

## 原材料のサプライヤー管理

### -リスク管理型の監査手法への取り組みについて-

2012(平成24)年9月18日 東京会場

2012(平成24)年9月21日 大阪会場

興和株式会社

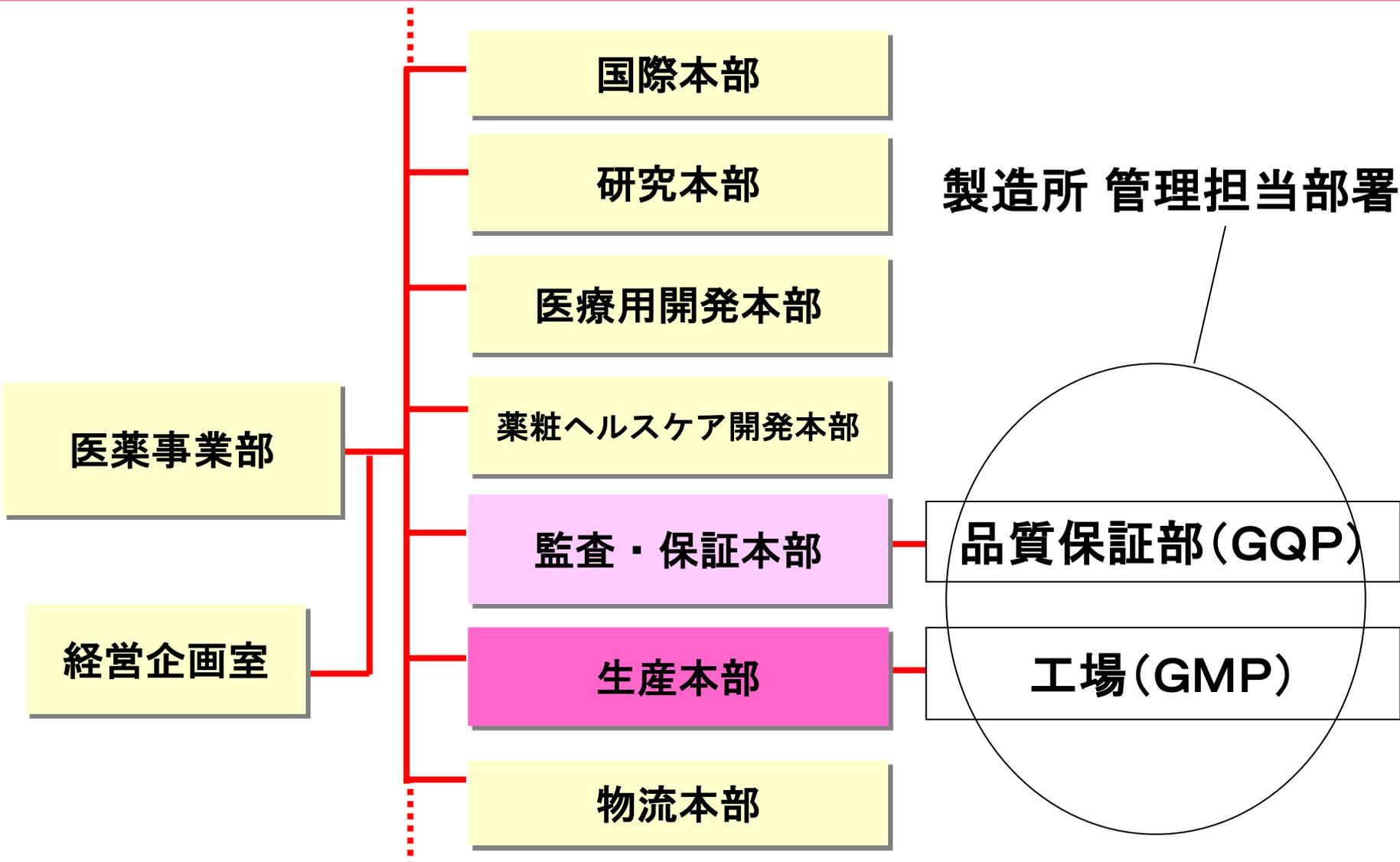
品質保証部

澤田 克彦

1. 興和(株)医薬事業部、及び品質管理体制
2. 原材料製造所管理状況
3. 原材料製造所管理の問題点と査察事例
4. 製品品質リスクの評価方法検討
5. まとめ

