

米国FDA及び欧州QPによるGMP査 察での指摘事例とその対応

科研製薬株式会社

品質保証部

佐久田 啓三

1. 中国委託製造所における 米国FDA査察への対応

査察の概要

製品

クラシカル培養技術を用いて製造する動物用抗生物質
(飼料添加物)

- 需要拡大のため、中国大手製薬メーカーの製造所追加決定
- 1994年より技術移転を開始し、1996年から製造開始
(中国GMP ⇒ JGMP)
- 米国導出が決定され、2003年よりcGMP適合化対応を開始
(JGMP ⇒ cGMP)
- 2009年7月にUS FDA査察、2010年7月にUS FDA再査察
- 2010年11月認証取得

GMPの変遷

①中国GMPからJGMPへ

- これまでの中国式品質管理体制を科研仕様に一新
技術のみならず、社内規定、手順書、製造指図書・記録書等
についても移転した(委託先経営陣の理解が得られた)。
- QAの管理監督業務を強化
- 社員を長期派遣し、JGMP定着化を図る

GMPの変遷

②JGMPからcGMPへ

- Q7A適合化への規制要求と現状の比較分析
- 年次報告書の作成及びトレンド分析の導入、機器・装置の定期校正の導入、SOPの精査及びCAPA SOPの導入、IQ、OQ資料の整備、再PQ、再PVの実施、定期の実地監査(年3～5回)及びメール・電話によるCAPA確認等
- 米国コンサルタントを招聘し、モック査察(数回)の実施及び指摘事項のCAPA対応
- 老朽化設備の保全・更新
- 社員(特にQA)へのcGMP・Q7A教育

査察の準備(一部)

＜US FDA GMP査察対応計画書の作成＞

- ①各責任者の指名と責任の範囲
社長、品質部門責任者、品質管理責任者、
製造管理責任者、総合管理部長 等
- ②各担当者の指名と担当の範囲
会社概要報告、質問への回答者、設備機器説明、
記録、資料搬出入、ホテル手配、査察官の送迎、
昼食、トイレ、名札 等
- ③資料リストの作成及び搬入
- ④製造・試験関連施設の最終確認
- ⑤諸注意事項(特に携帯電話)

査察の準備(一部)

<英訳資料>

- ①会社概要(プレゼンテーション)
- ②組織図一式
- ③年次報告(4年分)
- ④製造指図記録書原本
- ⑤技術標準(分析、製造)
- ⑥品質管理手順
- ⑦変更管理実績表
- ⑧逸脱管理実績表
- ⑨OOS実績表
- ⑨各種バリデーション計画書・報告書
- ⑩各種安定性試験計画書・報告書

等

査察の実際

<第1回目>

査察官 : Mr. A (Lead Inspector)
Mr. B (Inspector Chemist)

実施期間:

2009年7月15日 (16:00-19:00)

16日 (9:00-21:00)

※当初は3日間の予定であったが天候により現地への到着が1日遅れたため上記スケジュールとなった。そのため、査察官の要求スケジュールにて実施した。

1日目: 会社概要説明、査察対象資料の提示、サイトツアー

2日目: サイトツアー、文書類の確認、ラップアップ(Form483)

査察の実際

(1) 対応者リストの作成

査察官の各記録に対応者が記載される。

(2) 要求された査察対象資料

査察官が精査する主資料だが、実際は数多くの資料へ派生していった。

(3) EIR (Establishment Inspection Report)作成用としてコピーを持ち帰った資料

Form 483及びCAPA

Form 483 指摘内容

指摘事項1:設備の洗浄が不十分である

指摘事項2:培地原料溶解槽から主培養タンクまでの設備にはクロスコンタミの危険が認められる

指摘事項3:設備の洗浄バリデーションが不十分である

指摘事項4:OOS及び逸脱処理において原因追及に不十分なものがある

指摘事項5:CAPAの検証やバリデーションが保証されていない

※ 上記の具体的な指摘内容及びその回答についてはGMP事例研究会にて報告予定である

査察の実際

<第2回目>

査察官: Ms. C (Lead Inspector)

Mr. D Ph.D (Inspector Chemist)

実施期間:

2010年7月19日～23日(5日間)

※当初は4日間の予定であったが進捗が遅延したため、
1日延長した。

査察の実際

＜第2回目＞

- 1日目：会社概要説明、査察対象資料の提示、前回のForm 483
CAPA確認
- 2日目：試験法の妥当性確認のための科研との電話会議、サイ
トツアー（関連文書・記録の確認を含む）、前回のForm 483
CAPA確認
- 3日目：サイトツアー（関連文書・記録の確認を含む）
- 4日目：手順書、記録類の精査、査察記録のまとめ
- 5日目：手順書、記録類の精査、査察記録のまとめ、ラップアップ

