

# PIC/S加盟国からの GMP査察対応について

第43回・2016年度GMP事例研究会  
2016年9月12日 東京会場  
2016年9月16日 大阪会場

小野薬品工業株式会社  
フジヤマ工場  
品質統括室 品質保証課  
佐野美知子



病気と苦痛に対する人間の闘いのために

# Introduction

## 会社概要

商号

小野薬品工業株式会社

創業

享保2年(1717年)

会社設立

昭和22年(1947年)

資本金

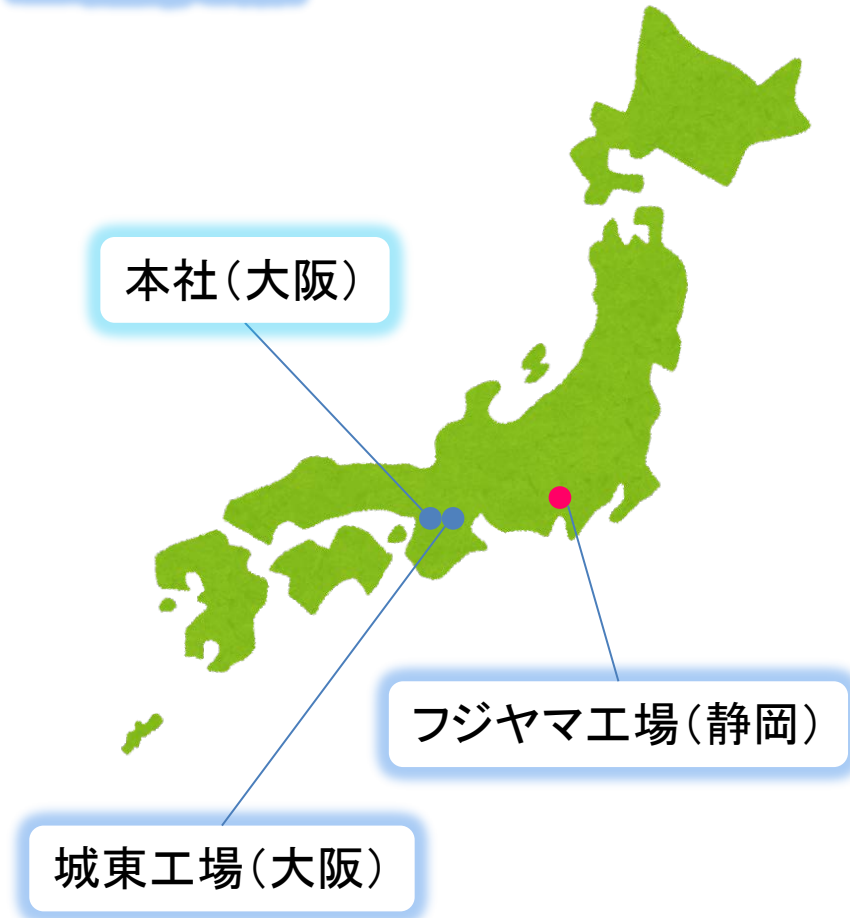
17358百万円

従業員数

2912名(単独ベース)  
3116名(連結ベース)

2016年3月末現在

## 生産拠点



# Introduction

## 対象品目

生物由来医薬品：注射剤（2含量）  
＜対象工程：製剤、包装、試験、保管＞



## 対象工場

小野薬品工業株式会社  
フジヤマ工場

### 従業員数

130名  
(2016年6月現在)

### 生産開始

昭和50年10月  
(1975年10月)

小野薬品としては、韓国・台湾当局による  
査察を受けるのは初めて

# 本日の内容

1. 査察準備
2. 査察対応時の工夫
3. 査察時の特徴
4. 指摘事項とその対応
5. まとめ



# 本日の内容

1. 査察準備
2. 査察対応時の工夫
3. 査察時の特徴
4. 指摘事項とその対応
5. まとめ

# 査察準備

## GAP 分析

- ・PIC/S GMPガイドラインや韓国独自のGMP基準とのGAP分析
- ・GAP分析で得られた課題に対する取り組み

## 情報 収集

- ・他社で実施された査察状況の確認
- ・査察傾向の把握

## 模擬 査察

- ・現地コンサルタントによる模擬査察の実施
- ・指摘事項や得られた課題への対応

# 本日の内容

1. 査察準備
2. 査察対応時の工夫
3. 査察時の特徴
4. 指摘事項とその対応
5. まとめ

# 査察対応時の工夫

## 査察をスムーズに受けるための工夫

- 基本的な資料は英訳する
- 説明には実物や写真を用いる
- メモ用紙の運用
- 査察対応部屋のセッティング
- 査察内容の共有
- ランナーの配置
- 進捗状況の見える化