- 設立: 1939(昭和14)年11月15日
- 本社: 愛知県名古屋市
- 国内事業所: 研究所(東京、静岡)  
工場(愛知、静岡、栃木)  
品質保証部門(東京)
- 海外事業所: 英国・米国・中国(研究開発、製造販売)
- 事業内容: 医療用・OTC医薬品等の研究開発・製造販売  
医療機器の研究開発・製造販売
- 従業員数: 1,841名(医薬事業部 1,301名)

(平成24年3月現在)



# 製造所管理の分担

製剤、原薬、添加剤、包装資材製造所  
外部試験機関



取り決め書、品質管理  
監査



GQP  
製剤、原薬

GMP  
添加剤、包装資材

「適法」: 国内外薬事法、関係法令、ガイドライン遵守

「適正」: 科学的根拠に基づく合理的判断

「適切」: 患者・消費者の立場で速やかに措置・対応

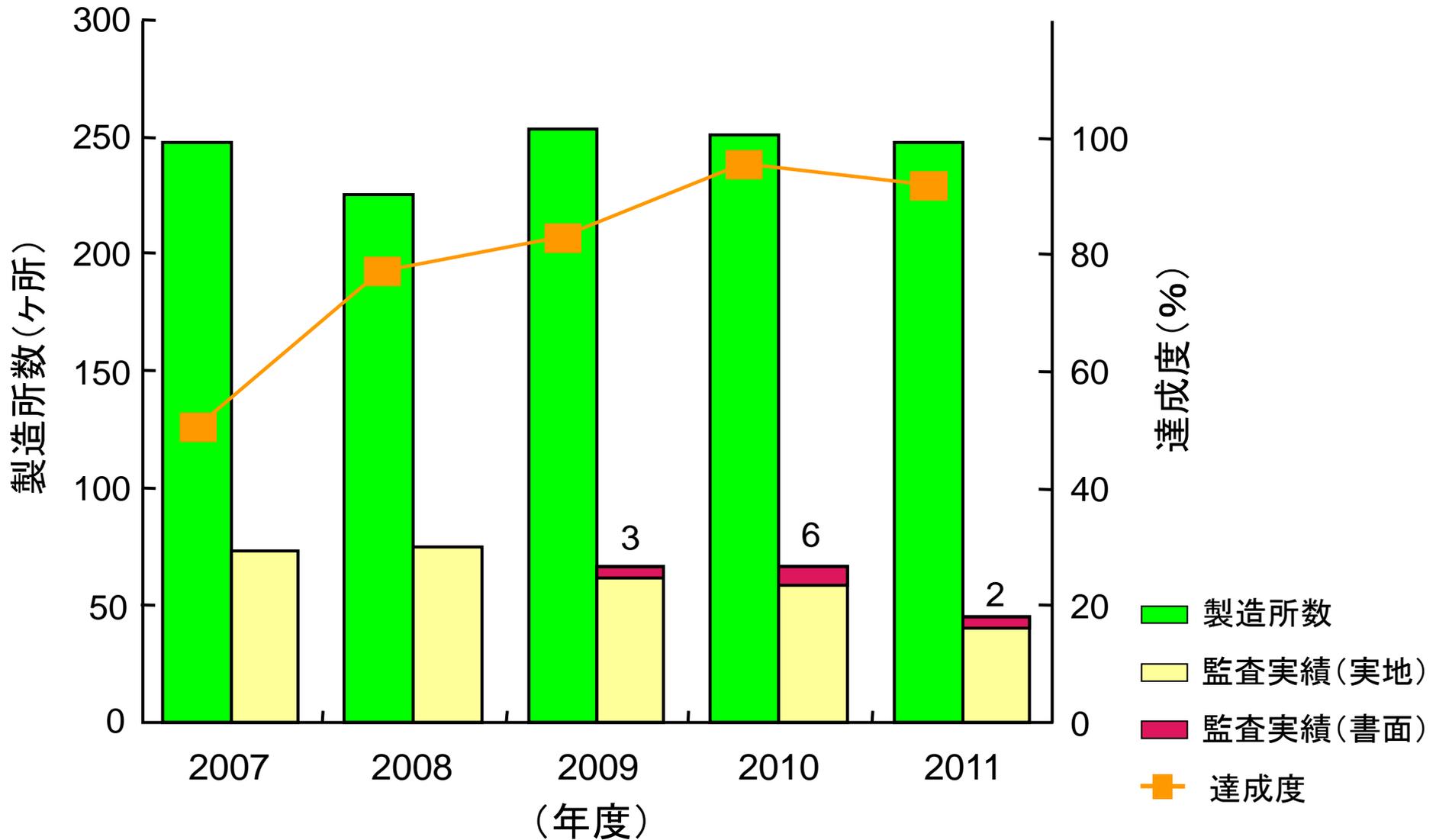
# 海外製造所(原薬)国別数比較

国名(地域)	製造所数
欧州 *	20
中国	19
アメリカ、カナダ	8
インド、インドネシア	4
韓国、台湾	4
計	55

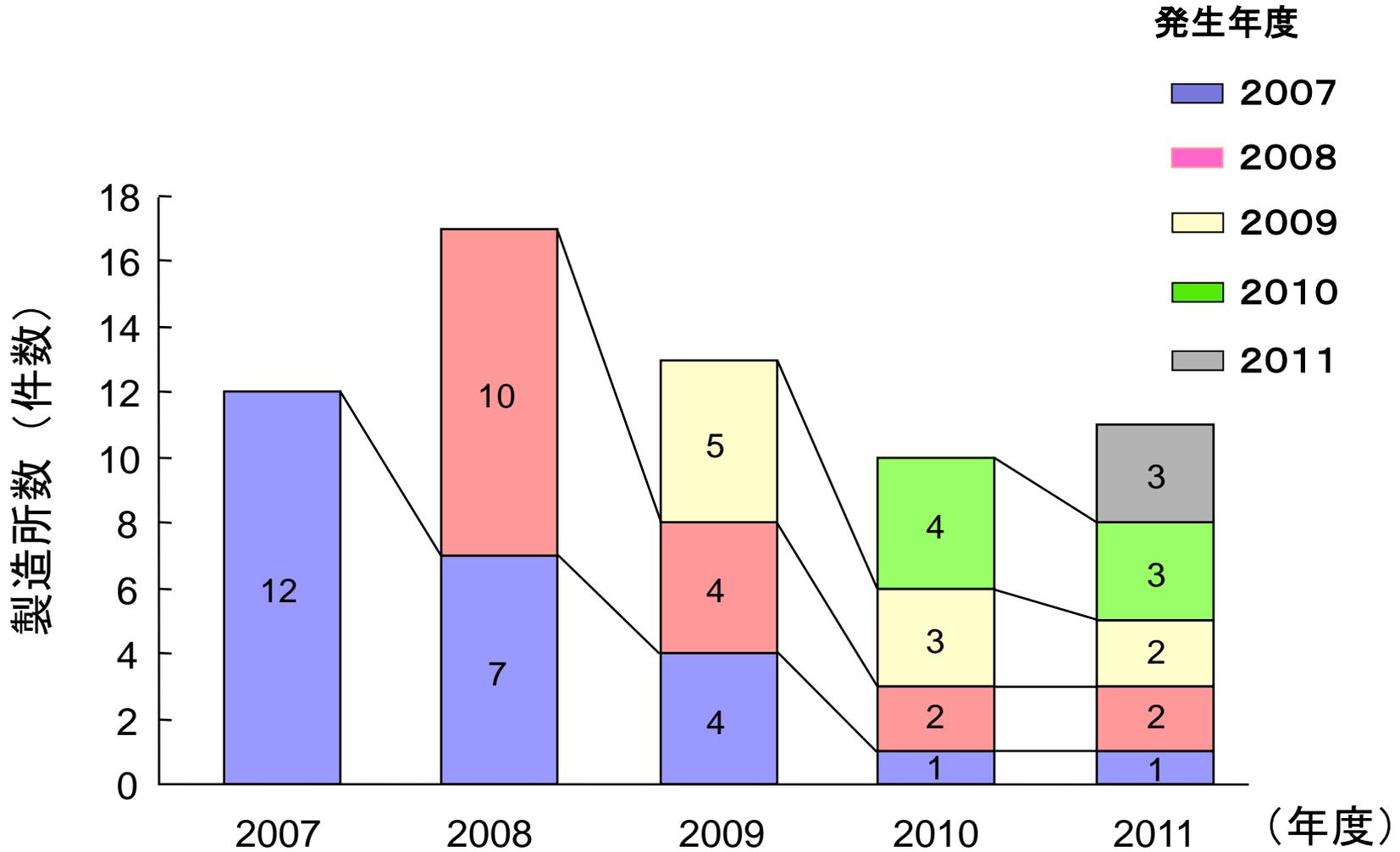
\* 欧州: フランス、イタリア、ドイツ、スペイン、スイス、オーストリア、オランダ

