであった。

- 対応:

- QAの承認のもと、錠剤硬度の上限設定に関する追加の検討を改めて実施(打錠圧と溶出性との関係性の実証)
- 技術部門内に検討計画及び報告書作成の手順書を作成

2009-2012年の指摘事項②

- 指摘事項:

許容される統計手順で選択されたロットまたはバッチを代表する保管サンプルは、“劣化の有無の確認の根拠となるべき目視確認”が、少なくとも1年毎に行われていない。特に、米国に出荷されている錠剤の保存サンプルは、少なくとも1年毎の目視確認が行われていなかった。品質部門が目視確認をしていなかったのは、バルク品であるからとの理由であり、また、海外での出荷先である包装会社が目視確認を実施しているかどうか知らなかった。

- 対応:

- バルク包装で海外に出荷している製品の保管サンプルのすべてのロットについて外観確認を実施
- バルク製品の外観の確認に関する手順を設定

2012-2014年の査察準備

テーマ：事前提出資料と一貫性を持った対応



- 要求される事前提出資料の法規確認
- 関連する法基準の手順書及び実作業への反映確認
- 工程パラメータ、工程管理試験、出荷規格の理解

説明資料からの脱却と
SOPと記録に基づく担当者による説明

2012-2014年の査察準備 ～事前資料の要求～

主な事前要求資料

企業紹介、関連会社、組織図	GMPエリアで使用されているコンピュータと機能の説明
USエージェントの名前と住所	回収SOP
査察対象工場で製造されている全製品リスト、製造施設	平面図
SOPリスト	メソッドバリデーション
バリデーション計画・報告書	洗浄バリデーション
製品を製造する環境規定、モニタリング	機器管理と校正点検
製造、試験室調査、逸脱リスト、OOSリスト、CAPAリスト	年次レビュー
変更管理SOPと変更管理リスト	前回査察での指摘事項と協議事項の対応に関連する記録と文書類
苦情SOPと苦情リスト	

2012-2014年の査察準備 ～査察準備における重要ポイント～

□ 組織

- 上層経営陣への報告ルートは明確か
- 部署単位の役割 は適任者が即でてくるか (Subject Matter Expert)
- 対応者の人事履歴と能力と各責任者への教育の実績は適切であるか

