

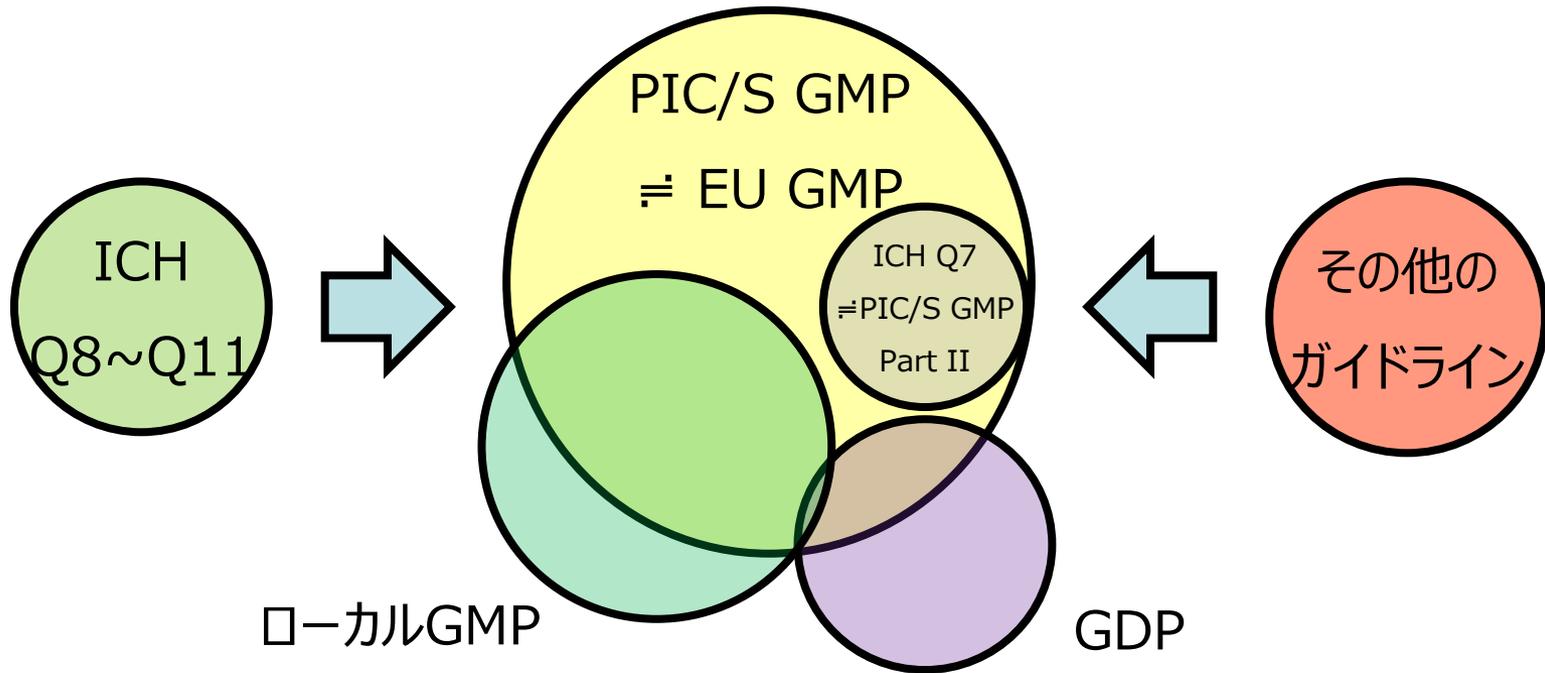
FDA査察を控えた製剤工場と原薬工場に おけるPIC/S GMP対応事例

2015年度GMP事例研究会

大鵬薬品工業（株）品質管理部
段 由規彦

発表内容

- 品質保証を取り巻く多様な国際規制
- 弊社における取り組み事例
 1. 工場概要, 全体スケジュール
 2. 埼玉工場 (原薬)
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ ICH Q11対応
 3. 北島工場 (製剤)
 - ◆ 高活性物質の封じ込め設計
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ GDP対応
- FDA査察からの知見



- PIC/S GMPは、今や**グローバル基準**となっている。
- 日本のGMP/GQP省令遵守は当然として、**ローカルGMP**（cGMPや各国GMP)対応、GDP、ICH Qシリーズ、その他のガイドライン等、グローバルにおける医薬品の品質保証に求められる内容は多岐に渡り**PIC/S GMP対応だけでは充分とはいえない。**

- 品質保証を取り巻く多様な国際規制
- 弊社における取り組み事例
 1. 工場概要, FDA査察対応スケジュール
 2. 埼玉工場（原薬）
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ ICH Q11対応
 3. 北島工場（製剤）
 - ◆ 高活性物質の封じ込め設計
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ GDP対応
- FDA査察からの知見