共通な品質管理基準・言語としての ICHQ7, 9,10、PIC/S、ISO

# 製造所監査実績(GQP)と達成度



# 改善が必要な製造所数の推移



## 【初期】

1. 保管倉庫（製造業）の存在の連絡無し
2. 根拠の無い試験省略
3. 校正の無い試験設備での品質試験
4. 生データと整合性が無い試験結果

## 【最近】

1. 製造スケールの変更連絡無
2. マスターファイル記載内容と製造方法の相違
3. 使用溶媒の残留基準が不明確、承認書記載無し

## 1. 査察事例

- ① 2009 欧州QP(治験薬製造)
- ② 2010 台湾FDA(製剤バルク輸出)、欧州QP(原薬輸出)
- ③ 2011 韓国FDA(製剤輸出)、米国FDA(製剤バルク輸出)

## 2. サプライヤー管理に関する調査事項

- ① 監査計画と報告書の整合性
- ② 定期監査の定義
- ③ 実地・書類監査選択の条件
- ④ 新規サプライヤーの承認までのSOPと承認サプライヤーリスト
- ⑤ 治験薬製造依頼先のサプライヤー管理手順
- ⑥ 添加剤や承認書に記載の無い原料メーカー監査の実施
- ⑦ 自社工場からの原材料供給と、その品質に関する取り決め
- ⑧ 監査者の適格性、監査者の認定制度

1. 定期3年にも拘わらず2005年から2010年の間、監査が実施されていない製造所がある。  
→リスク考慮の延長であるので、評価記録を残す。
2. 自社工場から別部門へ原料が供給されているが、その品質に関する取り決めが無い。  
→自社工場と別部門で取り決め書を締結する。
3. リーダー監査員の資格要件が規定されていない。  
→監査実施・結果の責任者として、SOPで規定する。

