

目次

| | |
|--|----|
| I. 概要 | 4 |
| 1. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果について | 5 |
| 2. 確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査について | 6 |
| 3. 原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果について | 7 |
| 4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について | 8 |
| 5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更について | 10 |
| 6. 承認事項変更申請内容について | 11 |
| 7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向について | 12 |
| 8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査について | 17 |
| 8.1 返品 | 17 |
| 8.2 品質情報 | 17 |
| 8.3 回収 | 18 |
| 9. 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性について | 19 |
| 10. 市販後コミットメントについて | 19 |
| 11. 関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況 | 20 |
| 11.1 関連する装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況 | 20 |
| 11.2 関連するユーティリティの日常・定期点検及び適格性評価の状況 | 21 |
| 11.2.1 関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況 | 21 |
| 11.2.2 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況 | 22 |
| 11.2.3 関連するその他のユーティリティの日常・定期点検及び適格性評価の状況 | 22 |
| 12. 委託先に対する管理について | 23 |
| II. 資料 | 24 |
| 別紙1 バリデーション実績 | 24 |
| 別紙2 重要工程管理及び最終製品の品質管理の結果の詳細【1. 関係】 | 25 |
| 別紙3 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の詳細【1. 関係】 | 27 |

I. 概要

スミレ錠 5 mg 「A」等に関する製品品質の照査の結果の概要は以下のとおりであり、継続的な監視及び確認、次回照査における確認等を行う必要があるものはあるが、そのほか現時点において、再バリデーションの実施等により見直しの必要性について検討すべき規格、手順等はなく、改めて採るべき是正処置及び予防措置はないと判定する。

2014年4月20日

製品品質照査実施責任者

品質保証部 日本橋 太郎 (署名)

品質管理部 京橋 梅子 (署名)

製造部 深川 二郎 (署名)

| | 所属・役職名 | 氏名 | 署名 | 年月日 |
|-----|----------|-------|----|-----|
| 評価者 | 品質保証部長 | 本所 桜子 | | |
| 承認者 | 医薬品製造管理者 | 向島 三郎 | | |

【解説：冒頭で過去の照査結果（それについてのマネジメントレビュー結果を含む。）を検証し、その結果を以下の照査において考慮することが望ましい。】

1. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果について

最終製品の品質管理において、ロット FC2013003 が「性状」で、ロット FC2013018 が「性状」及び「溶出性」で不適合とされ、出荷不可との決定がなされている。これらのロットに係るものも含め、重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果（別紙2：25頁）について照査（表1）を行った結果、注意すべき傾向は認められない。したがって、現時点において、重要な工程管理及び最終製品の品質管理に係る現行規格等は妥当なものであると判定する。

ただし、別紙2の図5（26頁）に示したとおり、本照査対象期間中における最終製品の崩壊性（社内規格）結果のCpk値が基準値の1.33を下回っていることから、これに関連する工程の検証を継続していくべきであると判定する。

表1 重要な工程管理・最終製品品質管理結果についての照査結果

| 分類 | 項目 | 不適合率 (%) | | 傾向 | 照査結果 | 参照 |
|--------|---------------------|-------------|----------------------------|------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | | 前回 | 今回 | | | |
| 重要工程管理 | 粉碎工程：原薬粒径50パーセントイル値 | 0 (0/70) | 0 ⁽¹⁾ (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | 原薬ロット：FCA PI2013006 |
| 重要工程管理 | 造粒工程：乾燥減量 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | 別紙2図2（25頁）参照。 |
| 重要工程管理 | 混合工程：含量 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 重要工程管理 | 混合工程：均一性 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 重要工程管理 | 混合工程：収率 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 重要工程管理 | 打錠工程：質量 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 重要工程管理 | 打錠工程：厚み | 0 (0/70) | 0 ⁽²⁾ (0/69) | 管理外れ(1ロット) | 管理外れとなった1ロットの原因は明らかにされており、現行規格は妥当である。 | ロット：FC2013025 逸脱・不適合番号：2013-D-007 |
| 重要工程管理 | 打錠工程：硬度 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 重要工程管理 | 打錠工程：崩壊性 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 重要工程管理 | 打錠工程：摩損度 | 0 (0/70) | 0 ⁽³⁾ (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | ロット：FC2013018、逸脱・不適合番号2013-D-005 |
| 重要工程管理 | 打錠工程：収率 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | 脚注参照 ⁽⁴⁾ 。 |
| 重要工程管理 | フィルムコート工程：厚み | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 重要工程管理 | フィルムコート工 | 0 | 0 | 管理状態 | 現行規格は妥 | N/A |

¹ ロット FC2013040 に係る原薬（ロット FCAPI2013006）は、粉碎工程後の粒子径が高値傾向であったが、結果として FC2013040 は溶出規格に適合している。

² ロット FC2013025 の素錠の厚さが UCL 上限であったことから管理値上限の打錠圧で打錠した結果、平均硬度は高値となり、溶出率（規格=80%以上）は81%となったため、OOTとして処理（逸脱・不適合番号2013-D-007）されている。

³ ロット FC2013018 の素錠の摩損度が高値傾向であった。これが素錠エッジ部分のフィルム層形成に影響を及ぼし、溶出性不適合の一因となった可能性を否定できない。

⁴ ロット FC2013052 の打錠工程において、床にこぼれたバルクの一部を廃棄したものの、収率はXX%と管理値を満たしていた。

| | | | | | | |
|----------|---------------|---------------|---------------|------------|-------------------------|--|
| | 程：質量 | (0/70) | (0/69) | | 当である。 | |
| 重要工程管理 | フィルムコート工程：収率 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 最終製品品質管理 | 含量規格 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | 別紙2図3(26頁)参照。 |
| 最終製品品質管理 | 性状 | 0 (0/70) | 1.4 (2/69) | 傾向分析適用外 | 現行規格は妥当である。 | ロット：FC2013003、逸脱・不適合番号 2013-D-002 ロット：FC2013018、逸脱・不適合番号 2013-D-005 |
| 最終製品品質管理 | 確認試験 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 最終製品品質管理 | 硬度（社内規格） | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 最終製品品質管理 | 崩壊性（社内規格） | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 最終製品品質管理 | 純度試験・類縁物質 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 最終製品品質管理 | 製剤均一性 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 最終製品品質管理 | 溶出性 | 1.4 (1/70) | 1.4 (1/69) | 管理外れ(1ロット) | CAPA 対応済。現行規格を見直す必要はない。 | ロット：FC2013018、逸脱・不適合番号 2013-D-005 |
| 最終製品品質管理 | 水分 | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |
| 最終製品品質管理 | 微生物限度試験（社内規格） | 0 (0/70) | 0 (0/69) | 管理状態 | 現行規格は妥当である。 | N/A |