岡山工場

OTC



犬山工場

原薬（生薬エキス）



埼玉工場

原薬（化学合成）



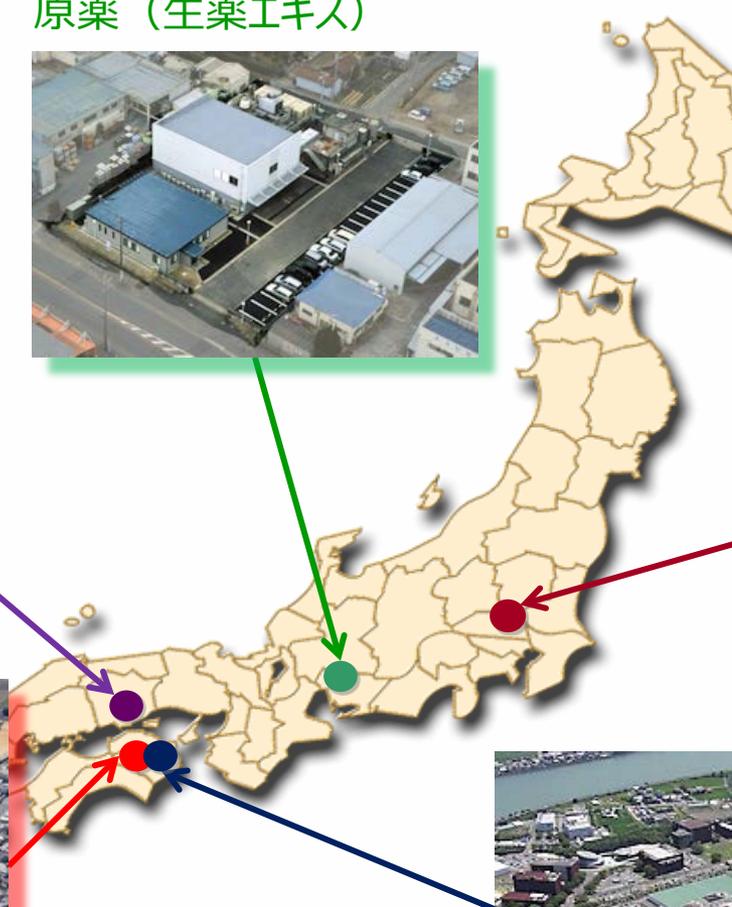
北島工場

製剤



徳島工場

製剤, OTC



本発表に関連する工場の概要

➤ 埼玉工場（原薬）

1985年竣工。

原薬5品目を製造し、**自社製剤工場へ出荷。**

1999年にFDA査察，

2003年にKFDA（現MFDS）査察，

2012年にEMA査察経験あり。

2015年5月にFDA査察を経験。



➤ 北島工場（製剤）

2013年竣工。PIC/S対応を念頭に設計。

抗がん剤専用工場として2品目を製造。

ペーパーレス運用と高活性物質の封じ込め対応

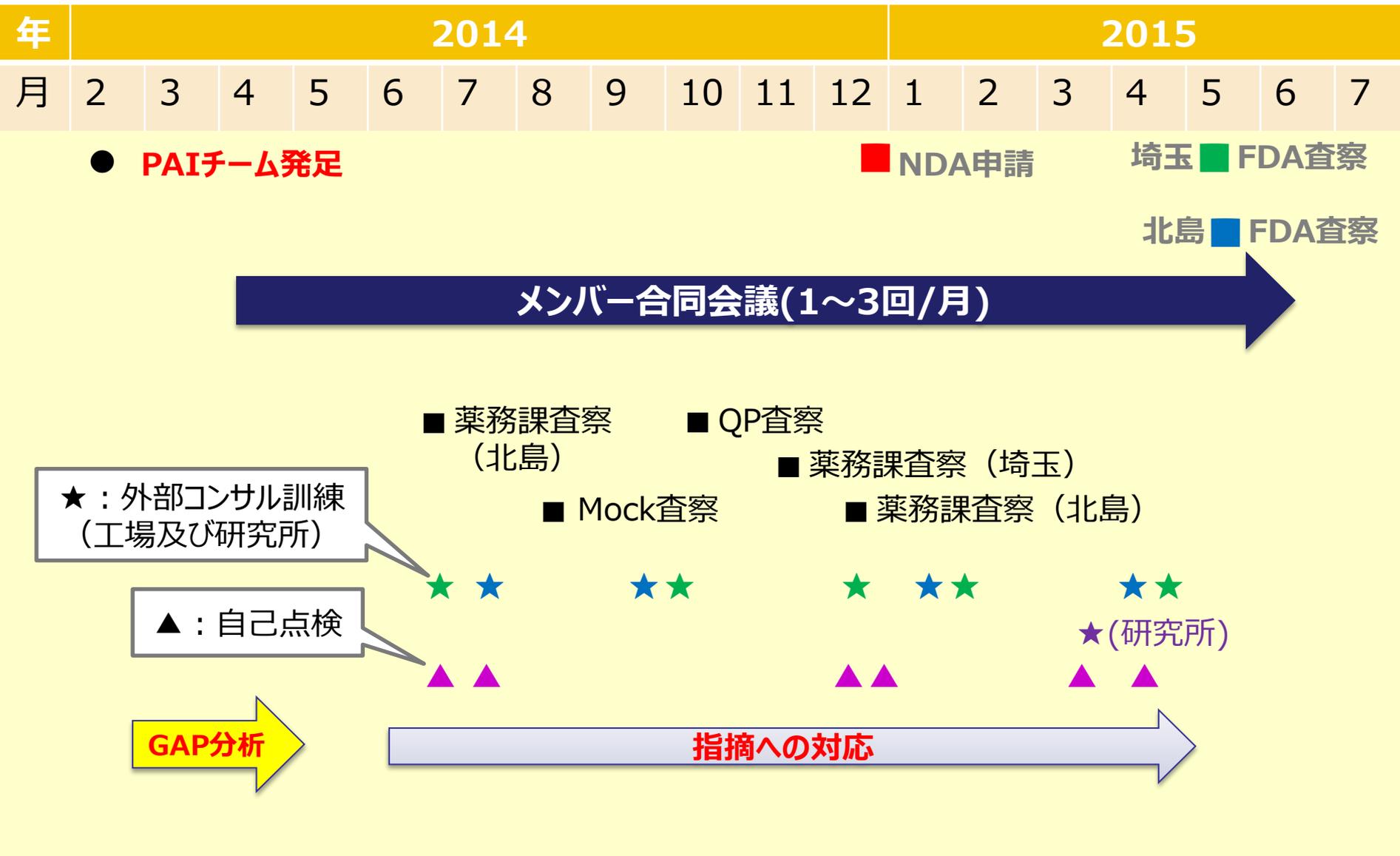
に特徴がある。 2015年5月にFDA査察を経験（初の海外査察）。



規制とのギャップ分析対応

	2012	2013	2014	2015
要求事項	<ul style="list-style-type: none"> ● 2012.2 事務連絡 PIC/S GMPガイドラインが「参考」扱いとなる 	<ul style="list-style-type: none"> ● 2013.3 PIC/S GMP 一部改訂 ● 2013.8 GMP施行通知改訂 ● 2013.12 GMP事例集改訂 	<ul style="list-style-type: none"> ● 2014.7 日本 PIC/S正式加盟 	
埼玉工場 (原薬)	<p>ICHQ7対応は概ね完了 (EMA査察)</p> <p>再度PIC/S GMP part I及びPartIIとのギャップ分析を実施</p>	ギャップ対応実施 (SOP改訂等)	cGMPとのギャップ分析&対応	5月 FDA査察
北島工場 (製剤)	<p>新工場設立に向けたGMP対応チーム発足.</p> <p>PIC/S GMPを参考にSOP制定</p>	2013.6 GMP運用開始	cGMPとのギャップ分析&対応	5月 FDA査察

FDA査察までのスケジュール



- 品質保証を取り巻く多様な国際規制
- 弊社における取り組み事例
