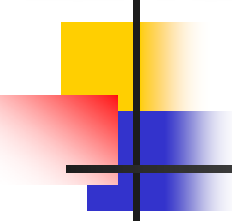


海外規制当局によるGMP査察 の動向と指摘事例について

平成23年9月12日、15日

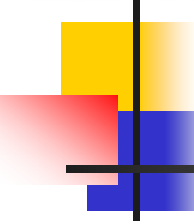
日本医薬品原薬工業会

GMP委員会



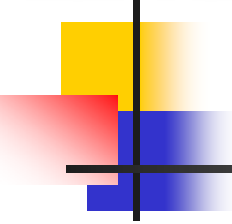
発表内容

1. 日本医薬品原薬工業会の紹介
2. 海外査察アンケート調査結果
 - 2-1. 海外査察の動向解析
 - 2-2. 6システム指摘事例の解析
 - 2-3. その他に関する指摘事例
3. まとめ



1. 日本医薬品原薬工業会について

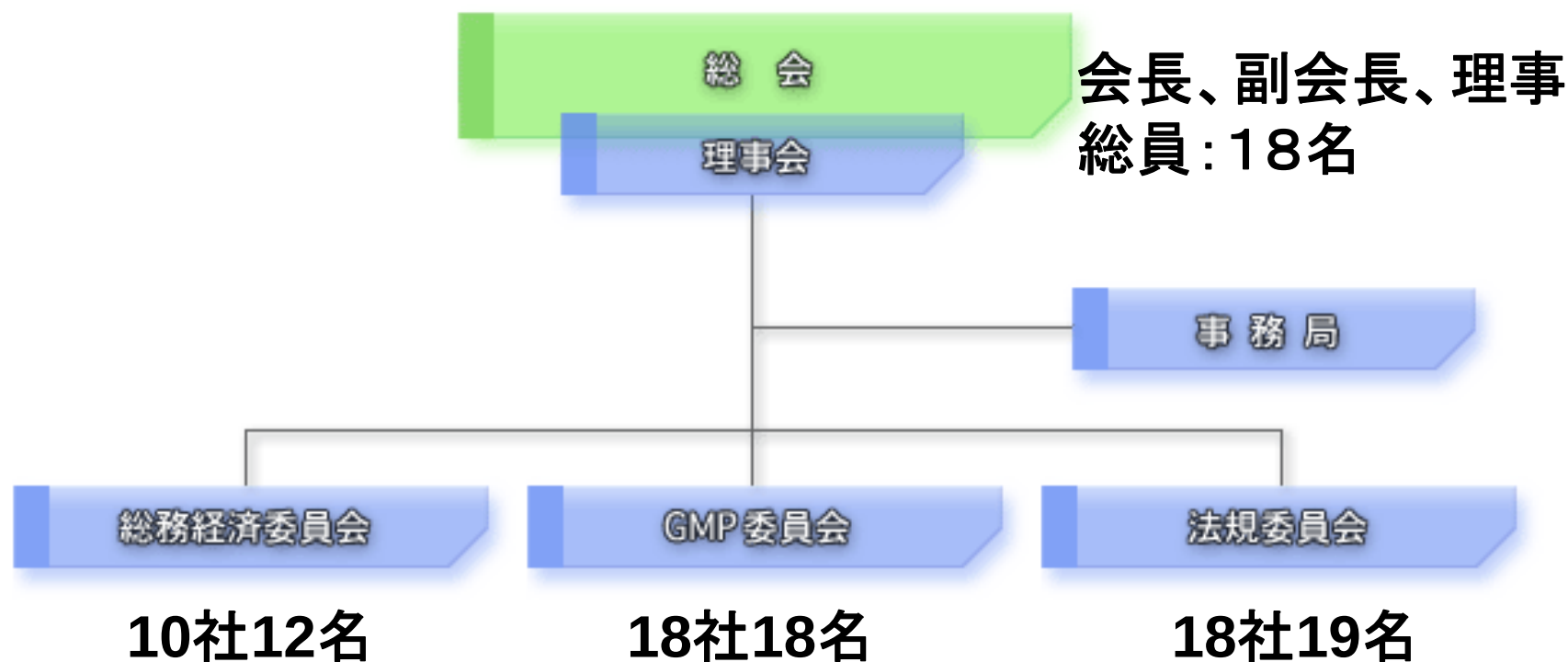
- 昭和50年8月29日(1975年)発足
- 日本医薬品原薬工業会は、原薬製造業者を主体にして、製薬メーカー及び大手化学メーカーを含む大中小の製造業者が会員会社として加盟
- 現在、会員会社100社が加盟

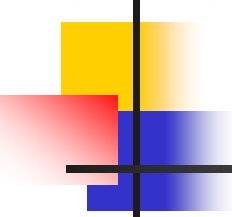


1. 日本医薬品原薬工業会の目的

本会は、医薬品の製造原料たる原薬に関する法的諸問題の調査研究、並びに医薬品原薬の有効性、安全性及び品質確保を図るために、原薬GMPを初めとした調査研究を通じて原薬の品質保証体制の確立を目指すと共に、国民の健康の保持増進及び福祉の向上に貢献することを目的とする。

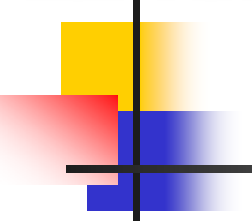
1. 日本医薬品原薬工業会組織図





1. 各委員会の活動方針

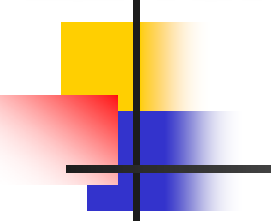
- **GMP委員会**は、GMPを遵守すると共に、GMPを効率的且つ合理的に実施していくための方策を確立することに主眼を置き、併せてGMP実施に伴う品質保証体制の在り方について究明をするため、種々の活動を行っております。
- **総務経済委員会**は、当工業会運営及び各委員会活動の円滑化と活性化を図るために必要な施策を企画・立案すると共に、会員会社相互に共通する諸問題に付き協議し、問題の解決に努めております。
- **法規委員会**は、原薬に関わる薬事法をはじめとした法的諸問題を調査・研究し、問題点の究明と解決のための検討を行っております。



1. 原薬工GMP委員会について

原薬工GMP委員会の目的

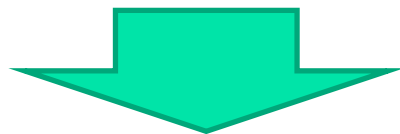
常に時代の要請に基づき、GMPの推進を通じて医薬品原薬の品質確保と安全性の向上を図ると共にGMPの諸課題について究明、解決に当たることにより業界の健全な発展に寄与する。



1. 原薬工GMP委員会の変遷と活動

1982年(S.57年)～

- GMP委員会メンバー7名で発足1982年(S.57)
- GMP技術委員会に改称1984年(S.59)
- 第1回GMP実務担当者研修会1991年(H.3年)～



