

平成 29 年度

GXP 研究会活動報告書

平成 30 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

平成 29 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動報告について

岐阜県医薬品等 GXP 研究会は、医薬品等製造販売業者が遵守すべき製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者が遵守すべき製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、平成 18 年 8 月に発足いたしました。

当研究会では、会員企業が直面する GMP 等に関する課題をテーマに、これまで労働安全衛生、GMP 省令施行通知の改訂、GMP 関連指摘事項の事例集作成、医薬品製造現場の衛生管理、安全管理情報の収集、逸脱・変更管理などに関する研究を行ってきたところです。

平成 29 年度は、「データインテグリティ（DI）」、「品質リスクマネジメント（QRM）」及び「経営陣の関与」の 3 つをテーマとしました。

「データインテグリティ（DI）」については、海外の規制当局からガイダンスやワーニングレターが発出されるなど、近年非常に関心の高い項目となっています。また、国内でも最近、承認書に記載された製造方法とは異なる方法で製造するなどの事例が頻出しており、医薬品への信頼が揺らいでいます。真に安全・有効な医薬品を提供するために、製造管理及び品質管理の記録・データの完全性の確保は、医薬品等製造業者が常に取り組みべき課題と言えます。そこで、今年度は、実際の指摘事例とガイドラインを併せて考察し、製造所における DI の具体的対応策を研究しました。

「品質リスクマネジメント（QRM）」については、平成 25 年に発出された改正 GMP 省令施行通知で活用が求められるようになりましたが、今後の GMP 省令改正において正式に省令に盛り込まれる可能性もあり、より積極的な活用が求められることが想定されます。そこで、平成 27 年度に QRM 実施手順書モデル及び欠陥モード影響解析を評価ツールとした QRM 実施事例を作成しましたが、今年度は、より具体的な事例を基に、リスク分解ツールとして特性要因図を用いたマネジメント実施事例を作成しました。

「経営陣の関与」については、ICH Q10 において経営陣の責任が示されてはいるものの、具体的な運用方法が明確になっていないため、経営陣の責任の下での医薬品品質システムの運用にあたっては様々な課題・意見があります。そこで、今年度は、研究班内で経営陣の関与に関する実態調査を行った上で、経営陣の責任を盛り込んだ医薬品品質システム手順書モデル及びマネジメントレビューの実施例を作成しました。

本活動報告書では、これらの研究成果を取りまとめております。皆様の業務の参考としてご活用いただければ幸いです。

当研究会では、今後も会員企業が直面する課題等への技術的支援の一助となるよう、ご要望、ご意見を伺いながら、さらに研究を重ねていきたいと考えております。

最後になりましたが、県内の医薬品等関係業界の益々のご発展を祈念し、本年度の活動報告とさせていただきます。

平成 30 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会
会長 中村 正

目 次

まえがき	1
第 1 章 データインテグリティ	1
(1) 目的	1
(2) 研究課題	1
(3) 参考・引用資料	2
(4) 研究結果	2
第 2 章 品質リスクマネジメント	29
(1) 目的	29
(2) 研究課題	30
(3) 参考・引用資料	33
(4) 研究結果	34
第 3 章 経営陣の関与	61
(1) 目的	61
(2) 研究課題	61
(3) 参考・引用資料	61
(4) 研究結果	62
平成 29 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴	96
あとがき	96
岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領	97

ま え が き

医薬品製造者及び医薬品製造販売者は医薬品を適切に製造して品質を管理し、医薬品の安定した供給をしなければなりません。

岐阜県医薬品等 GXP 研究会では、会員間で GMP や GQP 等に関する情報交換や意見交換を行い技術的対応等の研究を行ってきました。

平成 29 年度の研究会は、データインテグリティと品質リスクマネジメント、経営陣の関与の 3 テーマを選定して研究を行いました。

データインテグリティについては近年、海外の製造所にて FDA のワーニングレターが発出されたとのニュースが増えてきており、国内製造所の査察においても指摘を受けることが多くなっていることから、関心が高まっています。

品質リスクマネジメントについては ICH-Q9 内に明記されており、また平成 25 年 8 月 30 日に「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」の一部改訂があり、その活用が求められています。

経営陣の関与については ICH-Q10 内に明記されており、また、PMDA を中心に検討されている改正 GMP 省令案にも記載があることから、今後対応が求められることが考えられます。

なお、本報告書はあくまで参考であります。各社の実情に合わせて活用いただければ幸いです。

第 1 章 データインテグリティ

(1) 目的

2015 年以降、海外の規制当局（MHRA、WHO、FDA）は、データインテグリティガイダンスを次々と発出し、業界にデータインテグリティ対応を求めている。また、PIC/S は査察官向けにデータインテグリティガイダンスを 2016 年 8 月に発出しており、データインテグリティに関する規制は益々強化されつつある。

以上のことを踏まえ、本研究においては、規制当局が公開している指摘事例及びガイダンスを併せて考え、製造所としてデータインテグリティのあるべき姿に対応した具体策の作成を目指すこととした。

(2) 研究課題

各社で事例を収集してデータインテグリティの指摘事例や規制当局が出しているガイダンスを基にして、指摘の対応策を作成する。

(3) 参考・引用資料

- 1) MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015 : MHRA
- 2) Data Integrity and Compliance with cGMP (FDA Draft Guidance, April 2016) : FDA
- 3) GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS (PIC/S Draft 2, 10 August 2016) : PIC/S
- 4) GMP News Vol.42 No.2 (日本製薬工業協会品質委員会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部部長 櫻井信豪先生のご講演より)
- 5) GUIDANCE ON GOOD DATA AND RECORD MANAGEMENT PRACTICES (WHO Draft Guidance, September 2015) : WHO
- 6) PIC/S GMP GUIDE (PART II : BASIC REQUIREMENTS FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS)/PE 009-11(Part II) : 原薬GMP
- 7) 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 (平成 26 年 7 月 30 日改正) : GMP 省令

(4) 研究結果

規制当局がデータインテグリティで求めていることの中で、ALCOA の原則と監査証跡は重要であると考え、これらを重点的に指摘事例として挙げた (監査証跡を有するシステムが存在しない場合の事例を含む)。

その指摘事例と対応策を以下に示す。

※ALCOA の原則 (ALCOA+) : すべてのデータは、A (Attributable : 帰属・責任の所在が明確であること)、L (Legible : 判読・理解できること)、C (Contemporaneous : 作業と同時に記録あるいは出力すること)、O (Original : 原本であること、また、複製を用いる必要がある場合は、原本と同一であることを証明できること)、A (Accurate : 正確であること) でなければならない。

+ : Complete (完全であること)、Consistent (一貫性があること)、Enduring (耐久性があること)、Available (入手可能であること)

※監査証跡 (Audit Trail) : 作業者が行なった操作内容を時系列に記録したデータと機器の解析条件・測定条件・測定順序等のファイルを合せたメタデータを所定の期間保存し、さらに品質部門が定期的に照査する必要がある。監査証跡は、査察官が電子データの改ざんを発見できる唯一のツールであると同時に完全性を証明する唯一のツールでもある。

<事例 1>

指摘事例
<p>再解析について</p> <ul style="list-style-type: none">A. 頻繁に再解析が行われていた。B. 再解析を実施するための手順がなかった。C. 作業者が責任者の許可なしに再解析を実施していた。D. 作業者が再解析前のデータを残していなかった。E. 責任者が再解析の実態を適切に把握しておらず、行われた再解析の妥当性も確認していなかった。F. 再解析後のクロマトグラムのみが試験記録に添付されていた。
対応策
<p><A、Bについて></p> <ul style="list-style-type: none">① 頻繁に再解析が行われていること自体が解析法の適切さを欠いていると考え、まずは解析方法と解析条件の妥当性を検証し、適切な方法および条件を設定する。② その方法および条件を SOP に明記する。③ 次いで再解析の SOP を作成する、もしくは追記する。この中には OOS/OOT の際の対応、再解析前のデータの取り扱い、どの責任者の許可を得るのか明記する。 <p><Cについて></p> <p>各社によって責任者の階層に違いがあるが、最低限 2 階層（分析者と試験結果を照査する責任者に分け、照査する責任者＝品質管理責任者となってもよい）に分け、試験結果を照査する責任者が判断／承認の元、再解析を実施する。→上述③の SOP へ</p> <p><Dについて></p> <p>再解析しても再解析前のデータを残しておくよう SOP に明記する。作業者に再解析の権限を与えない。C と同様に責任者の判断／承認の元を実施する。（その承認の証拠を残す）また権限について SOP 内に定義する。分析者には再解析をさせないことが望ましい。</p> <p><Eについて></p> <p>上述③の SOP の中で再解析についての責任者への連絡、責任者による再解析の妥当性の判断について手順化する。</p> <p><Fについて></p> <p>上述③の SOP へ分析、解析、再解析データの扱いを明記する。</p>

ガイドライン上の当該記述

【PIC/S DI 草案】

5.2 データガバナンスシステム

記録の記入や紙記録の保存の方法のような手順

スタッフの訓練とデータ作成の許可と承認の文書化

【MHRA】

コンピュータ化システムのユーザーアクセス/システム管理者の役割

データ削除、データベース修正、システム構成変更などが許されているシステム管理者権限は、データの生成、レビューあるいは承認などに直接かかわる人に付与してはいけない。

【FDA】

13. FDA は特定の結果を得ることを目的とする。または、受け入れられない結果を打ち消すためのサンプリングやテストを禁止する。(例：望ましい合格結果が得られるまで異なるサンプルでテストすること)

<事例 2>

指摘事例
QC 職員すべてが、HPLC 用の PC データを削除できる権限を持っていた。
対応策
管理者と作業者の権限の区別をつける。 作業者の権限が解るように権限を分類した表を作成する。(SOPに入れる)
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S DI 草案】</p> <p>9.2 コンピュータシステムの適格性確認とバリデーション コンピュータシステムへのアクセスの許可、修正、削除の手順をチェックし、これらの業務が管理されるようにする。ユーザーアクセスログの流れと特権レベルをチェックし、システムに許可されていないユーザーがおらず、アクセスアカウントが最新に維持されるようにする。またユーザーが監査証跡機能を修正できないように制限する。</p> <p>【MHRA】</p> <p>コンピュータ化システムのユーザーアクセス/システム管理者の役割 アクセス管理機能をフルに活用し、各職員にはその職務に適しており、かつその個人に属している機能のみのアクセス権限を与える。企業は、個々の職員に与えたアクセスレベルを説明できるようにする。また、ユーザーアクセスレベルに関する履歴情報が利用できるよう保証する。 共通ログインあるいは汎用 ID によるアクセスは許容できない。コンピュータ化システムが個別ユーザーアクセスに可能なように作られている場合、その機能を使用する。</p> <p>【FDA】</p> <p>4. FDA は、可能であれば、仕様、工程パラメータ、製造またはテスト方法を変更するための能力を制限することを推奨している。FDA は、システム管理者の役割は、記録内容の責任から独立した人に任命されることを提案している。アクセスのコントロールを助けるためには、FDA は、使用中の cGMP の各コンピュータシステムに関し、権限を与えられた個人と彼らのアクセス権限のリストを保持することを推奨している。</p>

<事例 3>

指摘事例
社内規格の〇〇残留溶媒試験で使用する HPLC システムについて ID とパスワードをラボ内で共有している。
対応策
ID とパスワードを職員各人に与える。
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S DI 草案】 9.3 コンピュータシステムのシステムセキュリティ（該当部分のみ抜粋） システムセキュリティ 項目：1 期待：データへの不正なアクセス、変更、削除を防ぐため、ユーザーアクセスの物理的、電子的な両方の管理方法を設定し実行する。 例えば：個々のログイン ID とパスワードを設定し、特定の電子システムにアクセスし、使用する必要があるスタッフ全員に割り当てる。共有されたログイン認証情報では、業務を行った人を追跡できない。このため、経費削減の理由であっても、パスワードの共有は禁じなければならない。</p> <p>【MHRA】 用語：コンピュータ化システムのユーザーアクセス／システム管理者の役割 期待／指針（意味ある場合）：（該当部分のみ抜粋） 共通ログインあるいは汎用 ID によるアクセスは許容できない。</p> <p>【FDA】 ガイダンス本文（18 個の Q&A）の抜粋より 5. FDA はなぜコンピュータシステムの共有ログインアカウントの心配をするのですか？ ログイン資格が共有されると、ログイン時に、一人の個人を特定できない。</p>

<事例 4>

指摘事例
HPLC 制御ソフトの監査証跡を定期的を確認していなかった。
対応策
監査証跡の確認について SOP に定める必要がある。 確認時期 ・試験ごとに監査証跡を確認する。 方法：試験成績書と共に照査者へ提出する。照査者が確認する。 確認した監査証跡を試験記録と共に保管する。 ・QA が定期的に抜き取りによる確認をする。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 9.4 コンピュータシステムの監査証跡（該当部分のみ抜粋） 項目：1 期待：会社は、監査証跡の審査のための方針とプロセスが記載された手順をリスク管理の方針に従って実施する。各バッチの製造に関する監査証跡は、そのバッチの重要なデータや変更が容認できるように、バッチに関する他の記録で、バッチ出荷の前に独立して審査されなければならない。審査は、発信元である部署が行い、必要な場合は、自己査察や調査業務などの間に品質部門が検証する。
【MHRA】 用語：監査証跡 期待／指針（意味ある場合）：（該当部分のみ抜粋） 監査証跡のレビューは日常行うデータのレビュー／承認のプロセスの一環として行うこと。
【FDA】 ガイダンス本文（18 個の Q&A）の抜粋より 7. 監査証跡はどれくらいの頻度でレビューされるべきですか？ FDA は重要なデータに対する変更を保存する監査証跡は、記録毎に、記録が最終承認される前にレビューすることを推奨している。監査証跡の定期的レビューも行われるべきだが、それに限定されない。 FDA はシステムの複雑さと使用目的に基づいて、監査証跡のレビューがスケジュールされることを推奨している。

<事例 5>

指摘事例
HPLC 制御ソフトの監査証跡を QA が照査しているが、照査記録がなかった。
対応策
照査した記録を書面で残す。 QA による照査の記録方法について SOP に規定する。 方法：QA が指定したロットの試験について、監査証跡を確認し、照査結果を保存する。
ガイドライン上の当該記述
照査記録の保管について 【PIC/S DI 草案】 7.5 (ALCOA+の帰属性) 記録されたタスクを実行した人が特定できなければならない。誰がタスク／職務を実行したかを記録する必要性は、一部には、訓練を受けた有資格者がその職務を実行したことを実証するためである。 (ALCOA+の同時性) この記録は、何が実行されたか、又は何がどんな理由で決定されたか、その時にその決定に影響を及ぼしたことは何かの、正確な証明となる。 QA の照査について 【MHRA】 用語：監査証跡 期待／指針 (意味ある場合)：(該当部分のみ抜粋) QA は自己点検の一環として関連する監査証跡、生データおよびメタデータを抜き取りレビューし、データガバナンスの方針や手順に確実に適合させ続ける。 【FDA】 8. 誰が監査証跡をレビューするのですか？ 監査証跡は、記録の一部とみなされる。cGMP のもと、記録のレビューの責任を負う職員が、記録に関連する重要なデータの変更を保存する監査証跡をレビューするべきである。

<事例 6>

指摘事例
HPLC 制御ソフトに、監査証跡の機能がなかった。また、データの削除等の制限や検証について規定した手順もなかった。
対応策
機能がない機械への対応について ・ ロール紙に印刷していき、切らずに保管する。感熱紙の場合は、インクが消えてしまう可能性があるため、コピーの保管が必要。ひとつ前の記録の最後の部分を一緒にコピーし、続きである証明とする。また、この手順を SOP に明記する。 データ削除について ・ データ削除に関しては、保存期限までは一切行わない。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 8.14 オリジナル記録の処分 ・ 規定の保存期間が過ぎた後正しいオリジナル記録が処分されるように、記録の処分のプロセスが文書化されている。最新の記録が誤って廃棄されないような、過去の記録が誤って現在の記録に紛れ込まないような（すなわち過去の記録と既存の記録が混じらないような）システムを設定する。 ・ いらなくなった記録の適切で適時な廃棄を実証できる記録／登記簿がある。
【MHRA】 用語：監査証跡 監査証跡を有するシステムが存在しない場合、十分な監査証跡機能が備わったシステムが手に入るようになるまでは、紙ベースの監査証跡によりデータの変更を立証することによりよい。監査証跡機能が備わったシステムとは、監査証跡機能が組み込まれたシステム、あるいはインターフェースがバリデートされている外付け監査証跡ソフトウェアが付加されたシステムである。 (PIC/S GMP ガイドライン アネックス 11 「9. 監査証跡」参照)
用語：データライフサイクル データ破棄の手順には、データの重要性、法的保管要件を考慮すること。退避方法は、バッチ文書のような記録、販売承認の申請データ、ヒト由来原料の追跡データなどを長期保管できるように実施すること。これらは例であり、保管期間は 30 年におよぶ場合もある。また、査察のために、少なくとも

も 2 年間のデータは速やかに復元できるようにしておく。

用語：データ保管

データと文書の保管規定は、故意もしくは不注意による改変や逸失から記録を確実に保護するものである。確実な管理により、保管期間を通してデータインテグリティを保証し、必要に応じバリデートしておく。

<事例 7>

指摘事例
1名の試験者が無菌試験の結果判定を行っていた。
対応策
記録が残らない試験の確認は、 <ul style="list-style-type: none">・2名で行いダブルチェックする。・やむを得ず1名で実施する場合は、写真に撮って印刷し、データ記録台紙に貼り付けて割印しておき、後に試験責任者にダブルチェックしてもらう。
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S DI 草案】</p> <p>紙媒体のシステムに特定されるデータ完全性の留意点</p> <p>8.8 記録の確認（二次チェック）</p> <p>※直接的な記載ではありませんが、二次チェック（ダブルチェック）についての記載あり。</p> <p>【MHRA】</p> <p>用語：データガバナンス</p> <p>期待／指針（意味ある場合）：（該当部分のみ抜粋）</p> <p>上級管理者は、データインテグリティのリスクを最小化するようなシステムと手順を推進する責任がある。</p>

<事例 8>

指摘事例
PST で使用した培地の観察記録は、すべての検体の結果をまとめて「陽性数 0」と記載していた。
対応策
個々の培地（サンプル）毎に、観察結果を記録する。 ダブルチェックできない場合は、事例 7 と同様の対応を行う。 ※加工後のデータ（全ての検体の観察結果をまとめた結果）を試験記録とする場合でも、加工前のデータ（個々の培地毎の観察結果）は記録・保管しなければならない。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 8 紙媒体のシステムに特定されるデータ完全性の留意点 8.4 記録の作成、配布、管理に望まれること。 期待 全般 項目：3 文書デザインで、どのようなデータが入力されるべきかを明確にすること。 期待を満たさない場合のリスク／チェックすべき項目 曖昧な指示により、一貫しない又は誤ったデータの記録になる場合がある。
【MHRA】 用語：生データ 期待／指針（意味ある場合） 生データは ・データを生成した作業を完全に再現できるものであること。