## 1. これまでの課題

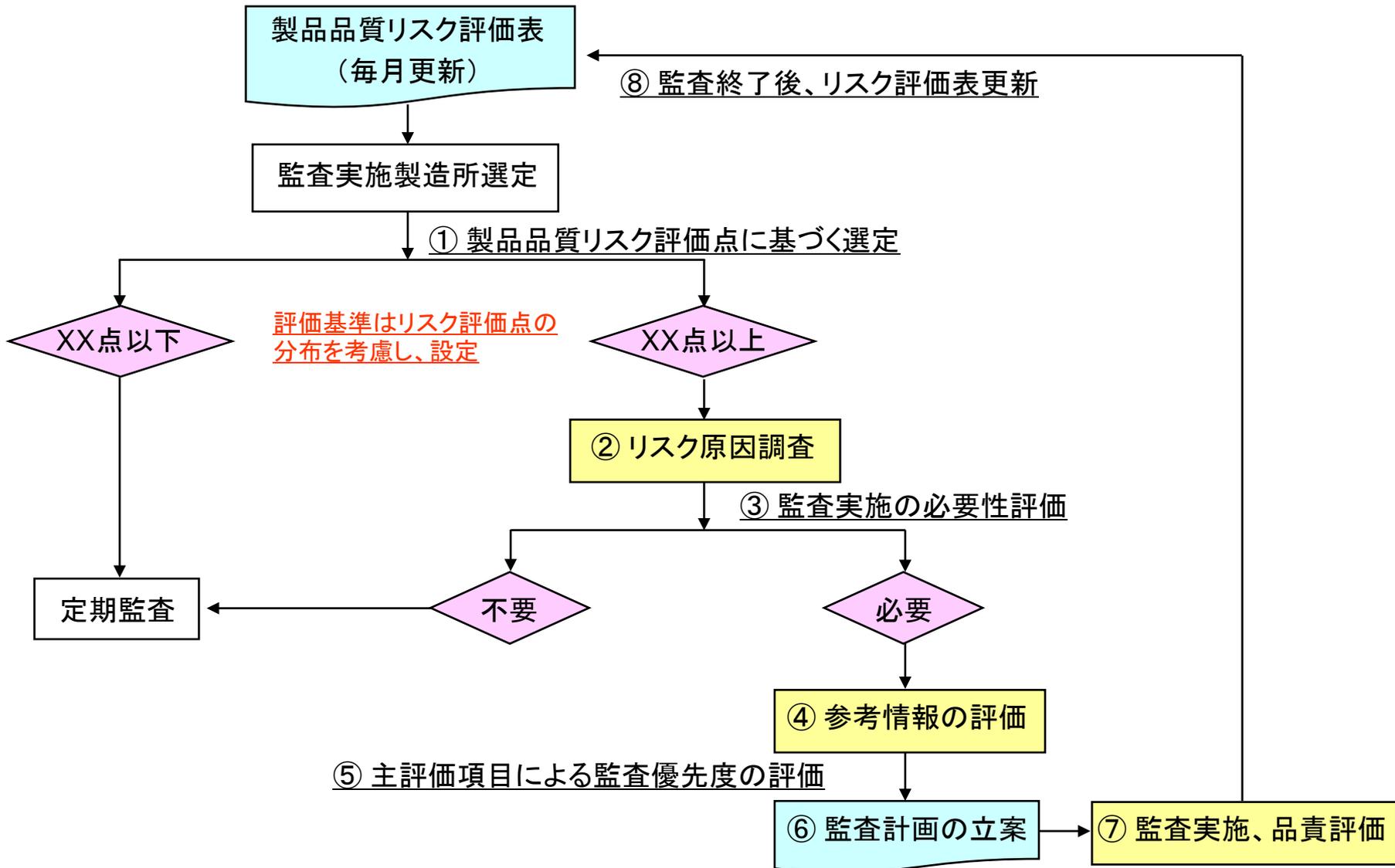
- ① 一律な定期監査(1/3年)と優先度の矛盾
- ② 製造所個々の評価に偏りがち
- ③ 最終製剤としての評価が不十分



## 2. 検討項目

- ① 最終製剤のリスク評価による監査時期設定を追加
- ② 評価の具体的表現、記録
- ③ 評価の応用

# 製品品質リスク評価と監査計画



## 1. 評価対象

- ① 総合評価：製剤
- ② 個別評価：原材料製造所、外部試験機関

## 2. 評価因子の選択

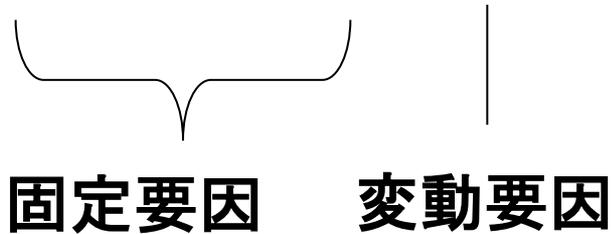
- ① 固定要因：製剤特性
- ② 変動要因：監査・逸脱・苦情・CAPA情報
- ③ 参考情報：出荷数量、変更情報など

## 3. 評価方法 (数値、定性評価の組み合わせ)

- ① 製剤特性で製剤毎にカテゴリー分類  
無菌製剤 > 内服薬 > 外用薬 等
- ② 固定要因 × 変動要因 = 製剤品質リスクを算出
- ③ 製剤品質リスク + 参考情報 = 製品品質リスク表作成
- ④ 高リスク評価となったリスク因子を分析
- ⑤ 分析結果と参考情報から監査時期を決定

# 製剤品質リスク評価方法

主評価項目			参考情報				
大分類	小分類	製剤品質 リスク	出荷数	変更情報		逸脱情報	苦情情報
				一変	軽変		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・無菌製剤</li> <li>・内服薬</li> <li>・外用薬</li> <li>・その他</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療用</li> <li>・一般用</li> <li>・部外品</li> <li>・化粧品</li> </ul>	R	出荷個数 (年間)	件数 (年間)	件数 (年間)	発生件数 (年間)	発生件数 (年間)