 1. 工場概要, FDA査察対応スケジュール
 2. 埼玉工場 (原薬)
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ ICH Q11対応
 3. 北島工場 (製剤)
 - ◆ 高活性物質の封じ込め設計
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ GDP対応
- FDA査察からの知見

- 以前からICH Q7をベースにGMP運用体制を構築しており，PIC/S GMP Part IIは概ね対応済み．海外からの査察も経験済み．
- 2012年にPIC/S GMPガイドラインPart Iが事務連絡として出された際，Part Iについてもギャップ分析を実施．
- FDA査察に備え，cGMPとのギャップ分析を実施．
- 研究開発部門にICH Q11とのギャップ分析を依頼．今後の対応方針を確認．

Part I 1.1 viii

医薬品がその有効期間中，品質を維持できるよう保管，配送され，その後も取り扱われることをできる限り保証する十分な手はずが存在すること。

- 運転手に対し，輸送上の注意事項を書面にて提示することをSOP化。
（PIC/S GMP Part II 10.23にも対応）
- 輸送業者との運送基本契約書を整備。

Part I 9.2

自己点検は独立し，また詳細な方法にて，社内で指定され，能力・権限のある者により実施されること。外部の専門家による独立した監査もまた有用である。

- 点検実施者の資格要件をSOP化。
- 品質システムの点検は，外部機関のGMP調査等で代用できるという内容もSOP化されている。

211.34 コンサルタント（一部抜粋）

医薬品の製造，加工，包装，または保管についてアドバイスするコンサルタントは，依頼を受けたテーマについてアドバイスするための十分な教育，訓練，経験，またはその組合せを有すること。コンサルタントの氏名，住所，適格性および提供するサービスのタイプに関する記録を保管すること。

- コンサルタントの活用は供給者監査のみを対象としていたため，対象をGMP活動全般に拡大するよう手順書を改訂。
- コンサルタントの経歴や契約書に関する記録を作成。

