



# 2018年度GMP事例研究会 ロシア当局査察対応報告

エーザイ株式会社

グローバルクオリティ本部 日本リージョナルクオリティ統括部

川島品質保証部（川島工園）

岡田 英二

川島工園 = 工場 + 公園

東京ドーム 10個分

# 川島工園の四季



# 川島工園のプロフィール



- 事業内容：
  - ・ 研究（製剤、分析）
  - ・ 生産（医薬品製剤・包装）
  - ・ 博物館
- 敷地面積： 約424,000m<sup>2</sup>（約12.8万坪）
- 建築面積： 約7.5万m<sup>2</sup>
- 樹木： 約32,000本（黒松 約2,400本）
- 生産品目数： 固形製剤の製剤化工程45品（海外品含む）
- 緑化率： 48%
- 従業員数： 約500名（外部マンパワー含む）
- 開所： 1966年（昭和41年）
- 海外当局査察： US FDA（直近は2016年2月）  
韓国FDA（2012年2月）



ISO14001取得



## 2017年11月に受けたロシア当局による査察に関して

1. 査察の準備対応
2. 査察中および査察後の対応
3. 成功要因の分析

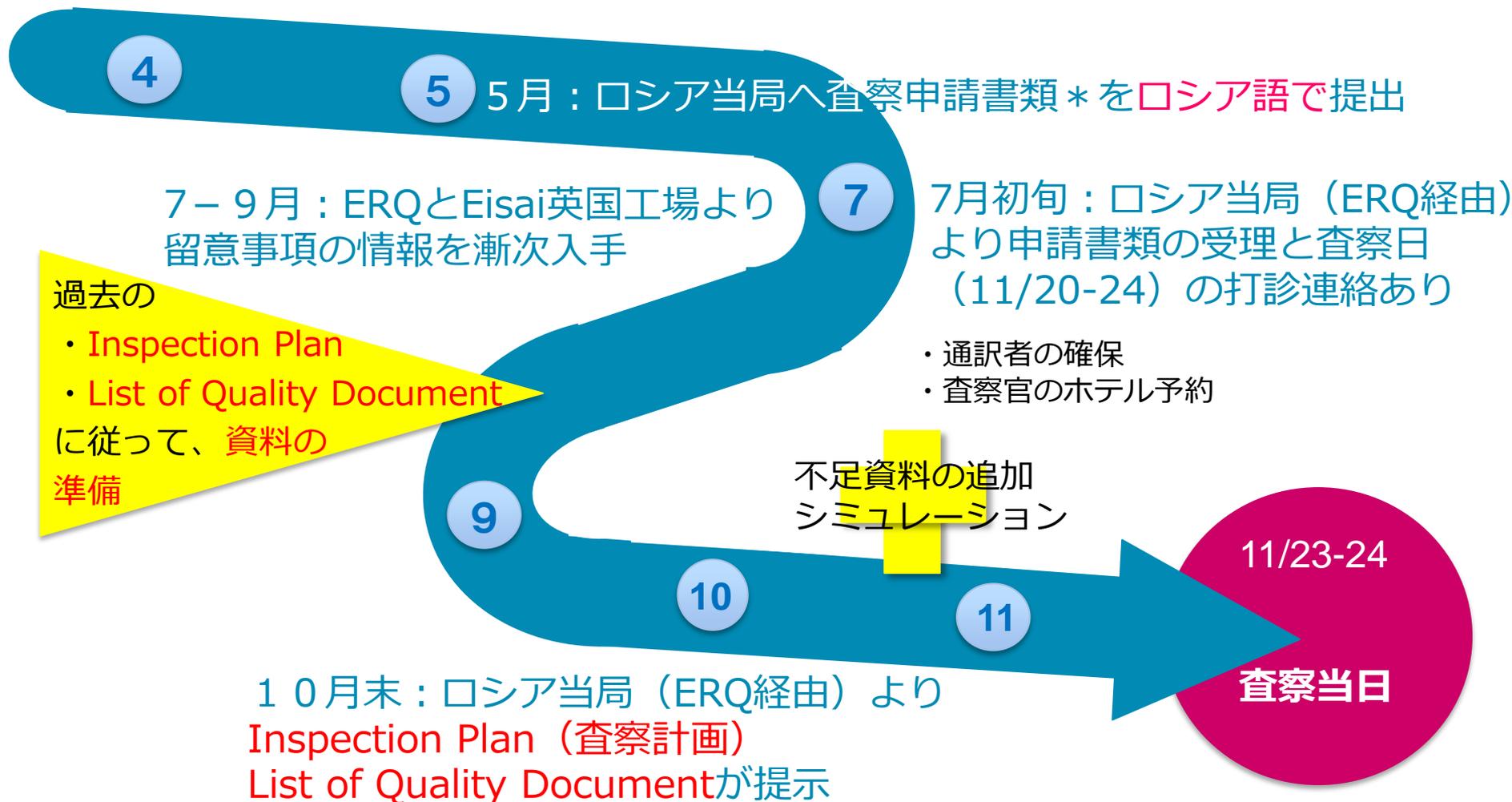
# 1. 査察の準備対応

# 査察当日までの流れ



\* 日本の製造業許可証/同意書/委任状等  
Notarization (公証) /Apostille (公印確認)

2017年4月 : EisaiロシアQA (以下ERQ) よりロシア当局査察の連絡あり



Министерство промышленности и торговли Российской Федерации  
(Минпромторг России)

Федеральное бюджетное учреждение  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
И НАДЛЕЖАЩИХ ПРАКТИК»  
(ФБУ «ГИЛС и НП»)

**みほん**  
**Inspection Plan**  
**全8ページ**



**План проведения инспектирования  
производства лекарственных средств № 775/40280/19-17**

**Завод Кавашима компании Эйсай Ко., Лтд.**

*(наименование производителя)*

1, Кавашиматакехая-мачи, Какамигахара, Гифу, 501-6195, Япония

*(место осуществления деятельности)*

**Нестерильные лекарственные средства:**

- твердые лекарственные формы: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, капсулы, гранулы

*(выпускаемые лекарственные формы)*

на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики

**1. Основание для проведения инспектирования:**

Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 21.06.2017 № 1932.

**2. Цель инспектирования:** оценка соответствия производства требованиям Правил надлежащей производственной практики.

**3. Область инспектирования:** деятельность по производству лекарственных средств на производственной площадке в целом.

**4. Дата и место проведения инспектирования:**

Дата: 23.11.2017-24.11.2017

Место проведения: 1, Кавашиматакехая-мачи, Какамигахара, Гифу, 501-6195, Япония

**5. Состав комиссии инспекторов:**

Руководитель: Смирнов Владимир Алексеевич  
Инспектор(-ы): Горячкин Вячеслав Викторович

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

