

F D A 査察対応 体験談

田辺三菱製薬株式会社
信頼性保証本部
コーポレート品質保証部
松本 克司



田辺三菱製薬

内 容

1. 製造所の紹介
2. 査察対象品目について
3. 対応スケジュール
4. **FDA査察事前、査察概要**
5. 指摘事項
6. 工場内での教育
7. 振り返り
8. 今後の対応



1. 製造所の紹介 田辺三菱製薬工場(株)



2. 査察対象品目紹介について

品 目 : **A錠(50mg, 100mg, 200mg)**

～米・B社導出～

対象工場 : 田辺三菱製薬工場(株)小野田工場／原薬

田辺三菱製薬工場(株)大阪工場／製剤

C社(米)／包装

NDA申請 : B社(米) 2011年6月

承認取得 : 2012年4月27日

◆田辺三菱製薬グループとして初めての**FDA査察 (PAI)**

✓**1994年小野田工場 (定期査察 : 原薬対象) 以来**

✓**今回初めてのシステム査察＋製剤を輸出する→厳しく見られる**

✓**PVが終了していないタイミングでの査察**

3-1. 対応スケジュール(準備段階)

●PAI準備チーム発足(2010.6)

田辺三菱製薬（株）

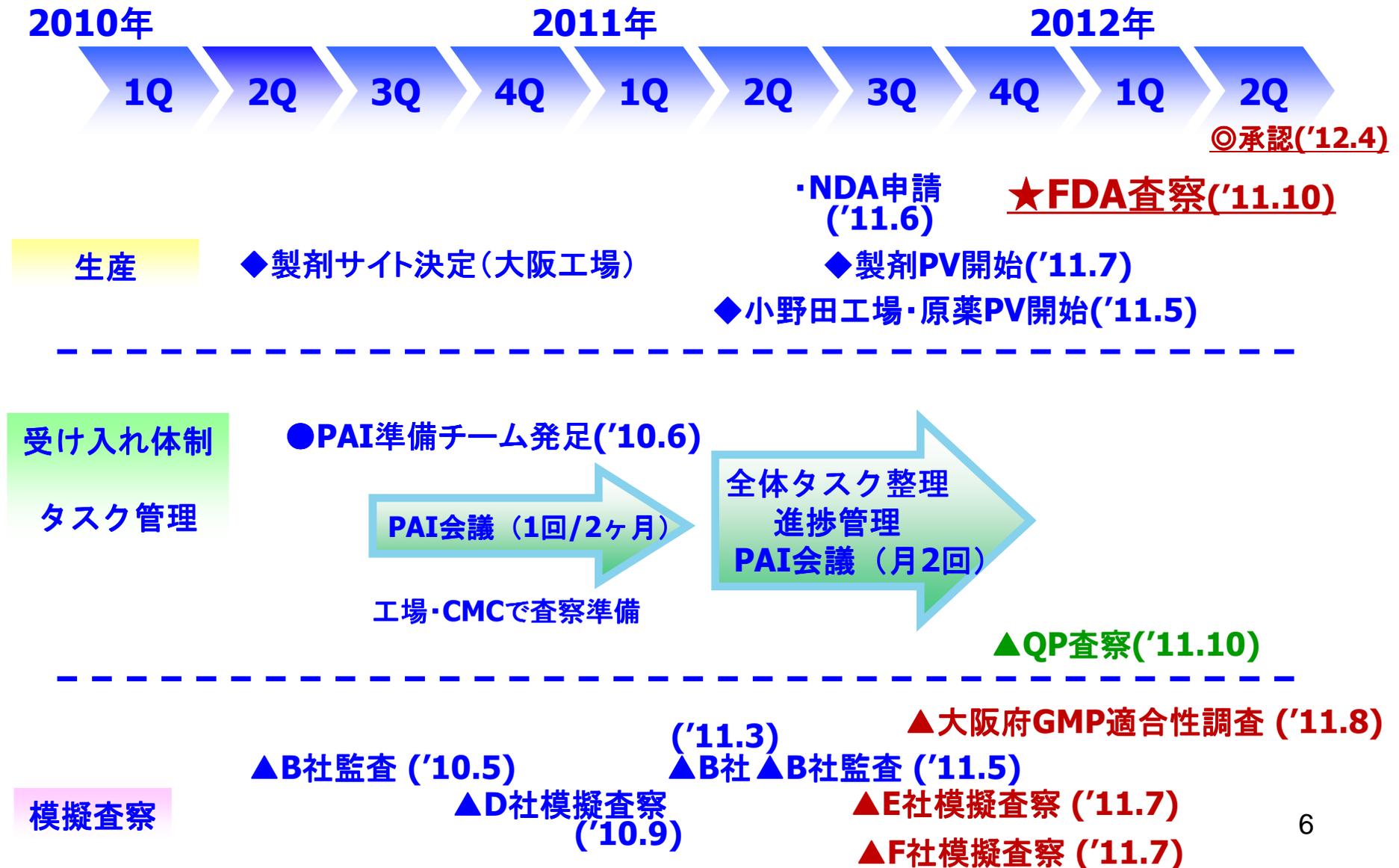
開発本部、**CMC**本部、信頼性保証本部、製薬本部
（国際事業部、情報システム部）

