

# 「GMP査察のグローバル化に伴うインパクト 製造受託メーカーの立場から」

— *KFDA&BPOMの査察を受けて* —

生晃栄養薬品株式会社

取締役 生産本部長

山口 隆弘



Seiko Eiyo  
Yakuhin

# 本日の内容

1. 査察対象(若狭工場)の紹介
2. 査察の準備、実施、結果とその対応  
KFDA及びBPOMを実例に
3. PIC/Sに対応した改正GMPとインドネシア査察  
内容の対比
4. 査察のグローバル化に伴うインパクト



# 査察対象1 若狭工場 概要

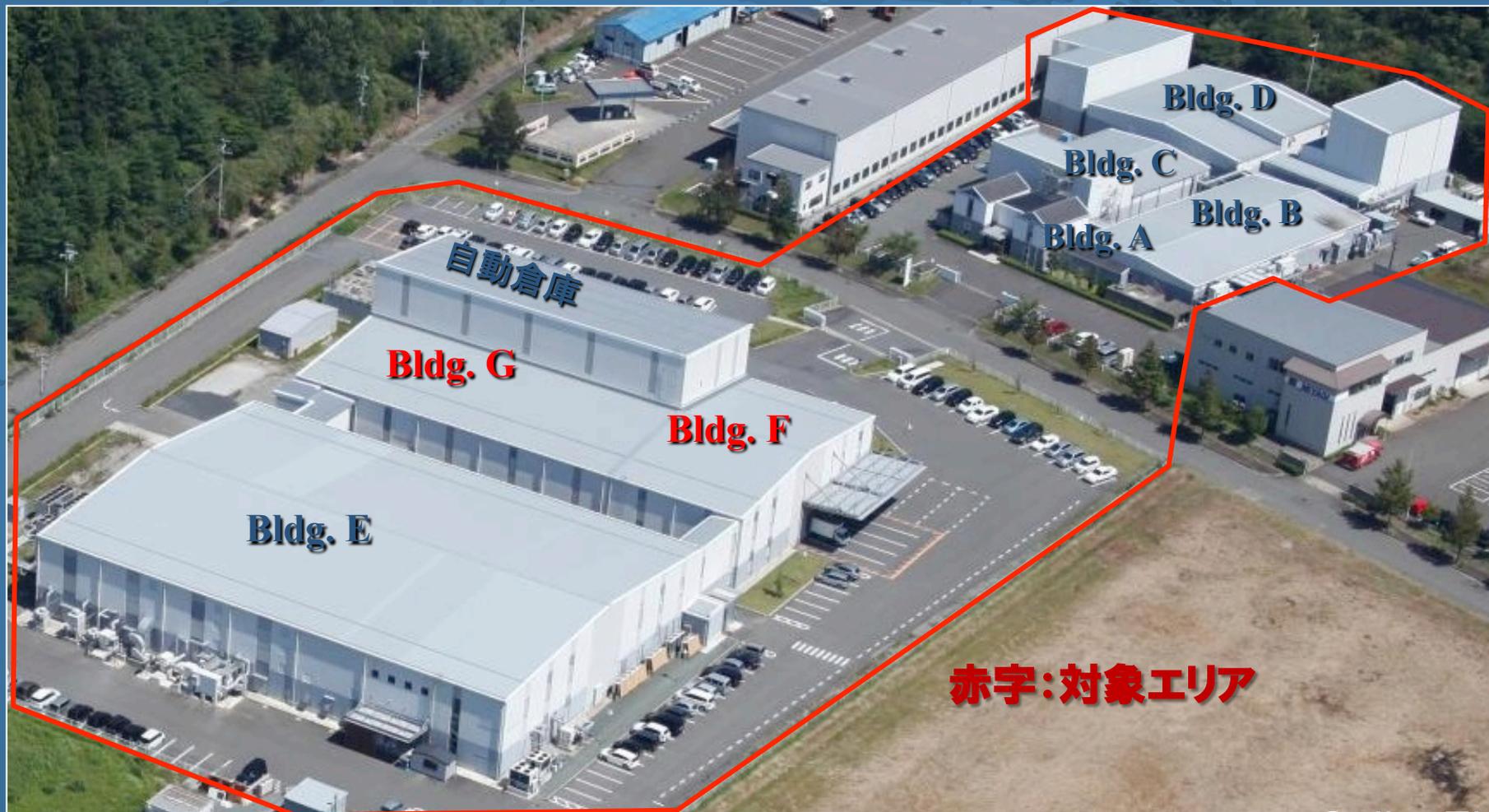
## 生晃栄養薬品株式会社 若狭工場

- 所在地: 福井県三方上中郡若狭町
- 製造区分: 内服固形製剤
- 品目 : 医療用、OTC用あわせ約20品目
- 歴史
  - 平成10年11月若狭工場竣工  
その後、順次拡張
  - 平成18年 3月総合製剤棟(E棟) 竣工
  - 平成21年 2月増築製剤棟(G棟)、試製室竣工
  - 平成23年3月 第二期自動倉庫棟竣工



# 査察対象2 若狭工場外観

- 俯瞰写真



