

第2章 日本におけるQMS～欧米との相違～

マイラン製薬(株) 長谷川 弘和

1. 日本におけるQMS(品質マネジメントシステム)

1.1 品質マネジメントシステム(Quality Management System)とは

1.1.1 医療機器におけるQMS

米国QSR(21 CFR Part 820: Quality System Regulation)との関連は深いですが、それとほぼ同じ要件の国際規格ISO 13485 品質マネジメントシステム(Quality Management System)を日本語、JIS化したQ 13485をベースに医療機器・体外診断薬のQMS省令が制定されている。

特徴的なのは、マネジメントレビューを含む経営層の責務、リソースの運用管理、製品実現、測定、分析および改善、中でもCAPA(Corrective and Preventive Actions, 特に予防措置に相当するPA)が要件とされている点である。

要件の対象範囲としては、医療機器の設計、製造、据付および付帯サービス、並びに関連するサービスの設計、開発および提供に対して、組織が使うことができる品質マネジメントシステムの要求事項を規定する、とある。

JIS規格としては、対象組織の評価における活用が挙げられている。

顧客要求事項および規制要求事項を満たす組織の能力を、組織自身が内部で評価するためにも、審査登録機関を含む外部機関が評価するためにも使用することができる。

内部監査(医薬品GMPとしては、自己点検)の活用も主要な要件の1つである。

1.1.2 ICH Q10における医薬品としての品質システム(Pharmaceutical Quality System)

医療機器では早くから法制化されていた要件が医薬品でもICHガイドラインとして国際的に調和されて明文化された。ICH Q10は「医薬品品質システムPharmaceutical Quality System」として、ISO(国際標準化機構の定める国際規格)の品質の考え方に基づき、ICH Q8(製剤開発)およびICH Q9(品質リスクマネジメント)並びに適用されるGMPを包含する効果的なモデルである。(なお、ICH Q8, Q9, Q10をConcept Guideline, あるいはQ trioとも総称する。)

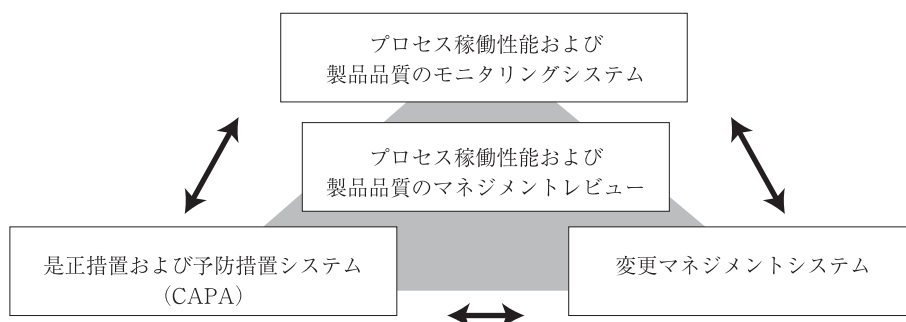
ICH Q10は医薬品開発から、技術移転、商業生産、製品の終結に至るまでの製品のライフサイクルを通して、バイオテクノロジー応用医薬品および生物起源由来製品を含む全ての医薬品に適用される。

ICH Q10は経営層が、「製造プロセスの稼働性能および製品品質のモニタリングシステム」

第1部

および「是正措置および予防措置(CAPA)システム」「変更マネジメントシステム」を「マネジメントレビュー」により統括管理することが重要である。(この「」で括った事項をICH Q10/医薬品品質システムの4要素という。) 図1にPQSの模式図を示した。

■4つの特定の医薬品品質システムの要素



■製品のライフサイクル



図1 PQS (Pharmaceutical Quality System) 模式図

従って、まずは経営層に認識を変えて貰う必要があるように思えてくる。品質の保証および問題解決における経営層の関与がスタートラインになるかも知れない。有能なブレインにより、品質方針制定とレビュー機能構築がなされれば、あとは規定する手順に従って記録するシステム(可能であれば電子的な自動化システムが望ましい)により変更管理、CAPA、工程および品質のモニタリングを行えばよい。むしろ既存のシステムが少なく、整備されていない企業ほど、劇的に変わる対応要件なのかも知れない。