<事例 9>

指摘事例
薄層クロマトグラフィに用いた TLC 板を廃棄していた。TLC 板の写真やスケッチも残されていなかったため、生データを確認することができなかった。
対応策
TLC のように紙の記録が得られず、プレートの保存が利かないような試験については、複写或いは写真により、結果を残す。 記録の管理は写真を印刷し、データ記録台紙に貼り付けて割り印をする。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 7.5 紙と電子システムの両方に適用できる基本的なデータ完全性（DI）の原則 耐久性がある 記録が入手できるためには、それが必要な期間中に確実に存在するようにすることも 1 つの方法である。つまり、消えない／耐久性のある記録として無傷のままアクセスできなければならない。
【MHRA】 オリジナル・レコード/正確なコピー オリジナル・レコードと正確なコピーは記録のインテグリティ（正確性、完全性、内容および意味）を保たねばならない。オリジナル・レコードの正確な（本物の）コピーをオリジナル・レコードに代えて保管してよい。

<事例 10>

指摘事例
標準溶液や試料溶液の調製作業に関する記録がなかった。
対応策
標準溶液や試料溶液の調製作業は試験記録として残す。 試験記録書の中に記録欄を設けるなど、試験作業者の負担を軽減させることが望ましい。 調製試液の場合も、同様に調製記録を作成し、試液のラベルには、試液名、調製日、調製者、有効期限等の必要事項を表示する。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 6.20. 長期間の使用が予定された試験室試薬にはそれらの調製日及び調製者の署名を表示する。不安定な試薬及び培地の有効期限は特別な保存条件と共にラベル上に示される。さらに容量分析用の測定液については、直近の標定の実施日及び最新の現行ファクターが示される。
【GMP 省令】 第 8 条第 3 項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第 3 章第 3 の 8 (10) コの「試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項」 GMP 事例集の [答] 標準品及び試薬試液等が、適切に管理されるために必要な事項について、あらかじめ明記しておく。具体的には例えば以下の事項が挙げられる。 1. 標準品及び試薬試液は、手順書に従って調製され、表示がなされ使用期限が適切に設定される。
【医薬発第 1200 号 原薬 GMP ガイドライン】 6. 文書化及び記録 6.6 試験室管理記録 6.60 試験室管理記録は、設定した規格及び基準に適合していることを確認するために実施される各種の検査や試験を含む全試験の完全なデータを含む。求められる内容は次のとおりである： ・ 標準品、試薬、標準溶液の調製及び試験に係るデータ又は参照事項

<事例 11>

指摘事例
<p>事務所のダンボール箱に廃棄予定として以下の文書が入っていた。</p> <ol style="list-style-type: none">1 未使用の試験指図記録（無効化もされていない）2 試験結果の一次メモ（本来は、生データとして管理する必要がある）3 本来 40 年保管すべき、試験方法を記載した手順書の旧版4 手順ミスにより試験不成立となった試験のデータシート
対応策
<p>1-1 発行管理を徹底し、不要な印刷物を発行しない運用とする。 方法：発行専属担当者を設置。その担当者のみ発行できるようにする。</p> <p>1-2 誤って発行されたものは廃棄せず、正規の記録とセットにして保管するよう教育訓練を行う。</p> <p>2-1 メモを取らなくていいような書式を規定し、運用する。 例)・メモ記載用の様式を作成 ・計算が必要な場合は、計算式を記載する様式にしておく。</p> <p>3-1 保管期限を明確化する。また、保管時に保管期限ごとに仕分けるようにするとよい。</p> <p>4-1 試験不成立のデータについても破棄せず、成立したデータと共に提出する必要があることについて、教育訓練を行う。</p>
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S DI 草案】</p> <p>7.5 紙と電子システムの両方に適用できる基本的なデータ完全性（DI）の原則（ALCOA+）：</p> <p>同時的である：アクション、事象又は決定のエビデンスが、それらが起こる時に記録されなければならない。この記録は、何が実行されたか、又は何がどんな理由で決定されたか、その時にその決定に影響を及ぼしたことは、何かの正確な証明となる。</p> <p>一貫している：正しい文書化の実施方法は、プロセスの間に生じる逸脱を含め、いかなるプロセスにも例外なく適用すべきである。データになされたすべての変更の文書もこれに含まれる。</p> <p>8.13 文書の保存（記録保存の要求事項の確認と 記録の保管）</p>

8.13.1 各種記録の保存期間は、(最低でも) GMP/GDP の要求事項で規定された期間を満たしている。それより長い保存期間を規定した地域や国の規則も検討すべきである。

【MHRA】

データライフサイクル

データ破棄の手順には、データの重要性、法的保管要件を考慮する。退避方法は、バッチ文書のような記録、販売承認の申請データ、ヒト由来原料の追跡データなどを長期保管できるように実施する。これらは例であり、保管期間は 30 年におよぶ場合もある。また、査察のために、少なくとも 2 年間のデータは速やかに復元できるようにしておく。

【GMP 省令】

第二十条 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日（手順書等については使用しなくなった日）から五年間（ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間）保管する。

【FDA】

6. 未記入用紙（blank form）はどのように管理されるべきですか。FDA は、もし未記入用紙が使われるなら、品質部門または別の文書管理方法により管理されることを推奨している。

例えば、番号のふられた未記入用紙が適切に発行され、全ての発行用紙の使用が終わったら照合されるべきである。未完成または記入を誤った用紙は、それらの永久的な記録の一部として保管されなければならない。

<事例 12>

指摘事例
製造記録の施錠保管や持ち出し記録の管理を行っていなかった。
対応策
施錠と共に入室者の管理を徹底する。 <ul style="list-style-type: none">・ カードキーでの管理・ 鍵の貸出記録 書類の持ち出し記録について <ul style="list-style-type: none">・ SOP に規定・ 貸出記録をつける。・ コピーは原則禁止（外部流出の防止） 必要な場合は、コピーだとわかるような工夫をする。 （例：用紙を代えて印刷）
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S DI 草案】</p> <p>8.9 項 記録の維持</p> <p>1. 会社は、記録の保存と回収に対し、規定されたシステムを実行する。記録はすべて、追跡とアクセスが可能な方法で既定の場所に保存されなければならない。</p> <p>システムによって、GMP/GDP に関する記録がすべて GMP/GDP の要件を満たす期間保存されるようにする。</p> <p>2. 記録を以下による破損や破壊から保護する。</p> <ul style="list-style-type: none">- 火災- 液体（例：水、溶剤、緩衝液）- ネズミ類- 湿度など- 記録を改ざん、破壊、交換しようとする不正アクセス

<事例 13>

指摘事例
貸し出された試験記録が 1 年間返却されていなかった。
対応策
貸出記録をきちんと管理し、返却の催促を行うようにする。
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S DI 草案】</p> <p>8.9 項 記録の維持</p> <p>会社は、記録の保存と回収に対し、規定されたシステムを実行する。 記録はすべて、追跡とアクセスが可能な方法で既定の場所に保存されなければならない。</p> <p>システムによって、GMP/GDP に関する記録がすべて GMP/GDP の要件を満たす期間保存されるようにする。</p>

<事例 14>

指摘事例
GMP 記録を外部業者で保管していた。しかし、外部業者を利用するための手順を定めていなかった。
対応策
外部業者で GMP 記録を保管する場合は、以下の点に留意する。 <ul style="list-style-type: none">・ 契約書の締結（何をどのように保管するかを明らかに）・ 防災対策・ 記録書にアクセスするための手順書を作成
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S ガイドライン】</p> <p><7 章 原則></p> <p>GMP ガイドラインがカバーする業務について外部委託する場合は、不適切な品質の製品又は作業につながり得る誤解を回避するため、適正に定義し、（関係者が）同意し、管理すること。委託者と受託者の間で契約書がなければならず、各者の役割及び責務を明確に確立すること。委託者の医薬品品質システムは、製品の各バッチに出荷可否判定を行うオーソライズドパーソンがその全責務を遂行する方法を、明確に記述しなければならない。</p> <p><7 章 7.13 項></p> <p>外部委託作業に関連した全ての記録書（例えば製造、分析及び配送の記録書）及び参考品は、委託者が保管する、又は委託者が利用可能であること。苦情若しくは欠陥が疑われる事態における製品の品質評価又は偽造品が疑われる場合における原因究明に関係する記録書は、委託者がアクセス可能でなければならず、委託者の関連する手順書に規定しなければならない。</p> <p>【MHRA】</p> <p>データ保管</p> <p>紙に生成された生データあるいは正確なコピーは、例えばスキャンすることにより保管することができるが、コピーの完全性を検証する手順が確立されている必要がある。データ保管を対比とバックアップに分類するとよい。</p> <p>データと文書の保管規定は、故意もしくは不注意による改変や逸失から記録を確実に保護するものである。確実な管理により、保管期間を通してデータインテグリティを保証し、必要に応じバリデートしておく。</p> <p>データと文書の保管を第三者に委託している場合、このスキームにより保管されているデータの所有権と復元に特別の注意を払う。データが保管されている物理的場所についても、その地理的場所に適用される法律の影響を含んでよく検討する。契約発注者および契約受注者の責任は、GMP ガイドの 7 章に記載されているように契約に規定しておく。</p>

<事例 15>

指摘事例
複数ページにわたる製造指図・記録書や試験記録を発行する時に、QA 部門が表紙のみに発行印を押していた。
対応策
QA 部門による毎ページへのサインが必要 但し負荷が大きい為、以下のオプションを適用してもよい。 ・発行時に綴じてブック化 ・QA 専用の透かし用紙の使用（紙は QA による施錠管理&ログ） ・全ページに QA 所有の打ち抜き機で刻印 ※文書として 1 セットで管理する。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 8.4 項 記録の作成、配布、管理に望まれる。 1. 全ての文書に固有の識別番号（版数を含む）があり、点検、承認の後、署名と日付が記載される。 管理されていない文書の使用を現場の手順書で禁じる。メモ書きのような、一時的な記録方法を禁じる。

<事例 16>

指摘事例
製造工程において混合時間が「10分」と記録されていた。しかし混合を実施した「時刻」を記録していなかった。
対応策
製造場所に基準時計を設置（校正された時計、電波時計、インターネット時計等） 製造記録に時刻を記入 ※国立研究開発法人情報通信研究機構（NICT）では、日本標準時のインターネット時刻提供サービスを行っている。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 7.5（ALCOA+の同時性） アクション、事象又は決定のエビデンスが、それらが起こる時に記録されなければならない。この記録は、何が実行されたか、又は何がどんな理由で決定されたか、その時にその決定に影響を及ぼしたことは何かの、正確な証明となる。

<事例 17>

指摘事例
重量の測定記録の生データ（機器からのプリントアウト等）が製造記録に添付されていなかった。
対応策
製造・分析ともに記録書に貼付欄を備え、貼付後、割りサインと日付を記入
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 7.5（ALCOA+の同時性）この記録は、何が実行されたか、又は何がどんな理由で決定されたか、その時にその決定に影響を及ぼしたことは何かの、正確な証明となる。

<事例 18>

指摘事例
製造作業の途中で機械停止等の不具合が生じたが、その理由や期間及び措置が製造記録に記録されていなかった。(特記事項は漏れなく記録する必要がある。)
対応策
製造記録の備考欄に不具合について記録し、必要に応じて異常報告書、逸脱報告書を発行する。 予測されている異常については予め SOP に処置手順を記載しておくことも可 (例えば瞬間停電などの対応)
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 7.5 (ALCOA+の正確性) アクション、事象又は決定のエビデンスが、それらが起こる時に記録されなければならない。この記録は、何が実行されたか、又は何がどんな理由で決定されたか、その時にその決定に影響を及ぼしたことは何かの、正確な証明となる。 結果や記録の正確性の確保は、堅牢な製薬品質管理システムの多くの要素によって達成できる。その要素とは： ● 適格性確認、校正、保守点検、コンピュータバリデーションのような装置に関する要因 ● 手順の要求事項の遵守を確認するデータレビュー手順など、アクションと行動を管理するための方針と手順 ● 根本的原因の解析、影響評価、CAPA などの逸脱の管理 ● 既定の手順に従い、自分たちのアクションや決定を文書化することの重要性を理解している、訓練を受けた有資格者 これらの要素はすべて、製品の品質について重要な決定をする際に使用する科学的データを含め、情報の正確性を確保することを目的としている。

<事例 19>

指摘事例
工程管理試験用の QC サンプルングの記録がなかった。
対応策
サンプルング記録の作成
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 7.5 (ALCOA+の帰属性) 記録されたタスクを実行した人が特定できなければならない。誰がタスク／職務を実行したかを記録する必要性は、一部には、訓練を受けた有資格者がその職務を実行したことを実証するためである。

<事例 20>

指摘事例
仕込み量は水分量を基に乾燥物量を算出して決めるが、水分量から乾燥物量を算出した計算記録がなかった。
対応策
予め検証されたスプレッドシートを用いて計算し、製造記録に添付しておく、又は製造記録に包含しておく。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 7.5 (ALCOA+の完全性) 事象を理解しようとする場合、その事象の再現にとって重大なすべての情報が重要である。情報を完全と見なすのに必要な詳細さの程度は、情報の重要性によって異なる。電子的に作成されたデータの完全な記録には、関連するメタデータが含まれる。

<事例 21>

指摘事例
ゴミ箱に不採用のチャート紙が捨てられている。記録の管理システムに問題がある。(査察官に QC ラボ室のゴミ箱を開けられた)
対応策
不採用のチャート(例えば試し打ち等)もデータであるため、保管する。定期的に自己点検などでゴミ箱をチェックする。
ガイドライン上の当該記述
【PIC/S DI 草案】 8. 14.2 いらなくなった記録の適切で適時な廃棄を実証できる記録/登記簿がある。
【MHRA】 P6: データ品質とインテグリティを保証するシステム設計より 「データ記録用紙の管理を適切に行う」
【FDA】 2.いつ、意思決定から cGMP データを除外することが許されるのですか? cGMP 記録の一部として生成されたいかなるデータも、出荷基準の一部として品質部門により評価され、保持されなくてはならない。cGMP 要件を満たすために生成された電子データは、関連するメタデータを含まなければならない。出荷基準の意思決定プロセスからデータを除外するために、正当で文書化され、除外のための科学的正当性がなければならない。

<事例 22>

指摘事例
EXCEL 等の計算式の変更が変更管理の対象となっていない。
対応策
変更管理が必要であり、変更時にはバリデーションを実施する。 また、普段はロックをかけておき、勝手に変更できないようにしておく。
ガイドライン上の当該記述
<p>【PIC/S DI 草案】</p> <p>※変更管理の必要性について</p> <p>8.3 原本記録の管理はなぜ必要か</p> <p>原本記録の管理は、誰かが記録を「通常的手段」で（すなわち専門的な詐欺的手法を用いる必要なく）不適切に使用及び／又は偽造するリスクが、許容レベルまで軽減されるようにするために必要である。品質リスク管理アプローチを用い、記録されたデータのリスクと重要性（5.4 及び 5.5 を参照）を考慮して、以下の方針を実施すべきである。</p> <p>8.4 記録の作成、配布、管理に望まれること（該当部分のみ抜粋）</p> <p>項：4</p> <p>期待：版数が適切に管理されるような方法で文書を保存する。 （ソフトコピー）マスターコピーを、不正な変更や不注意による変更から保護する。</p> <p>例：電子的に保存されているテンプレート記録の場合、以下の予防措置を講じる：</p> <ul style="list-style-type: none">— マスターテンプレートへのアクセスを管理する。— 版の作成や更新を管理するプロセスを明確に定め、実際に使用／確認する。— マスター文書を、不正に変更されないような方法で保存する。 <p>9.1.3 製品品質に影響を及ぼす可能性があるコンピュータシステムはすべて、偶発的な行為や意図的な操作、改造、その他データの完全性に影響を及ぼす行為からシステムを守るように設計された、熟慮した品質管理システムの下で効果的に管理されなければならない。</p> <p>【MHRA】</p> <p>用語：データガバナンス</p> <p>期待/指針（意味のある場合）： データガバナンスとして、ライフサイクルを通してデータ所有権に注意する</p>

こと。また、故意もしくは故意ではない情報の変更に対する管理を含んでデータインテグリティの原則に適合すべく、プロセスとシステムを設計・運用しモニタリングするよう考える。

※バリデーシンの必要性について

9.2.1 当該の GMP/GDP ガイドラインに従って、コンピュータシステムの適格性確認とバリデーションを実施する。

項目 3 :

期待：会社はバリデーションマスタープランを設定し、コンピュータシステムとそのシステム及び関連データの完全性に対する具体的な方針とバリデーション要件を定める。

コンピュータシステムのバリデーションの範囲は、リスクに基づいて決定する。コンピュータシステムのバリデーション要件の評価に関する詳しいガイダンスが、PI011 に書かれている。

システムをルーチンに使用する前に、許容基準との適合性に対して規定した試験を行う。

期待を満たさない場合のリスク/チェックすべき項目：

バリデーション文書にデータ完全性の具体的な規定が入っているかチェックする。バリデーション報告書は特にデータの完全性の原則に触れ、適切な管理がなされていることをデザインと試験で実証する必要がある。

バリデートされていないシステムは、ユーザーのアクセスとシステムの環境設定がデータを変更させる可能性があるため、データの完全性に関して、重大な脆弱性をもたらすおそれがある。

第2章 品質リスクマネジメント

(1) 目的

医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントについては、それぞれ「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日付け医薬品審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知)及び「品質リスクマネジメントに関するガイドラインについて」(平成18年9月1日付け医薬品審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知)により、製薬企業のためのモデル等が示されている。また、平成25年8月30日薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知において、品質リスクマネジメントを活用することが示されている。平成27年度岐阜県GXP研究会では、医薬品の製造管理及び品質管理に関する品質リスクマネジメント実施手順書モデルを作成し、本手順書モデルの様式を用いて、品質リスクマネジメント実施計画書例、品質リスクマネジメント実施報告書例、品質リスクアセスメント報告書例を作成した。特に品質リスクアセスメント報告書例については、様々な適用対象についてより具体的な事例を挙げ、欠陥モード影響解析(FMEA)を手段として実施した多くの例を作成した。

今回、厚生労働科学研究「GMP、QMS、GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」平成28年度分担研究報告書(研究代表者:独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部・櫻井信豪部長)の一環として、分担研究報告書が取りまとめられたことから、この報告書を参考に、リスク分解のためのツールとして特性要因図(フィッシュボーン)を用い、平成27年度と同様FMEAを手段としたリスク評価シートを活用した事例を作成した。なお、掲載した事例は、あくまで例示であることから、各社の事情に合わせて業務の参考として活用していただきたい。

(2) 研究課題

品質リスクマネジメントの有効な実施やリスクマネジメント手法の理解のために、厚生労働科学研究「GMP、QMS、GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」平成 28 年度分担研究報告書で示されている特性要因図及びリスク評価シートを用いたリスクマネジメント手法による検討事例を作成する。また、検討事例ではリスクマネジメントを実行する背景・前提を明確にしてリスクの分析・評価のイメージがしやすいよう配慮した。