2. 確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査について

不適合ロットは、1. で述べた2ロットであり、不適合率に関しては前回照査時から有意な変化は認められなかった。

ロットFC2013003が「性状」で不適合（逸脱・不適合番号：2013-D-002）となったことに関し、その調査記録を確認したところ、外観不適として見いだされた黒色異物付着は、製造環境由来の金属（SUS）を原因とするものである旨、調査は結論している。

ロットFC2013018が「性状」及び「溶出性」で不適合（逸脱・不適合番号：2013-D-005）となったことに関し、その調査記録を確認したところ、見いだされた溶出不良及び外観不良は、フィルムコート工程におけるコーティング剤噴霧の不均一さ及びフィルムコーティング装置の給気・排気温度の変動を原因とするものである旨、調査は結論している。

以上の不適合であった全ロット及びそれらの調査について照査（表2）を行った結果、いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめていると判定する。

表2 不適合であった全ロット及びそれらの調査についての照査結果

| ロット | 不適合規格 | 調査 | | 特記事項 |
|-----------|---------------------|---|--------------|--|
| | | 結論 | 照査結果 | |
| FC2013003 | 性状：黒色異物付着 | <ul style="list-style-type: none"> 製造環境由来の金属（SUS）。 他ロットへの影響なし。 | 調査は妥当なものである。 | 逸脱・不適合番号：2013-D-002 変更管理番号：2013-C-005~008 製造指図記録書：FC2013003MIR1 外観検査記録 TT 調査記録 SS CAPA 記録 RR |
| FC2013018 | 溶出性：溶出不良 性状：外観不良 | <ul style="list-style-type: none"> コーティング剤噴霧の不均一さ。 フィルムコーティング装置の給気・排気温度の変動。 他ロットへの影響なし | 調査は妥当なものである。 | 逸脱・不適合番号：2013-D-005 変更管理番号：2013-C-010~011 製造指図記録書：FC2013018MIR1 溶出試験記録 YY 外観検査記録 XX 調査記録 WW CAPA 記録 VV |

3. 原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果について

重要度 A 又は B の原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果について照査（表 3）を行った。重要度 A 又は B の原料及び資材は、原薬「スマイレ」10 ロット、添加剤「結晶セルロース」2 ロット、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」2 ロット、「ヒプロメロース」2 ロット、「ステアリン酸マグネシウム」2 ロット、PTP 包装資材「ポリプロピレンフィルム」4 ロット、「アルミニウム箔」4 ロット、瓶詰め包装資材「ポリエチレン瓶」3 ロット、「ポリプロピレンキャップ」3 ロット、「ラベル」4 管理単位及び「添付文書」4 管理単位であった。いずれの受入試験検査においても不適合となったものはなく、適合率に係る傾向は前回照査対象期間に引き続き管理状態であると判定する。

以上より、現時点において、当該製品の原料及び資材に係る現行の規格及び供給者は妥当であると判定する。

【解説：他製品と共通の原料及び資材に係る本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないものではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

表 3 原料及び資材の受入試験検査結果についての照査結果

| 原料又は資材の名称 | 重要度 ⁵⁾ | 供給者 | 新規供給者 | 不適合率 (%) | | 傾向 | 照査結果 | 特記事項 |
|--------------------|-------------------|-----|-------|-------------|-------------|------|-------------------|--|
| | | | | 前回 | 今回 | | | |
| 原薬「スマイレ」 | A | A社 | | 0 (0/10) | 0 (0/10) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| 結晶セルロース | A | B社 | ○ | 0 (0/2) | 0 (0/2) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | A | C社 | | 0 (0/2) | 0 (0/2) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| ヒプロメロース | A | D社 | | 0 (0/2) | 0 (0/2) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| ステアリン酸マグネシウム | A | E社 | | 0 (0/2) | 0 (0/2) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| 製造用水 ⁶⁾ | A | 自社 | | 0 | 0 | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果に関しては「11.2.2」を参照。 |
| ポリプロピレンフィルム | A | F社 | | 0 (0/4) | 0 (0/4) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| アルミニウム箔 | A | G社 | | 0 (0/4) | 0 (0/4) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| ポリエチレン瓶 | A | H社 | | 0 (0/3) | 0 (0/3) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |
| ポリプロピレンキャップ | A | I社 | | 0 (0/3) | 0 (0/3) | 管理状態 | 現行の規格及び供給者は妥当である。 | N/A |

⁵⁾ 原料及び資材の重要度の定義：A 製品品質に重大な影響を及ぼしうるもの；B A及びC以外のもの；C 製品品質に与える影響が軽微と考えられるもの。

⁶⁾ 製造用水は、ユーティリティ管理の一貫として管理される場合には、必ずしもここで原料として照査対象とする必要はない場合もある。

| | | | | | | | | |
|------|---|-----|---|-------------|------------|----------|---------------------------|---|
| ラベル | A | J社 | | 0 (0/4) | 0 (0/4) | 管理 状態 | 現行の規格及び 供給者は妥当で ある。 | N/A |
| 添付文書 | A | K2社 | ○ | 0* (0/4) | 0 (0/4) | 管理 状態 | 現行の規格及び 供給者は妥当で ある。 | *旧供給者K社から前 年に納入された添付文書 1単位に誤記載があった ことが本年明らかになり 、2013年より供給者が K2社に変更されている。 |

4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について

すべての重大な逸脱又は不適合⁷⁾、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について照査（表4）を行った。

重大な逸脱・不適合（レベル3）は、ロットFC2013018の「性状」及び「溶出性」不適合（逸脱・不適合番号：2013-D-005）の1件であったが、これに対しては是正処置が採られたばかりであり、現時点において特段の問題は発生していない。引き続き、注意深く監視する必要があると判定する。

その他いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、現時点において、それらの結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