PQSとして、グローバルレベルで企業規定を整備する動きが出てきている。既に構築済みで余裕のメガファーマもあれば、国内向けに限定されたビジネスを行っていても、ICH Q10の導入が不可欠と判断する“経営層”がいる中小企業もあるだろう。

1.2 日本のQMS要件

1.2.1 医療機器における要件

1.2.1.1 品質マネジメントシステム

組織は、本要求事項に従って、品質マネジメントシステムを確立し、文書化し、実施し、維

第5章 PIC/S GMP に対応するためのSMFの具体的記載方法

国際薬剤コンサルタント 富田 貞良

はじめに

サイトマスターファイル(SMF)は、当局が特定の業者の査察を実施する前に、その企業の概要を知る基本情報として、提出を求めるものである。企業としては、SMFが査察の第一段階のスタートであると認識し、社の諸システム、活動状況が簡潔、明瞭に伝わるように配慮して記載する。

1. 製造業者に関する一般情報

1.1 製造業者への連絡情報

■製造業者名および公式の住所

例：〇〇株式製造業者 〒000-0000 〇〇県〇〇市…番地

■工場名および住所、建物および製造部門

例：〇〇株式会社〇〇工場 〒000-0000 〇〇県〇〇市…番地

第3製剤棟、固形製剤の製造

■24時間を通して連絡できる製造業者の連絡先住所

例：Tel. +81 000 0000 Fax +81 000 0000

8:30-17:00 コンタクトパースン 17:00以降 夜間警備員室

※ GPS(全地球測位システム) 図

工場全景を示し、関連する建物(合成棟 No.XX, XXラボ, XX倉庫など)を識別できるようにする。

1.2 当局により許可された医薬品製造活動

■承認された投与剤型、活動と共に、海外を含む関連当局によって承認された製造、輸出、配送、その他の活動

例：ヒト用医薬品、および原薬の製造、輸出、輸入および販売

内服固形製剤、非経口医薬品、外皮用薬

■関連当局に発行された製造承認書のコピー、および、原薬の製造業者に対する同様の承認書

第3部

のコピー

例：医薬品製造業許可証のコピーなどである。

■現在製造している製品の種類(アペンディックス2に列記)

- ・当局による、過去5年以内に受けたGMP査察の一覧表
- ・期日、査察実施当局および国名
- ・ある場合には、現在のGMP証明書(アペンディックス3)

注：過去5年以内に受けた査察での指摘事項に対し、どのように対応したかを、ドキュメントに基づいて十分説明できるようにしておく。

1.3 工場で実施しているその他の活動

■適用する場合、非医薬品活動の記述

例：非医薬品の製造はしていない

2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.1 製造業者の品質マネジメントシステムの記述

■品質マネジメントシステム

例：医薬品の開発から、製造・品質管理全般の包括的管理

製品プロセス、製品品質の継続的な改善の推進

品質の潜在的なリスクを特定し、科学的な評価および管理に取り組む

経営陣の品質マネジメントへの参画責任を明確化

資源の適切なマネジメントを通して、顧客の要求に応えた製品を提供し、顧客の満足度を高める

■上級マネジメントを含む品質システム維持に関する責任

例：GMP実践および法的要件の遵守

品質保証部の機能および責任の明確化と実践

QCによる製品品質の管理、品質活動全般への関与

品質リスクマネジメントシステムの確立、実践、維持

製品品質レビューの実施

外部委託活動および購入原材料の管理

品質マネジメントに影響を与える内部外部要因のモニタリング

マネジメントによる品質マネジメントシステムのレビュー

Chapter 3 - Document Control and Preparation of Documented Procedures to Comply with the FDA Regulations

