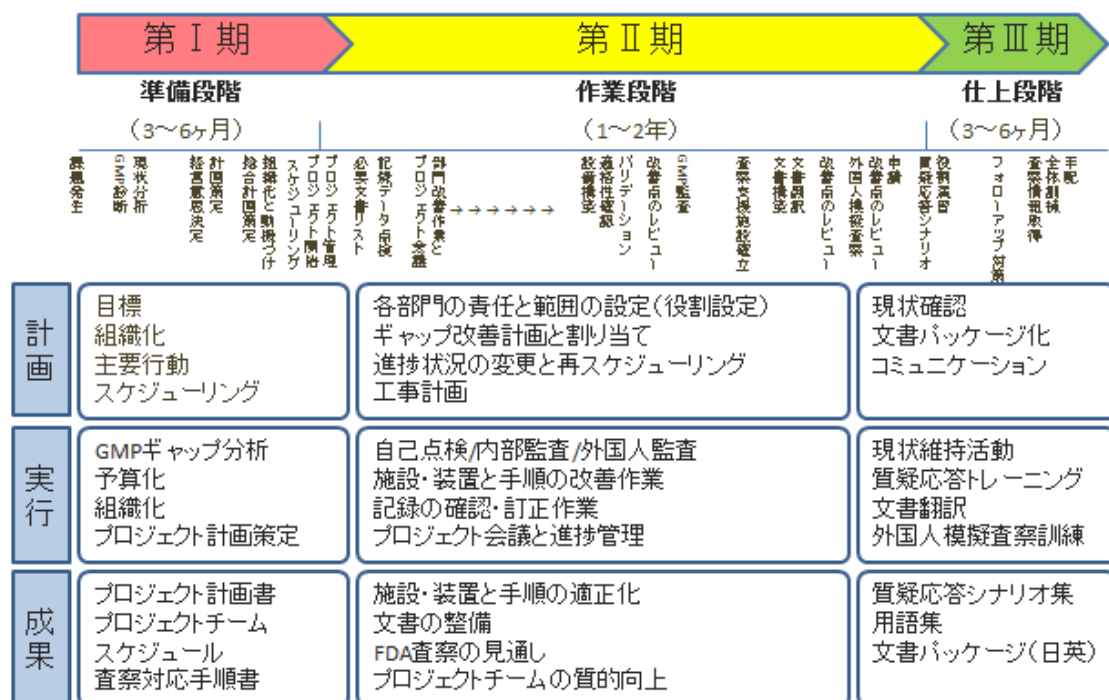


FDA 査察対応 GMP 構築の手法

FDA査察対応GMP構築フロー



※ 期間はおおよその目安です。プロジェクトの目的、現状のGMP遵守レベル、経営資源(設備・人材・予算・情報)等によって異なります。

FDA 査察対応 GMP 構築の手法

1. はじめに

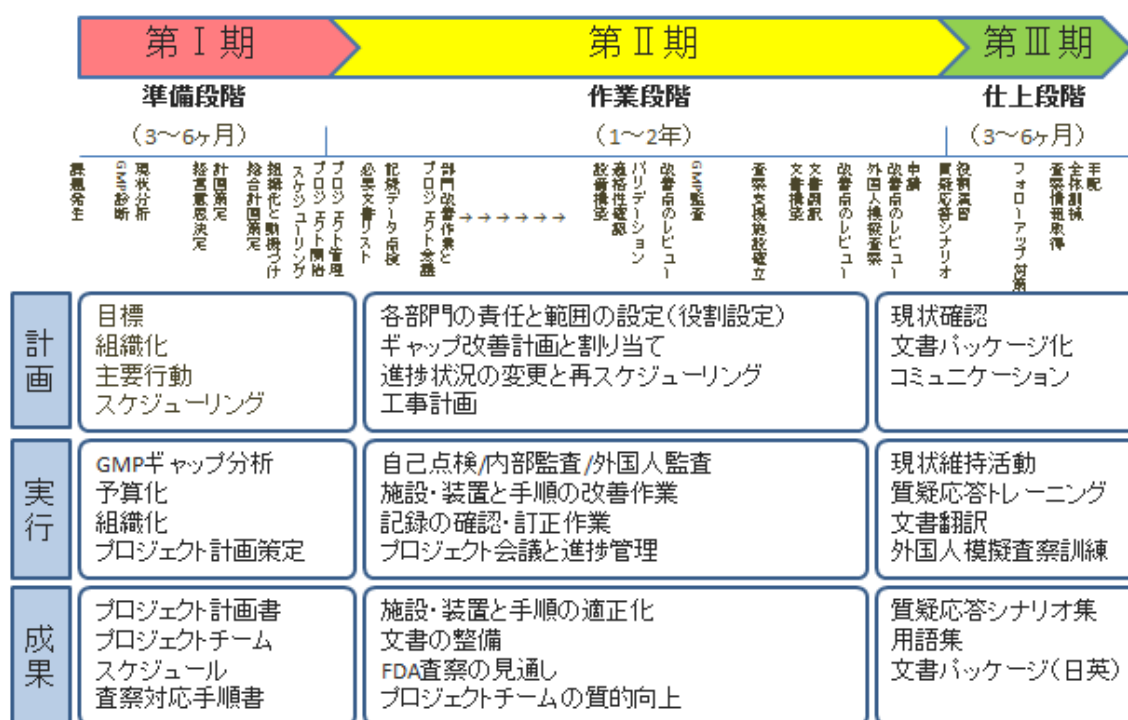
本書は、ブログに綴った 2012 年当時の原稿を、あらためて文章の体裁を整えてまとめたものです。

このブログは、随筆的に書いていこうと思います。随筆のくせに「ですます調」かい？と思う方もいらっしゃるでしょう。長年コンサルタントをされていて身についてしまった記述スタイルです。

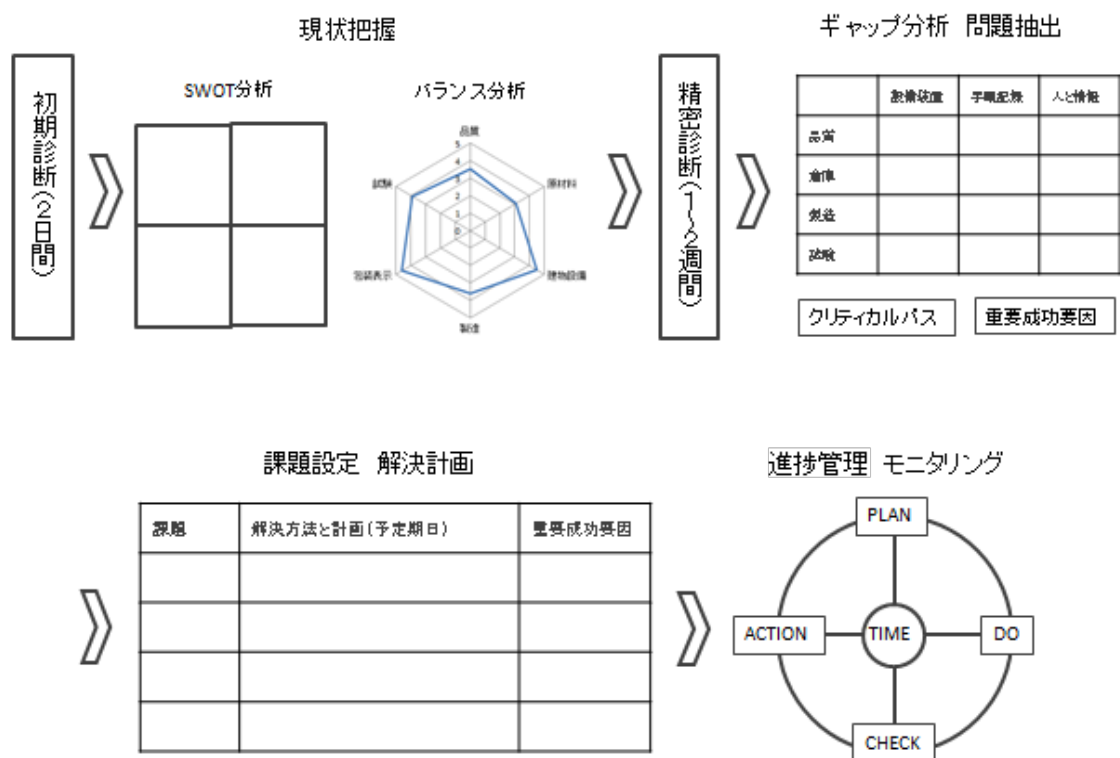
今回のテーマは、「FDA 査察対応 GMP 構築の手法」です。はじめは、「中小企業のための自力で GMP を構築する方法」という主題で、「GMP コンサルタントを志向する若い方への手法の提案を兼ねて」という副題でいこうと思っていました。今でもその趣旨に変わりはないのですが、もう少しもっともらしい題をつけようと思って、最終的に首記のテーマにしました。

以下の 2 つの図をもとに手法を提案していきたいと思います。（図の付番等の文章作法には従わず、自由に書いていきます）

FDA査察対応GMP構築フロー



※ 期間はおおよその目安です。プロジェクトの目的、現状のGMP遵守レベル、経営資源(設備・人材・予算・情報)等によって異なります。



はじめにこのストーリーの概略を示しましょう。ここに書いていく内容は、GMP コンサルタントとしての個人的な GMP 観です。

そして、FDA の GMP (CGMP) に絞り込んでいます。これから PIC/S GMP が大注目され、20 年前の「バリデーションフィーバー」よろしく、しばらくはどこでも PIC/S GMP の話題で持ちきりとなるでしょう。それだけ私たちにとって重要と言うことです。この時期に FDA の CGMP はいかにも流行おくれのようですが、私なりの理由があります。

1 つは、PIC/S GMP は EU GMP とシンクロしていて、EU GMP は「規則」(Regulation) ではないので、前文がありません。そのため、民間人には要件の意図、方針、理由などが明確に把握できず、解釈が推測になる可能性があるため、対象から外しました。そして、少し距離をおいて見ていこうと思っています。とはいえ、乱暴に言ってしまうと、PIC/S GMP の原点も元をたどれば CGMP ですから、CGMP の公開情報から推測できるものもあります。明らかに CGMP と PIC/S GMP が異なるところは、本文でも触れようと思います。

もう 1 つは、査察対応のためのプロジェクトは、どちらも同じプロセスで進むからです。対象 GMP を、CGMP から PIC/SGMP におき換えれば、両方に対応できます。そして、FDA 査察対応

はこれからも続けなければなりません。FDA の CGMP 専門でコンサルする者が、一人ぐらいいてもいいのかな、と思っています。

余談ですが、CGMP と EU GMP はこんなところでも影響しあっていますね。

[Concept Paper on Revision of the Guideline on Process Validation](#)

★品竹正造コラム①-----

EU GMP の条項で説明がほしいと思ったことがありました。FDA の方針やそのほかの経験から自分なりに結論を出していますが、皆さんはいかがでしょうか？

- 「包装ラインから採取したチェック用のサンプルは戻してはならないが、異常が発生して (unusual event) ラインから取り出した製品は戻していい」のはなぜ？どのような問題を意図して要件を分けたの？
- 「利用者数に適したトイレの数」って何を基準にするの？男女で設置比率が変わるの？
- 「容量測定用のガラス器具 (volumetric glassware) は特に注意を払う (special attention)」って、何に注意をはらうの？EU GMP は何を求めているの？

さて、あらすじです。

FDA 査察対応を意識して GMP を実践するようになるのは、承認申請を控えて承認前査察を受けようとするときでしょう。

または、すでに販売している製品があって、FDA の GMP コンプライアンス査察の連絡や動きが見えてきたときでしょう。こちらの場合は遅きに失した感があります。FDA の GMP コンプライアンス査察はそれほど頻繁にありませんので、承認前査察を通過してしまい、年月が経つと CGMP の遵守が薄れてしまうことはよくあります。一度製品を出したからには、このようなことのないように注意したいものです。

さて、FDA 査察を意識したら、見直しが必要です。常に欧米の査察を受け入れて準備を怠っていない会社は、プロジェクトチームを招集し、事前トレーニングと進め方の打ち合わせをすれば済むでしょう。本文では、このような会社を対象としていません。

見直しは、実力判定と現状分析の 2 段階に分けるとよいでしょう。前者はウォークスルー監査で全体像を大雑把に把握して、現状で受け入れ可能か否かを判定するもので、私は「初期診断」と呼んでします。後者は、ハード、ソフト、人、文書などを、システム別に詳細な監査をして個別の問題を抽出するもので、「精密診断」と呼んでいます。前者は 2 日程度、後者は GMP 構築期間中何回かに分けて、または継続的に行うため、1～2 週間程度かかるでしょう。

これらの診断で、問題を抽出したら、それぞれ取り組むべき課題を設定します。この時の注意点は、原因を根治する課題を設定することです。診断ですべての問題を抽出することはできません。指摘事項を個別に是正しても、潜在的な問題が残りますので、査察対応としては不十分です。いわゆる「もぐらたたき」にならないように配慮して、問題を一掃するための課題を設定しましょう。

課題を達成するための道のりは、企業を取り巻く内外環境で左右されます。とりわけ経営方針に左右されるのですが、それは主に減速方向に働きます。現場が最も苦しむところです。これを乗り切れば、GMP の基盤は完成します。

その後は、最終的な仕上げ作業に入ります。プロジェクトチームの役割演習、会議室と指令室 (War room と呼んでいます)、状況報告ネットワークの構築、質疑応答訓練、文書パッケージの整備などです。ここの出来が、査察の成功を左右するのですが、軽く見られて失敗しがちです。

このようなあらすじで書いていきます。おおよそ次の目次になると思いますが、途中で環境変化に応じて修正するかもしれません。

1. はじめに
2. GMP ギャップ診断
3. GMP 構築計画
4. 計画実施と進捗管理
5. 査察対応準備
6. コンサルタントの活用

最終的に以下の内容になりましたので、正式な目次として使用します。

内容

FDA 査察対応 GMP 構築の手法	1
FDA 査察対応 GMP 構築の手法	1
1. はじめに	2
1.1 FDA 査察が予想される状況	8
1.2 会社の対応方針（企業の姿勢）	13
1.3 GMP 構築プロセス – 簡易診断から査察パッケージまで –	18
1.4 コンサルタントの役割と活用	22
2. GMP ギャップ診断	25
2.1 簡易初期診断	25
2.1.1 ウォークスルー監査	29
2.1.2 文書調査のポイント	49
2.1.3 簡易初期診断のまとめ	56
2.2 ポジション分析	64
3. GMP 構築計画	67

ストーリーの開始です。すでにスタートしているのですが、今までは全体像をざっくり見ていただきました。これからは、詳細に見ていきましょう。

1.1 FDA 査察が予想される状況

FDA は、基本的に工場全体を評価するシステム査察を実施しています。米国内のプロジェクトによる半年間の調査の結果、旧来の製品特定査察よりも指摘率が上がったことを受けて、システム査察に移行しました。システム査察の結果は、会社のプロファイルにまとめられ、工場の履歴が追跡できるシステムとなっています。会社の過去の遵守状況は約 3 年間で考慮され、リスクベースアプローチによって査察の優先順位が決定されます。

システム査察は工場の GMP 遵守状況を調査する査察です。FDA は「GMP を遵守することで医薬品の品質が保証される」と業界にメッセージを出していますので、PAI（承認前査察）もシステム査察が実施されます。申請した製品の GMP 遵守ではなく、その製品を製造する工場の GMP 遵守にフォーカスしています。その結果は、会社のプロファイルに反映されます。このような方針ですから、あえて PAI を実施しなくても、会社のプロファイルから GMP 遵守状況を推し量ることができます。そのため、米国内では PAI の実施数が激減しています。

一方、FDA の海外査察は 2007 年度（FDA の年度は 9 月～翌年 8 月）から上昇傾向に転じ、大幅に件数が増加しています。また、大半の海外査察は米国本土の地区オフィスの査察官によって実施されるものの、海外オフィスも 11 拠点に設置されています（2011 年 7 月現在）。海外拠点の内訳は、中国 3 拠点（北京、広州、上海）、インド 2 拠点（ニューデリー、ムンバイ）、ラテンアメリカ 3 拠点（コスタリカ、チリ、メキシコ）、ヨーロッパ 3 拠点（ブリュッセル、イギリス、イタリア）です。

