

最近の 指摘事例に ついて

おことわり

当県の指摘事例を一部講習会用に改編して作成しております。

お示しした内容のみによって必ずしも全ての製造販売業者、製造業者に対して同様の不備や指摘等になるものではありません。

御留意のうえ、今後の業務の参考としてください。

1 製品標準書・品質標準書

製品標準書について、〇〇（原薬）は遮光保存が必要であるにもかかわらず秤量後の原薬や中間製品の保管条件等の取扱いが定められていなかった。

また、サイトツアーにおいて、秤量後の原薬を遮光せずに保管していることを確認した。製造工程における光暴露の影響を評価したうえで、保管条件等を規定すること。

医薬部外品 化粧品

- 〇〇（製品）の品質標準書を確認したところ、**効能効果、使用方法及び有効期間が規定されていなかった**ため規定すること。また、他に同様の不備が無いか確認すること。
- 〇〇の品質標準書において、原料である△△の規格をA規格と記載していたが、**実際にはB規格を設定している**ため修正すること
- 〇〇において、原料に△△の試験を行っていたが、品質標準書にこれらの**試験を規定していなかった**ので規定すること。また、他の試験及び品目において同様の不備がないか確認すること。

製品標準書 医薬品 医薬部外品 (GMP)

※医薬部外品 (GMP外)、化粧品は推奨

GMP省令 第七条 (医薬品製品標準書)

製造業者等は、医薬品に係る製品（中間製品を除く。）に関して次に掲げる事項について記載した文書（以下「医薬品製品標準書」という。）を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受け、当該製造所に適切に備え置かなければならない。

- 承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項
- 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項
- 製造手順（第一号の事項を除く。）
- その他所要の事項

詳細については逐条解説（令和3年4月28日付け、薬生監麻発0428第2号 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について）

製品標準書 医療機器

QMS省令 第七条の二 (製品標準書)

製造販売業者等は、製品又は類似製品グループごとに、品質管理監督システムに係る次に掲げる事項（正当な理由があるときは、第五号又は第六号を除く。）を含む要求事項を記載した文書（以下「製品標準書」という。）を作成し、これを保管しなければならない。

- 当該製品又は当該類似製品グループに係る医療機器等の一般的名称及び販売名又は類似製品グループの総称、意図した用途並びに表示物
- 当該製品又は当該類似製品グループに係る製品の仕様
- 当該製品又は当該類似製品グループに係る製品の製造、保管、取扱い及び送達の方法
- 当該製品又は当該類似製品グループに係る製品の測定及び監視に係る手順
- 製品の設置に係る要求事項
- 製品の供給に附帯したサービスに係る業務（以下「附帯サービス業務」という。）に係る要求事項

詳細については、逐条解説（令和3年3月26日、薬生監麻発0326第4号 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について）

