

Table des matières

Liste des enseignants.....	2
Remerciements	4
Table des illustrations.....	8
Glossaire	9
Sigles et abréviations.....	10
Introduction.....	11
1. La culture japonaise et ses implications sur le marché pharmaceutique	12
1.1. Géographie du Japon	12
1.2. Les éléments naturels	13
1.3. La population	14
1.4. L'histoire	14
1.5. L'écriture	17
1.6. Organisation dans la société, dans l'entreprise	18
1.7. La relation client/fournisseur	18
1.8. La société	20
1.9. Propreté/hygiène et santé	20
1.10. La qualité.....	20
1.11. Le système de Santé Japonais.....	21
1.11.1. Autorité de santé	21
1.11.2. L'Assurance Santé.....	22
1.11.3. L'agence des médicaments et dispositifs médicaux PMDA.....	23
1.11.4. Le système pharmaceutique japonais.....	24
1.11.5. La Pharmacopée Japonaise.....	25
2. La mise en place d'une nouvelle ligne d'inspection pour le marché japonais	26
2.1. Objectifs	26
2.2. Le process de production des produits injectables / préparations parentérales	27
2.2.1. Les étapes de la production d'injectables	28
2.3. Le process de mirage pour le Japon.....	31
2.3.1. Ligne de mirage initiale.....	31
2.3.2. Ligne de mirage actuelle.....	33
2.3.3. L'habillage Japon classique	40
2.3.4. L'habillage pour la nouvelle zone de mirage	40
2.3. Le Change Control / La maîtrise des changements.....	42

2.4.	La qualification	43
2.4.1.	Le cahier des charges de la ligne	44
2.4.2.	La Design Qualification	44
2.4.3.	Les FAT (Factory Acceptance Tests).....	44
2.4.4.	L'installation des équipements.....	45
2.4.5.	Les qualifications	45
2.5.	Autres impacts liés au changement	55
2.5.1.	Le personnel	55
2.5.2.	La documentation.....	56
Conclusion		58
Bibliographie.....		59

Table des illustrations

Figure 1 : carte du Japon

Figure 2 : Bodai-Daruma

Figure 3 : logo du Ministère de la Santé, du Travail et du Bien être

Figure 4 : schéma d'une seringue injectable

Figure 5 : process de conditionnement

Figure 6 : schéma de la ligne de mirage initiale

Figure 7: schéma de la ligne de mirage actuelle

Figure 8 : nouvelle ligne de mirage : étagère dynamique et dénesteur

Figure 9 : nouvelle ligne de mirage : mireuse automatique et aiguilleur

Figure 10 : nouvelle ligne de mirage : convoyeurs et mireuses semi-automatiques

Figure 11 : nouvelle ligne de mirage : peigneurs automatiques

Figure 12 : logigramme du process de mirage

Figure 13 : habillage Japon « classique »

Figure 14 : nouvel habillage Japon

Figure 15 : schéma du sas d'entrée de la zone de mirage

Figure 16 : douche à air

Figure 17 : nouvelle ligne de mirage : convoyeurs

Glossaire

Défauthèque : bibliothèque de l'ensemble des défauts recherchés par les opérateurs, mise à jour régulièrement

Nest : support de seringues, comportant 100 ou 160 alvéoles

Peigne : support permettant le maintien des seringues dans les tubs en évitant les frictions.

Rigid Needle Shield : système de protection rigide de l'aiguille en élastomère, permettant de garantir la stérilité du produit

Tub : boîte permettant le stockage des seringues en vrac, en nests ou en peigne

Sigles et abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

AQ: Assurance Qualité

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CQ : Contrôle Qualité

DQ: Design Qualification

FAT: Factory Acceptance Test

FDA: Food and Drugs Administration

MHLW: Ministry of Health Labour and Wealthy

MSA: Mutuelle Sociale Agricole

PAL: Pharmaceutical Affairs Law

PE: Protocole d'Essai

PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PMRJ: Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan

PSO: Produit Semi-Ouvré

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

RNS: Rigid Needle Shield

SAT: Site Acceptance Test

Introduction

L'industrie pharmaceutique est soumise à un constant besoin d'amélioration de la qualité des médicaments fabriqués. Cette qualité est garantie par la démonstration de la fiabilité, de la robustesse des procédés et équipements utilisés pour la production. L'industrie pharmaceutique est également par définition une industrie, la notion de productivité est donc à prendre en compte lors de chaque modification. Dans ce cadre de l'amélioration continue des procédés, une nouvelle ligne d'inspection a été créée pour les seringues injectables à destination du marché Japonais. Les objectifs de cette ligne sont de garantir une qualité des médicaments fabriqués supérieure à celle existant dans le process précédent, ainsi que l'augmentation de la productivité de la ligne pour une réactivité accrue à la demande des marchés et éviter des ruptures de stocks préjudiciables pour le patient. Cette qualification s'inscrit également dans le contexte d'un arrêt de production, ce qui nécessitait un démarrage de la nouvelle unité dans des délais courts, afin d'éviter une rupture dans l'approvisionnement du marché.

Nous allons dans un premier temps détailler les exigences du marché pharmaceutique japonais, en mettant en évidence l'impact de l'histoire du pays et de sa culture sur ce domaine, ainsi que son système de santé. Dans un second temps, nous mettrons en évidence les solutions mises en place pour solutionner les demandes des autorités, grâce à la mise en place de la ligne, la qualification des équipements et la validation du process dans son ensemble.

1. La culture japonaise et ses implications sur le marché pharmaceutique

Le Japon est un pays particulier, conjuguant les traditions centenaires aux nouvelles technologies. Ce mélange explique en cela un attachement à des valeurs que les occidentaux peuvent avoir des difficultés à comprendre, qui côtoie une avance mondiale sur de nombreux domaines tels que la robotique.

1.1. Géographie du Japon

Le Japon est un pays insulaire de 377930 km² [1,2] composé de plus de 3900 îles [3] (qui selon la légende locale, sont toutes nées des larmes d'une déesse), dont les 4 principales sont Hokkaido, Honshu, Shikoku et Kyushu [4]. Seules 430 îles sont habitées. Pour comparaison, cette superficie est inférieure à celle de la France (551520km²[5]) mais supérieure à celle de l'Italie (301336km²[6]). La disposition des îles s'étend sur une zone comprise entre la Russie (proche des îles Kouriles qui sont un point de discorde entre ces 2 pays) et Taïwan. Les 4 îles principales représentent 98% de la superficie totale du Japon. Le pays compte 6 chaînes de montagne ainsi que 260 volcans, dont une centaine classés comme « actifs », comme le plus haut et le plus célèbre, le mont Fuji (3776m) [7].



Figure 1 : carte du Japon d'après https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/maps/maptemplate_ja.html

L'essentiel du territoire étant très montagneux et volcanique, la majorité de la population est regroupée dans les quelques plaines permettant l'implantation d'habitations, mais aussi d'usines et d'exploitations agricoles [3]. La surface cultivable représente moins de 20% du territoire.

La plus importante de ces plaines est le Kanto, où se trouve Tokyo. L'agglomération de Tokyo s'étend sur l'ensemble du Kanto et 30 millions de personnes vivent sur cette portion congrue de territoire [3].

70% de la population vit en milieu urbain. La densité moyenne est de 339 habitants/km². Ramenée à la surface habitable, elle atteint 1523 habitants/km². En comparaison, la densité moyenne en France est égale à 114 habitants/km². L'espérance de vie au Japon est la plus élevée au monde (85,5 ans pour les femmes et 78,7 ans pour les hommes) contre respectivement 84,8 et 78,2 en France. Cependant, le taux de natalité est très faible : 7,8 pour 1000 habitants, contre un taux supérieur à 12 pour 1000 habitants en France (ce qui correspond à 2,01 enfants par femme) [8 ; 9]

Un aspect important de la géographie japonaise est son isolement de par sa nature insulaire et son éloignement des pays voisins (177 km des côtes coréennes et 800 km des côtes chinoises), ce qui a eu un retentissement très fort sur l'histoire et la culture du pays.

1.2. Les éléments naturels

Le Japon est un pays soumis aux nombreuses contraintes naturelles que sont le volcanisme, les typhons, les séismes et les tsunamis. En effet, il est situé au niveau de la jonction entre 4 plaques tectoniques : Pacifique, Nord-américaine, des Philippines et Eurasiatique. Cette position explique le nombre important de séismes de forte magnitude qui secouent régulièrement le pays. Le dernier en date survenu en mars 2011, de magnitude 9, a provoqué peu de dégâts par lui-même, les constructions japonaises étant conçues avec des normes antisismiques parmi les plus exigeantes au monde, mais a déclenché un tsunami qui a tout dévasté sur son passage.

Les séismes se produisent au niveau des limites entre plusieurs plaques tectoniques. Plus de 5000 séismes se produisent chaque année, le plus souvent au niveau des côtes Pacifique, et jusqu'à 1000 à 3000 mètres de profondeur.

De nombreux dispositifs ont été mis en place pour limiter les dégâts dus à ces secousses sismiques : réalisation de constructions selon des normes antisismiques, coupure automatique de la distribution du gaz de ville, installation de mécanisme sécurisé d'extinction pour les chaudières à mazout, séances régulières d'informations sur la conduite à tenir en cas de séismes, simulation avec la population et les secouristes, chaque foyer doit avoir un kit de survie, contrôle régulier dans les hôtels des installations de sécurité et des procédures d'évacuation.

Lorsque les séismes ont lieu au niveau des fonds marins, ils peuvent engendrer une grande vague de fond déferlant sur les côtes et ravageant tout sur son passage appelée tsunami. Cette vague est souvent plus dévastatrice que le séisme lui-même.

- Exemples de tsunamis importants :
 - En 1993, à la suite d'un tremblement de terre d'une magnitude de 7,8 sur l'échelle de Richter, un tsunami a submergé l'île d'Okujiri (4600 habitants), rasant la majorité des habitations et faisant plus de 200 morts.
 - Plus récemment, en 2011, un séisme d'une magnitude 9 sur l'échelle ouverte de Richter a provoqué un tsunami qui a dévasté des centaines de kilomètres de côtes et fait des milliers de morts.

Le pays est également soumis aux typhons, à la période de la mousson (entre juin et septembre) et à d'importantes chutes de neige en hiver. La population japonaise est donc habituée aux colères de la Terre et s'en est accommodée au cours des années.

1.3. La population

La population japonaise est de 127,4 millions [2] de personnes. La répartition de la population est très hétérogène. La majorité est installée sur les côtes, au niveau des zones habitables. Le pays est divisé en 47 préfectures (équivalent aux régions en France) [1].

1.4. L'histoire [6-11]

L'histoire du Japon est divisée en plusieurs périodes majeures qui ont chaque fois modifié l'organisation et les mentalités du peuple. Nous allons présenter ici les étapes marquantes de l'histoire japonaise, ayant contribué à la situation et aux mentalités actuelles.

➤ Origine

Les premiers occupants du Japon ont profité d'une ère glaciaire, entraînant un abaissement du niveau des mers et permettant ainsi un accès facile aux îles.

➤ Ere Jômon (Jômon-Jidai) (-10000/-300 av. J.-C.)

Le début de cette période est défini par la datation d'anciennes poteries (*Jômon-shikidoki*), dont la technique d'ornement (*mon*), par pression sur leur surface de cordes (*Jô*) enroulées sur un bâtonnet, a donné le nom à cette ère. Lors de cette ère, ce sont des groupes de chasseurs-cueilleurs qui peuplaient le pays.

➤ Ere Yayoi (-300 / 300)

Cette période marque le début de la sédentarisation des japonais, par l'introduction de la riziculture dans le pays, certainement par des immigrants provenant du continent.

➤ Ere Kofun (300-710)

C'est lors de cette période que l'écriture chinoise est adoptée comme écriture officielle. Vers le VI^{ème} siècle, le bouddhisme a également fait son entrée à la cour du clan dominant (Yamato). Au cours de cette ère, le régent Shotoku a promulgué la *Constitution des 17 articles*, qui reprend des préceptes issus du bouddhisme et du confucianisme.

➤ Ere Nara (710-794)

Du nom de la capitale de l'époque. Cette période a vu l'implantation d'un système administratif issu du modèle du voisin chinois. Ce système impérial centralisé impose de lourds impôts, mais aussi de lourdes contraintes organisationnelles. Les arts et la culture connaîtront également une forte expansion lors de cette période, ainsi que les sectes bouddhiques.

➤ Ere Heian (794-1185)

La capitale est encore déplacée, afin de diminuer l'influence des sectes bouddhiques sur la cour impériale. Heian deviendra la ville de Kyoto. Lors de cette époque, le système de gestion centralisée instauré lors de l'ère précédente est mis à mal. Le pouvoir est redistribué à des aristocrates, qui peuvent ainsi s'enrichir et obtenir un fort pouvoir. L'influence chinoise a beaucoup diminué, les relations entre les deux pays se sont tendues, et le gouvernement japonais a interdit les voyages en Chine. L'écriture s'est développée à la manière japonaise lors de cette époque.

