

査察対応マニュアル

1. 目的

当局、製販の査察をスムーズに行うために、事前に準備すべきこと、当日行うこと、査察中に注意すること、ラップアップで注意すること、指摘があった場合の対応などをまとめたものである。

2. 適用範囲

GMP 製造所における以下の査察対応である。

- 1) PMDA & 県の査察
- 2) FDA の査察
- 3) 製販の監査

3. 責任

査察の責任者は製造所の長である。かつ、関係する組織が協力する責任を持つ。

GMP 調査なので、製造所の医薬品製造管理者もまた責任を持つ。品質保証部長が医薬品製造管理者でない場合は、医薬品製造管理者と連帯して責任を負う。

4. 事前準備

1) PMDA & 県の査察

・ GMP 適合性調査

- ・ 参考資料にある事前提出資料を作成し、文書内で自己矛盾が生じていないかを確認する。
- ・ PMDA の講習会の指摘で書面調査での提出した文書の問題点や矛盾が指摘されている。
- ・ 無通告査察については、受付に当局が来た時からの連絡などを決めておく。
- ・ 会議室の確保と関係者への連絡を行うことを決めておく。
ツアールが開始される前に関係組織に連絡し、記録が放置されていないか、書類が積み上げられていないか、ログに問題ないか確認する。限られた時間であるが整理、整頓する。ゴミ箱に記録やデータが捨てられていないか確認する。(仮に捨てられていた場合にどうするのか決めておく必要あり。隠ぺいはあってはならない。)
- ・ 無通告査察用の資料と説明資料は PC と机にファイル場所を決めておく。
- ・ 改竄、隠蔽、製造販売承認書の 3 点を重点的に行っているの、そのようなことがないことを確認しておく。
- ・ 査察マニュアルに従い、事前に模擬査察を体験し、課題を抽出、その対応を行う。
 - ・ 説明は簡潔に行う。できれば事前に文書を作成し関係者に確認を得ておく。
 - ・ Yes/No の質問には Yes/No で返答する。余計な説明は行わない。追加の質問を待つ。
- ・ 当局と一緒に食事をされない。ただ、海外では製造所までの車は同行する。

・PMDA の査察の指摘事項は査察官の名前は不明なので、講習会での PMDA の指摘事項並びに改善命令での指摘事項が自製造所ができているかを確認し、未実施であれば対応する。対応できないものについては、改善計画を立てるなど回答案の準備しておく。

2) FDA の査察

- ・日程調整を行う。
- ・査察官の名前がわかれば、その査察官が過去に出した 483Form を入手する（有料）。説明が難しい SOP や品質イベント（逸脱、OOS、変更管理）については事前に英語でフロー図などを作成しておく。
指摘事項が対応できているかの確認を行い、未実施があれば対応する。査察までに対応できないことは、計画案を作成し回答準備をする。
- ・参考資料にある事前資料の作成と送付を行う。
- ・査察マニュアルに従い、事前に模擬査察を体験し、課題を抽出、その対応を行う。
- ・説明する可能性のある者は応答訓練してスムーズに回答できるよう備える。
- ・空港への迎えまたはホテルへの迎えを事前に確認する（交通費をどうするのかなどコンプライアンス上の問題にならないよう決めておく必要がありますね。取り敢えず同乗する場合は交通費を要求していないのが現状だと思います。）。
- ・夜一緒に食事をしたい旨伝える（食事の費用もこちらで持って良いのかなど確認する）。
- ・通訳の準備をする。通訳には事前に必要な資料を送る。
- ・通訳の控室も用意する。

3) 製販の監査

- ・前回の指摘事項の実施状況の確認とその実施状況をまとめる。
- ・査察者が必要としている資料（製造所の最初のプレゼン資料）を持ち帰り用として用意する（査察報告を担当者が書きやすいようにするため）。
- ・多くの製販がある場合、指摘する内容が様々になるため、自製造所の方法で良いと考える場合は話し合いをラップアップで行う。