一般的な文書・記録の流れ



承認書～記録～出荷判定まで つながっていますか？

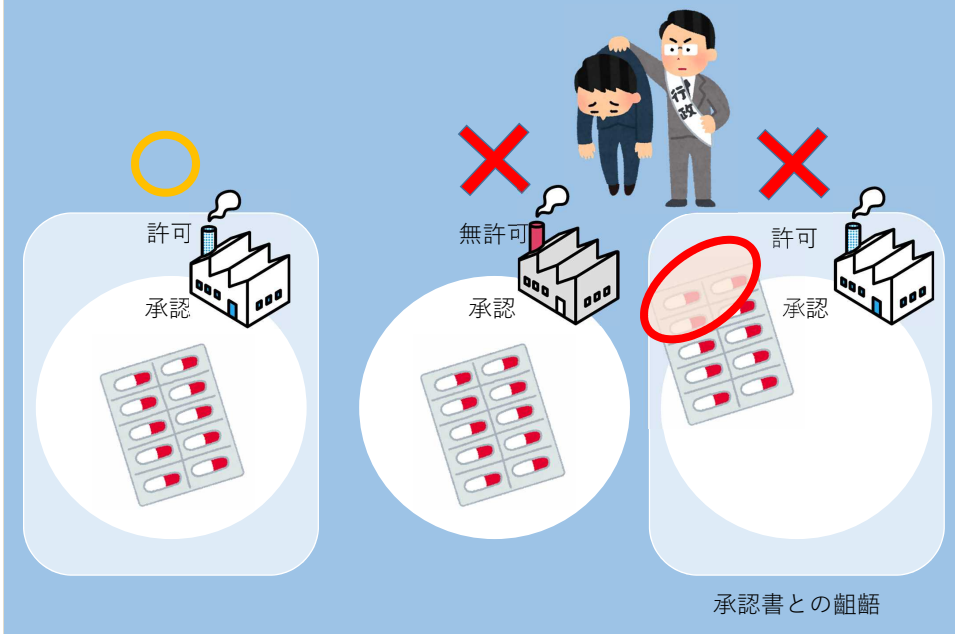
承認書～記録～出荷判定まで つながっていますか？



気が付けば承認書との齟齬

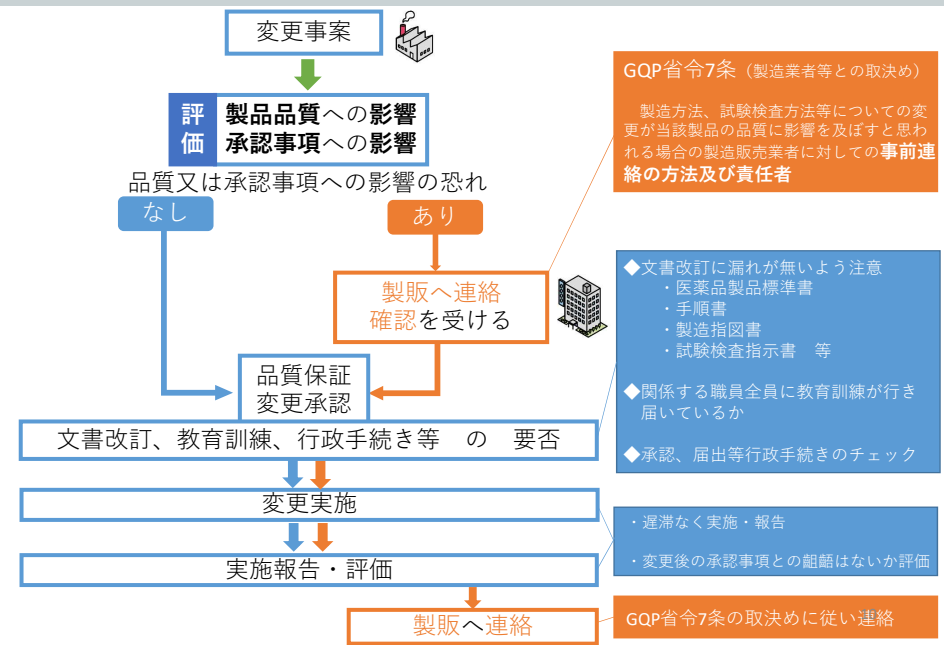
承認書と実態の齟齬があると重大な違反に

少しぐらい...では済まない



変更管理のフロー例

GMP



製造販売業者への適時連絡が必要な事項

GMP

連絡が必要な情報	GMP省令	条文
安定性モニタリング結果の異常値	第11条の2第2項	最終製品たる医薬品の 製造業者等 は、前項第四号の評価の結果から、当該医薬品の規格に 適合しない場合又はそのおそれがある場合 においては、当該医薬品に係る 製造販売業者に対する速やかな連絡 、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。
製品品質・承認事項に影響のある変更	第14条第1項第2号 第14条第2項第2号	(変更前) 当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る 製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡し、確認 を受けること。 (変更後) 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、当該製品に係る 製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡 すること。
重大な逸脱	第15条第1項第2号	重大な逸脱 が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。 イ 当該逸脱に関連する製品に係る 製造販売業者に対して速やかに連絡 すること。
品質情報	第16条第2項	製造業者等 は、前項第三号の確認により 品質不良 又はそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。また、当該品質情報に関連する製品に係る 製造販売業者に対する速やかな連絡 、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