田辺三菱製薬工場（株）

本社、小野田工場、大阪工場

（田辺**R&D**サービス（株））

3-2. 全体スケジュール



3-3. 準備段階 査察対応タスク

大項目	中項目	小項目
<p style="text-align: center;">サプライヤー評価 契約締結 (品質、取引)</p>	<p>出発物質 汎用原料 製剤原料 資材 コンピューターシステム 試験委託先 輸送会社 NDA申請者</p>	<p>.....</p>
<p style="text-align: center;">製造ハードの整備</p>	<p>空調 精製水 倉庫 製造エリア 品質管理 保守点検 コンピューター関連</p>	<p>.....</p>
<p style="text-align: center;">ソフト類の 整備</p>	<p>PAI体制 SOPの新規発行,見直し改定 文書の英訳 査察当日用説明資料作成 CSV、ER/ES対応 CAPAシステム</p>	<p>.....</p>
<p style="text-align: center;">査察対応練習</p>	<p>模擬査察 模擬査察の指摘への回答及び対応 想定した質問を用いた教育訓練</p>	<p>.....</p>
<p style="text-align: center;">査察当日用の 準備／対応</p>	<p>当日の役割分担 通訳 庶務的な事項 FDAとのコンタクト</p>	<p>.....</p>
<p style="text-align: center;">.....</p>	<p>.....</p>	<p>.....</p>

3-4. 査察日程確定

2011年8～9月：FDA査察日程確定→手配（交通、宿泊）
査察官の名前を入手→調査、分析
（過去査察指摘：FDA公開／購入）

- ✓ **FDA査察官** : **1名（30代男性）** ※初めての来日
- ✓ **B社立会い** : **CMC担当者、薬事担当者**
- ✓ **薬務課立会い**：大阪府より1名（山口県：なし）
- ✓ **査察日程**：**大阪工場**：
2011年10月24日(月)～10月28日(金) 5日間
小野田工場：
2011年10月31日(月)～11月03日(木) 4日間

4. FDA査察事前、査察概要

4日前の土曜日に事前連絡あり

事前提出資料は、過去事例を参考にかなりの部分準備し、英訳しておいたのですが

2011/10月

日	月	火	水	木	金	土
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

10/15 : 査察官からメール
「事前提出・準備資料リスト」
10/19 : 事前要求資料を提出
10/24-28 : 査察実施

4. 査察対応～回答

査察経過

2011/10月

日	月	火	水	木	金	土
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

10/28 : 査察終了 (22時) →即時社内会議

- ①小野田へ情報伝達 (TV会議)
- ②指摘確認、作成分担、スケジュール

2011/11月

日	月	火	水	木	金	土
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

11/10 : B社回答確認 (電話会議)
 11/15 : FDAへ連絡 (カバーレター添付)
 11/16 : 発送 (航空便 : 追跡履歴付)

11/17 (米国時間) : FDA到着

11/18 : 査察後の「15Daysルール」締切

査察結果の通知 : 2012年4月

4. 事前要求資料(査察前送付)

- **A01. 過去12ヶ月のOOS、逸脱・異常**
- **A02. 過去5年のField Alert Report(現場警告報告)**
- **A03. 過去5年の回収**
- **A04. 過去12ヶ月の苦情**
- **A05. 過去12ヶ月の不適、廃棄品**
- **A06. 過去12ヶ月の再加工、再処理件数**
- **A07. 過去5年の返品**
- **A08. 過去5年の安定性試験異常**
- **A09. サイトマスターファイル**

4. 事前要求資料(査察初日提示分 1/4)

- **B01. 前回FDA査察からの重要変更点**
- B02. QAプログラム概要
- B03. 製造機器(共有・専用)
- B04. 工場敷地図、各エリア配置図
- B05. 製造用水
- **B06. トレンド(傾向分析している項目)**
- B07. ロットNo.の付け方
- B08. 組織図(責任体系)
- B09. US Agent
- B10. 工場全製品リスト

