

# 米国FDA及び欧州EMAによる GMP査察事例

---

塩野義製薬株式会社  
信頼性保証本部 品質保証部  
小山靖人

# 本日の発表内容

---

本年1月、同一製造所・同一品目に対する、欧州 EMA (European Medicines Agency) と米国 FDA (Food and Drug Administration) のGMP査察を連続して受ける機会があった。

- EMAとFDAはどのように査察を行ったのか？
- それぞれの査察手法の特徴は？
- 最近の海外規制当局の査察に傾向があるのだろうか？
- EMAとFDAの査察ガイドについて

査察事例の紹介にとどまらず、製造所のGMP体制の構築と維持という課題に関しても参考としていただける情報をご提供したい。

# 金ヶ崎工場の外観



# 金ヶ崎工場の概要

---

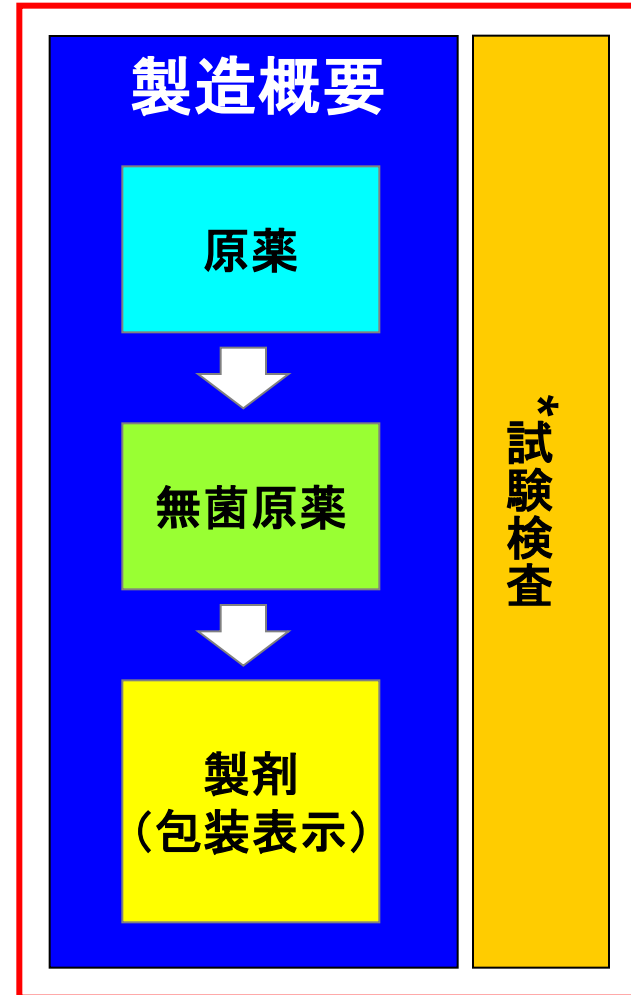
所在地	岩手県胆沢郡金ヶ崎町西根森山7
敷地面積	205,828 m <sup>2</sup>
建築面積	29,652 m <sup>2</sup>
延床面積	58,709 m <sup>2</sup>
事業内容	原薬合成・製剤・包装・治験薬
従業員数	約 500名

(2012年1月現在)

# 製品の特徴と製造概要

- 自社開発抗生物質製剤
- 用時溶解型注射剤
- 粉末充てん製剤

査察対象 →



\* シオノギ分析センター(株) 5

# 査察の概要

	<b>EMA</b>	<b>FDA</b>
<b>査察目的</b>	定期的GMP査察	定期的GMP査察
<b>査察期間</b>	5日間 (2012.1.10 ~1.16)	5日間 (2012.1.30~2.3)
<b>査察官</b>	2名	1名
<b>過去の査察履歴 (当該品目)</b>	承認前査察(2007) 施設追加(2009)	承認前査察(2007)

