

製薬企業の GMP 調査への準備と対策

脇坂 盛雄 (株) ミノファージェン製薬

1 はじめに

昔は、国内当局の査察は、不備があれば回答して、多少やり取りはあったが、それで GMP 不適合、製品回収、業務改善命令、業務停止処分につながることはほとんどありませんでした。

ところが今や下記が起きています。

- ① 製品回収
- ② 業務改善命令
- ③ 業務停止処分
- ④ 新製品の（GMP 適合性不適合による）承認遅れ

経営リスクにも関わってきます。このことを経営陣がしっかり理解し、リソースを投入することです。製造所や QA の頑張りだけでは限界があります。もちろん、責任を経営陣に転嫁しているだけでは情けないので、きちんとやるべきことを日々取り組むことになります。

経営陣は品質トラブルが起きると、スベードのエースのような切り札を求めがちですが、そんなものはありません。日々の取り組みの結果が今の実態になります。

2 無通告査察対応

無通告査察を行うにあたって PMDA も体制の見直しをしました。

GMP 査察体制の見直し (<https://www.pmda.go.jp/files/000212645.pdf> より)

- 医薬品の製造所等に対して、無通告（抜き打ち）での査察を実施することとし、その旨を PMDA、都道府県及び関係業界に通知（2016 年 1 月 15 日付厚生労働省 監視指導・麻薬対策課長通知）。

○ 今後の更なる改善に向けた検討項目

・ 査察体制の抜本強化

⇒ PMDA における査察担当者の増員、抜き打ち査察回数の増加等・新たな査察方法の導入

⇒ 欧米諸国の査察方法を参考に、不正をより効果的に発見する査察方法を導入 査察能力の向上

⇒ PMDA 及び都道府県の査察担当者のスキルアップ（教育訓練の実施、不正事例の共有等）

・ 厚生労働省と PMDA 間の連携強化

⇒ 定期的な連絡会議の設置

不正をより効果的に発見する方法の一つとして、ゴミ箱やごみの集積場所のごみから、指図書やメモなどで、GMP の不正を見つけようとしていました。今はすぐに QC と現場に行き、記録類を確認されているようです。

FDA では、偽造文書は後から作成しているため、紙の白さが違うので、同じ時期の記録を並べて色の白さに違いがないかを見ている。そのことを知っていたある九州の製造所では、偽造した記録に UV を照射して白さを同じようにしていました。このことをセミナーで話をしたら、参加者がセミナー終了後に来られて、「UV 照射するようなバカなことはしていません。紙を保管して、2 年前の記録なら、2 年前の紙に印刷しています」と言われていた方もおられました。さすがに今はされていないと思いますが。

無通告査察で見えてきた製造所の姿（2016 年第 2 回京都府薬事講習会）

(<http://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1gmp.pdf> より)

データの信頼性、作業の信頼性を上げる活動が必要！

1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを

見て作業している。

⇒ 作業手順書、記録書では、実際の作業ができない。

作業を担当するまでの OJT が不足している。

2. 試験のやり直しを逸脱としてあげていないケースがある。従って初回の試験記録を保管しておらずやり直した理由の妥当性が不明

⇒ 不適合結果が、適合となっている恐れ。

3. 用途不明で出納管理されていない検体が、管理されていない冷蔵庫に置かれている。

⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク。

4. 生の記録を照査や査察対応のため、別の記録様式に清書している

⇒ 生の記録が廃棄されてしまう（生データ保管の必要性）。

⇒ 記録用紙の発行管理が不徹底。

5. 表示のない（さらに管理者が不明の）記録書ファイルや文書が、居室や倉庫に散在している。

⇒ 文書及び記録が管理されていない

⇒ トレーサビリティが取れない。

⇒ 法令で規定された記録の保管期間の完了前に廃棄されるリスク。

6. 廃棄品がずっと放置されている。

★医薬品の製造工場として基本的な整理・整頓・清掃・清潔・しつけという活動の必要性。

☞ GMP 管理を行う以前の基本的な活動として、責任者による日常的な点検やパトロールなどの活動も重要

2016 年の講習会の資料ですが、被監査時の重要なポイントは今も変わらないでしょう。

監麻課は無通告査察に対しての取り組みも変わって来ています。

① 必要により

② リスクの高いものから

③ 性悪説で行う

④ 徹底して行う

視点は、下記のようにです。

① 承認書との齟齬（最近 " 相違 " との言葉）有無

② 不正なことをしていないか

③ 記録に問題ないか（DI の視点も含め）

④ OOS が適切かどうか など

GMP の不備や承認書との齟齬が査察で見つかったても、“開き直す” ことです。

・ GMP の不備はあった

・ 承認書との齟齬はあった

しかし、品質は問題ないと説明されることです。

承認書との齟齬は通知違反です。しかし、記録を偽造して説明すると虚偽報告にもなります。そうすると薬機法違反になります。小火に灯油をまいて問題を大きくしているだけです。