なお、リスク評価シートの FMEA における重大性 (S)・発生確率 (P)・検出性 (D)・リスク優先指数 (RPN = S×P×D) のスコアは、平成 27 年度の場合と同様以下のとおりとした。

表 1 重大性 (Severity) の評価

評点 (S)	レベル	基準
5	最大	品質に重大な影響を及ぼすことが予測される。
4	高	品質に相当な影響を及ぼすことが予測される。
3	中	品質にある程度の影響を及ぼすことが予測される。
2	低	品質に軽微な影響を及ぼすことが予測される。
1	無視できる	製品の品質に影響がないか、又は極めて軽微である。

表 2 発生確率 (Probability) の評価

評点 (P)	レベル	基準
5	頻繁	頻繁に発生することが予想される。 (10^{-3} 以上、又は 1 回/週以上)
4	定期的	定期的に発生することが予想される。 (10^{-4} 以上 10^{-3} 未満、又は 1 回/月以上 1 回/週未満)
3	反復的	低頻度で発生することが予想される。 (10^{-5} 以上 10^{-4} 未満、又は 1 回/年以上 1 回/月未満)
2	不定期	稀に発生することが予想される。 (10^{-6} 以上 10^{-5} 未満、又は 1 回/5 年以上 1 回/年未満)
1	ほとんどない	欠陥の可能性は低い。 (10^{-6} 未満、又は 1 回/5 年未満)
0	ない	欠陥は発生しない。

表 3 検出性 (Detectability) の評価

評点 (D)	レベル	基準
4	通常検出されない	欠陥は見過ごされることが極めて多く、検出されない。
3	検出されない可能性が高い	欠陥は監視できると思われる (見過ごされることが多い)。
2	定期的に検出される	通常、欠陥は検出される (見過ごしは少ない)。
1	常に検出される	欠陥は必ず検出することができ、検出される。

表 4 リスク評価結果

評価基準	RPN	品質への影響
IV	36 ~ 100	製品品質に大きな影響を及ぼす恐れがあるため、至急リスクの低減措置を行う。
III	9 ~ 35	製品品質に影響を及ぼす恐れがある。リスクの低減措置を行う。
II	5 ~ 8	製品品質に影響を及ぼす恐れが限定的である。リスクの低減措置を検討する。
I	0 ~ 4	製品品質に影響を及ぼす恐れがない、又は少ない。

* リスク低減措置を実施した結果、当該ハザードを完全になくすことができた場合、P=0、RPN=0 となるが、残留リスクが本当に存在しないか慎重に検討し、残留リスクが考えられる場合は、別途対応を検討する。

RPN の分類（クラス分け）については、平成 27 年度と同様とした。（一部の事例については評価基準を変更している。）

平成 27 年度 GXP 研究会活動報告書の抜粋

S、P、D の組み合わせはかなり多く全てのケースを根拠立てて分類することは困難である。研究班では、以下の代表的なケースについて措置及び品質への影響を検討し、RPN の分類を決定した。まず、 $S \times P \times D = 3 \times 3 \times 4$ のとき、至急措置が必要と考え評価基準Ⅳを 36 以上とした。次に、S、P、D のうち 2 項目が 3 以上のとき、措置が必ず必要と考え評価基準Ⅲを 9~35 とした。更に、S、P、D のうち 2 項目が 1 以下且つ S、P 共に最大でないときは品質に影響ないと考え評価基準Ⅰを 4 以下とした。

(3) 参考・引用資料

- 1) 医薬品品質システムに関するガイドラインについて（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長／薬食監麻発 0219 第 1 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）
- 2) 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取扱いについて（平成 25 年 8 月 30 日付け薬食監麻発 0830 第 1 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）
- 3) 品質リスクマネジメントに関するガイドライン（平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審査発第 0901004 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長／薬食監麻発第 0901005 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）
- 4) 厚生労働科学研究「GMP、QMS、GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」（平成 28 年度分担研究報告書）
- 5) 品質リスクマネジメントに関する事例検討 ―注射剤の充てん工程でのアンプル、瓶の破損の例―（東薬工 品質委員会資料）
- 6) 平成 27 年度岐阜県 GXP 研究会活動報告書（岐阜県医薬品等 GXP 研究会）

(4) 研究結果

品質リスクマネジメント手法の検討事例集を作成した。特性要因図及びリスク評価表を使用した検討事例を次ページ以降（P35～P57）に示す。

検討事例の内容一覧

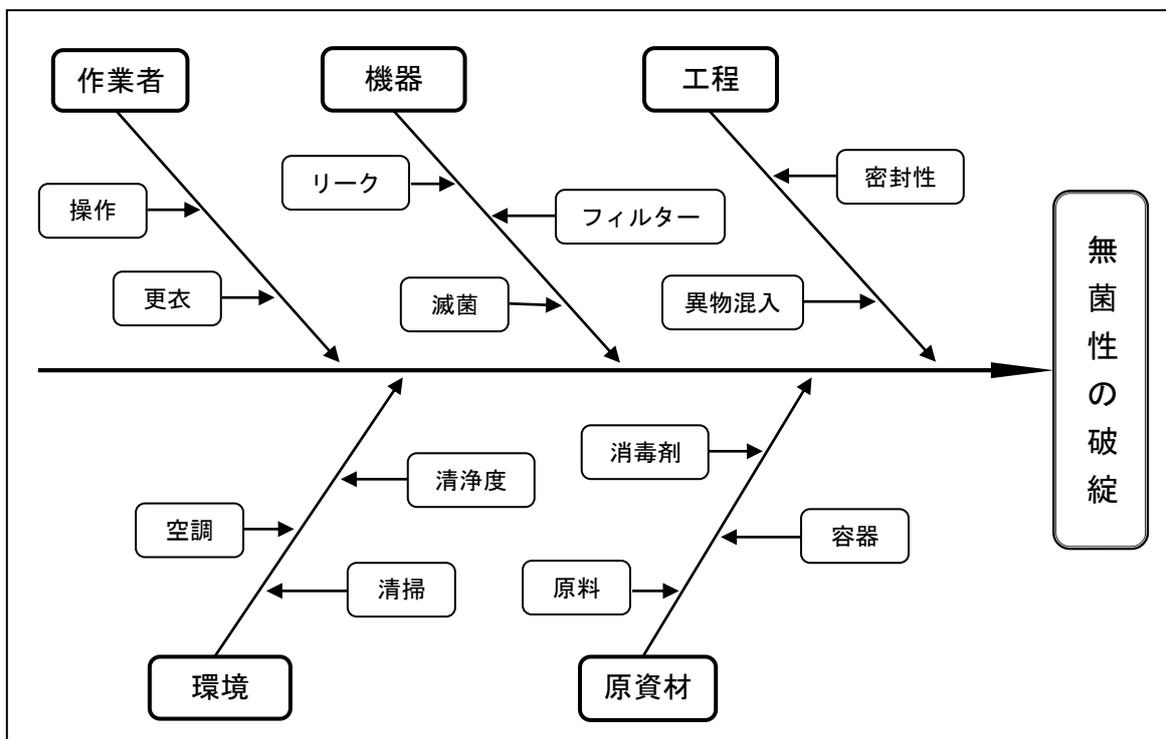
事例番号	件名	検討の背景
事例 1	無菌性の破綻	工程の再評価・異常予防
事例 2	キャップの開封不良	苦情
事例 3	含量の相対的なバラツキ	製品品質照査
事例 4	注射剤の含量低値	
事例 5	異物の混入	逸脱
事例 6	スプレーヘッド部分よりの液漏れ	
事例 7	坐剤成形不良	
事例 8	成分の不検出	OOS
事例 9	適正な原料確保	供給業者管理

【事例 1】無菌性の破綻

注射剤をはじめとする無菌医薬品の無菌性は最も重要な品質項目であり、最終製品試験での保証に限界がある。そこで、無菌性の保持に影響する要因についてリスクアセスメントを実施し、製造工程の是正及び予防保全を図った。

特性要因図を用いて製品の無菌性を破綻させる要因を、作業員、機器、工程、環境、原資材の 5 要素に分けて抽出し、FMEA により各要因に考えうるリスクシナリオ作成し、リスクを分析・評価した。但し、重大性に関しては、前述のように無菌性は無菌試験のみによって保証することができないことから、原資材や工程、環境など製造に関わるいずれの要素においても十分な保証が得られない限り総じて高点数となるが、本アセスメントにおいては予想される微生物汚染の深刻度をもって値に差を付け、優先度の指標となるようにした。また、同じ理由により発生確率及び検出性の点数を 1 にすることは極めて難しいことから、リスク評価基準の RPN 範囲をⅣ：48～100、Ⅲ：24～47、Ⅱ：12～23、Ⅰ：0～11 とした。

評価基準Ⅲ以上のリスクについて対策を立案し、再評価を行って評価基準がⅡ以下となることを確認した。



リスク評価シート

対象：無菌医薬品の無菌性保証 目的：製造工程において製品の無菌性が損なわれる要因を分析し、リスク低減を図る											部署名：〇〇部△△課					
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
1	作業 者/ 操作	作業者がライン上の倒瓶を直すためにグレードAへ介入することにより、バイアルに菌が混入する	無菌性の破綻	慢性的な倒瓶の発生	更衣付着菌モニタリング、ピンセット等を使用する	3	3	4	36	III	クリーンブースにグローブを設置する、作業時ビデオの確認	3	2	3	18	II
2	作業 者/ 操作	手袋の消毒操作を怠ることにより、菌が混入する	無菌性の破綻	作業員の集中力欠如	手指の付着菌モニタリング	3	4	4	48	IV	無菌操作に関する定期的な教育、作業中のQA監視・再教育	3	2	3	18	II
3	作業 者/ 更衣	グローブにピンホールが発生し、菌が混入する	無菌性の破綻	グローブの劣化による損傷	グローブの外観確認、付着菌モニタリング、定期交換	3	3	4	36	IV	リーク試験機の導入、定期的な試験の実施	3	3	2	18	II
4	作業 者/ 更衣	更衣の滅菌が不十分で菌が混入する	無菌性の破綻	滅菌を外注業者に任せている	受入試験での生菌数の確認	4	2	3	24	III	外注業者の監査を強化する	4	2	2	16	II
5	機器/ フィルター	無菌ろ過フィルターリークにより、ろ過滅菌できない	無菌性の破綻	フィルターの品質バラつき	作業前後毎にフィルターの完全性試験を行う	5	2	1	10	I						
6	機器/ フィルター	調製装置、滅菌機等のベントフィルターがリークし、外気が流入する	無菌性の破綻	フィルターの寿命、損傷	定期的にフィルターの完全性試験	5	2	2	20	II						
7	機器/ 滅菌	滅菌機の故障でセンサー位置以外の温度が上がらず、十分な滅菌ができない	無菌性の破綻	PS 流路の汚れ、劣化、バルブ故障等	日常点検、年1回の定期的バリデーション、運用温度にマージンを設定する	5	1	2	10	I						

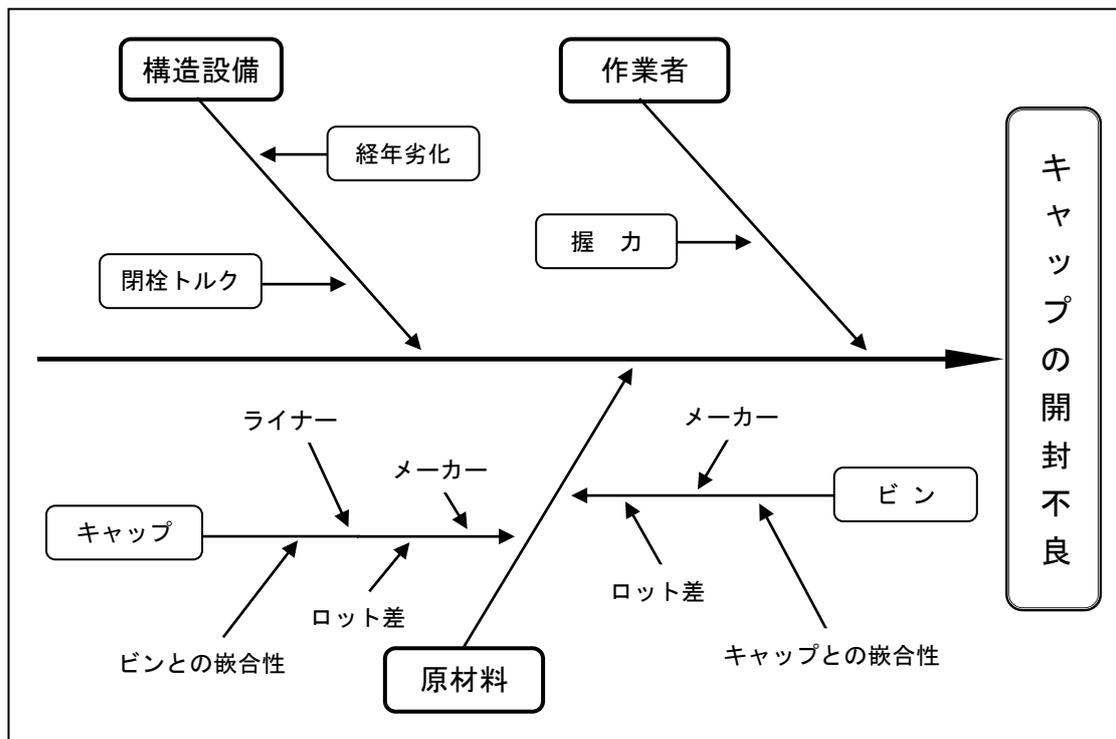
リスク特定					リスク分析・評価					対策	リスク再分析・再評価					
番号	項目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN		評価基準	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
8	機器/ 滅菌	滅菌機温度センサー故障により温度表示が不正となり、滅菌機の温度低下を検出できない	無菌性の破綻	センサーの寿命、温度計の校正間隔が広い	日常点検、年1回の定期校正	5	1	3	15	II						
9	機器/ リーク	凍乾機の微量なリークがあり、汚染された外気が庫内に浸入する	無菌性の破綻	シール部分、バルブの劣化	凍乾後のリークテスト（真空度変化量）	4	2	1	8	I						
10	機器/ リーク	凍乾中、真空系の故障により外気が流入し、庫内の製品が汚染される	無菌性の破綻	シャットオフ弁の動作チェックが行われていない	故障時のフェイルセーフ機能に依存	5	2	1	10	I						
11	工程/ 密封性	バイアル口に粉末が付着し、リークすることにより、密封性が損なわれる	無菌性の破綻	粉末が飛散しやすい	抜き取りによる密封性試験	3	4	3	36	III	リークテスターによる全数検査 原薬物性の改善	3	4	1	12	II
12	工程/ 異物混入	無菌化以後の工程で外部より異物が混入し、製品が汚染される	無菌性の破綻	異物の混入経路が特定しにくい	異物の分析	4	3	3	36	III	混入リスクが高い箇所の事前調査及び予防措置、異物検査機導入	4	2	2	16	II
13	環境/ 空調	無菌工程中に停電/瞬停が発生し、空調が停止することにより、清浄度が低下し、汚染リスクが高まる	無菌性の破綻	予備電源なし	集中監視システムに記録が残る環境試験による汚染度の確認	4	3	1	12	II						

リスク特定						リスク分析・評価					対策	リスク再分析・再評価				
番号	項目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
14	環境/ 空調	グレードAブースが空調の異常により停止することにより、一方向流が確保されず、容器や製品が汚染される	無菌性の破綻	一部のファンが停止すると、連動して複数のファンが止まる設定となっている	HEPA差圧の確認は始業前に一部のポイントで実施	5	2	3	30	III	始業前確認の範囲拡大、空調ファンの駆動インターロックの見直し	5	2	2	20	II
15	環境/ 清浄度	建物内装、設置機器の劣化により塵埃が製品に混入し、無菌リスクが高まる	無菌性の破綻	原因、発塵箇所が特定できない	気流の確保、浮遊微粒子モニタリング	4	2	3	24	III	浮遊微粒子が異常値を示す場所や時間を特定し、原因に応じた対策を行う	3	1	3	9	I
16	環境/ 清掃	エタノール清掃において耐性菌が残存すると無菌室に持ち込まれて汚染が起こる	無菌性の破綻	無菌室内の清掃はエタノールに限定している、一部の外装除染もエタノールのみ	環境試験（菌種同定）、室内はホルマリン燻蒸、人は手洗い及び更衣、物は外装除染にて無菌を維持	4	4	2	32	III	芽胞に効果のある消毒剤の利用	3	3	2	18	II
17	原資材/ 原料	無菌充填製剤に用いる原薬に菌の混入があり、製品の無菌性が保証できない	無菌性の破綻	受入試験では判断できない	原薬製造所の監査、キャンペーン製造の制限	5	2	4	40	III	無菌試験検体量を増やす 原薬製造所の集中調査	5	1	3	15	II
18	原資材/ 容器	バイアルの口部に傷があり、製剤の密封性が保てず、汚染される	無菌性の破綻	製造ラインにて口が欠ける、抜き取り試験では検出できない	バイアル受入試験、製品目視検査、密封性試験	4	3	2	24	III	口欠けの証拠のガラス片を発見した際は、その場所とタイミングに応じてバイアルを区別し、系外排出する	4	2	2	16	II
19	原資材/ 消毒剤	小分けした消毒用アルコールが汚染され、アルコール耐性菌が製品に混入する	無菌性の破綻	アルコールに対する過信がある、自動手指消毒器は構造的に管理が不十分になりやすい	アルコールの無菌ろ過、小分け後の使用期限設定、スプレーボットの乾燥・滅菌	4	3	3	36	III	手指消毒器内タンク及びパーツの滅菌	3	2	3	18	II

【事例 2】 キャップの開封不良

製造販売業者より、「ビン入り製品のキャップが固くて開けにくい」との品質情報があつたことから、特性要因図を用いて「キャップの開封不良」を特性として要素を抽出し、更にリスク評価シートによりリスク分析を実施した。

要因を 3M（構造設備、作業員、原材料）に大別し、リスクの特定、分析を行ったところ、作業員（使用者）に関しては握力などの個人差によりキャップを開けることができない可能性があるがコントロールが不可であること、原材料であるビン及びキャップは JIS 規格品を用いており嵌合性に問題を生じる可能性が低く RPN の評価が I で許容できるものであつたことから、効果が高いと考えられる構造設備のキャッパーの条件について検討することとした。