# 査察対応時の工夫（メモ用紙の運用）

ツアー時や文書レビュー時に  
要求された文書を、洩れなく  
査察官に提出する



『メモ用紙』の作成





# 査察対応時の工夫（メモ用紙の運用）

プラントツアー時

文書レビュー時

記入者:		
要求された査察官の名前(レ点をつける)		
<input checked="" type="checkbox"/> A氏	<input type="checkbox"/> B氏	<input type="checkbox"/> C氏
要求文書の種類	<input checked="" type="checkbox"/> X mg · <input type="checkbox"/> Y mg · <input type="checkbox"/> どちらも · <input type="checkbox"/> 不明	
緊急性	今すぐ · 今日中 · <input checked="" type="checkbox"/> 文書レビュー時 · <input type="checkbox"/> 不明	
要求された文書のジャンル(レ点をつける)		
<input type="checkbox"/> 製造関連	<input type="checkbox"/> 試験関連	<input type="checkbox"/> その他
<input type="checkbox"/> 製薬用水関連	<input type="checkbox"/> 原料関連	<input type="checkbox"/> 基準書関連
<input type="checkbox"/> 空調設備関連	<input type="checkbox"/> 資材関連	<input type="checkbox"/> 手順書関連
<input type="checkbox"/> 製造関連	<input type="checkbox"/> 環境管理関連	<input checked="" type="checkbox"/> バリデーション関連
<input type="checkbox"/> その他		
言われた場所と時間	<b>工場製造室 14:00</b>	
詳細:何を見たいと言っている?		
<b>PV資料</b>		
いつ、どこで依頼された?		
要求文書の種類は?		
コピーの要求有の場合	今すぐ · 今日中 · 査察が終わるまで	

依頼内容を理解している人は?

依頼した査察官は?