表4 すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性についての照査結果

| 逸脱・不適合 番号 | 分類【試験検査結 果・手順・支援シス テム】 参照 | 内容 | 調査 | | CAPA | | 特記 事項 |
|--------------|-------------------------------------|---|-----------|----------|---|----------|----------|
| | | | 結論 | 照査 結果 | 内容 | 照査 結果 | |
| 2013-D-002 | 【試験検査結果】 ロット：FC201300 3 | 最終製品試験 不適合（性 状：黒色異物 付着） | 表2 | 表2 | ・異物検知用検査モニター及び カメラ検査機の更新。 ・変更時のバリデーション。 ・原料秤量室及び調製室の清浄 度管理の徹底のための手順 の変更。 ・作業開始前に製造設備・機器 の破損、汚れ等を確認する作 業の手順を新たに文書化。 ・容器の洗浄や保管管理の手順 について見直し。 ・当該ロット廃棄。 | 有効 | 表2 |
| 2013-D-005 | 【試験検査結果】 ロット：FC201301 8 | 最終製品試験 不適合（溶出 性：溶出不良、 性状：外観不 良） | 表2 | 表2 | ・スプレーノズル調整。 ・温度管理幅新規設定。 ・変更時のバリデーション。 ・バリデーション3ロットにつ いて計画外安定性モニタリ ング実施中。 ・当該ロット廃棄。 | 有効 | 表2 |
| 2013-D-010 | 【手順】 関連ロット： FC2013XXX | サンプルの交 叉汚染 | 人為的 過誤 | 適切 | ・サンプル容器を使い捨てるも のに変更。 | 有効 | N/A |
| 2013-D-013 | 【支援システム】 関連ロット： FC2013XXX-YYY | 製造用水の菌 汚染（細菌数 のアクション レベル超過） | 人為的 過誤 | 適切 | ・ルートの殺菌を実施。 ・フィルターの交換。 ・関連ロットの最終製品は微生 物限度試験に適合。 | 有効 | N/A |

7 「重大な逸脱又は不適合」の定義：・・・。

【試験検査結果の逸脱】

① 逸脱・不適合番号：2013-D-002

調査の結論は上述のとおりである。前回の照査においては、品質情報受領件数が多かった黒色異物付着の削減のための是正処置として、工程検査における付着異物等の排除率の向上を目的とした変更を行い、当該変更に係るバリデーションを行う必要があると判断されている。2013年9月、異物検知用検査モニター及びカメラ検査機を更新し、変更時のバリデーションを完了している。そのほかの是正処置及び予防措置として、原料秤量室及び調製室の清浄度管理を徹底することとしたほか、作業開始前に製造設備・機器の破損、汚れ等を確認する作業の手順を新たに文書化し、容器の洗浄や保管管理の手順について見直しを行い、これら新たな手順の運用を開始している。運用開始後においては、類似事例の再発を認めていないとしている。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

なお、黒色異物付着の再発が認められた場合には、金属の同定を詳細に行うとともに、範囲を原材料の前処理や供給者の製造及び品質管理状況まで拡大して原因究明調査を行うこと、金属異物の混入リスクを完全に排除できない場合には原料及び錠剤に対する金属検出器の導入についても検討することの必要性を指摘した。

② 逸脱・不適合番号：2013-D-005

調査の結論は上述のとおりである。製造部は、是正処置及び予防措置として、変更管理番号 2013-C-010 にてコーティング剤噴霧均一化のためのスプレーノズル調整及び変更管理番号 2013-C-011 にてフィルムコーティング装置の温度管理幅新規設定を起案し、これらの変更の管理の一環として、2013年10月9日に変更時のバリデーションを実施している。バリデーション3ロットの加速試験（40℃75%RH6か月間）においては、これまでのところ明確な品質変化が認められていない。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

【手順の逸脱】

① 逸脱・不適合番号：2013-D-010

調査の結論は上述のとおりである。試験グループは、是正処置及び予防措置として HPLC 用サンプル容器を使い捨てのものに変更した（変更管理番号 2013-C-010）。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

【支援システムの逸脱】

① 逸脱・不適合番号：2013-D-013

調査の結論は上述のとおりである。製造部は、是正処置及び予防措置としてルートの加熱殺菌及び製造用水ユースポイントのフィルターの撤去（変更管理番号 2013-C-013）を行った。当該ユースポイントから採取された製造用水はロット FC2013010 の造粒工程のみに使用されていた。製造用水の生菌数試験において検出された微生物等は、*Pseudomonas* 属の環境常在細菌の一種であり、病原性及び感染性が低いものであること、該当の造粒工程を経た顆粒は 80℃10 分間保持の乾燥工程に供され、当該乾燥工程後の水分活性は約 0.2%と菌の発育が困難なレベルになるこ

と、該当ロットの最終製品は微生物限度試験に適合であったことから、製品品質への影響はないと判断されている。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更について

【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないものではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

工程又は分析方法に対し実施したすべての変更について照査（表5）を行った結果、いずれの変更に関しても製品品質への影響についての評価、当局への対応その他の変更管理は適切なものであったと判定する。なお、重大な変更（レベル3）であるフィルムコーティング装置の CIP 追加については、評価継続中であり、次回照査において当該変更管理の適切性について確認する必要があると判定する。

表5 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更

| 変更管理番号 | 対象 | 変更内容 | レベル ⁸⁾ | 変更管理の内容 | 変更実施日 | 照査結果 | 特記事項 |
|------------|---------------------|-------------------------|-------------------|--|----------------|------|-------------------|
| 2012-C-015 | 原料「結晶セルローズ」保管容器 | ファイバードラムからプラスチックドラムに変更。 | 2 | 連続3ロットについて規格適合を確認済み。製品標準書、手順書等の変更及び教育訓練。 | 2013年 4月1日 | 適切 | SPEC-PHT -v4.0 |
| 2013-C-001 | スマレ錠 5mg「B」個装ケース | 有効期限捺印箇所変更。 | 2 | 変更時のバリデーション、連続3ロットについて規格適合を確認済み。製品標準書、手順書等の変更及び教育訓練。 | 2013年 4月6日 | 適切 | SPEC-PHT -v4.1 |
| 2013-C-002 | 製造ライン（造粒室） | 移設。 | 3 | 移設した流動層造粒機 MEQ-A20002 について、適格性評価を実施。コンカレントバリデーションで品質に問題がないことを確認した。 | 2013年 4月6日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-003 | XX | XX（EMA Type 1A 届出対応。） | 3 | 変更時のバリデーション。連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。 | 2013年 4月16日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-004 | 分析方法（溶出性） | JP 収載（16局一追）対応。 | 3 | 製品標準書の記載整備及び教育訓練。 | 2013年 5月8日 | 適切 | SPEC-PHT -v4.2 |
| 2013-C-005 | 異物検知用検査モニター及びカメラ検査機 | 更新。 | 2 | 適格性評価を実施し、要求仕様のとおり稼働することを確認。 | 2013年 9月8日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-006 | 原料秤量室及び調製室 | 清浄度管理の徹底のための手順の変更。 | 2 | 連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。 | 2013年 9月8日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-007 | 製造設備・機器 | 作業開始前に破損、汚れ等を確認す | 2 | 連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等新規策定及び教育訓 | 2013年 9月8日 | 適切 | N/A |