➤ **Ere Kamakura (1185-1333)**

Le nom de cette période provient de la ville où le gouvernement militaire s'est installé. Durant cette époque, comparable à l'époque féodale en Europe, l'empereur est cantonné au rôle de symbole, n'ayant aucun pouvoir décisionnaire. Vers la fin de cette période, le commerce avec la Chine a repris.

➤ **Ere Muromachi (1333-1568)**

Lors de cette période (qui tire son nom de la région de Kyoto où se situe le palais), le pouvoir central se délite de plus en plus. Les propriétaires terriens deviennent les vrais détenteurs de la force économique et politique.

➤ **Ere Momoyama (1568-1600)**

Cette courte période, durant laquelle le Japon est dirigé par des dictateurs, a permis le début de la réunification du pays. C'est lors de cette période que l'interdiction du port d'armes pour tous les non-samouraïs est instaurée. Cette législation sur les armes est l'ancêtre de la stricte réglementation toujours en vigueur dans le pays.

➤ **Ere Edo (1600-1868)**

Une des périodes majeure de l'histoire japonaise. La capitale devient Edo (la future Tokyo). L'empereur donne le pouvoir à un shogun, qui organise la population en différentes catégories. Chaque catégorie a un rôle bien défini, qu'elle respecte docilement. Cet état d'esprit d'acceptation de sa position dans la société est encore fortement présent dans la population japonaise actuelle. Le pays se renferme sur lui-même pendant toute la période, en interdisant en 1636 tout voyage des japonais à l'étranger, et en 1638, en interdisant la construction des navires de commerce lointains et arrêtant ainsi la quasi-totalité du commerce avec l'étranger. Cet isolationnisme a eu l'intérêt de stabiliser la situation politique dans le pays. Comme le dit Edwin O. Reischauer dans son ouvrage *Histoire du Japon et des Japonais* [17]: « *Deux siècles de paix civile imposée avec une énergie vigilante pesèrent sur le comportement des citoyens. Les japonais hardis et aventureux du XVIème siècle étaient devenus au XIXème siècle des sujets obéissants, attendant docilement et humblement de leurs supérieurs hiérarchiques des ordres qu'ils exécutaient avec une parfaite résignation* »

Vers la fin de cette ère (1853-1868), sous la pression des Etats-Unis, le commerce avec l'étranger a repris.

➤ **Ere Meiji (1868-1912)**

Le début de cette période concorde avec le retour au pouvoir de l'Empereur. Le pays se modernise avec une rapidité stupéfiante lors de cette époque. Le Japon adopte le système politique de la monarchie constitutionnelle (Constitution adoptée en 1889) et importe de nombreuses technologies occidentales, comme le chemin de fer, ou les chantiers navals. Pour cela, des ingénieurs des principales puissances sont invités afin de favoriser le développement du pays. Cette puissance se manifeste lors des campagnes victorieuses contre la Chine en 1894-1895 et surtout contre la Russie (1904-1906). Dans la foulée, le Japon annexera la Corée.

➤ **Ere Taisho (1912-1926)**

Cette période brève est surtout marquée par l'adoption du suffrage universel masculin (1925) et le tremblement de terre qui détruisit 90% de Tokyo en 1923.

➤ **Ere Showa (1929-1989) et Ere Heisei (1989-)**

Ces deux ères sont l'époque moderne. Après la 2^{nde} Guerre Mondiale, le Japon est mis sous occupation américaine jusqu'en 1952. Pendant des années, la croissance économique du Japon a facilité sa reconstruction et son intégration dans le cercle fermé des grandes puissances industrielles. Malgré cette modernisation rapide, un fort état d'esprit hérité des périodes précédentes subsiste.

1.5. L'écriture [10]

L'écriture japonaise est un dérivé de l'écriture idéogrammatique chinoise. Cependant, ses *kanji* (caractères) ne sont pas utilisés de la même façon. En effet, leur valeur phonétique ou leur signification ont été adaptées à la langue originelle japonaise qui est polysyllabique (contrairement à la langue monosyllabique chinoise).

Cela signifie qu'un même idéogramme peut avoir une dizaine de prononciations différentes selon le contexte. Il est donc possible de comprendre le sens d'un texte, sans pour autant savoir le prononcer correctement. Dans certains cas, la prononciation est décrite à l'aide de caractères *hiragana* ou *katakana* écrits sur le côté du *kanji*.

Le nombre de caractères sino-japonais (environ 5000) est réduit par rapport aux caractères chinois (compris entre 40 et 50000). Une liste (*Jōyō-kanji*) de 1945 caractères chinois a été choisie par le gouvernement japonais pour l'usage général, auxquels s'ajoutent 166 caractères

utilisés uniquement pour les noms propres. Dans cette liste de 2111 *kanji*, 996 doivent être appris par les écoliers au cours de leurs six premières années d'études. Un caractère sino-japonais est soit simple (caractère « clé », au nombre de 214), soit imbriqué. Les caractères composés nécessitent le décryptage de tous les caractères le composant afin d'en comprendre l'idée particulière, ou de connaître la phonétique associée. Ces *kanji* sont composés de 1 à 23 traits, réalisés dans un ordre précis. La maîtrise de cette écriture nécessite donc une grande précision dans la calligraphie et une mémoire visuelle très développée. Cette précision est acquise par un laborieux travail de répétition qui monopolise une importante partie du temps scolaire. Des exemples des différents types de caractères sont présents en **Annexes 1 et 2**.

L'écriture manuscrite peut être de 4 styles différents selon son utilisation (administratif, usage courant). La qualité de la calligraphie permet d'afficher son niveau culturel.

1.6. Organisation dans la société, dans l'entreprise [17 ; 18]

Dans la culture japonaise, l'intérêt du groupe prime sur l'intérêt individuel. Dès le début de leur scolarité, les japonais apprennent à se conformer aux règles collectives, au risque d'être rejetés en cas d'action allant à l'encontre des principes édictés. Cet état d'esprit est parfois appelé « *Japonitude* », l'enfant étant élevé dans la peur de l'abandon et du rejet de la communauté.

Ce comportement est également fortement présent au sein des entreprises. L'entreprise est définie comme un groupe d'hommes constitué pour un objectif collectif. Une fois la décision prise pour l'ensemble, chacun doit renoncer à son opinion.

Un exemple de cet état d'esprit se retrouve dans les excuses publiques effectuées par le directeur de la compagnie gérant la centrale nucléaire de Fukushima.

1.7. La relation client/fournisseur [18]

L'autre aspect essentiel d'une entreprise japonaise est la priorité donnée au client et la relation de confiance qu'elle doit entretenir avec celui-ci. Le moindre produit avec un défaut ou une imperfection donnant lieu à une réclamation client est perçue comme une honte par le fabricant. En cas d'une telle découverte, des actions correctives et préventives sont immédiatement mises en place afin d'éviter la reproduction du défaut et de conserver la confiance du client. Lorsque la confiance est acquise, le partenariat devient pérenne. Un changement de fournisseur ne s'effectuera qu'en cas de proposition de prix inférieur à 20% à

l'actuel et à qualité égale. Bien entendu, le respect des engagements est indispensable : qualité, délai, prix...

L'apparence du produit est d'une importance capitale : si le produit est beau, il est bon. Le client japonais est attentif à chaque détail (numéro de lot, date...). Il veut une maîtrise du process jusqu'au moindre détail (ex : contrôle de la qualité de la peinture de l'intérieur des ailes d'une voiture).

➤ **Les règles de la relation client/fournisseur sont les suivantes :**

- ✓ Faire preuve de patience
- ✓ Ne pas passer en force
- ✓ Rechercher un consensus
- ✓ Ne pas promettre ce qui ne peut être tenu
- ✓ Ne pas s'attendre à des résultats rapides
- ✓ Être préparé à rediscuter des situations acquises
- ✓ Fournir un produit conforme aux spécifications n'est pas suffisant. Il ne faut pas se satisfaire de l'existant
- ✓ Le vendeur est toujours en situation d'infériorité face à l'acheteur

La confiance et la mise en place d'un partenariat est matérialisée par l'effigie d'un Bodai-Daruma (*Figure 2*) Ce personnage sans jambe, avec des yeux globuleux et d'épais sourcils est donné lors de l'engagement avec seulement 1 de ses 2 pupilles peintes. Lorsque le projet pour lequel il a été offert est achevé, la 2^{ème} pupille est peinte.



Figure 2 : Boda-Daruma d'après <http://japan-cc.com/images/darumap.jpg>

1.8. La société

La société japonaise est une société à l'origine très hiérarchisée. Chaque classe a ses codes de conduite et ses règles de comportement. L'organisation et la coordination ne sont pas de vains mots dans un pays à la densité de population très importante. Elles permettent de maintenir la qualité de la vie en communauté, en évitant bousculades et mouvements de foules incontrôlables.

Les comportements sont établis pour chaque situation. Pour le japonais, l'imprévu est difficile à gérer. Tout est calibré, ordonné, mesuré, reproduit selon un modèle et avec peu d'innovation.

Dans le domaine de la communication, le japonais parle beaucoup de manière détournée. Il y a une grande différence entre ce qu'il dit et ce que cela veut dire. Un japonais n'aime pas dire non directement. Il préférera utiliser des phrases comme « Je vais y penser », « Je vais voir ce que je peux faire », « Je crois que c'est un peu difficile ». Il préfère qu'on le comprenne par intuition plutôt que par le langage.

1.9. Propreté/hygiène et santé [19,21]

Le « zoning », présent dans l'industrie pharmaceutique est également présent dans le quotidien du japonais. Pour rentrer dans une maison, il faut ôter son manteau avant de franchir le seuil de la porte, et on doit se déchausser dans le vestibule. Un autre exemple de ce « zoning » est l'utilisation de chaussons dédiés pour aller dans les toilettes.

La propreté est une préoccupation inculquée dès les premières classes. Les élèves sont organisés pour nettoyer chaque jour une partie de la salle dont ils sont responsables.

La propreté/ purification intervient aussi dans les sports. En effet, lors d'un affrontement de sumotori, la première chose que les combattants réalisent est de jeter du sel sur la zone de combat, afin de la purifier.

1.10. La qualité

Si le produit est beau, sans défaut extérieur / cosmétique, il est bon. La qualité pour le marché japonais nécessite une constance dans le niveau de la qualité, dans l'apparence du produit. Il ne doit y avoir aucune variation du procédé de fabrication (procédé standardisé) et surtout aucune trace ou contamination extérieure.

Si un consommateur japonais reçoit un produit avec une contamination extérieure, qu'elle soit importante (insecte) ou plus légère (particule, petite trace d'encre), cela lui indique immédiatement que la zone de production n'est pas bien contrôlée, que l'environnement de travail est mal nettoyé et que donc le produit ne sera pas de bonne qualité. Sa réaction sera plus importante que dans le cas d'un patient d'une autre nationalité, il fera une réclamation dans chaque cas, ce qui est compréhensible dans notre état d'esprit européen pour l'insecte, mais beaucoup moins pour la petite trace d'encre.

La mentalité japonaise est différente de celle européenne :

- Pour les européens, une note de 9/10 correspond à un bon travail
- Pour les japonais, cette même note impliquera la recherche de l'erreur qui a empêché la réalisation parfaite de la tâche.

1.11. Le système de Santé Japonais

1.11.1. Autorité de santé

La première formation d'une autorité de santé au Japon date de 1916, année au cours de laquelle fut créé le Conseil d'investigation de la Santé et de l'Hygiène, sous la tutelle du vice-ministre de l'Habitat. Les domaines d'investigation étaient la santé périnatale, infantile, certaines affections (tuberculose, lèpre...) mais aussi la nourriture et les conditions sanitaires. Les rapports de cet organisme ont eu un fort impact sur les politiques sanitaires. En 1938, le système national d'Assurance Santé (NHI) est créé, ainsi que le Ministère de la Santé et du Bien-être. Enfin, en 2001, le ministère a été regroupé avec celui du travail. Cette fusion a engendré le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être (historique représenté en **Annexe 3**). [22]



Figure 3 : logo du Ministère de la Santé, du Travail et du Bien- être d'après

<http://www.mhlw.go.jp/english/>

1.11.2. L'Assurance Santé [23 ; 24]

Pendant la période Edo (1603-1868) (voir chapitre 1.4), de nombreux systèmes d'aide existaient. Mais un système plus développé s'est mis en place entre 1894 et 1904, durant les guerres contre la Chine et la Russie. Depuis le « Factory Act » de 1911, les employeurs sont obligés d'aider les travailleurs malades ou blessés dans leur usine.

La première ébauche d'un système d'assurance maladie date de 1922. Suite à certains événements (tremblements de terre à Tokyo en 1923), des aménagements ont été mis en œuvre pour aboutir à une couverture maladie universelle en 1961. Les médecines préventive et curative sont des domaines séparés dans ce système :

- la médecine préventive est financée par les impôts et gérée par les autorités de santé locale. Les examens à titre préventif (avant que le patient n'ait des symptômes) ne sont pas remboursés.
- la médecine curative est gérée par les assurances et délivrée par des praticiens privés ou publics.