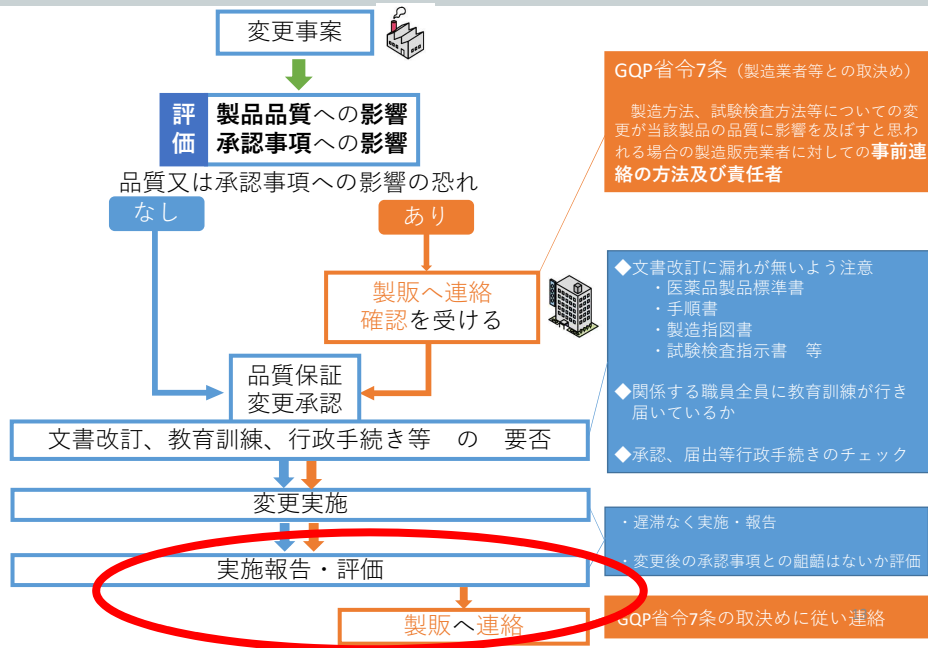
変更管理の主な項目

- 変更内容
- 変更対象
- 変更目的、変更理由
- 変更予定日、希望日
- 変更レベル、**品質への影響**等
- バリデーションの必要性
- 追加試験
- 変更後の評価に関する事項
- 行政手続きの有無、必要性**
- 変更可否の評価、承認
- 製造販売業者への連絡**
- 教育訓練等に関する事項

変更管理すべき対象に漏れはないか？
手順書の確認を

変更管理のフロー例

GMP



2 記録

〇〇業務に関する記録に以下の不備があった。適切に記録を作成すること。

また、これらの不備が確認されたことで、当該業務を**実施しているのか疑念が生じたため**、総括製造販売責任者は担当者の業務に問題がないか確認し、適切に業務を行わせること。

- (1) 〇〇のホームページを確認した日付が**未来の日付**になっていた（複数箇所あり。）。
- (2) △△を月1回、確認していることを記録していたが、△△が発行されるのは3か月に1回であった。

記録に関する指摘は例年多い

- 製造委託先の製造所が作成し、貴社が受け取っている検査成績書について、一部の検査成績書の販売名欄に「〇〇」とあったが、**類似する販売名の品目が複数あるため、この記載のみでは品目を特定できなかった**。販売名を正確に記録させること。
- 〇〇に係る品質情報について、原因となる異物が原料由来であったため、原料メーカーによる調査及び改善に係る**報告書を受領していたが**、処理記録には、**改善措置の内容及びその評価が記録されていなかった**ため記録すること。
- 製品への表示作業を行っているが、当該作業に関する**記録を作成していなかった**ので作成すること。
- 製造記録の修正にあたって**修正テープ**を使用している箇所が複数あり、加えて、**修正者、修正日及び理由の記載**もなかったため改善すること。
- タンク及びそれらを繋ぐ配管は、**洗浄を行っているとのことだったが**、そのことが分かる**記録はなかった**。洗浄の実施者、タイミング、対象設備等が分かる記録を作成すること。