⁸⁾ 変更のレベルの定義：1・・・；2・・・；3・・・。

| | | | | | | | |
|------------|--------------|-------------------------|---|---|------------|--------------|---------------|
| | | る作業の手順を新たに文書化。 | | 練。 | | | |
| 2013-C-008 | 容器 | 洗浄や保管の手順について見直し。 | 2 | 連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。 | 2013年9月8日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-009 | 中間製品 | 保管期限延長を目的とした保管管理手順の見直し。 | 2 | 安定性試験(25℃60%RH)で6か月間安定であることを確認し、保管期限を3か月間から6か月間に変更。手順書等の改訂を実施。 | 2013年10月2日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-010 | フィルムコート工程 | スプレーノズル調整。 | 2 | 連続3ロットに関して再バリデーションを実施。定期外安定性モニタリング(加速条件によるものを含む。)実施。手順書等変更及び教育訓練。 | 2013年10月9日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-011 | フィルムコーティング装置 | 温度管理幅新規設定。 | 2 | 同上。 | 同上。 | 適切 | N/A |
| 2013-C-012 | フィルムコーティング装置 | CIPの追加。 | 3 | 適格性評価において要求仕様のおり稼働することを確認。洗浄バリデーション実施中。 | 未了。 | 次回照査において要確認。 | N/A |
| 2013-C-013 | 製品標準書 | 軽変届に伴う記載整備。 | 1 | 教育訓練。 | 2014年2月1日 | 適切 | SPEC-PHT-v5.0 |
| 2013-C-014 | 原料「結晶セルロース」 | 供給者変更。 | 2 | 新規供給者B社の適格性評価。 | 2014年3月1日 | 適切 | N/A |
| 2013-C-015 | 原料2保管容器 | 供給者変更に伴う材質変更。 | 2 | 連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。 | 未了。 | 次回照査において要確認。 | N/A |

6. 承認事項変更申請内容について

承認事項一部変更承認(申請)、軽微変更届受理、不承認その他当局の措置等の内容と当製造所の対応について照査(表6)を行った結果、スマレ錠5mg「A」の承認事項一部変更承認申請に対応する変更について次回照査において評価する必要があるが、現時点において、当局の措置等について当製造所は適切に対応しており、更に法令上対応すべき事項はないと判定する。

【解説：その他の当局の措置等として、Annual Review受領、法令通知改正、一斉監視指導での指摘、MF登録等についても、当該製品の品質との関連性等に応じ、当該項目において照査の対象とすることができる。】

表6 承認事項一部変更承認(申請)その他当局の措置等についての照査結果

| 当局 | 製販業者又は輸出先スポンサー 取決め参照 | 承認医薬品 承認番号等 | 一変承認(申請)、軽 変届受理、不承認そ の他当局の措置等 | 当製造所の対応 | 照査結果 | 参照 |
|-----|-------------------------|---------------------------------|---|---|---------------------------------|------------------------------|
| 厚労省 | A社 GQP#AA | スマレ錠5mg 「A」 承認番号AAA AA | 2012年10月1日、 JP収載(16局一追)。 2013年12月10日、 一変承認申請。 2014年2月10日、 A社はXXX及び YYYについて厚労省 より照会事項を受 理。 | 2013年5月8日、製品標 準書等を改訂(記載整備)。 2014年2月15日、A社は 当該指摘について当製造 所に伝達し、当製造所にお ける変更の必要性につ いて検討を要請。2014年2 月16日、当製造所GMP 会議は、当該要請につ いて審議し、VVV工程につ い | 適切(齟齬なし) 次回照査 において 要確認 | 変更管理番号： 2013-C-004 N/A |

| | | | | | | |
|------------------|------------------|---|---|--|-------------|-----------------------|
| | | | | て WWW の変更を行う必要があること、そのための変更時のバリデーションを行うこと、変更後連続 X ロットについて規格適合を確認することを決定。 | | |
| | | | 2014年2月1日、軽変届、同日受理。 | 2014年2月1日、当製造所 GMP 会議は、当該変更について審議し、当該変更が当製造所において実質的な変更を要するものではなく、製品標準書等の改訂（記載整備）のみを行う旨結論。同日変更実施。 | 適切 | 変更管理番号： 2013-C-013 |
| 厚労省 | B社 GQP#BB | スマイレ錠 5 mg 「B」 承認番号 BBB BB | 2012年10月1日、JP 収載(16局一追)。 | 2013年5月8日変更。 | 適切(齟齬なし) | 変更管理番号： 2013-C-004 |
| | | | 2012年12月20日、一変(有効期限捺印箇所の変更を含む。)承認申請。 2013年4月1日承認。 | 2012年11月8日、左記申請に先立ち、有効期限捺印箇所の変更に係る変更時のバリデーションを実施。 2013年4月6日変更。その後連続 X ロットについて規格適合を確認している。 | 適切(齟齬なし) | 変更管理番号： 2013-C-001 |
| | | | 2014年2月1日、軽変届、同日受理。 | 2014年2月1日、当製造所 GMP 会議は、当該変更について審議し、当該変更が当製造所において実質的な変更を要するものではなく、製品標準書等の改訂（記載整備）のみを行う旨結論。同日変更実施。 | 適切 | 変更管理番号： 2013-C-013 |
| EMA | 英国 C 社 CTR#CC | Sumire Tab. 5 mg 「C」 承認番号 CCC CC 輸出届 CCC | 2013年4月1日付けで XX の変更について Type 1A 届出 (Minor variation)。C 社は、14 日間を経過しても EMA の指示は何もなかったことから、取決め (CTR #CC) に基づき、4 月 15 日付けをもって当該変更を実行する旨正式連絡してきた。 | 当該変更に当たって XX に関して変更時のバリデーションを実施。 2013年4月16日、変更実施。その後連続 X ロットについて規格適合を確認している。 | 適切(齟齬なし) | 変更管理番号： 2013-C-003 |
| 韓国 MFDS | 韓国 D 社 CTR#DD | Sumire Tab. 5 mg 「D」 承認番号 DDD DD 輸出届 DD | 2014年3月18日、D 社はその最終包装品の有効期限を 36 か月間から 48 か月間に延長することに関して Pre-review/approval (一変に相当) を提出。審査中。 | 2014年1月、当初の予定どおり D 社での安定性試験が完了。 | 次回照査において要確認 | N/A |
| Health Canada | カナダ E 社 | Sumire Tab. 5 mg 「E」 承認番号 EEE EE 輸出届 EE | 2013年10月18日、造粒工程の変更(流動層造粒→攪拌造粒) に関して Notifiable changes level II を提出。 | 2013年5月、攪拌造粒機を用いた PV を実施。溶出性プロファイルが既存製剤と同等であることを確認。 | 次回照査において要確認 | N/A |