**みほん** **производства лекарственных средств № 775/40280/19-17**  
**List of Quality Document** **Завод Кавашима компании Эйсай Ко., Лтд.**  
**全3ページ** **(наименование производителя)**

**ПЕРЕЧЕНЬ ДОКУМЕНТОВ ПО КАЧЕСТВУ,**  
которые будут рассматриваться в процессе инспектирования\*

**23.11.2017-24.11.2017**

*(даты)*

№ п/п	Запрашиваемый документ
	<b>Документация фармацевтической системы качества</b>
1.	Политика в области качества
2.	Руководство по качеству
3.	Анализ функционирования фармацевтической системы качества со стороны руководства для оценки ее эффективности
4.	Актуальный перечень контролируемых документов по качеству (СОПов)
5.	Документы, регламентирующие систему управления документацией: разработка документов, ввод в действие, учет, распространение, хранение, актуализация, изъятие из обращения, архивирование. Управление записями
6.	Документ, регламентирующий порядок составления обзоров по качеству продукции
7.	Обзоры качества произведенной продукции за 2015-2016 гг.
8.	Документ, регламентирующий порядок формирования Досье на серию
9.	Процедура выдачи разрешения на реализацию серии лекарственного средств уполномоченным лицом
10.	Документ, регламентирующий систему управления рисками для качества
11.	Отчеты по проведенным анализам рисков
12.	Документ, регламентирующий управление отклонениями и несоответствиями
13.	Регистрационные записи по расследованию отклонений. Пример расследования по выбору инспектора
14.	Документ, регламентирующий контроль изменений
15.	Пример рассмотрения и оценки запланированного изменения. Регистрационные записи по введенным изменениям
16.	План, отчет выполненных САРА. Анализ эффективности выполнения
17.	Документ, регламентирующий систему самоинспекций
18.	График самоинспекций на 2017 год. Отчеты за 2016 год
19.	Документы по аудиту поставщиков. График аудитов на 2017 год. Отчет по запланированным аудитам за 2015-2016 год
20.	Перечень одобренных поставщиков
21.	Контракт по выбору инспектора <i>(при наличии)</i>
22.	Рассмотрение претензий, жалоб, рекламаций
23.	Журнал регистрации претензий за 2016-2017 год. Расследование претензий
24.	Документ, регламентирующий порядок отзыва продукции с рынка. Проведение тренировочного отзыва
	<b>Персонал</b>
25.	Организационная структура (органограмма)
26.	Документ, подтверждающий назначение на предприятии уполномоченного лица. Квалификационные требования к уполномоченному лицу