4) 共通事項

- ・5S は GMP の大前提である。5S を普段から行い、かつ査察日が分かっているときは数日前に工場長と QA 長が確認する。
- ・以下の点は目につきやすいので特に注意する。
 - ・表示物は必ず QA の管理する文書に登録されているか。
 - ・服装は SOP に従っているか。
 - ・試薬の使用期限や機器設備のキャリブレーション期限が切れていないか。
 - ・機器や実験台の状態表示（品目、ロット、状態、日付、サイン）

- ・ログの記入漏れ、記入ミスはないか。
- ・製造指図書、試験指図書の記入漏れ、記入ミスはないか。
- ・バリデーション報告書の記入漏れ、記入ミスはないか。
- ・承認書と製造指図に齟齬はないか？
- ・対応者はSOPを事前に読んで、誤った回答をしないようにする。
- ・アニュアルレビュー（年次レポート）を確認しておく。
- ・査察官が指摘した資料が5分以内に査察官に提供できるように訓練を重ねておく。
- ・製造所の入り口は“顔”でもある。雑草や不要な物が放置されていると悪い印象をあたえるので、良い印象を与えるようにしておく。
- ・逸脱、OOS/OOT、苦情、安定性モニタリング、変更管理は重要な事項であり、事前に文言並びに対応が適切か再確認を行う。もし、不備があれば訂正または追加で説明資料を用意する。
- ・逸脱ロットで安定モニタリングに入れていない場合は、何故安定性モニタリングにいらなかったかを根拠データで以って説明をする。
- ・変更管理でバリデーションを実施していない場合は、何故バリデーションが不要かを根拠データで以って説明する。
- ・変更管理であれば、製造販売承認書との齟齬確認をどのように確認したかを明確にしておく。そのとき、本社または製販への確認を行ったことを記録に残す。

5. 前日対応すること

- ・必要なSOPを予備室に搬送する。
- ・査察官に渡す資料は3部常に用意しておく。
- ・当日のプレゼン資料の確認を行う。
プレゼンの資料はできるだけ簡単にする。査察官は簡単なプレゼンを望む傾向があります。査察官は早くツアーに出たいため、そこで時間を取られたくないと思っています。
- ・最後の5Sの確認を行う。
機械室、実験台の下、机まで見る可能性がある。今後は個人の物が置かれているロッカーまで見るかも知れない。
- ・準備に漏れがないかをチェックシート（作成しておく）で確認する。
- ・FDA査察の場合にはコーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、スイーツなどを準備する。
- ・査察官のパソコンがネットに繋がるように準備する。中にはプリンターを用意して欲しいという査察官もいる。