記録の信頼性確保

GMP

(文書及び記録の管理) GMP省令 第二十条 第二項

製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに**記録に欠落がないよう、継続的に**管理すること。
- 二 作成された手順書等及び記録が**正確な内容**であるよう、**継続的に**管理すること。
- 三 他の手順書等及び記録の内容との**不整合がないよう、継続的に**管理すること。
- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その**原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置**をとること。
- 五 その他手順書等及び記録の**信頼性を確保する**ために必要な業務
- 六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

データインテグリティ -データの信頼性担保-

GMP

FDA

データインテグリティとは、データの完全性、一貫性、そして、正確性のことである。そして、そのようなデータはALCOA原則に基づいている。

A	Attributable	帰属性	+	C	Complete	完全性
L	Legible	判読性		C	Consistent	一貫性
C	Contemporaneous	同時性		E	Enduring	耐用性
O	Original	原本性		A	Available	可用性
A	Accurate	正確性				

17

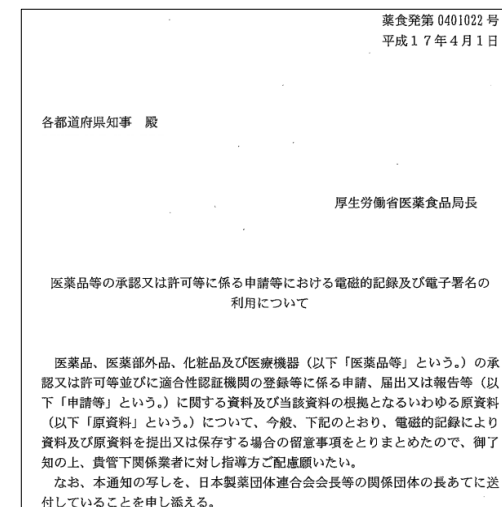
A	Attributable	帰属性	記録・作業の個人や装置を特定できること
L	Legible	判読性	保存期間内、読める状態であること
C	Contemporaneous	同時性	事実や行為の発生の時点で記録すること
O	Original	原本性	最初に捉えた情報を保存すること
A	Accurate	正確性	正確であること
C	Complete	完全性	事象を再現できる記録があること
C	Consistent	一貫性	記録に矛盾がないこと
E	Enduring	耐用性	保存期間内耐えうること
A	Available	可用性	必要なときに使用できること

事例 電子データの取扱い ER/ES

〇〇業務に関する記録は、電子ファイルを原本として運用しているとのことであったが、当該電子ファイルは**特段管理されていない状態**であった。以下の事項について、システム、手順書又はその両方を整備し、対応すること。

- (1) 一度入力した記録を修正した場合は、修正前の記録の内容、修正者、修正日時及び修正理由が確認できること。
- (2) 電子ファイルの削除、消失及び破損について対策していること。

指針：医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針



指針：電磁的記録利用のための要件

3. 1. 1. 電磁的記録の**真正性**

電磁的記録が**完全、正確**であり、かつ**信頼**できるとともに、作成、変更、削除の**責任の所在が明確**であること。

3. 1. 2. 電磁的記録の**見読性**

電磁的記録の内容を**人が読める形式で出力**(ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等)ができること。

3. 1. 3. 電磁的記録の**保存性**

保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が**保存**できること。

指針：電磁的記録利用のための要件

3. 1. 1. 電磁的記録の真正性

電磁的記録が完全、正確であり、かつ信頼できるとともに、作成、変更、削除の責任の所在が明確であること。真正性を確保するためには、**以下の要件**を満たすことが必要である。