# 査察対象3 設備例

- 主な製造設備 (CSVカテゴリ: 3)



# 査察対象4 自動倉庫



(CSVカテゴリ:4)

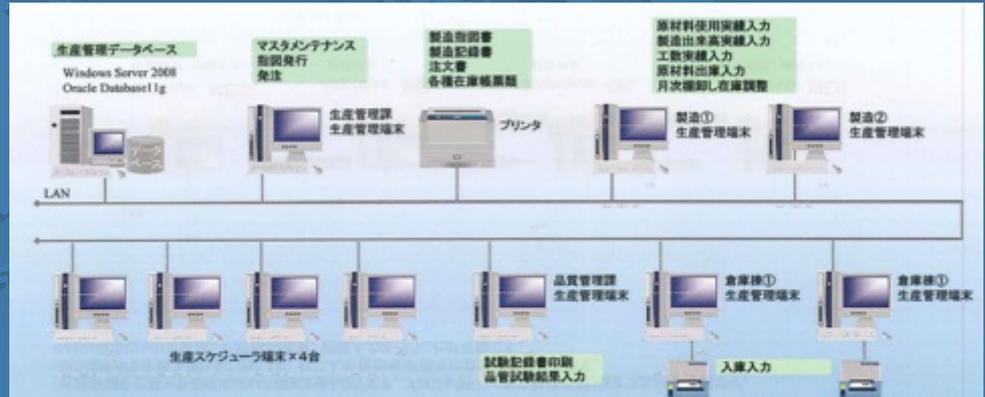


Seiko Eiyo  
Yakuhin



# 査察対象5 生産管理システム

CSVカテゴリ:5



**生産管理メニュー**    運用データ

**製造指図管理**

- 製造予定
- 指図発行
- 出庫指示/受入確認
- 秤量指示
- 製造実績

**包装指図管理**

- 包装予定
- 指図発行
- 出庫指示/受入確認
- 包材指示
- 包装実績

**在庫管理**

- 原材料発注入庫
- 原材料在庫
- 中間製品在庫
- 最終製品・製品在庫
- 製品出荷
- 報告書
- 品質管理試験データ

終了

種別選択: 原料, 材料, 中間製品, 最終製品

メニューへ戻る

**中間製品 入庫データ入力**    C: クリア

入庫日: 2009/09/17

入庫No: M1000002

中間製品名: ST1501    試験品/検品品:

納入予定日:    管理区分: 管理区分A

ロットNo: 2012    製品分類: 医薬品A

製造番号:    工程: 調製

入庫場所: 001 本社工場    品質試験: 試験無し    試験有り

入庫量: 78,400 kg    試験終了希望日: 2009/09/21

納入予定量:    製造指図: 50900029

入庫量合計: 78,400 kg    ロット/製造番号: 0202

単価: 11,000円/kg    製造数量: 78,400 kg

金額: 862,400円    製造予定日: 2009/09/17

メーカー: 0010

仕入先: 0745

規格: A.A.A

ラベル表示数量: 78,400 kg

ラベル印刷枚数: 0枚

登録    終了

中間製品名検索: 入庫No, 品名コード, 中間製品名, ロットNo, 在庫管理



# 海外査察

国	大韓民国	インドネシア共和国
機関	韓国食品医薬品安全庁 (KFDA)	医薬・食品監督庁 (BPOM)
実施期間	3日間 2011/1/19～21	3日間 2012/2/28～3/1
査察官	女性、2名	女性、3名
準拠基準	KGMP 査察時PIC/S未加入	PIC/S、WHO、 インドネシアGMP



# KFDA査察準備 1

- PIC/S及びKGMPを基に自己点検（ギャップ分析）
- 会社案内の英語版作成
- 会社プレゼンの英語版作成
- 委託者QAによる模擬査察の実施

3名×3日間×3回



# KFDA査察準備 2-1

- **模擬査察のポイント**

- 文書の整合性の確認

- 製品仕様書と製品標準書との整合性
- Master Batch Record(製造記録)と製品標準書との整合性

- 委託—受託間の移管プロジェクト

- 技術移管(分析技術も含む)関連文書・記録類
- 新規導入設備のValidation, IQ, OQ and PQ

- 製造記録等の実記録の再確認

- 製造記録、試験記録等の整合性確認

- 製品出荷管理の手順

- 原材料類の管理手順

- サプライヤーの管理等の調査の文書化



# KFDA査察準備 2-2

## 模擬査察の監査書類

### I. 品質システム

- 1) プロダクトレビュー
- 2) 苦情のレビュー
- 3) 逸脱管理
- 4) 変更管理(設備、原材料、製造方法、試験法)
- 5) GMP自己点検

### II. 施設及び設備のシステム

1. 施設
  - 1) 清掃及び保全
  - 2) 交叉汚染防止のための工程管理及び空調システム
  - 3) 一般空調システム
  - 4) 製造用水管理
  - 5) 防虫・防鼠管理
  - 6) 建屋の清浄度管理

### 2. 設備

- 1) キャリブレーション
- 2) メンテナンス
- 3) コンピュータシステムバリデーション

### III. 物品システム

- 1) 従業員の訓練・資格認定
- 2) 原料、容器のステータス管理(試験中、適合、不適合)
- 3) 原料、容器の出納管理
- 4) 保管条件

### IV. 製造システム

- 1) 従業員の訓練・資格認定
- 2) 製造完了までの確立された時間的制限(タイムリミテーション)
- 3) 工程管理、試験及び検査の実施と記録
- 4) 製造前の準備作業手順の遵守(例: セットアップ、ラインクリアランスなど)
- 5) 設備の洗浄及び使用する記録

### V. 包装と表示システム(ラベリングシステム)

- 1) 包装及び表示材料の受入れ手順
- 2) 包装記録の中に生産で使用した全てのラベル(捺印)の見本を含めること
- 3) ラベル(捺印)の検査および適合品との一致
- 4) ロット番号の使用、ロット/管理番号が印刷された余剰品の破壊

### VI. 試験室管理システム

- 1) 従業員の訓練・資格認定
- 2) 分析機器のキャリブレーション及びメンテナンスプログラム
- 3) コンピューター化又は自動化システムのバリデーションとセキュリティ管理
- 4) 標準品の入手、純度、含量及び一次標準品との同等性
- 5) 要求された試験が正しい検体で実施されているか
- 6) すべての試験結果及び試験結果の要約を含めた試験記録
- 7) 生データの信頼性と保管管理(例えば、クロマトグラムとスペクトル)
- 8) 生データと試験記録票との関連、使用しないデータの管理
- 9) OOS手順書の遵守とタイムリーな調査
- 10) 十分な保存サンプル; 保存サンプルの調査の文書化
- 11) 安定性試験プログラム