ところが、いまだに灯油をまいている QA 責任者がいるのは驚きです。

少し前の新聞報道で、ある県の実験製造所では「前回の県の査察は上手くごまかせたが、次回の査察では難しいので、社長に報告した」とのことでした。2024 年に改善命令を受けていますが、行政処分はなかったです。

不正なことをやるのが、どれだけ、会社を危機に至らせるかがわかっていません。ある製造所ではバックデートをしていました。いくらそれがどれだけ問題が大きくなるか説明しても、ご理解いただけませんでした。しかも QA が現場にバックデートを指示していました。

これらのことを考えると、会社に、製造所に、組織に、職場に「悪いことを正直に話しても処罰されない」との「心理的安全性」がないのでしょう。そのために隠したり、叱責を恐れて不正なことをしているのかもしれない。

小林化工において、心理的安全性がなかったそうです。小林化工の対応を任された田中宏明社長が、全社員と面談したときに、作業者が「これからは正しく製造して良いのですね」と言った言葉が印象的だったと述べられてました。

山口県の医薬品製造所では、現場の社員が「今やっていることが SOP と合っているか知らない」との指摘事項もありました。QA 長が厳しい生産スケジュールに協力するために、SOP が改訂されずに生産することを認めました。会社のためと思ったことが、結局、会社のリスクを高めることに手を貸してしまいました。QA という組織の基本を理解していなかったのです。

査察対策は、まずは、不正なことをしないことです。GMP に従って製造することです。この基本ができていなければ、「いかにばれないように査察を逃れるか」になります。正しい製造の上に、GMP 調査の準備と対策があることを改めて認識することが必要です。

もう 1 つ大切なことは、普段からの 5S の徹底です。前は、いくつかのことがわかっていました。

- ・査察日
- ・査察品目
- ・製造と試験の記録は製造所が用意したもの

そのため、5S を事前に徹底できました。無通告査察は突然ですから、日々の 5S がどれだけできているからです。

一番良いのは、社長が事前連絡なしに、突然製造所を訪問し、インナーに入ることです。それを社長が宣言してやれば、製造所はかなり 5S のレベルが Up します。

大阪府における GMP 及び GQP に関する指導等について令和 5 年 1 月より

無通告査察の実施例査察状況等

00:00 受付に趣旨説明

00:05 会議室へ入室

00:10 製造管理者到着。GMP 調査通知書の手交、趣旨説明、当日の作業内容の確認、入室に必要な手続き（教育、更衣の準備等）の確認

（具体的に立ち入る室名は伝達せず）

00:25 製造現場へ移動

（現場に入って、その都度、確認する室名を伝達。作業に支障のない範囲で作業者への質疑及び必要な記録等を確認。）

02:45 現場確認終了

03:00 記録類の確認

（実際に、記録等が保管されている室に向き、必要な記録等を確認。）

03:40 記録類確認終了

03:45 講評等（意見交換含む）

04:00 退場

⇒セミナーで話しています。

外部の人がインナーに入るときにはインナー入室の研修を受けることを SOP に明記しておきます。その SOP に 30 分と規定すると、30 分の説明を受けないと入れません。

その間に現場で 5S を徹底します。

当局に、「SOP 無視しても良いですが、GMP 不備になりますが、どうしましょうか？」と尋ねていただきたいです。当局もさすがに SOP 違反を認めることはされないでしょう。

そして終わったら理解したかどうかの確認テストをするように SOP に記載します。かつ SOP には 100 点満点を取らないと再度講習を受けることと記載します。そしてちょっと迷う問題を入れておきます。「100 点取れなかった人は再度講習を受けていただく SOP にしています。PMDA の指摘に SOP などの理解の重要な項目は 100 満点でないといけないとの指摘があり、そうしていますが、やりすぎでしょうか？」

ぜひやっていただきたいですが、やりすぎると印象を悪くしますので程度の問題です。でも現場に入るまでの時間は確保できます。

無通告の立入検査等を実施する際に、調査対象製造業者のご担当者をお願いしたいこと PMD（2018 年）

<https://npq-qj.jp/wordpress/wp-content/uploads/2016/04/35a6d733a9ab77c565f0544e727179ad.pdf>