Les assureurs sont classés en 3 catégories :

- Le régime national d'assurance maladie (NHI). Il couvre 36% de la population, majoritairement les inactifs et les personnes âgées.
- L'Assurance maladie des employés (EHI). Elle couvre les salariés. Pour les petites et moyennes entreprises, elle est gérée par le gouvernement (GMHI). Les grandes entreprises ont un système géré par des sociétés d'assurances indépendantes (SMHI).
- Enfin, l'Assurance maladie pour certains groupes (fonctionnaires, employés des écoles privées).

L'adhésion est automatique et selon le lieu de travail. Le principe se retrouve en France avec la CPAM, la MSA ou autre caisse d'Assurance maladie. Le système est financé sur les cotisations salariales, patronales, ainsi que par les contributions directes des travailleurs indépendants et inactifs.

1.11.3. L'agence des médicaments et dispositifs médicaux PMDA

L'agence des médicaments et dispositifs médicaux (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ou PMDA) correspond à l'ANSM en France ou à la FDA aux USA. Un schéma organisationnel de la PMDA est présent en Annexe 3.

Elle a 3 missions principales :

- La revue des données des médicaments et dispositifs médicaux, en vue de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'utilisation des produits
- La pharmacovigilance, par la surveillance des effets indésirables remontés par les professionnels de santé et les patients
- La collecte, l'analyse et la diffusion d'informations sur la qualité, l'efficacité et la sûreté des médicaments au cours de leur commercialisation.

La PMDA accrédite également les fabricants étrangers de médicaments pour autoriser leur vente pour le marché japonais [25].

En effet, toute entreprise étrangère souhaitant fabriquer des médicaments ou des matières premières médicamenteuses dans un pays étranger et les exporter sur le territoire japonais se doit d'être accréditée par le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être (MHLW) (selon l'article 13-3 de la Pharmaceutical Affairs Law (PAL)), tout comme le sont les fabricants japonais. Avant de pouvoir demander l'accréditation, certains documents doivent être soumis aux Autorités japonaises.

Une partie de ces documents devra être envoyée au ministre de la santé, tandis que l'autre partie sera destinée au directeur de la PMDA. Les 2 parties du dossier d'accréditation doivent également être soumises à l'Office de revue de l'administration de la PMDA. La période d'acceptation est d'environ 5 mois, même si aucun délai n'est réellement défini.

Les documents à fournir avec ces formulaires sont assez surprenants quand nous sommes dans notre optique européenne : un certificat médical indiquant l'absence de désordre mental ou d'addiction à la drogue, cannabis, opium ou autres substances stimulantes du demandeur (si le demandeur est une entreprise, le certificat médical doit être émis pour le PDG et l'ensemble des dirigeants de chaque service). Chaque document fourni doit être traduit en japonais :

- Le curriculum vitae du directeur de l'entreprise

- La liste des produits à destination du Japon et l'ensemble des process de fabrication.
- Les documents sur les bâtiments, locaux et facilités du site de production.

Une visite est réalisée par les autorités afin de pouvoir vérifier les informations transmises.

L'accréditation doit être renouvelée tous les 5 ans.

Lors de changements réalisés pour les médicaments à destination du marché Japonais, 2 possibilités sont offertes :

- Changement mineur

Dans ce cas, le changement peut être mis en place et la déclaration de modification doit être donnée à la PMDA dans les 30 jours suivants.

- Changement majeur

Dans le cadre d'une modification plus importante (modification de process, modification de composant ayant un impact possible sur le produit), la demande de changement doit être émise avant la mise en place en routine. Le dossier réglementaire soumis est alors examiné par la PMDA dans un délai de 12 mois environ. A l'issue de cette période, la réponse permet ou non la mise en place du changement.

1.11.4. Le système pharmaceutique japonais

En 1847, le premier « Medical Act » a posé les bases des qualifications requises pour être pharmacien. La Pharmacopée Japonaise a vu sa première version établie en 1886 et l'organisation du système pour les pharmaciens et la dispensation est encadrée dès 1889.

Les pharmaciens étaient 4643 en 1910 (9,4 pour 100000 hab), en 2008 ils étaient 267751 (soit 209,7 pour 100000 hab) [12].

Dans le système Japonais, à la différence de l'organisation habituelle en Occident, la prescription n'est pas forcément séparée de la dispensation. Les médecins peuvent dispenser les médicaments qu'ils prescrivent. Cet état de fait est la conséquence de l'histoire de la médecine Japonaise. Pendant plus de 1000 ans, elle s'est appuyée sur la médecine traditionnelle (chinoise). Lors de l'instauration des principes de la médecine occidentale, les médecins ont été divisés en plusieurs catégories : ceux exerçant déjà selon les anciens

préceptes et les nouveaux diplômés. Cette cohabitation a retardé l'instauration de la séparation de la prescription et de la dispensation, et a engendré de grands débats dans la communauté médicale. Les premiers signes de séparation sont apparus après la seconde guerre mondiale, mais jusque dans les années 1980, seule une très faible proportion (inférieure à 12%) des prescriptions était dispensée par les pharmacies d'officine. En 2008, cette proportion était de 59,1% [12].

1.11.5. La Pharmacopée Japonaise

La Pharmacopée Japonaise (PJ) a vu sa première version établie en 1886. Actuellement, la Pharmacopée Japonaise en est à sa 16^{ème} édition, publiée en mars 2011. Le supplément 1 sortira en septembre 2012, le supplément 2 est prévu pour 2014. En parallèle de ces suppléments, la rédaction de la Pharmacopée 17^{ème} édition est lancée. Le principe de réalisation de la Pharmacopée Japonaise est le suivant :

- 6 mois après la publication de l'édition précédente, la Politique principale de rédaction de la suivante est rédigée
- 1 an plus tard, les lignes directrices pour la rédaction du brouillon de la PJ sont énoncées.
- Les nouveaux brouillons ou ceux révisés sont postés chaque trimestre sur le site de la PMDA et publiés dans le PMPRJ (Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan) pour une revue par le public qui peut commenter et faire modifier les brouillons.

Par exemple, pour le complément de septembre 2012, les brouillons sont revus depuis mars 2010 par le public. Chaque brouillon est revu par le comité de la PJ et du conseil des affaires pharmaceutiques et de la salubrité de l'alimentation (Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council). En mars 2012, le brouillon final est soumis à l'approbation du MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) [28] qui publie le supplément en septembre de la même année.

La version anglaise de la Pharmacopée Japonaise est publiée 1 an après la publication en japonais.

2. La mise en place d'une nouvelle ligne d'inspection pour le marché japonais

2.1. Objectifs

L'installation de cette nouvelle ligne d'inspection a pour premier objectif de permettre la détection d'un défaut sur les seringues qui a fait l'objet d'un important rappel de lot. Ce défaut n'était pas détectable par l'ancien process qui consistait en une unique inspection semi-automatique des seringues. L'ajout d'une mireuse automatique dans le process permet de répondre au besoin de détection de ce défaut. Dans le cadre de ce changement de process, de nouveaux locaux dédiés ont été prévus en suivant une approche *Kaizen*.

Le *Kaizen* est une philosophie d'amélioration continue permettant de garantir et d'augmenter la qualité des produits réalisés et vendus par le fournisseur à son client. Les bases du *Kaizen* peuvent être définies par les éléments suivants :

- Améliorations jour après jour
- Sans grands moyens
- En faisant preuve de bon sens
- Tous les acteurs étant impliqués (des opérateurs à l'encadrement)

Dans le cadre de la production de médicaments à destination du marché japonais, la mise en place du *Kaizen* dans l'entreprise a permis de définir les priorités suivantes :

- Un besoin important d'augmenter la qualité du produit par l'inspection visuelle
- Le besoin de mettre en place des CAPA (Corrective Actions Preventive Actions) pour éviter la contamination particulaire extérieure (cheveux, poussière, fibres...) et la contamination extérieure animale (insecte)
 - Définition de niveaux de propreté de l'extérieur vers les zones de production, en plus des zones propres et stériles.
 - Définition des flux de personnel et de leur habillage selon les tâches qui leur incombent.
 - Supprimer les palettes bois du magasin et des zones de production
 - Augmenter le nombre d'indicateurs de présence d'insecte (pièges), ainsi que de lampe UV/ électrique

- Séparer physiquement les zones de mirage et de conditionnement pour le marché japonais des autres lignes de production
- Mettre en place un code vestimentaire particulier pour les zones Japon
- Mettre en place des procédures de nettoyage renforcé dans les zones de production Japon.
- Mise en place de système de dés-ionisation pour diminuer la présence de fibre et poussière sur les matières plastiques.
- Le besoin de former les gens afin qu'ils s'imprègnent de la culture japonaise et des fortes attentes qualité qui sont très différentes de celles pour l'Europe ou les USA.
 - Mise en place d'un module de formation à destination de toutes les personnes travaillant dans l'environnement pour la production Japon.
- Le besoin d'anticiper les défauts cosmétiques et particuliers liés aux composants.
 - L'Assurance Qualité et le service Achats ont informé les fournisseurs de composants qu'une qualité Japon est maintenant requise pour l'ensemble des composants. Ils ont donc élaboré un cahier des charges avec des spécifications dédiées au marché japonais. Pour cela, les fournisseurs ont été invités à venir observer sur le site les dispositions mises en place pour garantir un niveau de qualité Japon. Afin de contrôler les engagements des fournisseurs, un audit annuel est planifié par les services Assurance Qualité et Achats.

Dans le cadre de l'amélioration de la qualité et de la productivité de l'activité d'inspection des seringues destinées au marché japonais, la mise en place d'une nouvelle ligne de mirage a été décidée. Les objectifs étaient de mirer de façon plus performante, de diminuer la contamination à l'extérieur des seringues, quelle soit humaine (cheveux...) ou particulière, et d'augmenter la capacité de production.

2.2. Le process de production des produits injectables / préparations parentérales

La Pharmacopée Européenne 7.5 [29] permet de définir les qualités requises pour les produits injectables et les préparations parentérales:

- « *Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal.* »

- « Les préparations injectables sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion des substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié, pouvant ne pas être stérile dans les cas justifiés, ou dans un mélange de ces 2 liquides. »
- « Les récipients destinés aux préparations parentérales sont constitués, dans la mesure du possible, de matériaux suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu, sauf dans le cas des implants et dans d'autres cas justifiés et autorisés. »

La production d'injectables peut se décomposer en 4 étapes : la préparation, le remplissage, l'inspection par mirage et le conditionnement.

2.2.1. Les étapes de la production d'injectables

2.2.1.1. La préparation

L'étape de préparation consiste à mélanger les différents composants du médicament. Cette opération nécessite la pesée précise du principe actif et des excipients qui sont ensuite mélangés dans une cuve. Lorsque le mélange est achevé, la cuve de préparation est transférée au secteur Remplissage. Le service Préparation est aussi celui qui prépare les différents éléments permettant le remplissage en stérile des produits (pièces de format des machines, filtres produit...).

2.2.1.2. Le remplissage

La solution préparée est répartie dans les seringues, bouchées au moyen d'un joint de piston. Le remplissage est l'étape critique du process de production des médicaments injectables. En effet, le produit rempli doit être stérile. Pour atteindre cet objectif, plusieurs stratégies sont applicables selon le type de produit :

- La stérilisation terminale, en utilisant différentes techniques :
 - La stérilisation par la chaleur (humide ou sèche)
 - La stérilisation par irradiation ionisante
 - La stérilisation par les gaz (oxyde d'éthylène)

- La filtration stérilisante, grâce à des filtres avec des pores de 0,22µm de diamètre placés à la sortie de la cuve de remplissage (situation actuellement en vigueur pour les produits considérés)
- La préparation aseptique : *« L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants préalablement stérilisés par l'une des méthodes citées plus haut. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne. »* [29]

En sortie de remplissage, les seringues sont transférées au secteur du Mirage. Ces 2 premières étapes sont les mêmes quels que soient les marchés de destination des produits. Ils nécessitent la même rigueur de stérilité et d'assurance de celle-ci.

2.2.1.3. Le mirage ou inspection

Le mirage est l'étape d'inspection individuelle des seringues. Les seringues sont mirées afin de détecter un ensemble de défauts comme la présence de particules, de fissure, la position correcte du joint de piston, le volume de solution contenue dans la seringue, un Rigid Needle Shield manquant ou déboîté. Selon les BPF [30] : *« Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière plan préalablement déterminées. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés. »*

Le mirage est un procédé de tri, et non de contrôle qualité final. Des contrôles qualité sont donc réalisés pour chaque lot après mirage, pour assurer la conformité des seringues mirées.

- Le mirage peut se faire de 3 manières différentes [21] :
 - Le mirage manuel

Le mirage manuel est l'inspection manuelle des seringues une à une par un opérateur qualifié utilisant une boîte à mirage (boîte avec un fort éclairage, munie d'un fond blanc et d'un fond noir). Cette inspection permet de vérifier l'absence de défaut sur la seringue (illustrations de défauts possibles en **Annexe 5**). Ce type de mirage est considéré comme la référence.

- Le mirage semi-automatique

Le mirage semi-automatique a le même objectif que le mirage manuel. Il en diffère toutefois par l'utilisation d'une machine aux principales fonctions automatisées (convoyage, comptage et éjection...) qui permet le défilement et la mise en rotation automatique des seringues devant l'opérateur habilité. L'opérateur voit donc son travail facilité, car il lui suffit de pointer la seringue avec un défaut pour qu'elle soit éjectée dans le bac de seringues non-conformes.