211.208 医薬品の救済（一部抜粋）

災害，火災，事故，または装置の欠陥により，極端な温度，湿度，発煙，煙霧，圧力，経時，または放射線を含む，不適切な保管条件にさらされた医薬品は，救済されて市場に返されないこと。

➤ 『再加工・再処理に関する手順書』を改訂し，以下の文言を追加。

「自然災害や火災，事故，設備の欠陥により，極端な温度や湿度，煙，煙霧，圧力，期間，放射能等の不適切な保管条件に晒された原薬及び中間体は，再加工してはならない。」

➤ 原薬製造における品質リスクマネジメント（QRM）の適用

■ 製造工程の評価

初回製造前に、製法検討データに基づき工程毎に評価。
製造設備決定後、異物混入のリスクを事前評価し、初回製造の
晶析工程に研究開発部門が立ち会い、実作業を評価する。

■ 重要品質特性の評価

原薬の品質に影響する不純物の特定及び低減化。

■ 製造工程の精査

重要工程パラメーターの評価（多変量解析）

➤ 出発物質，中間体，原薬の管理を強化

■ ベンダー選定基準の見直し。

■ 出発物質・不純物プロファイルの管理強化。

■ 技術移転の充実（製法及び試験法，委託先の変更管理等）。

- 品質保証を取り巻く多様な国際規制
- 弊社における取り組み事例
 1. 工場概要, FDA査察対応スケジュール
 2. 埼玉工場 (原薬)
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ ICH Q11対応
 3. 北島工場 (製剤)
 - ◆ 高活性物質の封じ込め設計
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ GDP対応
- FDA査察からの知見

- 高活性物質の封じ込め設計を実施
- PIC/S GMPを参考にしながら順次SOPを制定.
- 2013年の施行通知改訂発出後は、大阪府作成のチェックリストを参考に、日本のGMP及びPIC/S GMPとのギャップについて再確認.
また、cGMPとのギャップ分析も実施.
- FDA査察前に海外への輸送ベリフィケーションを実施（GDP対応）.

➤ 高活性物質の封じ込め設計を実施

Part I 3.6

交叉汚染による重篤な医学的危険のリスクを最小限にするため、高感作性の原料（例えばペニシリン類）又は生物学的製剤（例えば生存している微生物由来のもの）のような特殊な医薬品の製造には、専用でまた自己封じ込め式の設備が使用できなければならない

ICH Q9

リスクマネジメント

準備

【リスクアセスメント】

情報入手

- ・毒性情報
- ・製品要件
- ・プロセス要件

リスクの特定・分析

- ・曝露限界区分 (OEB)
- ・ターゲットOEL
- ・曝露度合 (E P S)

リスク評価

- ・封じ込めコントロールレベル (EC) の設定

設計

【リスクコントロール】

基本設計

- ・URS

実施設計・詳細設計 (リスク低減 ⇨ リスク受容)

- ・DQ (URS最終)
- ・製作仕様書

検証

【リスクレビュー】

I Q・O Q

封じ込め性能評価
(模擬試料)

