医薬品原料／資材のサプライヤーと委託先の管理とGMP監査

■講座のポイント

　PIC/S加盟により、6つのギャップが通知でだされその一つが原料資材の供給者管理である。それがGMP省令改正方針ではGMP省令に盛り込まれる予定である。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。30年品質保証してきた観点から注意点を説明する。

　昨今，PMDAの韓国企業の査察で，問題点が発見され当局からの指導，あるいはその製造所で製造された原薬を使った製剤の回収が行われる事例も起きている。PMDAが査察を行い「問題なし」となった海外製造所で，海外の当局がGMP上問題ありと指摘したことで，その製造所で製造した日本での販売品の自主回収も起きている。また、和歌山県の山本化学工業の件もあり、当局は無通告査察を強化している。実際PMDAが無通告査察に入ったとのことを聞くことが増えてきた。PMDAが見つける前に問題点を見つけ対応することがリスクを下げる。監査で問題を見つけることはとても難しいこが，監査員のレベルがあがれば，そういったリスクは減少する。

　本講座では，一般的な供給者管理や監査のやりかただけでなく，限られた時間内でのリスクに的を絞った品質保証を紹介する。かつ偽造を見つけるノウハウについても紹介する。監査に時間とコストをかけているが、製品回収など品質問題が減らないのは、リスクに基づいた監査をしていないからかもしれない。監査では相手先とのコミュニケーションも重要になる。そこで求められることは、知識だけでなく，人として備えておくべき資質についても紹介する。

■受講後，習得できること

・医薬品の監査の一般的な知識

・監査の手順

・監査員として業務を遂行する力

・監査において確認すべきリスク項目

・監査におけるコミュニケーション力

・監査員として人として備えておくべき資質

・無通告査察

・PMDAの査察

■本テーマ関連法規・ガイドラインなど

・GMP/GQP省令

・ICHQ8，Q9，Q10

・PIC/S GMP

■講演中のキーワード

GMP監査，GMP監査員養成，GMP監査員教育，GMP査察，ICH，リスクマネジメント

FDA査察

■講演プログラム

１．原材料の問題による医薬品の品質問題　cmPlus　2018年5月28日

　　1) ヘパリン＆グリセリンによる健康被害

　　2) 原薬の出発物質変更による経年での注射剤の不溶性異物析出

　　3) 添加剤による溶出試験への影響

　　4) 資材メーカーのコンタミによる製品回収

２．PMDAの最近の動向

　 1) 韓国原薬メーカーのGMP不備に伴う、製品回収と改善命令

　2) 日本の製造所のGMP不備に伴う製品回収と指摘内容

　3) 他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響

4）和歌山県の山本化学工業の事例と無通告査察

３．サプライヤー管理の要求事項と重要性

　 1) PIC/S-GMPガイドラインのサプライヤー管理

　2) GQPの原薬製造所管理

　3) GQPの製造委託先管理

　4) 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

４．海外製造所の問題点

　1) 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

　2) レギュレーション（製造販売承認書）との齟齬

　3) 変更管理の難しさ

５．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）

６．一斉点検の背景と対応サイエンス8月28日

１）熊本県　化血研の事例から学ぶこと

２）品質に影響がある場合の齟齬への対応

３）一斉点検に関する当局の指示

４）一斉点検の見直しとその結果

５）予測される今後の対応

７．無通告査察の実際の事例とその対応

１）無通告査察の通知

２）無通告査察の実態（改竄/隠蔽/齟齬）

３）無通告査察の指摘事項

４）無痛広告査察に備えて

８．和歌山県　山本化学工業の事例から学ぶこと

１）何が問題か

２）判断ミスを失くす

３）和歌山県の対応

４）製造販売会社の対応

５）当局の“忸怩たる”思い

９．PMDAの査察で製品回収につながった事例

１）韓国原薬２製造所

　２）水虫薬の回収と指摘事項

　３）PMDAの製品回収事例からPMDAのGMP指摘と思われる事例

10．GMP監査の全体像

　１）GMP監査の流れ

　２）相手先との関係

　３）社内購買部門との関係

　４）フォローUp

11．GMP監査の事前準備

　１）取り決め事項で監査できることを盛り込む

　２）依頼レター

　３）日程調整

　４）その他の連絡

12．GMP監査当日

　１）挨拶で伝えること

　２）相手先との良好な関係構築

　３）必要文書の依頼

　４）Plant tour

　５）Closing

13．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/変更管理/苦情の対応確認

　５）前回の指摘事項対応確認

６）その他GMP事項の確認

14．実際の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

　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

15．GMP監査終了後

　１）報告書作成

　２）相手先に確認

　３）最終報告書での改善依頼

　４）改善依頼事項の実施状況の確認

16．GMP監査技法

１）ISO9001的査察；ドキュメントと実際の整合性＆トレーサビィティ

２）レビューの着眼点

　・プラントツアーから詳細へ

　・記録のトレーサビリティ＆生データ確認へ

　・逸脱/OOS/CAPAの対応確認

３）聞き取り調査技法；製品回収時の実際の調査事例

４）各工程でのGMPレベルの指標となる質問

17．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）GMP不備による製品回収事例での指摘された問題点

　　・製造販売承認書との不一致

　　・GMP不備（他社のGMP適合性調査不備が既存品に影響）

・原料の使用期限管理不備

　　・OOT管理に不備があったと想定される事例　など

18．FDAの査察

　１）準備と当日の体制

　２）査察官の過去の査察の指摘事項確認

　３）システム査察の目的

　４）要求されるドキュメント類

　５）ラップアップミーティングでの対応

　６）フォーム483への対応

　７）最近のFDAのWarning Letter事例（日本の製造所含む）

　８）データインテグリティ

19．偽造を見つけるための査察（PMDAが行うと想像される項目）

１）逸脱/OOS/苦情などの事例を深堀する

２）日付に注目する

３）サイン日の出社を確認する

４）紙の白さに注目する

５）収率に注目する

６）受け入れ試験から出荷までの製造工程を一貫して記録を見る

７）作業者に個別ヒアリングを行う/オープンな質問をする

８）プラントツアー時に現場の記録等を確認する

９）倉庫の原料を確認する

10）倉庫の入荷ログ（リスト）を確認する。

11）生データを確認する

12) サンプリングではなく全てのロットを確認する

13）ゴミ箱を確認する

14）偽造/改竄できない仕組みになっているか

15）製造販売承認書とSOPの齟齬を確認する　など

20．監査員の教育 /訓練/認定

　１）監査員は自社のことも把握している

　２）レギュレーションの要求事項を知っている

３）コミュニケーション能力

　　・相手を知る

　・手品で相手の心を掴む

　　・こちらを覚えてもらう

　４）査察員の認定

　５）監査員として備えておくべき資質

21．人が創る品質/Quality Culture

22．過去のPMDAの査察時の指摘事項（参考）

以上