リスク評価シート

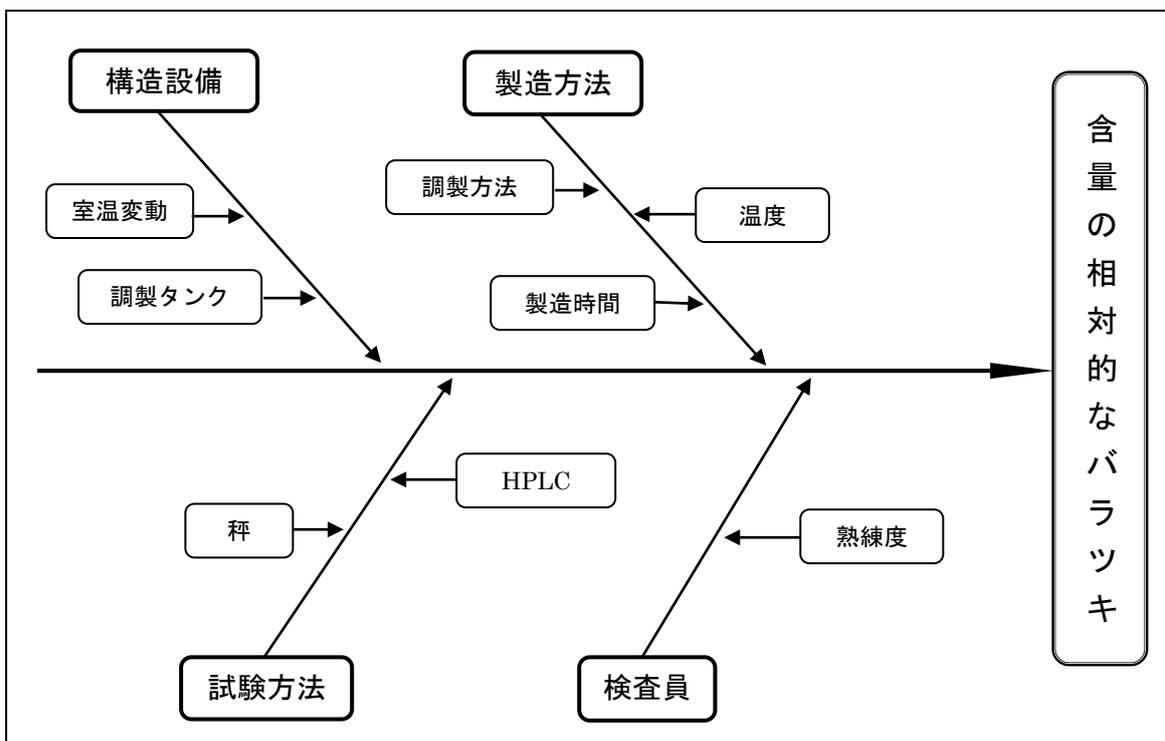
対象：ABC錠 目的：「キャップが固くて開けにくい」との品質情報（苦情）の原因特定及び再発防止策の策定										部署名：〇〇部△△課						
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
1	構造設備/ 経年劣化	閉栓トルク値のばらつきが大きくなる	キャップの開封不良	キャッパーの劣化による閉栓トルク値のばらつき	製造時の閉栓トルクの制御、確認、閉栓トルクの確認	3	3	3	27	III	キャッパーの更新	3	2	1	6	II
2	構造設備/ 閉栓トルク	閉栓トルク値が高くなる	キャップの開封不良	トルク設定値が高め	製造時の閉栓トルクの制御、確認、閉栓トルクの確認	3	3	3	27	III	規格範囲内で閉栓トルク値を下げる	3	1	1	3	I
3	作業者/握力	キャップを回せない	キャップの開封不良	使用者の握力が弱い	コントロールできない	2	2	2	8	II						
4	原材料/キャップ/ メーカー	ピンとキャップのクリアランスが小さくなり、嵌合性が悪い	キャップの開封不良	ネジ部のサイズが規格下限に近い	供給者管理に伴うメーカーの指定	3	1	1	3	I						
5	原材料/キャップ/ ロット差	ピンとキャップのクリアランスが小さくなり、嵌合性が悪い	キャップの開封不良	ネジ部のサイズが規格下限に近いものが多い	製品規格書（取り決め）にて規定	3	1	1	3	I						
6	原材料/キャップ/ ライナー	硬化による圧着	キャップの開封不良	ライナーの劣化（硬化）	なし（立ち上げ時にライナー劣化の知見なし）	3	2	3	18	III	ライナー材質の変更（自社判断で変更できないため、対策案のみ記載しリスク評価は現状通り）	3	2	3	18	III
7	原材料/キャップ/ ピンとの嵌合性	ピンとキャップのクリアランスが小さくなり、嵌合性が悪い	キャップの開封不良	ネジ部のサイズが規格下限に近い	資材試験時の嵌合性確認	3	1	1	3	I						
8	原材料/ピン/ メーカー	ピンとキャップのクリアランスが小さくなり、嵌合性が悪い	キャップの開封不良	ネジ部のサイズが規格上限に近い	供給者管理に伴うメーカーの指定	3	1	1	3	I						
9	原材料/ピン/ ロット差	ピンとキャップのクリアランスが小さくなり、嵌合性が悪い	キャップの開封不良	ネジ部のサイズが規格上限に近いものが多い	製品規格書（取り決め）にて規定	3	1	1	3	I						
10	原材料/ピン/ キャップとの嵌合性	ピンとキャップのクリアランスが小さくなり、嵌合性が悪い	キャップの開封不良	ネジ部のサイズが規格上限に近い	資材試験時の嵌合性確認	3	1	1	3	I						

【事例 3】 含量値の相対的なバラツキ

ドリンク剤の製品品質照査を行ったところ、成分の含量値が理論値より高く推移することが確認された。なお、成分の含有値は製品規格の範囲内であり、またアラート値外であったため、各試験実施時には異常と判断されることがなく、対応をとらなかった。

そこで原因等を調査するためツールとして特性要因図を用い、「含量値の相対的なバラツキ」を特性として、要因を 4M（構造設備、製造方法、試験方法及び作業員（検査員））に大別、更にそれぞれについて具体的な要素を抽出して、リスク評価シートによりリスク分析した。

リスク分析の結果より、RPN が 27 低下し、評価基準がⅣからⅢに低下した調製タンクの蓋の設置が一番有用であると考えられるが、他のほとんどの評価基準がⅢと高く他の項目も今後は検討が必要であるとする。

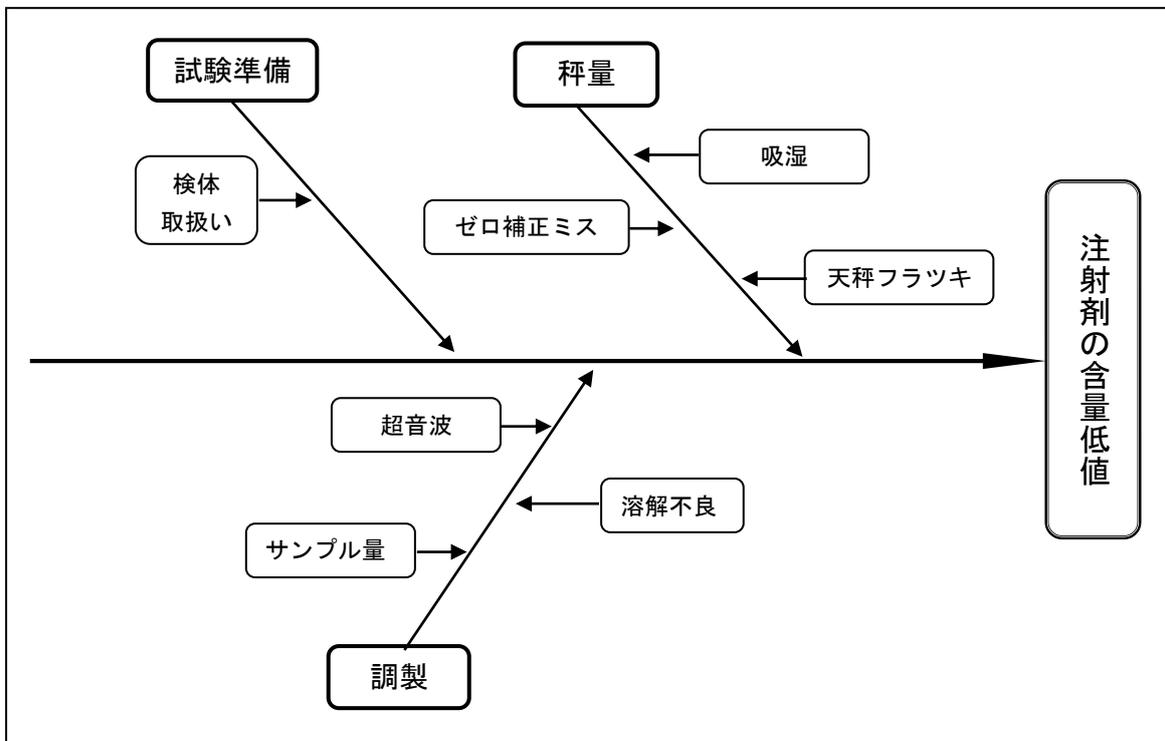


リスク評価シート

対象：ドリンク剤 目的：含量値の相対的なバラツキの要因を分析し、リスク低減を図る										部署名：〇〇部△△課						
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される 欠陥モード	予想される 欠陥の影響	潜在的な原因	現行の コントロール	重 大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準		重 大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準
1	構造設備/ 室温変動	調製室の室温変動 による調製液の濃縮	含量の相対的な バラツキ	調製液の蒸発	成り行き室温	2	3	3	18	III	室温管理	2	1	3	6	II
2	構造設備/ 調製タンク	調製タンクの蓋が ないことによる調 製液の濃縮	含量の相対的な バラツキ	調製液の蒸発	調製タンクの蓋な し	3	4	3	36	IV	調製タンクの蓋あり	3	1	3	9	III
3	製造方法/ 調製方法	全量調製誤差によ る含量値のバラツ キ	含量の相対的な バラツキ	作業員の確認不足	一人での目視確認	4	2	3	24	III	二人による目視確認	4	1	3	12	III
4	製造方法/ 温度	調製液の温度によ る調製液の濃縮	含量の相対的な バラツキ	調製液の蒸発	液温 60℃	3	3	3	27	III	液温 50℃	3	2	3	18	III
5	製造方法/ 製造時間	製造時間の延長に よる調製液の濃縮	含量の相対的な バラツキ	調製液の蒸発	成り行き時間	3	3	3	27	III	製造時間制限を設ける	3	1	3	9	III
6	試験方法/ HPLC	注入量のバラツキ による含量値のバ ラツキ	含量の相対的な バラツキ	測定誤差	シリンジを用いて 注入	3	2	3	18	III	オートサンプラーでの 注入	3	1	3	9	III
7	試験方法/ 秤	標準品等の秤取時 の風による秤量値 のバラツキ	含量の相対的な バラツキ	測定誤差	秤量室（扉なし） での秤量	3	2	3	18	III	秤量室（扉あり）での 秤量	3	1	3	9	III
8	検査員/ 熟練度	技術不足による含 量値のバラツキ	含量の相対的な バラツキ	測定誤差	誰でも試験可能	3	3	3	27	III	試験合格者のみ試験可 能	3	1	3	9	III

【事例 4】注射剤の含量低値

製品品質照査で製剤の含量について低値傾向があることが分かった。そのため、製造方法及び試験法に分けてリスク分析・評価を行った。その結果、製造方法は設計された手順で、リスクは管理された状態であることが明確となった。一方で、製品品質照査において原薬の含量試験結果が高値であり製剤化工程で含量補正して仕込むことから原薬の試験法（定量法）に製剤含量を変動させるリスクがあると推測された。そのため、原薬の試験法に関してリスク評価を行った結果、作業者の習熟度により操作にバラツキを発生させる要因があることが抽出され必要な手順の整備の実施及び教育による周知徹底を行った結果、含量の低値傾向及び測定バラツキの発生予防につながった。



リスク評価シート

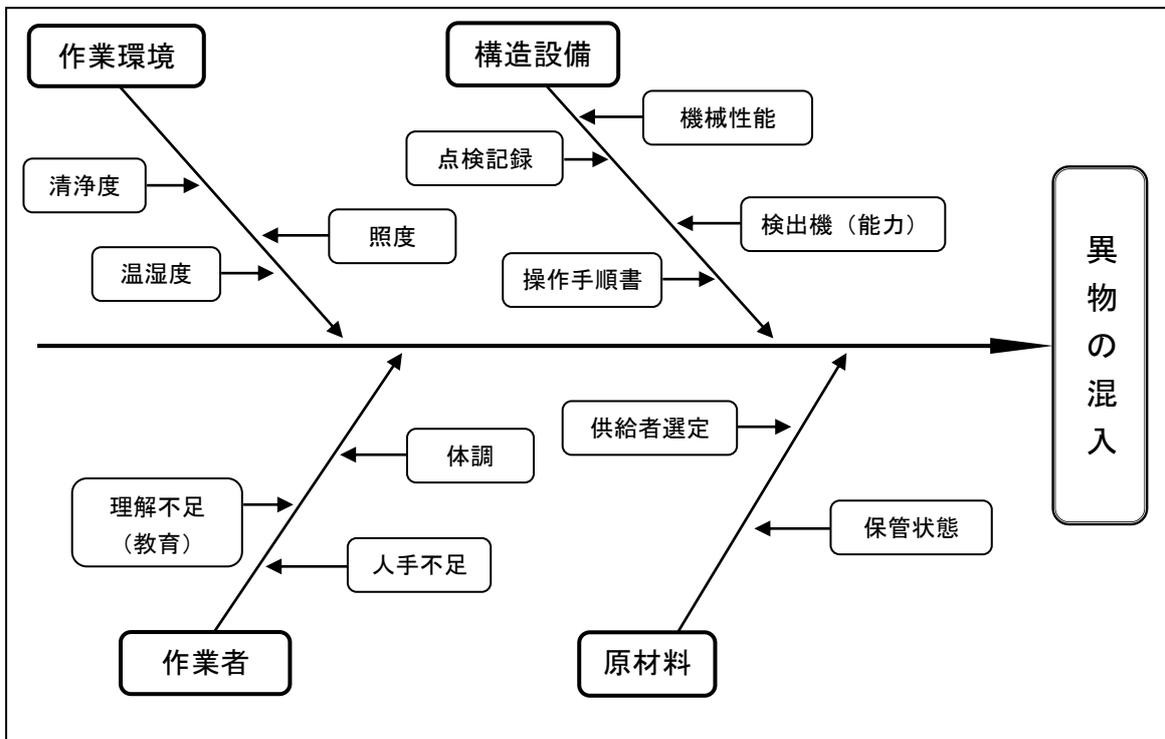
対象：注射剤の含量低値 目的：試験のリスク要因を分析し、リスク低減を図る。										部署名：〇〇部△△課						
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される 欠陥モード	予想される 欠陥の影響	潜在的な原因	現行の コントロール	重大 性	発生 確率	検出 性	R P N	評 価 基 準		重大 性	発生 確率	検出 性	R P N	評 価 基 準
1	試験準備/ 検体取扱い	冷凍保管品のため十分に室温に戻さないと環境の水分が検体/標準品に吸着する	含量低値	取扱い品の特性の理解不足	標準品を室温に戻してから取扱いを始める	3	3	4	36	III	室温戻しの時間を設定する	3	1	2	6	II
2	秤量/ ゼロ補正ミス	ゼロ点補正を確実に行わないと秤量値と実物の量に差異がでる	含量低値	確認不足	定期の座学教育	1	1	4	4	I						
3	秤量/吸湿	標準品が操作中に吸湿して相対的に検体の含量計算値が大きくなる	含量低値	取扱い品の特性の理解不足	定期の座学教育 初期 OJT 教育	1	1	4	4	I						
4	秤量/ 天秤フラツキ	秤取量が少ないためフラツキがあると影響が大きい	含量低値	確認不足	定期の座学教育	1	1	4	4	I						
5	調製/サンプル量	サンプル量が少ないため取扱い時のロスに気づきにくい	含量低値	試験手技の理解不足	初期 OJT 教育	3	3	4	36	III	継続的な OJT 教育	3	2	1	6	II
6	調製/溶解不良	標準液調製時にフラスコ上部に付着した溶け残りが見えにくく全量を溶解できていないことに気づかない	含量低値	溶け残りがあるとどの程度影響するか想定できていない	調製時の目視確認	3	3	4	36	III	溶け残りと測定値への影響を実測した結果を資料として OJT 教育実施	3	2	1	6	II
7	調製/超音波	原薬は超音波に弱い ため長時間使用すると分解して測定値に影響する	含量低値	超音波をどれだけかけるとよいかかわかっていない	目安時間を設定	2	1	4	8	II						

【事例 5】異物の混入

製品（滅菌済 医用不織布）の検品を実施したところ、異物付着が確認された。異物分類については、血液や金属、虫や毛髪といったリスクの高いものから、綿塵や原料由来の綿実といったリスクの低いものが存在する。

原因調査のため特性要因図を用い、「異物の混入」を特性として、構造設備、作業員、原材料の 3 要因に加え作業環境の全 4 要因に大別し、更にそれぞれについて具体的な要素を抽出した。その後、FMEA により各要因に考えうるリスクシナリオを想定した。

リスク分析後、評価基準Ⅲ以上については、再評価基準がⅡ以下となるようにした。対策を立案し、評価基準が高いものから優先に、改善を実施するべきであると考えられる。



リスク評価シート

対象：製造管理 目的：異物混入の防止										部署名：〇〇部△△課						
リスク特定					リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価					
番号	項 目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN		評価基準	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
1	作業環境/照度	検査能力が低下する	異物の混入	蛍光灯の寿命	蛍光灯の寿命確認後、交換	3	3	3	27	IV	メーカー推奨の平均寿命を考慮し、事前交換する	3	1	1	3	I
2	作業環境/清浄度	原料及び製品が汚染される	異物の混入	工場内の空調点検頻度	年に1回の定期点検及び清浄度調査	3	3	3	27	IV	清浄度調査（1回/月）のデータを元に、定期点検の頻度を見直す	3	1	2	6	II
3	作業環境/温湿度	作業員及び製品の安全性が保証できない	異物の混入	各エリアの温湿度管理	全体空調で管理	3	5	4	60	IV	必要に応じ、スポットクーラー等を設置する	3	1	2	6	II
4	構造設備/点検記録	記録の記入ミスにより、製品が保証されない	異物の混入	点検記入基準が不明瞭	製造工程責任者による記録書確認	3	3	2	18	III	記載ルールの明確化	3	2	2	12	III
5	構造設備/操作手順書	正しく設備が稼働しない	異物の混入	作成者以外の確認不足	特になし	2	2	2	8	II						
6	構造設備/機械性能	製品が保証されない	異物の混入	製造機の管理不足	日常管理記録	3	3	2	18	III	オーバーホールを含めて、点検項目の見直し	3	2	2	12	III
7	構造設備/検出機	正しく異物が検出されない	異物の混入	誤反応時に未対応	日常管理記録	4	2	4	32	IV	誤反応時に、発生原因を追究し、解決するまで稼働しない	4	2	2	16	III
8	作業員/人手不足	点検及び操作作業に漏れが発生しやすくなる	異物の混入	会社の方針	人員数に合わせた作業分担と作業動線の設定	3	3	3	27	IV	安定した製造ができるように、増員、若しくは人員配置の見直し	2	1	2	4	I