# KFDA査察準備 3

- 模擬査察の結果⇒126項目の指摘と改善
- GMPの全基準書、手順書の見直しと改訂
- 新規手順書の追加
  - 大小あわせ10種以上作成、  
特に、ベンダー管理、CSVの先取り
  - 記録書様式の作成・登録、職能認定制度 etc.
- 品質マネジメントの趣旨に沿った品質マニュアル及び総則の新設



# KFDA査察結果

- 指摘1: 代表性を持つ検体採取方法への見直し
- 対応: 海外輸出製品を別管理とし、 $n=1$ を $\sqrt{n+1}$
- 指摘2: リテスト後の使用期限の設定
- 対応: リテスト期間に合わせ、リテスト後の使用期限を設定、新規手順書の追加

対応の後、インドネシア/BPOMの査察を受けた。



# BPOM査察準備 1

- インドネシアの1年前に実施したKFDA査察および模擬査察を再レビュー
- PIC/S GLを基に自己点検(ギャップ分析)とそのギャップ解消
- 会社案内の英語版の修正



# BPOM査察準備2 PIC/S GLとのギャップ分析

## ● 品質保証を例に

前文 1.1 品質保証は個別的……(中略)……医薬品の製造に対し適切な品質保証システムは以下を保証すること

要求項目	自己評価(適否及びコメント)
i. 医薬品はGMPの要件を考慮に入れた方法で設計され開発されること	適、当社業務外／製造受託で設計・開発は行っていない
ii. 生産及び管理作業は明確に規定されGMPが適用されること	適／製造管理基準書、品質管理基準書の上位になるGMP総則に適用を謳っている
iii. 経営陣の責務が明確に規定されること	<b>要検討、要対応</b>
iv. 適正な出発原料及び包材の製造、供給及び使用に対する手はずが取られていること	適／製造管理基準書、品質管理基準書／原料、包材の適正製造、管理は供給企業管理。使用は受入、保管、生産への投入は製造管理基準書、受入試験は品質管理基準書に記載。
v. 中間製品、他のいかなる工程管理及びバリデーションに関し、全ての必要な管理が実施されていること	適／製品標準書、製造及び試験指図兼記録書／工程管理は製造指図・記録書。バリデーションの実施は手順書に記載。工程管理内容、バリデーション実施内容は製造部が管理・確認
vi. 最終製品は規定された手順書に従い、適正に加工され確認されること	適／製造管理基準書、品質管理基準書／指図兼記録書に従い加工され品質管理基準書、最終製品試験手順で管理。製造記録は製造部が確認。製品試験記録は品管が管理・確認
vii. 各生産バッチが販売承認要件及び生産、管理及び出荷管理に関連する他のいかなる規則にも従い製造され管理されたことをオーソライズドパーソンが保証する前に、医薬品は販売又は供給されないこと	適／品質管理基準書、製造所からの出荷管理手順書／製造所からの出荷管理手順書に沿って管理されており、その手順は製造管理者による出荷判定が出ない限り出荷はできない。
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	適／当社業務外／自己点検手順書、製品品質の照査手順書を制定している
ix. 品質保証システムの実効性及び適用可能性を定期的に評価する自己点検及び/又は品質監査の手順があること	適／自己点検手順、製品品質の照査手順あり



# BPOM査察準備 3

- ギャップ分析の結果(2012年当時、主な未対応項目)
  - 品質マネジメントシステム
  - 品質リスクマネジメント
  - バリデーションマスタープラン(バリデーションポリシー追加)
  - その他
    - 原料の全数サンプリング
    - 包装資材のサンプリング数決定根拠(統計的手法)
    - 出発原料、包材又は最終製品の参考品サンプル ならびに最終製品の保存サンプル