# 製剤品質リスクの算出方法

配点	製剤製造所要因 (A)			原薬製造所要因 (B)				容器 原材料 (C)	製剤品 質リス ク
	監査結果	CAPA		監査結果	製造 工程	CAPA			
		逸脱	苦情			逸脱	苦情		
10	判定 「要改善」	登録	登録	--	--	--	--	問題有	R
5	指摘 $\geq 10$	--	--	判定 「要改善」	製造	登録	登録	--	
3	指摘6-9	--	--	指摘 $\geq 10$	--	--	--	--	
2	--	--	--	指摘6-9	--	--	--	--	
1	指摘 $\leq 5$	登録無	登録無	指摘 $\leq 5$	包装・表 示・保管	登録無	登録無	問題無	

A(3~30) = 監査結果 + CAPA(逸脱 + 苦情)

B(4~20) = 監査結果 + 工程 + CAPA(逸脱 + 苦情)

C(1 or 10) = 問題有 or 無

R(12~6000) = A × B × C

# 個別要因評価結果

## SSS錠コーワの製剤

製造所名	製剤製造所要因 (A)				原薬製造所要因 (B)					容器原料 (C)	製剤品質リスク
	監査結果	CAPA (逸脱)	CAPA (苦情)	A	監査結果	製造工程	CAPA (逸脱)	CAPA (苦情)	B		
興和A工場	3	1	1	5						1	60
台湾S社					1	5	1	1	8		
日本N社											
日本Y倉庫											
日本S社					5	5	1	1	12		

高点数の方を計算に採用

監査員の資質により監査結果に偏差有り → 標準化必須

# 製造所カテゴリー分類と利用(GMP)

製造業者名	製品・原材料名	作成日
〇〇(株)	△△△	20XX年XX月XX日
担当部門(担当者)等	品質保証課	
カテゴリー区分	<input type="checkbox"/> C (Approved) <input type="checkbox"/> D (not Approved) <input type="checkbox"/> B (Qualified) <input checked="" type="checkbox"/> A (Certified)	
製造業者の種類	<input type="checkbox"/> 原薬 <input checked="" type="checkbox"/> 添加剤 <input type="checkbox"/> 資材(一次包装材料) <input type="checkbox"/> 資材(標示材料) <input type="checkbox"/> 製剤バルク <input type="checkbox"/> その他	
	<input type="checkbox"/> 新規製造業者 <input checked="" type="checkbox"/> 既存製造業者 <input type="checkbox"/> 新規品目 <input checked="" type="checkbox"/> 既存品目	