米国政府会計局の 2009 年度の報告、これは 2010 年 9 月に報告されたものですが、登録されている米国内の約 2500 施設のうち 90%の施設が FDA 査察を受けているのに対し、海外の約 3700 施設で FDA 査察を受けたのは、わずか 36%です。中国の 920 施設のうち 88%の施設が FDA 査察を受けていません。また、インドでは 502 施設のうち 64%が受けていません。このような現状から、PIC/S に加盟して情報交換をするとともに、海外査察の実施件数の増加を図ろうとしているものと思われます。

さて、日本の場合はどうなのでしょう？

★品竹正造コラム②-----

リスクベースアプローチは、FDA が査察先の優先順位をつけるために始めたアプローチです。現在は「リスク管理」の名のもとに、様々な領域でこのアプローチが採用されています。

FDA が査察の優先順位をつけて実施するに至った経緯は、登録企業数に対して査察実施能力が追いつかないためでした。FDA は、二年に一度登録企業の GMP 遵守状況を査察することを決めていましたが、実行できていません。そこで、リスクの高い企業を優先的に査察することと、システム査察による工場全体の GMP 遵守状況を調査してデータベース化することで、カバーの効率化を図ったわけです。

リスクは、ランクをつけて点数を加算して順位をつけます。以前は、①会社の遵守状況 ②製品のリスク ③工程のリスク を査定していたのですが、中国やインドの非遵守の深刻な問題が引き金となったのか、国のリスクも考慮されているように聞いています。

日本の施設は、登録 207 施設のうち 48%の施設が FDA 査察を受けていません。中国やインドに比べれば、査察の実施率は高いものの、今後カバー率を上げるために FDA 査察が増えるのではないかと（個人的に）予想しています。今まで査察を受けていない工場は、いつ来てもおかしくない状態と言えます。OTC 医薬品の査察も十分あり得ますので、準備を怠らないよう注意したいものです。

どこから準備したらよいかは、第 2 章の診断のところで触れるとして、FDA 査察には傾向があるのでしょうか。傾向があれば、そこにフォーカスして山も張りやすいのですが、と誰しも思うところです。確かに、傾向というか流行というか、FDA が興味を示す分野の移り変わりはあるようです。しかし、そこだけ調査しておしまいということはありません。GMP 遵守にとって重要なポイントは、ほぼカバーされると思ってよいでしょう。重要なところは全て遵守している。その上で最近の傾向はなんだろう、と考えるべきでしょう。

それでは、FDA の最近の傾向は何でしょうか？

FDA の Office of Compliance の職員である D. Autor 氏が、FDA 査察と遵守に関する 2011 年の優先順位を発表しています。それによると、次の項目が優先順位ようです。

FDA 査察プログラム

FDA 査察 & 遵守の2011年の優先順位

- 最上位の優先順位
 - サプライチェーンのセキュリティ
 - 医薬品の品質
 - 契約製造業者

D. Autor (FDA Office of Compliance), GPhA Annual Mtg., Orlando, FL, Feb. 2001 (Rev. 7/2011)

© 西山経営研究所

FDA 査察プログラム

FDA 査察の傾向
多くのFDA査察官が懸念する領域

- その他の問題
 - 製品および工程開発
 - 不適切なプロセスバリデーション
 - 従業員の訓練
 - 変更管理
 - 再バリデーション
 - 是正処置のフォローアップ

P. Campbell (FDA); U. of GA Conf., March 2010

© 西山経営研究所

最上位の優先順位

- ① サプライチェーンのセキュリティ
- ② 医薬品の品質
- ③ 契約製造業者

その他の優先順位

- ④ 苦情、逸脱、OOS の迅速な調査と是正措置
- ⑤ 原料/添加剤の供給業者の適格性評価プログラム
- ⑥ フィールドアラートレポート (FAR)
- ⑦ 汚染、低/高力価、リスクの高い合剤
- ⑧ インターネットによる健康詐欺
- ⑨ 未承認薬の販売
- ⑩ 市販後の有害事象報告

なるほど(^.^)、なるほど(-_-;)。このように、「サプライチェーン」「契約業者」「供給業者の適格性評価」というトレンドは見られるものの、長年指摘事項の上位を占めている調査や是正措置（最近では国際協調から CAPA という用語になっている）も相変わらず高い優先順位を示しています。さらに医薬品の品質と言われてしまうと、絞込みは無理ですね。医薬品の品質を普通に考えれば、規格が正しく設定され、品質管理試験に合格することです。この結果を引き出すためにはどうすればよいのでしょうか。FDA は言っています。「医薬品の品質は、GMP を遵守することで達成される」。

というわけで、傾向や流行に過度に目を奪われることなく、GMP の基本に軸足を置いて、しっ

かり CGMP を遵守する必要があるそうです。

GMP の基本に軸足を置いてしっかり CGMP を遵守するということを前提にして、さらに綿密な準備をするとすれば、その領域はどこでしょうか。

FDA の査察官にどこを見ますか？と聞いてみるのが手っ取り早いですね。たぶん FDA 査察官は、いろいろな工場を査察して、多くの場所で見えてきた観察事項に注目することでしょう。しかし FDA 査察官に直接聞くことはできませんので、それに替わる情報を収集しましょう。FDA は毎年 GMP の会議を開いています。その内容が公開されているので、それを参考にするとよいでしょう。例えば、毎年 FDA-483 の上位ランキングを発表しています。上位の観察事項は要注意、すなわち自社の状況をレビューして綿密に準備することを提案します。

また、FDA 職員の P. Campbell 氏が私たちの代わりに FDA 査察官に聞いてくれました。それを、2010 年の会議で発表しています。その内容をここにあげました。

多くの FDA 査察官が懸念する最近の二大問題点（スライド参照）

- ・ OOS と OOT の調査不足
- ・ 品質保証の問題

多くの FDA 査察官が懸念するその他の領域

- ・ 製品および工程開発
- ・ 不適切なプロセスバリデーション
- ・ 従業員の訓練
- ・ 変更管理
- ・ 再バリデーション
- ・ 是正措置のフォローアップ

これは査察官の側から見た現在の問題点です。前回紹介した FDA 当局が示す優先順位は、これから注目されるところです。FDA 査察では、この両方がこれからの焦点になるはずですが、やっぱり絞りきれませんでした....

FDA 査察プログラム

FDA 査察の傾向
多くのFDA査察官が懸念する領域

- 最近の二大問題
 - OOSとOOTの調査不足
 - 品質保証の問題

© 西山経営研究所 P. Campbell (FDA); U. of GA Conf., March 2010 15

FDA 査察プログラム

FDA 査察の傾向
多くのFDA査察官が懸念する領域

- その他の問題
 - 製品および工程開発
 - 不適切なプロセスバリデーション
 - 従業員の訓練
 - 変更管理
 - 再バリデーション
 - 是正処置のフォローアップ

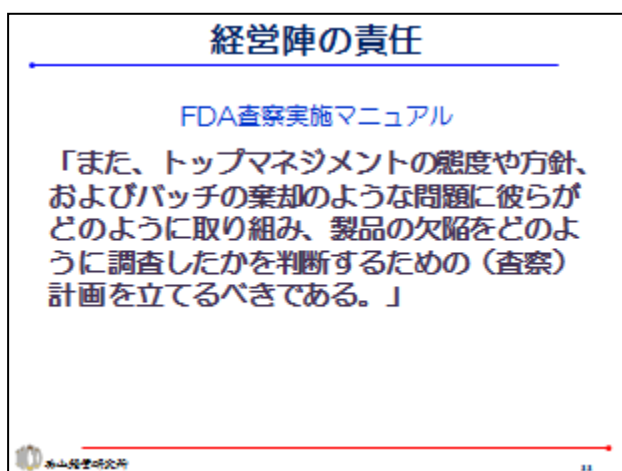
© 西山経営研究所 P. Campbell (FDA); U. of GA Conf., March 2010 15

★品竹正造コラム③-----

GMP の領域で最近注目されている話題は、学会や講演会で知ることができます。しかし、それは今年の査察で調査される領域かということ、多くの場合はそうではありません。業界をリードする側は、最先端もしくは最新の話題に注目します。しかし、先端のことが業界に浸透するまでには時間がかかります。また、査察管が企業が遵守すべきポイントとして注目するまでにも、ある程度の時間が必要です。そのようなことから、通常は業界で話題になってから何年か経って、調査されるようになると思われます。たとえば、FDA 査察でリスク管理やリスク分析について具体的に調査されたところがどのくらいあるでしょうか。昨年（2010 年）まではほとんど聞いていません。今でもないか、あってもかなり少ないのではないかと思います。（EU GMP ではリスク評価及び管理が要件化されていますので、調査対象です。この点は注意しましょう。）

1.2 会社の対応方針（企業の姿勢）

FDA 査察の準備に対する会社の対応方針もしくは姿勢は、その後のプロジェクトの意思決定や進捗を左右する重要な問題です。会社の方針は、ほとんど経営陣によって決定されます。経営陣に対する期待は、ICH Q10 にも書かれていますが、FDA は期待するところを業界に向けて発信しているほか、FDA 査察官にもマニュアルで示しています。それは、経営陣が GMP の遵守、すなわち医薬品の品質にどのように関与したかを知り、責任の所在を判断するためです。



2 つのブロックバスターの FDA 査察に成功し、企業の国際活動に大きく貢献した川村博士は、「経営トップが的確な判断を下し、GMP、バリデーションを重視したために成功した」（PDA Journal of GMP and Validation in Japan, Vol.8, No1 2006）と述べています。FDA 査察をクリアするための重要成功要因の 1 つは、間違いなく経営者の積極的な参画と経営資源の投入にあるでしょう。

企業の GMP 取組み方針によって、会社を大きく 2 つに分けることができます。1 つは、GMP を通して品質を確保し、より安全かつ確実に製品を製造するためには何をしたらよいかを考える会社です。このような会社は、顧客や自社の製品の品質を主体として考える会社でしょう。

もう 1 つは、当局の査察をクリアするには、最低限何をすればよいかを考える会社です。このような会社は、企業の利益を主体として考える会社でしょう。

品質も利益も大切です。ここでは会社の善し悪しを論ずるつもりはありません。このブログは、

FDA 査察への対応とコンサルタント志望者への提案を目的としていますので、しばらくはそこに集中したいと思います。

ちょっと不思議な言い方ですが、私の経験では、前者のような会社もあるのです...(^^)/。前者のような会社は確実に、対応が遅れるように思えても、結果的には効率のよい対応ができています。後者のような会社は対応が早く効率的に思われがちですが、ともすると表面的な活動に陥ってしまい、後でほころびが現れて経営資源を再投資しなければならないなど、結果的には効率の悪い対応になっています。

後者の弁解をすれば、はじめからそのような結果を予想して対応する会社はなく、スタート地点で GMP 全体が見えなかったために招く結果なのです。GMP 構築フロー図で示したように、FDA 査察対応の第一期（準備段階）に時間をかけて、十分な計画を立てることが望まれる所以です。

CGMP への対応で、このような質問を頻繁に受けます。

「パートナー企業から...と言われたのですが、それは GMP の要求事項ですか？」

「それをしないと GMP 査察は通らないのですか？」

「なぜそれをしなければならないのですか？」

これらの質問は、無意識に実践を拒否しているように思われます。GMP 要件なら実践しなければならないが、GMP 要件でなければ実践する必要はないと考えているのかもしれませんが。しかたなく実践するという姿勢が見られます。

GMP 規則は最低限の要件であることは、皆様ご存知です。私は海外のパートナーと話すことがありますが、ある人がこのように言っていました。「最低限の GMP を守るだけでは PAI（承認前査察）は通らないでしょう。」これは、承認されないということではなく、PAI を無条件でパスすることはないでしょうという意味だと解釈しています。何らかの指摘事項がリストされ、それを改善する前提で製造承認されるということです。すなわち、ほころびを修正するために経営資源を再投資しなければならないのです。それも、早急に。

査察を通す最低ラインとか最低限の GMP 要件をクリアするという考え方は、目が行き届かずどこかが抜け落ちてしまう可能性があります。そうならなかったとしても、何かちょっとしたヒューマンエラーが発生すると、それが連鎖的に大きな問題を引き起こすことがないとも限りません。何事も安全マージンをとっておかないと安心できないのと同じように、GMP も安全マージンなしに最低限の要件をクリアしただけでは、査察を通すのは難しいと思われます。そして最終的には、最低限の GMP 要件をクリアするという方針が非効率であることを感じるでしょう。

これを機に遵守レベルを高めるとか、品質と安全性を高めるとか、国際レベルの GMP を達成するというような姿勢が望まれます。

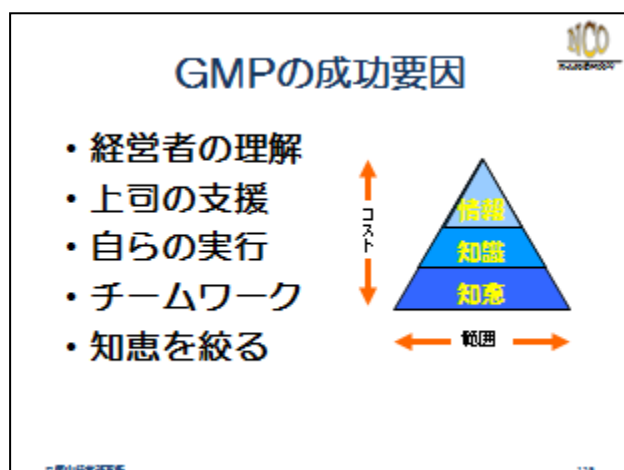
経営方針の他に、もう 1 つ査察対応の効率化のファクターとなるのが、組織風土です。具体的には、現場に根付いた心理や行動といったものです。「それが良い」「それが要求されている」と知っていても、変化そのものを嫌うために、GMP 遵守に必要なものでも変えることに抵抗があるのです。まして、今まで国内の対応で問題なかったとしたら、尚更です。

これは、どの企業にもみられることですが、頑なになると対応策を順調に実行することができなくなります。社内のプロジェクトで実行が決まっても、一向に進捗がみられないというときは、現場の風土や担当者の心理状態にも感心を持つ必要があるかもしれません。

GMP のコンサルテーションをする方は、組織の中の人や仕組みの分析をしながら、あきらめずに何度でも説明する気構えで支援するように提案したいと思います。

私の愛読書、畑村洋太郎先生の失敗学の中の一冊（失敗学実践講義,講談社文庫）に、「聞きたいことしか聞かない」ということが書かれていました。まさに GMP の世界も似たようなところがあります。何度も何度も、あきらめずに伝えていくことが望まれます。

FDA 査察に対応するための GMP を構築するには、その会社を取り巻く内部環境、外部環境が大きく影響してきます。その中で GMP 構築の重要成功要因を個人的に挙げるとすれば、次の 5 項目です。



- ・ 経営者の理解
- ・ 上司（上級管理職）の支援
- ・ 自ら（現場担当部門）の実行
- ・ チームワーク（組織横断的に協力）
- ・ 知恵を絞る

コンサルタントや外部有識者に頼ることもよいですが、自ら GMP の公開情報を調べて、知恵を出し合って課題の解決策を見いだすことは、現場力を高めるために有益な方法だと思います。

当時トヨタ自動車の張富士夫副会長は、このように言っています。

「いくらい戦略を出しても、それを実行する部隊が訓練されていないと絵に描いた餅で、実行できない。...いわゆる現場がどれだけ力を持っているかが重要です。」（カンブリア宮殿，日経新聞出版社）

1.3 GMP 構築プロセス – 簡易診断から査察パッケージまで –

GMP の構築プロセスに一定のルールはありません。どこからでも、どのようなアプローチでもかまわないのですが、手当たり次第にやっていくよりは、計画を立ててやっていく方が効果的だと思います。