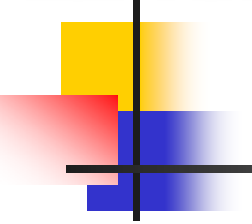
- 第20回GMP実務担当者研修会2010年(H.22年)
- 第21回は、東日本大震災のため延期

1. 原薬工GMP委員会の変遷と活動

製薬協 GMP委員会との協調

1998年(H.10)より～

- ICH Q7a専門家国際会議への参加(1998)
製薬協の要請により原薬工GMP委員会より派遣
- ICH Q7aサポーティングワーキンググループ(1998)
原薬工GMP委員会から参加
- 原薬のGMPガイドライン作成・Q&A検討会(1999)
原薬工GMP委員会から参加

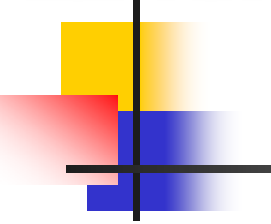


1. 原薬工GMP委員会の変遷と活動

製薬協 品質委員会との協調

現在進行中の共同作業

- ICH Q11国際会議への参加
- ICH Q11エキスパートワーキングG会議への参加
- 厚生労働科学研究として
医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究へ原薬工から参加（GMP委員会／法規委員会）



1. 原薬工GMP委員会の変遷と活動

日薬連GMP(品質)委員会常任委員会との協調

- 原薬GMP事例集及び解説(案)の作成(1989)
- 医薬品GMP改正ワーキンググループ(1992)
- バリデーション基準作成検討会議(1994)
- 医薬品GMP解説・事例集作成合同委員会(1995)
- 改正薬事法検討委員会(2004)
- 医薬品GQP/GMP解説(2007)
- CSV検討会への参加(2009～)

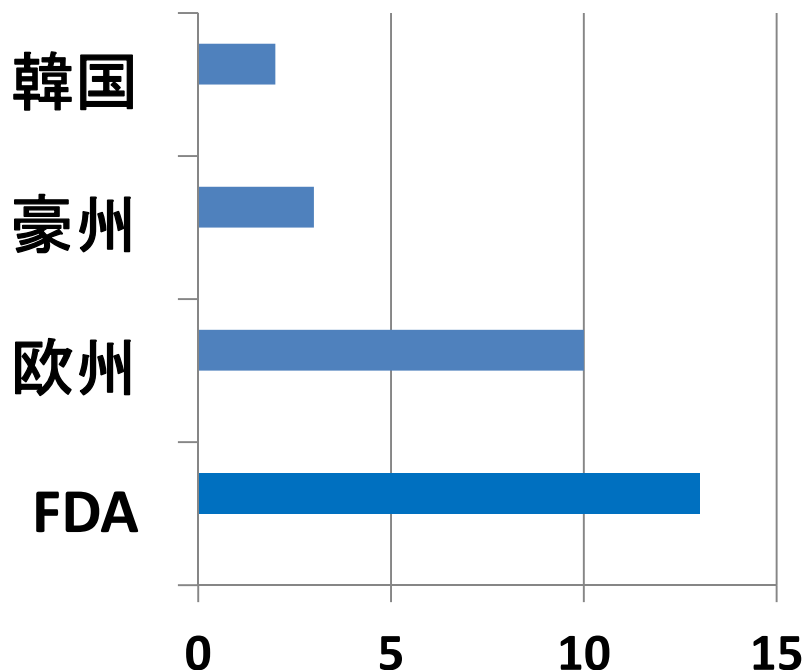
2. 海外査察アンケート調査結果

アンケート様式は、平成21年9月28日付けでPMDAより依頼のあった書式を利用した。

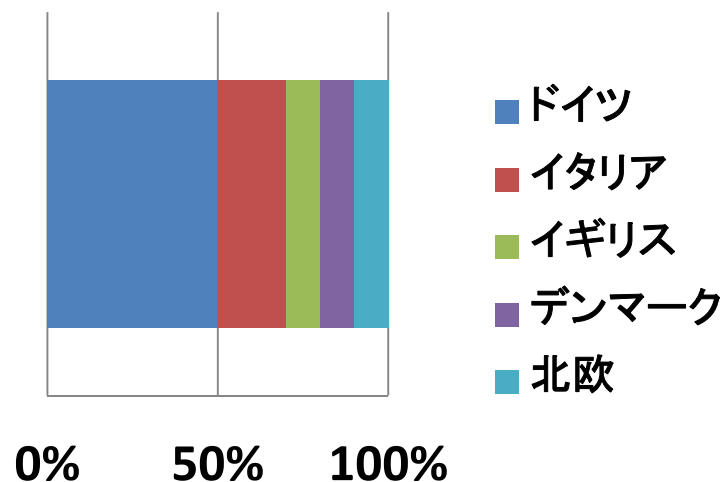
項目	説明
調査（査察）対象品目	「原薬」、「バイテク原薬」、「無菌原薬」の別を記載。
原薬の使用用途	「経口剤」、「注射剤」、「外用剤」、「その他」、「不明」の別を記載
調査期間（日）	
調査員数（人）	
1. 管理監督システム	(1) 品質マネジメント
	(2) 組織管理
指摘のあった事項に	(3) 文書管理
Critical, Warning Letter : (C)	(4) 自己点検と管理者検査
Major, Minor, Form 483 : (M)	(5) 教育訓練
Recommendation, EIR : (R)	(6) 製品品質の照査
略を記載	(7) 衛生管理
	(8) 苦情・回収処理
	(9) 不合格品処理
	(10) 委受託製造・原材料供給業者の評価
	(11) 変更管理
	(12) 逸脱管理
	(13) 上記以外