- (1) **システムのセキュリティ**を保持するための規則、**手順が文書化**されており、適切に実施されていること。
- (2) 保存情報の**作成者**が明確に識別できること。また、一旦保存された情報を変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、**変更者**が明確に識別できること。なお、**監査証跡が自動的に記録**され、記録された監査証跡は予め定められた手順で確認できることが望ましい。
- (3) 電磁的記録の**バックアップ手順**が文書化されており、適切に実施されていること。

3. 1. 2. 電磁的記録の見読性

電磁的記録の内容を人が読める形式で出力(ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等)ができること。

3. 1. 3. 電磁的記録の保存性

保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できること。保存性を確保するためには、**以下の要件**を満たすことが必要である。

- (1) 電磁的記録媒体の**管理等、保存性を確保**するための**手順が文書化**されており、適切に実施されていること。
- (2) 保存された電磁的記録を他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合には、**移行された後の電磁的記録**についても**真正性、見読性及び保存性**が確保されていること。

指針と ALCOA+

真正性

- ・ 完全
- ・ 正確
- ・ 信頼できる

見読性

- ・ 読める状態
- ・ 出力できる

保存性

A	Attributable	帰属性
L	Legible	判読性
C	Contemporaneous	同時性
O	Original	原本性
A	Accurate	正確性
C	Complete	完全性
C	Consistent	一貫性
E	Enduring	耐用性
A	Available	可用性

記録の精度 どこまで記録すればよいか？

- 秤の日常点検として、**200g**の標準分銅を乗せた際に、表示重量が「**200g ± 0.01g**」となることを確認しているとのことだったが、点検記録には表示重量を「**200g**」と記録しており、**小数点以下の数値がないため合否が確認できなかった**。合否を後から確認できるように記録すること。
- HPLCによる定量試験において、システム適合性の確認として再現性を評価しているとのことだったが、合格条件が文書化されておらず、**結果も「○」とのみ記録していたため、何を指標として合否を判断しているのか分からなかった**。合格条件を文書化し、結果は具体的な数値も記録すること。

記録の精度 どこまで記録すればよいか？

試験室の秤の日常点検として、200gの標準分銅を乗せた際に、表示重量が「200g±0.01g」となることを確認しているとのことだったが、点検記録には表示重量を「200g」と記録しており、小数点以下の数値がないため合否が確認できなかった。合否を後から確認できるように記録すること。

HPLCによる定量試験において、システム適合性の確認として再現性を評価しているとのことだったが、合格条件が文書化されておらず、結果も「○」とのみ記録していたため、何を指標として合否を判断しているのかわからなかった。合格条件を文書化し、結果は具体的な数値も記録すること。

⇒何を、何のためにこの記録を作成しているか。
(どういう目的で)

監視員の質問例

□この記録（様式）はどの手順に基づいて作成していますか？

□手順書の○○の項目はどこに記録していますか？

□この文書の承認手順を規定したものを提示してください。

手順一指図一記録（実態）が一致していない指摘

- ○○の製造指図書及び製造記録書を確認したところ、製造指図書で機器の設定を指図していたが、製造記録書では項目の**チェックのみの記録**としていたため、**指図どおり製造を行った記録としての信頼性が乏しい**。重要な工程に係る記録については、記録の記載方法を検討すること。
- ○○の廃棄について、マニュアルでは、廃棄物処理業者による収集時に品質管理部担当者2名が立会うこととしていたが実際は1名の立会いとなっていた。**手順書に定めた手順**に基づき廃棄を行うこと。
- ○○に設置してある天秤の自社校正記録を確認したところ、手順書で規定している検査環境条件は、規定Aとなっていたが、規定Aについて計測していなかった。また、校正時に検査環境条件を記録していなかった。必要として定めた検査環境条件については、**手順書どおり確認し記録**すること。
- 製造販売する製品の主たる製造を行っている海外製造所の管理監督について次の不備があるので改善すること
(1) **手順書には**、製造所で変更が発生した際は手順Aを**規定しているが、手順Aを行っていない**。
(2) 一部の製造所には責任役員が訪問し、製造管理及び品質管理の状況を確認しているとのことだったが、その記録を作成していない。
- 苦情処理に関する記録を作成するにあたって、**手順書で定めた様式ではなく**、販売元である**他社が定めた様式を使用**しており、自社様式にはある処理責任者名の欄、三役の確認欄等がなかった。手順書で定めた様式を使用すること。