第 1 回目に掲載した「FDA 査察対応 GMP 構築フロー」は、私の個人的な提案です。読者の皆様の会社でマッチングするようでしたら、プロジェクト計画策定の参考にしてください。

このフロー図について、少し説明しなければなりません。このフローは、第Ⅰ期～第Ⅲ期、それぞれ準備段階、作業段階、仕上段階の 3 段階に分けています。

第Ⅰ期の準備段階は、FDA 査察対応プロジェクトの全体計画を策定する段階です。ニーズが発生したらすぐに着手し、目標期日を決めて、その間の主要行動計画をリストし、プロジェクトチームを組織化して主要メンバーの役割を割り当てます。最終的な成果として、プロジェクト計画書を作成します。

FDA 査察対応の活動ボリュームは、現状の GMP 遵守状況に依存します。どのような計画を立てるべきかを決めるために、現状の遵守状況と FDA 査察通過レベルのギャップを知る必要があります。そのため、まずはじめに GMP のギャップ分析をします。私はこれを初期診断と呼んでいます。

初期診断は、素早く現状を分析するために実施します。工場全体を詳細に診断するのは、第Ⅱ期の作業段階で実施する精密診断に任せて、ここでは簡単なウォークスルー監査と主要文書（特に品質システムに関する文書）と記録の調査にとどめておきましょう。日程としては、2 日間ぐらいが丁度よいでしょう。詳しい実施方法や評価方法などは、第 2 章で説明します。

初期診断を実施したら、観察事項を分析し、現状の位置づけをしてみてください。第 1 回目に紹介したもう 1 つの図を用いて、SWOT 分析やバランス分析を試してみるのも良いでしょう。経営陣に報告するときに役立ちます。

第Ⅱ期の作業段階は、計画を実施に移す段階です。全体にわたる詳細なギャップ分析を行いながら、改善すべき点を抽出し、改善と確認作業を行っていきます。

この段階で、すべてギャップを改善し、FDA 査察レベルの GMP 遵守体制を構築する必要があります。定期的に監査やレビューを行ってギャップ分析と改善活動を行い、コスト的に余裕があれば、終盤で外国人コンサルタントによる模擬査察を行うことを提案します。模擬査察は仕上段階でもよいのですが、仕上段階が重要であることを実感するために、私はこの段階に第 1 回目の外国人の模擬査察を入れることを提案します。

ハードの改修はコストと時間がかかりますので、準備段階もしくは作業段階早期に計画を作成する必要があります。

主要手順書と記録のレビューもこの段階の重要な活動です。手順書は、FDA の CGMP 査察に対応できるレベルであるかが問題です。日米 GMP の違いから、改訂が必要な手順書も出てくるでしょう。記録は、主要手順書がほぼ改訂されたところで見直すとよいでしょう。できれば 3 年間、少なくとも 2 年間（外交辞令です。2 年間はちょっと不安）の記録を見直しましょう。

手順書の改訂には CGMP の解釈が必須ですので、手順書作成担当者はあらかじめ十分な教育訓練を受けて、GMP 要件を十分理解していなければなりません。

もちろん手順書作成担当者だけが GMP を理解していればよいわけではありません。査察対応領域の全員が適切な教育訓練を受けて、適格性を評価されていなければなりません。そのため、この段階で何回かに分けて CGMP 教育訓練を行うことが望まれます。私の経験では、CGMP の基本要件の解釈を学ぶために、少なくとも 3 日間は必要です。

★品竹正造コラム④-----

FDA 査察官は、ある期間の記録をたどって、傾向や再発状況を確認することがあります。たとえば、校正の値がどのような推移を示しているか、環境のモニタリングから好ましくない傾向はでていないか、同じような理由で類似の逸脱調査が再発していないかなどを見ます。そのため、最新の記録だけでなく、過去の記録もさかのぼって、正しく記載されているか、記載に矛盾はないかをレビューしておくといよいでしょう。

単発でエラーが見つかった場合は、そのまま訂正して理由を記載しておけばよいと思いますが、もし多くのエラーが見つかった場合は、別途レビュー報告書にまとめて訂正するとよいでしょう。

これは、査察対応のテクニックの 1 つです。

第Ⅲ期の仕上段階は、作業段階で完了したものをまとめ、査察を受けるための具体的な準備をする段階です。

主要手順書や記録など、レビュー頻度の高い文書をパッケージ化して、査察時にすぐ準備でき、査察中にすぐアクセスできるようにしておきましょう。また、主要文書は全文または項目と概要を翻訳するなどの作業も行います。翻訳を外注する場合（ほとんどそうなりますが）、案外コストがかかりますので、準備段階であらかじめ予算を計上しておくといよいでしょう。

対応者や回答者のトレーニングは、この段階のもっとも大切な活動です。個人的な意見ですが、各場面における質疑応答シナリオを作成して、ロールプレイ（役割演習）をするのが効果的だと思います。

査察対応のための会議室、指令室（海外では War room と呼んでいます）、査察官の質問と担当者の回答を正確に記録するためのシステム、会議室から指令室に連絡や要請をするための通信システムの設計も重要な活動です。これらは、海外当局の査察対応手順書を作成しておくといよいでしょう。

仕上段階が終了すれば準備完了です。査察予定日が決定したら、プロジェクトチームから当日の対応担当者を選抜し、当日の役割や準備などの連絡会議を開きます。そして、今まで準備したことを 100%発揮できるように、トレーニングします。

このような内容を、重要行動計画（Key Action Programs）としてリストします。各行動計画は完了予定日と実施責任者（部門）を決定して、比較的大きな計画には中間達成目標としてマイルストーン（一里塚）を設けるなどのスケジュール化を行うと、進捗管理しやすくなります。必要に応じて（よく SOP で見かける便利な言葉ですね。SOP の中での使用は注意してください）、重要成功要因（Key Success Factors）を入れておきましょう。たとえば、施設の改修は予算がなければできません。翻訳は英語堪能者か翻訳家を確保しなければなりません。このように、計画を成功させるために不可欠なファクターを重要成功要因と呼んでいます。

はじめに紹介した 2 つの図表を活用して、FDA 査察対応のための GMP 構築を計画的に実施していただきたいと思います。

これらの計画を自力で遂行できるように、次の章から具体的な手法について説明します。しかし、すべて自力でできるか否かは、今まで皆様が培ってきた GMP の基礎力に依存します。もし、GMP 構築フローの項目の中で、自社の経営資源では達成が困難であると思われる場合は、コンサルタントや外部協力会社などのアウトソーシングを活用することが必要かもしれません。

1.4 コンサルタントの役割と活用

さて、私たちコンサルタントの役割はなんでしょうか。その役割は3つあります。会社は、次のような理由でコンサルタントの支援を依頼します。

- 1) 自社に資源がないために、問題や課題の解決をコンサルタントに依頼する。
- 2) 自社に資源はあるが、社内論理で間違った方向に向かわないために、コンサルタントに第三者としての客観的な意見を聞く。
- 3) 自社に資源はあるが、社内の者が言っても説得力がないので、コンサルタントから伝えてもらう。

日本では1)の活用がほとんどですが、欧米では2)や3)も少なくありません。

GMPはコンサルタントの活用が熟していない領域なので、私たちの役割は当分1)でしょう。コンサルタント志望の方は、GMP規則にまつわる情報の収集、事例の研究、問題発見・課題解決のセンスを磨くことを心がけたいものです。

企業側がコンサルタントを活用するときの注意事項を申し上げます。

GMPの要件なら、仕方なく実行しなければならないが、要件でなければやりたくない。しかし、どちらかはっきり分からない、というような課題はよくありますね。そこで「これはGMPの要件ですか」と聞くわけです。

たとえば、不合格となった原料を縄張りして、合格品と区分して保管していたが、ある人から「不合格品は、別の部屋に鍵をかけて保管するべきだ」と言われました。これってGMP要件なんですか？と聞かれたら、コンサルタントの答えは、「要件であり、要件でない」です。

この質問でコンサルタントが考えるGMPの実践は、①不合格品が誤って使用されないような混同防止はできているか、②原料が保管中に影響をうけないような汚染防止はできているか、ということです。これは、不合格品の性質、会社のシステムや規律などの状況に依存します。単にチェーンやロープで区分して保管するだけでよいのか、別の部屋に区画したうえ鍵をかけてアクセスの制限をしたほうがよいかの判断は、会社の遵守レベルや求める保証レベルによって異なります。

すなわち、同じ質問をしても、おかれた状況や求める条件によって、異なる回答が返ってくるということです。

GMP は、他人から耳で聞いて解釈することが多いので、条件によって解釈が異なること、伝達の過程で内容が変化することを前提に、注意を払って聞く必要があります。また、外人の場合には通訳の言葉の選択に影響されることもあります。コンサルテーションの場面や質問などで、「ある人がこう言っていた」とよく聞くのですが、それは正しくないと思ったときに、あの人がそういうことを言うだろうかと考えてみます。大抵は聞き手の聞き間違えか、条件や背景を考慮しないために起きる解釈の問題が多いように思います。

このような勘違いを起こさないために、状況・条件を常に意識するように心がけたいものです。

GMP の要件か否かを聞くときは、なにを GMP 要件と言っているのか、はっきり定義しておく必要があるでしょう。私からの提案は、次の3つに分類して、なにを望んでいるかコンサルタントにはっきり伝えることです。

- 1) GMP の条項に具体的に書いてある、いわゆる「ダイレクトな要件」。(;-;)いやでもやらなければならない、かなわんと思う。)
- 2) 条項には書かれていないが、業界で標準的に実践している。(^^;)もしかしたら、ガイドンスに載っているのかな、なんて思う。)
- 3) 実践するとより確実で、好ましい。(^o^)我が社の場合ちょっと不安なので、万全を期すために上乗せでやっておきたい実践だと思う。)

コンサルタントは、この3つを要件と答える人もいれば、1)のみを要件と答える人もいます。私は、アメリカのパートナーに教えを受けたため、後者のタイプです。私のパートナーは、この3つをはっきり分けて説明しなさいと教えてくれました。しかし、どちらのアプローチがよいということではありません。日本にもアメリカにも、どちらのタイプのコンサルタントもいるということです。

会社ではどちらのタイプが好ましいかを判断して、コンサルタントを選べばよいことです。コンサルタントを活用したら、氏名、住所、コンサルテーションの内容と適格性評価を記録しておきましょう。適格性評価といっても、コンサルタントにテストを受けさせて採点なんかしないでください。自社が適格であると判断すれば結構です。

コンサルタントは独自のスタイルと人格を持っています。会社も我社のスタイルと法人格を持っています。人格と人格のつきあいなので、マッチングがとても大切です。その後の取り組みを大きく左右しますので、自社にマッチしたコンサルタントを選ぶようにしたいものです。

そのためには選択肢が多くなければなりません。日本でも、いろいろなスタイルの、多くのコンサルタントが活躍できるような環境に、早くなってほしいと個人的に願っています。

2. GMP ギャップ診断

2.1 簡易初期診断

第Ⅰ期のスタートはギャップ診断から始まります。はじめに、2日間程度の GMP ギャップ診断を行います。私はこれを簡易初期診断と呼んでいます。簡易初期診断によって現在の實力を評価し、FDA 査察対応計画を作成するための目安とします。

簡易診断とはいえ、ある程度充実した監査を行う必要があります。診断実施者、すなわち監査する人、と監査に対応する人は、GMP・GCP 省令を読み込んで理解していることと思いますが、その他に少なくとも CGMP の条項を読んで何が書かれているかを知っておかなければなりません。

監査する方は、CGMP 要件とのギャップを識別できることが必須条件です。監査される方は、指摘されたことが CGMP 要件に適合しないことを理解できることが望めます。そのため、診断前に CGMP を読み込んでおきましょう。

監査は何を拠り所にするかという、査察ガイドとコンプライアンスプログラムです。これらの文書は FDA 査察官が拠り所としているものです。余裕があれば、この文書からチェックリストを作成して、監査に利用するとよいでしょう。そのような余裕がないときは、じほう社の自己点検ノートを代用するとよいかもしれません。私は自前のチェックリストを作成して、それを利用していますので、この本を使っていませんが、新旧両版を所有しています。この本には査察ガイドを参照しているような内容が多く含まれていますので、ドンピシャといかないまでも、相当利用価値のある本だと思います。

★品竹正造コラム⑤-----

私の知り合いに、あるメガファーマの QA のトップ（グローバル統括責任者）をしている米国人がいます。彼はグローバル GMP の講演中に、「査察ガイド」と「コンプライアンスプログラム」の 2 つが FDA 査察対応のバイブルであると言っていました。これらの文書はボリュームがありますが、FDA 査察対応の必須アイテムですので、少なくとも第Ⅱ期の終了前までに読み込んで精通しておく必要があります。これで、FDA 査察官が質問をしたときに、何を調査するのかがほぼ予測できますし、その目的が理解できます。

私が行っている簡易初期診断のアジェンダを紹介しますと以下ようになります。このスケジュールは、2日間の日程中にクローズミーティングのまとめを行う時間をいただいているので、実質的な監査期間は2日を下回ります。この監査では、口頭での指摘事項の説明と改善の提案を行い、パワーポイントに観察事項を箇条書きにした簡単なレポートを提出します。しかし、皆さんが行うときは、2日目の最後に1時間程度のクローズミーティングを行い、その後改めて詳細な監査報告書と提案書を提出した方がよいでしょう。

時	診断スケジュール	時	診断スケジュール
9	挨拶と予定の打ち合わせ	9	文書調査/インタビュー
10	パッチ記録調査	10	↓
11	倉庫（ウォークスルー監査）	11	↓
12		12	
1	製造	1	ユーティリティ監査/スポット
2	↓	2	監査
3	包装・表示	3	↓
4	試験室	4	報告会資料準備
5	ラップアップ・ミーティング	5	診断報告会（評価と提案）
			↓

*製造のスケールによっては、試験室を2日目に診断することがあります。

一般的には初日の数時間で、倉庫→製造→包装→品管をウォークスルー監査します。そのほか、HVAC システムと精製水システムは、どこかのタイミングで必ず監査してください。

ウォークスルー監査中に担当者に質問して、問題が出てきそうなところは、後でチェックするために必要な記録、手順書、その他の文書をリクエストしておきましょう。通常、2日間の日程ではチェックしきれない量の文書をリクエストすることになるでしょう。ウォークスルー監査終了後に、チェックする文書の優先順位を決めて、重要なものからチェックしましょう。

文書調査で重要なものは、別の項目で紹介することにします。

ウォークスルー監査と文書調査の時間配分は、4：6～5：5ぐらいがよいでしょう。しかし、ウォークスルー監査で問題を見つけると現場の滞在時間が長くなる傾向が見られます。ここは、全体を調べることを優先して、適当なところで切り上げましょう。おおよその目安は、各現場1ヶ所か2ヶ所を確認し、それ以上は精密診断の時に詳しく調査するとよいでしょう。

文書調査も、回答者が訓練されていないと、思うように進みません。1 時間に 1 ～ 2 課題チェックできればよいぐらいに考えて、焦らず気楽に進めてください。

監査を実施するのは、工場の品質保証部門か本社品質保証部門の監査経験者がよいと思います。できるだけ、経験を積んだ方がよいでしょう。

簡易初期診断は計画を立案するための重要なアプローチですので、もし CGMP に精通した監査の適任者がいない場合は、コンサルタントを活用することも考えましょう。

CGMP 監査、CGMP の教育訓練、CGMP の Q&A は、コンサルタントの活用が効果的な領域です。

また当所では、FDA 査察官の査察手法を見倣って GMP 監査をすべく、元 FDA 査察官のコンサルタントが開発した監査員用の社内トレーニングを実施しています。3 百数十枚のスライドを使用し、2 日間かけて FDA 査察官のテクニックを学ぶコースです。このトレーニングで使用するスライドは、1 枚 1 枚がチェックリストとして利用可能ですので、このような社内トレーニングを受けて経験に代えることもできます。またこのコースは、FDA 査察官はどのようなポイントをどのように査察するかを、あらかじめ知っておくためにも役立つでしょう。