- Le mirage automatique

Le mirage peut également être totalement automatisé, en utilisant une machine appelée mireuse automatique. Le principe de cette machine est la mise en rotation des seringues et la prise de photographies des seringues sous des angles différents. Ces photos sont ensuite analysées par les programmes de vision qui ont été préalablement qualifiés pour détecter certains défauts définis. La mireuse automatique éjecte les seringues défectueuses et conserve les seringues conformes. La mise en place du mirage automatique a été motivée par l'augmentation croissante de la cadence de production.

➤ La seringue schématisée ci-dessous permet de visualiser les éléments la composant :

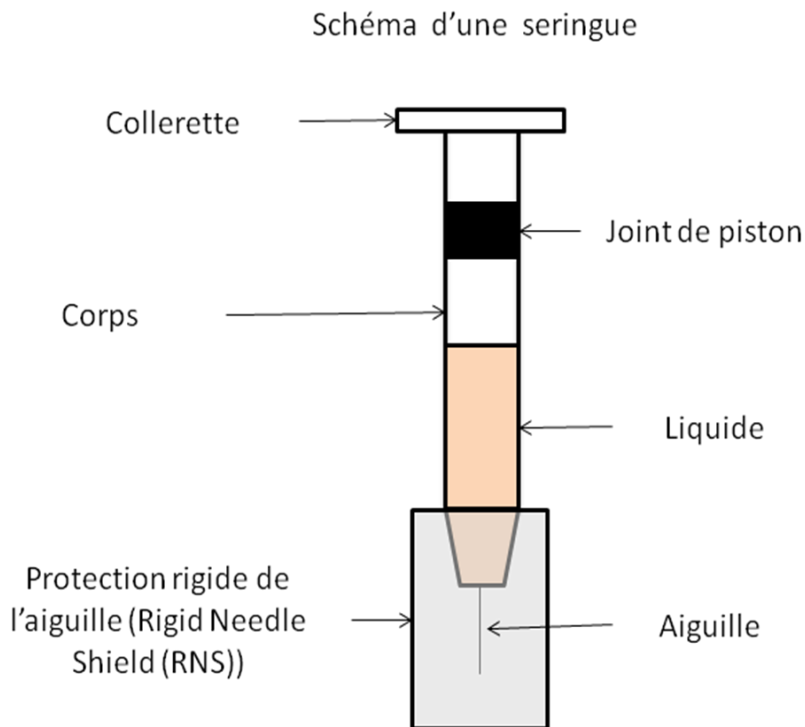


Figure 4 : schéma d'une seringue injectable

Cette étape d'inspection assure la conformité des seringues avant le conditionnement.

2.2.1.4. Le conditionnement

Le conditionnement est l'ultime étape avant l'expédition du produit. Il consiste en la mise en place de la tige piston, d'un système de sécurité (le cas échéant) rendant l'aiguille inaccessible après l'injection au patient, et de sa mise en blister puis en boîte et enfin en carton. Le circuit du conditionnement est représenté par l'enchaînement des équipements du schéma ci-dessous.

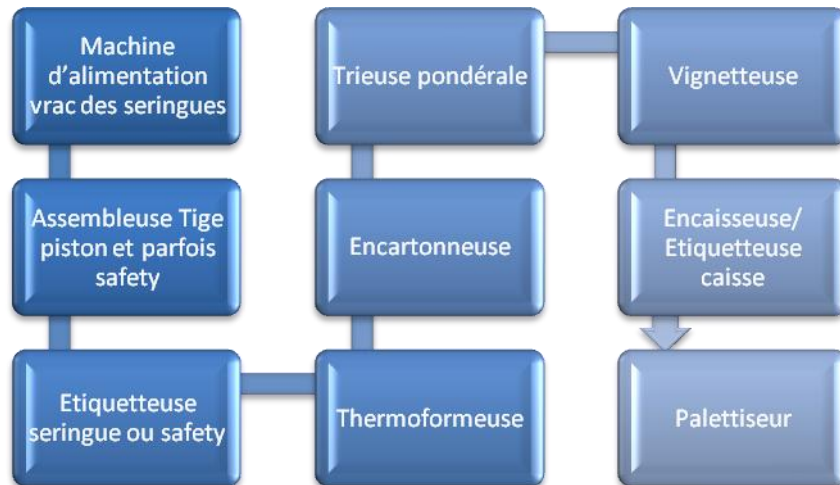


Figure 5 : process de conditionnement

Au cours de l'ensemble du process de production, seules les 2 dernières étapes (mirage et conditionnement) sont soumises à des conditions particulières Japon pour le personnel par rapport au process normal (pour le reste du monde).

2.3. Le process de mirage pour le Japon

2.3.1. Ligne de mirage initiale

Les locaux pour de chacune des étapes du process de production des médicaments sont agencés sur le principe de la marche en avant, dont l'objectif est d'éviter le croisement des produits arrivés sur ligne et les produits ouverts ou semi-ouverts.

Les locaux pour le mirage et le conditionnement à destination du Japon présentent certaines spécifications supplémentaires, qui sont :

- un sas d'entrée composants
- un sas d'entrée personnel
- le cas échéant un sas de sortie composants

Ces spécifications ont pour but de limiter l'entrée de contaminants (poussières, cheveux...), qui peuvent ensuite être retrouvés sur les seringues, et qui feront l'objet d'une réclamation par le client japonais.

La ligne de mirage pour le Japon était composée d'un dénesteur, d'une mireuse semi-automatique et d'un peigneur semi-automatique.

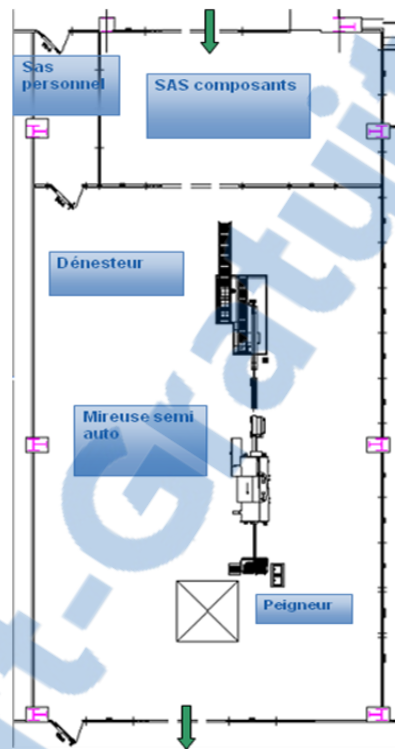


Figure 6 : schéma de la ligne de mirage initiale

Le process de mirage pour les seringues destinées au marché Japonais était le suivant :

Les seringues arrivaient rangées dans des supports comportant des alvéoles (nests), eux-mêmes placés dans des boîtes ouvertes sur le dessus (tubs). Un dénesteur permettait d'extraire les seringues des nests et de les déposer dans un convoyeur. Les seringues étaient ainsi dirigées vers une mireuse semi-automatique pour être mirées par un opérateur. Lorsque la seringue est déclarée conforme à la sortie de la mireuse semi-automatique, elle était dirigée vers un peigneur semi-automatique. La mise en peigne est une exigence du marché japonais, qui impose la non mise en vrac des seringues. La ligne tournait avec 3 personnes, à une cadence de 60srg/min et un seul passage en mireuse semi-automatique était réalisé.

2.3.2. Ligne de mirage actuelle

La nouvelle ligne de mirage dédiée au Japon a été conçue comme dans la ligne initiale pour continuer à éviter les croisements des flux de produit (entrant et sortant), mais en cherchant également à améliorer la qualité et la productivité.

Les locaux sont bien cloisonnés et en surpression par rapport au reste de l'atelier. Cette surpression a pour but d'empêcher l'entrée de contaminants (poussières) dans la zone de production Japon. Les portes des sas sont interverrouillées, ce qui signifie que les 2 portes ne peuvent être ouvertes en même temps.

Pour ce projet, deux lignes de mirage ont été fusionnées afin d'en concevoir une avec suffisamment de place. La nouvelle ligne est composée :

- d'un sas d'entrée des composants, permettant l'arrivée des grilles des produits semi-ouvrés (PSO) en attente d'être mirés
- d'un sas de sortie des composants, pour le transfert des PSO mirés
- d'un sas personnel, qui permet l'entrée et la sortie des opérateurs après le changement de tenue
- d'une zone de production.

La ligne tourne avec 4 personnes et demie, à une cadence de 100srg/min, un passage par une mireuse automatique et un passage en mireuse semi-automatique.

➤ L'organisation du local est décrite sur le schéma page suivante.

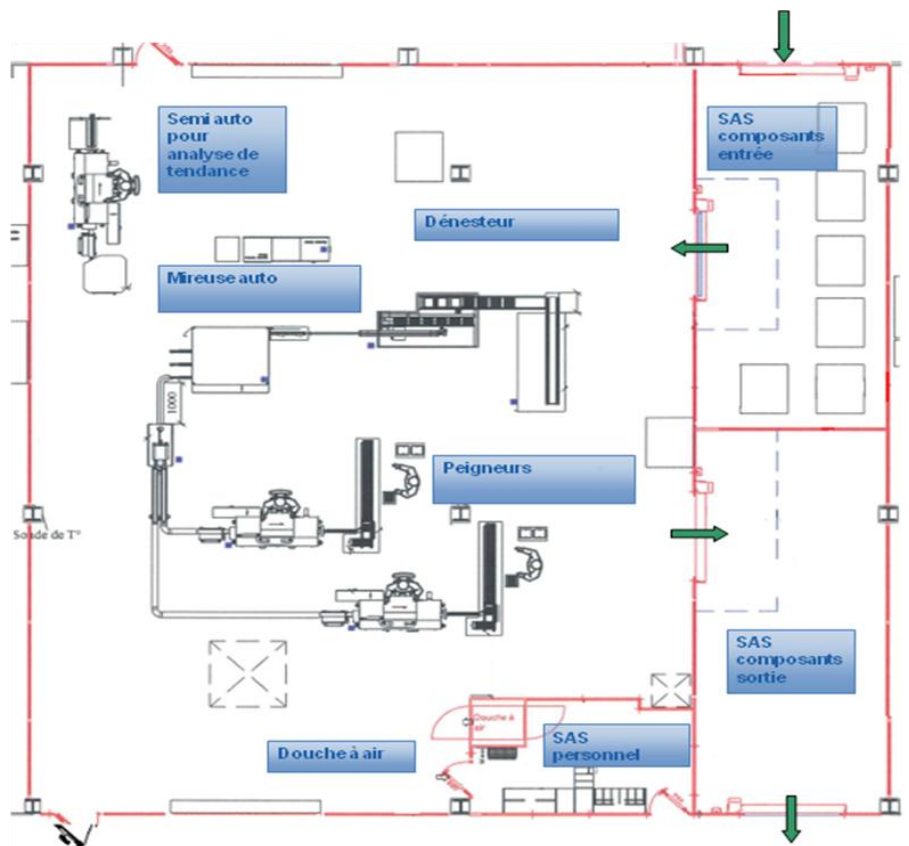


Figure 7 : schéma de la ligne de mirage actuelle

- La ligne est composée de 5 catégories d'équipements :
 - Une étagère dynamique : elle permet le chargement de plusieurs dizaines de tubs, afin d'alimenter automatiquement le reste de la ligne.
 - Un dénesteur : il permet de faire passer les seringues du tub à un convoyeur les menant vers la mireuse automatique. Ce dénesteur est conçu pour éviter toute friction entre les seringues, ce qui est une exigence du marché japonais.





Figure 8 : nouvelle ligne de mirage : étagère dynamique et dénesteur

- Une mireuse automatique : elle réalise un premier mirage, permettant de détecter les défauts majeurs (seringues vides, sous-dosage, manque protection rigide d'aiguille (RNS), RNS déboîté, particules de taille importante en solution, collerettes cassées). Les exigences de détections imposées pour le marché japonais sont les mêmes que pour le reste du monde. La mireuse automatique a fait l'objet de qualification selon les formats mirés (cf. chapitre 2.4.5.2.3.)



Figure 9 : nouvelle ligne de mirage : mireuse automatique et aiguilleur

- Des mireuses semi-automatiques : au nombre de 3 sur la ligne, elles ont pour but de réaliser un second mirage en ligne après la mireuse automatique, afin d'éliminer les seringues possédant des défauts non visibles par la mireuse automatique comme certaines taches sur le RNS ou des particules au niveau du joint de piston. Le mirage semi-automatique permet également d'éliminer certains défauts cosmétiques spécifiques au marché japonais (particules sur le corps de la seringue). Le taux de faux rejet est donc potentiellement plus élevé que pour les autres marchés. Le mirage semi-automatique est réalisé par des opérateurs habilités au mirage des produits concernés.



Figure 10 : nouvelle ligne de mirage : convoyeurs et mireuses semi-automatiques

- Des peigneurs : situés à la suite des mireuses automatiques, ils servent à la mise en peigne des seringues, car les japonais ne veulent pas que les seringues soient mises en vrac après le mirage. En effet, la mise en vrac accroît les frictions entre seringues et donc peut potentiellement conduire à la formation de défauts cosmétiques (rayures superficielles) sur les seringues, ce qui n'est pas acceptable pour le marché japonais.