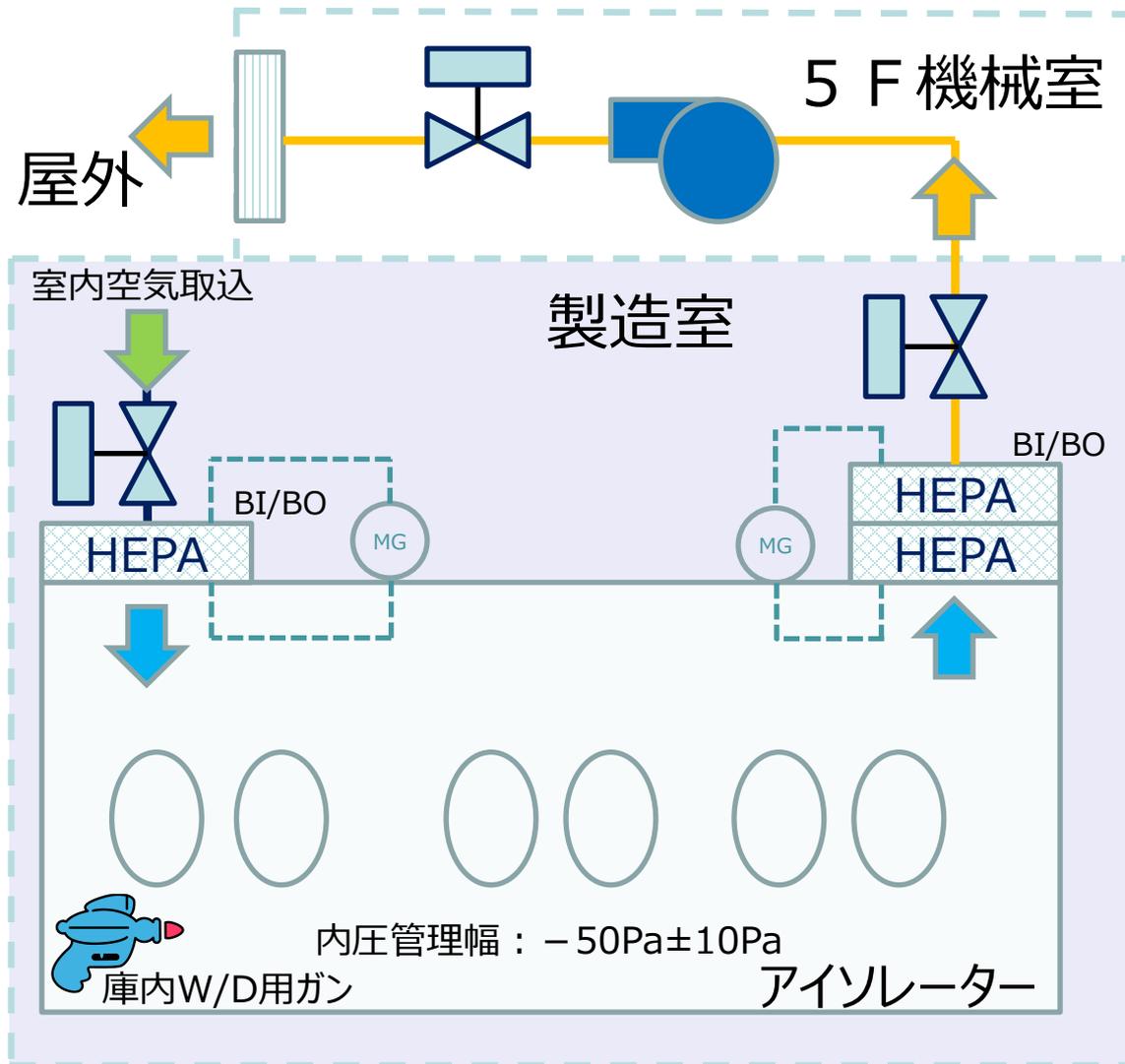
結果の照査

運用

【定期 封じ込め性能評価】 & 【メンテナンス】

<h2>情報入手</h2>	<p>①開発部門より、活性物質の毒性情報を入手する。</p> <ul style="list-style-type: none">・曝露管理濃度 (OEL)・薬理活性・急性経口毒性・反復投与毒性・発がん性・生殖発生毒性 <p>②製品の要件, プロセスの要件を入手する。</p>
<h2>リスクの特定</h2>	<p>上記の情報より,</p> <p>①対象活性物質の曝露限界区分 (OEB) を特定する。</p> <p>API① : カテゴリーⅣ (OEB : $1 \sim 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)</p> <p>API② : カテゴリーⅢ (OEB : $10 \sim 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$)</p> <p>②施設・設備を構築する前提条件として, 目標の曝露管理濃度 (OEL)を設定する。</p> <p>API① : OEL $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$</p> <p>API② : OEL $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$</p>

リスクアセスメントは, **COSHH Essentials**を参考に対応した



メカニカルフロー図を作成し
作業内容を想定した上で
封じ込め仕様を決定.

《3重の封じ込めイメージ》



外部 (屋外)

検証（リスクレビュー） & 運用

【検証（リスクレビュー）について】

検証計画書 記載項目	留意点
目的	測定の目的について明記
測定対象	測定エリア・箇所を明記
指標物質	新SMEPAC（ISPE）推奨物質より選定
測定方法	測定の概要を記載
サンプリングポイントの設定	サンプリングポイントの設定根拠を記載
使用機器	ポンプ、フィルター等の機材仕様(校正有効期限)を記載
測定要領	環境の粉塵飛散量の測定 バックグラウンド測定や入室制限等の注意事項を記載
スケジュール	予定されている測定スケジュールを記載
分析結果の評価	判定基準の明記，判定基準外の処置について明記

【運用について】

- 封じ込め性能評価は，2年に1度実施することを手順化.
- 差圧管理，定期的PAO測定・パッキン交換を規定.



- 品質保証を取り巻く多様な国際規制
- 弊社における取り組み事例
 1. 工場概要, FDA査察対応スケジュール
 2. 埼玉工場 (原薬)
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ ICH Q11対応
 3. 北島工場 (製剤)
 - ◆ 高活性物質の封じ込め設計
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ GDP対応
- FDA査察からの知見

品質

リスクマネジメント

『品質リスクマネジメント基準書』を制定。
QTPPIに直結するCQAは工程管理を実施。

製品品質の照査

照査項目はPIC/S GMP, H26.6.13の事務連絡（厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課発）等を参考に設定。

参考品・保存品

保管内容/条件を手順化。原料/資材は製品の使用期限に2年を加算した期間、製品は使用期限に1年を加算した期間保管する。参考品のうち、少なくとも1包装単位は保存品として保管。

安定性モニタリング

安定性チャンバーの導入完了。
実施内容についても手順化済み。

原料等の 供給者管理

供給者監査の手順化及び業者との取決めは締結済み。リスクに応じて監査頻度を決め、製造管理者が「認定業者リスト」を承認。

バリデーション基準

手順化済み。工場立ち上げ時にマスタープランを作成した。
専用設備の残留量評価も実施。CHT,DHTについても対応。

『いわゆる6つのギャップの指導について』（大阪府健康医療部長 H25.12.2 薬第3579号）を参考に自己評価

PIC/S GMP Part I 5.65.