社内トレーニングを実施できない企業様には、7 ヶ月間の講義とワークショップの公開セミナー「国際レベル GMP 監査員養成講座」も開催していますので、ご活用ください（公開セミナーの案内は、西山経営研究所のホームページに掲載しています）。

簡易診断、精密診断の実施に役立つと思われるので、このコースのモジュールとワークスルー監査のポイントを次に紹介します。試験室（化学分析・微生物）の監査（2012 年公開セミナー実施）、無菌製剤の監査は別途追加の社内トレーニングコースがあります。

<コースモジュール>

- 1) GMP 監査計画（スケジューリング～フォローアップ）
の手順
 - ・ GMP 監査手順書の内容
 - ・ 監査報告書の内容
- 2) 監査員の訓練プログラム
- 3) 一般的な GMP 監査 -ウォークスルー監査-
 - ・ 従業員の実践とハウスキーピング
 - ・ 原材料管理
 - ・ 秤量と調剤
 - ・ 製造管理
 - ・ 包装および表示管理
 - ・ 校正および保守計画
 - ・ 品質保証計画
 - ・ 日常業務全般の監査
- 4) API（原薬）の監査
- 5) バリデーションの監査
- 6) 契約業者の監査
- 7) 水システムの監査



2.1.1 ウォークスルー監査

ウォークスルー監査は、工場内を立ち回りながら調査する監査方法です。現場の状況やそこで
の手順を聞きながら、GMP 要件とのギャップがないかを観察します。重要なポイントや問題と思
われるポイントに焦点をあてて、どのような管理をしているか、どのような手順でおこなってい
るか、どのように記録をつけているかなどを質問してください。回答が GMP 要件に適合してい
ることを確認し、その通り実施されているかを記録で確認します。FDA 査察官の調査の基本はクロス
チェックです。手順と記録、回答と記録、結果や結論と生データなど、チェックした文書が相互
に整合性がとれていることを必ず確認しましょう。

詳細に調べる必要がある領域は、後で詳細な文書調査をするために、必要な文書類をその場で
リクエストしましょう。

次は、各現場のチェック項目を見ていきましょう。

工場ツアーの順序に決まりはありませんが、通常マテリアルの流れに沿って見ていきます。す
なわち、倉庫→製造→包装→試験室の順序で立ち入り調査するのが一般的です。

製造と包装の領域に入室するには、更衣が手間取ります。時間に余裕のある場合は別として、
簡易診断のように時間的に追われるような監査では、午前と午後で2回更衣をするようなことの
ないように、時間配分を考えて実施することが望まれます。その時間調整に、空調システムや水
システムの現場監査を活用するとよいでしょう。

a) 倉庫

はじめに行く現場は倉庫です。倉庫は FDA 査察官が、十分時間を割いて監査する領域です。識
別、区分保管、汚染防止、混同防止、コードの割り当て、検体採取、出納管理、返品管理、出荷配
送管理など、調査すべきポイントが目白押しだからです。

CGMP の条項は、旧来のマニュアルの倉庫をイメージして制定されていますが、最近は自動倉
庫が多くなりました。入室が難しくなっているため、ある部分で時間をかけなくなったと言えま
す。しかし、自動化システム（コンピュータバリデーションやセキュリティ管理など）や最近話
題のサプライチェーンとかサプライヤーチェーン（FDA ははじめはこの用語を使いました）に関
する調査が新たに加わってきました。やはり、はじめに査察官が訪れる現場でもありますし、査

察対応に力を入れておかねばならない領域です。

監査する方は、たとえ倉庫内に入室できなかったとしても、十分な調査を行う必要があります。簡易診断ですから、深くチェックするポイントは1つか2つぐらいに絞った方がよいと思いますが、CGMP サブパート E の要件を一通り質問して、遵守状況を確認しましょう。

まず原料・資材の取扱いに関する手順書があるかどうかチェックしてください。「ありますか？」でよいでしょう。現場を見てまわって、少なくとも CGMP の直接要件である「原料、医薬品用容器、および栓の受取、確認、保管、取扱い、検体採取、試験」の手順書があることを口頭で確認しましょう。

蛇足になりますが、直接要件（Direct Requirements）について説明します。

★品竹正造コラム⑥-----

「直接要件」とは CGMP の条項（21CFR211）に直接記載されている要件を指します。

例えば、クリーニングバリデーションは CGMP の要件ですが、実はこの要件は直接記載されていません。CGMP は、適切なクリーニングの手順書を求めています。→そのクリーニング手順が、効果的であることを示さなければなりません→効果を示すためにはバリデーションが必要です。これが、Barr Laboratory の裁判で判例となった論理展開です。すなわち、クリーニングバリデーションのように、CGMP の条項には直接記載されていないが、それを実践しないと要件が達成できないという間接的な CGMP 要件もあります。

それに対して、CGMP の条項に具体的に書かれていて、誰もが要件とわかる要件が直接要件です。CGMP の直接要件は、議論をする余地はありません。なにも言わず、守るしかないので。

しかし、CGMP は柔軟です。1 つだけ避ける方法があります。ポジションペーパーを作成して、その要件を実践しないわが社の方針や立場の正当性を述べることです（私はお勧めしませんが...）。ポジションペーパーの作成は注意してください。わが社の方針を述べるとはいえ、自社の論理を展開しても通用しません。査察官を納得させることがポイントです。

「経営資源（人、物、金、情報）の投入が困難なので、わが社では実践できません」と現場で伺うことがあります。例えば、実践しない理由が、時間がありません、人が足りません、予算があ

りませんというのは、GMP の論理ではなく、社内論理です。このような理由では査察官を納得させることはできません。

「わが社は、その要件を実践しなければならないことは理解しています。しかし、①安全上困難で、②設計上困難で、③技術の進歩でより効果的効率的な手段が採用可能で、要件とは異なる適切な方法で目的を達成しています。その方法が CGMP 要件と同等もしくはより良い結果を導くことを検証しています。これが、その結論と裏付けデータです」というようなアプローチが良いでしょう。すなわち、その CGMP 要件を実践しないが、要件が目的とするものは達成していることを、査察官に示して納得させてください。

査察官を納得させるために、ポジションペーパーはいろいろな切り口から検討してみて、非の打ちどころがないようにしなければなりません。難しいアプローチです。あまり気楽に考えないでください。時には、正当化することが、CGMP の直接要件を実践することよりも多くのエネルギーを必要とするかもしれません。そのような点から、経営資源に余裕がある大企業は別として、多少無理をすれば実践できるものは実践し、ポジションペーパーの作成を避けましょうというのが、私の個人的な意見です。

問題 1 : CGMP の 211.52 (手洗いおよびトイレ施設) で、温水と冷水を供給することが直接要件になっています。古い施設では、温水を供給していないところもあるでしょう。皆さんはどうしますか？

これらの手順書は直接要件ですから、検体採取と試験の手順書を除いて、現場に存在しなければ指摘事項にあげておきましょう。注目したい手順書をあげるとしたら、受け取り時の確認と識別コード（各入荷の各ロットに割り当てた特有の識別番号；ここでは社内ロット番号と仮に定義します）の割り当てに関する手順書を提案します。比較的査察の初期にチェックされる領域で、手順書もその場で簡単に確認でき、かつサプライヤーチェーンとコンピュータシステムに通じる項目だからです。CGMP の条項に具体的な要求項目が記載されていますので、それが手順に組み込まれていることを確認しましょう。

受け取り時の確認で、表示、シール、汚染、破損などの検査結果を一括で異常なしと記録しているものをよく見かけます。または、表示と外観検査に分けて、表示 O K、外観 O K というように記載しています。これらを要件違反とは言いませんが、文書化の優良な実践（グッド・ドキュ

メンテーション・プラクティス)ではありません。たとえば、外観検査で汚染と破損をチェックしたが、シールのはがれはチェックし忘れたとしても、汚染と破損がなければ異常なしと記入して、シールもチェックしたような記録になります。記録がトレーサブルではないわけです。文書調査のポイントは次のセクションで、詳しく説明します。時間が迫っていますので、先を急ぎましょう(^_^)/~。

倉庫は見るべきところが沢山ありますが、今回は簡易診断ですので、急所だけ見ていくことにしましょう。急所も沢山あります。そこで、欠陥が比較的良好に観察される急所をあげておきます。

- ①保管条件（特に温湿度管理）；USP の管理室温は 20～25℃で、日本の室温とは条件が異なります。また、安定性にもとづいて保管条件を設定するわけですが、長期安定性試験のデータのみでは 15～30℃が適当と思われます。USP では、湿度の条件を示していない場合は、相対湿度 75%以下で保管する必要があります。
- ②倉庫の温度プロファイル；USP のグッド・ストレージ・プラクティスでは、温度のモニタリングを 24 時間 X 連続 3 回としています。これが、FDA 査察官の指摘根拠となります。(WHO が提唱する「温度と時間にセンシティブな製品の保管区域」の温度モニタリングは、一般の原料倉庫に対してはオーバースペックだと思いますので、使い方を考えましょう。)
- ③在庫記録；社内ロット番号ごとに在庫記録をつけて、収支計算します。収支誤差の限度の設定が必要です。また、少量と雖も検体採取量を収支計算（在庫記録）に入れなければなりません。
- ④コンピュータ化システム；自動倉庫のコンピュータシステム全般、例えば、セキュリティ、状態表示、隔離保管などのバリデーションが必要です。
- ⑤自動倉庫内の汚染調査；保管中の原材料の汚染を回避するために、調査が必要です。原則、汚れやこぼれなどは、即クリーニングしなければなりません。施設内は all time cleaned でなければなりませんので、日常的に汚染調査が必要です。これは、人が倉庫内で作業する旧来の倉庫にはなかった問題点です。(通常は大きな問題になりませんが、汚染が確認されれば大きな問題になるでしょう)
- ⑥受け入れ時検査（シールの破れと供給業者の確認）；最近のサプライヤーチェーンの注目度から判断して、このポイントを外すには勇気がいります。そこで、急所として入れておきました。確認したという具体的な記録をつけるとよいでしょう。

いろいろありますが、この程度にしておきましょう。

各現場での観察、対応者との質疑応答、文書のチェックなどから、断定はできないものの潜在的な問題を見つけることがあります。また、GMP 違反といえないが、そのことが他の GMP 違反を誘発する可能性を見つけることがあります。このような場合、ウォークスルー監査の冒頭で述べましたが、関連文書（手順書、記録、報告書など）をリクエストしましょう。関連文書をレビューして、回答者の説明を聞いて、さらに詳しく調査して、指摘すべきか否かを確定するためです。

簡易診断ですので、文書チェックは 1 ～ 2 領域に絞り込んでください。その手法は、次の文書調査のポイントで紹介します。

倉庫の次は、製造区域です。

b) 製造区域

製造区域は、剤型によって監査のポイントが大きく異なります。原薬は、重要工程のバリデーション、洗浄のバリデーション、特徴的な溶剤の回収やブレンドなどの切り口が考えられます。無菌製剤は、滅菌のバリデーションやメディアフィルシミュレーション、無菌試験、殺菌・消毒、環境モニタリング、無菌操作、時間限度などの切り口が考えられます。経口固形剤は、発塵作業の分離と交叉汚染の防止、混合均一性のバリデーション、錠剤圧縮・カプセル化などの切り口が考えられます。もし PIC/S GMP を考慮するなら、非無菌製剤区域の微生物モニタリングについても注意を払う必要があるでしょう。

ここでは、できるだけ共通する領域について、経口固形製剤をイメージして、話を進めていきたいと思います。原薬や無菌製剤の GMP 監査は、それぞれセミナーモジュールがあり、社内研修を行っています。

製造区域は、発塵作業区域とその他の区域に分けて考えましょう。発塵作業は、秤量、造粒、乾燥、混合工程などがあげられます。より厳しく考えるなら、コーティングや打錠工程もあげられますが、ここが発塵作業の境目です。どちらに分類するかは会社の方針で異なるでしょう。

簡易診断ですので、話を簡単にします。秤量室を発塵作業区域として、交叉汚染の切り口から調査しましょう。

b)-1 秤量室

秤量のような発塵を伴う作業では、発生した塵埃がどこへ行くかが着眼点です。塵埃は汚染物質です。発塵作業が存在する限り、汚染源をなくすことはできません。そこで、汚染物質の行方を知って、その場所を避けて製品を製造します。または、汚染物質の行方を制御して、汚染物質が製造場所に導入されないようにします。

秤量室のもう 1 つの特徴は、多くの原料が集まることです。一製品専用または各原料専用で物理的に分離された秤量室が理想的ですが、通常そのような施設は望めません。そのため、集まった原料を空間的または時間的に分離して交叉汚染を回避しています。

このような秤量室を監査するときのキーワードは、スペース、クリーニング、空気の流れです。

秤量室に入ったら、そのスペースを確認しましょう。そして、この部屋で一度に複数の原料を秤量するかどうか聞いてみましょう。同時に複数の原料を秤量する場合、この秤量室には複数の原料容器が存在します。それらが、交叉汚染しないように、かつ混同しないよう、十分な距離を保てるスペースが必要です。スペースの大きさに規定はありませんので、交叉汚染を回避する空間を感覚的に判断することになります。その際は、原料容器の配置、空気の流れ、作業者の位置取りなども考慮してみましょう。

次に秤の設置場所付近のクリーニングの状態をチェックしましょう。原料が散在していたら、ログブックを確認してください。ログブックの最後の行が、直近の作業です。クリーニングが終了していたら、この状態は不十分なクリーニングを意味します。作業者が手順の、どちらかに欠陥があると予想できます。

クリーニングが終了していなければ、前の作業からどのくらい経過しているか、確認してください。一般的には、設備を使用してクリーニングするまでの時間限度を設定しておかれた方が良いでしょう。（現在はダーティホールドタイムも周知されるようになりましたね。）

クリーニングの盲点となっているのが、排気口です。ここのクリーニングを怠って、原料が堆積していることがあります。これは、交叉汚染源です。よくチェックされる場所ですので注意しましょう。

ウォークインの集じんブースを設置している場合は、ブースと秤量室の天井の間に空間が無いことを確認しましょう。天井とブースの上に隙間があると、飛散した原料が堆積している可能性があります。排気口以上の盲点になっていますので、このようなブース、あるいはウォークインでなくても、キャビネットのようなものが設置されていたら、視覚の盲点となっている上部を確認してみましょう（梯子を使わなくても、手を伸ばしてカメラで上部を撮影するだけで確認できます）。

★品竹正造コラム⑦-----

ログブックは、使用、クリーニング、メンテナンスなどを記録する日誌です。CGMP や PIC/S GMP の直接要件ですので、完備しておく必要があります。ちなみに、ログブックは PIC/S GMP の用語で、CGMP ではユーズログと言います。どちらの用語を使用しても FDA 査察官には通用しますので、呼び名にこだわる必要はありません。

点検記録や使用記録をログブックとして提出していただくことがあります、ひとつ注意してください。ログブックには記載事項が決められています。CGMP 要件では、使用、クリーニング、メンテナンス作業を記録しなければなりません。PIC/S GMP 要件では、さらにキャリブレーションとバリデーションも記録する必要があります。（現在はバリデーションは削除されています。）

メンテナンスとキャリブレーションは似て非なるもの（正確には異なる作業）です。これらを区別していない査察官もいるかもしれません。そのため、CGMP でメンテナンスを求められた時には、キャリブレーションも入れておくと無難です。

CGMP 要件では、主要装置のみにログブックを備えておけばよいですが、PIC/S GMP 要件では、製造した区域のログブック、すなわち部屋のログブックも備えておかなければなりませんので、注意しましょう。

主要装置をどこで線引きするかは難しい問題です。装置の用途や工程の重要性によってケースバイケースであるため、FDA も具体的な共通認識を提案できません。すなわち、査察官によって認識が異なる可能性がありますので、私たちは「疑わしきは罰す」姿勢で臨んだほうが無難です。

