

# 平成21年度 第2回京都府薬事講習会

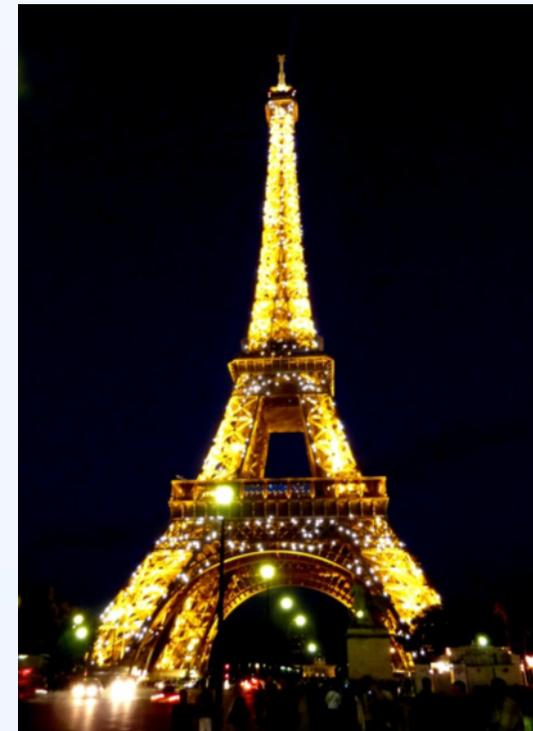
医薬品製造販売業者が実施する外国製造業者に  
対する査察の現状と問題点について

## ◀ 京都薬品工業株式会社

Kyoto Pharmaceutical Ind., Ltd.

信頼性保証本部 品質保証部

中村 正平



# 内 容

- 1) 京都薬品工業(株)の紹介
- 2) 改正薬事法による製造販売業者の責務
- 3) 外国製造業者監査の流れ
- 4) 外国製造業者監査のポイント・問題点

# 1 ) 京都薬品工業(株)の紹介



## ◀ 京都薬品工業株式会社



本社(京都市)



長田野工場(福知山市)

会社概要

- ・創立 1946年9月5日
- ・資本金 1億8千万円
- ・従業員数 約200名

許可区分: 第1種医薬品製造販売業  
第2種医薬品製造販売業

承認品目数: 医療用医薬品 22品目  
一般用医薬品 42品目

## 自社製造販売品の委託製造所数

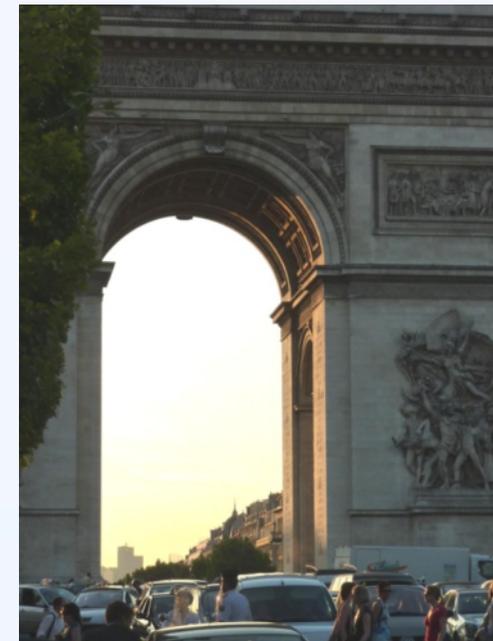
- ・製剤製造所： 国内 5、外国 0
- ・原薬製造所： 国内 56、外国 14
- 医療用医薬品： 国内 9、外国 7 (EU 5、アジア 2)
- 一般用医薬品： 国内 47、外国 7

## 外国製造業者監査実績

2006年度 原薬製造所： EU 2社

2009年度 原薬製造所： EU 3社  
アジア 2社

## 2 ) 改正薬事法による 製造販売業者の責務



# 製造販売業許可制度の導入

## 製造販売業者 (GQP省令)

市場に対して品質保証の全ての責任を負う立場から、原薬の製造から最終製品の市場への出荷にいたる医薬品製造の全工程を把握し、適切な管理・監督を行なうための事項が定められている。

# 製造販売業者の製造業者に対する責任

GQP省令

## 第七条 製造業者との取り決め

医薬品の製造販売業者は製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書に記載しなければならない。

三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行なわれていることについての製造販売業者による定期的な確認。

# 製造販売業許可制度の導入



- ・薬事法改正前はそれぞれの製造業者が責任を持っていた。
- ・薬事法改正により、製造販売業者が市場出荷する製品の品質・有効性・安全性の全てに責任を持つことになった。