6. 当日の対応

本マニュアルに規定された担当者がいること、また各自準備ができていることを確認する。

- ・役割分担

- ・受付で行うこと（連絡者を決めておく）
- ・連絡者（予備を置く）は査察者が来た時、責任者に報告しかつ関係者に一斉に連絡を取る。
 - ・各担当者一覧表（工程ごとの説明者と予備者）がいることを確認する。
 - ・各担当者は事前訓練で行った対応を行う。
 - ・ 5S の再徹底
 - ・応接室&会議室の確保
 - ・会議室ではレイアウト、プロジェクターの準備（QA）
 白板など用意し、対応が済んだかまだか分かるようにし、査察官が要求したものが漏れていないか確認できるようにする。
 - ・QA では予備室に SOP 類の搬入と査察官に渡す資料とプレゼンの用意をする（無通告査察）。
 - ・受付に迎えに行く人は受付まで迎えに行き、応接室まで案内する。
 製造所では必ず受付を通らないと中に入れないようにしておく。
 - ・応接室では工場長が挨拶&お茶の用意その後、会議室の準備が出来次第案内する。
 無通告査察の場合には応接室に通すが、それ以外の査察では、査察官の控室を設けそこに荷物などを置いて、会議室に来て貰う。またラップアップの準備はこの控え室で行って貰う。
- ・進行係が全体の進行を行う。
 - ・工場長挨拶
 - ・査察者の査察説明
 - ・スケジュールの確認（プレゼン含め、前もって用意しておきそれで良いかを確認する）
- ・机の配置は査察官の了解を得る（査察官によっては自分で配置を決める）。
- ・インナーに入るのので、インナーに入るための研修とそれを受けた記録にサインをしてもらう。その間に服と靴のサイズを確認し、服と靴を用意する。健康状態の確認も行う。
- ・更衣の方法は更衣室に写真や絵で分かりやすく掲示しておく。その掲示物は更衣の SOP の一部とし、配布先を決めておく（QA の管理文書とする）。
- ・男性と女性の更衣の案内者を決めておく。
- ・プラントツアー時の案内者とその副を決めておく。
 プラントツアー時、査察官を一人にせず、査察官一人につき記録者 2 名で同行し記録する。その担当者も事前に決めておく。ただし、ツアー時はあまり多くの人を同行させない方が良いので状況を見て判断する。
- ・工場では機械の音がうるさいので、FDA 査察ではイヤホーンを付けて通訳の音が聞こえるようにするなど工夫した方が良い。
- ・会議室の記録者 2 名も決めておく。
- ・各工程で、前もって決めていた説明者が説明を行う。

- ・日々の査察内容はレポートにし、その日のうちに関係者（本含む）に送付する。
- ・昼食の提供を受けないので、自ら外に食べに行かれるかまたは有料にて昼食を取られる（PMDA）。
- ・査察官が複数名の場合には、机を別々にするのか、記録のレビューの担当はどうなっているのか確認する。
- ・査察官が帰る前に、翌日の査察では何を見るつもりか確認する（無通告査察では翌日のスケジュールを教えてください）。

7. ツアーや書類確認で疑問に思ったことや指摘事項になるリスクのあることへの対応

- ・夜間の内に対応を図り、翌朝に改善した旨報告する。
- ・その日の終了時にラップアップがあり、誤解があれば修正する。

8. 最後のラップアップ

- ・内容が理解できない場合は尋ねる。
- ・誤解があれば修正する。
- ・指摘になった理由をしっかりと確認する。
このような理由でこのようにしているのだがそれでもだめなのか、このやり方では不十分なのか、など質問する。
- ・PMDA では口頭で指摘事項候補が出されるので、その場で文章にして確認する。
意味していることを理解する。
- ・FDA では 483Form のメモを残すので、その確認を行う。

9. 査察後の対応

- ・翌日から指摘事項の対応を図る。できることは直ぐに行い、時間のかかることはどのような対応をいつまでに行うかの計画を立てる。
- ・関係組織とQA で対応を検討し、回答文章の一字一句まで確認する。

10. 査察の記録作成

査察の記録を作成し、QA 長のサインを得、関係部署に報告する。

- ・ 5 W1H
- ・ 確認事項（プラントツアー & SOP/記録）
- ・ 質問事項
- ・ 指摘事項

参考資料

1. 製造所の最初のプレゼン資料

- 1) 製造所の概要
- 2) GMP 組織と責任者群
- 3) 工場レイアウトとゾーン区分 (差圧&更衣)
- 4) 物と人の動線
- 5) 文書体系
- 6) 対象製品の概要、製造フロー (専用機か兼用機かも)
- 7) 製造品目リスト (無通告査察時)

2. GMP 適合性調査 平成 21 年 7 月 1 日 PMDA

平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0300001 号通知の記の第 1 章第 39 参照

(1) 承認申請時、一変時、輸出届けに伴う調査

ア.申請の日から過去 2 年間に実施された GMP 適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し

イ. (外国製造所の場合)