Figure 11 : nouvelle ligne de mirage : peigneurs automatiques

L'étape de mirage sur la nouvelle ligne se décompose donc ainsi :

Les seringues à mirer arrivent en tubs dans une grille. L'étagère dynamique est alimentée en tubs par un opérateur. L'installation d'une étagère dynamique pour stocker une grande quantité de tubs avec des seringues permet d'alléger la charge de travail, en ne nécessitant qu'un remplissage toutes les demi-heures environ, au lieu d'une alimentation continue précédemment. Le dénesteur (repris sur l'ancienne ligne) vide les tubs de leurs seringues qui sont ensuite mirées par la mireuse automatique. Les seringues mirées conformes sont ensuite convoyées sur l'une des 2 mireuses semi-automatiques mises en parallèle pour permettre d'absorber le flux de seringues et réaliser le mirage semi-automatique (nécessaire pour le client japonais) par 1 opérateur. Enfin, des peigneurs automatiques sont placés à la sortie des mireuses semi-automatiques pour mettre en peigne les seringues conformes. Les peignes remplis sont mis dans des tubs par un opérateur et ces tubs sont placés dans une grille. Les seringues mirées non conformes sont remirées par un opérateur sur une autre mireuse semi-automatique afin de réaliser une analyse de tendance des défauts. Ce process est illustré par le logigramme présenté page suivante.

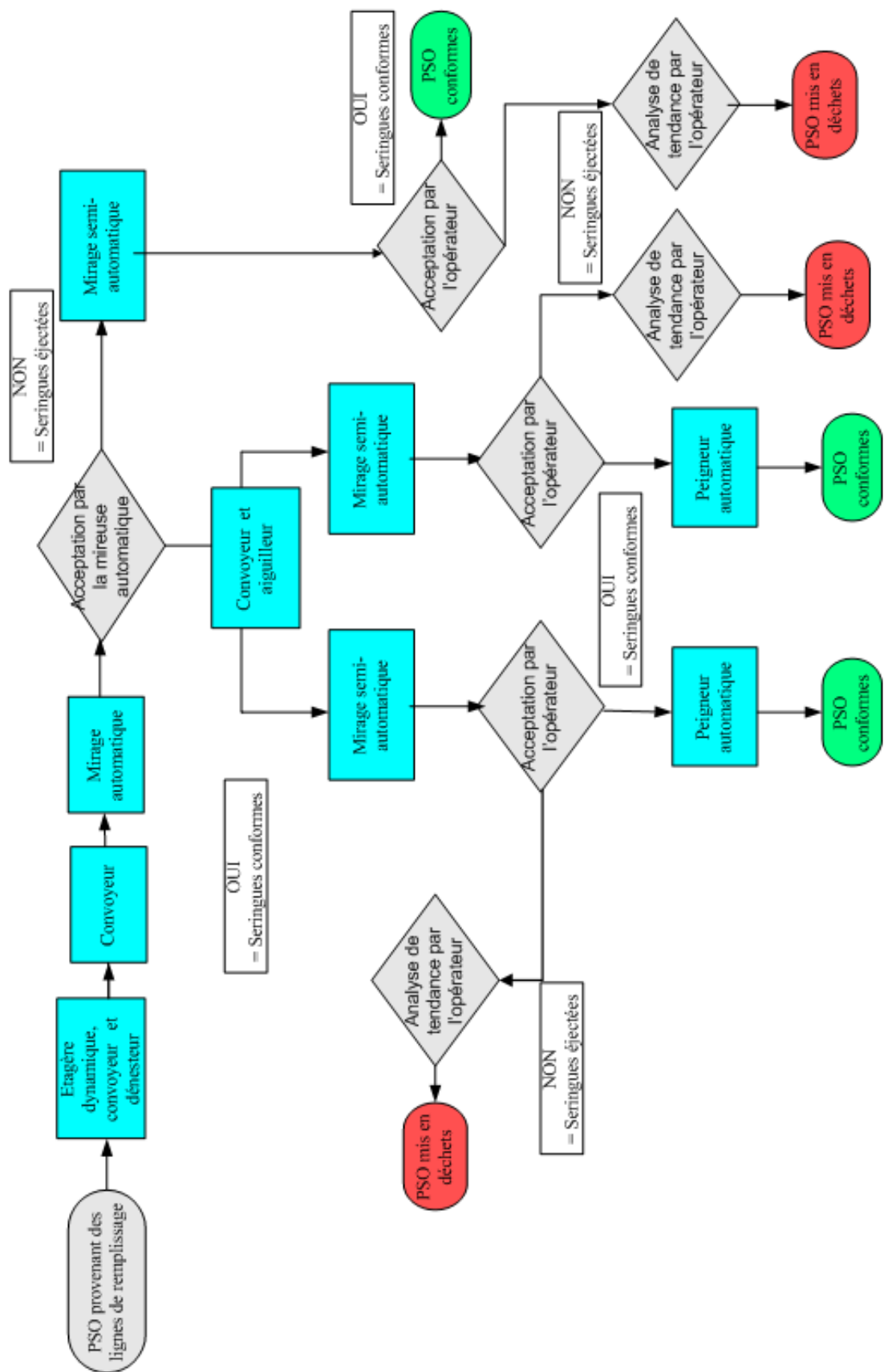


Figure 12 : logigramme du process de mirage

2.3.3. L'habillage Japon classique

L'habillage de type « Japon » est composé de la tenue de « zoning » standard (blouse blanche et pantalon blanc, charlotte et chaussures de sécurité). Lors du passage en zone Japon, le personnel doit se vêtir :

- d'une cagoule en tissu pour diminuer le risque de contamination des produits par les cheveux,
- de surchausses pour éviter la poussière apportée par les chaussures,
- de manchette en nylon pour réduire la transmission de particules par l'intermédiaire de la blouse,
- et enfin de gants pour que la seringue ne soit pas altérée (traces de doigts) en cas de contact.

Avant l'entrée, l'opérateur doit se décontaminer à l'aide d'une brosse adhésive qu'il passe sur l'ensemble de sa blouse et de la cagoule, pour éliminer les poussières ou cheveux qui ont pu se déposer sur la blouse.



Figure 12 : habillage Japon « classique »

2.3.4. L'habillage pour la nouvelle zone de mirage

Le nouvel habillage pour le Japon est constitué d'une combinaison intégrale et de surbottes, composées du même tissu que pour les zones stériles.

L'habillage se déroule de la façon suivante :

- L'opérateur enlève sa blouse et la range dans la partie « Hors Japon »,
- Il chausse les surbottes par-dessus ses chaussures de sécurité, tout en passant la ligne délimitant la zone Japon,
- Une fois en zone Japon avec ses surbottes, il enfle la combinaison,
- Il vérifie bien que la charlotte ne dépasse pas de la cagoule intégrée à la combinaison, il fixe les surbottes à la combinaison et enfin il met des gants,
- Une fois terminé l'habillage, il passe par une douche à air afin d'éliminer les possibles particules ou cheveux qui peuvent s'être déposés sur la combinaison lors de l'habillage.



Figure 14 : nouvel habillage Japon

Le flux du personnel est également différent par rapport à l'ancienne ligne : la limite entre la zone de production « standard » (en jaune sur la *figure 15*) et la zone « Japon » (en vert sur la *figure 15*) est marquée physiquement par un banc. Le personnel en tenue Japon entre par la douche à air, et ressort par une autre porte, ce qui limite les croisements de flux.

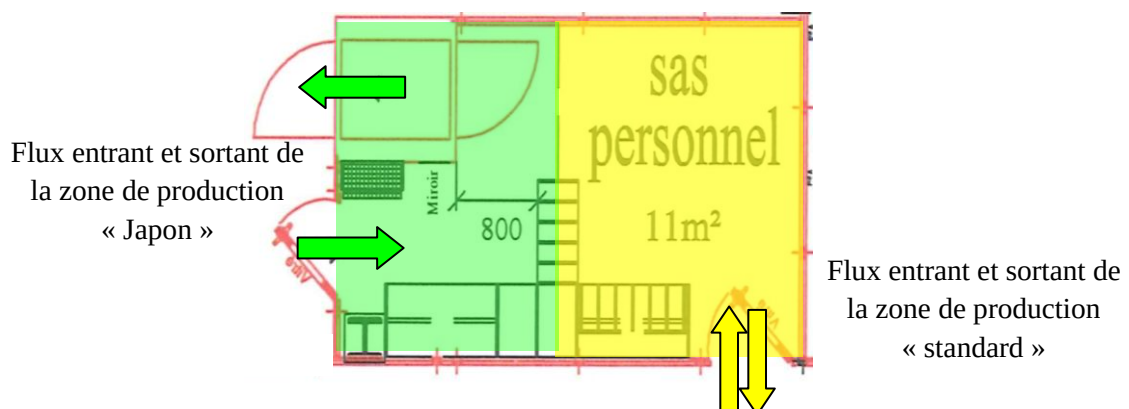


Figure 15 : schéma du sas d'entrée de la zone de mirage

2.3. Le Change Control / La maîtrise des changements

Dans le cadre d'un projet tel que celui-ci (modification des locaux, du process de mirage et de l'habillage), il est nécessaire de justifier la maîtrise des changements.

Selon les BPF, la maîtrise des changements est définie comme suit :

« Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.

Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées. Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure. »

La gestion des changements est un des aspects toujours inspecté lors d'inspections (autorités, groupe, laboratoires donneurs d'ordre). De nombreux changements planifiés doivent être couverts par un Change Control comme : changements à l'identique qui peuvent affecter la validation ou la compliance réglementaire....

➤ Le circuit du Change Control (CC) est le suivant :

- Une personne décide d'initier un changement, en expliquant la différence entre la situation actuelle et la situation proposée. Il échange avec les différents services concernés par l'impact de ce changement, propose un plan d'action et des dates butoirs. L'impact documentaire doit également être évalué.
- Après l'initiation du Change Control, son évaluation par un comité multidisciplinaire est réalisée. Elle implique différents services tels que

l'Assurance Qualité, le service Réglementaire, le service Validation, le service Hygiène Sécurité Environnement Sûreté. Chaque interlocuteur de chaque service évalue l'impact sur son domaine d'expertise, demande des précisions, approuve ou rejette la proposition. En cas d'acceptation, le plan d'action et les modifications documentaires sont approuvés, ainsi que les actions impératives à mettre en place avant d'autoriser le démarrage avec le changement.

- Lorsque le Change Control est approuvé, l'instigateur du changement peut dérouler et suivre la mise en place du changement (réalisation des différentes tâches par les acteurs identifiés par le créateur). A la suite de la réalisation de toutes les actions, le changement est définitivement mis en place et le Change Control peut être clôturé. Le Change Control est un document qui doit être conservé indéfiniment.

2.4. La qualification

Lors de la modification des éléments cités dans les chapitres précédents, chaque aspect a été qualifié ou validé. En effet, la qualité d'un produit pharmaceutique est en grande partie assurée par un process de validation efficace. Cette étape intègre le principe de base de l'Assurance Qualité, qui est qu'un médicament doit être produit de manière adaptée à son utilisation. Ce principe incorpore les étapes nécessaires suivantes :

- La qualité, la sécurité et l'efficacité sont des parts intégrantes du produit,
- La qualité ne peut être suffisamment démontrée par un simple contrôle en cours de process ou sur le produit fini,
- Chaque étape du process de fabrication est contrôlée de manière à s'assurer que le produit fini possède les spécifications qualitatives attendues.

Comme l'indique les Bonnes Pratiques de Fabrication 2011 « *les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.* »

Nous allons présenter les différentes étapes de la qualification, illustrées par les cas concrets du projet.

2.4.1. Le cahier des charges de la ligne

Lors de la conception de la ligne, un cahier des charges a été défini pour choisir les différents équipements à installer. Ce cahier des charges avait comme exigence la réalisation d'un local fermé, nécessitant l'entrée par des sas afin d'éviter les contaminations extérieures. De plus, certains équipements ont été conçus spécialement pour cette ligne, des cahiers des charges pour les convoyeurs, peigneurs et la douche à air ont donc été émis.

2.4.2. La Design Qualification

Une fois le cahier des charges établi, le fournisseur propose des solutions. Ces solutions doivent être acceptées par le responsable du service utilisateur et par le service validation. Cette qualification est renseignée sous la forme d'un formulaire, qui, à l'aide des spécifications fonctionnelles et techniques développées par le fabricant, fournit la preuve documentée de l'adéquation de l'équipement et du cahier des charges.

Dans le cadre de ce projet, aucune Design Qualification n'a été établie.

2.4.3. Les FAT (Factory Acceptance Tests)

La qualification des équipements commence chez les fournisseurs. En effet, afin de démontrer que l'équipement construit par le fournisseur répond aux exigences du cahier des charges avant sa réception sur le site, il faut se déplacer dans l'atelier de fabrication. Cet échange entre les deux parties avant réception permet de valider certaines fonctions et d'effectuer certaines modifications et réglages dans la phase de développement des machines. Toutefois, ces tests ne remplacent pas les qualifications d'installation et opérationnelles à l'arrivée de l'équipement sur le site.