2-1. 海外査察の動向解析

海外行政の内訳



欧州の内訳

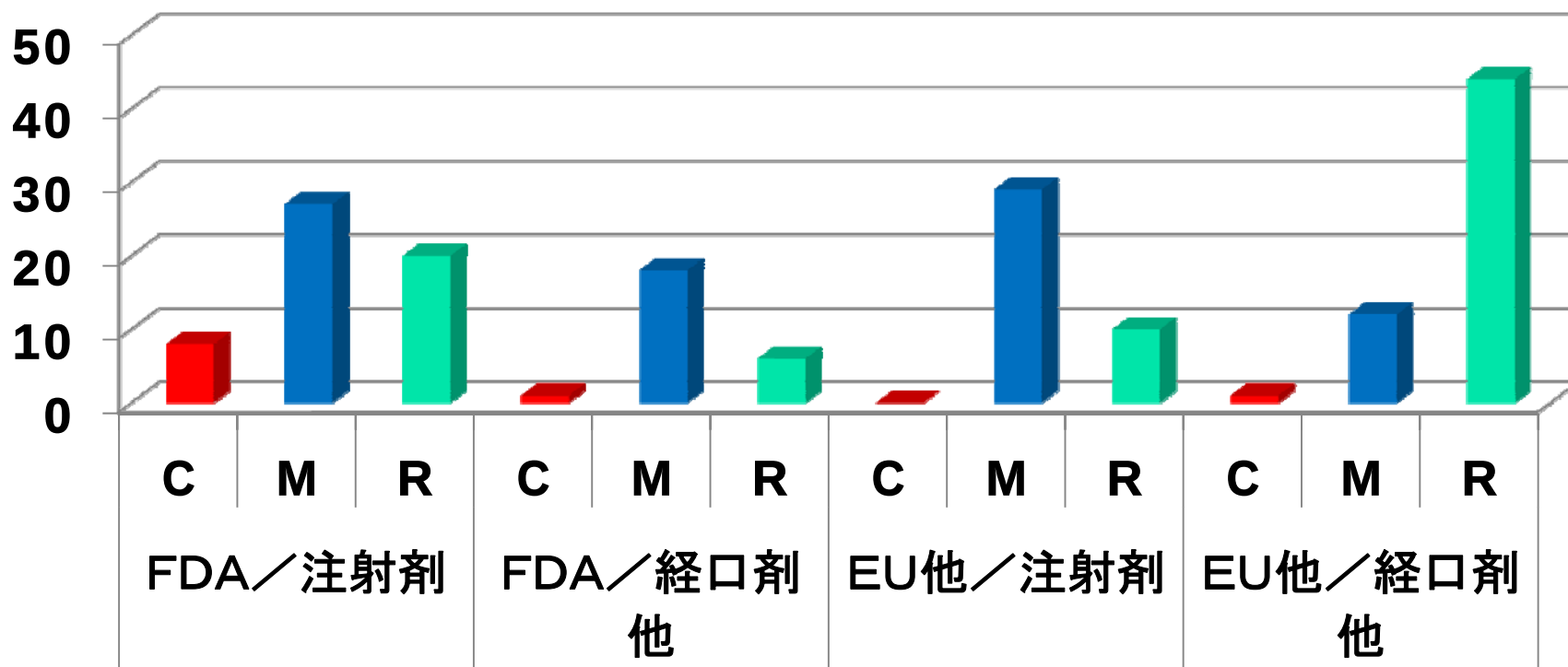


回答会社: 12社 ⇒ 査察事例数: 28回

海外査察のアンケート調査期間: 直近の5年間 ⇒ 2006年～2011年

2-1. 海外査察の動向解析

行政別による剤形別及びクラス別指摘総数

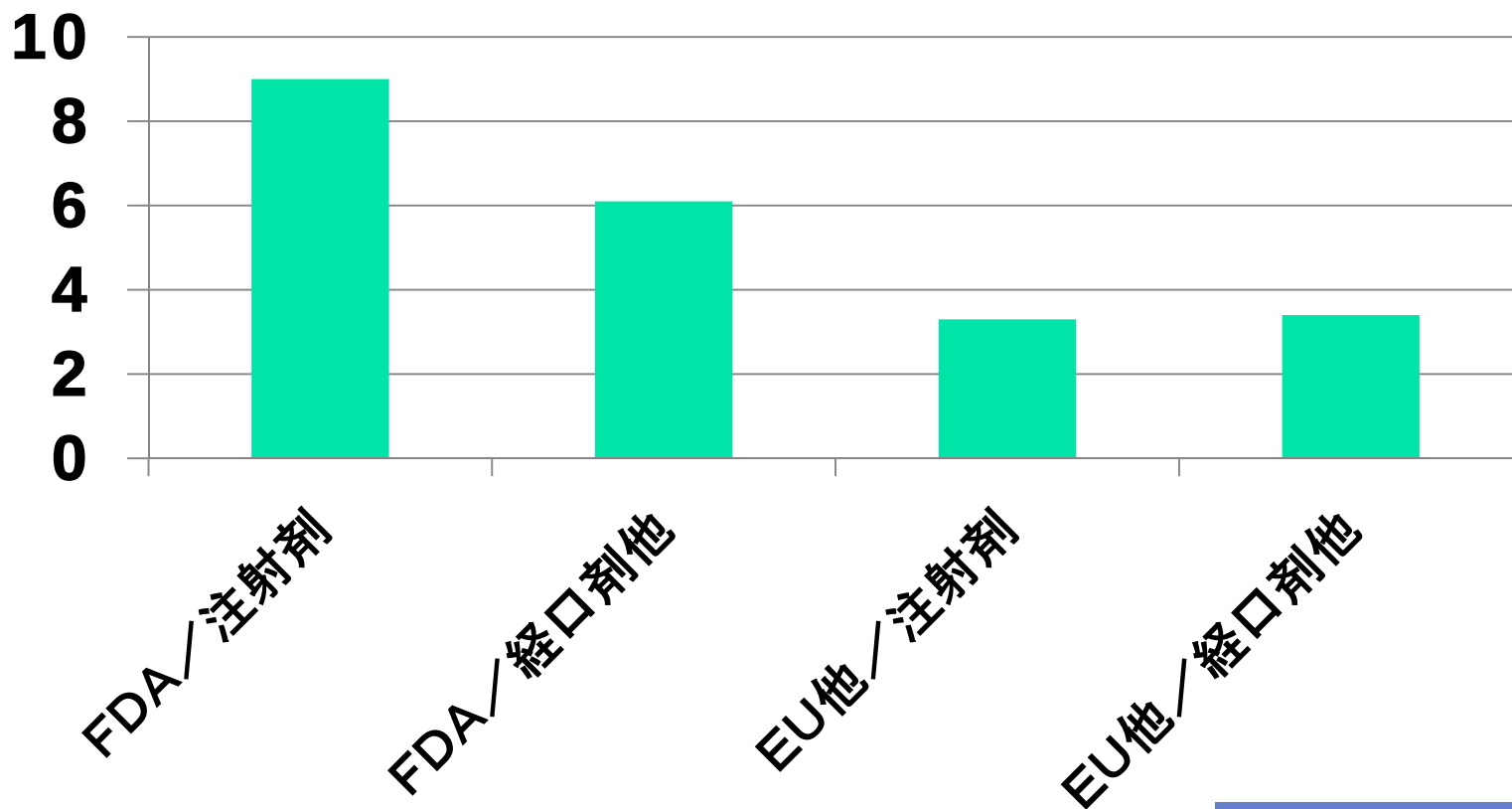


参考: FDAのワーニングレター ウェブページ

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/>