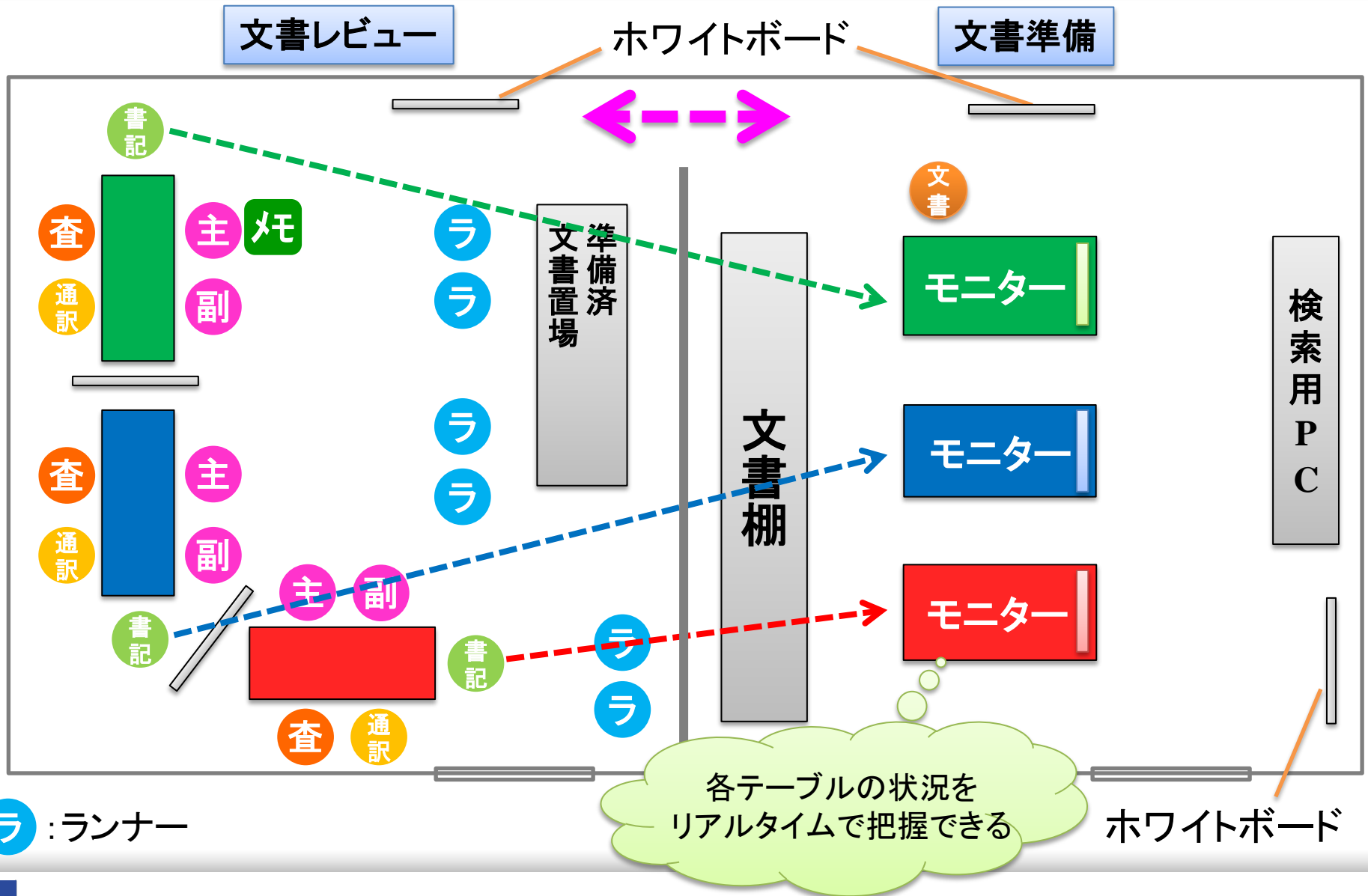
対象品目は?

今すぐ?  
今日中?

要求文書の種類は?