□ 委託先

- 販売委託先との関係と契約書は存在するか (Quality Agreement)
- 製品の原材料、包装資材、部材等の管理は適切であるか

□ 物流

- 容器密閉性の保証はラベル通りであり、その根拠は説明できるか (例: 輸送試験、安定性試験、データロガー)
- 流通ルートの管理と改ざん防止策

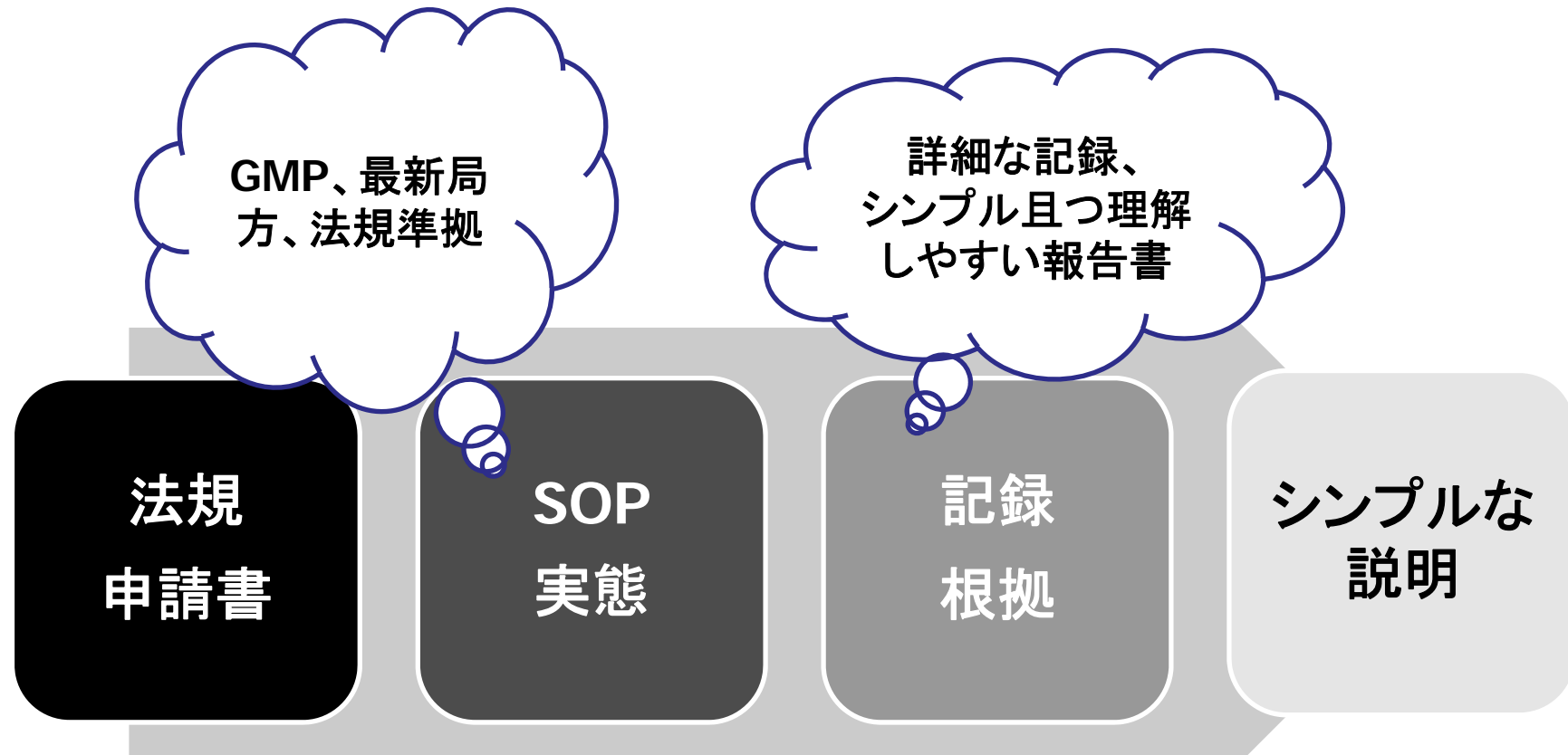
□ リスク評価

2012-2014年の査察準備 ～査察準備における重要ポイント～



- 記録の完全性のチェック
- 過去からの経緯との整合性
- パラメーターの設定根拠の把握
- 英訳資料の場合、用語の統一性

2012-2014年の査察準備 ～査察時の説明の論法～



2012-2014年の査察準備 ～説明の仕方～

法規 申請書

- 欧米向けGMPガイドライン
- 申請書に何が書かれているか担当部分を理解

SOP 実態

- 計画書、報告書、SOPはシンプルに作成されているか
- 現場、現状を理解、反映したSOPになっているか(原則論ではないこと)

記録 根拠

- 記録と英訳に誤訳がなく、シンプルな英語になっているか
- 実施頻度、規格、リスクを考慮した根拠に基づいているか

シンプル 説明

- 説明者は自分に何を求められているのか理解しているか
- 質問に対して回答。「補足」と「余計」は違う

2014年の指摘事項

- 指摘事項:

海外からの苦情で 対象ロットナンバーが不明と報告された製品に対し、情報を積極的に収集しようとする努力及び証拠が無かった。苦情の調査では製造工程由来でなかったことは特定されたが、「説明出来ない齟齬に対する徹底したレビュー」を苦情対応として行っていなかった。苦情調査の一環として、保管サンプルを用いての試験をしていなかった。苦情の調査においては一貫性を持った管理を実施すること。

- 対応:

- 苦情の調査の優先順位付け、調査期限の明確化、参考品での品質特性に及ぼす項目に対する追加試験
- 調査を行うだけの十分な情報が無い場合は、苦情申し出販社への追加情報の提供依頼
- 製造所と海外販社間のコミュニケーションシステム改善

GMP管理とは何か！

- ✓ 生産は理論ではない。
データが「今何が必要であるか」を語る。
- ✓ 機能するシステムを考える。
システムのための機能を考えるべきではない。
- ✓ 科学が全ての過程にある。我々は科学者である。
我々の結論は全て科学的でなければならない。

将来の査察準備

テーマ:出荷された製品の品質に理解と関心を持つこと

- 物の移動、海外委託先の管理体制、海外で行われる品質補完データと作業内容の把握
- 製品品質に関する一環した理解
- 作業の水平展開、作業現場の実状確認と協議
- 情報収集とその理論的な解析