D: 使用不可

C: 使用可

B: 一部試験省略可

A: 試験省略可

# 監査のリスク管理（資格化と教育）

製品品質リスク評価に於ては監査員資格化、教育が必須

1. 監査員：経験に応じた座学、OJT教育 → 監査員資格取得

2. リーダー監査員：監査実施・結果・報告に責任を負う

A：GMP監査経験5年以上、かつ50製造所以上の実地監査実績

B：原薬・製剤の製造・研究・試験等に従事した経験5年以上

C：品質保証責任者が指定するもの

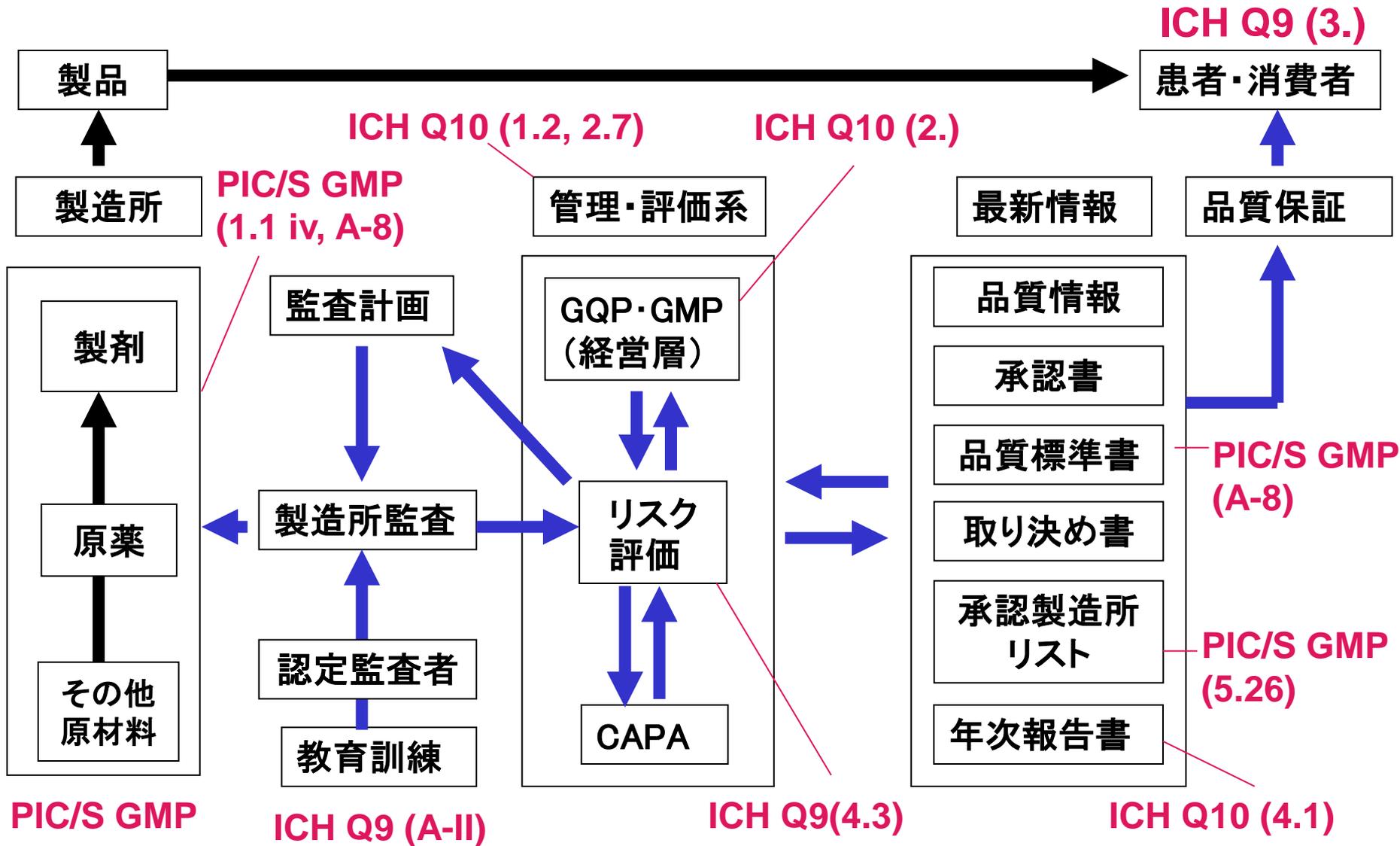
3. 監査員のフォローアップ教育

毎月1回 監査員会議（監査報告と批評、基準の平均化、Q&A作成）

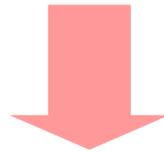
# 監査のリスク管理（監査実施項目の選択）

製造所名						
対象品目						
監査基準	<input type="checkbox"/> J-GMP <input type="checkbox"/> EUGMP <input type="checkbox"/> cGMP <input type="checkbox"/> PIC/S GMP <input type="checkbox"/> ISO <input type="checkbox"/> IPEC GMP <input type="checkbox"/> 他					
監査内容	<b>製造所査察履歴確認事項</b>					
	日本当局	当該国当局	他国当局	興和(株)	日本他社	海外他社
	<b>承認書、MF記載事項</b>					
	品目名称	製造所名称	住所	製造方法	品質試験	製造・試験記録
	<b>製造記録・品質記録</b>					
	製造指図書	製造記録	試験指図書	試験記録	安定性試験記録	原料試験記録
	<b>GMP管理全般</b>					<b>取り決め書</b>
組織	QAシステム	GMPシステム	構造設備	手順・記録		
監査結果	重要指摘事項○件、改善要望事項○件、検討依頼事項○件、監査結果判定:「 」					

# 製造所管理と品質保証 (ICH, PIC/S)



1. 製造所(サプライヤー)はグローバル化に伴い多様化(共通基準としての ICHQシリーズ、PIC/S GMP)
2. 個々の製造所評価から総合的な製剤毎の評価へ
3. 製剤特性と監査情報によるリスク分類
4. リスク分類には一定基準(監査員、監査項目)が重要



- ・J-GMP/GQPとGlobal基準で患者・消費者様に品質保証
- ・リスクベースで根拠ある資源配分や試験省略が可能



ご清聴有難うございました

**Thank you for your attention!**