Pour ce projet, nous sommes allés vérifier les fonctionnalités des peigneurs automatiques. L'équipe qui s'est déplacée était pluridisciplinaire, regroupant le service technique et la production, permettant d'avoir une vision globale des besoins techniques à apporter et du fonctionnement en routine pour la production.

2.4.4. L'installation des équipements

Après finalisation des locaux, l'installation des équipements a été assez rapide. Chaque réception nécessitait la mise en place de la machine, des connexions électriques, de l'air comprimé. Différents types de métiers se succèdent sur chaque machine : techniciens, électriciens, automaticiens, ingénieurs. Ceci afin que les équipements soient fonctionnels, et reliés entre eux (asservissement).

Une fois que les étapes précédemment citées sont finalisées, les qualifications peuvent commencer.

2.4.5. Les qualifications

2.4.5.1. La qualification d'installation

C'est la « *Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.* »

- Elle est réalisée à la mise en place de l'équipement. Le pré-requis est l'enregistrement de la machine dans la base de données du site, afin qu'elle soit clairement identifiée. Elle comporte la vérification de différents points : documentation, installations mécanique et électrique, contraintes d'environnement et de sécurité, ainsi que d'autres données.

Sur le site, il existe un formulaire de qualification d'installation (QI) commun à tous les équipements. Bien entendu, l'ensemble des éléments répertoriés sur ce formulaire n'est pas applicable à tous les équipements. Ce document permet par exemple de renseigner quels logiciels et quelles versions de programmes sont installés sur l'équipement, où sont archivées les différentes documentations (manuel d'utilisation de l'équipement, plan électrique...)

Nous avons dû réaliser la qualification d'installation de 2 types d'équipements différents : le convoyeur et les peigneurs automatiques.

- Pour chacun, un numéro d'immobilisation a été défini par le service financier. Une fois identifié et installé par le service technique, nous avons renseigné dans le formulaire les données indispensables pour s'assurer de la bonne installation de l'équipement. Certains éléments se trouvent dans le manuel de

l'équipement, et doivent être comparés à la situation réelle (par exemple, l'intensité électrique à utiliser).

- Cette qualification d'installation doit être approuvée par le service validation avant de pouvoir passer à la partie opérationnelle.

2.4.5.2. La qualification opérationnelle

Définie dans les BPF comme la « *Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.* »

- Le but de la qualification opérationnelle (QO) est de vérifier le bon fonctionnement de l'appareil et de ses alarmes.
- Le pré-requis de la QO est la QI. Pour la qualification opérationnelle, les différents équipements sont testés dans toutes les conditions possibles de leur utilisation.
- Un protocole de tests est rédigé. Il comprend les différents aspects à vérifier sur les équipements :
 - son fonctionnement correct à la cadence souhaitée, pour les différents formats qui vont être utilisés,
 - la vérification des systèmes de contrôle associés (caméras de contrôle, cellules de détection, éjection des produits non conformes),
 - la vérification des organes de sécurité de l'équipement (arrêt d'urgence).

Pour ce projet, différents protocoles de QO ont été établis. Leurs objectifs sont détaillés dans les paragraphes suivants.

2.4.5.2.1. La qualification des locaux

Cette qualification opérationnelle, avait pour but de démontrer que les locaux de la ligne de mirage I3 sont adaptés au mirage de produits à destination du marché japonais.

Pour cela, il a été vérifié que les modifications réalisées sur la ligne de mirage I3 (fusion des lignes I2 et I3, création de sas personnel et composants, mise en place d'une douche à air) pour le Japon, n'ont pas eu d'impact sur la conformité de la température. L'installation de la douche à air permet de réduire l'entrée de particules contaminantes dans une zone Japon. Lors du passage

dans la douche à air, les particules portées par le personnel sont éliminées par des jets d'air propre à grande vitesse, propulsés par des buses réparties sur les parois et le plafond. L'air est ensuite remis en circulation par l'intermédiaire d'un ventilateur, au travers d'un filtre absolu à haute efficacité, puis réinjecté.

La conformité aux critères qualité Japon a également été vérifiée sur les aspects suivants :

- L'aéraulique (pour démontrer la présence d'une surpression dans le local, par rapport à l'extérieur),
- L'interlockage des portes (ce qui empêche que les 2 portes du sas soient ouvertes en même temps),
- La propreté des locaux en démontrant que les procédés de nettoyage proposés permettent de maintenir le niveau de propreté requis pour la ligne I3 et en démontrant l'efficacité de la douche à air,
- L'ergonomie du sas personnel (vérifier la disponibilité des équipements nécessaires à l'entrée sur ligne).

Une cartographie de la température a été réalisée dans le cadre de la qualification des locaux, afin de s'assurer que la sonde de contrôle (permettant de surveiller que la consigne de température qui se situe entre 15°C et 25°C) est bien représentative de l'ensemble du local.

La principale nouveauté de ce projet était l'implantation d'une douche à air. Une réflexion sur les tests à réaliser pour démontrer son efficacité pour l'élimination des particules/cheveux sur les combinaisons a été nécessaire.

Les tests réalisés ont ainsi permis de :

- démontrer le bon fonctionnement des portes,
- démontrer que la position des buses n'a aucune influence sur l'efficacité de la douche à air,
- démontrer l'efficacité de la douche à air,
- démontrer que la durée du cycle programmé dans la douche à air correspond au temps réel de fonctionnement lors de sa mise en marche,
- démontrer que l'accessibilité de la temporisation est réglementée.



Figure 16 : douche à air

2.4.5.2.2. Le nettoyage

Un des aspects très important pour le client Japonais est l'aspect cosmétique du produit qu'il reçoit. Pour cela, un nettoyage régulier de l'atelier est réalisé, à la fois dans les locaux, mais aussi sur les équipements.

L'efficacité du nettoyage a ainsi été évaluée pour ces 2 aspects : un nombre de points à contrôler avant et après nettoyage a été défini. Chaque point a été vérifié avant le nettoyage, permettant de mettre en évidence une certaine saleté (due aux travaux effectués sur la ligne). Après le nettoyage, la même vérification a été réalisée, afin de confirmer la propreté du point en question et donc l'efficacité du nettoyage. Cette qualification est illustrée en **Annexe 4**.

2.4.5.2.3. *La qualification de la ligne*

La qualification de la ligne s'est déroulée en plusieurs étapes. Certains équipements comme la mireuse automatique ou les peigneurs automatiques ont eu des protocoles indépendants pour leur qualification, quand les autres machines de la ligne ont été qualifiées dans le cadre d'une qualification globale de la ligne.

➤ Mireuse automatique

Le nouveau process incluant le passage par une mireuse automatique, servant à détecter certains défauts difficilement détectables par le mirage semi-automatique, la création et la qualification d'une configuration de la mireuse pour le format demandé est nécessaire.

Cette qualification s'est déroulée en plusieurs étapes :

- définition des types de défauts et création de la défauthèque correspondante,
- réalisation d'un protocole d'essai (PE) pour déterminer les taux de détection et de faux rejets attendus,
- validation de la configuration et des défauts suite à ce protocole d'essai,
- qualification opérationnelle de la mireuse.

La liste des types de défauts pour le PE a été établie de manière à être la plus exhaustive possible : différents types de particules en suspension, de différents diamètres ou dimensions, hauteur de joint de piston, sous-dosage, RNS. Certains types de défauts recherchés sont illustrés en **Annexe 5**.

Lors du PE, l'ensemble de la défauthèque a été testé, afin de régler la mireuse et de déterminer un taux de détection pour chaque défaut et un taux de faux rejets. A la suite de cette étude, certains défauts initialement présents ont été supprimés de la liste, soit car le taux ne pouvait être atteint sans provoquer un faux rejet incompatible avec une production de routine, soit par sélection du défaut le plus restrictif (ex : taille de particule).

Cet essai avait pour but de déterminer les paramètres optima de la mireuse pour détecter les défauts particules, joint de piston, RNS, sous dosage et collerette cassée avec un taux de détection maximum et un taux de faux rejets minimum sur les seringues remplies.

Ce PE fait l'objet d'un rapport, et la configuration validée sera celle utilisée lors de la QO.

Lors de la qualification, contrairement au PE, les règles sont fixées : les taux de détection sont définis, ainsi que la configuration. L'objectif est de garantir que la mireuse est capable d'atteindre les spécifications établies de manière reproductible. Pour cela, l'ensemble des sets de défauts est passé 3 fois. Seuls 3 passages consécutifs conformes aux taux attendus permettent de valider l'équipement.

Cette QO peut être indépendante ou incluse dans un protocole de qualification plus large (ligne entière).

➤ **Autres équipements**

La création de la ligne a nécessité la conception de 2 types d'équipements :

- un convoyeur avec système d'aiguillage,
- 2 peigneurs automatiques, réalisant la mise en peignes des seringues.

Ces équipements ont fait l'objet d'un cahier des charges, ainsi que pour les peigneurs d'une Factory Acceptance Test. Cette FAT a pour but de vérifier que l'équipement qui va être livré et installé sur site est conforme aux spécifications du cahier des charges. Lorsque la FAT est acceptée (certaines réserves peuvent être émises et les points soulevés à modifier avant arrivée sur site), le fournisseur peut alors livrer et installer la machine sur place.

Après se déroulent les étapes de QI et de QO, afin de qualifier l'équipement et approuver son utilisation pour les lots de qualification de performance (QP).



Figure 17 : nouvelle ligne de mirage : convoyeurs

➤ **Ligne entière**

Pour qualifier l'ensemble de la ligne, un protocole a été rédigé. Ce protocole a pour objectif de qualifier certaines fonctions des équipements qui ont été déplacés et installés sur la ligne. Les aspects les plus importants de cette qualification sont les tests à cadence et les tests de non-endommagement. Ces 2 tests, en effet, permettent de définir la cadence nominale à laquelle la ligne peut produire des seringues, et de s'assurer que le process n'engendre pas d'altération des seringues lors de leur passage sur la ligne.

2.4.5.3. La qualification de performance

Selon les BPF, c'est la « *Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.* »

La qualification de performance est la dernière étape du process d'installation et de mise en fonctionnement de la ligne. Elle permet de mettre en évidence la robustesse du procédé.

Lors de toute qualification, l'élément essentiel est le protocole. Il précise le but de la qualification et détermine les données indispensables à connaître pour confirmer la robustesse de la ligne. Le chef de projet, rédige le protocole, avec l'approbation d'un groupe de qualification composé du responsable du service, de l'assurance qualité et d'un représentant validation.

Ce protocole a pour but de décrire les tests qui seront effectués pour la qualification de performance de la ligne de mirage selon le Change Control considéré. Ceci afin de démontrer que cette ligne est capable de mirer de façon reproductible et en accord avec les spécifications prédéterminées, des seringues remplies à destination du marché japonais.

La qualification de performance s'est déroulée sur les 3 premiers lots commerciaux, de taille industrielle. Dans le cas habituel d'une validation de mireuse automatique, un échantillon représentatif du lot (environ 10%) est miré par la mireuse semi-automatique pour contrôler la qualité du mirage effectuée par la mireuse automatique. Dans le cas de cette qualification, un mirage semi-automatique a été réalisé par du personnel de production habilité au mirage pour l'ensemble du lot. Une compilation des événements et contrôles a été réalisée sur ces 3 lots produits. Pour ces 3 lots, des contrôles de niveau augmenté ont été effectués par le CQ. Une revue des résultats par le groupe de qualification de ces 3 lots a permis leur libération. Pour

les 3 lots de QP et les 12 suivants, une analyse de tendance sur les défauts rejetés a été réalisée, permettant de définir des seuils d'atypie. Ces seuils ont pour but de vérifier l'absence de dérive dans les défauts détectés. Une augmentation de certains défauts peut être le signe d'une anomalie dans le process à laquelle il faut trouver une solution.

La qualification de performance déroulée concernait également le nettoyage des locaux et des équipements, ainsi que l'habillage du personnel et l'efficacité de la douche à air.

2.4.5.3.1. Les aspects testés lors de la qualification de performance

➤ **Contrôle des capteurs qualité**

- Fonctionnement de la mireuse automatique

Les capteurs qualité production sont testés par le personnel habilité en début de chaque lot conformément aux procédures d'utilisation des équipements et des feuilles de contrôle des tâches à effectuer.

Le capteur qualité de la mireuse automatique est sa capacité à détecter les défauts recherchés au taux demandé. Pour cela, des sets de défauts ont été créés (cf. **Annexe 5**), et le passage de ces sets a été réalisé avant chaque lot, ainsi qu'à la fin de la campagne de validation, afin de s'assurer de la robustesse du taux de détection de la mireuse.

Le critère d'acceptation de ce contrôle est le résultat conforme pour la détection de chaque défaut au taux demandé.

- Fonctionnement des mireuses semi-automatiques

Les capteurs qualité production sont testés par le personnel habilité en début de chaque lot conformément aux procédures d'utilisation des équipements et des feuilles de contrôle.

Les contrôles pour les mireuses semi-automatiques sont les suivants :

- Contrôle de la cellule d'éjection,
- Contrôle du fonctionnement du système d'éjection,
- Vérification des paramètres des mireuses semi-automatiques.