・ (MRA、MOU 対象品目) 相手国等の適合性証明書又は GMP 調査報告書の写し等

・ WHO 証明書

・ その国の当局による適合性証明書等

ウ.申請品目の製造販売承認申請書 (輸出用医薬品の届出書) の写し

エ. その他、適合性調査権者が必要とする資料

(2) 5 年毎の更新に伴う調査

①申請の日から過去 2 年間に実施された

GMP 適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し

② (外国製造所の場合)

・ (MRA、MOU 対象品目) 相手国等の適合性証明書又は GMP 調査報告書の写し等

・ WHO 証明書

・ その国の当局による適合性証明書等

③製造販売承認書、添付資料の写し

④過去 5 年間の一変承認書の写し

⑤過去 5 年間の軽微な変更届書の写し

⑥ (代表品を選定する場合) 同時に申請した品目に係る

作業所、作業室、区域、設備等ごとに分類し、その分類ごとに代表的な製品を選定し、その分類及び選定の根拠を示した資料

- ⑦過去5年間の申請品目に係る回収の有無
(有の場合はその概要)
- ⑧宣誓書(様式あり)
- ⑨その他、適合性調査権者が必要とする資料
 - 製造所概要(様式あり)
 - 工場配置図(立地環境、施設の配置がわかるもの)
 - 製造所の構造設備の平面図(人・資材等の各種動線、環境管理の区分、室間差圧の状況がそれぞれ明らかなもの)
 - GMP組織図、品質保証体制に関する資料
 - GMP文書体系図
 - 製造工程に関する資料
- ①申請品目に係る製造工程のフロー図
- ②工程内試験検査項目及び工程管理値
- ③中間製品及び製品の規格及び試験方法
- ④原料の受入試験内容及び規格がわかる資料
- バリデーションの実施状況がわかる資料
(バリデーションのマスタープラン等)
- バリデーション結果の概要
- ①実生産規模における3ロットのバリデーションに関する記録
- ②洗浄バリデーションに関する記録
 - 逸脱管理手順及び実績
 - 変更管理手順及び実績
 - 製造所からの出荷に関する手順がわかる資料
 - 生物由来原料基準への対応状況がわかる資料

3. FDA 査察時の事前資料

<file:///C:/Users/inoru/Documents/FDA/田辺三菱のFDA査察報告.pdf>

- 事前要求資料(査察前送付)
 - 1) 過去12カ月のOOS、逸脱・異常
 - 2) 過去5年のField Alert Report(重大な逸脱があるとFDAに3日以内に報告するとの制度で行った報告)
 - 3) 過去5年の回収
 - 4) 過去12カ月の苦情
 - 5) 過去12カ月の不適、廃棄品
 - 6) 過去12カ月の再加工(reprocess)、再処理(rework)件数

- 7) 過去 5 年の返品
- 8) 過去 5 年の安定性試験異常
- 9) サイトマスターファイル
 - ・ 事前要求資料 (査察当日提示)
- 1) 前回 FDA 査察からの重要変更点
- 2) QA プログラム概要
- 3) 製造機器 (共有・専用)
- 4) 工場敷地地図、各エリア配置図
- 5) 製造用水
- 6) トレンド (蛍光分析している項目)
- 7) ロット No.の付け方
- 8) 組織図 (責任体系)
- 9) US Agent
 - 10) 工場全製品リスト
 - 11) 米国向け製品
 - 12) 過去 2 年間米国に出荷した製品
 - 13) 過去 2 年間米国向け製品の年間レビュー
 - 14) 査察期間の製造スケジュール (全製品)
 - 15) 手順書リスト
 - 16) 試験室機器リスト
 - 17) 査察期間の試験スケジュール
 - 18) OOS リスト: 調査、ステータス
 - 19) 安定性プログラム
 - 20) 試験法バリデーションの SOP
 - 21) 過去の安定性チャンバーの不備
 - 22) NDA (新薬申請) の紙コピー (査察用)
 - 23) 承認申請関係: 変更等
 - 24) 未実施の申請承諾事項
 - 25) 全ての申請バッチのリスト (治験から)
 - 26) バッチ記録 (原本)
 - 27) 使用した原料名、ロット No.のリスト
 - 28) 製造フロー
 - 29) 重要パラメーター
 - 30) 全ての製造機器
 - 31) 洗浄バリデーション (各機器、完成日)
 - 32) PV 計画書・報告書