3 構造設備

- ○○室の**天井の穴**について、補修すること。
- ○○室におけるA装置とB装置の間の配管に設置されている保温帯を確認したところ、**糸のほつれや垂れ下がり**が散見された。繊維が脱落し、**異物として製品に混入する恐れ**があることから、定期的に確認し、必要に応じて修繕や交換を行うこと。
- ○○室（**高い清浄度が求められる作業室**）において、異物混入の原因となりうる以下の不備が見られたため、改善すること。
 - ① 掲示物を貼付するための**ガムテープが外れかけている**箇所が散見された。
 - ② **木製のパレット及び不要な段ボール**が置かれていた。

薬局等構造設備規則

医薬品の製造業

(一般区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備)

第六条 施行規則第二十五条第一項第四号の区分及び施行規則第三十五条第一項第四号の区分の製造業者及び医薬品等外国製造業者（法第十三条の三第一項に規定する医薬品等外国製造業者をいう。）（以下「医薬品製造業者等」と総称する。）の製造所の構造設備の基準は、次のとおりとする。

- 一 当該製造所の製品（製造の中間工程で造られたものであつて、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）を製造するのに必要な設備及び器具を備えていること。
- 二 製品及び原料（以下「製品等」という。）並びに資材の**混同及び汚染**を防止し、円滑かつ適切な作業を行うのに支障のないよう配置されており、かつ、**清掃及び保守が容易なものであること。**
- 三 手洗設備、便所及び更衣を行う場所を有すること。
- 四 製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）は、次に定めるところに適合するものであること。
 - イ 照明及び換気が適切であり、かつ、清潔であること。
 - ロ 常時居住する場所及び不潔な場所から明確に区別されていること。
 - ハ 作業を行うのに支障のない面積を有すること。
 - ニ 防じん、防虫及び防そのための構造又は設備を有すること。ただし、医薬品の製造の用に供されることが目的とされている原薬たる医薬品（以下「原薬」という。）に係る製品の最終の精製を行う前の製造工程を行う作業所であつて、当該製造工程の製造設備が密閉構造である場合においては、この限りでない。
 - ホ 廃水及び廃棄物の処理に要する設備又は器具を備えていること。～以下略～

保管に係る事例

- クリーンルームの横の床に、外装フィルムを剥がした**原料（不織布）**が**直に**置かれており、表面に黒い異物が付着していた。**作業開始後2～3巻きは廃棄**することではあったが、側面にも付着し異物となるおそれがあることから、衛生的に管理すること。
- 原料を、**屋外で上蓋の無いコンテナに入れて**保管していた。当日中に使用するもので、**入室前にエアブロー**によってコンテナに飛来した**飛翔虫を除去**し、製造室内に入れる、との説明であったが、**衛生的な保管をしなくても良い理由とはならない**。原料については衛生的に保管すること。