1. 無通告の立入検査等のために PMDA の職員が来訪する可能性があることを、主な出入り口の守衛担当の方に周知してください。
2. PMDA の職員が来訪した際の対応窓口となる部署、担当者等をあらかじめ設定した上で、守衛担当の方に周知してください。
3. 立入検査等を実施することが可能な会議室及び調査員が打合せを行うための会議室をすみやかに確保できる体制を整えてください。
4. 立入検査等にご対応いただくため、製造所内で予定していた会議等の中止や延期をお願いする可能性があります。
5. 万一、PIC/S 加盟当局以外の海外当局による実地調査と、PMDA による立入検査等が同一期間に重複

した場合、立入検査等を実施することが可能であるか、ご相談をさせていただきます。

6. 製造品目の収去を実施する可能性があります。すみやかに実施できるよう対応者に周知してください。その際に輸送容器の保管、保冷剤等の保冷・保管・提供依頼、作業員以外ではサンプリングが困難な場合はサンプリングのお願いをする可能性があります。

無通告査察で見えてきた製造所の姿

データの信頼性、作業の信頼性を上げる活動が必要！

1. 製造作業担当者は、実際の作業時に個人用メモを見て作業している。

⇒ 作業手順書、記録書では、実際の作業ができない

作業を担当するまでの OJT が不足している

2. 試験のやり直しを逸脱としてあげていないケースがある。従って初回の試験記録を保管しておらず、やり直した理由の妥当性が不明。

⇒ 不適合結果が、適合となっている恐れ。

3. 用途不明で出納管理されていない検体が、管理されていない冷蔵庫に置かれている。

⇒ 再試験に勝手に使用されるリスク

4. 生の記録を照査や査察対応のため、別の記録様式に清書している。

⇒ 生の記録が廃棄されてしまう（生データ保管の必要性）。

⇒ 記録用紙の発行管理が不徹底。基本的な工場管理の必要性を再認識を！

5. 表示のない（さらに管理者が不明の）記録書ファイルや文書が、居室や倉庫に散在している。

⇒ 文書及び記録が管理されていない。

⇒ トレーサビリティが取れない。

⇒ 法令で規定された記録の保管期間の完了前に廃棄されるリスク。

6. 廃棄品がずっと放置されている。

最近の指導事例

- ・現場の職員にヒアリングした結果、変更管理システ

ムに乗せていない変更を数多く実施していたことが判明（簡単に変更してしまう企業風土？トレーニング不足？）。

- ・不適となった初回の試験について、試験方法を変更して適合としている。しかし、本試験方法の変更の妥当性が説明できない。
- ・MF に記載された製造方法では不純物が発生。MF に記載されていない工程を追加し製造している（相違の点検を未実施？）。
- ・製品の出来上がり本数から抜き出した外観不良品、破損品等の実際数量をその都度記録していないため、収支が分からない。

HPLC の再解析

- ・頻繁に再解析が行われていた。
- ・再解析を実施するための手順は無かった。
- ・作業員は責任者の許可なしに再解析を実施。
- ・作業員は、再解析前のデータは残していなかった。
- ・責任者は再解析の実態を適切に把握しておらず、行われた再解析の妥当性も確認していなかった。
→ 正当な理由なく再解析が実施され、見逃される可能性。
- ・再解析後のクロマトグラムのみが、試験記録に添付されていた。

パスワード管理

- ・HPLC 用の PC は、QC 職員全てが、データ削除が可能な権限を持っていた。
→ データ削除については原則行わないことを基本に、権限の見直しを行う必要がある。

監査証跡

- ・HPLC 制御ソフトの監査証跡を、定期的に確認していなかった。
- ・HPLC 制御ソフトの監査証跡を QA が照査しているが、照査の記録が無かった。
- ・HPLC 制御ソフトに、監査証跡の機能がなかった。また、データの削除等の制限や検証について規定した手順もなかった。

→不適切な操作を予防し、またデータの完全性を検証できるように現状のシステムや手順を見直す必要がある。

試験記録

- 1 名の試験者が無菌試験の結果判定を行っていた。
→客観的なデータが残らない試験項目は、誤判定や不正判定が生じないよう、ダブルチェック等の信頼性の高い手法を取り入れる必要がある。
- PST で使用した培地の観察記録は、すべての検体の結果をまとめて「陽性数 0」と記載していた。
→適切な単位に対して、「試験結果」及び「観察者名」を記録する必要がある。
- 薄層クロマトグラフィに用いた TLC 板を廃棄していた。TLC 板の写真やスケッチも残されていなかったため、生データを確認することができなかった。
- 標準溶液や試料溶液の調製作業に関する記録が無かった。