# GMP適合性調査

## GMP適合性調査申請の取扱いについて

(平成17年3月30日付薬食監麻発第0330005号)

- ・ GMP適合性調査申請は、当該承認申請書等に記載されたすべての製造所等(原薬に係る製造所を含む)に係るGMP適合性調査申請を、それぞれの製造所等のGMP適合性調査の実施主体に対して行なうことを原則とする。
- ・ 一般用医薬品の製造に用いる原薬については、GMP適合性調査を受けることを要しないこと。

## 改正薬事法の経過措置に関して実施すべき事項

- ・ 製造販売承認書に記載した製造所(原薬の製造所も含む)は、遅くともすべてのみなし期間が終了する平成22年3月末までに定期のGMP適合性調査を受けなければならない(平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号)

## 3 ) 外国製造業者監査の流れ



# 監査の原則 (JIS Q 19011)

## ・倫理的行動: 職業専門家であることの基礎

信用があり、誠実であり、機密を保持し、分別があることは、監査にとって本質的な要素である。

## ・公正な報告: ありのままに、かつ、正確に報告する義務

監査所見、監査結論及び監査報告は、ありのままに、かつ、正確に監査活動を反映する。監査中に遭遇した顕著な障害、及び監査チームと被監査者との間で解決に至らない意見の食い違いについても報告する。

## ・職業専門家としての正当な注意: 監査の際の広範な注意及び判断

監査員は、自らが行なっている業務の重要性、並びに監査依頼者及びその他の利害関係者が監査員に対して抱いている信頼に見合う注意を払う。必要な力量を持つことは、1つの重要な要素である。

## ・独立性: 監査の公平性及び監査結論の客観性の基礎

監査員は、監査の対象の活動から独立した立場にあり、偏り及び利害の衝突がないものである。監査員は、監査所見及び監査結論が監査証拠だけに基づくことを確実にするために、監査プロセス中、終始一貫して客観的な心理状態を維持する。

## ・証拠に基づくアプローチ: 体系的な監査プロセスにおいて、信頼性及び再現性のある監査結論に到達するための合理的な方法

監査証拠は、検証可能なものである。監査は限られた時間及び資源で行なわれるので、監査証拠は、入手可能な情報からのサンプルに基づく。サンプリングを適切に活用しているか否かは、監査結論にどれだけの信頼をおけるかということと密接に関係している。

# 監査の流れ

品質取り決めに締結(定期的監査項目含む)

製造業者に監査の受入れを依頼

監査可能時期の確認

監査日程決定

監査案内および調査表を送付

調査表回答の受領(内容の確認)