リスク特定						リスク分析・評価					対策	リスク再分析・再評価				
番号	項目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
9	作業員/理解不足	操作ミスが発生する	異物の混入	教育訓練ミス	入社時の教育訓練	2	2	2	8	II						
10	作業員/体調	判断ミスもしくは、製品が汚染される	異物の混入	明確な体調が不明	日常の健康管理チェック	3	2	3	18	III	日常の健康管理に、体温測定を追記する	3	1	2	6	II
11	原材料/保存状態	原料に異物が付着している	異物の混入	倉庫の受入方法、保管方法に問題がある	外装破損や、内装の目視チェック	4	3	2	24	IV	入荷時の点検記録と、保管方法の手順書作成	4	2	2	16	III
12	原材料/供給者選定	原料に異物が付着している	異物の混入	安価重視の、選択ミス	特になし	3	3	2	18	III	購買先の変更	3	2	2	18	III

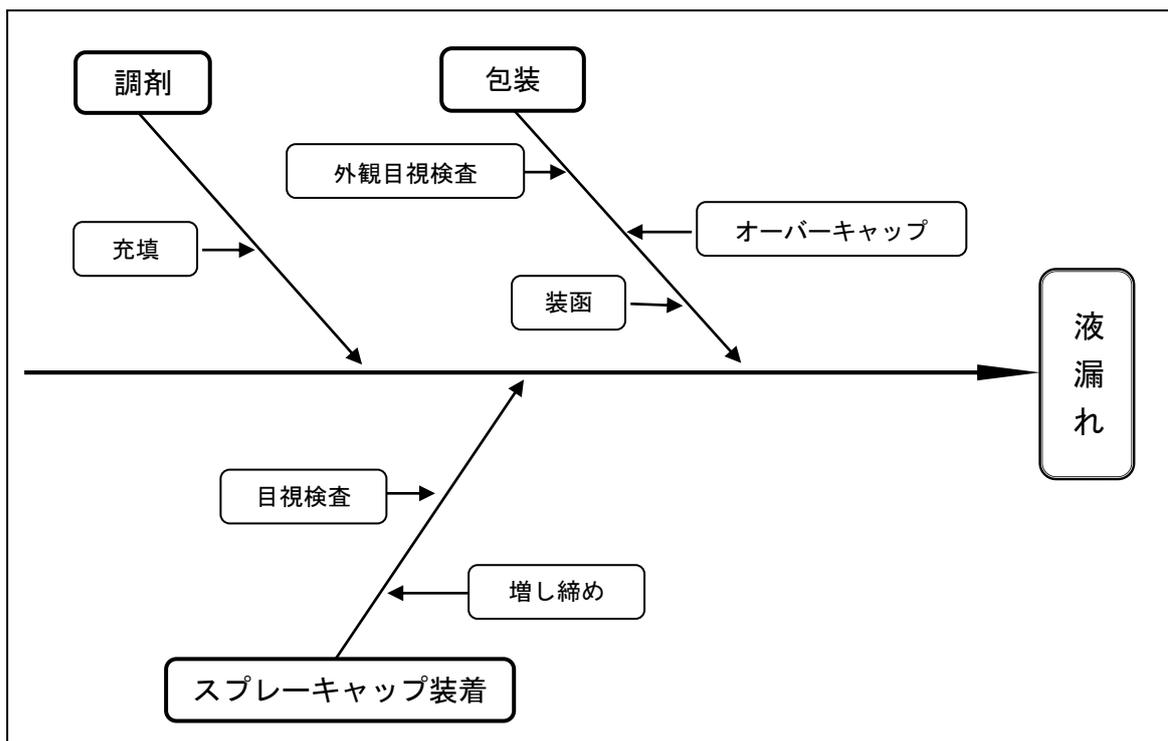
【事例 6】スプレーヘッド部分よりの液漏れ

口内噴射式殺菌剤のスプレーヘッド製造会社の部品に不備が発生し、使用不能となった。このため、他社のスプレーヘッドへの変更を試みた。スプレーヘッド部分の製造会社を変更したところ、増し締め機との相性が悪く、閉まりきらずに液漏れを起こした。

スプレーヘッドの形状が違うため、増し締め機に掛けたところ、回転するものが見られた。回転したものは締め付けトルクが弱い傾向が見られ、液漏れを起こすものが多く発見された。このため、検査員を増し締め機に付けて、全数確認を行った。

不定期に発生するため、特性要因図を用い、5Mではなく、特性要因を抽出し分析した。

トルク不足の原因が増し締め機のチャック部品の形状にあるとの推定により、部品を再設計し、変更管理を行った。これにより回転するものがなくなり、締め付けトルクも安定し、液漏れ事例を解消した。



リスク評価シート

対象：口内噴射式殺菌剤 目的：締め付けトルクの確保											部署名：〇〇部△△課					
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
1	調剤/充填	充填不良による液の付着	液漏れ	充填時の液だれ	外観目視検査	2	2	2	8	II						
2	スプレーキャップ装着/増し締め	他製品への汚染	液漏れ	トルク不足	なし	3	3	2	18	III	部品作成交換	3	1	2	6	II
3	スプレーキャップ装着/目視検査	他製品への汚染	液漏れ	トルク不足	全数目視検査 本体ごと回転した製品の排除	3	3	2	18	III	3 ロットのバリデーション後に工程削除	3	1	2	6	II
4	包装/外観目視検査	充填量の過不足液の付着	液漏れ	充填不良	検査灯の光量測定	2	2	2	8	II						
5	包装/オーバーキャップ	充填不良による液の付着	液漏れ	充填時の液だれ	キャップ装着時の目視	2	2	2	8	II						
6	包装/装函	オーバーキャップ装着不良	液漏れ	オーバーキャップ装着不良による液漏れ	装函時に確認	2	2	2	8	II						

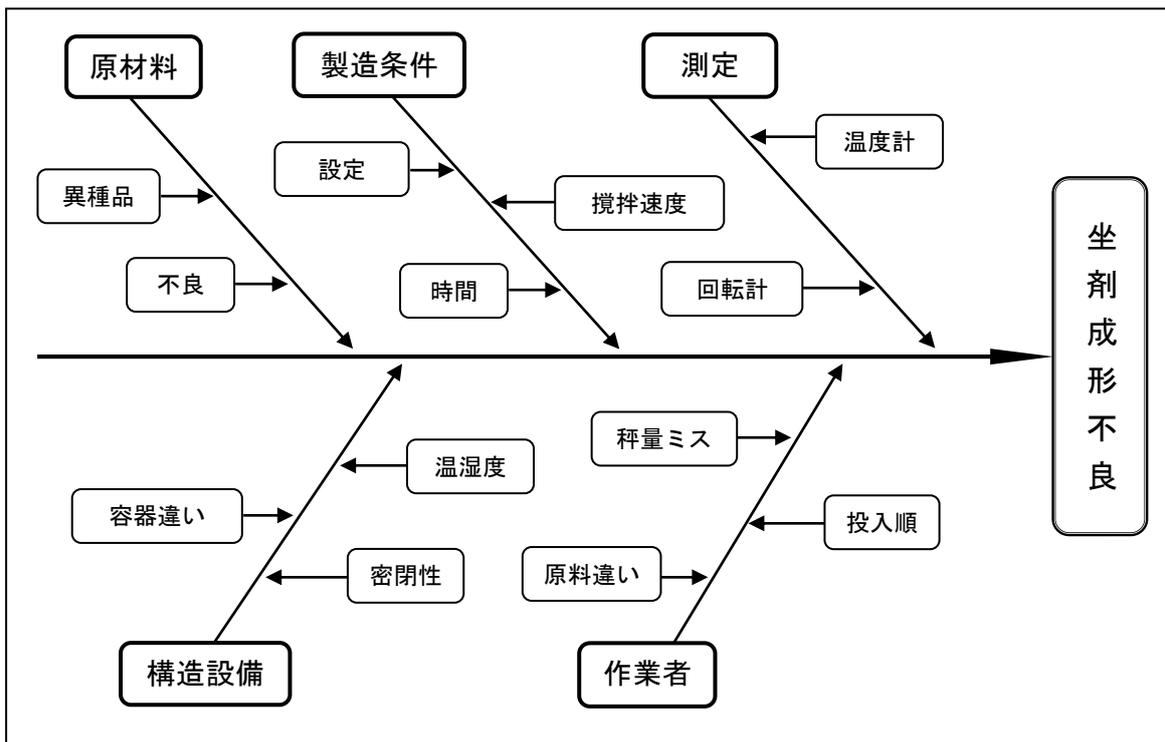
【事例 7】 坐剤成形不良

逸脱連絡として「坐剤が固まらない」と連絡があり、その調査のため成形に影響を及ぼすと考えられる要因についてリスクアセスメントを実施した。

特性要因図を用いて要因を、構造設備（製造設備）、方法・手順（製造条件）、原材料、作業員及び測定（測定）の 5 要素に分けて抽出し、FMEA により各要因に考えうるリスクシナリオを想定した。

評価基準Ⅲ以上の項目について、対策及びリスク再分析・再評価を行った結果、原材料の一つが、受入規格に適合しているが、グレード違いの物が入荷、使用したことにより坐剤成形不良が起きたことが判明した。

品質試験項目に現れない特性により製剤特性に影響を与えることが判明したため、すべての原料について原料仕様書に自社納入グレードの特性値、販売名及びロット付番方法を追加し、自社受入時にも表示と試験成績書（CoA）のチェック項目として担当者への教育訓練を行った。



リスク評価シート

対象：坐剤 目的：坐剤成形不良の原因を分析する										部署名：〇〇部△△課						
リスク特定					リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価					
番号	項 目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN		評価基準	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
1	原材料/ 異種品	担当者（自社及び他社）の手違いにより他グレード品が納入される	坐剤成形不良	グレードの違いによる影響を理解していない	試製時に提出された見積書の内容で発注	5	1	4	20	III	入荷する可能性のあるグレードの把握及び担当者への教育訓練	5	1	2	10	III
2	原材料/ 異種品	入手難により賦形剤を違うメーカー品に変更した	坐剤成形不良	公的規格に現れないメーカーによる違いを理解していない	賦形剤は事前のユーステストを行っていない	5	3	1	15	III	賦形剤の変更前にユーステストを実施し評価する	5	1	1	5	II
3	原材料/ 不良	参考規格の項目の値が通常と違う結果の原料が入荷	坐剤成形不良	グレード別にメーカーが設定した項目であり、その影響が品質影響を及ぼすことを想定していなかった	CoA と受入試験結果を元に許可している	5	1	3	15	III	メーカーより当該試験項目の結果がバラついている原料を入手し、新たに規格を設定メーカーとの取り決めと受入試験項目に追加	5	1	1	5	II
4	原材料/ 不良	輸送中に変質した	坐剤成形不良	入荷ロットの一部が輸送中の事故（衝撃、水濡れ等）により変質していた	ロットの一部よりサンプリングし、試験している	5	3	3	45	IV	個装ごとの外観チェックの強化、サンプリング方法の見直し	5	3	2	30	III
5	原材料/ 不良	保管中に変質した	坐剤成形不良	開封した原料の保管方法、期限を設定していない	未開封品と同様な管理としていた	5	2	3	30	III	開封品の保管方法等を手順化した	5	2	2	20	III
6	構造設備/ 温湿度	現場の温湿度が衛生管理の規格から外れていた	坐剤成形不良	秤量時等容器外での影響を把握していない	決められた時間に環境モニタリングを行っている	3	1	3	9	III	作業時に改めて確認するようにした	3	1	1	3	I
7	構造設備/ 容器違い	指示外の容器（釜）を使用した	坐剤成形不良	機構、余地による影響を把握していない	指図書通りに製造し、記録を付ける	4	1	1	4	I	指示通りに行うよう教育訓練し、複数でのチェックを行う					

リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される 欠陥モード	予想される 欠陥の影響	潜在的な原因	現行の コントロール	重大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準		重大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準
8	製造条件/ 設定	指示書を見ずに記憶により設定していた	坐剤成形不良	類似製品が多く、稀に設定が異なる製品があることを認識していなかった	指図書通りに製造し、記録を付ける	4	2	3	24	III	再度、教育訓練を行い、ダブルチェックを行う	4	1	2	8	II
9	製造条件/ 設定	類似製品の指図書を発行	坐剤成形不良	名称が似ている製品がある	口頭で類似名称への注意を行っている	5	2	2	20	III	コード管理やバーコードなど名称以外での管理方法に変更	5	1	1	5	II
10	製造条件/ 設定	改定前の製造指図書を発行	坐剤成形不良	文書管理が徹底していない	一部の責任者に連絡し、その下への連絡は部署に任せている	5	2	3	30	III	関係部署全員への周知を徹底し、受領確認も行う	5	2	1	10	III
11	製造条件/ 攪拌速度	ダイヤルが緩くなり、時間と共に攪拌速度が変化していた	坐剤成形不良	コンパネへの接触等予期せぬ挙動が起こる可能性を認識していなかった	定期的に設定値、指示値を確認記録している	4	2	3	24	III	故障情報を蓄積し、点検項目、時期を設定する	4	2	1	8	II
12	製造条件/ 時間	タイマーの故障により途中で止まる	坐剤成形不良	他の作業をしていて、短縮していることに気付かない	他の作業中も機械の挙動に注意している	5	2	3	30	III	停止時に音が鳴るようにした	5	2	1	10	II
13	作業員/ 原料違い	類似名称、基本処方 の原料を使用していた	坐剤成形不良	ルーチンワークになっていた	指図書通りに製造し、記録を付ける	5	2	2	20	III	間違いやすい処方に印を付ける	5	1	1	5	II
14	作業員/ 投入順	指示書を守らず、手近な物より投入していた	坐剤成形不良	投入する順番により品質に影響する可能性があることを認識していなかった	指図書通りに製造し、記録を付ける	5	2	4	40	IV	教育訓練を行い、作業の意味を再確認させる	5	1	1	5	II

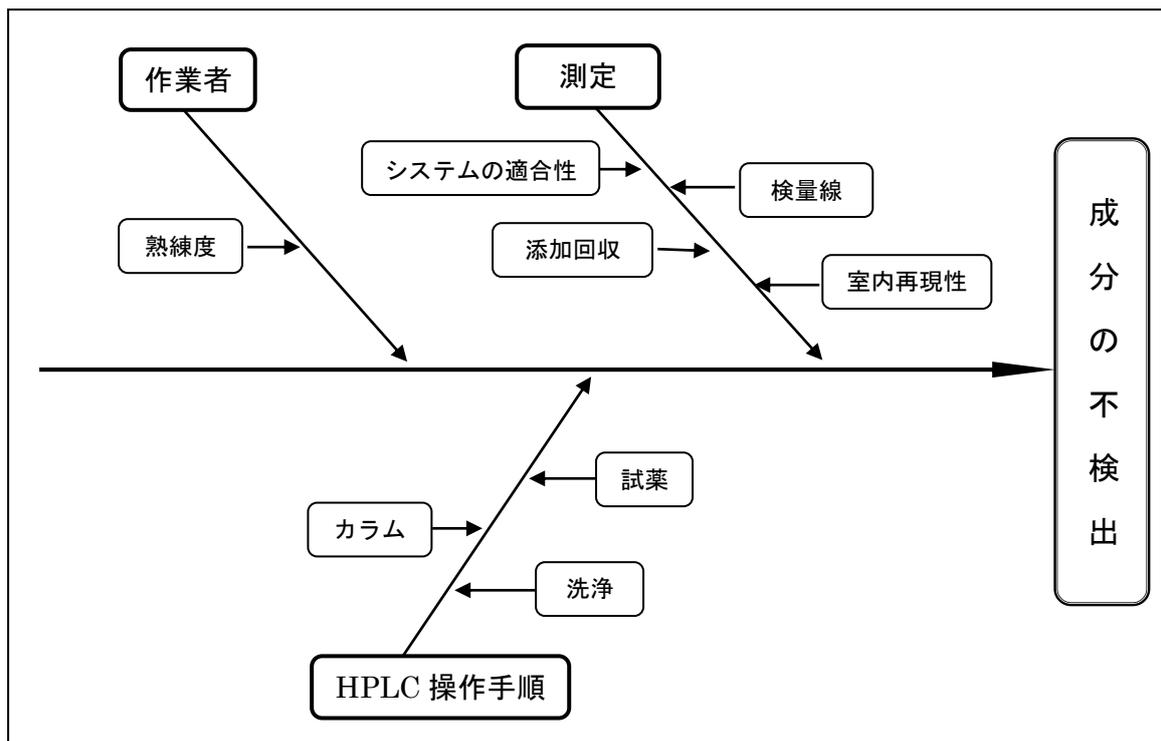
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される 欠陥モード	予想される 欠陥の影響	潜在的な原因	現行の コントロール	重大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準		重大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準
15	作業者/ 秤量ミス	風袋カット忘れ、 指図書の確認忘れ	坐剤成形不良	指図書通りに作業 していない	ダブルチェック及 び教育訓練	5	2	2	20	III	責任者による製造時の 秤量記録の確認をレシ ートの印字内容を見て 確認する	5	2	1	10	III
16	測定/ 温度計	機器付属の温度計 の狂いにより、設 定温度になってい なかった	坐剤成形不良	反応が十分に行わ れない	定期的なキャリブ レーション	4	2	2	16	III	校正済み温度計での機 器内温度確認を点検項 目に追加する	4	2	1	8	II
17	測定/ 回転計	機器付属の回転計 が故障し、要求さ れる回転速度が得 られなかった	坐剤成形不良	攪拌の過不足	定期的なキャリブ レーション	4	2	2	16	III	作業中にハンディータ コメーターでの確認を 追加する	4	2	1	8	II

【事例 8】成分の不検出

過去の試験トラブルをモデル事例として、現行の運用の妥当性を評価するためリスク評価を実施した。事例の設定は以下の通りである。

自社で設定したビタミン含有保健薬の HPLC 法による定量を外部で実施したところ、チアミン塩化物塩酸塩が検出されなかったため、自社のカラムを持ち込み、再度試験を行った結果、同様に検出されなかった。そこで、そのカラムを自社に持ちかえり試験を実施したが、同様に検出されなかった。

原因を調査するため、特性要因図を用いリスク評価シートにより分析した。チアミン塩化物塩酸塩は、移動相にラウリル硫酸ナトリウムを添加すると、カラムに吸着されることが周知されているため、外部で実施した分析の直前にラウリル硫酸ナトリウムが使用されていたかを調査したところ、使用されていた。以上のことから、HPLC 装置の洗浄不良によりコンタミが発生し、今回の事象が起こったと判定した。



リスク評価シート

対象：成分の不検出 目的：不検出の原因追究											部署名：〇〇部△△課					
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
1	作業者/ 熟練度	操作ミス	成分の不検出	理解不足	教育訓練	3	2	2	12	III	試験指図書及び記録の改訂、再教育	3	1	1	3	I
2	HPLC 操作手順/ 洗浄	HPLC への不純物の吸着	成分の不検出	洗浄不足	HPLC の使用記録書の確認	3	2	2	12	III	洗浄方法を規定する	3	1	2	6	II
3	HPLC 操作手順/ カラム	分離不良	成分の不検出	カラムの劣化	使用時間・理論段数の確認	3	2	2	12	III	システム性能の確認	3	2	1	6	II
4	HPLC 操作手順/ 試薬	不純物の生成	成分の不検出	試薬の劣化	使用期限の確認・保管温度管理	3	1	2	6	II						
5	測定/ システムの適合性	システムの不適合	成分の不検出	カラムの劣化・装置の故障	試験前確認 システム性能の確認	3	1	1	3	I						
6	測定/ 検量線	—	成分の不検出	—	分析バリデーションで確認済	1	0	1	0	I						
7	測定/ 添加回収	—	成分の不検出	—	分析バリデーションで確認済	1	0	1	0	I						
8	測定/ 室内再現性	—	成分の不検出	—	分析バリデーションで確認済	1	0	1	0	I						