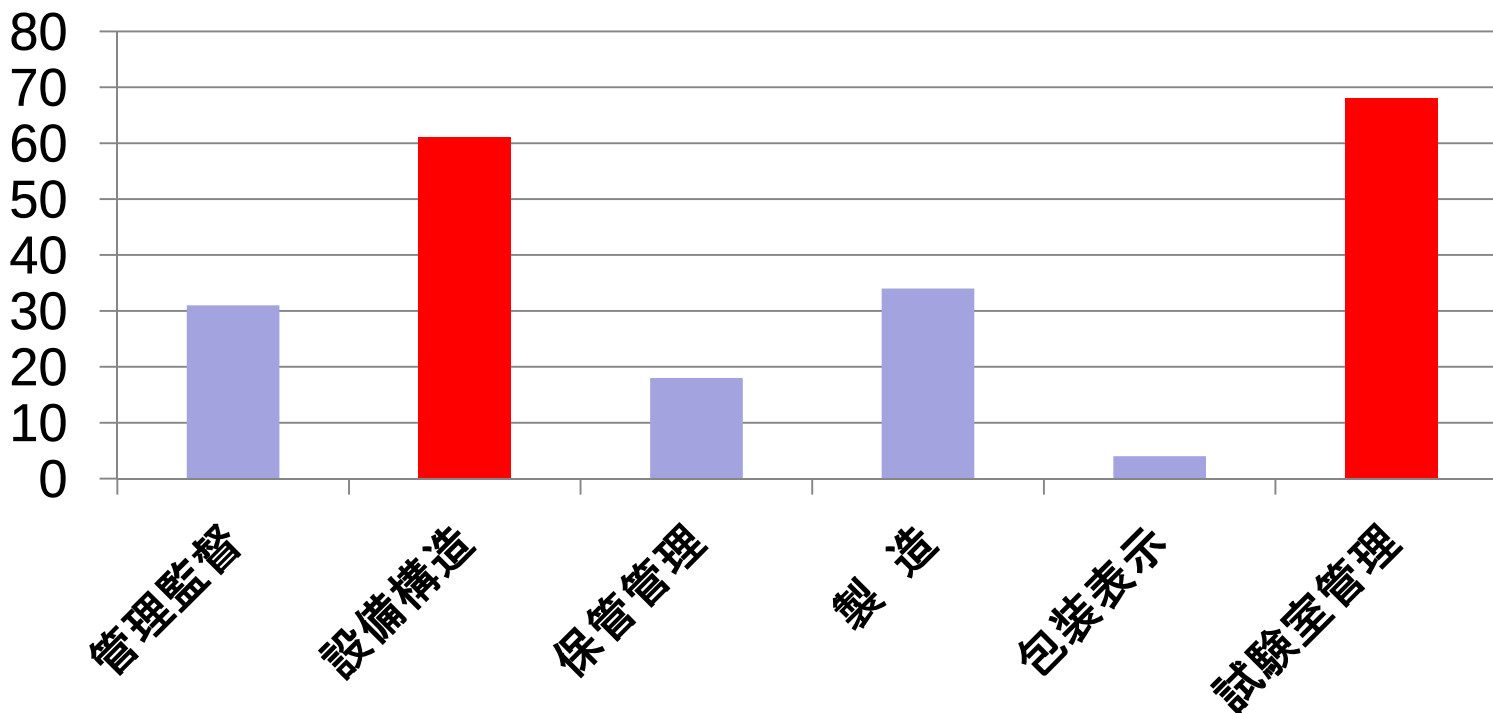
2-1. 海外査察の動向解析

平均工数(人×日)



2-2. 6システム指摘事例の解析

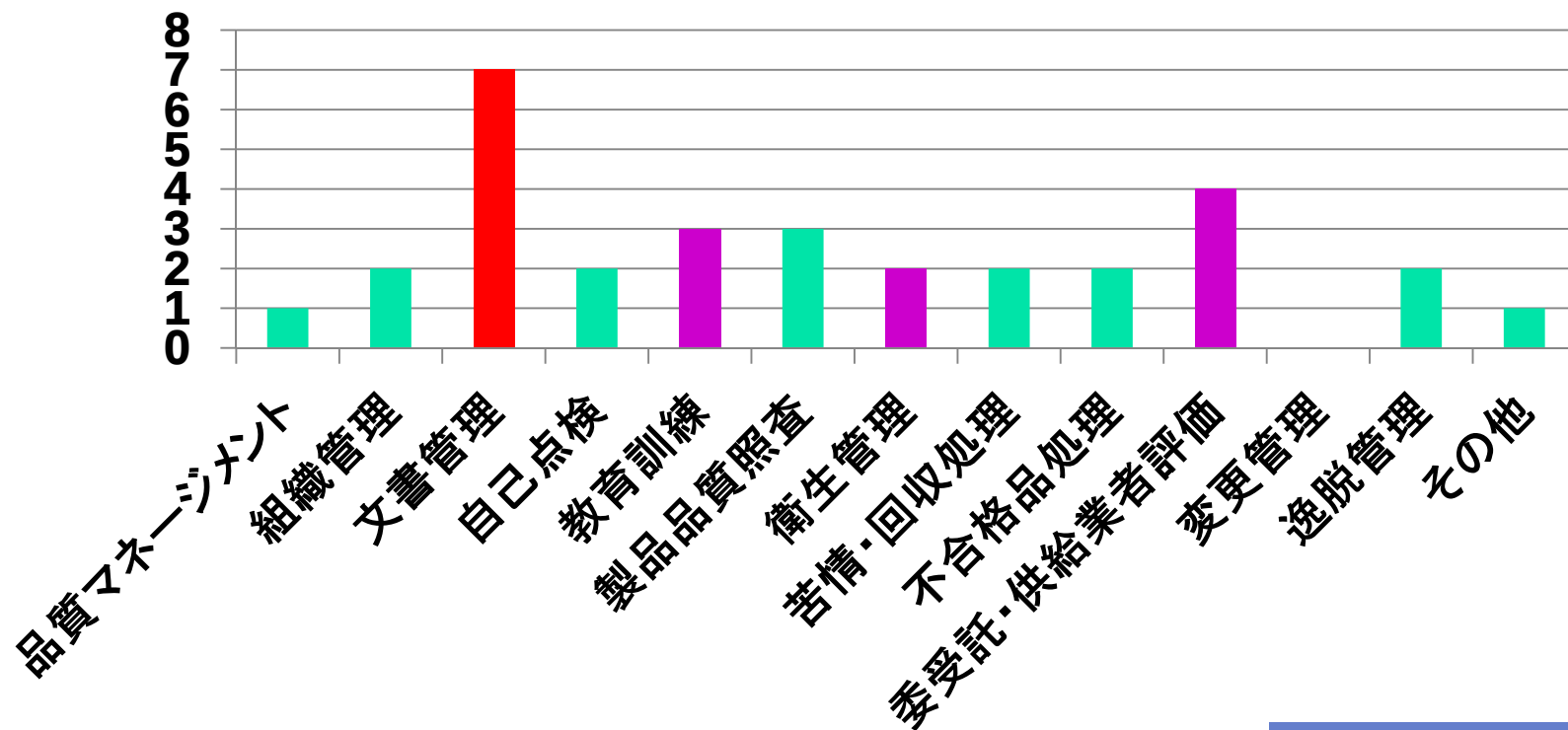
システム別の指摘件数



指摘総数: 216件

2-2. 6システム指摘事例の解析

管理監督システムの指摘事項の内訳



管理監督システムでの指摘事例

➤ 文書管理:

- 製造指図書や記録書等については、不正コピー防止、都合の悪い記録の改ざん防止、最新版を用いていることの保証の観点から、**QA部門が発行、管理**すべき

➤ 教育訓練:

- 受講者の**理解度**を確認し、評価すべき

➤ 衛生管理:

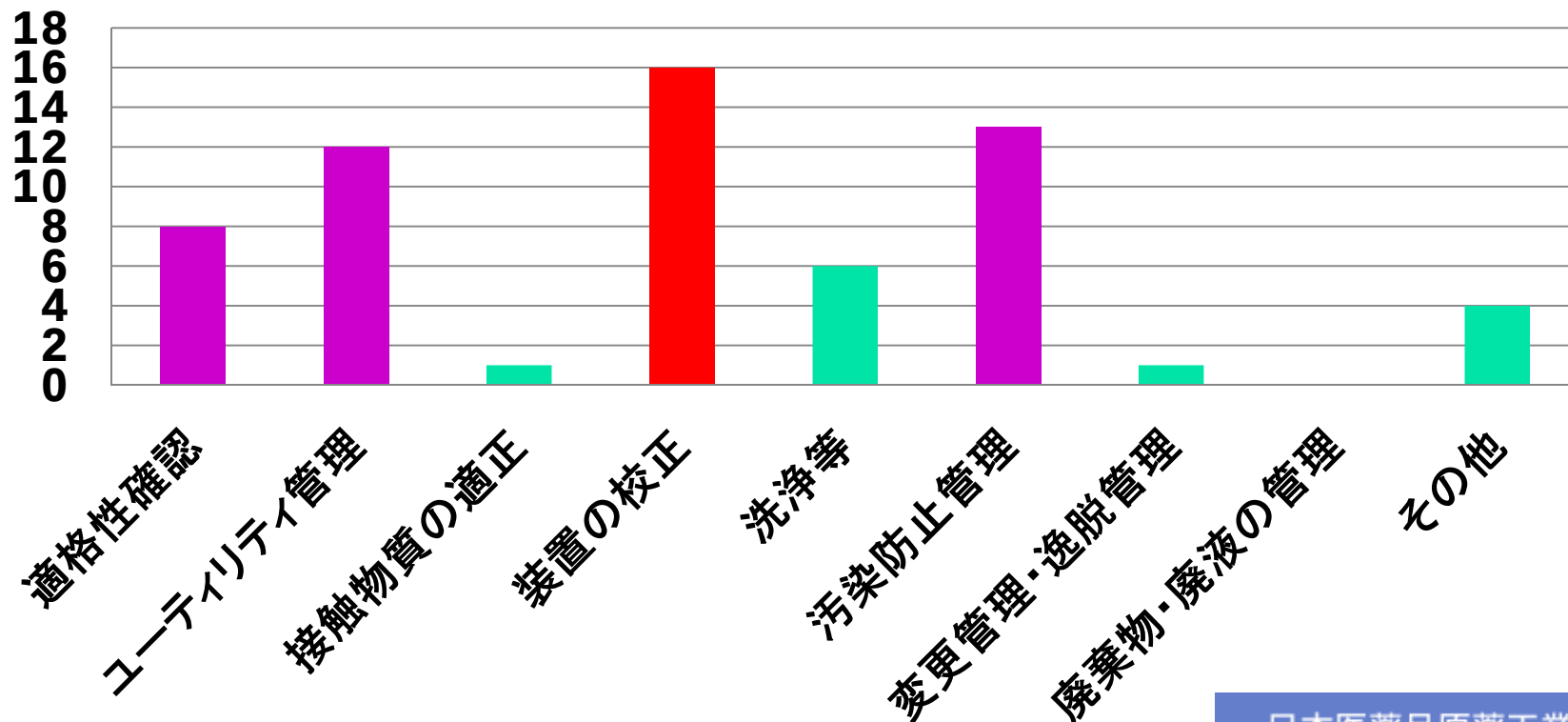
- 法的に届出が必要な疾患についてはSOPに規定しているが、それ以外の**感染性疾患**についてもSOPに規定しておくべき
- 完治後の**作業復帰**の手順についてSOPに規定しておくべき

➤ 供給業者の評価:

- 監査を**計画的**に実施すべき(原材料の重要度、種類等を考慮の上)

2-2. 6システム指摘事例の解析

設備構造システムの指摘事項の内訳



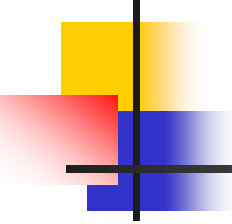
設備構造システムでの指摘事例

➤ 設備機器の適格性：

- 蒸気滅菌器、乾熱滅菌器の定常的な再適格性評価試験は、製造で使用するあらゆる滅菌条件で実施して評価すべき

➤ ユーティリティ(製薬用水)：

- 製薬用水のサンプリングポイントは、配管設備が極度に長い場合であっても設備(仕込みタンク)の直近にするべき
- 温水滅菌の記録は、全てのユースポイントで記録を行なうべき
- 製薬用水システムの適格性評価において、自動循環システムの稼働性能、水流の状態(乱流)や水量等の確認も行うべき



設備構造システムでの指摘事例

➤ 装置の校正：

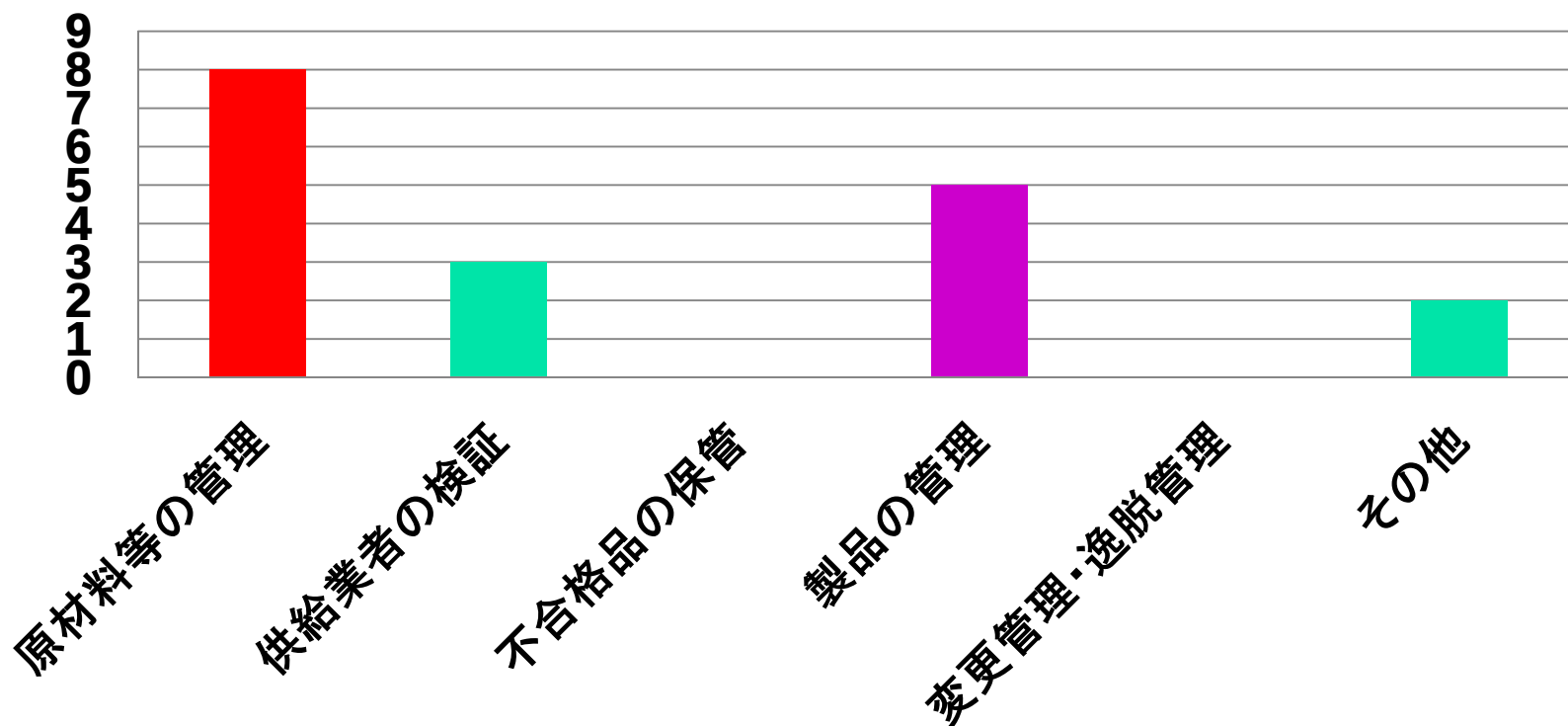
- 水分計の**ガスタイトシリンジ**の校正を行うべき
- **マイクロピペット**の校正は実施していたが、SOPに校正方法を明記しておくべき
- 温度計の校正結果に基づく温度計の**補正方法**（補正式）について、SOPに明記しておくべき

