

# 製造業許可更新に伴う事前調査の結果

平成26年8月

医療政策部薬務課

1

## 本日の内容

1. 事前調査の結果概要
2. 指摘事項の具体例（構造設備）
3. 指摘事項の具体例（書面）
4. まとめ

2

# 1. 事前調査の結果概要

3

## 留意点

- 製造管理・品質管理は、その製造所の製造製品、工程、規模、過去の経緯等によって様々である。
- GMP査察においては、製造管理・品質管理の状況をリスクベースで考慮し、判断することとなる。
- 同一の指摘内容であっても、中程度の不備⇔軽度の不備等、指摘のレベル等が異なることがある。
- 今回、紹介する指摘事項等については、自社の製造所に当てはめた場合に、まったく同一の状況とはならない可能性がある点留意されたい。

4

## 査察期間

- 平成25年11月～平成26年7月

## 査察施設数

- 医薬品製造所(分置倉庫を除く)  
56 製造所
- 分置倉庫  
7 製造所

5

## 査察時指摘事項数(参考)

- 前回更新指摘事項数(再度指示)
  - 構造設備 34件
  - 書面 130件
- 今次指摘事項数
  - 構造設備 282件
  - 書面 298件

※ 同一製造所の品目違いによる同内容の指摘は1件と計数  
構造設備: 温湿度管理、ステータス表示、校正、製造等  
書面: バリデーション、工程管理の定期照査、逸脱・変更管理等

## 査察時指摘事項(クラス)

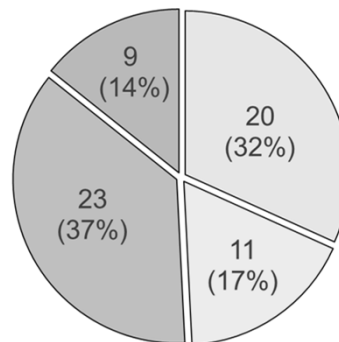
➤ 重度の不備	0 件
➤ 中程度の不備	161 件
➤ 前回更新	98 件
➤ 今次	63 件
➤ 軽度の不備	583 件
➤ 前回更新	66 件
➤ 今次	517 件

7

## 査察時指摘事項数(参考)

製造所毎の指摘事項数

➤ <u>指摘事項総数</u>	
➤ 構造設備	316 件
➤ 書面	428 件
➤ 総計	744 件



□ 0~5個    □ 6~10個  
 □ 11~20個    □ 21個~

8

## よく見られた指摘事項

- 構造設備
  - 原料、中間製品、最終製品等の温湿度モニタリング
  - 原料、中間製品等のステータス表示
  - 規定された場所以外での中間製品等の保管
  - 天秤(標準分銅)の校正
  - 製造用水の日常・定期管理
- 書面
  - 中間製品の保管期限の根拠
  - 外部試験機関との取決め
  - 定期照査
  - 洗浄バリデーション

9

## 2. 指摘事項の具体例 (構造設備)

10

## 2-1 原料、中間・最終製品保管室

(1) 原料保管室、最終製品保管室、参考品保管室について、基準書等で、温湿度管理を規定のうえ、適切に記録管理を実施されたい。

➤ 原料保管室、最終製品保管室、参考品保管室については、温湿度の記録管理が未実施。基準書にも規定なし。

→ 基準書等で、温湿度管理を規定のうえ、温湿度について記録管理すること。(軽度の不備)

※ 原料や最終製品、参考品などを保管するところでは温湿度モニタリングは実施。  
成り行き温度でも差支えないが、品質への影響がないか確認は必要。

11

## 2-1 原料、中間・最終製品保管室

(2) 各作業室に係る温湿度管理について、製造管理基準書等に取り扱いを規定した上で、適切に記録管理を実施されたい。

➤ 温湿度について、データロガーを各製造室、保管室に設置していたが、記録確認を実施していない。

→ 製造管理基準書等に規定した上で、適切に記録管理すること。

12

## 2-1 原料、中間・最終製品保管室

(3) 保管室に保管されている中間品、中間製品のステータス表示について、適切に実施されたい。

➤ 中間品等のステータス表示がメモのみで、品目名と品目の状況が不明確。

→ 中間品等の表示管理(試験ステータス表示を含む)を適切に行うこと。(軽度の不備)