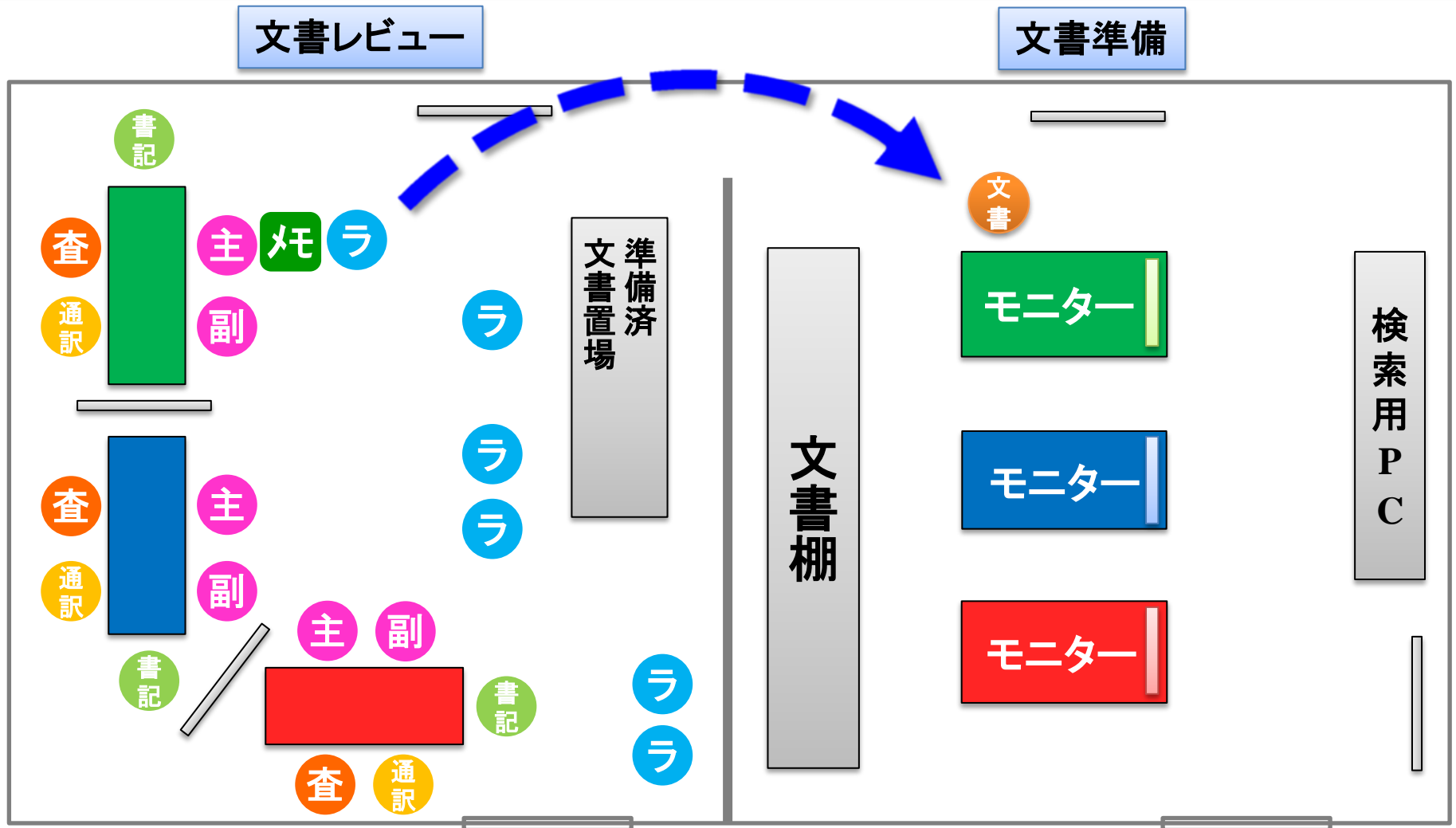
色紙で作成

# 査察対応時の工夫(対応体制)



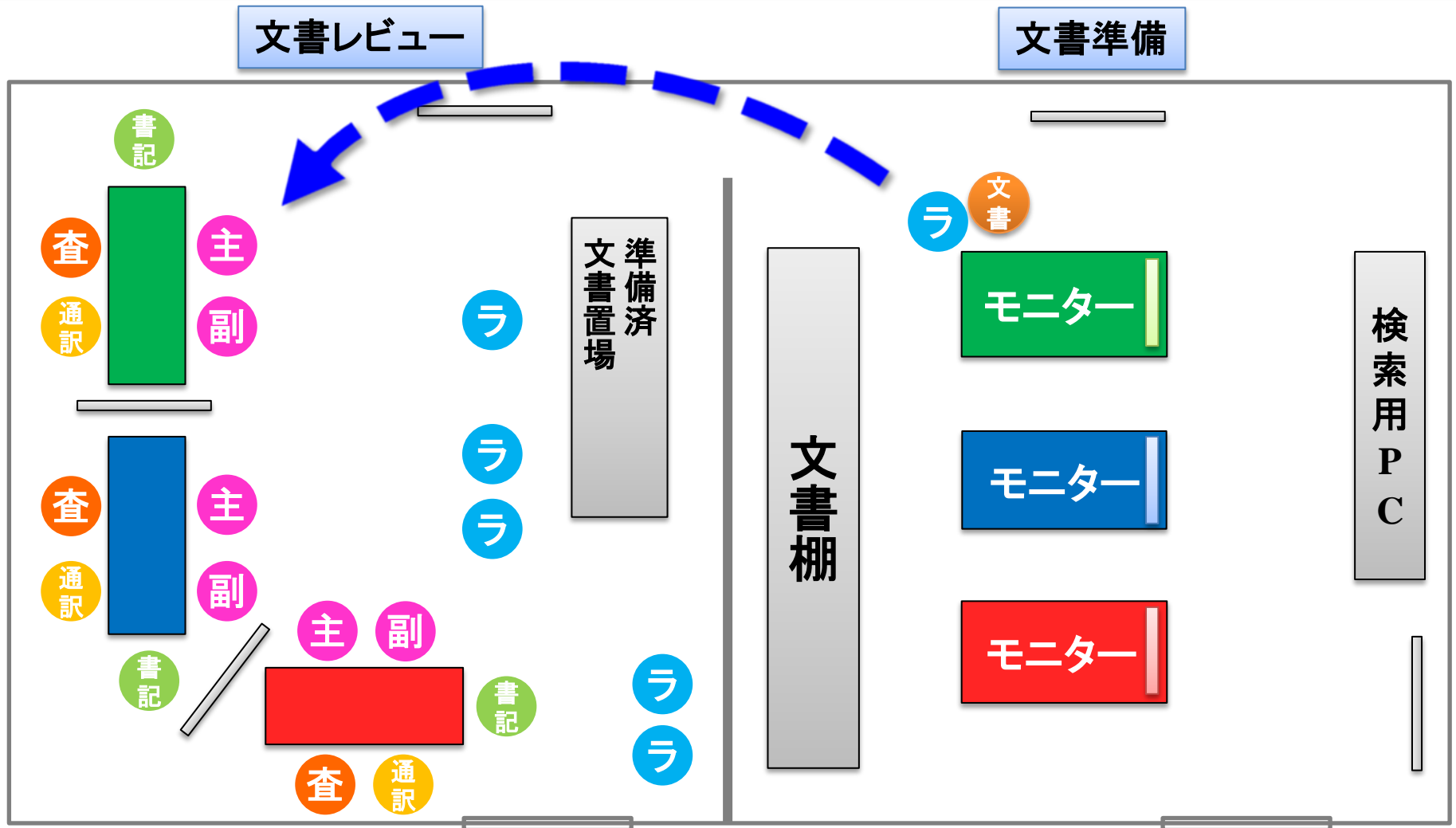


# 査察対応時の工夫(対応体制)



ラ :ランナー

# 査察対応時の工夫(対応体制)



ラ : ランナー



# 本日の内容

1. 査察準備
2. 査察対応時の工夫
3. 査察時の特徴
4. 指摘事項とその対応
5. まとめ



# 査察時の特徴(スケジュール)

	韓国当局(MFDS)	台湾当局(TFDA)
査察官	査察官3名(男性2人、女性1人)	査察官2名(女性2人)
日程	4日間(2015年11月)	4日間(2015年11月)
1日目	プレゼンテーション ツアー(倉庫、工場製造エリア・包装 エリア)	プレゼンテーション ツアー(製薬用水、空調システム、倉 庫)
2日目	AM: ツアー(QC棟、製薬用水、空調 システム) PM: 文書照査、中間ラップアップ	ツアー(工場 製造エリア)
3日目	文書照査	AM: ツアー(工場 包装エリア、QC棟) PM: 文書照査
4日目	文書照査、ラップアップ	文書照査、ラップアップ

# 査察時の特徴(スケジュール)

	韓国当局(MFDS)	台湾当局(TFDA)
査察官	査察官3名(男性2人、女性1人)	査察官2名(女性2人)