# BPOM査察の実施

日	項目	内容
1	AM:挨拶、工場のプレゼン	
	PM:サイトツアー	倉庫、製剤室、包装室
2	AM:残りのサイトツアー	ユーティリティ、試験室
	PM:書面調査	製造、原料試験、入出庫、 製造衛生、空調、製造用水、 教育訓練、自己点検
3	AM:書面調査 PM:残りの書面調査 クロージング	安定性、苦情処理、 回収処理、試薬管理、 リテスト、変更、逸脱、OOS



# 査察結果 1

- 指摘事項

- 責任者の独立性と組織上の逆転がある。
  - 出荷判定者が品質部門責任者の下に位置。
  - 最上位者の製造管理者が出荷に権限は無い
- WHO-GMPでは製造用水配管の材質はSUS316Lである。しかし、ループ部分の配管の素材が、SUS304である。



# 査察結果 2

- 推奨事項(主なもの)

- 製品の年次照査に次の内容が無い。
  - ・ 製造に使用した原料及び資材に関する照査
  - ・ 製造機器や製造支援システムの点検結果に関する照査
- 天びんのログブックに、秤量した原料の名前が無い
- 機器校正において、全機器を総合して製造に適していると言う解析が実施されていない。
- 定期的な標準品の品質確認が実施されていなかった
- 分析技術(溶出試験)移転の判定基準と製品の判定基準にズレがあった。
- 溶出試験の判定基準は、公定書では各錠剤の結果と比較する事に対し、試験結果は、平均値での判定となっていた。
- 次の校正が実施されていなかった。
  - ・ ガラス製の体積計(ホールピペット、メスフラスコ等)、導電率計、差圧計(プレフィルターと中性能フィルターの能力確認用)



# 指摘事項に対する対応

- GMP組織を見直し、QA部門をQC部門から独立させ、そのQA部門に出荷判定者を置くことで各責任者の独立性と組織上の逆転を解消した
- SUS316Lによる製造用精製水配管を追加設置し、1年間の水のモニタリングを実施した。



# PIC/S対応改正GMPとインドネシア査察

GMP施行通知 の改定テーマ	インドネシア査察時のコメント等
1. バリデーション基準の全面改定	手順書及び実施内容の確認実施
バリデーションマスタープラン	対応未実施ながら、指摘にならず
DQ/IQ/OQ/PQ	DQの対応未実施ながら、指摘にならず
製品のライフサイクル	対応未実施ながら、指摘にならず
技術移転	実施内容を確認し、評価基準の齟齬に関し指摘あり
プロセスバリデーション	確認実施
2. 年次レビュー(製品品質の照査)の実施	手順書及び実施内容の確認し、「①原料・資材に関する項目、②全機器の点検結果の照査」が不足との指摘あり
3. 経時安定性(安定性モニタリング)	安定性試験の実施内容は確認するが指摘無し。
4. 参考品(製品だけでなく原材料も保管)	保管状況の確認は実施するが、資材の未対応に関し指摘にならず
5. 原材料メーカー(サプライヤー)の管理	手順書及び実施内容の確認実施
6. リスクマネジメントの概念の取り込み	対応未実施ながら、指摘にならず
その他:全数サンプリング&確認試験	対応未実施ながら、指摘にならず



# 査察のグローバル化に伴うインパクト

- 改正GMP施行通知 の主要テーマ
  - 改正GMPへの対応 = PIC/S対応 ≡ グローバル化となっており、求められる変化を吸収できている
- 埋められないギャップの存在
  - PIC/Sへの対応だけではなく、**WHO、査察国GMPの要求事項**と自社システムの検証が必要。



# 査察のグローバル化で求められる企業像

## -モラルとルール そして、ガイドラインとSOP-

- 今までの査察は、ルール(SOP)を順守している、又は、していないが主眼。
- 現在は、GLの精神を理解し、自らが守るべき境界を決め、その境界線を守るための最低コミットメントとしてルールを決め、SOPとして守る。
- 今後の世界で求められるものは、企業として目指すべき理想像を具現化し、文書化し、社内に徹底し、永続すること。



**Terima kasih banyak untuk  
perhatian Anda**  
(ご清聴ありがとうございました)