- 33) 害虫製造・ラボ
- 34) 試験法バリデーション計画書・報告書
- 35) 全ての申請用分析データ
- 36) 全ての安定性データ
- 37) 各リスト：OOS、OOT、逸脱+調査

4. 田辺三菱のFDA査察（1人）の日程と確認項目

1日目：

- ・オープニング
- ・プレゼン
- ・プラントツアー（倉庫、QC,製造）
- ・品質システム（概要）

2日目

- ・組織、要員
- ・QCラボ：サンプリング
- ・OOS、回収
- ・逸脱

3日目

- ・苦情
- ・試験記録
- ・逸脱説明
- ・バリデーション
- ・製造記録

4日目

- ・衛生管理
- ・契約
- ・技術移転

5日目

- ・水サンプリング
- ・検査工程
- ・苦情、逸脱
- ・データ信頼性
- ・クロージング

5. 無通告査察対応のために日常から押さえておくべきことは何か？ 2019/03/20

<https://ptj.jiho.jp/article/134001>

山崎龍一氏、自身の経験も踏まえて査察対応について解説した

2019年2月22日に行われた第5回インターフェックス大阪の併催セミナー、「査察対応～持つべき知識と留意点～」のセッションで講演した日本製薬の山崎龍一氏は、「無通告を含む査察への準備及び対応」と題して、無通告査察等への対策について自身の経験談を交えて紹介した。

かつて所属していた武田薬品工業時代等も含めて、これまでに計5回、PMDAによる無通告査察を受けた経験をもつという山崎氏は、日常業務の中での準備と社内体制構築の重要性を説いた。

●日常の GMP 活動で必ず備えておくべき事項

承認書記載と異なる方法によって医薬品を製造していたという不正問題の発覚等を受け、2017年6月29日に発出された通知「「医薬品に係る立入検査等の徹底について」の一部改正について」（薬生監麻発 0629 第 15 号）で、「不正が発覚した場合の影響範囲が大きい原薬製造業者かどうか等の状況を踏まえ、リスクの高いものから優先して無通告で行うこと。また、無通告とすべき事項として、調査日、調査品目、調査スケジュール、調査対象区域、調査対象文書等が挙げられる」との記載がなされている。これにより、リスクの高いものを優先して無通告調査が随時行われており、製薬企業は日常的に査察を受けることができるよう準備することが必須となっている。

山崎氏は、「通常、無通告査察では、製造所のエントランス付近で査察管から連絡が入り、直ちに査察が開始される。そのため製造所は日常的に、SOP に基づき GMP 活動を行い、結果を正確かつ同時に記録し、手順に従い検証や承認を実施するという前提をおさえていることが必須になる。また、逸脱処理、変更管理、教育訓練等も適切に実施されていなければならない。クオリティインシデントが適切に処理されていなかったことが判明すると、最悪のケースでは対象製品を市場から回収しなければならなくなる可能性もある。逸脱や変更管理、教育訓練のドキュメントをすぐに出せるようにしておくことは重要になる」とした。

そして、日頃の GMP 活動で準備しておくべき事項として以下を示し、「これら事項は GMP 活動の中で当然準備されているべきものであるため、いわゆる“無通告査察の事前準備”には相当しないかもしれない」とも付け加えた。

製造所のプレゼンテーション資料

生産スケジュール

試験スケジュール

逸脱処理の管理シート

変更管理の管理シート

サイトマスターファイル(Site Master File)

バリデーションマスタープラン (Validation Master Plan)

製品のバッチリリースに関する記録類

製造指図記録書類

試験指図記録書類

試験成績書(COA)