日程	4日間(2019年11月)	4日間(2019年11月)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バイオ生薬局 バイオ医薬品品質管理課 薬務課 遺伝子製造組合医薬品分野GMP評価および事後管理</li> <li>・バイオ生薬局 バイオ医薬品品質管理課 薬務課 品質点検(収去検査)、人体組織安全管理</li> <li>・遺伝子再組合医薬品課 主務官:遺伝子再組合医薬品(抗がん剤、ホルモン)審査および品目許可 遺伝子再組合医薬品の専門家</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・専門家</li> <li>・GMP査察官</li> </ul> <p>PMDA、県の査察報告書の提出の要請あり</p> <p>製造エリア)</p> <p>工場 包装エリア、QC棟)</p>
4日目	文書照査、ラップアップ	文書照査、ラップアップ

# 査察時の特徴(スケジュール)

■ プラントツアー ■ 文書レビュー

韓国当局  
(MFDS)



書類重視

台湾当局  
(TFDA)



ツアー重視

単位:日

# 査察時の特徴（その他）

## 韓国当局

- ツアーでは、グレードC以上の製造エリアには入室しなかった  
⇒ 製造エリア内を確認できるモニターや、動画で説明した
- 事前の調査では、ユーティリティー関連に対して非常に細かい傾向があるという情報を得ていたが、通常レベルであった