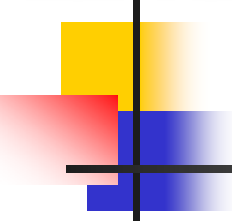
➤ 汚染防止管理：

- クリーンルーム（壁、床、ドアの傷、クラックなど）については、適切に**メンテナンス**を行なうべき
- クリーンルームの**環境モニタリング**、**差圧管理**を適切に行うべき
- 作業室から**不要物**を排除するべき

2-2. 6システム指摘事例の解析

保管管理システムの指摘事項の内訳





保管管理システムでの指摘事例

➤ 原材料等の管理:

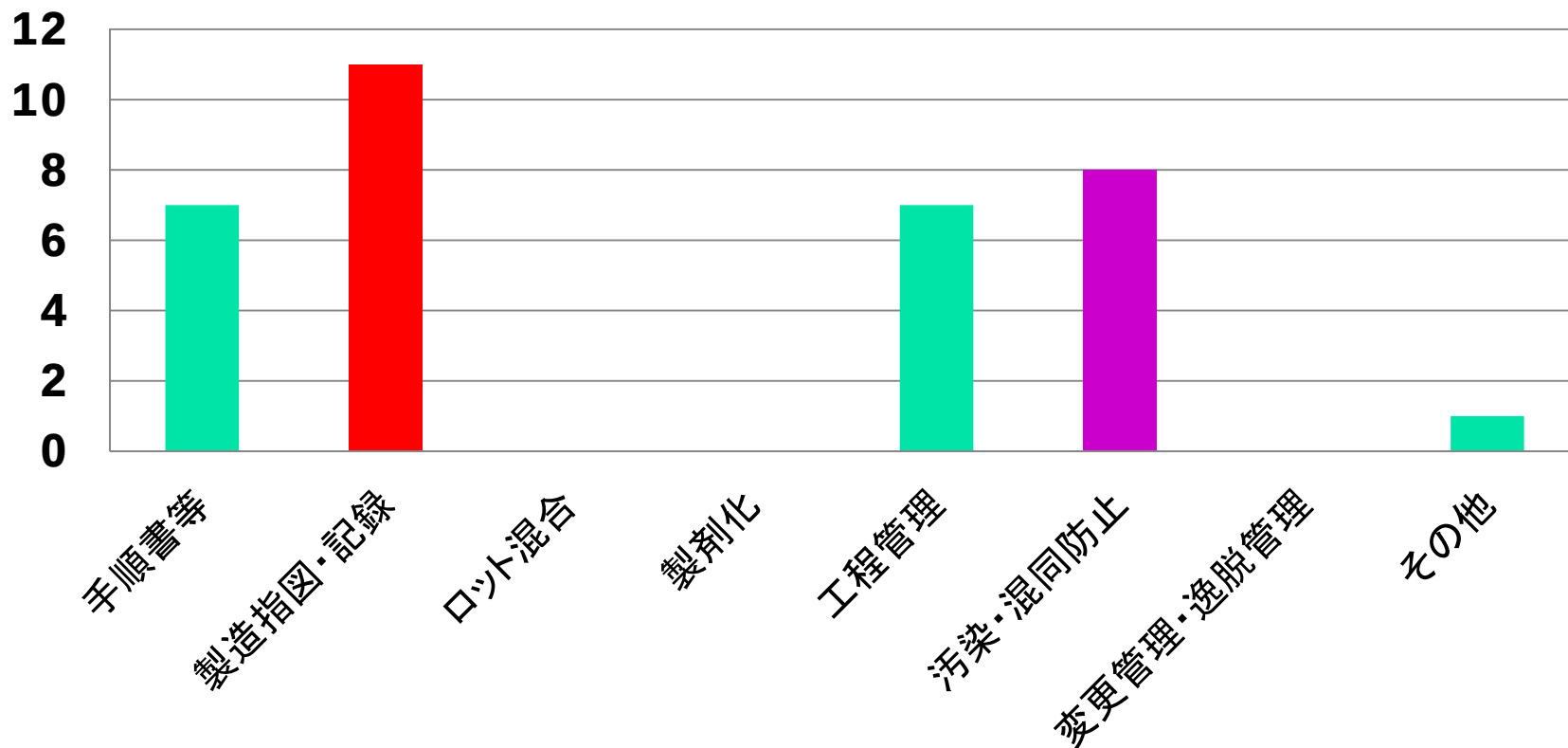
- 原材料のサンプリングに用いるサンプリング器具について、**器具の洗浄方法、洗浄後の保管方法の詳細(表示等)**についてSOPに規定すべき
- サンプリング用の**治具、サンプリングエリア、検収エリア**についてSOPに具体的に明記しておくべき
- 原料保管用冷凍庫の**霜取りの頻度**についてSOPに明記しておくべき

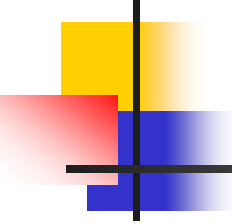
➤ 製品の管理:

- 低温保管を設定している重要中間体を別工場へ**輸送**するときは、**温度記録**を行うべき
- 低温保管を設定している製品の**出庫から海外顧客の倉庫に入庫するまでの温度記録**を行うべき

2-2. 6システム指摘事例の解析

製造システムの指摘事項の内訳





製造システムでの指摘事例

➤ 手順書・記録書の管理:

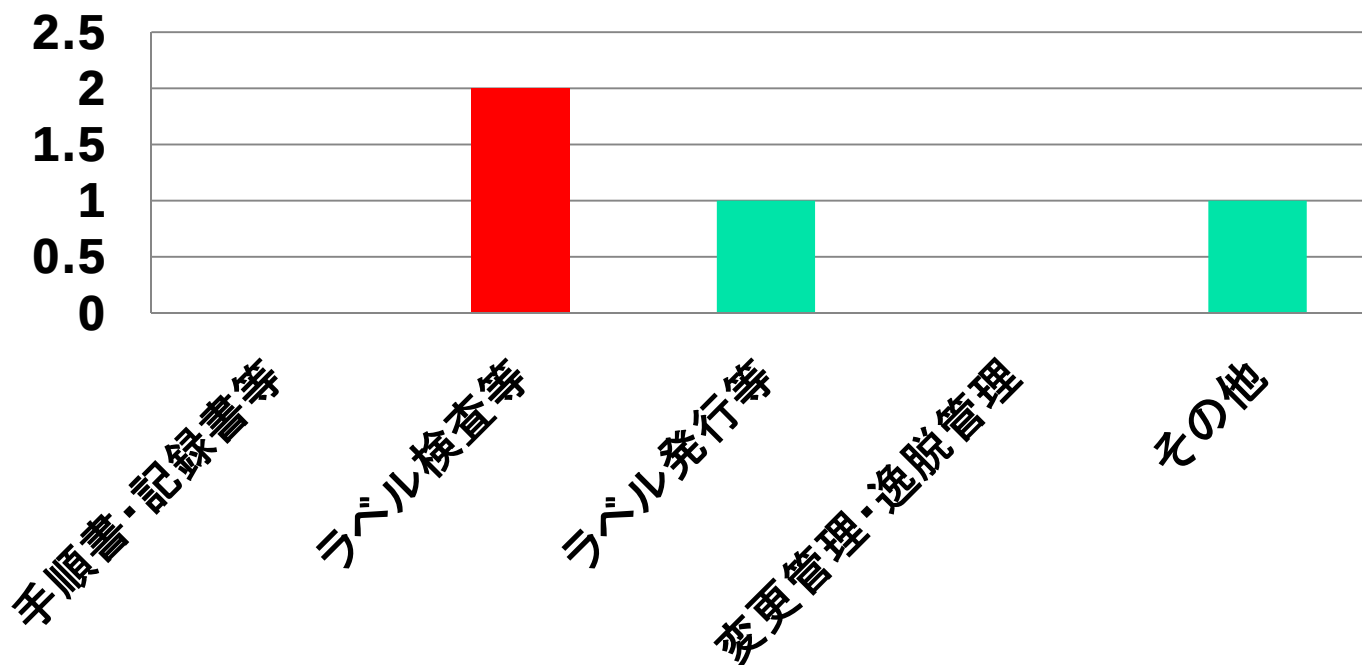
- 中間体の保存期限について、安定性データに基づき製造指図書に明記すべき
- クリーンルームにおいて作業前の差圧維持を保証するためには、読み取った時間を記録すべき
- 機器の使用記録(校正、点検、修理など)は、一括して保管すべき
- 棚段乾燥機に使用するトレイの枚数を指図書に明記すべき
- 原料として使用する回収母液の保存期間について、保存期間がSOPに設定されているが、保存期間設定の裏付けとなる微生物による汚染データを保持すべき

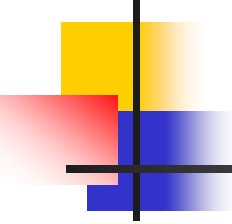
➤ 汚染防止:

- 防虫防鼠の管理範囲として、中間体保管室も含めるべき

2-2. 6システム指摘事例の解析

包装・表示システムの指摘事項の内訳





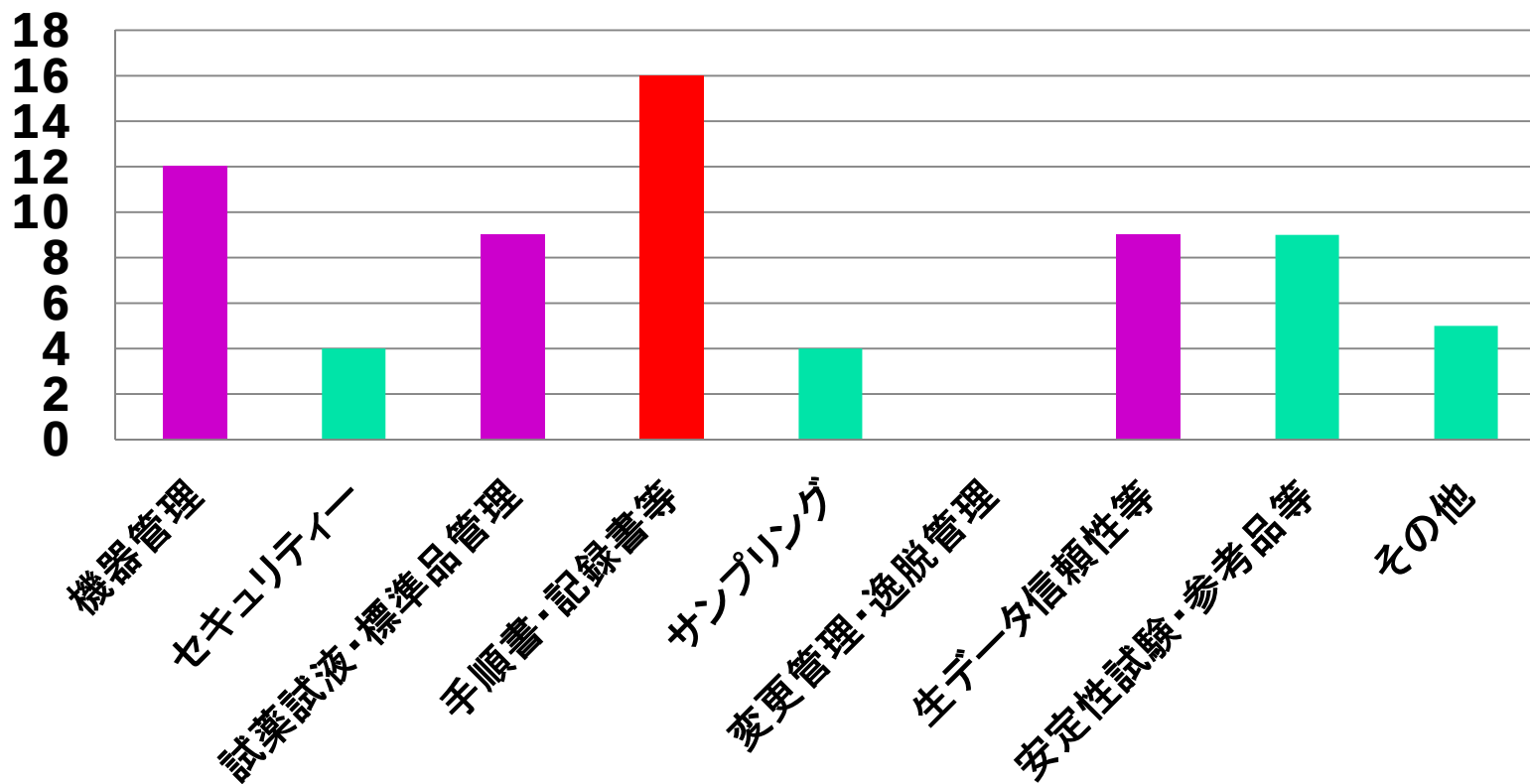
包装・表示システムでの指摘事例

➤ ラベルの検査:

- ブランクのラベルから印字するような場合、**印字したラベルの枚数を記録**すべき
- バーコードリーダーについて、導入時適格性評価だけでなく、**定期的**
に適格性を確認すべき

2-2. 6システム指摘事例の解析

試験室管理システムの指摘事項の内訳



試験室管理システムでの指摘事例

➤ 機器管理:

- 試験室で使用されている**純水製造装置**についてもバリデーションを実施すべき
- 分析用天秤の**校正は、秤量範囲のすべてを含めて実施**すべき

➤ 試薬試液・標準品管理:

- **標準品の取り扱い**について、SOPに規定すべき
- **試薬の期限切れ**のものがあ、管理を徹底すべき

➤ 手順書・記録書等:

- OOSの手順書には、**再サンプリング量**を規定すべき
- QCで発生した逸脱の原因究明はされているが、**予防措置も検討し実施**すべき
- 微生物試験室の室間差圧は、**作業員が入室するごとに記録**すべき

試験室管理システムでの指摘事例

➤ 生データの信頼性:

- 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーにおける**電子的な生データは適切に管理**すべき
 - * ログイン時のユーザー別パスワードの設定およびアクセス権限の設定
 - * 監査証跡が維持されるシステム
- 限度試験の対象とした類縁物質試験において、分析法バリデーションとして、特異性及び検出限界のみとしているが、**評価項目**として定量限界、直線性、真度、精度の検証を行うべき
- 無菌原薬の製造で精製工程に使用する精製水に対しては、**エンドトキシン試験及び生菌数試験**を実施すべき

2-3. その他(CSV)に関する指摘事例

➤ 品質保証部門の関与:

- 製造のコンピューターの**パラメータの設定**は製造部門で行われているが、**パラメーターのチェック**についてはQAが行うべき
- 製造のコンピュータシステムをシステム登録し、**QAが管理**を行なうべき

➤ 文書管理:

- **システム管理者**の責務に関する基準はあるが、文書化しておくべき

➤ DCS関係 (Distributed Control System: 分散型制御システム):

- 製造に使用されるDCSについて、想定通り**作動可能なソフトであること**及び**ハードの適格性を示せるようにValidate**されているDCSであることを、**QAが保証**するべき

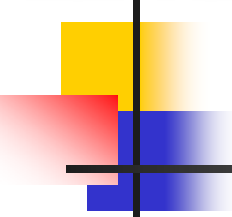
2-3. その他(ICHQ9、Q10)に関する指摘事例

➤ リスク評価:

- バリデーションのSOPにおいて、各設備・機器の**適格性評価計画を策定する前に、リスク分析**を実施することをSOPに規定しておくべき
 - * リスク分析は、各々の適格性評価の前に、機器の全てのクリティカルなパラメーターを決定し、重要な事項の全てがカバーされているかを確認するためのものである。

➤ 知識管理:

- 分析法の技術移転において、不純物の試験方法やプロファイルに関する**情報は正確に漏れなく記載**されているべき
- 原料の試験検査において**OOSが発生**した場合、分析法の技術移転に際し、発生した**OOSに関する処置の記録**の詳細を技術移転文書中に記載しておくべき



3. まとめ(その1)

日本医薬品原薬工業会会員会社12社における海外行政の査察について28回実施された全ての査察を解析すると...

1. 直近の5年間で海外行政の査察回数に占める割合は、**FDAが約50%、EUが約40%**であった。
2. 平均した指摘数は、FDAの査察における注射剤用原薬が多く、**平均9.2件**であった。
3. 平均した査察工数(人×日)は、FDAの査察における注射剤用原薬が多く、**平均9工数**であった。

この結果は、平成21年度の厚生労働科学研究「医薬品GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究」での解析結果と同様な傾向であった。

3. まとめ(その2)

6システム別に**指摘総数216件**について解析した結果・・・

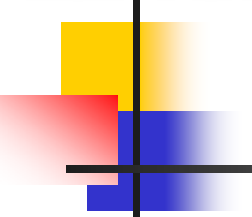
1. 各システムに対する指摘の数は・・・

試験室管理システムが68件と多く、次に多いのは設備構造システムで61件であった

一方、包装・表示システムは4件と少なかった。

2. 各システムにおける主たる指摘について・・・

- ・ 管理監督システムでは、**文書管理**
- ・ 設備構造システムでは、**装置の校正及び予防保全**
- ・ 保管管理システムでは、原材料・中間製品の**物流**(受入れ、サンプリング、検品・検収、保管、出納等)**管理**
- ・ 製造システムでは、**製造指図書・記録書、汚染・混同防止**
- ・ 包装・表示システムでは、**ラベル**(表示材料)検査と使用法
- ・ 試験室管理システムでは、**手順書・記録書、機器管理**



3. まとめ(その3)

システム別の指摘事例を紹介したが、それ以外の指摘では・・・

1. **CSV**に関する指摘:

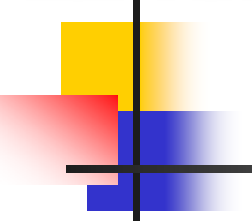
CSVは、国内においても平成24年4月1日より適用されるが、文書整備、システム台帳整備、バリデーション実施の有無等QAが承認すべき事項との指摘が新たに見受けられた。

2. **リスク評価(ICH Q9)**の指摘:

リスク評価は、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(薬食審査発第0901004号、平成18年9月1日)として公開されているが、今回の調査事例でも確認された。

3. **知識管理(ICH Q10)**の指摘:

開発から製造・品質管理への技術移転関係の文書は、新規の原薬の場合、査察の対象となる傾向を少なからず感じた。



3. まとめ(その4)

システム別では、試験室管理並びに設備構造の指摘が多く、ツアーに重点を置いていると思われる。

また、CSVやICH Q9及びQ10からの切り口での指摘も多くなる傾向が見受けられる。

今回の指摘事例を通して改めて日本医薬品原薬工業会会員会社共々、国内外における行政並びに製造販売業者との信頼関係を深めるために、現状に甘んじることなく、更にステップアップした品質保証体制を構築していかなければならないものとする。

ご清聴ありがとうございました。



東京会場：株式会社トクヤマ 鹿島工場

特殊品品質保証Gr. 常松 隆男

大阪会場：塩野フィネス株式会社 福井事業所

品質保証部 板倉 正和