製造業者の管理を離れてしまった市場から返品された製品は、それらの品質が満足できることに疑問の余地がない場合以外は破壊すること。それらは文書化された手順に従い品質管理部門が厳しく評価した後にのみ、それらの再販売、再ラベル表示又は以降のバッチへのリカバー作業を考慮して良い（中略）取られたいかなる措置も適切に記録すること。

cGMP 211.204 返品医薬品（一部抜粋）

返品医薬品の保管，試験，および再加工のための手順は，成文化され，遵守されなければならない。

cGMP 211.208 医薬品の救済（一部抜粋）

災害，火災，事故，または装置の欠陥により，極端な温度，湿度，発煙，煙霧，圧力，経時，または放射線を含む，不適切な保管条件にさらされた医薬品は，救済されて市場に返されないこと。

➤ 『返品・救済処理手順書』を新規制定。

米国に供給されるバルク製品について，不適切な保管条件にあったものは廃棄。ドラムの軽微な外観異常については救済を検討し，品質部門の判断を経て再包装可とする。

211.25 (a) 人員の適格性（一部抜粋）

cGMPに関する訓練は、人員が彼らに適用するcGMP要件に精通し続けるようにするために、適格者によって継続的かつ十分な頻度で実施すること。

- 教育訓練手順書を改訂し、計画教育にcGMPを含む旨を追記。最低年1回はcGMPの教育が実施される。

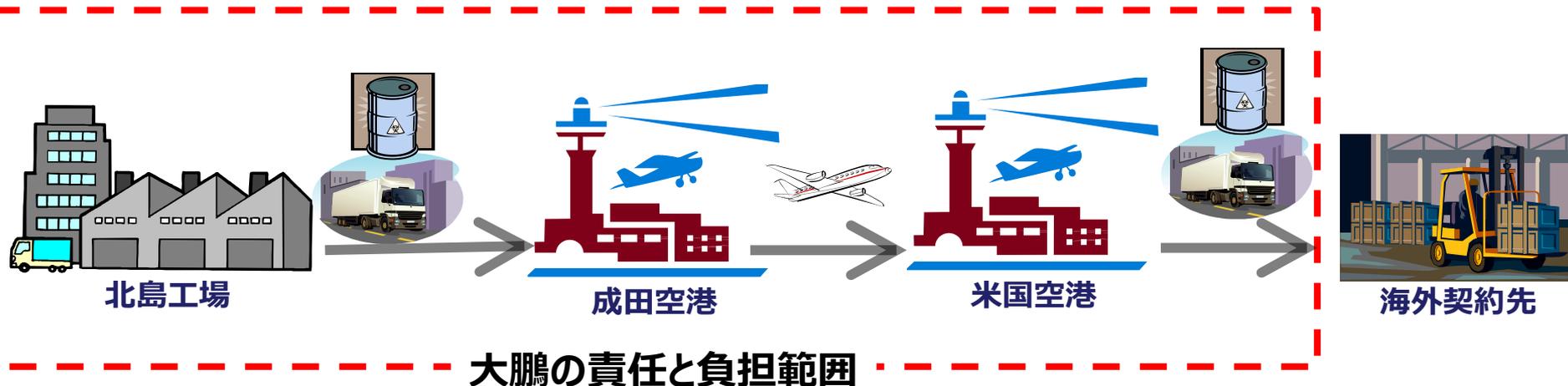
211.196 出荷配送記録

出荷配送記録は、製品の名称および力価、投与剤形の記述、受取人の名称および住所、出荷した日付および数量、および医薬品のロットまたは管理番号を含むこと。

- 出荷記録の内容については手順化済み。
- 輸送業者から配送記録の写しを入手している。

- 品質保証を取り巻く多様な国際規制
- 弊社における取り組み事例
 1. 工場概要, FDA査察対応スケジュール
 2. 埼玉工場 (原薬)
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ ICH Q11対応
 3. 北島工場 (製剤)
 - ◆ 高活性物質の封じ込め設計
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ GDP対応
- FDA査察からの知見

【製品A錠についてのサプライチェーン（DAP, Delivered at Place）】



責任分担

品質部門	GDP対応推進部署. 手順書作成・契約整備・監査を実施.
技術部門	輸送ベリフィケーション担当部署. 技術的な判断.
サプライチェーン部門	通関・配送・保険等の調査, コスト算出等の実務対応.

【手順書制定】

- PIC/S GDP発行以前に, WHO-GDP, EU-GDPをベースに手順書を制定.
- 海外子会社も対象とするグローバル手順書 (概念的) と, 日本国内のローカル手順書 (実践的) がある.