## 台湾当局

- 査察を行うにあたり、査察時に実際に製造しているところを見せるように求められ、リアルタイムの記録書を確認していた  
⇒ 過去の査察では一度もなく、初めて
- PIC/S GMP順守の意識が高く、PIC/S GMPガイドを携帯し常に確認していた
- リスク評価実施の有無の確認が多かった（重要視していた）



# 本日の内容

1. 査察準備
2. 査察対応時の工夫
3. 査察時の特徴
4. 指摘事項とその対応
5. まとめ

# 韓国の指摘事項とその対応

## 回答方法

- 完全に改善措置が終了しないと適合はもらえない
- 指摘事項はラップアップ時に口頭で伝えられ、その後1か月後に正式文書として発行される。正式文書が出される前に改善案を提出し、その改善案が受け入れられると、正式な指摘事項からは削除された

## 指摘事項

口頭での指摘  
事項  
21項目

2週間で  
19項目の改善  
案を提示

10項目の指摘  
が削除された

正式文書による  
指摘事項  
11項目

# 韓国の指摘事項とその対応

## 指摘事項例

### 指摘事項

製薬用水設備のアラームシステムは管理会社等と連携していないため、夜間や祝日等は作業者が確認していません。設定した基準を超えた場合に処置が可能になるように手順を作成して下さい。

### 対応

発生した異常により水質が悪化し管理値を逸脱した場合の水は、原則製造に使用しないことをSOPに記載した。

# 台湾の指摘事項とその対応

## 回答方法

- 完全に改善措置が終了しないと適合はもらえない
- 指摘事項に対する回答文書の提出チャンスは2回までと通達されたが、実際には2回以上の回答をすることができた
- 査察後の正式文書の指摘事項から発展した追加指摘事項が来ることもある

## 指摘事項

- 口頭指摘事項：**25項目**
- 正式文書による指摘事項：**25項目**

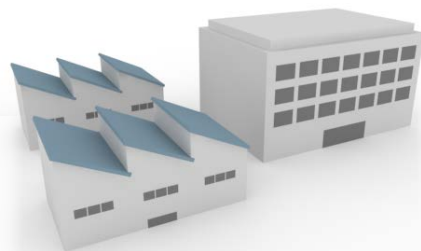
指摘事項が多いことも特徴  
通常は50～60項目



# 台湾の指摘事項とその対応

- 指摘を受けてから適合までの流れ

小野薬品



『回答チャンスは2回まで』

台湾行政



指摘

1回目

相談

2回目

3回目

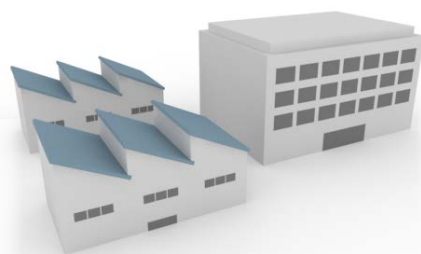
4回目

適合

# 台湾の指摘事項とその対応

- 指摘を受けてから適合までの流れ

小野薬品



台湾行政



指摘

1回目

相談

2回目

3回目

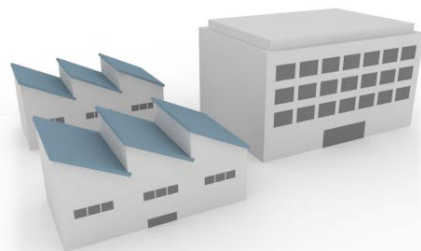
4回目

適合

# 台湾の指摘事項とその対応

- 指摘を受けてから適合までの流れ

小野薬品



残り2項目

台湾行政



指摘

1回目

相談

2回目

3回目

4回目

適合

# 台湾の指摘事項とその対応

## 最も長引いた指摘事項

指摘内容	対応
ゴム栓浮き検知カメラの機能テストを行う際、記録をしていなかった。また、使用しているダミーは毎回作業者が作成しており、標準化していなかった。	作業の開始前後にカメラの機能テストを実施し、結果を記録する旨手順を改訂した。また、機能確認を行う際に使用するダミーとして、標準サンプルを作成した。

回答のチャンスは2回  
意図をしっかりと把握する

### 1回目照会事項

#### 照会内容

各標準サンプルの写真を添付すること。  
機能テスト実施手順及び受入許容標準について説明すること。



台湾当局へ直接相談



# 台湾の指摘事項とその対応

## 相談結果

標準品のサンプル数と、機能テストの具体的な方法を提案された。

回答

## 照会事項に対する回答

提案された通りの数の標準品サンプルを作成し、写真を提出した。  
機能テスト実施の詳細な手順を作成し、合格基準を明確に手順化した。

これで終わりと考えていたが...