密閉 気密 密封の違い

密閉

医薬品の個装箱（紙箱）
輸液製剤の段ボールなど



通常取り扱い、
運搬または保存状態において、**固形の異物の混入を防ぎ**、内容医薬品の損失を防ぐことのできる容器

気密

プラスチック製容器
PTP包装など



通常取り扱い、
運搬または保存状態において、**固形または液状の異物が侵入せず**、内容医薬品の損失、風解、潮解または蒸発を防ぐことのできる容器

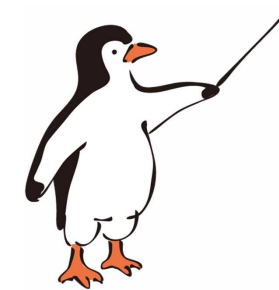
密封

ガラスアンプル・バイアル
吸入エアロゾル



通常取り扱い、
運搬または保存状態において、**気体が侵入しない容器**

補足 と 推奨



指摘事項書にはよくこう書いてます

〇〇の品質標準書を確認したところ、効能効果、使用方法及び有効期間が規定されていなかったため規定すること。また、他に同様の不備が無い確認すること。

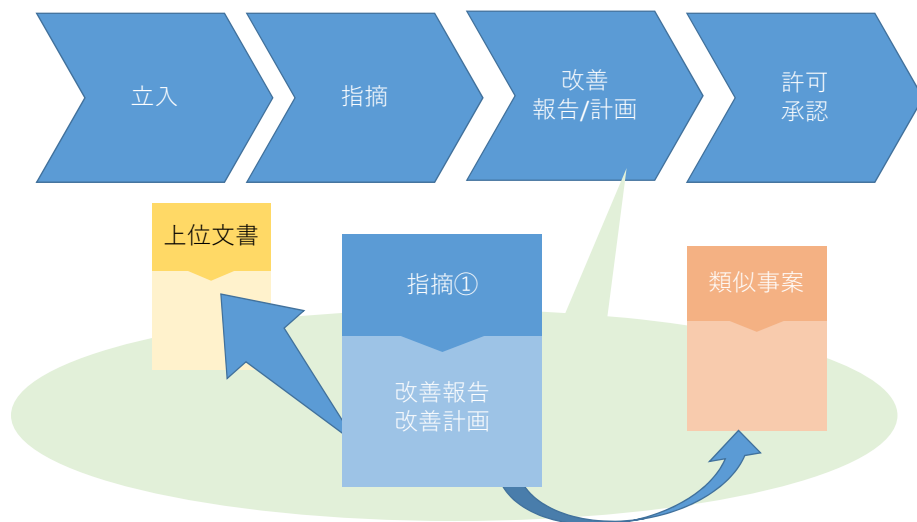
〇〇において、原料に△△の試験を行っていたが、品質標準書にこれらの試験を規定していなかったため規定すること。また、他の試験及び品目において同様の不備がない確認すること。