※ 中間品は、未包装の錠剤等であり、外観だけでは品目名とその品目の状況を区別できないものもある。

13

## 2-2 作業室(製造関係)

(1) 標準分銅にかかる定期的な校正を手順書等に規定の上、実施されたい。

➤ 標準分銅を、天秤の点検で使用。購入後一度も校正が行われていなかった。

→ 手順書等に規定の上、適切な校正の実施。(軽度の不備)

※ 試験室についても同様

14

## 2-2 作業室(製造関係)

(2) 作業室に保管されていた中間製品について、適切に中間製品の保管場所に保管管理すること。

- 本事例では乾燥室について使用頻度が低いため、中間製品の置き場となっていた。
- 中間製品の保管管理については、適切に中間製品の保管場所に保管すること。(中程度の不備)

※ 望ましくないが、製造作業に伴い、通路等に一時的に仮置き保管する場合、保管期限や区分方法等を規定しておく。

15

## 2-2 作業室(製造関係)

(3) 溶解調製室の中間タンクについて、品目切り替え時の洗浄方法を基準書等に規定の上、適切に洗浄を実施されたい。

- 中間タンクの洗浄方法について、基準書等での規定なし。洗浄自体は、実施。
- 洗浄方法について規定の上、洗浄対応を行うこと。(軽度の不備)

16



## 2-2 作業室(製造関係)

(4) 製造機器の洗浄後の表示について、基準書等に取り扱いを規定の上、適切に表示されたい。

➤ 溶解調製室の溶解タンク洗浄について、洗浄作業ステータス表示がなく、洗浄状況(使用可・不可)が不明確。

→ 製造機器の洗浄後の表示について取扱規定の上、適切に表示すること。(軽度の不備)

※ その他、製造を行っている作業室のステータス表示の実施。  
必要に応じて使用していない機器の汚染防止措置(ビニールカバー等)を検討。

17

## 2-2 作業室(製造関係)

(5) 液剤充填工程における初液廃棄について、製造記録にて適切に記録されたい。

➤ 充填前の初液については、1L廃棄するとの規定があったが、製造記録がなく、作業の実施が確認できなかった。

→ 製造記録等に適切に記録を行うこと。(軽度の不備)

18

## 2-3 試験室

(1) 標準品や試薬試液について、使用期限の取り扱いを検討されたい。

➤ 標準品、試薬試液について、名称、購入日、開封日（調製日）、調製者を記録し、保存している。表示及び試薬試液等の記録において内容を記載されていたが、使用期限については明確に取り扱いを規定されていなかった。

→ 使用期限の取り扱いについて検討すること。  
(軽度の不備)

19

## 2-3 試験室

(2) 標準品を保管しているデシケータについて、乾燥用に入れられているシリカゲルが失活しているため、適切に交換されたい。

➤ 2次標準品をデシケータ内にて保管されているが、シリカゲルが失活。

→ 適切に管理し交換すること。(軽度の不備)

※ デシケータが一部破損しているケースもあり、保管状況は確認のこと。

20

## 2-4 製造用水

(1) 製造用水について、基準書に適切に規定し日局精製水試験等を実施すること。

➤ 製造用水管理基準書にて、製造用水に関する事項を規定。確認したところ、日常点検や日局適合試験の実施が一部実施されておらず、試験の取り扱いも規定されていなかった。

→ 適切に規定のうえ、日常点検、試験を実施すること。  
(中程度の不備)

21

## 2-4 製造用水

(2) 基準書等の規定に基づき、精製水製造設備にかかる1日2回の日常点検及び月1回の定期点検を適切に実施されたい。

➤ 基準書等の規定では、日常点検は1日2回実施し、月初めに1回定期点検を行う取り扱いとなっていた。記録を確認したところ、日常点検は1日1回だけの確認が大半であり月1回の定期点検も実施していなかった。

→ 基準書等の規定に基づき適切に確認を行うこと。  
(軽度の不備)

※ 規定された項目の漏れや紫外線ランプの管理不備(交換忘れ)等がないかを確認のこと。

22

## 2-5 空調管理

(1) 空調設備としてのHEPAフィルターの管理の規定内容について検討されたい。

- HEPAフィルターの設置場所を明記し、点検を3カ月に1度実施。差圧管理を行うと規定。
- 実際は点検管理していなかった。HEPAフィルターの確認も含め、取り扱いを検討のこと。(軽度の不備)