『ゴム栓浮き量の管理値: 0.7mm以上は不良』

⇒ ゴム栓浮き量0.7mmに設定した根拠を説明してください

メールにて連絡

当初の指摘とは異なる内容



# 台湾の指摘事項とその対応

メチレンブルーによる水没試験のバリデーションを提出した



台湾から再度連絡	回答
メチレンブルーによる評価には限界がある。 <u>微生物学的に評価すること。</u>	ゴム栓浮き0.7mm未満は良品である妥当性について、 <u>巻締したものに対して微生物学的検証を実施し</u> 、浮き量0.7mm以下は陰性であったことから、妥当であると回答した。

適合

# 台湾の指摘事項とその対応

## その他の指摘事項

指摘事項	対応
倉庫の冷蔵庫のアラームの規格が2-8°Cとなっており、安全範囲が設定されていなかった。	リスクアセスメントを実施することにより、アラームの規格として適切な範囲を2.5-7.5°Cに設定した。
原料確認試験は、秤量時にサンプリングしてから行われていた。本来は確認試験に合格してから生産に入るべき。	原料確認試験が終了し、適合になった原料梱包を生産に使用する。
賦形剤はリテスト日または有効期限が過ぎた後にリテストを行い、その後1年間有効とされているが、1年という期限が適切であるかどうかの評価が評価されていなかった。	リテスト日を超えた添加剤については製造前に全項目試験を行う。原料の初期3ロットについてデータを取得して、メーカー品質保証期間経過後の合格有効期間設定を行う。
中間製剤は目視検査や包装工程のために何度も冷蔵庫からの出し入れが行われるが、これによる品質への影響が評価されていなかった。	中間製品について、冷蔵庫からの出し入れを模擬的に行い、品質評価を行った。

# 韓国・台湾の指摘事項

## 環境モニタリングに関する指摘事項

- 韓国は5個、台湾は7個が環境モニタリングに関する指摘だった

	指摘事項	対応
韓国当局	清浄度が適切に維持されるかを検証できるように、全ての清浄エリアを環境モニタリング時に含むこと。廊下、更衣室、前室等のグレードCの環境モニタリングが実施されていなかった。	グレードCで管理している区域はすべて、グレードCとしての環境モニタリングを実施するよう、手順書を改訂した。
台湾当局	出荷判定時に、QAにより環境モニタリングのデータも確認すべきである。	出荷判定者(QA)が出荷判定を行うときには、製造時の環境モニタリングのデータを照査するよう手順を改訂した。
	無菌エリアへの入室に対する定期的な更衣の教育訓練について、更衣後の検証が実施されていない	<ul style="list-style-type: none"><li>・更衣手順の目視確認、更衣後の作業員の表面付着菌測定、更衣中の更衣室の微粒子測定により、更衣の評価を行うこととし、手順書に記載した。</li><li>・改訂した手順に従い、再評価を行った。</li></ul>

# 本日の内容

1. 査察準備
2. 査察対応時の工夫
3. 査察時の特徴
4. 指摘事項とその対応
5. まとめ

# まとめ

## 査察における重要項目

- ・環境モニタリングに関する指摘事項が多かったことから、環境モニタリングに関するSOPの充実を図る。
- ・特に台湾はPIC/S GMP順守の意識が強く、PIC/S GMPの情報を収集し、理解した上で対策することが求められる。

## 査察官との関係

- ・査察後の指摘対応等のやり取りを考慮し、査察官とは良好な関係を築く。
- ・指摘の意図についてはしっかりと把握する必要がある。意図が不明慮な場合は、しっかりと確認する。

## 査察をスムーズに進めるために

- ・基本的な資料は英訳する。
- ・説明には実物や写真を用いると有用である。
- ・資料は素早く提出する⇒要求書類の把握やランナーは重要。





ご清聴ありがとうございました