指摘した事項のみでなく、関係すると思われる部分についても広く水平展開し、改善活動を実施してください。

その指摘、根が深くないですか？



指摘に対応して終わりではない



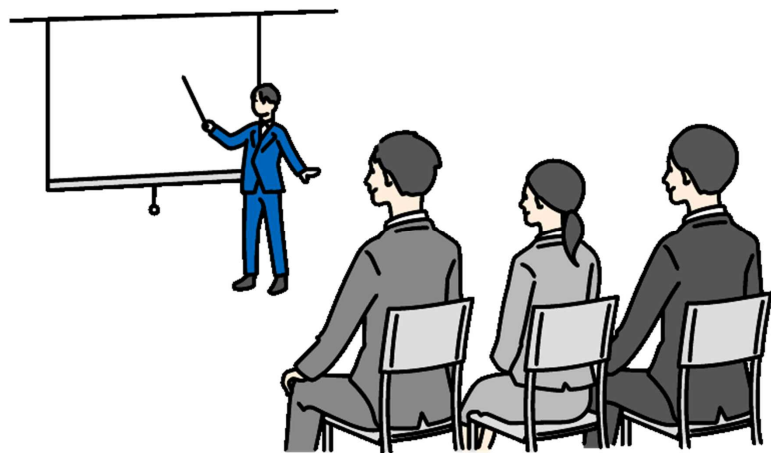
事例によっては水平展開・垂直展開をしてほしい

承認書～記録～出荷判定までつながっていますか？



とはいえ。。。
日々の業務が忙しい

そこで重要なのが 自己点検 教育訓練



各自が何をやっているか理解していますか？

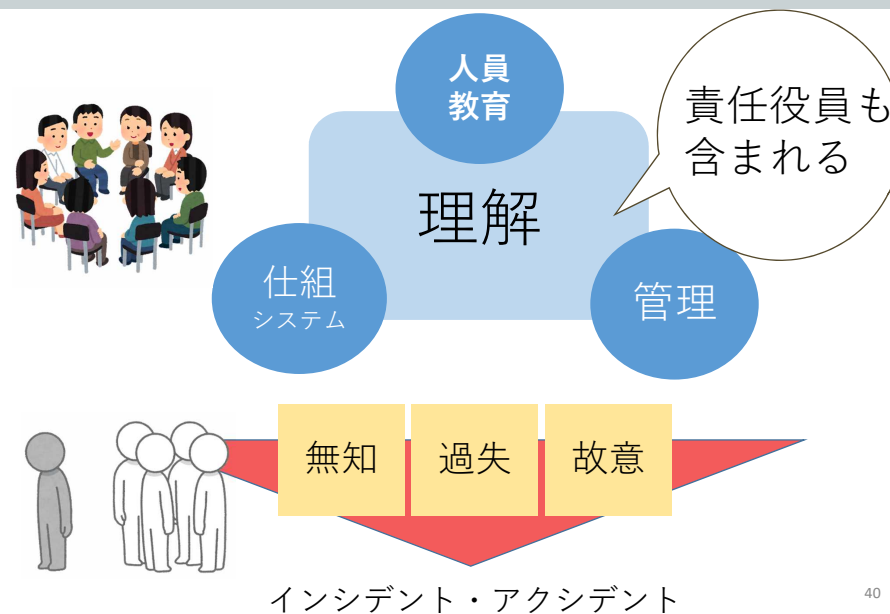
ただの作業？
一つ一つが大事な工程？
理解しているか否かで
ミスや報告に差が出るのでは？



緊急でない重要なこと

	緊急	緊急でない
重要	第Ⅰ領域 必須 危機対応 重要な会議 期限内の業務	第Ⅱ領域 予防・計画 教育 自己点検 計画 照査
重要でない	第Ⅲ領域 重要度の錯覚 飛び込み営業 重要でない電話 重複した会議・報告書 妨害・邪魔	第Ⅳ領域 無駄 ヒマつぶし 多すぎるメール・電話

近年は企業体質を問われる事例が多い



何のための管理・記録か？

GMP

判断に迷ったら基本に立ち返る

GMP 三原則

- ① 「人為的な誤りを最小限にすること」
- ② 「汚染及び品質低下を防止すること」
- ③ 「高い品質を保証するシステムを設計すること」

41

原因究明・改善措置のヒント

よくある改善報告

気を付けるよう、従事者に対して周知徹底

- どのミスをしたのか
- なぜミスが起きたのか
- ミスを防ぐためにはどんな対策が考えられるのか

- (1) ミスや失敗をしたときは責任追及よりも原因追究を重視する
- (2) ミスや失敗を隠すのではなくみんなに見えるようにする
- (3) ミスや失敗に対して「気を付けろ」ではなく、「ミスや失敗をしたくてもできないほどの改善」を行う

特にくりかえし発生するミスには注意

主なヒューマンエラー

メモリーミス

忘却、自身の記憶に頼ったミス

アテンションミス

不注意、見落とし、うっかり

コミュニケーションミス

伝達、言っていない、聞いてない

ジャッジメントミス

判断ミス、直感に頼りきったミス

法第一条の再確認

医薬品、医療機器等の
品質、有効性及び安全性の
確保等に関する法律

(目的)
第一条

この法律は、**医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品**（以下「**医薬品等**」という。）の**品質、有効性及び安全性**の確保並びにこれらの使用による**保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止**のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い**医薬品、医療機器及び再生医療等製品**の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、**保健衛生の向上**を図ることを目的とする。

44

ご清聴ありがとうございました
今後もいいものを提供していきましょう

品質・有効性・安全性