# 一般情報 (ERQからの提供)



ロシアの医薬品の法律では、国の管轄当局（産業貿易省）が、医薬品をロシアに輸出しようとするロシア以外の施設のGMP調査を実施することになっている



State Institute of Drugs and Good Practices

連邦予算機関（Federal Budget Institute）“State Institute of Drugs and GxPs”（FBI “SID and GxP”）は、査察を実施する権限を有する産業貿易省の機関である

GMP CERTIFICATE

査察後、GMP証明書が当局によって発行され、これはロシアでの製品の流通に必要である



他の当局による認証（MRA）は現在受け入れられていない、2016年から海外査察件数が大幅に増加（2016年80件超→2017年140件超）



ロシアのGMPはEU GMPを参照している クリティカルやメジャーな指摘は主にドシエからの齟齬、交叉汚染の可能性、品質管理（特に微生物汚染）、バリデーション/適格性評価に集中しているようである

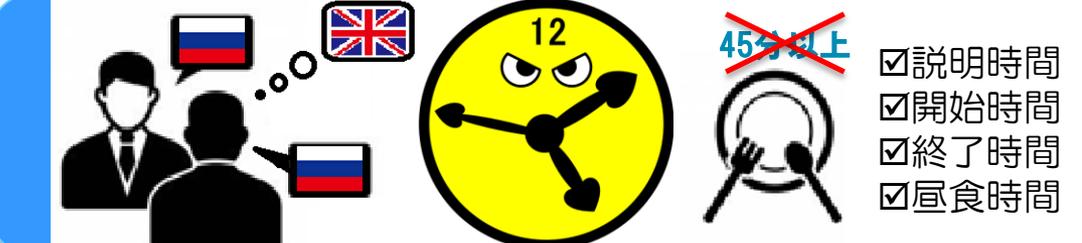
# 特徴 (ERQからの提供)



A 査察官 B 査察官

日程：約1か月前 計画：10日前迄に

通常2人の査察官が3日間  
査察日程は概ね1か月前に連絡があり、査察計画は10日前までに送付される



☑説明時間  
☑開始時間  
☑終了時間  
☑昼食時間

査察での質疑応答はロシア語であるが、査察官は英語を理解できる  
(説明資料は英語でOK)  
時間に厳しく査察計画通り



通訳

通訳 交代制

A 査察官 B 査察官

査察官は、文書レビューの時間を効率化するためにそれぞれの通訳を欲しが  
**(4名の日露の通訳を準備)**

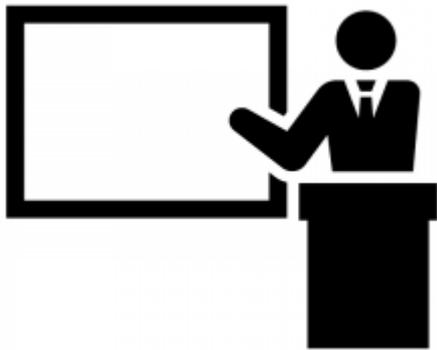


異なる人に尋ねデータや回答を相互確認する  
必ずしも丁寧ではなく、時には神経質で厳しい  
厳格で細部まで注意して見る  
透明性、オープン性、誠実さを尊重する  
リスク重視のアプローチと簡単な説明を尊重する

# オープニングMtg.のポイント (ERQからの提供)



- ▶ 製造サイトからのオープニングMtg.でのプレゼンテーションはオプションであり、短かく（15分以内）情報を提供するものでなければならない



- 社のフィロソフィーを述べるのは受け入れられるが、プロモーションは不要
- 組織図、サイトマップ、製造されている製品に関する情報
- ロシア向け製品の製造オペレーションの概要
- ツアーで見たい作業を査察官が選択できる機会を与えるために週の製造スケジュールを示す

- ▶ 通常、デイリーラップアップMtg.の開催は製造サイトの責任者によりオープニングMtg.時に要請しなければならない
- ▶ オープニングおよびラップアップMtg.の出席者の数は適切な数になるようにする（実際は工場長、関係各組織の長、事務局、記録係、ERQメンバー、通訳等の計20名程度だった）  
オープニングMtg.参加者 = デイリーラップアップやクローズアウトMtg.参加者が望ましい