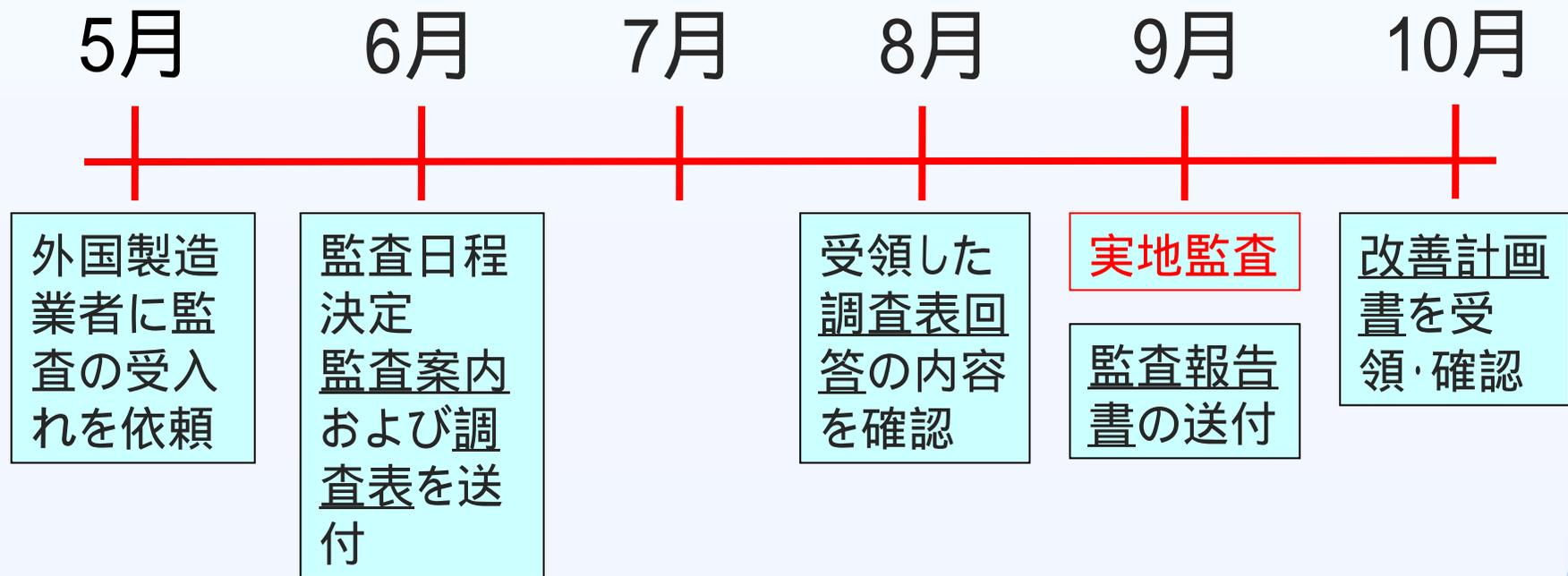
実地監査

監査報告書の送付

改善計画書の受領・確認



# 監査のスケジュール例



## 監査案内 (Agenda) の項目

- ・ 監査目的
- ・ 監査日程
- ・ 対象品目
- ・ 被監査製造所情報 (名称、住所)
- ・ 監査者情報 (氏名、連絡先)
- ・ 監査内容およびスケジュール
  - ハードおよびソフト (確認したい書類のリスト)
  - 1日目: プラントツアー
  - 2日目: 書類確認

## 調査表 (Questionnaires) の項目

- ・製品名、会社名、住所
- ・被監査業者責任者署名
- ・一般事項 (資本金、従業員数等)
- ・提出資料依頼
- ・品質保証体制
- ・製造所
- ・原材料関係
- ・パッケージとラベル
- ・品質管理

## 調査表(提出依頼資料)

- ・MF(原薬等登録原簿)オープンパート、合成プロセス
- ・GMP組織図
- ・重要工程場所のレイアウト
- ・出荷システムのフローチャート
- ・規格および試験方法
- ・包装容器、材質、形態
- ・ラベル
- ・SOPリスト

# 監査報告書 (Audit Report) の項目

- ・被監査業者名、監査期間、担当者署名、責任者署名
- ・参加者
- ・表題
- ・監査基準
- ・チェックリスト
  - 倉庫、製造所、試験室、書類
- ・指摘クラスの基準
- ・指摘事項
  - 指摘内容およびクラス (重度、中程度、軽度、推奨)

## 指摘クラスの基準

- 重 度：** 人間に有害な製品もしくは品質にリスクがある製品を製造する場合。  
承認事項に抵触する可能性がある場合。
- 中程度：** 製品の品質への影響が否定できず、GMPの運営上改善が必要である場合。
- 軽 度：** 重度や中程度ではないが、GMPの運用上、完全を期すための改善が必要な場合。
- 推 奨：** GMPの運用上大きな問題にはならないが、参考のために報告する場合。  
改善報告は必要ない。

# 改善計画書 (Corrective Action) 例

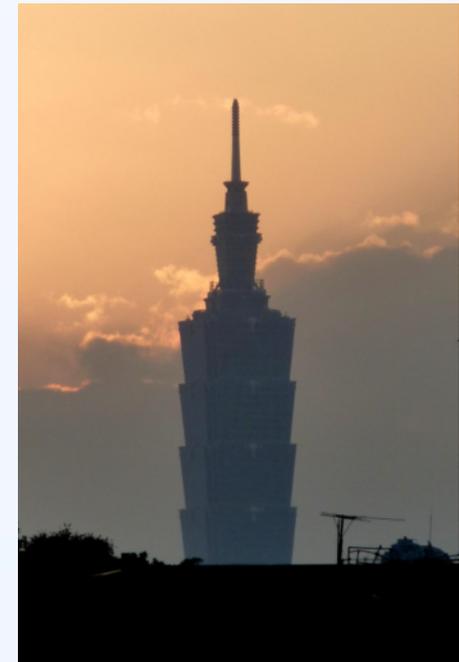
## 1. 様式

- ・被監査業者の様式

## 2. 項目

- ・被監査業者名
- ・監査日
- ・監査品目
- ・被監査業者担当者署名
- ・被監査業者責任者署名
- ・指摘事項に対する改善計画

# 4) 外国製造業者監査の ポイント・問題点



## 品質取り決め締結

- ・取り決めは、原則として外国製造業者と直接行なう。
- ・外国製造業者に取り決めの雛形がある場合は迅速に締結できる。
  - 当社の場合、外国製造業者の雛形で主要項目が概ね網羅されていたため、この手法で取り決めを実施した。
- ・自社の書式を使用するか、相手方の取り決めの雛形を変更する場合は時間がかかることがある。