23

## 2-5 空調管理

(2) 空調管理の取り扱いについて、差圧計を確認することを検討されたい。

- HEPAフィルターの交換は実施。設置している差圧計が故障しており、日常の差圧管理が確認できない。
- 差圧計を確認し、管理を行うこと。  
(軽度の不備)

24

## 2-5 空調管理

(3) 空調設備におけるフィルターの交換頻度について、実際の交換頻度と手順書の整合を図らりたい。

➤ 以前は1年に1回交換を実施。その後2年に1回の交換としても影響がないことを確認。2年に1回に交換頻度を変更した。

→ 変更した際に、手順書の改定を失念。(軽度の不備)

※ フィルターメーカー等と協議を行い、十分な根拠をもって変更管理のうえ規定を変更することは差支えない。  
25

## 3. 指摘事項の具体例 (書面)

### 3-1 書類、記録

(1) 充填作業における指図記録書について、ボールペン等の容易に修正できない記載対応をされたい。

➤ ボトル充填に係る作業の指図記録書が鉛筆記載されていた。

→ ボールペン等で記載すること。(軽度の不備)

27

### 3-1 書類、記録

(2) 記載事項の修正に際しては、修正年月日を記載し、署名・記名押印を適切にすること。また、修正前の記載内容の確認ができなくなるため、修正液の使用は行わないこと。

➤ 記載事項の修正の際、修正年月日の記載が抜けている箇所があった。また、修正を修正液で行っている箇所があった。

→ 修正年月日等を適切に記載し、修正すること。(中程度の不備)

※ その他、製品標準書等の改定時は適切に改定履歴を記録しておく。

28

### 3-2 中間製品等の保管

(1) 中間製品の保管期限について、根拠データをもとに適切に設定されたい。

➤ 充填工程を終了したものを中間製品として規定。直射日光を避けて室温で保管することとされていたが、保管期限の規定なし。実際に、保管期限は特に規定していなかった。

→ 中間製品の保管については、根拠をもとに適切に規定すること。(軽度の不備)

※ 中間製品の定義を明確にしておく(裸錠、一次包装品等)。保管をせずに速やかに次工程に進むため、保管期限を設定しない場合は、その旨を明記し管理すること。

### 3-2 中間製品等の保管

(2) 最終製品の使用期限の設定根拠について、複数ロットのデータを確認し、根拠とされたい。

➤ 2ロットについて、6年後の安定性データをもとに、使用期限を5年5ヶ月として設定。安定性データの項目は、製造時と6年後の性状、確認試験、崩壊性、定量値を比較していた。

→ 残り1ロットについても適切に安定性データを取得すること。(軽度の不備)

### 3-3 取決め

(1) 外部試験機関との取決めにおいて、現在試験依頼しているエタノール等についても、「試験検査依頼品目リスト」に追加し、取決めを確実にされたい。

➤ 外部試験機関と取決めのうち、「試験検査依頼品目リスト」を作成していたが、依頼しているエタノール等について、リストに記載がされていなかった。

→適切に取決めにて品目を追加すること。(軽度の不備)

※その他、取決め自体の未締結や依頼試験項目のもれがあり。

31

### 3-4 工程管理の定期照査

(1) 工程管理の定期照査については、製造ロット数が少ない品目についても対応できるよう、手順書を改められたい。

➤ 年間製造ロットが1ロットにも満たない場合、何年も定期照査が実施されない可能性がある。

→規定されたロット数にかぎらず対応を検討するよう指示した。(軽度の不備)

※ 複数年に1ロットのような品目の場合、一定期間において、照査を行う規定等を検討。

32



### 3-4 工程管理の定期照査

(2) 工程管理の定期照査においては、1工程のみでなく、他の製造工程の重要管理項目(製丸工程の重量管理等)や製品等の試験検査の項目も踏まえて、適切に照査されたい。

- 工程管理の定期照査において、練合工程を評価していた。  
→他の重要工程として、製丸工程があり、重要管理項目である重量の定期照査の実施。また、試験検査も踏まえた定期照査を実施すること。(軽度の不備)