もう 1 つのキーワードである秤量室の空気の流れをチェックしましょう。これは、汚染物質の

行方を決める大きな要素です。

秤量室への供給空気は、シングルパス（いわゆるオールフレッシュ）が理想です。しかしながら、CGMP の直接要件ではありませんので、割合軽視されがちで、日本では多くの会社が空気を循環しています。その場合は、① 製造で発生した塵埃の循環を制御する手段を講じること、② 製造中に空気の汚染が発生する区域には、適切な排気システムまたは汚染物質を制御する適切な他のシステムを設けることが CGMP §211.46 (c) の直接要件です。すなわち、秤量室内の空気を循環する場合は、汚染物質である塵埃で室内の空気を汚染させないように、排気システムなどの適切なシステムを設置しなければなりません。そのため、多くの会社が、秤量場所に集じん装置を設置しています。

設置した集じん装置が室外排気システムになっていることを確認しましょう。HEPA フィルターを設置して空気を循環ろ過しているウォークインブースは、比較的ヨーロッパに多い設計です。日本でも多く採用されています。このようなシステムは、秤量室内の空気を塵埃で汚染させないように、ブース内に封じ込める機能を持っています。そして、HEPA フィルターは、ブース内で発生した塵埃の除去用フィルターとして機能しています。ここで皆さんが注意しなければならないことは、フィルターの用途です。この HEPA フィルターは、製造室内の管理環境を維持するための空気ろ過用フィルターではなく、塵埃を除去するための汚染物質除去用フィルターであるということです。HVAC システムの空気ろ過フィルターとは違うことを理解しておかなければなりません。

このシステムは、HEPA フィルターがリークすると原料の交叉汚染を招く、潜在的な問題があります。一製品専用または一原料専用の秤量ブースなら、大きな問題にはなりません。汎用の場合、HEPA フィルターのリークの管理に注意して監査しましょう。ブースは、HEPA フィルターのリーク試験を行う設計になっているのでしょうか？（メーカーが出荷試験で行う捕集効率試験ではありませんよ）

★品竹正造コラム⑧-----

HEPA フィルターには、二種類の試験があります。1 つは、メーカーがフィルターの性能を確認するために行う、微粒子捕捉試験です。もう 1 つは、設置された環境でフィルターシステムが適格で、リークしていないことを、またはリークしている箇所を確認するリーク試験です。ユーザーが HEPA フィルターのメンテナンスのために実施するのは、後者のリーク試験です。間違えて微粒子捕捉試験を適用している例が、よく見られます。無菌製品の製造区域に供給する空気ろ過

用や汚染物質除去用の HEPA フィルターは、リーク試験を採用しますので、注意しましょう。

蛇足ですが、製造室内でバキュームクリーナーに HEPA フィルター取り付け、ろ過空気を室内排気しているアプリケーションも、リーク試験を適用します。できれば、バキュームクリーナーの排気ホースをバキュームシステムに接続して、室外排気することが望まれます。製造区域で発生して塵埃は、原則室外排気と考えましょう。

秤量室で、欠陥が比較的良好に観察される急所をあげておきます。

①秤のキャリブレーション；秤量する原料の重量を挟み込むように校正ポイントを設定します。できれば5点校正が良いでしょう。1 台でカバーできない場合は、原料の重量にマッチした秤を指定して、使用します。

②第2者チェック；第2者チェックの対象となる3項目が確認されているかを、その場で聞いてみましょう。直接要件は、①QA が出荷判定した原料であること、②製造指図書通りの重量/容量であること、③容器が適切に識別されていることです。そのうち②の記録はよくできていますが、①と③が抜けていることがあります。自動秤を使用している場合は、注意が必要です。第2者チェックをする人（通常は作業員）は、秤が適切に稼働していることを確認する必要があります。秤のコンピュータバリデーションは必須です。

③クリーニング；クリーニングの手順書が必要です。秤量の順番にも気をつける必要があります（直接要件ではありません）。また、クリーニングのし残しがないかを確認しましょう。台秤の隅、車輪部、日常点検用に用いる分銅、スコップなどにも注目しましょう。

発塵作業における塵埃の管理は、秤量室で確認すればよいと思います。その他、発塵作業の代表的な工程は、造粒・乾燥・混合工程です。もし時間があれば、この工程で使用した装置や容器のクリーニングを確認するとよいでしょう。クリーン廊下など共通エリアを通して洗浄室に移動する容器の表面が清浄であるか、または保護されているかを確認してみましょう。交叉汚染防止のシステムをチェックするためです。

さて、造粒・乾燥・混合工程を含めて、その他の製造区域での査察のポイントを見ていきましょう。

b)-2 その他の製造区域

製造区域では、製造作業（サブパート F）の要件の他に、建物・設備・装置（サブパート C・D）の要件も見ていきます。

廊下を歩きながら、各部屋をドア越しに覗いていきましょう。まず聞くことは、差圧管理です。この製造区域が陰圧管理なのか陽圧管理なのかをチェックしてください。どちらの管理でもかまいませんが、その管理状態を維持しているかどうか、私たちの目のつけ所です。

ちなみに、陰圧管理とは、製造室の室圧を共通廊下に対して陰圧に維持し、製品が共通区域に飛散して交叉汚染を引き起こさないように配慮したシステムです。逆に、陽圧管理とは、製造室の室圧を共通廊下に対して陽圧に維持し、共通区域から汚染物質が入り込んで製品の汚染を引き起こさないように配慮したシステムです。

無菌製剤の製造区域を除いて、室間差圧に関する直接要件はありません。しかし、CGMP も PIC/S GMP も、交叉汚染を回避するような設計や配置を求めています。室間差圧は直接要件ではないといっても、空気を介して交叉汚染しないように、適切な差圧をとって空気の流れを管理しています。

欧米では経口固形剤の製造区域は、陰圧管理が業界標準です。最近、日本もその方向にありますので、世界的に陰圧管理が一般的と述べておきます。

製造室の扉を開けた時に、製造室の塵埃が廊下側に飛散しないようなシステムになっているかどうか確かめてください。たぶんドアの付近に差圧計がついています。それを確認しましょう。また、差圧が逆転した時に、すなわち製造室側が廊下に対して陽圧になった時に、部屋の出入りをしないことを、どのように保証しているか確認してみましょう。

次は洗浄室に行きましょう。洗浄室では、湿気の管理と交叉汚染防止の管理に注目しましょう。

蒸気が適切に排気されているでしょうか。「適切」という言葉は、この際、不適切ですね... 湿気がこもっていませんか？いつまでも濡れていませんか？水たまりができていませんか？湿気の管理は、このように観察しましょう。

排水口は、定期的に消毒されているか、カビなど発生していないかも、洗浄室で確認するポイントです。

微生物汚染の他に、未洗浄の容器と洗浄済みの容器の交差点での汚染にも注目しましょう。容器（その他の装置や器具も含めて）の動線を一方通行（ワンウェイコントロール）にして、交差点をつくらないのが理想です。交差点がある場合は、十分分離するだけのスペースがあるか、または時間差管理をしているかなどを確認しましょう。

自動洗浄機が設置されている場合は、洗浄のバリデーションができているかを確認するタイミングです。洗浄の死角、スワブのポイント、容器の専用・汎用、乾燥などがキーワードになるかもしれません。

自動洗浄装置や高圧洗浄機などに精製水のパイプが接続されていたら、デッドレッグになっていないか確かめましょう。確認が難しいようでしたら、図面をリクエストして確認するとよいでしょう。デッドレッグが疑われる場合は、どのように対策しているかを確認しましょう。使用開始前のフラッシュや、休業前の排水・乾燥など、講じた対策が効果的であることを確認するために、精製水システムの微生物モニタリングのデータをリクエストしましょう。

洗浄室周りで、欠陥が比較的良好よく観察される急所をあげておきます。

①状態識別：未洗浄品と洗浄品の状態識別ができていないことがあります。

②乾燥と保管：洗浄室、乾燥室、保管場所の区別がないところがあります。とくに乾燥室でそのまま使用まで保管していることもあります。乾燥は湿気を避けた場所で、乾燥したら保管場所で保護して識別して保管しましょう。保護は、ビニール袋に入れたり、閉鎖系の棚や箱などを利用します。また、識別は洗浄日、有効期限、できれば洗浄実施者のサインなどを入れておきましょう。

③クリーンホールディング・キャパシティ（クリーンホールドタイムのことです）：洗浄後の再洗浄までの有効期限はよく設定されていますが、消毒までの時間枠を設定していない場合があります。GMP条項に「必要な場合は」などと書かれているからでしょう。必要ない場合は、そのことを論理的に説明しておく必要があります。そのため、一度は微生物学的に評価しておく必要があるでしょう。

次は中間製品保管室に行きましょう。

保管室ではじめに見るのは、掃除されているかということです。特に保管室は、倉庫も含めて All time leaned（常に清浄）でなければなりません。容器に付着して、運ばれてきた薬剤の粉が、飛散していないかなどを確認しましょう。

保管室でのポイントは、いつまで保管できるのかということです。この中間製品は、次の工程に入るまでに、どのくらいこの条件で保管できるかを聞いてください。この時間限度と保管条件は、安定性をもとに決められていなければなりません。FDA は「物理的かつ化学的に安定」な中間製品は、1 ヶ月以内なら安定性試験をもとに決めなくてもよいとしています。EU GMP では、はっきり方針を示していませんが、ほぼ業界標準と見てよいと思います。

安定性試験をするか、「物理的かつ化学的に安定」であることを証明するかで、少なくともそのようなデータを持っていることが必要です。（WHO では、各工程段階の保管期間を決定する調査の方法を示しています。）

中間製品の保管室は、汚染や混同を防止する必要があるスペースです。分離するか特定した区域で、できれば特別なトレーニングを受けた人だけが入室して作業するように、アクセス制限されているとよいでしょう。アクセス制限は、CGMP では直接要件になっていませんが、一般的に期待されています。一方 EU GMP では、製造区域と同様に、保管区域も非作業者の通路にしないよう、アクセス制限を求めています。

最後に、別に順番はありませんが、各中間製品のバッチごとに分離して保管され、容器が識別され、温度・湿度・遮光性などの条件通りの環境になっていることを確かめましょう。1 ヶ月以上保管されているバッチは、その根拠データをリクエストしてください。文書調査の時にレビューします。

次は、ラベル管理室です。

ラベル管理室の監査をする前に、CGMP のラベリングの定義をおさらいしておきましょう。ここでは説明しませんので、21CFR210 の用語の定義をおさらいしておいてください。

ラベリングの要件を EU GMP の印刷済み包装資材の要件とつきあわせると、ラベリングに関しては欧米でほぼ同じようなレベルの管理が必要になるでしょう。

ラベル管理室に入室する時に、アクセス制限されているかどうかを確かめましょう。もっとも簡単なアクセス制限は、IC カードや指紋のリーダーに個人を特定した管理です。そこまで大げさにする必要はありません。鍵をかけて、入室を許された者だけが利用できるようにすれば、立派なアクセス制限です。

具体的にどのようなシステムを用いるかは述べていませんので、その他の方法でももちろんかまいません。個人のアクセス制限ができていれば結構です。

CGMP では、"Individual"すなわち個人を特定してアクセス制限をすることを求めています。一人である必要はありません。

ラベル、ラベリング（以下ラベリングという）は、混同防止がキーワードです。入室権限を有する者は、ラベリングの取り扱いに十分精通している適格者でなければなりません。ラベリングの保管、発行、受け取りなどの取り扱い手順などを質問してみてください。

ラベル管理室では、ラベリングの保管状態を確認してみてください。ラベリングは、分離保管されていなければなりません。ラベリングの分離保管は、倉庫での原材料の保管と異なり、それぞれ棚や箱、袋などに入れて、完全に隔離する必要があります。EU GMP では、カットラベルと印刷済みの"loose"な印刷物、すなわち添付文書などのようにカットされている印刷物は、閉鎖容器に入れて保管および搬送することを求めています。

ラベリングを発行するときは、他のバッチ用のラベリングと混同しないよう、鍵付きのキャビネットに入れて運んでいるところもあります。CGMP では直接要件ではありませんが、これはよい実践と言えます。ちなみに EU GMP では、発行した印刷済みまたは一次包材は、個別の参照番号や識別用のマークをつけることが求められています。このような混同防止対策ができているかを確認しましょう。

ラベル管理室に返却されるラベリングで、日付やバッチの情報が印刷されたものは破棄されていることも確認しましょう。

もしラベルカウンターのような計数装置があれば、校正されているかも確認する必要があります。ラベルカウンターは、ラベル管理室における主要装置です。ログブックも備えているでしょうか。

次は、包装工程です。

キャビネットなどに入れて混同防止とバッチの識別をしたラベリングは、包装工程に装填される前に、ラベルの見本台帳であるラベルマスターかバッチ製造記録に示したものと一致したものであることを確認しなければなりません。これを FDA は、チェックインと言っています。公式の作業名ではありませんので、用語を覚える必要はありません。発行時に該当するラベリングであることと数量を確認していますが、使用前にももう一度確認するわけです。それほど、ラベリングの不正表示は大きな問題になるということです。施錠したロットキャビネットを用いるのも、誤って混同しないようにするためでした。包装工程のキーワードは、大げさに言えば「混同防止」だけといえます。

混同防止または混同した場合の検出について、包装工程では以下の作業が求められています。これらが、包装工程での急所です。

- ①ラインクリアランス：これは業界用語です。不要なものがないことを確認します。
- ②仕上げ作業中および作業後の正しい表示の調査：包装工程と包装工程終了ポイント（出荷用のカートンに入った状態）で、各表示や添付文書が正しいことを確認します。通常、QC が実施しています。
- ③ラベリングの見本をバッチ記録の一部とすること：一般的には、バッチ記録に貼付します。
- ④ラベリングの出納（収支）計算：それを超えたら調査を開始する誤差限度を決めておくことと、計算は（発行枚数－使用枚数－返却枚数－見本枚数＝破棄枚数みないな）逆算しないことが重要です。

★品竹正造コラム⑨-----

- ①ラインクリアランスは、企業が使っている用語です。正式には、セクション 211.130(e)に記載されているように"Inspection"すなわちクリアランス後の調査です。包装作業前にこれから包装するバッチの製品、ラベリング・包材以外はそこにはないことを確認し、作業後は使用した製品、ラベリング・包材を片づけて、そこに残っていないことを確認する要件です。作業前後に都合 2 回実施することになります。文章を精読すると 2 回であることがわかります。

"immediately before"作業直前には医薬品が取り除かれていること、(作業後とは書いてありませんが) "subsequent operations"に関係ないものを取り除いたことを調査しなければなりません。"immediately before"の時間的解釈にマジックナンバーはないのですが、次の作業が前の作業の直後でない限り、ラインクリアランスは2回行うことになります。

②EU GMP では、適切であれば"Retention Sample"を代用することもできますが、残念ながらCGMP にはそのような記載はありません。お勧めしませんが、ポジションペーパーを書くというチャレンジの可能性があります。...やはり、バッチ記録に貼付しておいた方が査察時の調査の時にはよいのでは...(^^)v

包装工程のPQは軽視されがちです。実施されていなければ、指摘事項となります。しかし、簡易診断では時間的な余裕がないため、チェックの優先順位は少し低くなります。こちらは精密診断の時に、文書化も含めて精査しましょう。簡易診断では、ツアー時に工程を稼働する前にどのような点検・調整を行っているかを聞いて、カバー率を判断することもできます。

充てん工程の診断内容は、剤型に依存しますので、ここではスルーします。剤型に合わせて、急所を診断してください。特に微生物その他の汚染防止策がポイントとなる製剤は、重要な観察ポイントになります。

製造・包装区域のツアーが終了したら、保護衣から解放されて、少しリラックスできますね。簡易診断の場合は時間的な余裕がありませんので、いったん製造・包装区域から出ると、現場に再度行く機会はほとんどありません。工場ツアーでどこを観察するか、あらかじめチェックリストを作成して、準備しておくといよいでしょう。特に原薬の場合は、重要工程の抽出をしておきましょう。精製工程およびその直前の工程の他に、不純物が発生する工程、除去される工程は重要工程です。