7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向について

【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないもの

ではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

照査対象期間中に完了し、又は実施途上にある製品及び中間製品（製剤バルク）の安定性モニタリングの結果及び途中経過並びにそれらの傾向について照査（表7）を行った。

ロット FC2012032（定期安定性モニタリング対象）の溶出性が3か月経過時及びそれ以降において不良となっているが、当該ロットは回収され、その調査において究明された原因は他ロットに波及しないものであることが確認され、前後のロットに問題はないことが確認されている。

以上より、現時点において、安定性モニタリングの結果には規格外値及び注意すべき傾向は認められないと判定する。

表7 照査対象期間中に完了し、又は実施途上にある安定性モニタリングの結果及び途中経過並びにそれらの傾向についての照査結果

製品

| ロット番号 目的 (理由) | 条件 | 項目 | 規格 | 開始時 | 3 か月経 過時 | 6 か月経 過時 | 9 か月経 過時 | 12 か月経 過時 | 18 か月経 過時 | 24 か月経 過時 | 36 か月経 過時 |
|---|--------------|------------------|-------------|--------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| FC 2010008 定期 | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | 92% | 93% | 91% | 93% | 92% | 91% | 91% | 93% |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 100.5% | 100.0% | 101.0% | 100.5% | 100.9% | 100.5% | 100.4% | 100.1% |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.06% | 0.06% | 0.06% | 0.06% | 0.05% | 0.06% | 0.07% | 0.06% |
| | | II | 0.9%以下 | 0.11% | 0.10% | 0.11% | 0.09% | 0.09% | 0.10% | 0.09% | |
| | | その他 | 各 0.2%以下 | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.06% | 0.06% | 0.05% | 0.07% | |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.35% | 0.35% | 0.35% | 0.37% | 0.37% | 0.34% | 0.35% | 0.38% | | |
| FC 2011022 定期 | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | 95% | 95% | 93% | 94% | 92% | 92% | 94% | 未実施 |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 100.9% | 100.0% | 99.8% | 100.2% | 100.1% | 100.0% | 100.4% | 未実施 |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.08% | 0.08% | 0.09% | 0.08% | 0.07% | 0.07% | 0.09% | 未実施 |
| | | II | 0.9%以下 | 0.09% | 0.09% | 0.10% | 0.10% | 0.10% | 0.09% | 0.10% | 未実施 |
| | | その他 | 各 0.2%以下 | 0.06% | 0.06% | 0.05% | 0.07% | 0.05% | 0.07% | 0.07% | 未実施 |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.39% | 0.35% | 0.35% | 0.33% | 0.36% | 0.35% | 0.40% | 未実施 | | |
| FC 2012031 定期外 (FC2012032 回収のため) | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | N/A | 96% | 92% | 93% | 93% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | N/A | 99.9% | 100.0% | 100.0% | 100.9% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | N/A | 0.09% | 0.08% | 0.09% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | II | 0.9%以下 | N/A | 0.09% | 0.07% | 0.08% | 0.09% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | その他 | 各 0.2%以下 | N/A | 0.07% | 0.06% | 0.06% | 0.06% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | N/A | 0.35% | 0.30% | 0.34% | 0.35% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| FC 2012032 定期 | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | 90% | 84% | 82% | 83% | 80% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 100.5% | 99.9% | 100.0% | 100.0% | 100.9% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.09% | 0.09% | 0.08% | 0.09% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | II | 0.9%以下 | 0.07% | 0.09% | 0.07% | 0.08% | 0.09% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | その他 | 各 0.2%以下 | 0.07% | 0.07% | 0.06% | 0.06% | 0.06% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.33% | 0.35% | 0.30% | 0.34% | 0.35% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| FC 2012033 定期外 (FC2012032 回収のため) | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | N/A | 96% | 92% | 93% | 93% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | N/A | 99.9% | 100.0% | 100.0% | 100.9% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | N/A | 0.09% | 0.08% | 0.09% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | II | 0.9%以下 | N/A | 0.09% | 0.07% | 0.08% | 0.09% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | その他 | 各 0.2%以下 | N/A | 0.07% | 0.06% | 0.06% | 0.06% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | N/A | 0.35% | 0.30% | 0.34% | 0.35% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| FC2013022 定期外 (中間 製品保管管理 手順見直し。) | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | 96% | 93% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 100.5% | 100.0% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.09% | 0.09% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | II | 0.9%以下 | 0.07% | 0.08% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | その他 | 各 0.2%以下 | 0.07% | 0.08% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|----------------|-------------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| FC 2013052 定期 | 25℃ 60%RH | 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.33% | 0.30% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | |
| | | 溶出性 | 80%以上 | 96% | 95% | 95% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 100.5% | 100.0% | 100.3% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.09% | 0.09% | 0.10% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 類縁物質 II (HPLC) | 0.9%以下 | 0.07% | 0.08% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| その他 | 各 0.2%以下 | 0.07% | 0.08% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.33% | 0.30% | 0.32% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| FC2012047 定期外（停電により3時間 工程停止） | 40℃ 75%RH | 溶出性 | 80%以上 | 90% | 93% | 91% | / | / | / | / | / | |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 99.9% | 100.0% | 100.0% | | | | | | |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.12% | 0.09% | 0.09% | | | | | | |
| | | 類縁物質 II (HPLC) | 0.9%以下 | 0.10% | 0.07% | 0.07% | | | | | | |
| | その他 | 各 0.2%以下 | 0.09% | 0.07% | 0.07% | | | | | | | |
| | 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.36% | 0.30% | 0.31% | | | | | | | |
| | 30℃ 65%RH | 溶出性 | 80%以上 | 93% | / | 93% | 未実施 | 未実施 | / | / | / | |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 99.9% | | 100.0% | 未実施 | 未実施 | | | | |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.06% | | 0.09% | 未実施 | 未実施 | | | | |
| | | 類縁物質 II (HPLC) | 0.9%以下 | 0.08% | | 0.09% | 未実施 | 未実施 | | | | |
| | その他 | 各 0.2%以下 | 0.06% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | | | | | | |
| | 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.34% | 0.33% | 未実施 | 未実施 | | | | | | |
| | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | 94% | 92% | 93% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | |
| 含量 | | 95.0-105.0% | 100.4% | 100.0% | 100.2% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| 類縁物質 I (HPLC) | | 0.3%以下 | 0.11% | 0.10% | 0.10% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| 類縁物質 II (HPLC) | | 0.9%以下 | 0.09% | 0.09% | 0.10% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| その他 | | 各 0.2%以下 | 0.08% | 0.07% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.35% | 0.33% | 0.35% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | | |
| FC2013054 定期外（工程変更：スプレーノズル調整・フィルムコーティング装置温度管理幅新規設定。） | 40℃ 75%RH | 溶出性 | 80%以上 | 93% | 94% | 93% | / | / | / | / | / | |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 101.2% | 100.0% | 100.0% | | | | | | |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.05% | 0.05% | 0.06% | | | | | | |
| | | 類縁物質 II (HPLC) | 0.9%以下 | 0.07% | 0.06% | 0.06% | | | | | | |
| | その他 | 各 0.2%以下 | 0.07% | 0.07% | 0.06% | | | | | | | |
| | 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.38% | 0.38% | 0.37% | | | | | | | |
| | 25℃ 60%RH | 溶出性 | 80%以上 | 95% | 95% | 95% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | |
| | | 含量 | 95.0-105.0% | 101.2% | 100.0% | 100.5% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | |
| | | 類縁物質 I (HPLC) | 0.3%以下 | 0.05% | 0.05% | 0.06% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | |
| 類縁物質 II (HPLC) | | 0.9%以下 | 0.07% | 0.07% | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| その他 | | 各 0.2%以下 | 0.07% | 0.06% | 0.06% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | |
| 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.38% | 0.38% | 0.38% | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | 未実施 | | | |