【事例 9】適正な原料確保

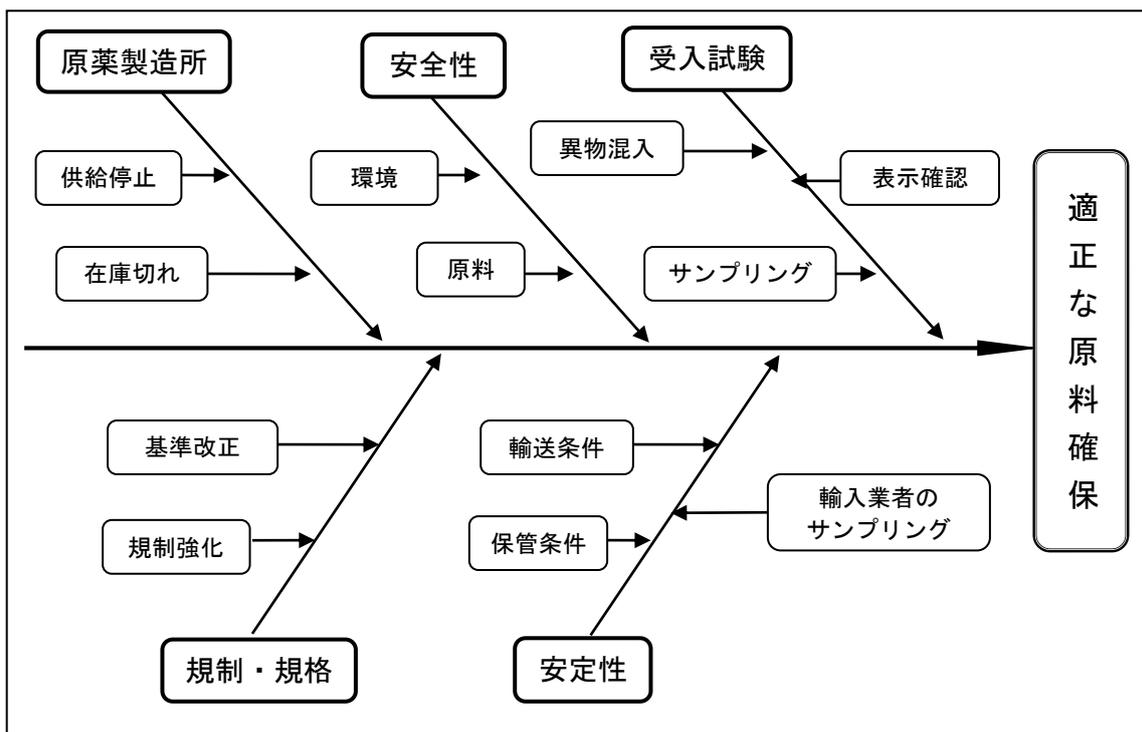
自社の製造管理、品質管理及び衛生管理については、社内では対応可能であるが、出発物質である原料等の品質確保については社内だけでの対応では限界があり、また原料の確保先が海外に拡がり、国内の商習慣だけでは対応できなくなっている。

原料の基準についても PIC/S や FDA など国内基準だけでなく、国際的な基準への対応も求められている。一例として、原薬の製造所に対する FDA の監査において Warning Letter が発出され、その製造所の原料（対象原料でなくとも）を使用していた製造販売業者が、その対応方針について行政から説明を求められた。他にも、最新の知見や安全性の観点より、残留溶媒やタルク中のアスベストの表示等法定表示事項の変更が公布され、経過措置期間中に対応しなければならない事例もあった。この場合、製造所により対応時期が異なるため、受入時の CoA、表示事項の確認時に変更を見逃し、試験項目を満たさない原料に対して使用許可を与えてしまうことも考えられる。

量の確保についても、環境問題（中国の PM2.5 対策により製造休止）、製造所の災害（地震、火災など）により一時的に原料確保が困難になったこともあった。

輸送時、保管場所（製造業許可を有する施設以外にも荷受け・配送業者の倉庫など）における安定性、安全性の確保、異物や偽薬の混入など GDP への対応も必要となってきた。

以上のように適正な原料を確保するためにリスク管理をする必要があると考えられたため、本事例を選択した。なお、特性要因図は、本来ならば 5M で行うべきであるが、製造所ではないため、独自の要因を設定した。



リスク評価シート

対象：適正な原料確保 目的：安全、安定した原料を確保する											部署名：〇〇部△△課					
リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される 欠陥モード	予想される 欠陥の影響	潜在的な原因	現行の コントロール	重 大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準		重 大 性	発 生 確 率	検 出 性	R P N	評 価 基 準
1	原薬製造所/ 供給停止	経営判断による製 造中止	原料確保が困難と なる	需要と供給の関係 で製造をやめてしま う	複数ルートでの確 保、供給者責任を 求め猶予期間の延 長を要求	4	3	1	12	III	予め、複数業者の原料 が使用できるようユー ズテスト等を行う	4	3	1	12	III
2	原薬製造所/ 供給停止	事故（火災、天災 など）による操業 停止	原料確保が困難と なる	再開までの目途が たたず、製造予定 が立てられない	複数ルート、在庫 の積み増し	1	3	1	3	I						
3	原薬製造所/ 供給停止	規制当局による操 業停止	原料確保が困難と なる	状況により既存製 品への影響も考え られる	複数ルート構築	5	3	1	15	III	供給者管理の強化	5	2	1	10	III
4	原薬製造所/ 在庫切れ	ロットアウトによ る在庫切れ	原料確保が困難と なる	注文生産のため、 必要量のみ生産し ている	自社で在庫を数ヶ 月分確保している	4	3	1	12	III	生産サイクルに合わせ て在庫を積み増す	4	2	1	8	II
5	原薬製造所/ 在庫切れ	製品の製造量の増 加	原料確保が困難と なる	営業見通しが外れ た	前年あるいは類似 製品の需要により 予測してきた	4	3	1	12	III	業界動向を注視し、特 別な原料の場合は在庫 を積み増す	4	2	1	8	II
6	規制・規格/ 規制強化	環境問題、資源確 保のため、生産量 が落ちる	原料確保が困難と なる	国策により資源の 輸出を制限する	他のルートを探す	4	3	1	12	III	生薬等で原料そのもの ではなく、エキス化し たものを購入する	4	3	1	12	III
7	規制・規格/ 規制強化	労働環境の規制強 化の対応のため製 造が遅れる	原料確保が困難と なる	国により労働衛生 に対する対応が違 う	複数ルート確保	3	3	1	9	III	在庫の積み増し	3	3	1	9	III

番号	項目	リスク特定				リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
		予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
8	規制・規格/基準改正	環境基準、残留溶媒、有害試薬の規制が追加された	原料確保が困難となる	最新の知見により変更になる	経過措置期間内に対処法を検討している	4	3	1	12	III	対応検討段階での情報収集を行い、業界としての対応を自社の手順書に反映させると共に原薬製造業者との取り決めを改訂	4	3	1	12	III
9	安定性/環境	製造所のライフラインが基準を満たさなくなった	原料確保が困難となる	空気、水の汚染や排出基準の厳格化	基準を満たすように構造設備の改造を要求する	5	2	1	10	III	対応を求めると共に他の製造業者品を使用	5	1	1	5	II
10	安定性/原料	出発原料に異物混入する	原料確保が困難となる	出発原料業者が不適切な原料を用いて製造	製造業者へ定期的な確認を行っている	5	2	4	40	IV	製造業者への査察強化	5	2	2	20	III
11	安定性/保管条件	製品の保管場所、保管方法の変更	原料確保が困難となる	外国の基準に従い、封の方法を変更	国内で認められている封を使用するよう要求	4	3	1	12	III	封が変更になった影響を調査し、通関後、国内製造業者が本邦の基準を満たす封を新たに施す	4	3	1	12	III
12	安定性/輸入業者のサンプリング	先行サンプルでの試験が認められない場合、現物での試験を国内で行う必要がある	原料確保が困難となる	製造業者の封と異なる条件の物が発生する	サンプリング包装が分かるようにしてもらい、合格後最初に使用する	5	4	3	60	IV	輸入業者へ実地での立ち入り調査を行い、サンプリングした容器への対応を確認すると共に品質への影響を調査	5	3	2	30	III
13	安定性/輸入業者のサンプリング	サンプリング環境が基準を満たしていなかった	原料確保が困難となる	表示、保管のみを想定し、サンプリングを考えていなかった	輸入業者の管理に任せていた	5	5	4	100	IV	開封など品質に影響のある工程を担当する製造所への実地監査を行い、基準を満たすサンプリング室での作業実施を確認	5	1	4	20	III
14	安定性/輸送条件	医薬品製造業以外での保管や輸送中の環境が把握できない	原料確保が困難となる	通関手続き時や配送業者の倉庫、車の環境が苛酷になっている可能性がある	医薬品製造業以外の場所での待ち時間を極力減らしてもらう	4	3	3	36	IV	影響のある場所を特定するためにモニタリングを実施	4	2	2	16	III

リスク特定						リスク分析・評価					対 策	リスク再分析・再評価				
番号	項 目	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	潜在的な原因	現行のコントロール	重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準		重大性	発生確率	検出性	RPN	評価基準
15	安定性/ 輸送条件	複数国に渡る等、 ルートが複雑	原料確保が困難となる	多国籍企業のため、 製造と保管、 配送の国が違う	特になし	4	3	3	36	IV	すべてのルートを把握し、 メーカー、中間業者を含めた すべての製造業者の情報収集、 対策を実施	4	2	2	16	III
16	受入試験/ 異物混入	原料メーカーの充填機器や 容器の洗浄不十分により異物 が混入する	原料確保が困難となる	包装工程の洗浄が製造工程に 比べ緩いことがある	秤量時に目視し、 篩過工程を入れている	5	3	2	30	III	製造以外の包装、小分けに 使用する製造設備の管理状態を 調査	5	2	2	20	III
17	受入試験/ 表示確認	他原料他グレード、他基準品が 入荷する	原料確保が困難となる	外国の基準適合品や旧基準品の 入荷の可能性	基準改正、経過期間を 担当者へ周知している	3	3	2	18	III	受入担当者へ変更開始ロット 及び変更内容を周知し、 入荷時に品質管理部門の者も 実際に確認する	3	3	1	9	III
18	受入試験/ 表示確認	邦文表示の際の貼り間違い	原料確保が困難となる	邦文表示のみを確認していた	納入伝票と邦文表示の確認のみ	5	2	3	30	III	海外製造業者の表示内容も 確認する	5	1	1	5	II
19	受入試験/ サンプリング	メーカーの入れ間違い、 表示ミスが考えられる	原料確保が困難となる	個包装の中に他原料が 紛れ込んだ場合、検出できない	ロットの均一性を信頼し、 ルートn+1方式を適用	5	2	4	40	IV	原材料特性、供給者レベル を含めてサンプリング数を 決め、場合によって全個包装 検査を実施	5	2	2	20	III
20	受入試験/ サンプリング	サンプリング容器、秤の 交叉汚染	原料確保が困難となる	簡易洗浄では対応できない 性質の原料	すべて同様の簡易洗浄 方法を採用している	5	3	3	45	IV	原料の性質により洗浄方法、 ディスポーザブル器具を 採用	5	2	3	30	III

第3章 経営陣の関与について

(1) 目的

これまで、医薬品等製造はGMPで管理してきたが、近年のグローバル化の流れの中で複雑になり、従来のGMPだけでは品質を確保することが困難になってきたと言われている。そのため、医薬品の品質保証においては、経営陣の責任のもとでの医薬品品質システム（Pharmaceutical Quality System：PQS）の確保が求められるようになってきた。

日本では、平成22年2月19日に「ICH Q10 医薬品品質システム」が発出され、製薬企業のための実効的な医薬品品質システム（PQS）が広く知られるところとなった。そのなかで、医薬品のライフサイクル全期間を通じて経営陣の責任があることが示されている。しかし、当時は規制要件に対し付加的な部分の実施は、製薬企業の任意であった。その後、日本は平成26年7月1日にPIC/Sに加盟が認められたが、PIC/S GMPガイドラインにおいても、経営陣の責務が明確に規定されることが要件とされている。

このような背景のなか、医薬品業界においては経営陣の責任の重要性が増しているが、副作用の報告遅延や承認書と製造実態の相違等の法令遵守に問題のある事例が散見されているのが実情である。これは、経営陣の参画については各企業の自己責任に任されており、具体的な運用方法が明確にされていないことが問題の一つと思われた。また、これは岐阜県医薬品等GXP研究会会員企業の我々だけでなく、県内の企業様にとっても影響のある問題であると思われた。そのため、我々は以下の研究課題を実行し、経営陣の関与への認識を深めると共に今後の進め方の足掛かりとなることを目指した。

(2) 研究課題

- 1) 経営陣の関与に関する実態調査
- 2) 品質システムに関する手順書案の作成
- 3) マネジメントレビューの実施事例

(3) 参考・引用資料

- 1) 「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（薬食審査発 0219 第1号、薬食監麻発 0219 第1号、平成22年2月19日付）
- 2) PIC/S GMPガイドラインを活用する際の考え方について（平成24年2月1日付）
- 3) ISO9001：2015（2015年9月改訂）

(4) 研究結果

研究課題 1) 経営陣の関与に関する実態調査

まずは各社で取り組まれている医薬品品質システム及びマネジメントレビューについて、7社を対象としてアンケートを実施した。

①マネジメントレビューについての調査結果

以下は、アンケート結果の抜粋である。

Q1：貴社でのマネジメントレビューの実施状況を教えてください。

- ・ GMP 手順書の品質マニュアル内にマネジメントレビューに関する記載があり、年 1 回のマネジメントレビュー会を開催し、年次照査結果や当局からの指摘事項、自己点検の結果等に対するレビューを行っている。
毎月の幹部会議の中でも、苦情・回収・重大な逸脱等について報告する機会がある。定期的な GMP 委員会（年 1 回）実施。
経営者を含め、各部門の責任者から、変更管理、逸脱管理、教育訓練、バリデーション、外部による GMP 適合性調査の内容等の報告・説明を実施し、報告書を作成している。
- ・ 書類による経営陣への報告。
バリデーション、製品品質の照査、教育訓練等実施毎に報告書を作成し、内容を確認してもらっている。
ただし、お客様からの品質に関するクレームがあった場合については、随時実施し原因究明、改善策を検討している。
- ・ 経営者（位置づけ）の定義、経営者の責務については手順書にて規定してある。
- ・ 年 1 回の頻度で、製品品質照査、品質保証計画の進捗状況及びその他品質システムの運用状況を確認し、品質システムの適合性、妥当性及び有用性を見直しを行っている。結果から改善すべき課題を抽出し、対応方針や資源の活用について協議する。
- ・ 毎月 1 回、GMP 連絡会を開催しており、品質イベント（逸脱、変更、品質情報等）の情報共有や対応協議を行っている。
- ・ トップレビューは年 1 回実施。
前回のレビュー結果、苦情、不適合の是正・予防処置、監査指摘、法的要求事項、改善活動などの年間報告をする。以下の①～⑧について指示変更の有無を判定し、総合評価する。レビュー結果を全社員に周知。

①方針・目標、②組織、③新しい活動の導入、④システム有効性の改善、⑤実績の有効性の改善、⑥お客様の要求に合わせた製品の改善、⑦資源の必要性、⑧その他重要な改善

・定期報告は月 1 回実施、苦情、監査指摘事項、CAPA 進捗報告などを経営陣に報告している。

Q2：マネジメントレビューにおいて、貴社で問題と思っている点について教えてください。

- ・大きな問題はない
- ・マネジメントレビューがなされていても末端部にはその内容、必要性、重要性が伝わってこない。各製造所には経営者以下課長等の管理職もいるが、その教育については基準等何もない。ただ、手順が増えたかなと思っているのが現状。経営者の中での人材育成の位置づけが低いように思われる。
- ・手順書内には規定されているものの、実態としては形骸的なものになっている。
- ・医薬品品質システム体制を開始してまだ年数も浅い為、地盤が固まっていない。試行錯誤を繰り返している。
- ・平成 29 年 7 月 7 日「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」の発出で見直しが必要ではないかと思う。

その他

- ・手順はあるが、うまく運用ができていない。
- ・今のやり方があっているのか知りたい。
- ・経営陣を組織体制にうまく組み入れたい。
- ・変更管理、教育訓練等の報告をするが、経営陣からの指示が不明瞭である。
- ・マネジメントレビューはやってはいるが形式的になっている。
- ・経営陣の理解を得る手法に苦慮している。
- ・経営者にちゃんと伝わっているのかわからない。
- ・組織が大きすぎて、末端まで指示が浸透しない。

アンケート実態調査により、マネジメントレビューの頻度や手法は様々であるが、各社とも経営陣とのコミュニケーションツールがあり、文書化もされており、トップレビューもなされていることが分かった。一見問題なさげに思えるが、「運用方法があっているのか」、「自社の医薬品品質システムは現状の要求事項を満足しているのか」、「マネジメントレビューの儀式化」、「経営陣にどう自

覚させるか」等、自社システムへの悩み、問題意識を持っている会社が多いことも分かった。

②アンケート実態調査結果からの考察

アンケート実態調査結果を踏まえ、意見交換を行った。話をする中で、「ICHQ10ガイドラインにおける医薬品品質システムの要件を確認したい」、「各社の医薬品品質システムを構築する上、共通認識があると良い」、「経営陣の責務を文書に明記し、役割の確認、経営陣の自覚を促せるようなマニュアルがあると良い」等の意見が多かった。

これらの意見を淘汰した結果、医薬品品質システムについてベースとなるマニュアルを作成し、それを基に各社が自社に合った形で展開していけるといいのではないかということになり、まずは手順書モデルを作成するととした。

研究課題 2) 品質システムに関する手順書案の作成

×××× - ××

品質システムに関する手順書

〇〇株式会社 〇〇工場

役割	氏名	署名	日付
作成者 (改訂者)			年 月 日
レビュー			年 月 日
QA			年 月 日
承認			年 月 日

目次

1. 目的
2. 適用の範囲
3. 用語の定義
4. 品質システムにおける社内コミュニケーション体制
5. 責任及び権限
 - 5.1 上級経営陣
 - 5.2 経営陣
 - 5.3 総括製造販売責任者、製造管理者
 - 5.4 品質保証部門
6. 品質方針
7. 品質目標及び品質計画
8. 外部委託業者及び購入原材料の管理
9. マネジメントレビュー
 - 9.1 マネジメントレビューの実施体制
 - 9.2 マネジメントレビューの開催時期及び概要
 - 9.3 マネジメントレビューのインプット情報
 - 9.4 マネジメントレビューの記録
 - 9.5 マネジメントレビューの結果のアウトプット
10. 資源管理
11. 関連記録の保管

