タイトル；サプライヤー管理・監査

内容；

原薬や資材の品質確保があって初めて医薬品の品質を確保できる。また製造委託が増えており、それもグローバルで増加している。品質は製造の現場で造り込まれている。製造所の品質リスクの確認は品質問題を未然に防ぐための重要な手段である。ところが、このGMP監査がGMPシステムの監査に留まり、品質リスクの観点からの監査になっていない場合が多い。監査していたのに品質問題が生じた。PMDAのGMP適合性調査で適合した製造所を他国のGMP監査で問題が指摘され、その製造所で製造した製品の回収が日本で起きている。最近ではPMDAもGMP不備を指摘するだけでなく、その製造所で製造した原薬を使用した製品の回収をさせている。製剤製造所においても同様に製品回収をさせている。

　今回は原料/資材メーカー/製造委託先の、特に問題が起きやすい海外製造所の問題点を含め、品質管理/品質保証30年の経験から、品質リスクに的を絞った監査のポイントと原料/資材メーカー/製造委託先の品質指導を実際の事例を紹介しながら説明する。

学ぶ項目；

GMP監査/査察、海外製造所の異物/外観問題、製造販売承認書との齟齬、PIC/S-GMPガイドラインの全梱同一性確認、原料/資材メーカーの品質管理、製造委託先の品質管理

1. サプライヤー管理の要求事項と重要性
2. PIC/S-GMPガイドラインのサプライヤー管理
3. GQPの原薬製造所管理
4. GQPの製造委託先管理
5. 原料/資材メーカーの品質トラブルによる製品回収/承認取得遅延例

・原料に毛髪混入

・原薬のMFに齟齬

・資材メーカーでの異種フリップキャップ混入による製品回収　など

1. 海外製造所の問題点
2. 異物/外観の問題

・異物による製品回収

・注射剤の異物の海外とのギャップ

1. レギュレーション（製造販売承認書）との齟齬
2. 変更管理の難しさ
3. PMDAの最近の動向
4. 韓国原薬メーカーのGMP不備に伴う、製品回収と改善命令
5. 日本の製造所のGMP不備に伴う製品回収と指摘内容
6. 他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響
7. PIC/S-GMPガイドラインの全梱の同一性確認の対応
8. PIC/S-GMPガイドラインの求めていること
9. 対応方法
10. 原材料の受け入れ検査
11. 異物/外観の受け入れ検査例
12. JISZ9015の抜き取り検査とOC曲線の理解

６．海外製造所の固形剤異物対策/品質トラブル対応事例

１）海外製造所に全数異物検査機導入（イタリア）

２）外観異物の削減（米国）

３）原薬の異物逸脱により、返品時の品質トラブル（中国）

４）添加剤の毛髪異物？（米国）

５）海外製剤製造所の異物によるPV失敗によりGMP適合性調査不適合（イタリア）

６）溶出試験の不一致（イタリア）

　７）アンプルが割れない苦情（フランス）

　８）アンプルの異種品コンタミ（フランス）

　９）OOSトラブルによる欠品（イギリス）

　10）海外当局の海外製造所GMP査察トラブル（米国）

７．海外との品質契約の締結の注意点

１）売買契約と品質契約のすみ分け

　 ２）品質契約で注意事項

　 ３）製造所の監査が行える(&品質トラブル時に製造所に監査が行える)

４）受入れ時に適合しなかった場合の返品の可能性

　 ５）日本で外観選別した時の不良品の費用の負担

　 ６）変更時の連絡と承認

　 ７）製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱確認

　 ８）研究開発段階での外国製造所認定/GMP適合性調査資料提出の契約

　　・研究開発段階で注意すべき点

　　・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる（ソフトカプセル）

８．GMP監査項目

　１）製造販売承認書との整合性

　２）取り決め事項との整合性

　３）変更管理状況の確認

　４）逸脱/ OOSの確認

　５）その他GMP事項の確認

９．具体的なGMP監査項目(リスクマネジメントの観点も含め)

　１）文書管理

　　・文書配布（現場の文書との版No.確認）

　　・現場でのコピー防止

　　・SOPの定期的な見直し

　２）衛生管理

　　・手指の怪我の確認方法/頻度/記録

　３）保管倉庫管理

　　・サンプリング室の管理

　　・不適ロットの管理

　　・1製品 /1パレット

　　・温度マッピング

　４）製造管理

　　・製造支援設備の監査事項（空調，用水システムなど）

　　・キャリブレーション漏れの確認

　　・クロスコンタミ防止の確認

　　・洗浄バリデーションの確認

　　・計量/仕込みのダブルチェック

　　・実際の逸脱件数

　　・防虫/毛髪対策

　　・服装の確認

　　・製造ラインにあるサインの無い製造指示書

　　・刻印（臼と杵）の管理

　５）試験検査室管理

　　・試験室のOOSの運用

　　・換算仕込み原料の確認

　　・試験室の標準品管理（トレーサビリティ）

　　・試験者の認定SOP

　６）包装・表示

　　・表示資材の計数管理

　　・ラインでの全数保証システム

　　・表示物の校了確認

　　・テストサンプルの管理

10．一変申請・軽微変更届の失念/判断ミスの事例

　１）保管場所の掲載漏れ

　２）MF業者のMF変更判断ミスに伴う製造販売業者の対応

　３）一変申請失念に伴う変更管理不備の対応

　４）原薬製造方法（イタリア）と製造販売承認書との不一致対応

11．現在の製造方法と製造販売承認書に齟齬が見つかった場合の対応

　１）内部告発で指摘されたケース

２）齟齬がGMP適合性調査で見つかった場合

　３）内部で発見した場合の対応

　４）どうあるべきか

12．PMDA /県の査察

　１）GMP適合性調査

　２）製造販売業更新（GQP）査察

　３）準備と当日の体制

　４）指摘事項と対応

５）無通告査察の実際の事例とその対応

13．FDAの査察

　１）準備と当日の体制

　２）システム査察

　３）ラップアップミーティングでの対応

　４）フォーム483への対応

14．海外製造所との良好な関係の維持

　1)日本市場で必要な品質レベルの紹介

　2)相手先責任者の理解

　3)現場の製造者とのコミュニケーション

　4)信頼関係を高める

15．監査員の教育 /訓練

　１）監査員は自社のことも把握している

　２）コミュニケーション能力

　３）監査員として備えておくべき資質

以上