　GMP監査と当局査察・無通告査察対応セミナー

～品質問題をおこさない監査力、調査技法、偽造・偽証を見抜く～

■講座のポイント

　医薬品の製造は2005年の改正薬事法により，他社に全面委託することが可能になりました。そのため，自社製造所はもちろんのこと，委託先製造所のGMPの状況，また品質保証全体を評価することがますます重要になってきています。従来，原薬の査察はGQP省令で求められていましたが，PIC/SGMPガイドラインとの大きなギャップ6つについて通知で求められ、その一つが原料・資材メーカーの供給者管理で原料（添加剤）や資材の査察も求められるようになってきました。査察は限られた時間で行うためにその製造所の品質保証を正しく評価することは監査員の資質に左右されます。

　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ます。また，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ます。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ます。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ました。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ます。監査で問題を見つけることはとても難しいことですが，監査員のレベルがあがれば，そういったリスクは減少します。

　その状況下、小林化工さんの製造ミスから健康被害を起こしました。当局や製販、販売会社が監査していましたが、問題点を発見できませんでした。問題を知ることにより、監査をどうしていくかが問われています。

　本講座では，一般的な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監査項目の解説も行います。偽造を見つけるノウハウについても紹介します。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ません。監査では相手先とのコミュニケーションも重要になります。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説明します。

■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

１．一斉点検の背景と対応

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

２．無通告査察の実際の事例とその対応

１）無通告査察の背景

２）無通告査察の通知

３）無通告査察の実態（改竄/隠蔽/齟齬）

４）無通告査察の指摘事項

５）無痛広告査察に備えて

３．山本化学工業（和歌山県）/松浦薬業（愛知県）/協和発酵バイオ（山口県）等の事例より

１）山本化学工業

２）松浦薬業

３）協和発酵バイオ

４）当局の“忸怩たる”思い

５）日医工の約60製品の回収

６）小林化工の問題点

４．PMDAの査察等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

4） NDMA（発がん性）による回収

５）ドーピング薬コンタミによる回収

６）協和発酵バイオの問題点

７）日医工の製品回収

８）環境モニタリング試験の不備による製品自主回収が拡大

９）PMDAの指摘事項を対応する仕組み作り

５．GMP監査に関係する法律

　１）GMP省令

　２）GQP省令

　３）PIC/S GMP

６．GMP監査の必要性

　１）医薬品は原料 /資材の品質に左右される

　２）委託先の品質保証

　３）自社工場の品質保証

７．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

８．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

９．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

10．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

11．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

12．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

13．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

14．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

15．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

　９）武田薬品工業

16．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

17．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）FDA/PMDAの指摘事項を把握している

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

18．監査のシュミレーション

　　・逸脱

　　・OOS

　　・承認書齟齬　など

19．PMDAの査察時の指摘事項

20．人が創る品質＆Quality Culture

以上