査察の実際

(1) 査察参加者情報

氏名、勤続年数、日常業務、業務報告する上司の氏名・役職、業務報告を受ける部下の数が記載された資料

(2) 参加者リスト

(3) 要求された査察対象資料

査察官が精査する主資料だが、実際は数多くの資料へ派生していった。

(4) EIR (Establishment Inspection Report) 作成用としてコピーを持ち帰った資料

Form 483及びCAPA

Form 483 指摘内容

- 指摘事項1: 安定性試験器(恒温槽)のバリデーションが適切ではない
- 指摘事項2: 生産菌保管庫について、温度が逸脱した場合の警報装置が設置されていない
- 指摘事項3: 定期校正に関する全ての記録が含まれていない
- 指摘事項4: 手順の改訂に適用された変更管理は、変更管理の分類、変更内容、根本原因、妥当性、バリデーションの要求、変更の有効性を明記していないことから、これらを規定する文書管理SOPが適切ではない
- 指摘事項5: バッチ番号、日付、使用した人のイニシャルを記入した使用記録がない

※ 上記の具体的な指摘内容及びその回答についてはGMP事例研究会にて報告予定である

2. 治験薬製造関連施設に対するQualified Person のGMP査察への対応

査察の概要

<治験薬>

用時溶解型外用液剤(凍結乾燥品、添付溶解液、噴霧器)

- 欧州にてピボタル試験を実施
- 当局より、対象疾患を鑑み、外用剤ではあるが無菌化(噴霧器を含む)が必要との指摘があった
- 治験薬製造前に、CMOのQPが各製造施設及び試験施設の確認を実施
- 指摘事項回答書及び追加照会事項への回答で治験薬製造許可を受けた(製造後の査察はなかった)

査察の実際

査察官：Mr. K Ph.D (QP, QA Director of CMO)

査察実施期間(2010年3月29日～4月5日)

- 原薬製造施設(1日)
- 噴霧器製造・滅菌施設(0.5日×2日)
- 凍結乾燥品・添付溶解液製造施設(1.5日)
- 試験検査施設(1日)

指摘事項及びCAPA (全体での指摘事項)

指摘内容

<Major>

- 指摘事項1： ゴム栓のサンプリング環境が不適切である
- 指摘事項2： 培地充てん試験の妥当性が文書化されていない
- 指摘事項3： 設備や手袋等の清浄化に用いるエタノールの管理が十分ではない
- 指摘事項4： クリーンルーム内の高リスク区域（打栓、充てん区域等）にて浮遊性微粒子測定が連続モニタリングでない
- 指摘事項5： 巻締め区域ではグレードAエアーによる効果的なバイアル汚染防止がなされていない

※ 上記の具体的な指摘内容及びその回答についてはGMP事例研究会にて報告予定である

指摘内容

<Minor>

- 指摘事項1： 蒸気滅菌器の適格性確認が不十分である
- 指摘事項2： 天秤の清掃が不十分
- 指摘事項3： パスボックス搬入時のエタノール噴霧について、効果の検証及び手順化が不十分
- 指摘事項4： pH測定時、2点校正にもかかわらず確認は1点のみであった
- 指摘事項5： 主測定装置にキャリブレーションシールが貼られていなかった
- 指摘事項6： サンプリングルームへの搬入品に汚染のリスクが考えられる
- 指摘事項7： バイアル受入時の外観検査基準が明確ではない

指摘内容

<Minor>

- 指摘事項8: 無菌試験用サンプルにおいて、充てんの履歴が追跡できない。また全工程を代表するサンプルを含んでいない
- 指摘事項9: 年次照査にはEU-GMPに沿った内容を盛り込むこと
- 指摘事項10: 倉庫保管の原材料が適切に状態表示されていない
- 指摘事項11: 試験検査室におけるサンプルの表示手順が適切ではない
- 指摘事項12: 無菌試験用クリーンベンチのHEPAフィルター管理が十分ではない
- 指摘事項13: QC試験室での天秤の日常点検で、目的とする重量と校正する重量が乖離している
- 指摘事項14: 管理区域である一次包装室に段ボールがあった

まとめ

弊社における海外規制当局からの査察に対する経験を報告させていただきました。

本事例報告が皆さんの研究資料となれば幸甚です。

ご清聴ありがとうございました。