チェックリストは各工程に対して1つか2つ、せいぜい3つぐらいの急所に押えておきましょう。リストの項目が多いと時間内にカバーしきれず、後の工程の監査が粗くなる恐れがありますので、欲張らないことが肝心です。例えば、各工程で最重要項目を1つ押さえておけば、現場の観察で追加する項目と併せて最低2か所はチェックできます。一般需要項目と会社のウィークポイントの2つを浮き彫りにできますので、大雑把な実力を診断することが可能です。

簡易診断でのポイントは、時間配分ということになるでしょう。

工場ツアーも終盤に入りました。残りは、品質管理試験室、空調、精製水の製造システムです。どこに行くかは、被監査者の都合や立地に合わせて決めてください。私たちは、試験室に行きましょう。

試験室でまず行くのは、検体の受け取り場所です。試験室の人が検体を採取する場合も、試験室での検体の受取日時を記録する必要がありますので、どこかに検体のステーションがあるでしょう。その近くには、検体を保管する区域があります。ここでのチェックは、検体の情報と保管条件です。検体の情報は、セクション 211.194(a)(1)を参照してください。倉庫でサンプリングした検体の情報（211.84(c)(5)）と異なりますので注意しましょう。

検体情報を確認したら、次は保管条件です。検体の保管のポイントは、保管条件と試験開始までの時間限度です。検体には温度、湿度、明かりに敏感なものもあります。これらの検体は、例えば冷蔵庫、デシケータ、遮光性の容器など、管理環境下で保管されているのでしょうか？微生物試験用の検体など、時間に敏感な検体は保管条件とともに試験までの時間限度が設定されているのでしょうか？検体採取手順や検体の取り扱い手順などに、これらの条件が記載されているか確認しましょう。

また、試験が終了した検体とこれから試験する検体が、検体保管区域に混在していないのでしょうか？あるいは、保管スペースが足りず、識別した区域以外におかれていないのでしょうか？

試験室では天秤、HPLC が比較的調査頻度の高い装置です。微生物試験室ではオートクレーブや菌株保管用のフリーザーがそれに当たります。日本では今のところオンゴーイングの安定性試験は必須要件ではありませんが、欧米では要件になっています（執筆当時；現在は必須条件になっています）。少なくとも MRA を部分的（執筆当時；現在は全面的な MRA）に締結している EC との GMP の整合性は、そのうち問われることになるでしょうから、安定性試験は GMP 領域の問題と考えてもよいかもしれません（個人的な意見ですが）。FDA の査察を受ける場合、安定性試験用のインキュベータは必ずチェックされると考えておくべきでしょう。

これらの装置の校正、保守計画、ログブック、IQ/OQ（EU GMP では、あるいは PQ も可能性があるかもしれません）を口頭でも結構ですので、確認しておきましょう。以下、装置ごとに特徴的な確認ポイントをあげておきます。

- ①天秤：日常点検（CGMP の直接要件ではありませんが、トレンドです）は、秤量範囲を挟み込んで行っているか。停電などが起きた場合のフォローアップ手順はあるか。
- ②HPLC：システム適合性をどのように評価しているか。標準溶液は、どの位置にインジェクションしているか。カラムのログブックを作成しているか。
- ③オートクレーブ：Clean operation と Dirty operation を分離しているか。定期的なクリーニングを行っているか。無菌試験用培地の滅菌用は、ローディングパターンごとに滅菌バリデーションを行っているか。その他の培地の滅菌は、滅菌バリデーションを実施していない場合、毎回培地性能試験を行っているか。
- ④菌株保管用フリーザー：異なる世代の菌株が混在していないか。アラームの機能確認は定期的に行っているか。
- ⑤安定性チャンバー：チャンバー内の温度プロファイルを調査したか。

各装置でチェックするポイントは、もちろんこれだけではありませんが、簡易診断ですので、この程度にとどめます。これらが実行されているか否かをチェックすれば、レベルをおおよそ推測することができます。

試験法は必ずチェックしなければなりません。出荷判定試験の 1 つを選んでチェックするのがよいでしょう。試験法がバリデーションされていることを確認しましょう。あるいは、研究所からバリデートされた試験法を移転されているかもしれません。バリデーションの必須要件である真度、精度、特異性、直線性などが把握されているかどうかを確認するために、口頭で具体的に聞いてみましょう。試験法の目的に照らして、どうかな？と感じたら、プロトコル・報告書・生データをリクエストし、その他のバリデーション項目も含めて文書調査するとよいでしょう。果たして、簡易診断でそのような時間があるかなと心配ですが。

試験法のバリデーションでよく見られる欠陥は、頑健性を調査していないことです。これは日本の特徴かもしれません。欧米では、頑健性を調査していなければ指摘事項になるでしょう。厳密に言えば、試験条件がバリデートしたときと全く同じであれば、問題ありません。しかし条件が異なれば、たとえばバリデーション時のカラム温度が t で、実際の試験では $t + 1$ °C だったら、この条件で試験法をバリデートしていないので、試験結果を採用できないという理屈になるわけです。ですから、現実的には頑健性を保証して、条件の変動を許容しておかなければなりません。

これが、頑健性が調査されていなければ指摘されるという理由です。

蛇足ですが、試験データはトレンドング（傾向分析）できるようにファイルされているでしょうか。これは、EU GMP の要件です。

試験室で欠陥が比較的良好に観察される、その他の急所をあげておきます。

- ①標準品、試薬、培地など；標準化、調製の記録、保管条件、有効期限など、最も頻度の高い調査項目です。
- ②校正；手順書、生データ、校正ポイント、レビューと署名などがポイントです。
- ③システム適合性と標準溶液のインジェクション位置；長時間稼働しているシステムは、ドリフトの影響を確認するためのインジェクション位置がポイントです。
- ④試験担当者の再適格性評価；手順があること、適切に実施され、評価されていることがポイントです。

次は水システムを見に行きましょう。

システムを設置している場所は、夏は暑く、冬は寒く、大きな騒音が会話に適していない所です。できれば行きたくないところですね。しかし、現場に行かなければ診断できません。図面や文書の情報だけでは、設計・メンテナンスを十分把握することができません。

現場に行ったら、システムの設計とメンテナンス状態を確認しましょう。原水から精製水ができるまでのシステム設計と、デッドレグやサニタリー接続、オンラインの TOC 計や導電率計を設置していれば、その位置やデータの取り扱いなども、タンクの上に破裂版を設置していれば、それも見てください。

精製水の循環ラインは、ここでは分かりません。そのため、製造区域を監査したときに、使用点を確認することと、ここで図面とモニタリングのデータをリクエストして、文書調査のときに確認しましょう。

水システムで重要なのは、そして誰でもチェックするのが、デッドレグとサニタリー配管です。

これは簡単ですね、目で見えて確認すればよいです。循環ライン用のポンプが停止することのあるシステムでは、デッドレグが存在するかもしれません。すこし注意が必要ですね。

各装置、たとえば活性炭、イオン交換、RO膜などの前後にサンプリング用のバルブは設置されているでしょうか。現場で見て、設置されていないならば、システムの適格性評価は不十分と判断できます。なぜなら、各装置の性能を個別に確認することができないからです。

その他のポイント（ここでは急所とは言いません）をあげておきます。

- ①循環ラインの殺菌条件；特定の要件や提案、マジックナンバーはありません。文書調査の時に、各使用点の微生物モニタリングデータを確認して、殺菌効果をクロスチェックしましょう。
- ②微生物モニタリングのサンプリング；方法、頻度など、この領域であつかうか、試験室の領域であつかうかは、現場で説明する方の業務と専門性によります。とりあえず、現場で質問して見ましょう。
- ③メンテナンス；図面は最新版か、UV、RO、UF、電気イオン交換、フィルター、イオン交換樹脂、活性炭などの交換のタイミングはどのようになっていますか。システムからのリークはありませんか。
- ④バリデーション；これは時間がないでしょう。口頭で、どのように実施したか、サンプリングのポイント、頻度、メンテナンスの手順、バリデーションのステップと時期などを聞いておきましょう。

次は、空気処理システムを見に行きましょう。

空気処理システムは、文書調査で集中してチェックし、時間がなければ現場チェックを省略してもいいかもしれません。結構勇気のある発言をしました(-_-;) もちろん、精密診断の時には見に行ってください。あまり見るべきものがないのですね。屋外の吸気と廃棄の場所、システムのメンテナンス状態、フィルターの交換条件などを確認しましょう。同じ場所に圧縮空気システムもあるかもしれません。それも見てください。現場で聞く必要はないですが、現場の人がよく知っていると思いますので、当社のろ過工アールが循環型か一方通行型か確認しておきましょう。興味本位ですが、何%循環しているのか、循環させている主な理由はなぜか、知っておくと他の領域で参考になるかもしれません。

差圧管理をしている場合（しているはずですが）、中央で管理していることがあります。中央監視システムが別の部屋にあると思いますので、そちらも寄ってみましょう。差圧が逆転したら、どのような機能が作動するか、口頭で聞いておきましょう。警報が鳴る場合は（これまた鳴るはずですが）、時間遅延をどのように評価したか、その結果をどのように反映させたかも、口頭で聞きましょう。警報機能を定期的に点検しているかを聞きましょう。コンピュータ化システムに表示された差圧と、ゲージに表示された差圧と、どちらがプライマリのデータであるかも聞いておきましょう。文書調査の時の参考になります。しかし、無菌製剤工場を除いて、こんな細かなことは簡易診断で聞かなくてもよいでしょう。精密診断の時には、非無菌製剤でも確認してください。精密診断時には、重要なチェック項目になります。

マニュアルで管理している場合は、いつどこの差圧を見るのか、どこに記録するのか、差圧が逆転したときはどのように対応するのか、その SOP はあるかを聞いてみましょう。

文書調査時に必要な、HVAC システムの図面（系統とラインがわかるもの）、フィルターの試験法と結果、差圧がブレイクした時の対応手順についてリクエストしておきましょう。

フーッ(^_^)v とりあえず工場ツアーが終わりました。皆様の手には、その場で疑問に感じたこと、明らかな違反の箇所、リクエストした SOP や記録、おやっと思った質問の回答、装置の識別番号、原料のロット番号、ラベルの表示項目など、いろいろ書き込んだノートがあります。これから文書調査で、回答者の話を聞いて、文書のクロスチェックをして、記載内容の信憑性と信頼性を確認して、個別に診断していきます。

2.1.2 文書調査のポイント

それでは文書調査に入りましょうか。簡易診断では時間に追われます。もし、質問内容に的確に答えてもらえないと、それは尚更です。ひやひやししながら、時計をちら見しながら、心の中では駆け足で、いや全力疾走なのですが、そんなことは顔にも出さず「準備できたものからでいいですよ」などと言ってしまうのです。もしわがままを言える立場にあれば、「これから先に見ます。次にこれを見ます。はじめの調査が終わり次第、次のものを回答できるように準備してください」と言えると...(-_-;)...いいですね。

絶対はずしてはいけない調査を以下にリストします。

- ①逸脱/OOS 手順と調査
- ②苦情処理
- ③変更管理
- ④バッチ製造記録または製造指図書原本
- ⑤年次照査（今まで国内向けのみの生産しかしていない場合はパス）と製品品質照査（PIC/S 向け）

時間的に余裕があれば、CAPA も見てください。しかし、CAPA は上記の調査結果から確定した原因を是正するわけですから、簡易診断でのプライオリティは下がります。もちろん重要ですから、精密診断時には必ず確認しましょう。

次に、バリデーションマスタープラン（なければ、バリデーション計画書と報告書）といきたいところですが、時間の関係でどうかな？バリデーションマスタープランがあれば、必須項目のみでも目次で探してみてください。

PIC/S GMP に対応するのであれば、サイトマスターファイルが作成されて、必須項目が記載されているかどうか確認しましょう。内容はともかくとして、目次だけでも見て、必要項目が漏れていないことを確認しましょう。

このように書きましたが、時間内に終わらせるためには多少のテクニックが必要です。何度も何度も書いていますが、時間を気にしなくてよい精密診断とは異なり、簡易診断は時間との勝負です。そこで、効率よく問題点をレビューする必要があるわけです。

テクニックと言っても、奥義をきわめるといった類のものではありません。とても簡単です。

査察官が注目するポイントを、査察官と同じアプローチでレビューするだけです。これによって、CGMP 遵守のキモを短時間で押さえることができます。しかし、「言うは易く行うは難し」ですね。このようなテクニックを駆使するためには、次のような知識が必要です。それをしっかり身につけて、現場で引き出せるようにしておきましょう。

- 1) 対象とする GMP の条項を精読、熟読して頭に叩き込んでおく。眼光紙背に徹する如く読み解いてください。
- 2) 当局が発信している GMP の解釈、条項制定・改正の方針、遵守の実践の提案などの文書（前文、ガイドライン、ガイダンス、査察マニュアル、査察ガイド、技術ガイド、Q&A、Warning letter、FDA-483 など）を読み込んで頭に叩き込んでください。
- 3) FDA 職員が口頭で発表したことも参考程度に覚えておくといよいでしょう。これは、引用できませんが、ある事例を 1) 2)に関連付けて、理由を推測するときなどに役立ちます。しかし、当局の正式な情報ではありませんので、あくまで参考にとどめておきましょう。

これらの情報は、監査中にページをめくって調べるわけにはいきません。その前に、膨大ですから持ち運びもできません。せいぜいコンピュータに入れておいて、宿泊先で確認する程度のことしかできません。ですから、頭に入れておく必要があります。「行うは難し」とは、頭に入れるための膨大な作業に取り組む意欲や労力を指して言いました。

さて、そのようなテクニックを駆使して、①～⑤をピンポイントで効率よくレビューしましょう。注目ポイントについては、また後でお話するとして、一通り「文書調査の何！」をカバーしましょう。

ルーチンに入れておきたいのが、現場で見られなかった文書で、空調システム・水システムの図面（P&ID）です。これは、欠陥がみられると改善のために投資と時間が必要ですので、簡易初期診断で是非早期に確認しておきたいところです。

この図面は、給気・配水の使用点まで含めたものがが必要です。このときに、時間が許すならデータを一緒に見ると効率的です。図面から潜在的な問題が懸念される場所を特定して、その区域のモニタリングのデータ、関連する試験データ、傾向分析や連続モニタリングのチャートなどを見ていきましょう。

空調システムの潜在的な問題が懸念されるのは、これだけに限りませんが、部屋の気流が構造や設計上淀んでしまう場所（測定ポイントに入っていること）、給気口と排気口が天井に設置され

ている場所（作業場所付近のデータ、床に空気があたって作業場所に跳ね返ってこないこと）、発塵作業区域で空気が循環している場所、無菌製剤製造区域の無菌コアと呼ばれる場所、無菌試験室などです。

水システムの潜在的な問題が懸念されるのは、これだけに限りませんが、洗浄機に直結した配管、送水ポンプが複数並列で設置された配管、配水システムがループになっていない配管の使用点など、デッドレッグが避けられない場所です。また、非無菌でも注射剤に用いる原薬を製造している場合は、エンドトキシン試験を実施しているかを確認しておきましょう。ついでに、サンプリング手順が製造で使用する手順をフォローして、代表サンプルになっているのかも聞いてみましょう。

その他図面を参照するものは、IQ の計画書と報告書、防虫防鼠のトラップ設置場所、空気・資材・人の動線などがあります。図面ではありませんが、倉庫や安定性チャンバーの温度プロファイル、クリーニング、混合均一性などのサンプリングポイントも図示されているとわかりやすいですね（これは、蛇足でした。ツアーでリクエストしたのでなければ、ここまで調べる時間はないでしょう）。

そして、この場で特定はできませんが、現場ツアーでリクエストした文書を、できれば優先順位をつけてレビューしましょう。

「文書調査の何！」は、おおよそ次のようなことです。

- ①SOP はあるか？
- ②その SOP は、GMP を遵守しているか？
- ③その SOP 通りに現場は実行しているか？
- ④現場で実行したことは記録されているか？
- ⑤その記録は正しく記入されているか？