4. 事前要求資料(査察初日提示分 2/4)

- B11. 米国向け製品
- B12. 過去2年間米国に出荷した製品
- B13. 過去2年間米国向け製品の年間レビュー
- **B14. 査察期間の製造スケジュール(全製品)**
- **B15. 手順書リスト**
- **C01. 試験室機器リスト**
- **C02. 査察期間の試験スケジュール**
- **C03. OOSリスト: 調査、ステータス**
- **C04. 安定性プログラム**
- **C05. 試験法バリデーションのSOP**
- **C06. 過去の安定性チャンバーの不備**

4. 事前要求資料(査察初日提示分 3/4)

- D01. NDA(新薬申請)の紙コピー(査察用)
- D02. 承認申請関係:変更等
- D03. 未実施の申請承諾事項
- D04. 全ての申請バッチのリスト(治験から)
- D05. バッチ記録(原本)
- D06. 使用した原料名、ロットNo.のリスト
- D07. 製造フロー
- D08. 重要パラメーター
- D09. 全ての製造機器
- D10. 洗浄バリデーション(各機器、完成日)

4. 事前要求資料(査察初日提示分 4/4)

- D11. PV計画書・報告書
- D12. 外注製造・ラボ
- D13. 試験法バリデーション計画書・報告書
- D14. 全ての申請用分析データ
- D15. 全ての安定性データ
- D16. 各リスト: OOS、OOT、逸脱等 + 調査

4. 座席配置



名札を席に用意。
(奥から手前):大阪府、B社、弊社開発担当

- A列(奥から手前)**
- ①査察官荷物置場
 - ②査察官
 - ③通訳

- B列(奥から手前)**
- ①書記(中継)
 - ②QA部長
 - ③各部署の部長(主説明者)
 - ④副説明者(課長、専門担当等)

- C列(奥から手前)**
- ①ランナー(伝達)
 - ②CMC代表

5-1. 指摘事項／FORM 483記載事項

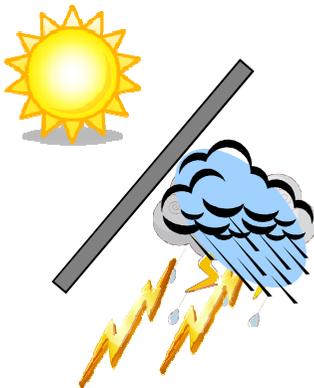
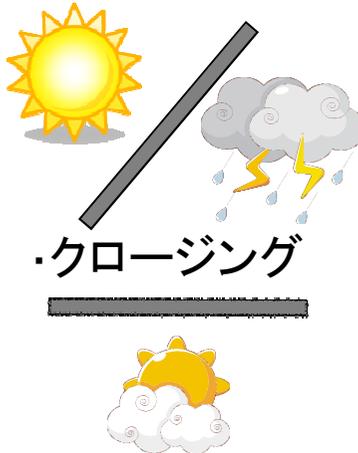
・ 大阪工場 2項目

- ①逸脱処理：調査が不十分。調査の対象を、影響されているかも知れない他の製品に展開しなかった。
- ②データの信頼性：HPLCシステム(Watersのエンパワー)に保存されている電子データと打ち出して保管されている紙記録の整合性がなかった。

・ 小野田工場 4項目

- ③④⑤データの信頼性：HPLCシステム
- ⑥OOS処理：サンプリングエラーの根拠が十分でない。

4. 査察概要

1日目 10/24(月)	2日目 10/25(火)	3日目 10/26(水)	4日目 10/27(木)	5日目 10/28(金)
<ul style="list-style-type: none"> ・オープニング ・プレゼン ・プラントツアー (倉庫、QC、製造) ・品質システム (概要) 	<ul style="list-style-type: none"> ・組織・要員 ・QCラボ サンプリング ・OOS、回収 ・逸脱 	<ul style="list-style-type: none"> ・苦情 ・試験記録 ・逸脱説明 ・バリデーション ・製造記録 	<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理 ・契約 ・技術移転 	<ul style="list-style-type: none"> ・水サンプリング ・検査工程 ・苦情、逸脱 ・データ信頼性  <p>・クロージング</p> 
特になし	逸脱の説明資料英訳	要求資料英訳 対応案作成	リスト作成、 英訳	小野田工場への連絡

5-2. Discussion item〔口頭指示〕

大阪工場 4項目

- ①製造：精製水タンクの近くにデッドレッグ
- ②大容器原料のサンプリング箇所が少ない
- ③洗浄バリデーションにおいて、作業員バラツキを検証していない
- ④採水前滅菌用エタノール使用手順の差異
(製造時VSサンプリング時)