●“無通告査察”を見据えた日常からの事前準備

“無通告査察”への事前対策として山崎氏は、「製造所のリスク評価」、「改善計画」、「5S の徹底」などをまずあげた。

「5S の徹底は非常に重要。査察時にまず目が行く部分でもあり、5S が充実している製造所は意識が高いという印象を与える」と述べた山崎氏は、5S を徹底することによって査察官の第一印象を損なうことがなくなり、また日常的に管理が行き届く文化が芽生えやすい傾向にあることを示唆し、その重要性を訴えた。

そして「GMP 活動の中でどこにリスクがあるかを洗い出す」ことで、リスクの重要度ごとに優先順位をつけ、必要に応じて CAPA を立案・実行すること、査察で使用するドキュメント(たとえば複雑な SOP を査察官に説明するための補足資料等)を備えておくことが、事前準備として取り組むべき事項であるとした。また、「経験上、Mock Inspection (模擬査察) は有効であると考える。Mock Inspection を繰り返し徹底的に行うことで、担当者のトレーニングにもなり、査察時の想定質問に対する準備も整った」と自身の経験を踏まえて説明した。

●担当者の役割分担明確化もキーポイント

査察対応時の役割をあらかじめ決めておくことも重要だ。「突然開始される無通告査察では、事前に対応する担当者を決め、査察対応体制を整備しておく必要がある。スムーズな運用のためには、各役割に適した担当者を選任しておくことが重要で、担当者も自身の役割を事前に把握することによって無通告査察にも対応できる」と山崎氏。具体的に選任しておくべき役割としては、統括者、主担当者、詳細回答者、副担当者、記録係、ランナー、コーディネーター等が例示された。

主担当者や副担当者、必要な書類を指示に従って準備するランナー等各担当者がそれぞれの役割を担うことがスムーズに査察が進むうえでのカギを握るが、「混乱を防止したり、製造所の対応者と査察官とのやりとりの論点を整理するなど、客観的な視点を持ちながら査察をコーディネートする担当者がいたほうがよい」とし、コーディネーターとして査察に精通した担当者が対応の方向性がぶれないように促す役割を担うべきだと語った。

6. 無通告査察に備えて

- ・普段から心がけておく (ゴミを拾うなど)

- ・記録のミスをなくす（空欄処理など）
- ・責任者のコメントを根拠あるものにする
 - ・第三者が読んで納得できるか？
 - ・根拠データがあるか？
- ・GMP の順守が今まで以上に求められる
 - ・SOP 以外を見て作業しない
 - ・必ず表示（例えば要見直し品）して置く（ステイタス表示）
- ・ゴミ箱は毎日空にしておく
- ・記録の持つ二面性；
 - ・後で作業を追える（トレーサビリティの確保）。
 - ・第三者（PMDA/県/顧客等）が見るもの（妥当性）。
- ヒューマンエラー； Plan-Do-Check-Action フィードバック
 - ・記録のミス ・誤字脱字 ・計算ミス
 - ・文書内の不一致 ・添付資料の間違い
 - ・転記ミス
- 説明性；妥当な調査/判断が文書化がされているか
 - ・論理的な説明 ・根拠データ ・責任者の記述の妥当性
 - ⇒これは学習が必要
- ・トレーサビリティが可能
 - ・どのような作業や確認をしたか
 - ・逸脱/苦情時の原因究明や範囲の特定
 - ⇒記録にないのは噂、記憶は記録ではない
- ・記録は当局が見る
 - ・正しく記入する
 - ・空欄処理は必ず行う（空欄があると後で偽造できる）
 - ・責任者の説明が根拠があり適切である。
- ・バックデイトは絶対に行わない。見つかった場合のリスクが大きすぎる。
- ・製造記録の偽造，偽称は絶対に行わない。見つかった場合のリスクが大きすぎる。
- ・疑念を抱かれると、PMDA が数人×数か月（あるいは何度も）査察に入り、非常に些細なことまでも指摘している。

以上