これを、作業人や監督者のインタビュー、文書のレビュー、文書間の整合性のチェック（クロスチェックといいます）をしながら確かめていきましょう。

- ①SOP はあるか？

「SOP がありますか？」とよく聞きます。GMP の条項で、「～についての手順書を作成しなさい」

と求めているものについては、「SOPを見せてください」といえばよいですね。しかし、その数はたいしたことはありません。

ちなみに、スウェーデンの私の知り合いが書いた GMP ハンドブックから引用すると、CGMP では手順が 38、記録が 36 です。また、EU GMP の Part 1 で要求している手順が 60、記録が 59 です。数え方もいろいろありますので、これが正しいとは言い切れませんが、おおよそそのような数字です。

これでは、満足に GMP を遵守することはできません。皆さんは、より以上の SOP や記録を持っているはずです。では、どんなところで SOP が必要なのでしょう。SOP を作成する規則のようなものがあります。それは；

- a)GMP が求めているもの；
- b)全員に同じことをしてもらいたいもの；
- c)わが社独特のルールや表現であるもの

以上、3 つです。

a)は議論の余地なしです。作成してください。

b)はいかがですか。たとえば、更衣をする前に手を洗ってもらいたいですね。指先 3 本「冷たっ」といって水につけるだけの人、外科医よろしくタワシでゴシゴシ洗う人、そんな自由奔放な環境では困りますね。着替える前、製造環境に入る前、それぞれ手を洗うには効果的な方法があります。それを、全員に行ってもらいたいと思っています。かくして、「手洗いの SOP」が必要になります。主要装置にログブックが備えてあります。使った時点で記録してもらいたい、使った製品が追跡できるようにロット番号を書いてもらいたい、メンテナンスしたら、いつ何時何分に行ったのか、部品の交換をしたのか、修理したのか、そのことを書いてもらいたい、それも全員同じような書き方で書いてもらいたい、というわけでログブックの記入の仕方という SOP ができるわけです。このようにして、規律を守るため、同じ作業をするため、誰がやっても目的を達成できるようにするため、SOP の数は膨大になるわけです。

c)は、わが社独特のルールを運用している場合に、外部の人（査察官）に対して、こういうルールで行っていると伝えるために作成します。また、社内の人には、他社ではこのようなルールを用いているが、わが社はこのようにすると知らしめるためにも用います。どんなルールがその会社にあるか思いつきませんので、例えを入れることができません。しかし、世間一般と異

なるルールを運用する場合は、その SOP を作成しておくことが望めます。

監査で b)と c)に該当するような事例に遭遇したら、「SOP がありますか？」と聞いてください。なければ、どのように保証するのか、知る必要があります。

②その SOP は、GMP を遵守しているか？

SOP があれば、その内容を確認してください。その SOP を実施して、あるいは実施した場合、GMP を遵守することができるでしょうか？ SOP にはハウツウが書かれています。それは GMP 要件をフォローしているでしょうか？

SOP の内容は、PIC/S GMP ではわかりやすく、順序立てて記載することが求められています。これは要件です。

一般的には、実施順に従って、短文（箇条書き）で、具体的に（5W1H）で書くのがよいとされています。SOP はその手順を実施する担当者のトレーニングテキストであり、備忘録です。担当者が読む気を起こすように、該当項目を探しやすいように、使う人の気持ちになって書くことが大切です。いわゆるユーザーフレンドリーな SOP が望めます。また、査察官も見わけですから、外部の人が見て理解できるように、略語はなるべく避けて、または注釈をつけて、その他の特殊な用語は定義しておくなどの配慮が必要です。体裁にも気をつけておきましょう。

これらは GMP 要件ではないにしても、優良な実践であり、業界標準として実践されています。読みにくい SOP は、その先で GMP の欠陥につながる可能性がありますので、十分な取り組みが期待されます。

③その SOP 通りに現場は実行しているか？④現場で実行したことは記録されているか？⑤その記録は正しく記載されているか？

これを調査する方法は、2通りあります。チャレンジ手法とフォーマル手法です。

チャレンジ手法とは、限定質問をして具体的な回答をえる手法です。そして、具体的な回答が会社の SOP を守っているかどうかを確認します。たとえば、「このマテリアルのサンプルはどこから採取していますか？採取量は、どのくらいですか？採取には、どのような器具を使いますか？……」と具体的に聞いていきます。そして、「検体採取の SOP を見せてください。このロット

の〇月〇日の検体採取記録を見せてください」と、実際に行っている検体採取が正しいか、それを正しく記録しているかを確認するわけです。

フォーマル手法とは、SOPなどのシステムを先にチェックする方法です。そして、現場担当者に実際の作業を聞いて、現場でSOPが守られているかを確認します。たとえば、「検体採取のSOPを見せてください。どのような手順で行っていますか？採取量はどこに書かれていますか？検体採取で気を付けることはなんですか？それは、どこに書かれていますか？....」と、SOPの内容を把握しながら、この会社のシステムがGMP要件を満たしていることを確認します。そして、検体採取の方法について現場作業者に説明してもらい、SOPを守っているかを確認します。もちろん、記録で裏付けを取る必要があります。

いずれの手法も、SOPの内容、実際の作業、作業の記録を串刺しにして、その整合性とGMP適合性を確認します。これがいわゆる「クロスチェック」です。クロスチェックは診断の基本要素ですので、必ず実行しましょう。

診断では、都合に応じてチャレンジ手法とフォーマル手法を組み合わせることにします。基本的に、次のような条件で使い分けをします。

- a.チャレンジ手法：①たとえば、SOPなどの文書の記載事項が少なかったり、具体的ではないなど、詳細な情報が得られない場合、②診断実施者がその領域に精通している場合など。
- b.フォーマル手法：①十分詳細な文書情報が得られる場合、②診断実施者がその領域に精通していない場合など。

現場で実行された記録は、SOPとは異なり、すぐにレビューすることができないかもしれません。現場から会議室に持って来るのに、ある程度手間取ります。そこで、時間的空間を考慮して診断を実施しましょう。たとえば、工場ツアーの時に確認したい記録を具体的に依頼するとよいでしょう。それでも記録が出てこない場合は、文書管理システムが不十分であるか、その記録が存在しないことを意味します。このようなことが本番で起きては困りますので、初期の簡易診断で評価して、改善を求めることも必要です。また、記録は最終的な判断材料として重要ですので、必ずレビューするようにしましょう。

記録のレビューの仕方にも2通りあります。技術的レビューと庶務的レビューです。

庶務的レビューは、テクニックを必要としません。書き忘れていないか（情報は完全か）、実施者と確認者の署名と日付があるか、誤記訂正は正しく行われているか、計算は正しいか、時間に矛盾はないか、など時間をかけて 1 つずつ丁寧にチェックしていけばよい、いわば表面的な領域です。

庶務的なレビューも大切といえば大切ですが、記録のレビューで重要なのは、技術的なレビューです。こちらは、記録の内容を見て、そこに隠れている問題を発見するため、または GMP に適合していることを確認するために行うレビューです。たとえば、このパラメータは工程がバリデートされた管理内にあることを示しているか、計算の結果はバッチの適合性を示しているか、なぜ訂正されたのか、この時間の隔たりは品質に影響を与えないかなど、記載内容から GMP の遵守状況を評価するために行います。技術的レビューは、文字通り技術が必要です。GMP 要件の十分な把握が必要です。製造技術、試験に関する知識が必要です。事例や経験が必要です。そのうえで、レビューのテクニックが必要です。

庶務的レビューでの指摘事項は、ほとんどの場合マイナーなものです。問題の多くは技術的レビューで指摘されます。そのため、技術的なレビューを行ってはじめて、記録のレビューを行ったといえます。記録のレビューのテクニックは、ほとんど経験しながら学んでいくもので、座学で会得する機会はそう多くありません。そこで、セミナーを 1 つ紹介します。元 FDA 査察官のパートナーが開発したバッチ記録のレビューに関する具体的なテクニックを紹介したセミナーモジュールがあります。このセミナーは、座学で技術的レビューをある程度会得するための速習コースで、監査の経験が少ない方や FDA 査察官のレビュー方法を学びたい方にお勧めです。詳細は、セミナーモジュールをご覧ください。

2.1.3 簡易初期診断のまとめ

簡易診断が終了したら、診断結果を講評しましょう。この時点では十分なレビューができていないので、メモを見ながら特に GMP 不適合と判断されたもののみを、「まだ確定ではないが」という言葉を添えて伝えるとよいでしょう。監査経験が豊富になれば、おおよそ「Critical：致命的」「Major：重大」「Minor または Other：軽微」「Recommendation：推奨事項」の判断は、その場でできるようになります。しかし人の判断は、時には誤解や思いこみがあるかもしれません。評価は繊細な事項なので、できるだけ確定せずに、報告書の草案を提出して、誤解や思いこみによる判断ミスを解消してから正式な報告書を提出するとよいでしょう。簡易初期診断の場合でも、本番の査察が間近に迫っているときもあります。そのようなときは、スピードを重視する必要があります。

ここで、話を横道にそらして...

私は、講評やその後の報告書の作成を容易にするために、ノートの取り方を決めています。ノートは個性や好みにあわせて、自由にメモするのがよいと思いますが、自分なりのルールを決めておくとう便利だと思います。

私は、ノートの取り方のルールを決めてから、それ以前と比べてずっと効率的に作業をすることができるようになりました。その方法を一部紹介したいと思います。

1) ノート

ノートの大きさは、そのときの気分や荷物の量によって、いろいろなものを使用します。主に、B 5 版ルースリーフ、A 5 版リングノート、125 X 200 のリーガルパッドを使用しています。A 4 版サイズは、私には大きすぎるので使用していません。リングノートは堅い表紙のものか、堅いファイルに入れて使用します。現場ツアーの時に、片手でノートを持ってメモするのに楽だからです。ノートは使用后、そのページを切り取り、ステープラーでとめて、その会社のホルダに入れて永久保存しています。そのため、ノートには切り取りのステッチが入ったものか、ルースリーフを使用しています。

2) ボールペン

いろいろ試しました。なめらかに書けるものを使うようにしています。その点で、太字の方が、私には使いやすいです。現在使用しているのは、UNI の JETSTREAM で、1.0mm のブラックです。そのほかに、チェック用として 4 色ボールペンを携帯しています。取りこぼしがないように

マーキングするとき、特にコメントしておきたいことをメモするときに使用します。

3) 記号

これもいろいろです。いろいろなスタイルの→、∴や∴、=、！などはよく使います。私が観察事項に使用するマークを紹介します。

- ☐ 観察したこと、気がついたことの前に□を書き込みます
- ☐ これに関連することで、確認したいものをリクエストしたときに斜線を入れます（質問、手順書、記録、個人のインタビューなど）
- ☐ リクエストしたことが終了したときに×にします。
- ☐ 観察したことが推奨事項と判断した場合に書き込みます。
- ☐ 観察したことが Minor または Other と判断した場合に書き込みます。
- ☐ 観察したことが Major と判断した場合に書き込みます。
- ☐ 観察したことが Critical と判断した場合に書き込みます。
- レポートにまとめた時に、赤字で書き込みます。

ノートに使用している記号

- ☐ 観察したこと、気が付いたことの前に書き込みます
- ☒ 関連することで確認したいことをリクエストしたときに書き込みます
(質問、手順書、記録、個人のインタビューなど)
- ☒ リクエストしたことが終了したら書き込みます
- ☒ 観察したことが「Recommendation」と判断したときに書き込みます
- ☒ 観察したことが「Minor/Other」と判断したときに書き込みます
- ☒ 観察したことが「Major」と判断したときに書き込みます
- ☒ 観察したことが「Critical」と判断したときに書き込みます
- ✓ レポートにまとめた時に、赤字で書き込みます

この方法にしてから、まだ確認していないもの、確認して問題のないもの、GMP の欠陥が見られたものを素早くチェックすることができるようになりました。簡易初期診断では、観察や気づいた点をすべて確認することはできないと思います。その時に、次にチェックしたい事項の優先順位をつけやすくなります。

講評の時にこのマークを見ながら進めていくと、ある程度重要度を分類して、指摘事項や推奨

事項を話すことができます。また、指摘事項が何件あったかも、簡単に集計することができます。

自分に合ったノートの取り方のルールを決めておくと、その後の作業が容易になると思いますので、個性にあったルールを決めて実行してみてはいかがでしょうか？

= 閑話休題 =

講評の仕方にはルールがありません。あえて言えば、参加者が理解できるように、わかりやすく、できれば難解な用語や専門知識を避けて、具体的に話すのがよいでしょう。

監査員は、監査テクニックだけでなく、その内容を伝えて理解して納得いただくためのコミュニケーション・スキルも必要です。GMP の欠陥を伝えるわけですから、自分は意識していなくても、知らず知らずのうちに、「上から目線」になっていることがあります。または、そのように感じさせてしまうことがあります。

監査員の目的は、協力会社や会社の仲間に、GMP の欠陥を認識して、改善してもらうことにあります。そのため、伝える技術は、監査員の必須要素です。もし大勢の人の前でプレゼンテーションをした経験がない人は、「プレゼンテーション・テクニック」を学ぶとよいかもしれません。



<コーヒーブレイク> -----

マーケティング系のセミナーですが、私は若いときに、カリスマと言われる著名な日本人講師の3日間コースを受講しました。その後、外国人講師の3日間コースを受講しました。日本語と英語というだけで、内容に差はありませんでした。また、コンサルタントになってからは、管理職研修に関するコンサルタント向けの講師養成講座10日間コースを、2年間受講しました。

プレゼンテーションの技術は海外から取り入れたものですので、基本的にはどのようなコースでも骨子は変わりません。自分が学びたい内容が、コースのカリキュラムに入っていればOKです。ちなみに、西山経営研究所では「技術者のためのプレゼンテーション技術」と題した社内研修用のプログラムを持っています（あまり宣伝していませんが）。このコースは、ちょっとハード

なのですが、2日間コースで演習が組み込まれています。そのほか1日間の講義だけの速習コースも併設しています。自分が必要なテクニックは何かを知るため、ご興味があれば、参考にしてください。

原稿を書いている、1日間の速習コースに「監査の講評」のテクニックを組み込んで、公開セミナーを開いてもいいかなと思っています。(ホームページご参照ください)



私は、講評のときにスライドを使用するようにしています。1日の監査では難しいですが、2日間以上の監査の場合、宿泊先である程度スライドを作成し、最終日に1時間ほど準備時間をいただいて、講評用のスライドを完成させます。

講評は次のような内容で進めるとよいでしょう。

- ①監査の目的と基準にした GMP
- ②監査で認めたよかった点

- ③改善が必要と思われる点
- ④改善のための簡単なアドバイス
- ⑤報告書の最終化までのプロセスとスケジュール
- ⑥質疑応答

①は、たとえば、原薬なら「今回の監査はICHのガイドラインを基準におこないました」と、基準にしたGMPを再度共有してください。また、「今回は、コンタミの原因調査の一部として、クリーニングバリデーションのシステム監査をおこないました」というように、監査の範囲を特定してください。

②私たちは監査した会社または社内の部門に、GMPを遵守して協力してもらう立場にあります。そのため、一方的に欠陥を指摘するのではなく、よいところを、ほめたり認めて、信頼していることを伝えることも必要です。このようなコミュニケーションの積み上げで、パートナーシップは築かれていくのだと思います。

通常、ほめてから注意します。「～はよいですね。とてもよくできていて、信頼がおけます・安心しました。～を改善してくれると、もっとよくなりますね」というように、モチベーションを高めることも仕事のうちです。よいところは、GMPの遵守状況だけでなく、回答の仕方、まじめさ、積極的な姿勢、知識、なんでもよいでしょう。もし、ほめるところがなかったと感じたら、それは自分の観察不足のせいだと言わざるを得ません。

③ここからが本番です。指摘事項を、できるだけ、重大なものから順に伝えてください。このときに注意することは、同じまたは類似の指摘を繰り返して、いたずらに指摘件数を増やさないことです。類似の指摘は、ひとまとめにして、欠陥レベルの重大性に応じて、順位付けするとよいでしょう。順位は、前述のCritical、Major、Minor/Other、Recommendationの分類順です。各分類の中の順位は、品質に影響がある順番に順位付けするとよいでしょう。