# EMAによる査察日程

		査察内容	
第1日	AM	Opening presentation	
	PM	倉庫棟・原薬棟	
第2日	AM	無菌原薬棟(一般区域)	
	PM	無菌原薬棟(Grade C)	
第3日	AM	無菌製剤棟(Grade C)	
	PM	無菌製剤棟(一般区域)	
第4日	AM	品質管理棟*(理化学)	文書照査
	PM	品質管理棟*(微生物)	文書照査
第5日	AM	文書照査	
	PM	文書照査 / Final wrap-up meeting	

7

# FDAによる査察日程

		査察内容
第1日	AM	Opening presentation
	PM	倉庫棟・原薬棟
第2日	AM	無菌原薬棟(一般区域・Grade C)
	PM	文書照査
第3日	AM	無菌製剤棟(Grade C)
	PM	無菌製剤棟(一般区域)
第4日	AM	品質管理棟*(理化学・微生物)
	PM	文書照査
第5日	AM	文書照査
	PM	文書照査 / Final wrap-up meeting



# 指摘事項

---

EMA	指摘事項 1件 (Deficiency*)
FDA	指摘事項 (Form 483) なし

\* Minor 指摘相当

# 査察の進め方＜EMA, FDA＞

---

## 考え方 (Philosophy)

- 製造方法や規格・試験法の設定について、SOPに定めた手順だけではなく、その根拠と考え方を科学的、合理的に説明できなければならない。

「どうやっているの？」だけではなく、「どう考えているの？」

- 考え方はリスク・ベースであること。

# 査察の進め方

---

## <EMA>

- 担当者への質疑が詳細であり(特に現場確認時)、担当者の知識や経験を確認しようとする姿勢が顕著であった。

## <FDA>

- 関連文書の連鎖的な要求が細かく、それを実際の運用と対比しつつ、システムの完全性を見ようとする意図が明確であった。
- 同じ質問を繰り返し、説明事項の信頼性を確認しようとした。

# 現場確認の割合

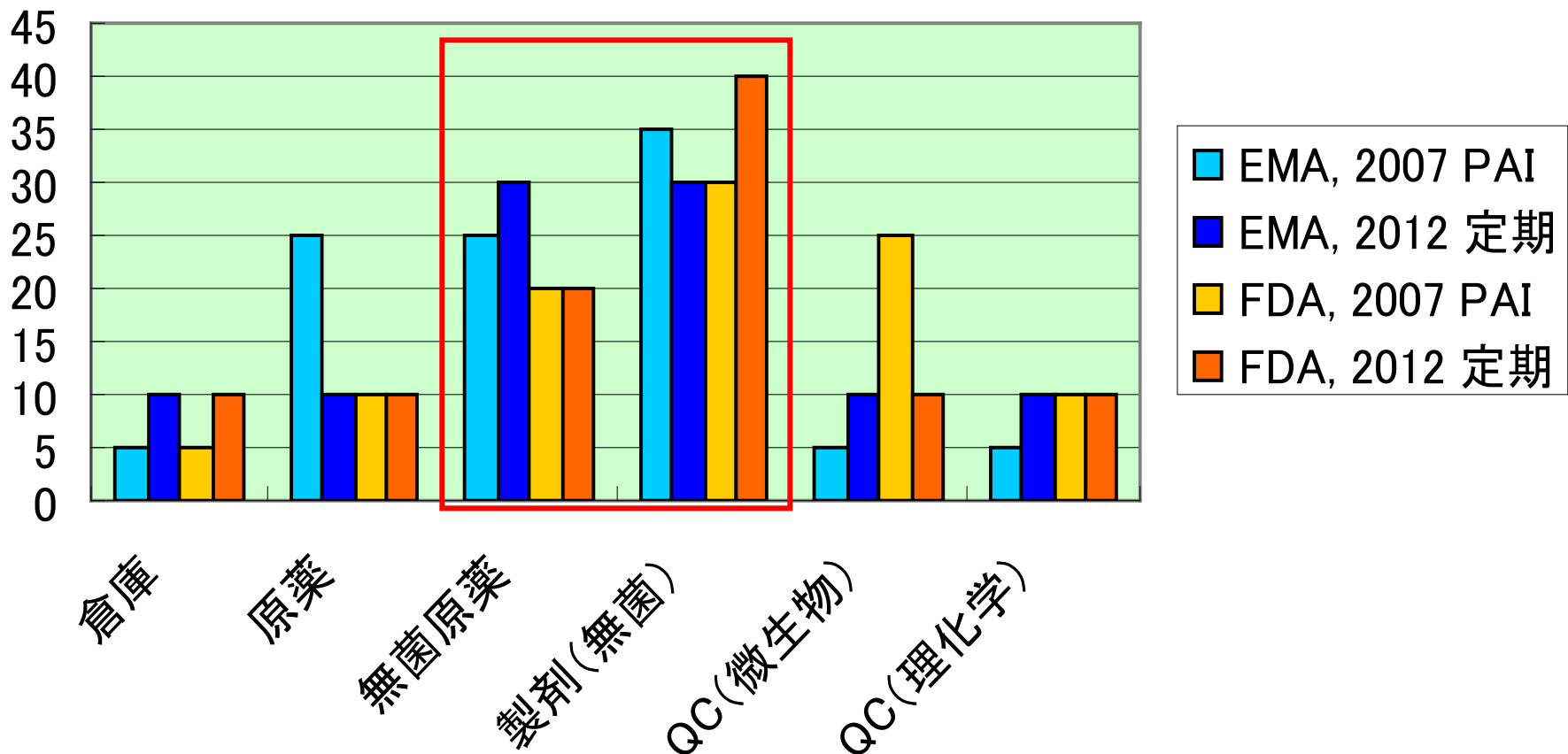
	2007年 承認前査察 (PAI)	2012年 定期的GMP査察
EMA	55%	60%
FDA	55%	50%