小野田工場 3項目

- ⑤製造：精製水ラインのデッドレッグ
- ⑥原薬原料用の保冷庫で温度マッピングをしていない
- ⑦OOSサンプリングエラーの根拠

6. 工場内での教育(査察官の行動)

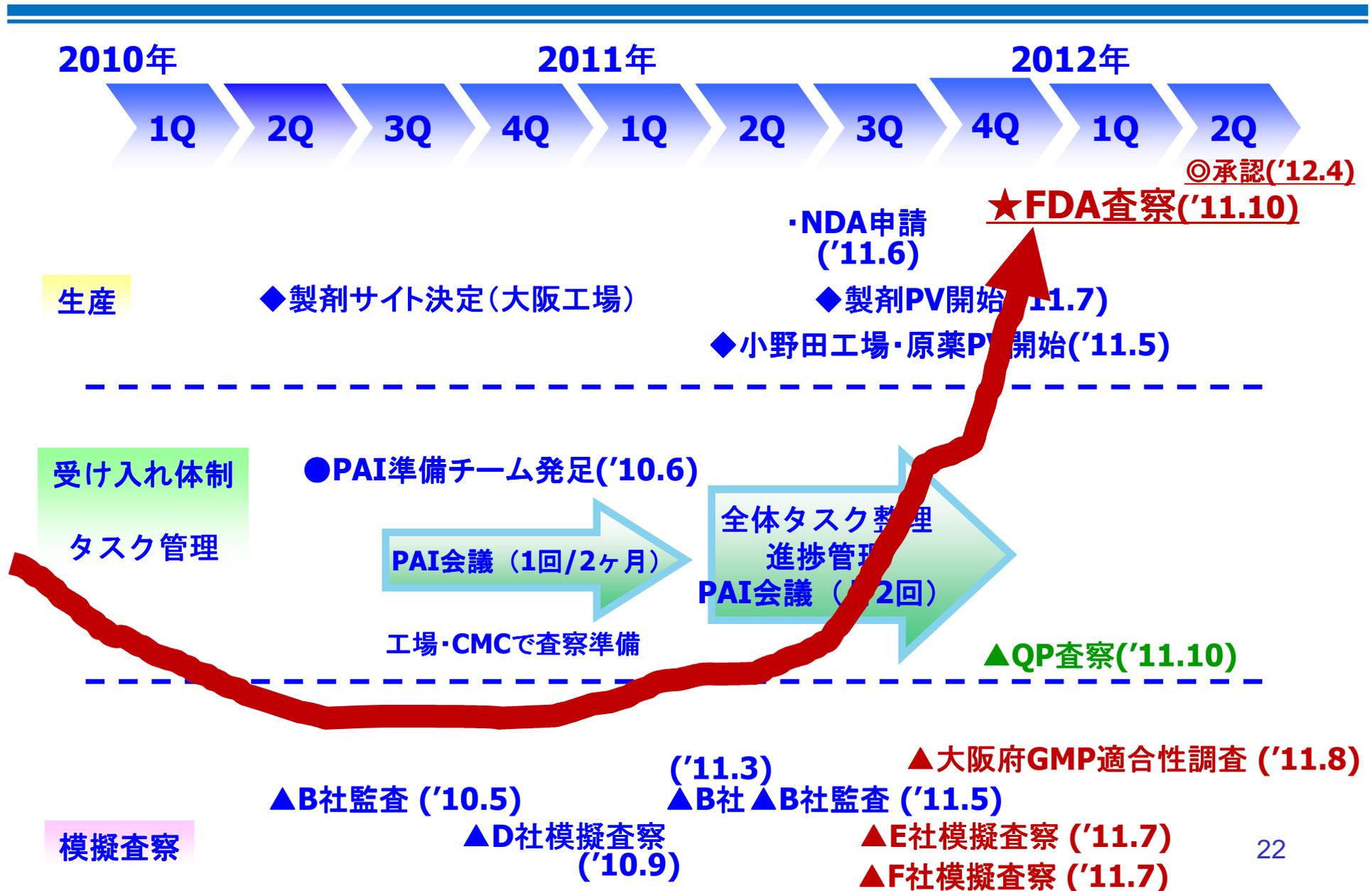


7-1. 振り返り(失敗)