Visionary Pharma Consulting LLC Anastasia G. Lolos

Introduction

The creation, revision, approval and handling of records is generally referred to as document control. Document control is an element of the quality system in FDA's systems inspection model. Since the quality system is evaluated on each facility inspection by FDA, document control and the facility's documentation system and procedures are assessed on every inspection. Documentation is such a critical element that inspectors will frequently say that "if it is not written, then it does not exist". Documents provide instructions and evidence. Instructions are provided in procedures, sampling plans and methods so that they can be followed consistently. Evidence is provided in reports, manufacturing batch records, laboratory notebooks in the form of data, summaries and conclusions. Reports also demonstrate that manufacturers have considered, investigated, and evaluated the manufacturing process and product quality.

It is important to remember that FDA inspectors evaluate records when they inspect facilities. Their evaluation of the firm's compliance is based on observation of operations, interviewing personnel and reviewing records during a day or several days but in most cases not more than one week. When they find deficiencies and leave a Form 483 at the facility, they take copies of the records with them to substantiate their findings and provide written evidence in their report. When the firm responds to the FDA regarding the 483 observations, they also have to provide written evidence that the observations have been or will be addressed within specific timeframes.

The 21 CFR part 210 and 211¹⁾ GMP regulations include several citations on records. The phrases "written procedures" and "procedures shall be in writing and shall be followed" are mentioned multiple times in part 211 regulations. Citations specific to biological products can be found in 21 CFR parts 600-680¹⁾. Aspects of electronic documents and signatures are

addressed in 21 CFR part 11¹⁾. Document control applies to both manual or paper records and electronic records.

I. Records in GMP Regulations

There is no specific definition in 21 CFR part 210 for records. However, there is a subpart, Subpart J, in part 211 devoted to records and reports. There are 9 citations (§§ 211.180 - 211.198). There are additional citations that refer to records and reports within other subparts of the 211 regulations as written procedures and records are essential for assessing compliance with cGMP.

I.I. Specific Regulations Regarding Records

The General requirements section (§ 211.180) provides regulations regarding the retention, availability and periodic review of records. Production, control and distribution records as well as records of all components, drug product containers, closures and labeling must be retained for the minimum period provided in the regulation. Records may be retained as original records or as true copies or other accurate reproduction of the original record. All records must be readily available for authorized inspections during the retention period and shall be subject to photocopying during inspection. Written records must be maintained to allow for periodic review (minimum is annual) of the quality standards of each drug product. Number of batches manufactured, complaints, recalls, returned or salvaged drug products and investigations related to failures and discrepancies are included in this periodic review.

Furthermore, the regulation specifies that procedures must be established for notifying in writing the firm's higher management about investigations, recalls, reports of inspectional observations or any other regulatory actions issued by the FDA.

Part §§ 211.182 is devoted to equipment use and cleaning logs. There must be written records of major equipment cleaning, maintenance (except routine maintenance such as lubrication and adjustments), and use. Individual equipment logs are not required for dedicated equipment provided that product batches are manufactured in numerical sequence. Records of cleaning, maintenance and use must be part of the batch record for dedicated

第3章 文書管理及びFDA規制に適合する手順書の準備

Visionary Pharma Consulting LLC Anastasia G. Lolas

【翻訳】 元 ヤンセンファーマ(株) 江森 健二

はじめに

記録の作成、改訂、承認及び取り扱いは、一般に文書管理と呼ばれる。文書管理はFDAのシステム査察モデルにおいて品質システムの一つの要素である。品質システムはFDAによる各施設の査察で評価されるので、文書管理及び施設の文書システム及び手順は、すべての査察で評価される。文書化は、査察官が“記載されていないのであれば、それは存在しない”と頻繁に言うように重要な要素である。文書は、指示と証拠を与える。一貫性を以って従うよう、手順、サンプリング計画及び方法により指示を与える。報告、製造記録、データ形式の試験ノート、要約及び結論が証拠となる。また、報告書は製造業者が製造プロセス及び製品品質を検討、調査及び評価してきたことを証明するものである。