L'intensité lumineuse des lampes des mireuses semi-automatiques est également mesurée une fois par semaine.

Le critère d'acceptation de ce contrôle est la conformité de chaque détection automatique et des contrôles hebdomadaires de l'intensité lumineuse.

- Fonctionnement des équipements pour le format installé.

L'ensemble des interventions techniques réalisées sur les équipements, ainsi que les actions mises en place, est revu.

Le critère d'acceptation est l'absence de panne/anomalie récurrente dans le fonctionnement des équipements de la ligne.

➤ **Température au niveau de la ligne de mirage**

Un suivi de la température sur la ligne de mirage en cours de production des 3 lots de QP a été effectué. Le critère d'acceptation est une température au sein de la ligne comprise entre 15°C et 25°C, températures pour lesquelles il existe des données de stabilité.

➤ **Qualité produit**

Des contrôles visuels suivant un plan d'échantillonnage simple en contrôle normal de niveau augmenté III selon la norme ISO 2859-1 ont été réalisés par le service de CQ Production en sortie des mureuses semi-automatiques.

Le critère d'acceptation est l'absence d'une quantité de défaut supérieure au Niveau de Qualité Acceptable.

➤ **Le nettoyage des locaux**

Le nettoyage des locaux est réalisé et contrôlé de façon quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle selon les points mentionnés dans les procédures. Une entreprise extérieure enregistre également son intervention hebdomadaire.

Le critère d'acceptation est l'absence de récurrence de non-conformités sur un ou plusieurs points de contrôle du nettoyage sur la période considérée.

➤ **Le nettoyage des équipements**

Le nettoyage des équipements est réalisé et contrôlé de façon quotidienne ou hebdomadaire selon les points mentionnés dans les procédures.

Le critère d'acceptation est l'absence de récurrence de non-conformités sur un ou plusieurs points de contrôle du nettoyage sur la période considérée.

➤ **Habillage du personnel / Efficacité de la douche à air**

Afin de vérifier l'habillage du personnel et l'efficacité de la douche à air, un test a été effectué chaque jour sur un opérateur au moment de son entrée en zone de mirage.

Ce test consiste en une vérification globale visuelle de la propreté de la tenue ainsi qu'au contrôle du bon port de la tenue (combinaison, charlotte, gants, sur-bottes). Un autre opérateur statue sur la conformité.

Le critère d'acceptation est une vérification visuelle globale conforme.

➤ **Analyse de tendance des défauts**

A la suite des premiers lots mirés sur la ligne, une analyse de tendance des défauts est réalisée. Cette analyse a pour but de vérifier l'absence de dérive dans la fabrication du produit, en contrôlant la récurrence des défauts. En cas de dépassement, elle permet d'alerter et de mettre en place des actions préventives et/ou correctives afin d'éviter leur réapparition et d'améliorer la robustesse du process.

2.4.5.3.2. La revue de la QP

Lorsque les 3 premiers lots sont terminés, leurs dossiers de lots sont revus individuellement par le groupe de qualification qui se réunit à l'initiative du chef de projet, pour statuer sur la conformité de la QP. Cette réunion peut être assez brève, si aucune anomalie en cours de validation n'est décelée.

Cette revue concerne uniquement les aspects de validation testés. La libération du lot se fait ensuite par l'Assurance Qualité, avec l'ensemble des renseignements sur la production (remplissage, mirage et conditionnement).

Une fois la revue réalisée, l'autorisation est donnée pour l'utilisation en routine de l'équipement et permettre la libération des lots produits.

2.4.5.3.3. L'anomalie

En cas d'anomalie au cours des QO ou des lots de la QP, une fiche d'anomalie est rédigée. Elle décrit l'anomalie, ses conséquences et les mesures correctives apportées. La QO ou la QP ne peuvent être approuvées que lorsque toutes les anomalies sont clôturées.

2.4.5.3.4. Le rapport de QP

Une fois les 10 premiers lots terminés, le rapport peut être rédigé. Le rapport est un résumé des résultats des contrôles effectués. Il contient également les copies certifiées conformes de tous les documents.

Ce rapport est rédigé par le chef de projet et est ensuite lu et validé par les différents membres du groupe de qualification. Ce rapport sera ensuite placé aux archives, à disposition pour consultation dans le cadre d'une inspection.

2.5. Autres impacts liés au changement

2.5.1. Le personnel

Lors de la qualification/validation de nouveaux équipements/process, un aspect essentiel est la formation et l'implication de toutes les personnes qui vont être impactées par le changement, c'est-à-dire les opérateurs et techniciens travaillant sur ligne.

Pour cela, les opérateurs étaient présents lors des qualifications des équipements, dans le but de comprendre le fonctionnement de machines parfois nouvelles pour eux et ainsi être formés et préparés lors du démarrage de la ligne.

Des modules de formation ont ainsi été conçus pour la méthode d'entrée sur ligne (flux des produits, du personnel, technique d'habillage). Les formations étaient divisées pour la plupart en deux temps : un temps en salle pour expliquer les objectifs et échanger sur les interrogations potentielles et un temps pratique, au cours duquel les opérateurs pouvaient s'entraîner à s'habiller ou à utiliser les équipements. Cette deuxième étape permet aussi de soulever des problématiques (par exemple : que faire pour entrer sur ligne en cas de panne de la douche à air ?) auxquelles nous avons pu apporter des réponses.

D'autres formations ont été délivrées directement par les techniciens, car ils étaient les personnes les plus qualifiées pour les réaliser. Le contact était également facilité du fait qu'ils travaillaient ensemble depuis parfois quelques années.

D'autres aspects ont également fait l'objet de formation : le remplissage du dossier de lot. En effet, la modification du process et de certains équipements a engendré des changements dans les renseignements à retranscrire sur le dossier de lot.

Enfin, des habilitations ont été réalisées pour la tâche critique qu'est le vide de ligne. Le vide de ligne est une étape critique dans l'industrie pharmaceutique qui consiste à éliminer tout composant du lot terminé avant l'introduction d'un nouveau lot de produit. L'objectif est d'éviter tout mélange d'un lot de produits avec un autre. Pour chaque équipe, plusieurs personnes ont suivi le processus habituel d'habilitation. Le déroulement de l'habilitation est la suivant : une personne « cache » des seringues sur la ligne, dans les machines. La personne en cours d'habilitation doit retrouver toutes les seringues. La personne est considérée comme habilitée lorsqu'elle a réussi un vide de ligne complet 3 fois.

2.5.2. La documentation

Lors de la mise en place de modifications telles que celles décrites précédemment, il faut garder à l'esprit que l'ensemble documentaire lié aux étapes et aux équipements qui ont été modifiés doit être mis à jour.

Durant ce projet, toutes les catégories de documents ont été impactées : le dossier de lot, les procédures, les modes opératoires ainsi que les formulaires.

Le dossier de lot regroupe l'ensemble des étapes réalisées lors de la fabrication du lot. Il a été profondément remanié lors de la mise en place de la nouvelle ligne : les nouveaux équipements y ont été intégrés, ainsi que les vérifications inhérentes à ces machines.

L'ensemble des procédures et des formulaires a également été revu, qu'il concerne le fonctionnement des équipements, mais aussi l'entrée sur ligne, le nettoyage, les flux de produits.

Sur l'ensemble du projet, une cinquantaine de documents a été modifiée, créée ou annulée. Ce chiffre est important, et a eu un fort impact sur la charge de travail des différents services impliqués dans ces changements :

- Service Production : rédige, modifie et soumet les documents à l'approbation du service AQ.

- Service Assurance Qualité : corrige, vérifie et approuve les documents.

- Service Validation : lorsque certaines données renseignées dans les documents sont issues de validation, leur conformité doit être vérifiée.

- Services Documentation et Réglementaire : vérifie que les modifications demandées sont bien justifiées et ne nécessitent pas de complément d'informations. Ce service réalise également l'intégration des documents dans le système documentaire informatisé.

Pour réaliser les modifications et pour qu'elles soient applicables dans les délais impartis, la communication et l'organisation entre les différents services sont indispensables.

Conclusion

L'industrie pharmaceutique est soumise à de nombreuses exigences réglementaires pour la qualification et la validation des équipements et des process. Ces contraintes sont nécessaires afin d'assurer la reproductibilité de la production, et donc de garantir la conformité des médicaments fabriqués. La qualification de cette ligne de mirage a permis de répondre à ces exigences, auxquelles s'ajoutent les demandes cosmétiques spécifiques de ce marché particulier qu'est le marché japonais. En effet, cette qualité de production pour le marché japonais est contraignante et nécessite un savoir-faire que seuls quelques sites situés hors Japon possèdent. Il est indispensable de respecter les demandes des clients, en gardant à l'esprit le côté productivité mais également le confort des opérateurs travaillant sur la ligne, car ce sont eux qui produisent en garantissant la qualité et la sécurité du médicament.

Toutes ces améliorations appliquées sur cette ligne de mirage (douche à air, tenue), ont également été mises en place sur la principale ligne de conditionnement à destination du Japon. Depuis cette qualification, de nouvelles améliorations ont été apportées, comme l'instauration du port de lunette de protection. Ces nouvelles conditions ont été peu à peu acceptées et intégrées par l'ensemble du personnel concerné et sont prises en compte pour les futurs projets en développement pour ce marché particulier qu'est le marché japonais.

Bibliographie

- 1- Central Intelligence Agency (CIA) [en ligne]
<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ja.html>, consulté le 26 juin 2012
- 2- UNDATA [en ligne]
<http://data.un.org/CountryProfile.aspx?crName=Japan>, consulté le 26 juin 2012
- 3- Japon, Edition Bibliothèque du voyageur, Stephen Mansfield, Gallimard, Paris, 2011, 400 p.
- 4- Foreign Press Center Japan (FPCJ) [en ligne]
http://fpcj.jp/old/e/mres/publication/ff/pdf_07/01_land.pdf, consulté le 26 juin 2012
- 5- UNDATA [en ligne]
<http://data.un.org/CountryProfile.aspx?crName=France>, consulté le 26 juin 2012
- 6- UNDATA [en ligne]
<http://data.un.org/CountryProfile.aspx?crName=Italy>, consulté le 26 juin 2012
- 7- Le Petit guide des usages et coutumes Japan attitude. Paul Norbury. Edition Hachette, Collection Guides Bleus, 2011, 168p
- 8- Tableaux clés de l'OCDE, OECDilibrary [en ligne]
http://www.oecd-ilibrary.org/economics/profil-statistique-par-pays-france_2075227x-table-fra, consulté le 15 septembre 2012
- 9- Tableaux clés de l'OCDE, OECDilibrary [en ligne]
http://www.oecd-ilibrary.org/economics/profil-statistique-par-pays-japon_2075227x-table-jpn, consulté le 15 septembre 2012
- 10- Le Japon Dictionnaire et civilisation. Louis Frédéric. Editions Robert Laffont SA, Paris, 1996, 1419p
- 11- Histoire du Japon, Danielle Elisseff, Editions du Rocher, 2001, 232p
- 12- Nouvelle Histoire du Japon, Pierre-François Souyri. Editions Perrin Japan Foundation, 2010, 627p
- 13- Quand le Japon s'ouvrit au monde, Keiko Omoto et François Macouin, Editions Découvertes Gallimard/Réunion des musées nationaux, 1990, 176p
- 14- La dynamique du Japon, De 1854 à nos jours, Jean-François Sabouret, CNRS Editions, Coédition Saint-Simon, 2008, 432p
- 15- Le Japon au XXème siècle Edition augmentée, Jacques Gravereau, Editions Points Histoire, 1993, 641p

- 16- Histoire du Japon et des Japonais, Tome 1 et 2, Edwin O. Reischauer, Edition du Seuil, 1997, 250p et 320p
- 17- L'école japonaise d'organisation, Pesqueux Yvon et Tyberghein Jean-Pierre, *Innovations*, 2010/1 n° 31, p. 11-31. DOI : 10.3917/inno.031.0011
- 18- La modernité japonaise dans tous ses états, Souyri Pierre-François, *Le Débat*, 2009/1 n° 153, p. 88-99. DOI : 10.3917/deba.153.0088
- 19- Le rituel du bain au Japon, Nouhet-Roseman Joëlle, *Revue de psychothérapie psychanalytique de groupe*, 2003/1 no 40, p. 79-91. DOI : 10.3917/rppg.040.0079
- 20- Japan: Health system review. Tatara K, Okamoto E, *Health Systems in Transition*, 2009; 11(5): 1–164. ISSN 1817-6127 Vol. 11 No. 5
- 21- Pila, Mathilde, Les exigences du marché pharmaceutique japonais : à propos d'un exemple de conditionnement. 2008, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. 68p 2008AMIEP030
- 22- Annual Report of JPA, Japan Pharmaceuticals Association [en ligne]
<http://www.nichiyaku.or.jp/e/default.html>, consulté le 26 juin 2012
- 23- GPI Santé Protection Sociale Internationale, Système de santé et de couverture sociale au Japon [en ligne]
<http://www.gipspsi.org/Veille-strategique/Veille-par-pays/Japon/Systemes-de-sante-et-de-couverture-sociale-au-Japon/%28language%29/fre-FR>, consulté le 15 septembre 2012
- 24- Coopérative de développement régional Outaouais-Laurentides [en ligne]
<http://www.cdrol.coop/sections/communications/Rapport-coop-sante-Japon.pdf>, consulté le 15 septembre 2012
- 25- Ministry of Health Labour and Wealthy (MHLW) [en ligne]
<http://www.mhlw.go.jp/english/org/detail/index.html>, consulté le 16 juillet 2012
- 26- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) [en ligne]
<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/points.pdf>, consulté le 16 juillet 2012
- 27- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) [en ligne]
<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/application.pdf>, consulté le 16 juillet 2012
- 28- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) [en ligne]
<http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/about.html>, consulté le 16 juillet 2012
- 29- Pharmacopée Européenne Edition 7.5, Chapitre 5.1.1, Conseil de l'Europe, Direction Européenne de la Qualité du médicament et Soins de santé, 2012
- 30- Bonnes Pratiques de Fabrication Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé. Bulletin officiel 2011/8 bis