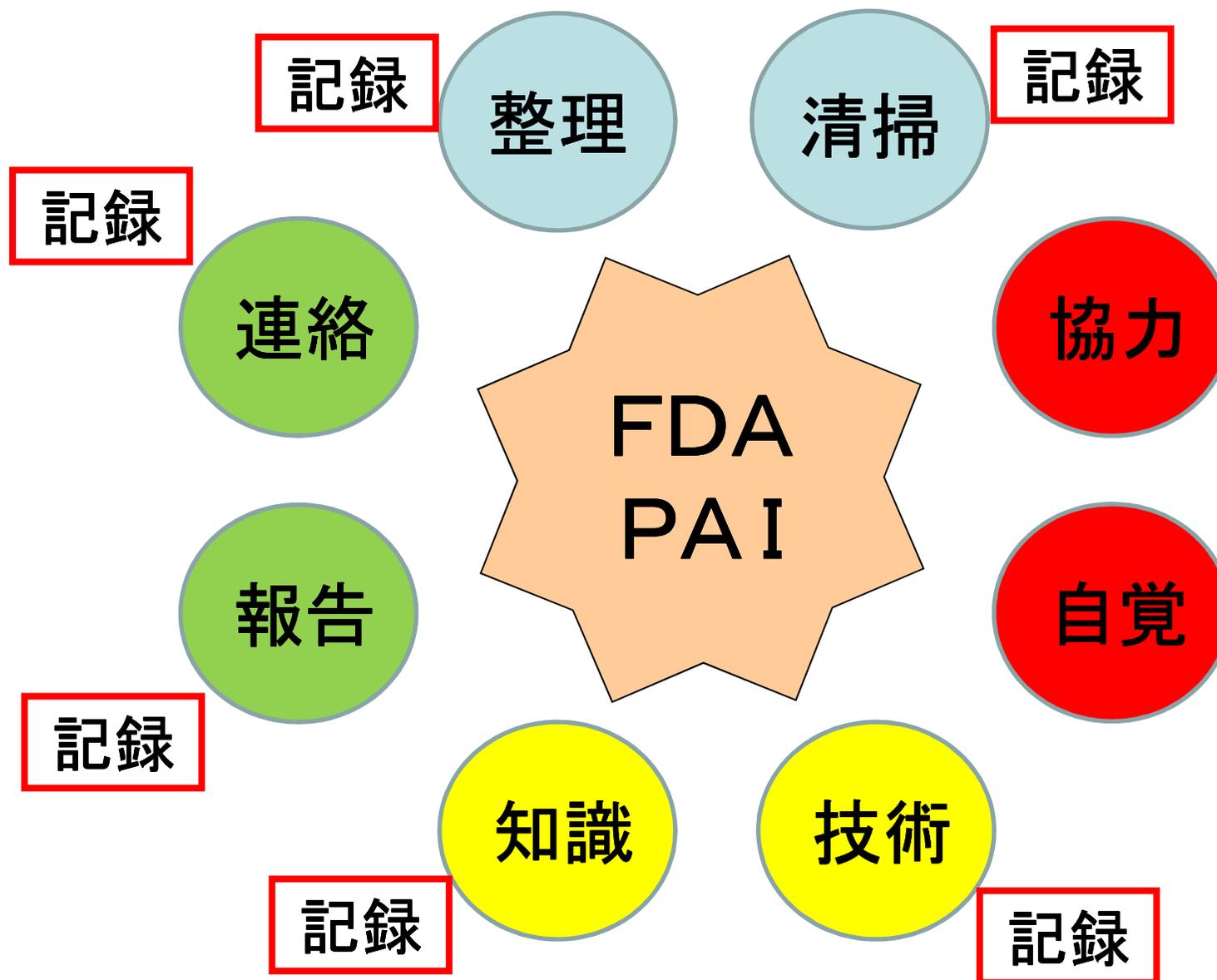
- ✓ 事前情報として求められていた逸脱・苦情をすべて提出できていなくて、疑いをもたれた。隠したと思われた。
日本語解説及び英訳(100ワード程度)に時間を要し、軽微な逸脱情報は事前に提出できなかった。
また、初日に提出の機会を逸し、提示もしなかった。
結果、クラス分けの判断まで疑われた。

Testing the complianceと言われないように

7-2. 振り返り



7-3. 振り返り（重要事項）



8. 今後の対応

定期監査(2~3年後)の準備は、既に始まった！

- cGMP、ICH、PIC/S対応
- USPの追補、改訂への対応
- 逸脱、OOS、変更、苦情、年次報告などの説明
- CSV、Part11対応
- その他課題への対応

査察時に自分たちのGMPを正確に説明できるように

- 人材育成

グループ他工場への指摘事項の展開対応が必須

ご清聴ありがとうございました。