中間製品

| ロット番号 目的 (理由) | 条件 | 項目 | 規格 | 開始時 | 12 か月経 過時 | 24 か月経 過時 | 36 か月経 過時 |
|---|--------------|-----------|-------------|--------|--------------|--------------|--------------|
| FC2013022 定期外 (中間 製品保管管理 手順見直し。) | 25℃ 60%RH | 含量 | 95.0-105.0% | 100.5% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 類縁物質 I | 0.3%以下 | 0.09% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | (HPLC) II | 0.9%以下 | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | その他 | 各 0.2%以下 | 0.07% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |
| | | 総類縁物質 | 1.2%以下 | 0.33% | 未実施 | 未実施 | 未実施 |

8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査について

すべての返品事例、品質情報及び回収ロット、それらの原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について照査を行った結果、現時点において、注意すべき傾向は認められず、いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、それらの結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

8.1 返品

すべての返品事例、その原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について照査（表 8）を行った結果、注意すべき傾向は認められず、それについての調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置に係る判断は適切なものであったと判定する。

表 8 返品及びその原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性についての照査結果

| 返品のあった製品に係るロット番号 | 返品数 | 返品理由 | 調査 | | CAPA | | 特記事項 |
|------------------|------|----------|--------|------|---------------------|------|--|
| | | | 結論 | 照査結果 | 内容 | 照査結果 | |
| 2012006 | 100錠 | 外観（錠剤汚損） | 使用者要因。 | 適切 | CAPAの必要性なしと判断されている。 | N/A | 返品記録：2013-R RC-001 調査報告書：2013-RIV-001 |

8.2 品質情報

すべての品質情報、その原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について照査（表 9）を行った結果、注意すべき傾向は認められず、いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、それらの結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

【解説：いわゆる苦情の処理のほか、外国当局から Rapid alert system を通じて提供された情報について当局から照会があった場合における対応等についても、当該製品の品質との関連性に応じ、当該項目において照査の対象とすることができる。】

表 9 品質情報及びその原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性についての照査結果

| 分類 | 品質情報の内容 | レベル | 調査 | | CAPA | | 特記事項 |
|------|-------------------------|-----|---|------|--|------|---------------------|
| | | | 結論 | 照査結果 | 内容 | 照査結果 | |
| 製剤外観 | コーティング不良（ロット FC2013017） | 1 | 溶出不良及び外観不良（逸脱・不適合番号 2013-D-005）のため出荷不可・廃棄とされたロット FC2013018 の直前のロットであり、当該ロット不適合と同様の原因によるものと推定されている。情報提供者と連 | 適切 | 2013-D-005 に対する CAPA（変更管理番号 2013-C-010 及び 011）により対応済と判断されている。なお、ロット FC2013017 の参考品は、溶出性を含む全規格に適合したため、回収については不要と判断している。 | N/A | 品質情報記録：2013-CPL-001 |

| | | | | | | | |
|------|----------|---|--|----|--|-----|-----------------------|
| | | | 絡をとり、調査結果を説明している。 | | | | |
| 一次包装 | PTP のカール | 2 | 製造品質の異常によるものではなく、ポリプロピレンの設計品質の許容範囲内の現象であり、製品の品質に影響はないものと判断されている。情報提供者と連絡をとり、調査結果を説明している。 | 適切 | 特段の CAPA を必要とするものではないと判断している。 | N/A | 品質情報記録 : 2013-CPL-002 |
| 二次包装 | ケースのつぶれ | 1 | 輸送時(製造販売業者が委託した物流業者による)の不適切な取扱いに起因するものであり、製造工程を原因とするものではないと結論している。 | 適切 | 製造販売業者により適切な改善処置が採られており、当製造所として特典の CAPA を必要とするものではないと判断している。 | N/A | 品質情報記録 : 2013-CPL-003 |

8.3 回収

すべての回収ロット、その原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について照査(表10)を行った結果、注意すべき傾向は認められず、いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、それらの結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

表10 回収及びその原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性についての照査結果

| 回収ロット番号 | 回収理由 | 調査 | | CAPA | | 特記事項 |
|--|-------------------------------|---|------|---|------|---|
| | | 結論 | 照査結果 | 内容 | 照査結果 | |
| FC2012032 | 承認規格不適合(安定性モニタリング3か月経過時溶出不良。) | 当該ロットの製造指図記録その他関連記録を再精査したが原因はXXXであることが判明し、他ロットには波及しないことが確認されている。前後30ロットの参考品の溶出性に異常はないが、当該ロットの参考品の溶出性は不良となることを確認し、当該ロットについて回収が必要と判断している。 | 適切 | 当該ロット溶出不良判明後に出荷可否決定に供された30ロットについて、サンプル数を増やした溶出試験を実施し、異常は見られないことを確認している。さらに前後1ロットずつについて計画外の安定性モニタリングを実施中であり、これまでのところ異常は見られないことを確認している。 | 有効 | 当局への報告書 : 2013-RCN-101~104 医療機関等への連絡書 : 2013-RCR-101~103 |
| FC2012015 FC2012016 FC2012017 FC2012018 FC2012019 FC2012020 | 表示違反(添加剤に係る表示事項の誤記載。) | 供給者K社に対し緊急臨時実地監査を行い、K社の過失を原因とするものであったことが明らかにされている。参考品として保管されていた保存品の調査を行ったところ、他のロットの表示には問題がなかったことを確認している。 | 適切 | 新たな供給者としてK2社に対し実地監査を行い、適格性を確認して2013年から同社に供給者を変更している。 | 有効 | 当局への報告書 : 2013-RCN-201~209 医療機関等への連絡書 : 2013-RCR-201~207 |