# 査察中のポイント (ERQからの提供)



- アジェンダ (Inspection PlanやList of Quality Document) に記載されている書類がある場合は、査察官がその要求を忘れても、査察官とそれについてシェアしているか確認すること。もし彼らがそれを見なかった場合、彼らはこのことを不十分と記載するかもしれない
- 査察中に査察官が疑問に思ったポイントをその日のうちに（もしくは翌日）クローズ／カバーするよう努める→更新したドキュメントを提供する
- ギャップが特定されていれば、査察期間中にリスクアセスメントまたは是正措置を行うことで査察官に受け入れられる場合がある
- 簡単な言葉やフロー図を用いて、あいまいな表現になることを避ける
- 製造スケジュールをInspection Planに合わせて調整し、ロシア市場向けの製品を製造する必要はなく、ロシア市場向け製品の製造プロセスなどを示し、プロセスワークフローを述べればよい

# ラップアップMtg.のポイント (ERQからの提供)



## <デイリー>

- すべてのオープンポイントをクローズするためにイニシアチブを取る  
すなわち、その日のオープンポイントが何であることを査察官にシェアしてもらう（査察後の作業を大幅に減らすことに繋がる）
- デイリーラップアップMtg.後、すべてのオープンポイントについて内部で議論し、次の日まで（ないしは査察終了日まで）にすべてのオープンポイントに対する回答をする準備する

## <最終日>

- すべての所見とフォローアップアクションは、クローズアウトMtg.時にリード役の査察官が公表する
- 公表されたすべての所見に注意し、必要に応じて各観察事項を明確にする（誤解を残さないようにすること）
- タイムラインが短期間のため、クローズアウトMtg.直後にC A P A計画の準備を始めること

# 査察後のポイント (ERQからの提供)

- ロシア当局からの査察レポートのドラフトは、査察後7~10日以内にサイトへ届く
- 回答は関連資料とともに、査察終了後21日目 (カレンダーDay) までにロシア語で記載した回答書を当局に提出 (ロシア語への翻訳時間を考慮すること)
- サイトは回答期間中に対応した点を提供することができ、指摘レベルを下げるができる (例: クリティカル→メジャーに格下げ)
- 対応を完了した事項は、証拠とともに提供しなければならない  
(例) 「建物と設備の建設」→写真が必要、「方法とテスト」→テスト結果と結論が必要
- ロシア当局からの最終査察レポートは、回答を考慮に入れて、査察の終了後30日以内に発行される

**「1つのクリティカル」または「5つ以上のメジャー」な指摘事項で不適合**

# Inspection Planに提示されたスケジュール

## <1日目>

- 9:00-9:30 オープニングMtg.
- 9:30-10:30 製品品質のレビュー  
品質マネジメントシステムのレビュー  
(CAPA、変更管理、逸脱・OOS)
- 10:30-11:30 倉庫のツアー
- 11:30-12:30 施設と付帯設備のレビュー
- 12:30-13:00 製造エリアのレイアウトに関するドキュメントレビュー
- 13:00-13:30 昼食
- 13:30-15:00 製造エリアのツアー
- 15:00-16:00 QCラボのツアー
- 16:00-16:35 品質マネジメントシステムのレビュー  
(文書管理、品質マニュアル、SMF)
- 16:35-16:50 査察中に要求されたドキュメント類のチェック
- 16:50-17:00 デイリーラップアップMtg.

## <2日目>

- 9:00-13:00 品質マネジメントシステムのレビュー（QP、製品出荷、マネジメントレビュー、委託管理、苦情、回収、自己点検、リスクマネジメント）
- 組織や職員の管理に関するレビュー
  - 衛生管理のレビュー
  - 製造管理のレビュー
  - 品質管理のレビュー
  - バリデーションのレビュー
- 13:00-13:30 昼食
- 13:30-16:00 ●バリデーションのレビュー（つづき）
- 16:00-16:30 査察官による議論
- 16:30-17:00 クローズアウトMtg.