そのほかに、ツアーの現場（たとえば、倉庫、秤量、製造など）ごとに分けたり、システム査察の領域ごとに分けて報告する方法もあります。この領域ごとに、欠陥レベルの重大性が高い順に伝えとよいかもしれません。一般的には、こちらの方が指摘事項をイメージしやすく、改善計画を立てるのに楽なようです。私は、観察領域またはシステム毎に章立てて報告するようにしています。

1日の監査ではここまで準備することができないかもしれません。そのような時は、後日報告

書作成時に整理してください。

④指摘事項は、口頭で結構ですので、改善方法についても簡単にふれると親切な監査になります。

私は、指摘事項をスライドにまとめ、それぞれの改善方法を口頭で提案した後、ハウツウをデイスカッションするようにしています。もし、その領域に精通していない場合は、あえて改善方法を提案する必要はありません。かえって迷惑になる可能性もあります。

改善方法は一様ではありません。被監査会社に別の案があれば、それを聞いて受け入れることも必要です。ここで注意することは、個人の好みを排除して、論理的に判断することです。特に受託契約業者に対しては、できるだけその会社の方針を受け入れるようにすべきです。各社が自社のハウツウを押しつけると、相手は多くの選択肢を持つことになり、やがて混同して大きな問題になりかねません。それでもなお、自社のハウツウを踏襲してもらいたい場合は、直接現場に出向いて十分な教育訓練をして、その方法を修得してもらうようにしましょう。SOP を渡して、「この通りにしてください」という方法は、最悪のケースを招く恐れがあります。

⑤クローズミーティングにおける口頭発表は、暫定的なものです。そこで、内容をレビューして最終的な判断を報告書で提出することを伝えましょう。報告書は被監査会社や当該部門の必要性に応じて、提出時期を決めればよいでしょう。とはいえ、少なくとも1ヶ月以内に最終報告書を提出するようにしたいものです。緊急性の高い重大な観察事項は、報告書を待たずに改善に着手するよう伝えてください。

報告書を提出する予定時期を示して、その間に行うことを話し合いましょう。この場で、おおよそのスケジュールを決めておくと、相手は計画しやすくなります。

報告書は、まず草案を作成して、被監査会社・当該部門の窓口に提出しましょう。内容に誤解がないか、用語の使い方はマッチするかなどを確認してもらいます。そのような調整をした後で、最終報告書を提出します。

監査報告書は経営幹部のマネージメントレビューの対象となりますので、多忙な経営者のために1ページ程度の概要報告を添付するとよいでしょう。内容は、改善が必要か否かを含む総合評価、前回の監査結果との比較（あれば）、関係者の連絡先を簡単にまとめて入れておきましょう。

⑥質疑応答は十分時間をかけたいところです。ミーティングの間に、できるだけ疑問や誤解を解消しておくといでしょう。GMPの遵守に関する話題に集中してください。経営資源（人、も

の、金)、モチベーション、モラルなどの問題は、ビジネスマターで領域が異なります。

次は、講評を聞く側の注意点です。

①問題を明確にする。

指摘された問題点を明確にすることです。我が社の遵守システムのどこに問題があるのかをしっかりと把握しましょう。指摘事例は、時には問題を浮き彫りにしていないことがあります。そのときは、質疑応答やその後の原因調査の時点で、問題を明確にしておきましょう。問題を明確にしていれば、その後の原因究明と改善対策の取り組みはぶれずに済みます。この問題がいつの間にか置き換えられたり、そのときどきで移り変わってしまうために、適切な改善が行われなかったり、改善が大幅に遅れてしまうことがあります。最悪の事態は、当局の査察の時に改善が正しくなかったことが分かることです。もう手遅れというほかありません。

②指摘事項を客観的に判断する。

これは易しいように思えますが、意外に難しい問題です。「私はそう思わない」「あの人はこれでよいと言っていた」「どこでもやっている」「そんなこと言われても」このようなことが脳裏をかすめたことはないでしょうか。これらは、よくあるケースです。いずれも指摘事項に対して、客観的に向き合っていません。

これで、指摘事項は改善できるでしょうか？普通に考えると、できません。このようなケースは、問題が棚上げされて、議論を避けて通ることになります。または、現場で握りつぶされることがあります。その結果、改善策が提案されたとしても、着手されることはなく、ずるずると先送りされてしまいます。これも、当局の査察の時に再度指摘されたら、手遅れとなります（この自体を避けるために QA 監督をすると良いですね）。

もし「そう思わない」と感じたら、GMPは何を求めているか、公的な文書（私的な文書は、著者の好みが入ることがありますので、避けましょう）で確認しましょう。そして、自他ともに納得することが大切です。

また、GMPの実践は、切り口（おかれた条件）によって変わるものです。1つの事象に対して、常に同じ答えとは限りません。「あの人が言っていた」のは、どのような背景、条件だったのでしょうか。今回の指摘は、全く同じ条件なのかどうかの検討が必要です。

「どこでもやっている」のは、何社ぐらいでしょうか。「2社です」などという、結構笑えない話もあります。また、「どこでもやっている」ことは、GMPを遵守しているのでしょうか。これを知る必要があります。

GMPは、「耳で聞く」という状況が多い環境にあります。伝言ゲームよろしく、オリジナルの情報とはかけ離れた情報が入ってくることもあります。よほど注意しなければなりません。私は、この恐ろしさを知っているので、「耳で聞いたこと」はできるだけ公的文書で確かめるようにしています。インターネットで、簡単に当局発行の文書を読むことができます。その過程で、記憶が定着するというメリットもあります。主観的な情報も、遵守のハウツウを考えるときには、貴重な情報です。しかし、GMPの遵守または解釈を考えるときには、注意したいものです。

指摘事項に疑問があれば、棚上げすることなく、質問したり、当局発行の文書で確認したいものです。ちなみに、FDAの発行文書はほとんど閲覧可能です。

後日、監査報告書が送られてきます。社内監査の場合には、報告書のドラフトが送られてきて、誤解や不適切な表現を推敲した上で、最終報告書となることもあります。業者監査の場合には、報告書の作成に手間取ることがマイナスに作用することもあります。賛否両論あると思いますが、最終報告書だけということもあるでしょう。いずれにしても、時間的余裕と与えられた状況に合わせて行うようにしましょう。

報告書には、指摘事項の他に簡単な改善提案を示しておくといよいでしょう。これは、GMPの直接要件ではありませんが（EU GMPでは要件になっています）、示しておくことでこちらの意思を伝えることができます。また、受け手にとっては、的が絞られて、改善の促進に役立ちます。

重要なポイントは、簡易診断で観察した指摘事項にのみ集中して改善してはいけないということです。あくまでも簡易診断は実力診断であって、すべての欠陥をカバーしていません。簡易診断の指摘事項に関連する潜在的な問題を拡大調査によって識別し、予防措置を図ることが姿勢としてはよいでしょう。

次は、おおよその実力を把握するために、ポジション分析をしてみましょう。非常に大雑把な分析になりますが、品質目標達成に責任を有する経営者にとっては、資源の配分を決める際の助けになります。

2.2 ポジション分析

この項目は、GMP のテクニカルな話ではありません。目標達成計画をサポートするための経営面の話です。ですから、あってもなくてもよい話です。

ポジション分析の活用については、架空のモデルを作成して、それを前提に話を進めていくことにします。モデルは、グローバルに対応できる GMP 遵守体制を構築するという目標を持った会社ということにします。

簡易診断の結果、指摘事項をだれが、いつまでに、どのように是正するというのは、単なるスケジュールです。すでに当社が、グローバル対応の GMP を構築していて、完成度をチェックするためにおこなった簡易診断なら、このような対応で十分でしょう。しかし、これからグローバル対応の一步を踏み出そうというときにおこなった簡易診断なら、個別の指摘事項に対応するだけでは不十分でしょう。その理由は端折りますが、目標達成の道のりでコストと時間を浪費して、非効率的な結果を生むだけです。

高効率、最短で目標を達成するには、時間をかけて目標達成計画を緻密に作成することをお勧めします。しかし多くの場合、必要に迫られてグローバル化を展開するため、スタート前に時間をかけて計画する余裕がありません。その結果、コストと時間を浪費しています。コストを考え、当面の効率を重んじて改善したものの、後になって不十分であることが発覚した。結局、全面的・総合的に解決しなければならず、コストがアップし、時間的にも大幅に遅れたという経験はないでしょうか？

ポジション分析は、当社の現状を分析し、効果的な目標達成計画を策定するためのツールとなるでしょう。

ここで取り上げるのは、SWOT 分析とレーダーチャート分析です。

SWOT 分析は、会社のおかれた内外環境を分析して、目標達成のための計画を策定したり、あるいは計画を修正するための判断材料として用いることができる戦略ツールです。分析する成分は、その目標を達成するために推進力となる会社の①強み (Strengths)、逆に足を引っ張りかねない会社の②弱み (Weaknesses)、目標達成に利用できる、または有利に働く、会社を取り巻く環境である③機会 (Opportunities)、逆に不利に働く環境である④脅威 (Threats) の四つです。この頭文字をとって、SWOT 分析と称します。

普通、各分野のメンバーが集まって、ブレインストーミングをおこなって、各要素をリストします。そこから、目標達成のために、①当社のどのような強みを活かすか、②どのような弱みを克服するか、あるいは避けるか、③当社が活用できる内外要因はあるか、④脅威となる内外要因をどのように避けるか、あるいは対応するか、などを検討します。

今回は、簡易診断の報告を参考にしながら、このようなことを考えてみましょう。例えば、①強み：品質部門の情報力；製造部門の人員の充実；②弱み：不十分な教育訓練体制；柔軟性がない予算運用システム、③機会：パートナーの支援体制；経験豊富な委託先の存在、④脅威：オンゴーイング安定性試験の要件化；保管条件の国際的な相違、などをあげてみましたが、できるだけ多くの要素をリストしましょう。そして、このような要因を考慮しながら、具体的な目標達成計画を策定していきます。

SWOT 分析は、要素の抽出がうまくいけば、とても有用なツールです。しかし、脅威が推進力（機会）となるなど、二面性を有する要素もあるため、リスト化で迷うことがあるでしょう。そのような場合は、あまりこだわらず、あっさり切り捨てることも必要です。分析は、計画策定のための単なるツールです。それが計画策定を難しくするようなら、本末転倒です。あまり重要視する必要はないと思います。

レーダーチャートは、選定した項目の性能を比較するために、視覚化する手法です。選定する項目によって、いろいろなことが判断でき、対策を立てることができます。チャートの形から直感的に判断できるのが、特徴です。

たとえば、システム査察の項目である6システムを選定し、どのシステムに対策が必要かを判断することができます。たとえば、簡易診断の結果をスコアにすると①品質システム：3.5、②建物・設備システム：4.1、③原材料システム：2.8、④製造システム：3.7、⑤包装・表示システム：3.0、⑥試験室管理システム：3.8 でした。早急に対策しなければならないのは、原材料システムかもしれない、と判断することができます。また、建物・設備システムは、このままでパスするかもしれません。

この分析で注意しなければならないのは、どのあたりに基準を引くかということです。すなわち満足なレベルに達している領域か否かの判断基準が、難しいところです。比較を目的とした分析手法ですので、合否の閾値を判断するのには向いていないのです。ですから、バランスをみて、経営資源を投入する領域を判断するために活用しましょう。しかし、簡易診断実施者が査察にパ

スするレベルを設定することはできると思います。当社の強みと弱みのバランス、対策の必要な領域、あるいは合否ラインの判断などに活用できるツールだと思います。

当社の現状は、現場の皆様が一番よく知っていると思います。そこに簡易診断実施者の GMP 遵守の知識をプラスすることで、おおよその対策や目標達成計画を立てることができます。そのため、このような分析をあえて実施する必要はないでしょう。

私は、経営陣の判断をサポートするツールと位置づけ、必要に応じて監査報告書に記載しています。

3. GMP 構築計画

ここで紹介する GMP 構築計画の骨子は、目標とする GMP 体制のあるべき姿を明確にし、取り組むべき課題を識別し、その解決方法を策定し、解決のための活動スケジュールを立案することです。

一般的な問題解決手法というのは、以下のような流れになります。

- ①「あるべき姿」－「現状」＝問題
- ②問題の解析→根本原因の識別（＝取り組むべき課題）
- ③是正計画の策定
- ④実施と進捗管理

大きくとらえれば、①～③のような流れで計画を策定すればよいでしょう。

まず①の問題を抽出するわけですが、教科書に書かれたようにいかないのが現状です。「GMP 体制のあるべき姿を明確にする」と一言と言ってもなかなか難しいですね。机上では正論を述べることができますが、現場では「一言」で済む問題ではありません。

しかも、GMP は頻繁に更新され、要件も拡大されてきています。電子記録・電子署名、リスクマネジメント、サプライチェーン、グッド・ディストリビューション・プラクティス、医薬品品質システム、トレンド分析、マネジメントレビュー...つい何年か前までは、これからの潮流を淵で傍観していたものが、今では流れに身を投じて、泳ぎ切らなければならない状況にあります。

「あるべき姿」は、間断なく変化し、広がりを見せています。それを的確にとらえるためには、不断の情報収集と解釈で「あるべき姿」を更新していく必要があります。

「現状」は、前述のギャップ診断で観察した事項がそれに当たります。観察事項を総括して大きくとらえれば、①の式は成り立ちます。しかし、私たちは個別の観察事項を解決すべき課題としてとらえる傾向にあります。これをしてしまうと、いわゆる「モグラ叩き」や「パッチワーク」と言われる所作となり、根本的または計画的な活動に至りません。やっているつもりで「取りこぼし」が生じる、よくあるパターンにはまってしまう。

そこで提案です。

「GMP のあるべき姿」を手順またはシステムのレベルまでブレイクダウンして、GMP 全体と個別のアプリケーション（以下、マクロとミクロと表現します）を一覧表にまとめてはいかがでしょうか？

ギャップ診断で観察された「現状」に対応する手順またはシステムに当てはめて、ミクロの問題を抽出するわけです。この方法ですと、マクロも鳥瞰できますので、「取りこぼし」を低減することができます。

私は図表のような一覧表を作成して、クライアント様にお渡ししています。この図はシステム査察の切り口から作成していますが、自分のスタイルに合った方法で作成することをお勧めします。

注) A/B は、準備の優先順位を示しています。（A：最優先、B：優先、無印：査察時に閲覧可能性の高い文書）

システム	システム査察対象領域	必要文書	備考（手順、記録、報告書、データ以外の文書やチェックポイント）	チェック	結果
NA		X 査察に関する用語の定義			
		X 査察対応手順書			
		X 会社概要			
		サイトマスターファイル			
		組織図（責任）	組織図		
		主要人物の職務内容（製造、品質管理）	職務記述書		
		GMS マニュアル	品質マニュアル（あれば）		
		製造品目リスト			
品質	<A> 1) レビュー/手順手順 2) 実施した作業の記録 3) 記録のレビュー 4) 不一致/逸脱/苦情の調査と解決 5) GMP と SOP の順守を保証するための他の 5 システムの評価 a) 表裏の検査：少なくとも毎年 1 回実施する。b) 以下の情報を含む。各表裏の代表/リッヂをレビューする。傾向を把握する。21 CFR 211.180(a)の参照。U 211.180)	B 教育訓練	職務記述書、教育訓練計画書/個人の訓練記録		
		自己点検（内部監査）	監査のスケジュール		
		B 変更管理	変更管理ログ（装置・システムと文書）		
		リスク管理	リスク評価手順、リスクのリスト		
		B CAPA			
		A 逸脱管理	逸脱リスト		
		A 報告	調査リスト（苦情、逸脱、OOS、		

このようにすると、全部で 10 頁ほどのブレイクダウンになるでしょう。今年度はアップデートしていないので、次頁の内容より少し増えます。ちなみに、次頁の縦型の 3 枚は PAI で必要な記録を FDA 地区オフィス長が管轄地区の企業に向けて発信したものです。