【添付資料】

- 別紙(1) ○○株式会社○○工場における品質方針
- 別紙(2) マネジメントレビュー実施記録（様式例）

1. 目的

本手順書は、「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成 22 年 2 月 19 日付け 薬食審査発 0219 第 1 号／薬食監麻発 0219 第 1 号）に基づき、〇〇株式会社〇〇工場における医薬品品質システムを定め、顧客及び適用される法令等の要求を満たす品質の医薬品の恒常的な製造及び提供を保証することを目的に定める。

2. 適用の範囲

〇〇株式会社〇〇工場における医薬品の原薬、製剤の開発及び製造を支持するシステムについて、製品のライフサイクル全期間にわたり適用する。

製品ライフサイクルは新規製品及び既存製品に関する以下の技術的活動を含む。

(1) 医薬品開発

- ・ 原薬の開発
- ・ 処方開発
- ・ 治験薬の製造
- ・ 薬物送達系の開発（関連する場合）
- ・ 製造プロセスの開発及びスケールアップ
- ・ 分析法の開発

(2) 技術移転

- ・ 開発から製造への期間における新規製品の技術移転
- ・ 市販品についての製造所内及び試験室内又は製造所間及び試験室間の技術移転
- ・ 既存製品の新たな分析法の技術移転
- ・ 既存製品の製造プロセスの変更に伴う技術移転

(3) 商業生産

- ・ 原材料等の調達及び管理
- ・ 施設、ユーティリティ及び装置の提供
- ・ 生産（包装及び表示を含む）
- ・ 品質管理及び品質保証
- ・ 合格判定
- ・ 保管
- ・ 出荷配送（卸の活動を除く）

(4) 製品の終結

- ・ 文書の保管
- ・ サンプルの保管
- ・ 製品の継続的な評価及び報告

3. 用語の定義

- (1) 医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System (PQS))
品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステム。
- (2) 上級経営陣 (Senior Management)
企業又は製造サイト (工場) に対して、その企業又は製造サイトの資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人 (々)。社長、代表取締役等が挙げられる。
- (3) 経営陣 (Management)
上級経営陣の決定に基づき、その企業又は製造サイトの資源を投入する責任と権限を持ち、指揮し、及び管理する人 (々)。
- (4) 品質方針 (Quality Policy)
上級経営陣より正式に表明された、品質に関する組織の全体的な意図及び方向。
- (5) 品質目標 (Quality Objectives)
品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段。
- (6) 品質計画 (Quality Planning)
品質目標を設定すること並びにその品質目標を達成するために必要な、運用上のプロセス及び関連する資源を規定することに焦点を合わせた品質マネジメントの一部。
- (7) 是正措置 (Corrective Action)
検知された不適合又は他の望ましくない状況の原因を除去する措置。再発を防止するために講じられる。
- (8) 予防措置 (Preventive Action)
起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置。発生を防止するために講じられる。
- (9) 業績評価指数 (PI : Performance Indicator)
組織、プロセス又はシステムの稼働性能を示すために、品質目標の定量化に用いられる測定可能な値で、ある地域では「性能測定基準 (Performance metrics)」と呼ばれる。

4. 品質システムにおける社内コミュニケーション体制

品質システムを継続的に運用し、品質目標を達成し、品質方針を実現するためには、社内のコミュニケーションを推進し、品質に関わる情報を適時的確に共有することが重要である。

このため、以下図 1 に品質システムにおける社内のコミュニケーション体制を示す。

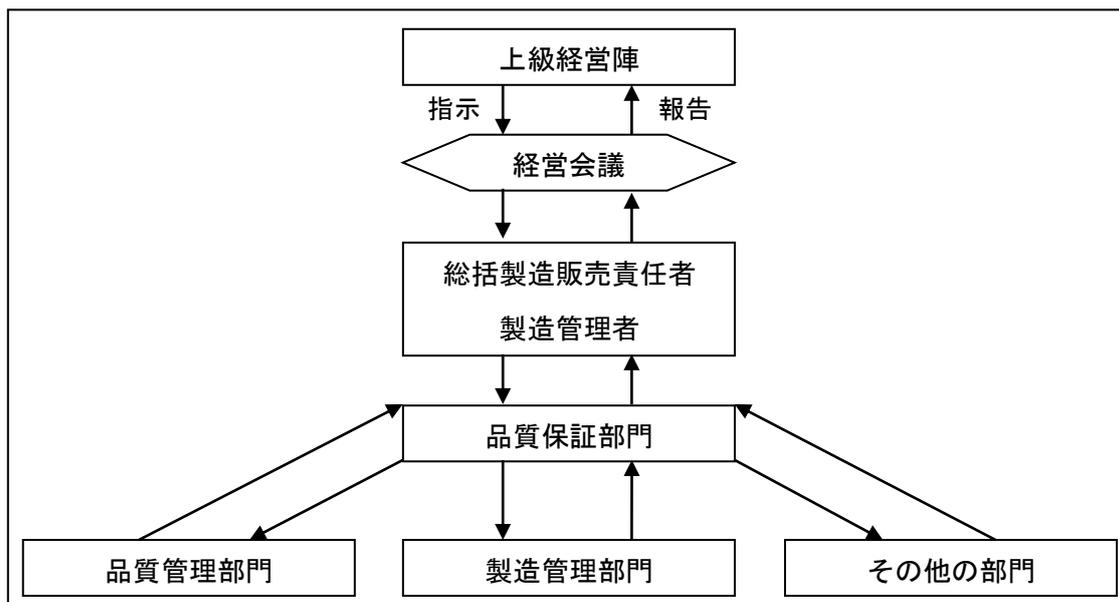


図1 品質システムにおける社内コミュニケーション体制

5. 責任及び権限

5.1 上級経営陣

本手順書に定める品質システムにおける最高責任者として、製品ライフサイクルを通しての品質システムの構築、実効性のある運用、定期的なレビュー及び継続的な改善に対して積極的に関与する。その上で、品質システムの運用を通じて、製品の品質に対して最終的な責任を有する。

5.2 経営陣

上級経営陣の決定に基づき、以下を実行する

- (1) 法令・規則及び顧客の要求を満たすことの重要性を組織内に周知する。
- (2) 「品質方針」を設定する。
- (3) 「品質目標」の規定、伝達を確実にする。
- (4) 「マネジメントレビュー」を実施する。
- (5) 継続的改善を推奨すること。
- (6) 品質システムに関連する全ての組織の個人及び組織全体の役割、責任、権限及び相互関係を規定する。また、これらの規定が組織の全階層に伝達され、理解されるようにする。
- (7) 「経営資源」(人的資源、設備・機器等の物的資源、財政的資源)が使用できることを確実にする。
- (8) 外部委託業者及び購入原材料の管理に対しても責任を持つ。

5.3 総括製造販売責任者、製造管理者

- (1) 「品質方針」に従い、品質保証部門とともに年度毎に「品質目標」を設定する。
- (2) 品質保証部門に、「品質目標」を達成するための「品質計画」を策定させるとともに、各部門と連携し実行させる。

5.4 品質保証部門

- (1) 品質保証部門として、品質システムを設計・構築・管理する。
- (2) 総括製造販売責任者、製造管理者とともに、「品質方針」に従い年度毎に「品質目標」を設定する。
- (3) 「品質目標」を達成するための「品質計画」を策定し、総括製造販売責任者、製造管理者及び上級経営陣へ報告する。また、各部門と連携し「品質保証計画」を実行する。
- (4) 品質システムの運用状況について、マネジメントレビューに必要な結果を取り纏め、マネジメントレビューを開催する。なお、レビューに必要な結果については、是正措置及び予防措置（CAPA）の危害の原因及び要因の特定情報を提供する。

6. 品質方針

「品質方針」は、〇〇株式会社〇〇工場の品質に関する考え方及び方向性を示すものであり、上級経営陣が別途設定する。

上級経営陣は、設定した品質方針を全ての従業員に伝達し理解させる。また、マネジメントレビュー等の結果により、必要に応じて見直しを行う。

なお、〇〇株式会社〇〇工場における品質方針を、本手順書の別紙(1)に示す。

7. 品質目標及び品質計画

総括製造販売責任者、製造管理者及び品質保証部門は、「品質方針」に従い、年度毎に実現態を意識した「品質目標」を設定する。また、品質保証部門は「品質目標」の実現に向けた「品質計画」を策定し、上級経営陣へ報告する。上級経営陣は、「品質目標」及び「品質計画」についてマネジメントレビューを行い、「品質目標」を達成できるよう管理する。

なお、「品質目標」については、社内外の環境変化、品質システムの改善の度合い等に応じ設定し、適宜見直す必要がある。

8. 外部委託業者及び購入原材料の管理

医薬品品質システムにおいては、製品品質を保証するため、外部委託業者及び購入原材料の品質に対しても責任を持たなければならない。

そのため、上級経営陣は、これらの管理、監督及びレビューが適切に実施されることに対し最終的な責任を負う。

これらのプロセスは品質リスクマネジメントを取り入れ、以下のことを含まなければならない。

- (1) 外部委託の運用又は原材料供給者の決定に先立ち、相手方の業務を遂行する適正及び能力又は規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適正及び能力についても審査すること（例えば、監査、原材料の評価及び適確性確認）。
- (2) 関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること。
- (3) 受託者の業務遂行能力又は供給された原材料の品質をモニタリングし、レビューすること。また、改善が必要な事項を特定し、改善させること。
- (4) 入荷した原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実にするためにモニタリングを実施すること。

9. マネジメントレビュー

9.1 マネジメントレビューの実施体制

〇〇株式会社〇〇工場におけるマネジメントレビュー実施体制は、以下の出席者で構成する会議体を基本とする。

- ・ 上級経営陣（社長、代表取締役等）
- ・ 経営陣（取締役等）
- ・ 総括製造販売責任者、製造管理者
- ・ 品質保証部門長
- ・ 製造管理部門長
- ・ 品質管理部門長
- ・ その他関連する部門の長
- ・ 品質保証部門の担当者（事務局）

9.2 マネジメントレビューの開催時期及び概要

(1) 定期的なマネジメントレビュー

製品ライフサイクルを通して、「9.3」の情報について、年度を総括した目標達成評価及び次年度の品質目標の設定等に係るマネジメントレビューを少なくとも年1回以上開催する。

(2) 臨時マネジメントレビュー

製品の開発状況、技術移転の状況、及び重大な是正措置・予防措置並び

に変更については、随時マネジメントレビューを開催する。

9.3 マネジメントレビューのインプット情報

以下の情報について、マネジメントレビューを実施する。

品質保証部門は、以下の情報について適切に整理された形で上級経営陣に提出する必要がある。業績評価指数（PI：Performance Indicator）、リスク評価結果、重要課題を特定して報告する。

- (1) 監査の結果（外部からの監査、内部監査、外部への監査）
- (2) 苦情等の発生状況
- (3) 製品の開発状況
- (4) 技術移転の状況
- (5) 製品品質照査の結果
- (6) 是正措置及び予防措置の状況
- (7) 品質リスクマネジメントの結果
- (8) 以前のマネジメントレビューの結果に対するフォローアップ
- (9) 品質システムに影響を及ぼす可能性のある変更
- (10) 資源管理状況
- (11) 改善のための提案
- (12) 新しい、あるいは改定された薬事に関する法令の規定

9.4 マネジメントレビューの記録

品質保証部門は、マネジメントレビューの記録として「マネジメントレビュー記録」を作成し、上級経営陣の承認を得る。

9.5 マネジメントレビューの結果のアウトプット

マネジメントレビューの結果については、「マネジメントレビュー記録」の承認後、品質保証部門を通じて各部門長へ展開し、各部門長は所属員に対し情報共有を行う。

また、マネジメントレビューの結果、改善が必要と判断された事項については、CAPA 管理手順書等に従い対応を推進する。

10. 資源管理

上級経営陣は、「品質目標」を達成するために必要な経営資源（人的資源、設備・機器等の物的資源、財政的資源）を直接的又は間接的な権限を以って提供する。

11. 関連記録の保管

本手順書に関連する記録類の保管は、文書管理規定に従う。

〇〇株式会社〇〇工場における品質方針

★ここに記載★

マネジメントレビュー記録（参考）

作成日		作成者	
実施日時		実施場所	
出席者			
1. 議事内容			
1) 監査の結果（外部からの監査、内部監査、外部への監査）			
報告内容			
決定事項			
2) 苦情等の発生状況			
報告内容			
決定事項			
3) 製品の開発状況			
報告内容			
決定事項			
4) 技術移転の状況			
報告内容			
決定事項			
5) 製品品質照査の結果			
報告内容			
決定事項			
6) 是正措置及び予防措置の状況			
報告内容			
決定事項			
7) 品質リスクマネジメントの結果			
報告内容			
決定事項			
8) 以前のマネジメントレビューの結果に対するフォローアップ			
報告内容			
決定事項			
9) 品質システムに影響を及ぼす可能性のある変更			
報告内容			
決定事項			

10) 資源管理状態	
報告内容	
決定事項	
11) 改善のための提案	
報告内容	
決定事項	
12) 新しい、あるいは改定された薬事に関する法令の規定	
報告内容	
決定事項	
2. 品質システムの有効性についての上級経営陣の判断	
3. 必要とする処置（改善、資源の必要性）	

承認日	年 月 日	承認者	(上級経営陣)	㊟
-----	-------	-----	---------	---

研究課題 3) マネジメントレビューの実施事例

「研究課題 2) 品質システムに関する手順書案の作成」にて作成した手順モデルに基づき、仮想製薬企業である〇〇株式会社〇〇工場における定期的なマネジメントレビューの実施事例を作成した。次頁より、本実施事例に係る各報告事項及びマネジメントレビュー記録を示す。

(1) 実施事例の設定

(ア) 出席者

- ・ 上級経営陣：代表取締役社長、専務執行役員
- ・ 経営陣：取締役 5 名
- ・ 総括製造販売責任者
- ・ 製造管理者
- ・ 品質保証部門長（品質保証責任者）
- ・ 製造管理部門長
- ・ 品質管理部門長
- ・ 技術部門長
- ・ 企画部門長
- ・ 品質保証部門担当者（事務局）

(イ) インプット情報

- ・ 監査の結果（外部からの監査、内部監査、外部への監査）
- ・ 苦情等の発生状況
- ・ 製品の開発状況
- ・ 技術移転の状況
- ・ 製品品質照査の結果（原薬）
- ・ 製品品質照査の結果（製品）
- ・ 是正措置及び予防措置の状況
- ・ 品質リスクマネジメントの結果
- ・ 以前のマネジメントレビューの結果に対するフォローアップ
- ・ 品質システムに影響を及ぼす可能性のある変更
- ・ 資源管理状況
- ・ 改善のための提案
- ・ 新しい、あるいは改定された薬事に関する法令の規定

(2) 留意事項

- (ア) 本実施事例に示される事象、数値、対応等の例は、項目ごとに個別の例として示されたものであり、別の項目との間において一貫性、関連性が必ずしも確保されていない場合がある。
- (イ) 本実施事例に示された対応等の例の中には、法令への適合の観点から必ずしも適切とはいえないものも含まれている可能性があることを留意すること。
- (ウ) 本実施事例に示された事象等は架空のものであり、実在するものを暗示するものではない。

報告事項① 監査の結果

(1) 報告内容

※監査の詳細については各監査報告書を参照する

①外部からの監査

○年○月○日 ○○製薬株式会社（○○錠受託製造にあたっての監査）

結果：適合

指摘事項：中程度 1 件（逸脱処理、是正対応済み）

製品分析用の HPLC が故障し代替機を使用して製品を分析・出荷していたが、代替機での分析バリデーションが行われていなかった。既に代替機は返却されており、もとの機器で再度分析を行いデータに問題がないことを確認した。

逸脱処理を行い、是正処置として代替機使用時の手順書を作成した。

（詳細は逸脱報告書××-×××、是正処置報告書○○-○○○に記載）

軽度 4 件（是正対応済み）

②内部監査

○年△月×日 定期内部監査

結果：適合

指摘事項：軽度 2 件（是正対応済み）

推奨 2 件（1 件対応済み）

（未対応：包装ラインへのカバーの取り付け）

③外部への監査

○年×月×日 △△薬品◇◇工場（○○錠に使用する原料の製造所）

内容：実地監査

結果：適合

改善要望事項：軽度 2 件（是正確認済み）

(2) 決定事項

指摘事項はすべて対応済であることを確認した。

①外部からの監査

中程度として指摘された事項について、作成された手順書が周知され適切に運用されていることを確認する。

②内部監査

推奨事項として指摘され、未対応であった包装ラインへのカバーの取り付けを行うこととする。

③外部への監査

今後も購入元に対しては実地や書面で定期的な監査を行う。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

包装ラインにカバーを取り付ける予算を計上する。

報告事項② 苦情等の発生状況

(1) 報告内容

前年度：製品受領者から苦情発生総件数 25 件

内訳：対応処理済み：10 件

未処理：包装形態（袋）に係る苦情 15 件

未処理内訳：①包装の開封困難 7 件

②包装の部分的破れ 5 件

③開封後にごみが出る 3 件

(2) 決定事項

苦情発生件数の半数以上が包装形態（袋）に関する苦情であり、包装形態をほぼ変えずにできること、既製品の導入が可能なことから、以下のような袋形態とする（ただし、③の優先順位は低い）。

①開封しやすい

②破れにくい（現行より厚地など）

③開封後上部切り離し不要

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

現行品の袋以上の品質の確認（厚み等袋の品質、使用前の密閉状況、開封後の開閉状況）。

自動包装機器への対応状況の確認（機器変更要不要等）。

教育訓練の実施（製造、品質部門はリスクアセスメント手順書により評価）。

現行品との価格比較。現行品の在庫状況、新規資材導入時期の明確化。

導入時期が決定後は、各販売所への使用説明。

報告事項③ 製品の開発状況

(1) 報告内容

①新規品の開発状況

- ・新規化合物 A：開発段階フェーズ 1
- ・新規化合物 B：開発段階フェーズ 3
→□□社との共同開発品である。

②既存品の効能追加

- ・製品 A：◎◎年△月●日に一変承認取得
- ・製品 B：開発段階フェーズ 3
→臨床データの追加収集が必要。

(2) 決定事項

製品 B の効能追加については、早期の承認取得を目指し追加データの収集に速やかに着手する。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

製品 B の効能追加については、追加データ収集に係る費用等を早期に計上し、経営会議に諮ること。

報告事項④ 技術移転の状況

(1) 報告内容

今年度の技術移転件数：4件 進捗：3件/4件完了。

- ・〇〇錠の試験外部委託に伴う技術移転 : 完了
- ・△△末の製造委託(××社)に伴う技術移転 : 完了
- ・◎◎注の製造受託に伴う技術移転 : 完了
- ・□□錠の製造受託に伴う技術移転 : 未完了