【輸送業者の調査】

- アンケートフォームの活用 (監査).
- 保有する認証制度 (TAPA等) の調査.
- 契約締結, 認定業者リスト作成.

【サプライチェーン部門の対応】

- 輸送業者選定をサポート.
- 米国空港の気候調査.
- 輸送ベリフィケーションサポート.
- 通関関係業務.

4. 共通項目

* 評価欄は, 大鵬薬品工業㈱の監査担当者が記載致します.

No.	点検項目	回答	評価
1.	貴社は業を営む地域の法律に基づき認可されていますか?	<input type="checkbox"/> はい. <input type="checkbox"/> いいえ. <input type="checkbox"/> 適用外	○
2.	貴社は業を営む地域に使用権限のある保管施設(倉庫), 営業所, 事業所, 店舗等を有していますか?	<input type="checkbox"/> はい. <input type="checkbox"/> いいえ. <input type="checkbox"/> 適用外	○
3.	上記の保管施設(倉庫), 営業所, 事業所, 店舗等が都市計画法等関係法令の規定に抵触していませんか?	<input type="checkbox"/> はい. <input type="checkbox"/> いいえ. <input type="checkbox"/> 適用外	○
4.	貴社には, 業を営む地域の規制要件に基づき任命された責任者あるいは有資格者がいますか? (責任者あるいは有資格者の役職名と氏名)	<input type="checkbox"/> はい. <input type="checkbox"/> いいえ. <input type="checkbox"/> 適用外 ()	○
5.	上記の責任者あるいは有資格者は, 規制要件に基づいた業務遂行に際して権限を有していますか?	<input type="checkbox"/> はい. <input type="checkbox"/> いいえ. <input type="checkbox"/> 適用外	○
6.	使用権限のある保管施設(倉庫)を有している場合, その規模・構造及び設備は事業規模に適合しているものと見なせますか?	<input type="checkbox"/> はい. <input type="checkbox"/> いいえ. <input type="checkbox"/> 適用外	○

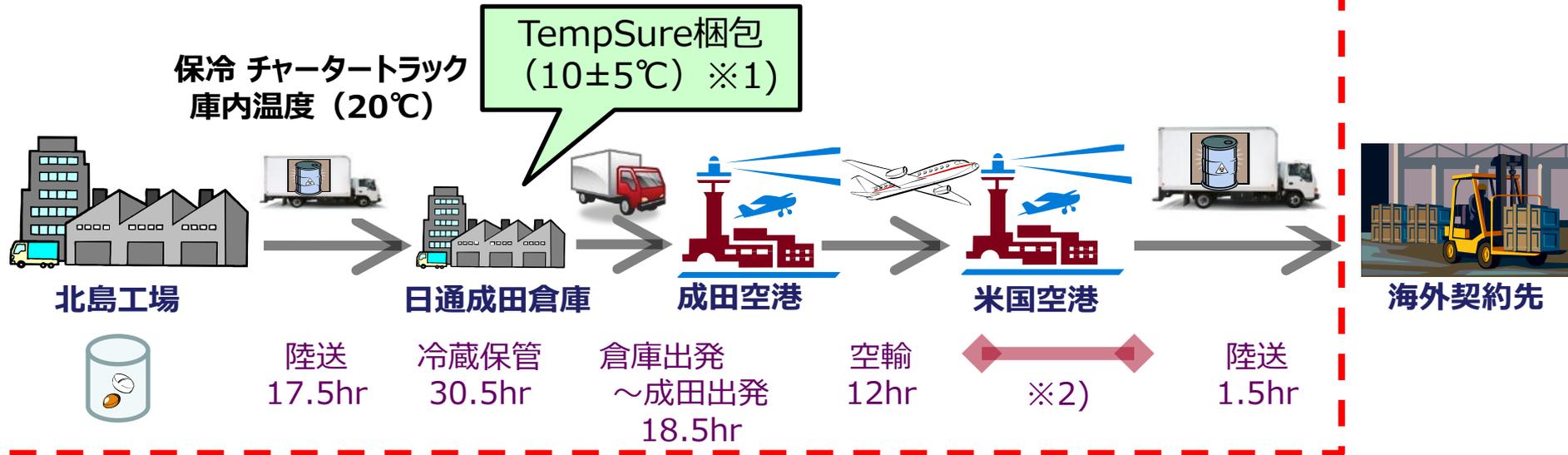
業者名	面談日	保険	温度管理	出荷書類, その他
業者A	○/○	○社	あり	書類リスト, GDP対応経験値等

通関で必要な書類の調査, 実際の書類管理 (サイン等) を実施

◆ 米国通関で必要な書類の例

End use letter, USDA statement, COA, COC, Statement of release, Animal product exposure, BSE/TSE statement等