GMP 文書の保管管理

- 事務室の段ボールに、廃棄予定として、以下の文書が入っていた。
- 未使用の試験指図記録（無効化もされていない。）
- 試験結果の一次メモ（本来は、生データとして管理する必要がある。）
- 本来 40 年保管すべき、試験方法を記載した手順書の旧版
- 手順ミスにより試験不成立となった、試験のデータシート

文書の紛失防止

- 製造記録の施錠保管や持ち出し記録の管理を行っていなかった。
- 貸し出された試験記録が、1 年間返却されていなかった。
- GMP 記録を外部業者で保管していた。しかし、外部業者を利用するための手順を定めていなかった。

記録書の原本管理

- 承認後の製造指図記録書の原本の電子コピーは共有サーバーに保管されていたが、製造管理責任者以外の作業者でもアクセスし出力することができる状況だった。さらに、ファイルの上書き制限がかけられていないため、内容を書き換えることのできる状況だった。
→未承認の内容が指図されることのないように、製造指図記録書の取扱い手順を適切な運用に改める必要がある。

記録の発行管理

- 複数ページにわたる製造指図・記録書や試験記録を発行する時に、QA 部門が表紙のみに発行印を押していた。
→全ての記録書に対して複製が不可能なシステムを構築し、適切な発行管理を行う必要がある。

製造記録

- 混合時間が「10 分」と記録されていた。しかし、混合を実施した「時刻」を記録していなかった。
- 重量の測定記録の生データ（機器からのプリントアウト等）が製造記録に添付されていなかった。
- 製造作業の途中で機械停止等の不具合が生じたが、その理由や期間及び措置が製造記録に記録されていなかった。特記事項は漏れなく記録する必要がある。
- 工程管理試験用の QC サンプルングの記録がなかった。
- ××粗体の仕込み量は、水分量を基に乾燥物量を算出して決めるが、水分量から乾燥物量を算出した計算記録が無かった。

記録の不備

- 作業記録について、署名及び日時の記入が不足している記録が多数あった。
- 1. 製品の出庫記録には出庫作業担当者及び確認者の署名が無かった。
- 2. 生菌数試験について培養中、毎日、培地を観察し結果が記録されていたが、それぞれの記録につい

て記入者の署名が無かった。

3. 試験記録について QC 担当の QA がレビューを行い記録書に署名するが署名を行った日付の記録が無かった。

●作業者の印鑑をまとめて保管しており、他人の印鑑を自由に持ち出すことができる状況。印鑑所有者による保管管理ができていなかった。

これらの指摘事項を過去問として自製造所の GMP ができているかを鏡として検証することが必要です。

オレンジレターも同じです。オレンジレターを鏡として、自製造所の GMP を地道に一つひとつ確認し、もし足りない点があればレベル Up をして行く地道な積み重ねが、リスクを減らします。

3 GMP 適合性調査対応

PMDA や県は GMP 調査の結果を開示していません。ようやく PMDA はオレンジレターと称して、GMP 調査の中から、他の製造所もやって欲しい指摘事項を定期的に紹介しています。天邪鬼の筆者は「だったら他の指摘は従わなくて良いのでは？」と思ってしまいます。なぜ、FDA のように有料でもよいので、開示しないのでしょうか？ 私はひょっとして恥ずかしがりなのか、あるいは開示すると、恥ずかしいのかと思ってしまいます。

FDA のように開示することで、製造所の GMP が Up するのですが。

PMDA のオレンジレター、講習会で紹介した指摘事項、改善命令、第三者委員会報告など（筆者は“過去問”と呼んでいる）から、PMDA や県が指摘していることを確認してそれが出来ているかどうかを常にチェックする仕組みがあるかどうかです。この SOP があり、実際に対応されている製造所は大丈夫です。

PMDA の 2016 年の資料

(https://www.japta.or.jp/wp-content/uploads/CPhIKorea2016_E1.pdf より)

データの完全性を適切に現場で、こんなことが行われてないですよね？

・試験記録用紙を適切な理由無く、責任者の承認を得ずに幾度も再発行。

・過去の IR 試験結果の PDF ファイルを加工して、印刷。
→試験結果の使い回し。

・パスワード無し、もしくは ID を共有して、誰もがデータを修正・削除できる状態となっている。

・Software をアップデートしたら、過去の電子データを見ることができなくなった。

・重要な試験の電子データのバックアップを取っていない。

GMP 適合性調査に関する最近の指導状況と PMDA の活動について 2018 年

(<https://npq-qa.jp/wordpress/wp-content/uploads/2016/04/35a6d733a9ab77c565f0544e727179ad.pdf> より)