## 監査の受入れ依頼(1)

- ・外国製造業者に監査の受入れを依頼する。
- ・日本法人がある場合には、日本法人を介して監査受入れを依頼するとスムーズに進んだ。
- ・輸入業者、MF国内管理人、外国製造業認定申請代理人のいずれかに監査の受入れを依頼する場合もある。
- ・輸入業者、MF国内管理人、外国製造業認定申請代理人が存在すると、物流と情報の担当が異なる場合がある。

監査を依頼する業者の選定が困難である。  
MF国内管理人が不明な原薬があり、探すのに苦労したことがある。

## 監査の受入れ依頼(2)

- ・外国製造業者とのコミュニケーションのとりかた
  - 英語での監査が可能か確認する。
  - 日本法人や輸入業者等が同行するとコミュニケーションがとりやすくなる。
  - 通訳が必要な場合の費用
    - USA : 約 ¥80,000 / day
    - EU : 約 ¥150,000 / day

## 監査受入れ拒否および対応策

- ・取り決め書に監査受入れについて記載されているにもかかわらず、実地監査を拒否されたことがある。
  - 購入量が少ない
  - 製造業者の方針
- ・見学のみしか受け入れない製造所には、監査を見学に変更して実施する場合があるらしい。
- ・書面調査のみで実施した場合もある。
- ・監査法人の監査報告書を手に入れ、得た情報により監査に変えるよう提案されたことがある。

## 監査時期について

- ・地域、国により監査時期を考慮する。
  - EU： 冬期は凍結や雪で監査ができない可能性があるため、可能であればサマータイムの時期に実施する。
  - アジア： 黄砂が発生する地域では、春をさけた方がよい。
- ・緊急性を要する場合は時期を限定しない。

## 調査表について

- ・ 実地監査の3ヶ月以上前に送付し、1ヶ月前には回答が入手できるように依頼している。
- ・ 監査時に使用するチェックリスト作成のベースとなる。
- ・ 実地監査までに回答内容を確認し、実地監査時の参考にする。
- ・ 監査事項の事前準備により、項目を絞ることができ効率的に監査ができる。
- ・ 監査報告書の作成に有用となる。

# 実地監査について

- ・実地監査は日本と同様に実施できた。
- ・監査の基準： JGMPおよびICHQ7
- ・プラントツアー： 原料入荷～出荷までの各工程  
試験室

## - チェックポイント

倉庫： 防虫管理、温湿度、パレット、ラベル、サンプリングブース、廃棄品置場、保管庫の管理

製造所： 服装、エアシャワー、設備のステータス表示、秤量器、温湿度、差圧、塵埃、菌、クリーンルーム、防虫の管理

試験室： サンプルの保管、設備校正とラベル、SOP、ログブック、試薬の管理

# 実地監査について

- ・書類確認： 基準書、手順書、記録書等
- チェックポイント

手順書： 逸脱・変更・情報の顧客への報告およびクラス分け、教育訓練システム、資格制度、手順と実際との齟齬 他

記録書： 3ロット分のロット間の相違確認  
温湿度、差圧、塵埃、菌、防虫、校正記録の確認

自社管理方法の一方的な押し付けではなく、両者にとって品質の向上に繋がる監査になるよう心掛けることが大切である。

# 監査報告書について

事前に報告書案を作成(調査表回答を参照)

1日目終了後: チェック事項および指摘事項  
の記入

2日目: ミーティング前に作成

ミーティングにおいて参加者全員で内容を確認  
(その場での共通認識を怠ると帰国後に齟  
齬が生じる場合がある)

帰国後: 品質保証責任者の了承後送付

## その他(1)

一部の工程を行なっている製造所についての考え方に相違があった。

## その他(2)

粉碎工程のみ実施製造所の監査受け入を拒否された。

# 外国製造業者監査の感想

# ご静聴ありがとうございました

## 参考にした講習会、資料

- ・日本PDA製薬学会 教育コース  
改正薬事法で要件化される「製造所の監査」(2005年3月18日)
- ・第34回GMP懇談会 要旨集  
海外製造所の管理「原薬を含む」(2007年1月)
- ・製造販売業者による製造業者への定期監査実施概要  
講習会(2008年11月28日)、資料(大阪医薬品協会)
- ・第133回 薬業研究会  
外国製造業者とGMP調査 (2009年12月7日)