総査察時間に対する現場確認時間の割合(概数)

# 現場確認における着目点

総現場確認時間に対する  
個別査察時間の割合(%, 概数)

**無菌工程を重視**



# 特記すべき確認事項 / 震災対応

---

- 地震の被害と復旧について<FDA>
  - ・災害発生から復旧までの流れ
    - ～ 復旧マスタープランとその報告書で説明
  - ・復旧にかかわるバリデーション、特に培地充填試験
  - ・地震など緊急事態対応のSOP
  
- 放射能汚染の対策<EMA>
  - ・汚染リスクへの対応を説明した

# 特記すべき確認事項<EMA>

---

## ■ 優先して確認した文書

- ・年次照査報告書
- ・トレンド解析の結果
  - ～ 無菌環境管理、製造用水、充てん工程、逸脱とOOS
- ・苦情処理と回収
- ・工場出荷後の配送システム

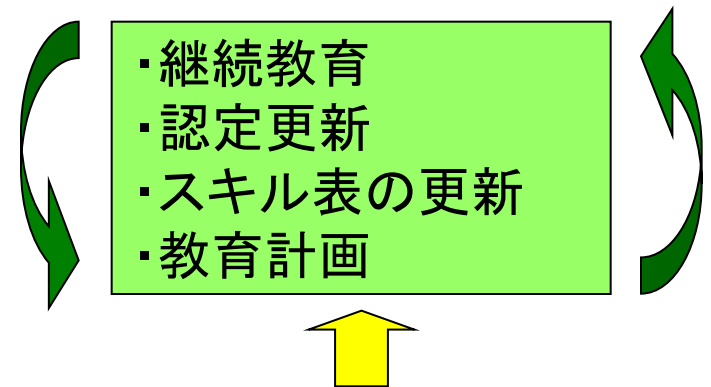
# 特記すべき確認事項<EMA>

## ■ 製造用水の入念な確認

- ・ SOPの確認
- ・ 記録
- ・ サンプルングの手順と実際の操作を要求
- ・ 全ての建物で施設・配管の管理と運用をチェック
- ・ 微生物試験の手順と結果を確認