PMDA の最近の GMP 調査状況

●無通告査察

●データインテグリティの指導事例

4 FDA 査察対応

FDA の査察が決まったら、最初にやることは査察官の名前を確認します。名前がわかったら、その査察官が過去に行った査察レポートを入手（有料）します。そして出来ているかを確認します。出来ていれば OK ですが、出来ていないときはすぐに対応します。査察日までに対応できない場合は、計画を作成し、回答案を作成します。FDA の査察が過去にあれば過去の指摘事項対応が出来ているかを確認します。

5 模擬査察訓練（説明 & 質疑応答）

しっかり GMP を実施していても、見せ方も大きいです。そのためには模擬査察を行って練習をすることです。FDA の査察を何度か受けていても、その都度模擬査察を行っていました。なぜなら、説明者が変わっている場合もあるからです。

・簡潔に説明し、質問を待つ

・Yes/No の質問には Yes/No で答え、よけいなことは言わない

黒柳徹子さんが小学校のとき、将来スパイになりたくて、クラスの頭の良い男友だちに話したそうです。男の子はしばらく考えて言ったそうです。

「スパイにおしゃべりは良くない」

しゃべりすぎないことです。

査察に行き、Yes/No だけの質問をしているのに、言い訳的な説明をする人がいます。調べて欲しいのかと思って質問していくとぼろぼろになっています。

模擬査察の SOP を作成し、練習をすることです。

「無通告査察で当局が受付に来たら、査察者の待機する場所を確保してください」との事務連絡を出しています。会議中で場所が無ければ会議を中断して場所を空けなさいということです。それを逆手に取り、受付に PMDA が来たら、『夕焼け小焼け、県が来たら『故郷』』の曲を流します。そうするとすぐに 5S を行うのです。ゴミが落ちていたら拾うのです。作業着を正しく着衣しているかも確認します。QC でノートを見て試験をしていたら、ノートを引き出しにしまいます。ノートは見られたときのために、「研修ノート」を書いておきます。これだけでも見た目はかなり変わります。

6 回答への対応

回答が当局の満足に至らないと、適合になりません。どこまで求めているのか、何を求めているのかをしっかり確認して回答を用意することです。

イタリアの製造所を PMDA が査察し、製造所で指摘しなかったことが指摘事項で来ました。日本語の指摘を英語に訳してイタリアの製造所に送る。イタリアの製造所から来た回答書を日本語にして PMDA に送る。追加の指摘が PMDA からくる。これを何回か繰り返している内に、期限が迫ってきました。それまでに PMDA が納得してくれないと GMP 適合にならず、承認が遅れるというリスクが起きます。筆者は何件か GMP 適合性調査が適合せず、新製品の承認が遅れたケースを知っています。これを起こさないためにも、十分な対応が必要で

す。

もっと大切なことは普段からしっかりと GMP を実施することが一番のリスク予防になります。

7 おわりに

品質問題を地雷と呼んでいました。品質の地雷を埋めないこと。見つけたら処理することです。九州のある製造所では品質の地雷を 40 年間先送りしました。品質問題は先送りできます。先送りすると必ず後輩が品質の地雷を踏んでしまいます。小林化工では化血研問題での承認書齟齬一斉点検時、軽微変更だけを報告し、一部変更申請に該当する齟齬は報告しませんでした。結局この時の判断ミスで健康被害が起きたとも言えます。

問題を報告できる心理的安全性があるかないか、これはとても品質保証において重要なことであり、経営陣に「心理的安全性確保」をお願いしたいです。

最後に品質の地雷を勇気をもって処理しようとして、自爆（製品回収など）したとき、その人を処分やボーナスの査定でマイナスにしないでいただきたいです。これは経営陣、人事部長に強くお願いしたいです。問題は品質の地雷を埋めた人、品質の地雷を見つけたのに処理しなかった人を罰するならわかりますが、勇気をもって処理した人を罰すると誰も品質の地雷を処理しようとしません。

不正なことをすると必ずそのつけは大きくなって返ってきます。必要なリソースを提供することが、リスクを減らし、会社の持続性が高まります。

8 ご参考まで

査察対応マニュアル（被監査 SOP）

（<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/sasatu.pdf> より）

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のか確認する。(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ないかを確認し、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をしておく。

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)
- ・機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(本社含む)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れない)。

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。

- ・ 5W1H
- ・ 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, OOI, 逸脱 + 調査

4.T 社の 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いようになる可能性もある。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。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。