ANNEXE 1

Caractères Japonais de type *Kanji* [10]

CARACTÈRES SINO-JAPONAIS KANJI

89 戸	KO, <i>To (-do)</i> , Porte	90 止	SHI, <i>To(maru)</i> , Arrêter, <i>Tome (-dome)</i> , Arrêt	91 手	SHU, <i>Te, Ju</i> Main
92 比	HI, <i>Kura(beru)</i> , Comparaison, comparer, quota	93 支	SHI, -JI, <i>Shime(su)</i> Branche, supporter, indiquer	94 毛	MÔ, <i>Ke</i> Cheveux, poils
95 収	SHÛ, <i>Osa(meru)</i> , Obtenir, accepter, prendre, amasser	96 氏	SHI, suffixe pour plusieurs personnes. <i>Uji</i> , Famille, lignée	97 水	SUI, <i>Mizu</i> Eau
98 犬	KEN, <i>Inu</i> Chien	99 火	KA, <i>Hi (-bi)</i> , Feu	100 王	Ô, Roi
101 父	FU, <i>Chichi</i> , Père	102 欠	KE(TSU), <i>Ka(keru)</i> , <i>Ka(ku)</i> , Manquer, absence	103 片	HEN, <i>Kata</i> Morceau, côté, pièce
104 予	YO, Avant, précédent	105 牛	GYÛ, <i>Ushi</i> Boeuf, bovins	106 双	SÔ, Une paire, deux, rivaliser
107 厄	YAKU, Malchance				

ANNEXE 2

Caractères Japonais de types *Katakana* et *Hiragana* [10]

kya キヤ sha シャ cha チャ nya ニヤ hya ヒヤ mya ミヤ
gya ギヤ ja ジャ ja チャ bya ビヤ pya ピヤ
kyu キュ shu ッシュ chu チュ nyu ニュ hyu ヒュ myu ミュ
gyu ギュ ju ジュ ju チャ byu ビュ pyu ピュ
kyo キョ sho ッシヨ cho チョ nyo ニョ hyo ヒョ myo ミョ
gyo ギョ jo ジョ jo チャ byo ビョ pyo ピョ

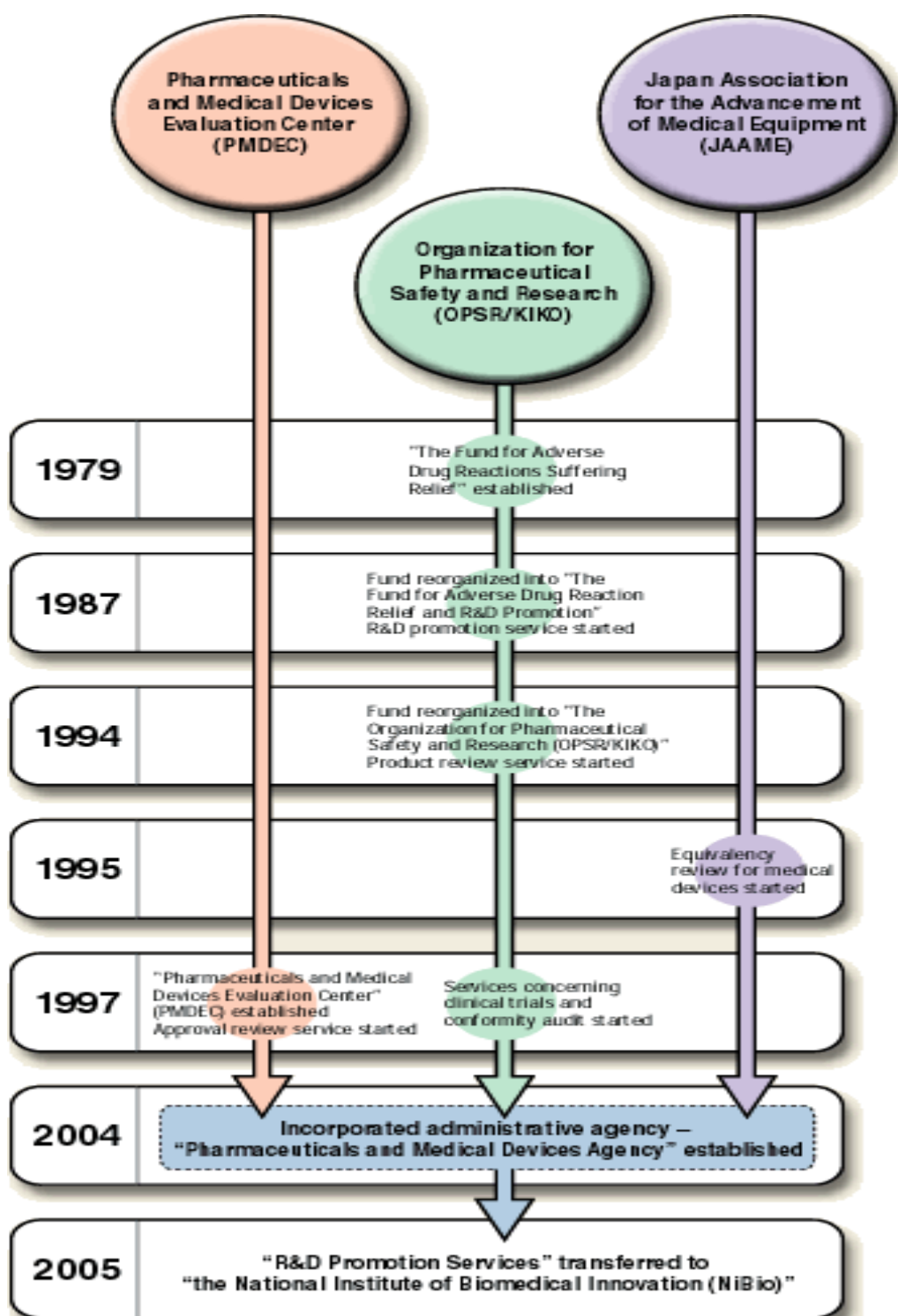
KATAKANA

sha シャ cha チャ nya ニャ hya ヒャ mya ミャ rya リャ
ja ジャ ja チャ bya ビャ pya ピャ
shu シュ chu チュ nyu ニュ hyu ヒュ myu ミュ ryu リュ
ju ジュ ju チャ byu ビュ pyu ピュ
sho ショ cho チョ nyo ニョ hyo ヒョ myo ミョ ryo リョ
jo ジョ jo チャ byo ビョ pyo ピョ

HIRAGANA

ANNEXE 3

Schéma organisationnel de la PMDA



ANNEXE 4

Exemple d'une fiche de test : Evaluation du nettoyage de la zone de production

Test 5 : Evaluation du nettoyage

Objectif :

Démontrer que le nettoyage réalisé selon la procédure LTR-SOP-01355 est efficace.

Pré-requis :

Pas de nettoyage réalisé avant le test.

Mode opératoire :

1. Procéder à l'inspection de niveau 1 et/ou de niveau 2 avant nettoyage des points suivants :

- Niveau 1: Inspection visuelle : vérifier l'absence de fibres, traces...
- Niveau 2 : Passer une chiffonnette imbibée d'alcool et vérifier l'absence de fibres, traces...

2. Procéder aux nettoyages suivants :

Méthode A= Nettoyage à la chiffonnette sèche

Méthode B= Nettoyage à la chiffonnette imbibée d'alcool

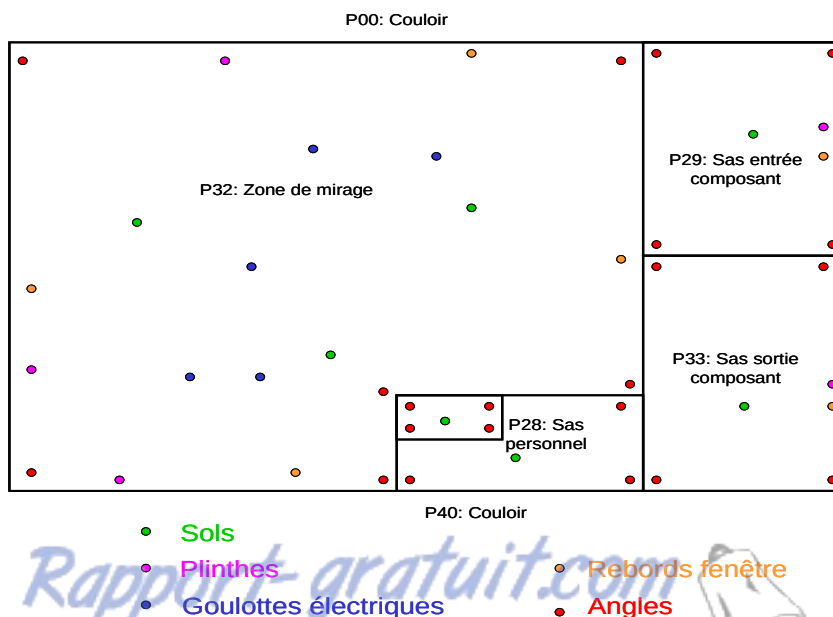
Méthode C= Nettoyage à la chiffonnette imbibée de diestone (seulement si tâche tenace)

Méthode D= Nettoyage effectué par une entreprise extérieure

3. Procéder à l'inspection de niveau 1 et/ou de niveau 2 après nettoyage des points suivants :

- Niveau 1: Inspection visuelle : vérifier l'absence de fibres, traces...
- Niveau 2 : Passer une chiffonnette imbibée d'alcool et vérifier l'absence de fibres, traces...

Le plan ci-dessous permet de visualiser les différents éléments à nettoyer présents dans chaque local.



ANNEXE 5

Exemples de défauts détectés par la mireuse automatique

Défauts
Collerette cassée
Fibre en solution
Morceaux de joints de piston en solution
Particule de verre en solution
Sous-dosage
Seringue vide



ANNEXE 5

Exemples de défauts détectés par la mireuse automatique

Défauts
Fissure située entre le joint de piston et la collerette
Liquide dans la 1 ^{ère} gorge du joint de piston
Position du joint de piston non conforme
Absence du RNS
RNS tordu avec aiguille traversante
RNS déboîté



François LEJARD

QUALIFICATION D'UNE LIGNE D'INSPECTION DE PRODUITS INJECTABLES, INTEGRATION DES EXIGENCES DU MARCHE JAPONAIS

L'industrie pharmaceutique a comme rôle de concevoir et produire des médicaments en garantissant leur qualité, leur efficacité et la sécurité du patient. Pour parvenir à ce niveau d'exigences, l'ensemble des équipements et locaux des industriels doivent être qualifiés et les process validés. De plus, certains pays comme le Japon impose une qualité cosmétique des produits supérieure à celle des autres pays du monde.

L'objectif de cette thèse est de découvrir l'état d'esprit patient japonais sur l'aspect extérieur des médicaments qui lui sont administrés, ainsi que le système de santé en vigueur au Japon. Le second point abordé est le détail des étapes de qualification et de validation d'une nouvelle unité de mirage, comprenant des équipements de mirage automatique et semi-automatique, qui permettent le contrôle individuel de chaque seringue remplie avant leur transfert sur les lignes de conditionnement. Ces qualifications et validations englobent également les locaux, les combinaisons de travail, qui sont autant d'éléments qui ont pour but de répondre aux spécifications particulières du marché japonais.

Mots clés : qualification ; validation ; inspection ; produits injectables ; pharmacie ; Japon

QUALIFICATION OF A SYRINGES INSPECTION UNIT, INCLUSION OF JAPANESE MARKET REQUIREMENTS.

Pharmaceutical industry has to conceive and manufacture drug, guarantying their quality, efficiency and the patient safety. To obtain this high quality level, all equipments and premises have to be qualified and processes validated. Furthermore, a country as Japan imposes a cosmetic quality for the products higher than in the rest of the world.

The purpose of this thesis is to put the light on Japanese patient state of mind concerning the administered products external aspect, and also their national health system. Second point approach by this thesis is the detail of qualification and validation steps for a new inspection unit, including automatic and semi-automatic inspection equipments. These equipments allow the individual control of each filled syringe, before the packaging step. These qualification and validation include too the premises, the work suit, which are elements add to comply the Japanese markets specificities.

keywords : qualification ; validation ; inspection ; injectable products ; pharmacy ; Japan