9. 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性について

【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないものではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

従前に是正処置を実施した工程及び装置（4. に掲げるものを除く。）に関して、当該処置の適切性について照査（表 1 1）を行った結果、現時点において、注意すべき傾向は認められず、未照査であった是正処置その他従前に実施された是正処置は引き続き有効なものであったと判定する。

表 1 1 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性についての照査結果

| 従前に実施した是正処置及びその原因【照査済・未実施】 | 照査結果 | 特記事項 |
|--|------|---|
| 自動計数機の導入及び管理手順の変更 (原因：添付文書員数不整合)【照査未実施】 | 有効 | 逸脱・不適合番号：2012-D-005 変更管理番号：2012-C-004 変更時のバリデーション報告書：2013-V-018 |

10. 市販後コミットメントについて

当該照査対象製品に係る医薬品に関する市販後コミットメントについて照査（表 1 2）を行った結果、スマイレ錠 5 mg 「A」及びスマイレ錠 5 mg 「B」の一部変更承認時における誓約事項（長期安定性試験）及び GMP 適合性調査での指摘事項に対する回答並びに Sumire Tab. 5 mg 「C」の承認時に誓約した事項（EP 条件での重金属試験の追加）への対応について次回照査において評価する必要がある。特に GMP 適合性調査での指摘事項に対する回答の内容については速やかに実施完了させる必要があると判定する。

そのほかの市販後コミットメントについては、現時点において当製造所は適切に対応していると判定する。

表 1 2 市販後コミットメントについての照査結果

| 承認当局 | 製販業者 取決め参照 | 承認医薬品 承認番号等 | 市販後コミットメントの内容 | 当製造所の対応 | 照査結果 | 特記事項 |
|------|------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| 厚労省 | A 社 GQP#AA | スマイレ錠 5 mg 「A」 承認番号 AAAAA | 2010 年 5 月承認時 誓約：コンカレント バリデーション | 2013 年 5 月 10 日に 結果を当局へ報告。 | 適切 | コンカレント バリデーション 報告書： XXX |
| | | | 2012 年 1 月一変承認時 誓約：長期安定性 試験 | 実施継続中。 | 次回照査において要 確認 | 長期安定性試験 報告書： XXX |
| | | | 2011 年 12 月 GMP 適合性調査での指 摘事項に対する回 答（改善計画）。 | 一部未対応。 | 次回照査において要 確認 | 改善計画： XXX |
| 厚労省 | B 社 GQP#BB | スマイレ錠 5 mg 「B」 承認番号 BBBBB | 2010 年 5 月承認時 誓約：コンカレント バリデーション | 2013 年 5 月 10 日に 結果を当局へ報告。 | 適切 | コンカレント バリデーション 報告書： XXX |
| | | | 2012 年 1 月一変承認時 誓約：長期安定性 試験 | 実施継続中。 | 次回照査において要 確認 | 長期安定性試験 報告書： XXX |
| | | | 2011 年 12 月 GMP 適合性調査での指 摘事項に対する回 答（改善計画）。 | 一部未対応。 | 次回照査において要 確認 | 改善計画： XXX |
| EMA | 英国 C 社 CTR#CC | Sumire Tab. 5 mg 「C」 承認番号 CCCCC | 2012 年 12 月承認時 誓約：EP 条件での | EP 条件での試験実 施のための申請書類 | 次回照査において要 | N/A |

| | | | | | | |
|---------------|---------------|---|-----------|--------------------------------|----|-----|
| | | 輸出届 CCC | 重金属試験の追加。 | への規格・試験方法の追加、手順書及び COA 様式の変更等。 | 確認 | |
| 韓国 MFDS | 韓国 D 社 CTR#DD | Sumire Tab. 5 mg 「D」 承認番号 DDDDD 輸出届 DDD | N/A | N/A | 適切 | N/A |
| Health Canada | カナダ E 社 | Sumire Tab. 5 mg 「E」 承認番号 EEEEE 輸出届 EEE | N/A | N/A | 適切 | N/A |

11. 関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況

【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないものではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

関連する装置及びユーティリティの日常・定期点検及び適格性評価の状況について照査した結果、関連する装置及びユーティリティの日常・定期点検結果に注意すべき傾向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。

11.1 関連する装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況

主な⁹⁾関連装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況について照査（表 13）を行った結果、関連する装置の日常・定期点検結果に注意すべき傾向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。なお、錠剤自動外観検査機 MEQ-A20005 の系外排出比率低下及び PTP 包装ライン MEQ-A20006 の系外排出比率上昇については次回照査においても引き続き確認を行う必要があると判定する。

表 13 主な関連する装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果

| 関連する装置 | 日常・定期点検 | | | | 適格性評価 | | | 特記事項 |
|------------------------|---------|--|------|-----------------------|--------|------------------------------------|------|-------------------|
| | 計画頻度 | 実施状況 | 傾向 | 照査結果 | 当期実施予定 | 実施状況 | 照査結果 | |
| 混合機 MEQ-A20001 | 使用前後 | 計画どおり実施され、異常なし。 | 管理状態 | 適切 | 有 | 予定どおり実施され、適格であった。 | 適切 | N/A |
| 流動層造粒機 MEQ-A20002 | 使用前後 | 計画どおり実施され、異常なし。 | 管理状態 | 適切 | 無 | 変更（移設）時のバリデーションとして予定外で実施され、適格であった。 | 適切 | 変更管理番号：2013-C-002 |
| 打錠機 MEQ-A20003 | 使用前後 | 計画どおり実施され、異常なし。 | 管理状態 | 脚注 ¹⁰⁾ 参照。 | 無 | N/A | N/A | N/A |
| フィルムコーティング機 MEQ-A20004 | 使用前後 | スプレーノズル ¹¹⁾ の調整に起因する逸脱が発生したが、装置に異常は | 管理状態 | 適切 | 無 | N/A | N/A | N/A |