FDAの査察官は、施設を査察する時、記録を評価すると覚えておくのは大切である。工場が規制に適合していることの評価は、1日または数日、多くの場合は1週間以下の査察において、操作の観察、職員への聞き取り、記録の照査に基づいておこなわれる。査察官が欠陥を発見してForm483を残す場合、欠陥を裏付けるため記録のコピーをとり添付して、レポートに書面の証拠を提供する。工場が483指摘事項についてFDAに回答するとき、指摘事項は特定の時間枠内で対処されたか、対処するかにつき書面による証拠を提出する必要がある。

CFR21条第210章及び第211章GMP規制¹⁾は、記録について、いくつかの引用が含まれる。“書面による手順”及び“手順は書面により行うものとし、従わねばならない”という用語は、第211章に何度も述べられている。生物学的製剤に特有の言及は、CFR21条第600-680章¹⁾で見られる。電子文書及び署名の側面は、CFR21条第11章¹⁾で言及される。文書管理は、マニュアルまたは紙の記録及び電子記録の両者に適用される。

1. GMP規制における記録

記録について、CFR21条第210章に特定の定義はない。しかし、記録及び報告にあてられ

た第211章のサブパート， Subpart Jがある。9つの引用がある (§§ 211.180 - 211.198) 書面による手順及び記録は， cGMP への適合性を評価するのに必須であることから第211章の他のサブパートに記録及び報告に言及する追加の引用がある。

1.1. 記録に関する特定の規制

一般要件のセクション (§ 211.180) では， 記録の保持， 可用性及び定期照査についての規制を規定している。製造， 管理及び配送記録並びにすべての成分， 製品容器， 栓及び表示は， 規制で示された最低限の期間保存する必要がある。記録は， 原記録あるいはコピーあるいは他の原記録の正確な複製として保管される可能性がある。すべての記録は， 保管期間中， 公式の査察のために直ぐに利用できる必要があるし， 査察の間， コピーに供せられなければならない。書面による記録は， 各医薬品の品質基準の定期的照査(最低限年次)を可能にするよう維持する必要がある。この定期照査には， 製造バッチ数， 苦情， 回収， 返品または救済医薬品及び欠陥及び不一致についての調査が含まれる。

さらに， 規制では， 調査， 回収， FDAによる査察の観察事項の報告または他の規制行為について， 工場の上位マネジメントに書面により知らせる手順を作成する必要があると規定している。

§ 211.182の言及は， 装置の使用及び洗浄ログについてである。主な装置の洗浄， メンテナンス(給油や調整のような日常メンテナンスを除く)及び使用方法について書面による記録が必要である。製品バッチは番号順に製造されるなら， 専用装置についての個々の装置のログは必要でない。専用機器の洗浄， メンテナンス及び使用記録は， バッチ記録の一部として必要である。洗浄またはメンテナンスをおこなった作業員はタグに署名またはイニシャルを記載する必要がある。第2の作業員は， 確認を行い， 署名またはイニシャルを記載する必要があるかもしれない。洗浄及びメンテナンスが自動化されているなら， タグへの署名またはイニシャルの記載は一人の操作員だけでよい。

成分， 医薬品容器， 栓及び表示記録は， § 211.184で論じられている。規制は， これらの記録について， 文書化する必要のある最小限の情報について定めている。これらの記録は， 試験あるいは調査の結果及び試験の結論， 各成分， 容器及び栓の個々の在庫記録， 並びに使用されて特定のロットに製造された医薬品の製品の追跡を可能にする各ロットの使用収支確認を含む必要がある。ラベルの試験及び照査並びに表示の規格への適合性は文書化する必要がある。規