大鵬の責任と負担範囲



※1) 高性能発泡スチロール輸送容器と保冷剤を組み合わせ、長時間の温度保持を可能にする包装形態。

※2) 米国空港到着→USDA審査→通関→FDA審査 (→休業) →発送まで4日を要した。

【輸送ベリフィケーションの結果】

- 海外契約先への到着は、発送から8日目であった。
- 北島工場～海外契約先まで、室温管理は可能であった。
- 錠剤の割れ，欠け，印字の不良は認められなかった。

発表内容

- 品質保証を取り巻く多様な国際規制
- 弊社における取り組み事例
 1. 工場概要, FDA査察対応スケジュール
 2. 埼玉工場 (原薬)
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ ICH Q11対応
 3. 北島工場 (製剤)
 - ◆ 高活性物質の封じ込め設計
 - ◆ ギャップ分析
 - ◆ GDP対応
- FDA査察からの知見

査察官：1名（女性，専門：Chemistry/Engineering）

期間：埼玉工場（原薬） 2015/5/11～5/15（5日間）

北島工場（製剤） 2015/5/18～5/22（5日間）

Form483は無かったが，いくつかコメントがあり全て査察中に対応した。

【査察官からのコメント】

- サンプリングブース内において，照明器具の破損防止処置が無い。
- 洗浄バリデーションで微生物試験を実施しない理由，CHTの設定根拠を文書で説明すること。
- ExcelでQA業務の管理表を作成していたが，CSVが実施されていない。

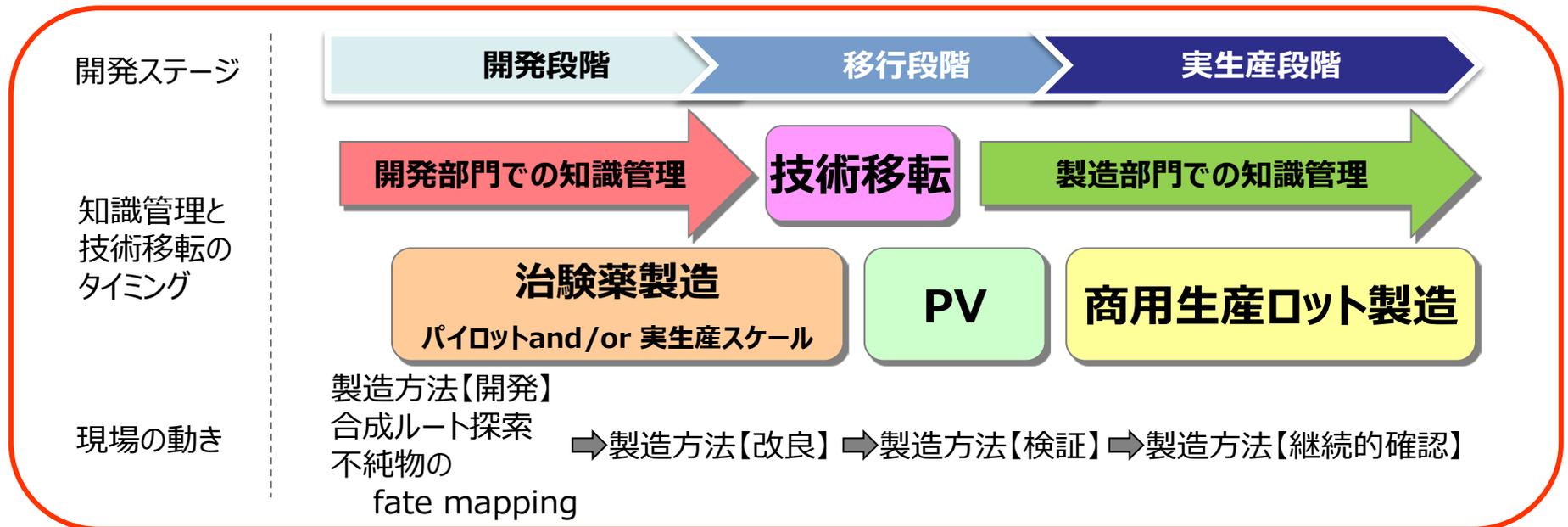
【成功の理由】

- 模擬査察，外部コンサルによる複数回の査察訓練，自己点検.
- チームワーク，情報共有の徹底.
- スケジュール管理の徹底.

【今回の査察で感じた傾向】

- 査察対応者のリストとは別に，会社の経営陣の氏名および責任・権限のリストの提示を求められた.
- 工場長に対し，人を解雇/採用する権限を持っているか質問された.
- 防虫・防鼠や廃棄物処理に関する質問は非常に細かく聞かれた.
- 機器管理（適格性検証の完了日，校正状況）も細かく聞かれた.
- ツアーでは，査察官が従業員を指定して実作業確認/質疑応答が行われた.

- 技術移転パッケージ及び知識管理の充実化，情報検索性のアップ。
- 規制ギャップ対応の進捗徹底，海外規制とのギャップ分析の継続。
- 査察訓練を繰り返し，質問の意図を汲み取る能力と説明力の向上。
- サイト横断的な情報共有による社内PQSLレベルの均一化。
- SOPの整備（英訳版含む）。



ご清聴有り難うございました