⁹ 関連装置のうち、当該照査において対象とすべきものの選別方法については XXX を参照。

¹⁰ 溶出不良が認められたロット FC2013018 素錠の一部のエッジ部に、管理の範囲内ではあるが大きめのバリが認められていた。打錠機 MEQ-A20003 の杵臼の累計ショット数は 100～200 万であり、杵臼の摩耗が懸念されるため、今後の日常点検において摩耗状態を特に注視するよう指示した。

¹¹ 是正処置及び予防措置を検討するためにノズル予備品が調達され、部品リストに掲載されている。

| | | | | | | | | |
|---------------------------|--------------|--------------------------------|----------|---------------------------|-----|--|-----|----------------------------|
| 錠剤自動外観検査機 MEQ-A20005 | 使用前後 | ない。 計画どおり 実施され、異 常なし。 | 管理 状態 | 脚注 ⁽¹²⁾ 参照。 | 無 | 異物検知検査モニター及びカメラ検査機について変更(更新)時のバリデーションとして予定外で実施され、適格であった。 | 適切 | 変更管理 番号: 201 3-C-005 |
| 錠剤自動外観検査機 MEQ-A20005-2 | 使用前後 (予定) | N/A | N/A | N/A | N/A | 新規導入され、翌年度より使用が見込まれる装置であり、IQ及びOQは計画どおり実施されており、PQは翌年度に実施予定とされている。 | 適切 | 脚注参照 (13)。 |
| PTP包装ライン MEQ-A20006 | 使用前後 | 計画どおり 実施され、異 常なし。 | 管理 状態 | 脚注 ⁽¹⁴⁾ 参照。 | 無 | N/A | N/A | N/A |
| 瓶詰包装ライン MEQ-A20007 | 使用前後 | 計画どおり 実施され、異 常なし。 | 管理 状態 | 適切 | 無 | N/A | N/A | N/A |
| 溶出試験器 AEQ-QC0001 | 使用前後 | 計画どおり 実施され、異 常なし。 | 管理 状態 | 適切 | 無 | N/A | N/A | N/A |
| HPLC AEQ-QC0002 | 使用前後 | 計画どおり 実施され、異 常なし。 | 管理 状態 | 適切 | 無 | N/A | 適切 | N/A |

11.2 関連するユーティリティの日常・定期点検及び適格性評価の状況

11.2.1 関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況

関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況について照査(表14)を行った結果、当該設備の日常・定期点検結果に注意すべき傾向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。

【解説：環境モニタリング結果(粒子数、微生物数(浮遊・落下・人壁付着)、気流等)についても、当該製品の品質との関連性に応じ、当該項目において照査の対象とすることができる。】

表14 関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果

| 関連する空調設備 | 日常・定期点検 | | | | 適格性評価 | | | 特記 事項 |
|----------|----------|------|----|----------|----------|------|----------|----------|
| | 計画 頻度 | 実施状況 | 傾向 | 照査 結果 | 計画 頻度 | 実施状況 | 照査 結果 | |

¹² 錠剤自動外観検査機 MEQ-A20005 から系外排出される錠剤の割合が経時的に低下していることから、ランプに劣化等がないか詳細に点検するよう指示したが、特に異常は認められなかった。

¹³ IQ 実施計画書・報告書(文書番号: R2013 IQ-MEQ-A20005-2)、OQ 実施計画書・報告書(文書番号: R2013 OQ-MEQ-A20005-2)、PQ 実施計画書(R2013 PQ-MEQ-A20005-2)。

¹⁴ ウェイトチェッカー(PTPシート10枚束)で系外排出されるものの割合が経時的に上昇していることから、センサーに劣化等がないか詳細に点検するよう指示したが、特に異常は認められなかった。

| | | | | | | | | |
|------------------------|----|------------------------|----------|----|----|---------------------------------------|----|-----|
| A2棟1階第1系統 A2-1-H001 | 毎日 | 脚注 ⁽¹⁵⁾ 参照。 | 管理 状態 | 適切 | X年 | 脚注 ⁽¹⁵⁾ 参照。 | 適切 | N/A |
| A2棟1階第2系統 A2-1-H002 | 毎日 | 計画どおり実施 され異常なし。 | 管理 状態 | 適切 | X年 | 照査対象期間 は計画年度で はなく、実施さ れていない。 | 適切 | N/A |
| A2棟2階第1系統 A2-2-H001 | 毎日 | 計画どおり実施 され、異常なし。 | 管理 状態 | 適切 | X年 | 照査対象期間 は計画年度で はなく、実施さ れていない。 | 適切 | N/A |
| A2棟2階第2系統 A2-2-H002 | 毎日 | 計画どおり実施 され、異常なし。 | 管理 状態 | 適切 | X年 | 照査対象期間 は計画年度で はなく、実施さ れていない。 | 適切 | N/A |

11.2.2 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況

製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況（別紙3：27頁）について照査（表15）を行った結果、当該システムの日常・定期点検結果に注意すべき傾向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。なお、導電率及びTOCに、管理の範囲内ではあるが増加傾向が見られることから、今後の日常・定期点検において引き続き注視し、次回の照査において改めて確認する必要があると判定する。

【解説：製造用水供給システムが機能した結果である水質管理項目（導電率、TOC、生菌数等）についても、当該製品の品質との関連性に応じ、当該項目において照査の対象とすることができる。】

表15 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果

| 関連する製造用水 供給システム | 日常・定期点検 | | | | 適格性評価 | | | 特記 事項 |
|---|----------|--|----------|----------|----------|------|----------|----------|
| | 計画 頻度 | 実施状況 | 傾向 | 照査 結果 | 計画 頻度 | 実施状況 | 照査 結果 | |
| A2棟常水処理・精 製水製造供給シス テム A2-PW001 | 毎日 | 計画どおり実施 され、異常なし。 4月10日にUV ランプ1・2交換。 | 管理 状態 | 適切 | 毎年 | 適格。 | 適切 | N/A |

11.2.3 関連するその他のユーティリティの日常・定期点検及び適格性評価の状況

関連するその他のユーティリティとして圧縮空気装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況について照査（表16）を行った結果、当該装置の日常・定期点検結果に注意すべき傾向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。

¹⁵ 前回の中性能及びHEPAフィルター交換（2009年）以降安定していたA2-1-H001系統の作業室の塵埃数が2013年になって増加傾向となったため、定期点検時に合わせて中性能フィルターを交換（適格性評価も実施）し、日常点検において塵埃数を確認することとするといった是正処置を採っている。以降の日常点検において塵埃数は1,000程度に低下していることから、当該是正処置は有効なものであったと判定する。