- 工夫した点
  - 時間を節約し、**Inspection Plan**のすべての項目をカバーするために、主要なSOPの内容をフローチャート化するなどして簡潔に説明できるようにした
  - 英語の資料と説明者の訓練
- **List of Quality Document**に従い準備した資料 (抜粋、すべて英語)
  - 対象製品のマスタープロダクション記録・バッチ記録
  - 組織図と主要責任者の業務分掌
  - 品質マニュアル・品質ポリシー
  - 品質マネジメントレビューの報告資料
  - サプライヤーリストと監査レポート (直近2年)
  - 逸脱・苦情・CAPAのリスト (直近2年)
  - 製造設備の配置図と人・モノの動線
  - SOPリストと主要SOP類 (品質システム、職員、施設設備、製造、清掃、QC、バリデーションなど)

## 2. 査察中および査察後の対応

## ERQによる サポート

ツアー同行、査察室常駐、昼食時同席、社内Mtg.、アドバイス  
査察の状況/査察官の理解度合いを分析し英語で共有,アドバイス  
を受けることにより的確な対応が取れた

## 効率化の 提案

ツアールートの効率化、スケジュールの入れ替え、昼食時間の  
変更、2テーブルでのドキュメントチェック、進捗表を査察室  
に貼付  
時間切れによる査察漏れの項目を作らずに済んだ

## 指摘への 迅速対応

オープニングMtg.時にデイリーラップアップMtg.で懸念事項を  
シェアしてほしい旨要請→了承  
懸念事項への夜間対応によるリカバリーで指摘事項から削除で  
きた

## 独特の アプローチ

インナーツアーの更衣時、事前説明をして持ち込み禁止を伝え  
たネックレスや時計をはめたまま入室しようとした  
女性査察官のマニキュアチャレンジ同様、男性査察官の場合  
アクセサリチャレンジがある可能性が示唆された

## お国柄

海のない岐阜県の工場であったが、原料や製品の保管環境や  
保管形態に関して湿度を気にする場面が多くみられた  
「日本は太平洋に面し海に囲まれている」という認識だった

品質管理および製造管理は良い状況にあるという評価  
がなされた（クリティカルやメジャーな指摘はなし）

## ＜指摘事項＞

1. 製品Aの標準品の保管期限の根拠を示すこと

査察終了後、数日以内にCTDに記載された安定性データを  
ロシア当局へ提出した

（その結果、ロシア当局から発行された査察レポート内の  
指摘事項には含まれなかった）

2. エンパワーシステム（CDS：クロマトグラフィーデータシ  
ステム）のデータのバックアップの頻度が1週間に1回と  
いう根拠を示していない（一般的には毎日行われている）

分析ごとにバックアップを実施する運用に変更し、ロシア  
当局に報告した

# 3. 成功要因の分析

- ERQ（弊社のロシア販社のQA部門）の全面的なサポートを受けることができたこと
  - ロシア当局との窓口
  - これまでの経験知のシェア
  - 査察当日の査察官と我々のコミュニケーションのサポート
  - 受領資料や提出資料のロシア語/英語の速やかで適切な翻訳
- 弊社他サイトの経験知を使った事前の準備
- 時間厳守のための査察スケジュールの組み換え
- 1日目のデイリーラップアップMtg.で得た情報を元に、夜間にSOPを改定する等の迅速な対応

ロシア当局の動向はPIC/S加盟に向けて日々変化しているようです。

本日紹介した事例は約10か月前のものであり、現時点では陳腐化してしまっている内容も含まれているかもしれません。

その点をご容赦いただき、当事例が皆様の海外当局による査察対応でのご成功に些かでも貢献できれば幸いです。

**バックアップ**

# 査察中のスケジュール

- 9:00-09:30 オープニングMtg.
- ・ 査察官、参加者の紹介
  - ・ 査察の目的、タスク、査察順序に関するディスカッション
  - ・ 工場の紹介プレゼンテーション
- 9:30-10:30 製品品質のレビュー
- ・ 年次レビュー
  - ・ 品質マネジメントシステムのドキュメントチェック
  - ・ CAPAシステム
  - ・ 変更管理システム
  - ・ マネジメントシステムとOOS手順
- 10:30-11:30 倉庫ツアー
- 11:30-12:30 ユーティリティ関連のレビュー
- 12:30-13:00 昼食
- 13:00-14:30 製造エリアのツアー
- 14:30-15:45 QCラボのツアー
- 15:45-16:40 製造エリア補足説明 デイリーラップアップMtg.

# 査察中のスケジュール

- 09:00-12:15 品質マネジメントシステムドキュメントのチェック (つづき)  
人的リソースの管理に関するドキュメントチェック  
従業員の衛生に関するドキュメントのレビュー  
製造ドキュメントのレビュー 製造部  
QCドキュメントのレビュー 品管  
バリデーションドキュメントのレビュー
- 12:15-12:45 昼食
- 12:45-15:20 バリデーションドキュメントのレビュー (つづき)  
23日のデイリーラップアップで述べられた懸案事項への対応
- 15:40-16:10 クローズアウトミーティングMtg.