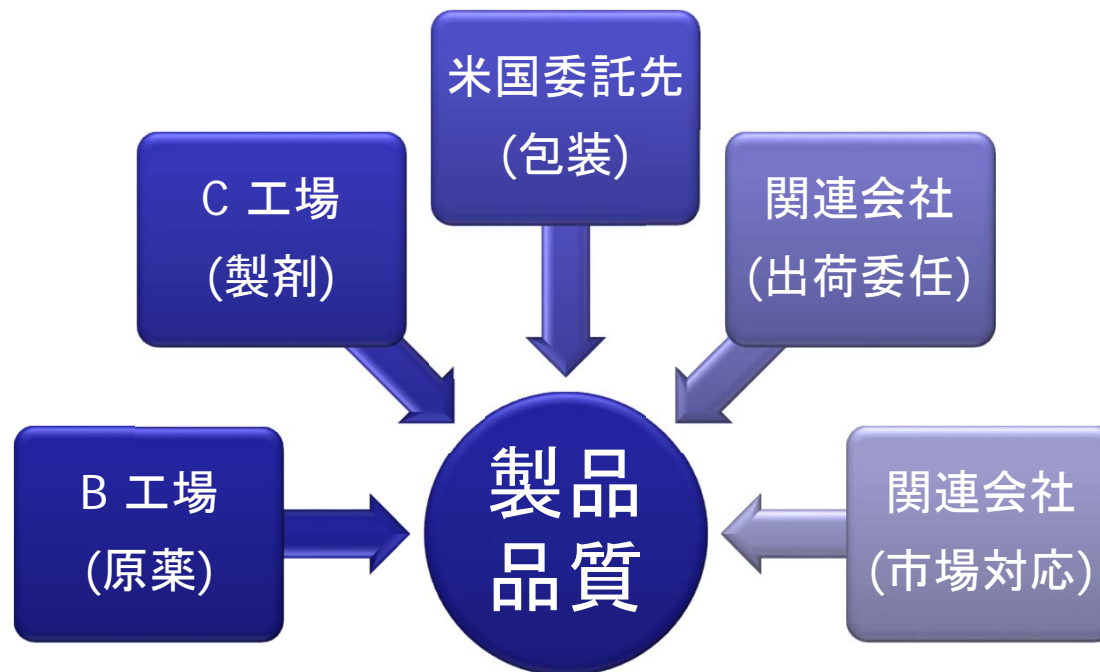
製品の継続的な改善の機会を取りこぼさない協力体制の構築と協議できる環境づくり！

将来の査察準備

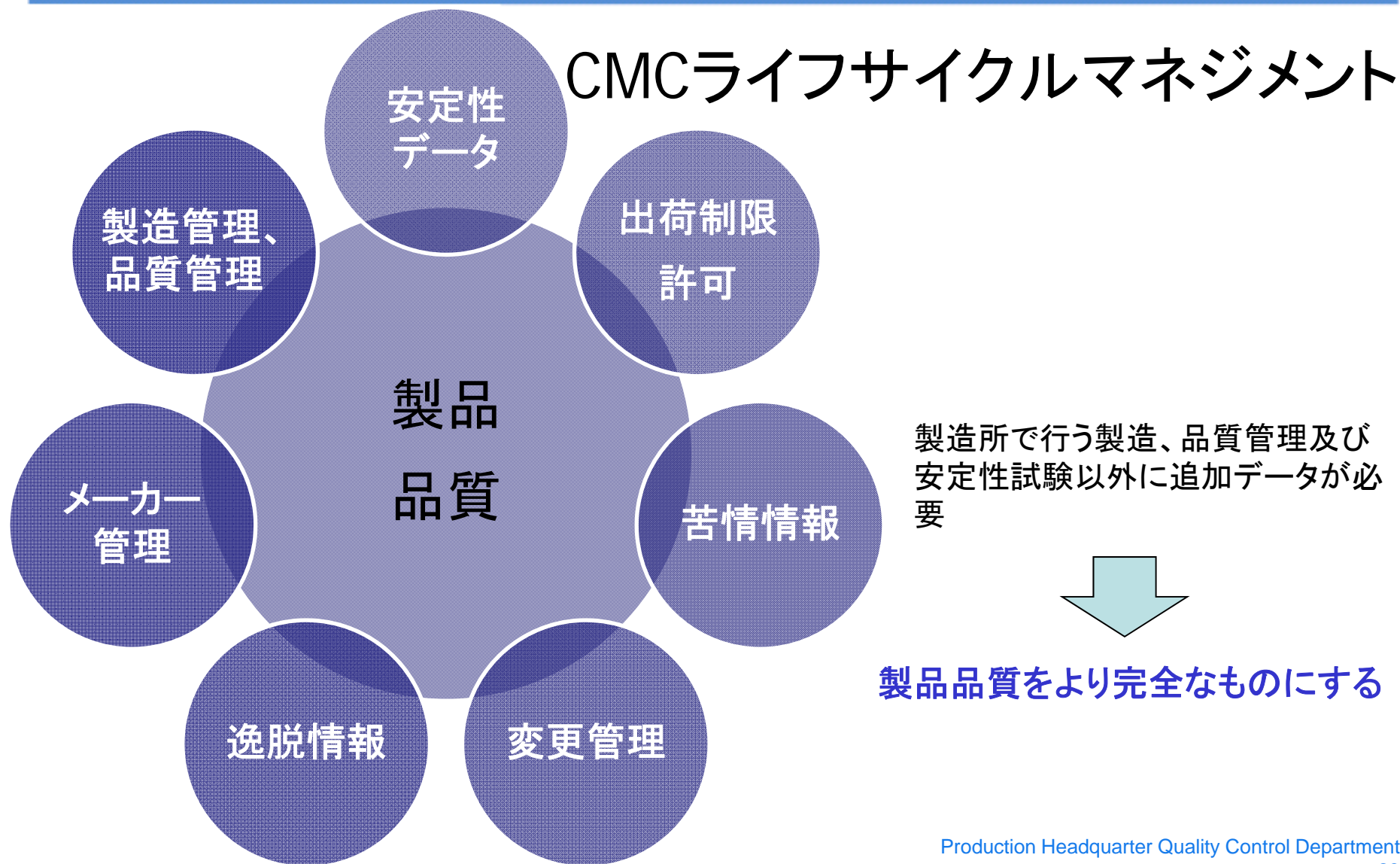
現状



今後



これからの製品品質のありかた





ご静聴ありがとうございました。