## ■ 試験者の適格性

- ・ 最初の教育
- ・ スキル認定の方法と基準



特にこのサイクルの  
確実な運用が求められた<sup>16</sup>



# 特記すべき確認事項<FDA>

- 前回査察のフォロー
  - ・前回査察時(2007年)の指摘事項への対応、及び前回からの変更点と変更後の品質トレンドを詳細に確認した。
- 品質システム
  - ・プロセス間のモノや情報の流れを注視した。
  - ・CAPA、変更、逸脱、OOSのシステムと実際の運用を詳細に調べた。
  - ・製造工程、試験に対する深い知識を求めた。
- 品質契約
  - ・シオノギ分析センター(株)、海外提携先との品質契約を確認した。
  - ・サービス・プロバイダーとの品質契約も確認した。
  - ・契約先との責任の分担が契約書に明記されていることをチェックした。

# 文書照査の内容<EMA, FDA>

- EMA, FDAとも基本的なGMP要件に関する文書(SOP, 記録)が照査の対象となった。
  - ・品質マネジメントシステム 一年次照査報告書、職務要件書、変更管理、逸脱管理、出荷手順、供給業者の管理
  - ・職員の適格性 ー教育訓練の計画と記録
  - ・構造設備 ー特に無菌環境構築のための構造設備とユーティリティ、校正とメンテナンス、防虫防鼠
  - ・文書化 ーSOP管理手順
  - ・製造 ー特に無菌性保証のためのバリデーション(培地充てん試験など)、製造記録
  - ・試験室管理 ーHPLCの操作手順、標準品管理、OOS、試験記録、On-going安定性試験の計画と結果
  - ・苦情と回収
  - ・自己点検
  - ・品質契約

# ICH Q8, Q9, Q10 に関して

ICH Qトリオについては、概して積極的な確認はなかった。

<EMA, FDA>

## ■ Q8

工程のクリティカルなパラメーターとその設定根拠を理解していることが求められた。決められた製造手順と試験方法を遵守している、というだけでは不十分である。<EMA>

## ■ Q9

リスクベースなアプローチを要求された。<EMA, FDA>

- ・高リスクのプロセスに対する重点的な確認(無菌操作、環境モニタリング、無菌試験、製造用水)<EMA, FDA>
- ・培地充てん試験におけるワーストケースの設定根拠<EMA>
- ・環境モニタリング箇所設定の合理性<EMA>
- ・工程で何をリスクと考えるか、との作業者への質問<EMA>

## ■ Q10

- ・品質方針を確認<EMA>
- ・マネジメントレビューの実施を確認<EMA>

# EMA査察ガイド

## ■ Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers (2010)

### ＜査察の重点項目＞

#### 1. 製造及び試験の委受託契約

契約された外注作業及び委受託両者の責任が明確に規定されていること。両者間の契約がEU-GMPの詳細に適合しているかどうか、査察官は調査すること。

#### 2. 苦情と回収

査察官は苦情を記録し照査するシステムとEU加盟国の内外から医薬品のバッチを回収するシステムを調査すること。査察官は苦情報告と回収を議論すること。

#### 3. 自己点検

査察官は企業内で自己点検を行うシステムを調査すること。ただし、通常、査察官は自己点検報告書を読むべきではない。

# FDA査察ガイド

---

## ■ Drug Manufacturing Inspections (2002)

Compliance Program Guidance Manual Program 7356.002

### システム査察

～ 品質システム、構造設備システム、原材料システム、製造システム、  
包装・表示システム、試験室システム

## ■ Pre-Approval Inspections (2010)

Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832

### 査察の3つの目的

1. 商業生産のための対応能力
2. 申請書との一致
3. データの完全性の監査

# おわりに

---

- EMA, FDAのGMP査察を通して、最近の海外規制当局が重点的に指向するところが理解できるように思われる。
- わが国当局のGMP査察においてもPIC/S-GMPガイドラインの取り込みがあり、今後の国内の査察動向として、EMA, FDAの手法と方向が企業にとって参考になると考えられる。
- 企業としては、直接の査察対応だけでなく、査察で得られた知見を今後の製造所のGMP体制の改善に展開してゆくことが重要であると考えられる。

ご清聴ありがとうございました。