→製造ラインへの品目追加のため、既存設備の改良及び専用部品の購入が必要であり、次年度予算に計上済み。

◎◎年□月末に全ての技術移転が完了する見込み。

(2) 決定事項

□□錠の製造受託に係る、既存設備の改良及び専用部品の購入については次年度予算に計上済みであり、対応完了後、速やかに適格性評価等を実施する。

(3) 必要とする処置(改善、資源の必要性)

特になし。

報告事項⑤ 製品品質照査の結果（原薬）

(1) 報告内容

原薬

前年度の製造について、データを解析し、工程の適格性を統計的に評価し、工程が管理状態にあることを確認した。また、製品試験結果の傾向を分析し、安定した品質の製品が製造されていたことを確認した。

- ① 工程における試験結果から、工程能力指数を算出した。工程能力評価は十分であった。
- ② 同日製造 5 ロットを 1 群として、Xbar-R 管理図を作成し、管理状態を確認し、良好であった。
- ③ 製造の収率を比較した。収率は〇～〇%で良好であった。
- ④ 製品の試験データの解析とこれまでのデータと比較し、経年的な傾向を確認したところ、特質した傾向は認められなかった。
- ⑤ 期間中の規格逸脱の有無を確認した。規格逸脱は 0 件であった。
- ⑥ 製造及び試験室の衛生環境、構造設備及び試験機器点検、計測機器及び試験機器校正の結果等についても確認し、適切に実施されていた。

検討の結果、工程能力評価は十分で、Xbar-R 管理図から管理状態は良好であった。製品についての統計処理からも品質に問題はなかった。

(2) 決定事項

製品品質照査の結果、問題はなかったので、引き続き安定した品質の維持を図る。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

特に問題となることはなかったため、処置は不要。

報告事項⑥ 製品品質照査の結果（製品）

(1) 報告内容

製品

前年度の製造について、データを解析し、工程の適格性を統計的に評価し、工程が管理状態にあることを確認した。

- ① 質量偏差試験において20ロットごとに、Xbar-R管理図を作成し、工程能力指数を算出し、管理状態を確認した。評価は管理良好ではあるが、工程能力指数の低下傾向が認められたとの報告を受けた。
- ② 原因について、作業員の操作、作業に使用する機械設備のホッパー及びドラム等の部品について調査を行った。

検討の結果、ヒューマンエラーはなく、部品のわずかな変形で厚みの変動が大きくなり、Xbar-R管理図の σ （標準偏差）の値が大きくなってきたことが原因と判明した。

(2) 決定事項

現時点では工程の管理状態及び品質に問題はないが、将来的に設備の改良が必要と判断し、経営会議に諮り機械部品の更新を決定した。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

次年度予算に設備改修費用を計上する。

報告事項⑦ 是正措置及び予防措置の状況

(1) 報告内容

①是正措置：15件 進捗：15件/15件完了		
製品名	件名	進捗
□□□末	監査指摘是正処置	完了
製品○○	お客様からのクレーム対応	完了
...
(件数が多ければ、別紙を作成し報告する)		
②予防措置：3件 進捗：2件/3件完了		
製品名	件名	進捗
△△△エキス	異物混入予防対応	完了
○○工場 製品充てん室	防虫防鼠対策	未完了 防虫防鼠対策として モニタリングキット の設置、又作業室の改 善工事が必要な為、未 完了である。
□□□末	お客様からのクレームに対す る予防措置	完了

(2) 決定事項

防虫防鼠対策を早急に完了させる。
設備を整えた工場での防虫防鼠対策についてモニタリングの結果を検証し
て、今後の設備更新につなげる。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

作業室改善工事（日程など）、モニタリングキット設置に係る費用を計上する。

報告事項⑧ 品質リスクマネジメントの結果

(1) 報告内容

製造管理部門、品質管理部門においてそれぞれ、今年度の品質リスクマネジメントを実施し、以下の結果となった。

①製造管理部門

・検出リスク件数：5件

リスク低減完了：4件、残存リスク：1件

→「製造設備からのネジ混入リスク」に対するリスク低減として、定期的なネジの緩み確認（1回／3ヶ月）を実施することとした。

残存リスクへの対応として、今後ネジの脱落防止カバー設置を検討する。

②品質管理部門

・検出リスク件数：7件

リスク低減完了：7件、残存リスク：0件

(2) 決定事項

「製造設備からのネジ混入リスク」については、残存リスク低減を次年度中に実施完了させる。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

残存リスク低減の次年度中の完了を目標に、早急にネジの脱落、混入リスクが高い箇所を特定し、脱落防止カバー設置の予算を計上する。

報告事項⑨ 以前のマネジメントレビューの結果に対するフォローアップ

(1) 報告内容

前回のマネジメントレビューにて決定した処置：3件

- ・ ◎◎注の製造受託に伴う設備更新 : 完了
- ・ 包装（袋）関連のクレーム発生状況モニタリング : 完了
→「報告事項② 苦情等の発生状況」にて結果を報告。
- ・ 無菌製剤工程への作業人員追加 : 新たに2名の人員を配置し育成完了。
→次年度中に3名が定年退職予定。現在、さらに4名の追加及び育成が必要。

(2) 決定事項

無菌製剤工程への人員追加及び育成については、次年度も引き続き優先課題として対応する。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

特になし。

報告事項⑩ 品質システムに影響を及ぼす可能性のある変更

(1) 報告内容

品質システムに影響を及ぼす可能性のある変更として、以下 2 件が発生した。

- ・ 供給業者監査における評価手順の変更
- ・ 自動倉庫システムの更新

いずれの変更についても、適切な変更管理が実施され、対応完了している。

(2) 決定事項

特になし。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

特になし。

報告事項① 資源管理状況

(1) 報告内容

①人的資源

・教育・訓練

→新入社員教育 ... 4月に実施。すべて、修了テストに合格。

→資格認定 ... 工程作業員に対する定期教育実施。

すべて、修了テストに合格。

②インフラストラクチャー

・製造設備の管理

→定期保守の実施状況 ... 異常なし

・製造支援設備の管理

→造水設備 ... 製造用水の分析結果に異常なし

→空調システム ... 微粒子数、室間差圧、風量、風速に異常なし

→圧縮空気 ... 微粒子数に異常なし

③作業環境

・室温

→日局「室温」の規格を満たした。

・環境モニタリング

→浮遊菌、落下菌の結果に異常なし。

付着菌の検出率が前年に比べて上昇。

(2) 決定事項

①人的資源

社員への教育・訓練は適切に実施されている為、継続する。

②インフラストラクチャー

ユーティリティ及び設備の管理状況は適切である為、維持管理する。

③作業環境

付着菌の検出が上昇したことから、原因究明し、対応する。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

原因究明の為、作業室のモニタリングを実施する。

報告事項⑫ 改善のための提案

(1) 報告内容

〇〇錠の包装工程は現在、作業員 2 名で稼働しているが、設備の劣化による包装不良が増加傾向にあり、検査要員で人員を 1 名追加することを提案する。

(2) 決定事項

劣化により包装に影響を及ぼしている箇所や部品の特定など包装不良発生の根本原因を調査する。当面の措置として、作業員 1 名を増員し検査で不良排除を実施する。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

包装不良発生の調査結果に基づいて、部品交換や修理等のメンテナンス頻度の見直しを実施する。

報告事項⑬ 新しい、あるいは改定された薬事に関する法令の規定

(1) 報告内容

今年度、弊社に影響する薬事関連法令の制改定は行われていない。

(2) 決定事項

特になし。

(3) 必要とする処置（改善、資源の必要性）

特になし。

マネジメントレビュー記録

作成日	◎◎年○月△日	作成者	事務局：久栄 太郎
実施日時	○○年◎月×日	実施場所	大会議室
出席者	上級経営陣：代表取締役社長、専務執行役員 経営陣：取締役 5 名 総括製造販売責任者、製造管理者、品質保証部門長（品質保証責任者）、製造管理部門長、品質管理部門長、技術部門長、企画部門長、品質保証部門担当者（事務局）		
1. 議事内容			
1) 監査の結果（外部からの監査、内部監査、外部への監査）			
報告内容	<報告事項①を参照> ・外部からの監査：1 件の監査実績があり、中程度 1 件を含む 5 件の指摘事項について、全ての是正処置が完了。 ・内部監査：1 件の監査実績があり、軽度の指摘事項 2 件、及び推奨事項 1 件の是正処置が完了。1 件の推奨事項の対応が未完了である。 ・外部への監査：1 件の監査を実施し、2 件の改善要望事項を発出した。全て是正処置の完了を確認し、適合とした。		
決定事項	・外部からの監査における中程度の指摘事項に対して、今後作成された手順書の周知及び適切な運用を確認すること。 ・内部監査における未対応指摘事項であった、包装ラインへのカバー取り付けを、予算計上し対応する。		
2) 製品受領者からの意見			
報告内容	<報告事項②を参照> ・苦情発生総件数：25 件、内対応済みは 10 件、未処理は包装形態（袋）に係る苦情 15 件であった。		
決定事項	・半数以上が包装形態（袋）に関する苦情であり、「開封しやすい」、「破れにくい」、「開封後上部切り離し不要の袋形態」を優先順として、改善を検討する。		
3) 製品の開発状況			
報告内容	<報告事項③を参照> ・新規化合物 2 件について、現在開発中。 ・既存品の効能追加については、1 件で承認取得。1 件は開発段階で臨床データの追加収集が必要となった。		
決定事項	・速やかに効能追加製品の臨床データ追加収集に着手する。		

4) 技術移転の状況	
報告内容	<p><報告事項④を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 4 件の技術移転が発生し、3 件が完了している。 ・ 未完了となっている製造受託に伴う技術移転については、設備改良等を実施し、次年度中に完了予定となっている。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造受託に伴う技術移転について、既存設備委の改良及び部品購入は予算計上済みであり、対応後は速やかに適格性評価等を実施する。
5) 製品品質照査の結果	
報告内容	<p><報告事項⑤及び報告事項⑥を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原薬に関する製品品質照査の結果、問題は認められなかった。 ・ 製品に関する製品品質照査の結果、工程能力指数の低下傾向が認められた。原因は部品のわずかな変形による厚みの変動と考えられた。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原薬に関して、改善処置は不要。 ・ 製品に関して、現時点で工程の管理状態及び品質に問題はないが、設備の改良が必要であり、機械部品の更新を決定した。
6) 是正措置及び予防措置の状況	
報告内容	<p><報告事項⑦を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 是正措置については 15 件発生し、全て対応完了を確認した。 ・ 予防措置については 3 件発生し、2 件は対応完了している。製品充てん室における防虫防鼠対策が未完了であった。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 防虫防鼠対策を早急に完了させることとした。また、設備を整えた工場での防虫防鼠対策の実施効果を検証し、今後の S&B・設備更新に活用することとした。
7) 品質リスクマネジメントの結果	
報告内容	<p><報告事項⑧を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造管理部門においては、5 件のリスクが検出され、4 件が低減完了。1 件（製造設備からのネジ混入リスク）は、残存リスクへの対応を残している。 ・ 品質管理部門においては、7 件のリスクが検出され、全ての低減が完了している。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造管理部門における「製造設備からのネジ混入リスク」については、ネジの脱落防止カバー設置予算を計上し、残存リスク低減を次年度中に完了させる。

8) 以前のマネジメントレビューの結果に対するフォローアップ	
報告内容	<p><報告事項⑨を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 前回のマネジメントレビューにて決定した 3 件の処置について、3 件は完了となっている。 ・ 無菌製剤工程への作業人員追加については、今年度は 2 名育成の実績があるが、さらに 4 名の育成を進めている。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無菌製剤工程への作業人員追加及び育成については、優先課題として次年度も対応する。
9) 品質システムに影響を及ぼす可能性のある変更	
報告内容	<p><報告事項⑩を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 件の変更が発生したが、いずれも適切な変更管理が実施されており、対応完了している。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特になし。
10) 資源管理状態	
報告内容	<p><報告事項⑪を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 人的資源、インフラストラクチャーに対する対応は適切に実施されており、問題は認めなかった。 ・ 作業環境については、環境モニタリングにおける付着菌検出率が前年に比べ上昇を認めた。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 環境モニタリングにおける付着菌検出率の上昇に対して、部屋の清掃及び消毒方法の見直しが必要と判断した。
11) 改善のための提案	
報告内容	<p><報告事項⑫を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ○○錠包装工程において、設備の劣化による包装不良多発が発生しており、検査要員として作業員 1 名増員が提案された。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 包装不良発生の根本原因を調査する必要がある、原因究明後、設備部品の交換や修理等の対応を行う。 ・ 問題解決までの処置として、作業員を 1 名増員し、検査で不良品を排除することとする。
12) 新しい、あるいは改定された薬事に関する法令の規定	
報告内容	<p><報告事項⑬を参照></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 弊社に影響する薬事関連法令の制改定は行われていない。
決定事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特になし。

2. 品質システムの有効性についての上級経営陣の判断	
<ul style="list-style-type: none"> ・品質システムについて、現状の運用状況に問題はなく、有効的に機能していると判断する。 ・本マネジメントレビューにおける決定事項については、それぞれ速やかに対応を進める必要があると判断する。 	
3. 必要とする処置（改善、資源の必要性）	
<ul style="list-style-type: none"> ・内部監査における推奨事項である「包装ラインへのカバー取り付け」については、予算計上し対応を進めること。 ・包装形態（袋）に係る苦情対応については、代替案の品質確認及び包装設備への影響評価、教育訓練の実施、価格比較及び導入スケジュールを明確化し、計画的に進めること。 ・既存製品の効能追加に係る開発については、速やかに臨床データ追加収集に着手すること。 ・製品の工程における設備改修費用については、次年度予算に計上済みであるため、対応を進めること。 ・製品充てん室における防虫防鼠対策については、改善工事日程の計画及び費用計上し、対応を進めること。 ・品質リスクマネジメントの残課題については、次年度中に完了させるよう対応を進めること。 ・無菌製剤工程への作業人員追加及び育成については、優先課題として次年度も対応すること。 ・設備の劣化による包装不良発生については、根本原因を究明し対応を行うこと。なお、解決までは作業員1名を増員し対応すること。 ・作業環境で使用する消毒剤の変更を検討すること。 	

承認日	〇〇年〇月〇日	承認者	代表取締役社長	◎◎	㊟
-----	---------	-----	---------	----	---

平成 29 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴

平成 29 年 06 月 23 日 第 1 回 GXP 研究会 (研究課題・研究方法の検討)
平成 29 年 07 月 31 日 第 2 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)
平成 29 年 08 月 25 日 第 3 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)
平成 29 年 09 月 25 日 第 4 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)
平成 29 年 10 月 24 日 第 5 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)
平成 29 年 11 月 17 日 第 6 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)
平成 29 年 12 月 22 日 第 7 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)

研究課題 : A 班 : データインテグリティ
 B 班 : 品質リスクマネジメント
 C 班 : 経営陣の関与

あ と が き

2014 年 7 月、日本が PIC/S に加盟後、法規制改正、各種ガイドラインの整備等順次実施され、製品品質要求ならびに GMP 要件などレベルは年々高くなってきており、各社におかれましては、要求事項への対応、効率的な運用に苦慮されているのではないかと考えられます。

改訂 GMP 施行通知に新たに盛り込まれた「品質リスクマネジメント」及び将来的に PIC/S GMP ガイドラインへの取り込みが予想される「医薬品品質システム」、「データの信頼性の確保」に着目し、本年度の岐阜県医薬品等 GXP 研究会は「データインテグリティ」、「品質リスクマネジメント」、「経営陣の関与について」を題材とし、報告書と致しました。

本報告書において表現の不統一等については、何卒ご容赦いただくようお願いいたします。本報告が各企業皆様の製造管理及び品質管理等に少しでもお役に立てれば幸いです。

岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領

(設 置)

第1 県内の医薬品等製造販売業者における製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者における製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、岐阜県医薬品等 GXP 研究会（以下「GXP 研究会」という。）を設置する。

(業 務)

第2 GXP 研究会は、次に掲げる事項について協議、研究する。

- (1) 医薬品等製造販売業者に対する GVP、GQP に関する技術的支援方法
- (2) 医薬品等製造業者に対する GMP に関する技術的支援方法
- (3) その他 GVP、GQP 及び GMP に関する事項

(委 員)

第3 GXP 研究会は、別表に掲げる事業者をもって構成する。

(会 長)

第4 GXP 研究会には会長を置き、岐阜県製薬協会会長をもってあてる。

- 2 会長は、GXP 研究会の会議の議長となる。
- 3 会長は、必要に応じて GXP 研究会に会員事業者以外の者の出席を求め、意見を聞くことができる。

(招 集)

第5 GXP 研究会の招集は、必要に応じ、会長が行う。

(部 会)

第6 GXP 研究会の専門的事項を調査研究させるため、専門部会を置くことができる。

(庶 務)

第7 GXP 研究会の庶務は、岐阜県健康福祉部薬務水道課において処理する。

(その他)

第8 この要領に定めるもののほか、GXP 研究会の運営に関し必要な事項は、会長が GXP 研究会に諮って定める。

附 則

この要領は、平成 18 年 8 月 2 日から施行する。

この要領は、平成 24 年 6 月 18 日から施行する。

この要領は、平成 27 年 6 月 24 日から施行する。

<平成 29 年度 GXP 研究会 参加者名簿>

<A 班>

伊藤	佳優	(日興製薬株式会社)
大路	雅樹	(丸石製薬株式会社)
大西	康晴	(株式会社日生化学工業所)
岡田	英二	(エーザイ株式会社)
近藤	巧二	(Meiji Seika ファルマ株式会社)
白木	敬大	(エア・ウォーター・ゾル株式会社)
谷口	桂太	(武田テバファーマ株式会社)
中川	詠梨	(武田テバファーマ株式会社)
中村	弘揮	(一般財団法人岐阜県公衆衛生検査センター)

<B 班>

石黒	孝	(協和薬品工業株式会社)
加藤	久幸	(小林薬品工業株式会社)
坂井	繁之	(合名会社東宝製薬)
鈴木	至	(アスゲン製薬株式会社)
高橋	薫	(アピ株式会社)
中本	亘	(住友化学株式会社岐阜プラント)
日置	治	(オオサキメディカル株式会社)

<C 班>

池野	久美子	(日本養蜂株式会社)
加藤	美鈴	(岐阜県赤十字血液センター)
千賀	由香	(ツキオカフィルム製薬株式会社)
林	剛司	(株式会社メニコネクト)
日向	靖成	(株式会社奥田又右衛門膏本舗)
松長	紀子	(アルプス薬品工業株式会社)
森本	翔大	(田辺製薬吉城工場株式会社)

<オブザーバー>

筑本	貴郎	(岐阜県保健環境研究所)
----	----	--------------

<事務局>

坪井	久宣	(岐阜県健康福祉部薬務水道課)
安田	将典	(岐阜県健康福祉部薬務水道課)

平成 29 年度 GXP 研究会活動報告書

平成 30 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

事務局：岐阜県健康福祉部薬務水道課

岐阜県岐阜市藪田南 2-1-1

電話 058-272-1111（内線 2585）