※ PTP充填や包装工程のみであっても、製品等の試験検査の定期照査は実施。

33

### 3-4 工程管理の定期照査

(参考) 製品品質の照査(GMP事例集2013)

[問] GMP5-14(製品品質の照査) 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。

[答] 照査の対象には、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて製造業者が適切な項目を設定して実施すること。

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査

(続き)

5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更(輸出届事項の変更を含む。)についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

### 3-5 洗浄バリデーション

(1) 洗浄バリデーションについて、残り2ロットを適切に評価した上で、バリデーションを確立されたい。

➤ 洗浄バリデーションについて、1ロットのみの評価で終了していた。

→残り2ロットについて確認すること。

(軽度の不備)

### 3-5 洗淨バリデーション

(2) 洗淨バリデーションについて、配合量が少ない成分であることから、他の成分で担保できるため指標成分から外したことは理解できるが、その旨をバリデーション計画書に明記されたい。

➤ 指標成分の設定根拠が明記されていなかった。確認したところ、含有量が少ない成分であるため、指標成分から外したとのことであった。

→その旨を明記するよう指示した。(軽度の不備)

※ 指標成分の設定根拠をバリデーション計画書等に明記しておくこと。<sup>37</sup>

### 3-6 自己点検

(1) 自己点検手順書において、自己点検実施の際の評価基準及び改善の対処方法(改善指示書、改善結果報告書)について、明確に規定すること。

➤ 自己点検において、要改善事項が記載されていた。自己点検手順書での評価基準と改善方法について確認したところ、手順書には評価基準や改善指示書、改善報告書の規定がされていなかった。

→評価基準や改善の対応方法を明記すること。(中程度の不備)

38

### 3-7 教育訓練

(1) 教育訓練記録について、外部での研修等を受講した際の記録及び教育訓練実施記録(個人用)を作成されたい。

➤ 外部講習等の教育訓練について実施されていたが、記録が作成されていなかった。また、手順書では、教育訓練の個人履歴として、教育訓練実施記録(個人用)を作成することとされていたが、記録作成されていなかった。

→いずれについても、適切に記録管理すること。(軽度の不備)

※教育訓練については、年間計画を定めておく。

また、個人の教育訓練について、評価基準も定めておく。

39

### 3-8 変更管理

(1) 変更管理は、変更管理に関する手順書に従い、適切に変更管理を実施されたい。

➤ 変更管理に関する手順で、規定された変更計画書、変更申請書、変更報告書等の流れに沿っていなかった。

→変更の際には、変更管理に関する手順書に従い、適切に変更管理を行うこと。(軽度の不備)

※ 変更管理については、変更のレベルを規定のうえ、様式等に組み込み、評価を行っておく。

40

### 3-8 変更管理

(2) 容器の材質を変更しているが、変更管理を実施しておらず、適切に変更管理を実施されたい。

➤ 内用固形製剤の容器の材質を「ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン」から「ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート及びアルミ箔を組み合わせた多層フィルム」へ変更。軽微変更届は提出していたが、変更管理が未実施。

→ 当該事項は、品質への影響も大きいことから、適切に変更管理を実施すること。(軽度の不備)

41

### 3-9 逸脱管理

(1) 逸脱管理において、重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、原則、その当該逸脱に係る影響の程度を評価するよう規定すること。

➤ 前回更新時に指摘し、当該事項を規定する旨回答があったが、規定されていなかった。

→ 適切に規定すること。(中程度の不備)

※ 逸脱事例についてクラス評価を実施、明記しておく。

42

### 3-10 製造管理

(1) 安定性モニタリングの結果等をふまえ、増し配合の妥当性について再検証されたい。

➤ 製品標準書を確認したところ、増し配合している成分のうち、一部成分の増し配合の根拠が確認できなかった。

→ 定期照査や安定性モニタリングの結果等をふまえ、増し配合の必要性も含め再検証すること。(軽度の不備)

43

### 3-10 製造管理

(2) コーティング工程における溶媒(水、エタノール)について、使用量及びロット番号(常水を除く)を製造記録に記載すること。

➤ 前回更新時も指摘事項であったが、確認したところ、製造助剤について、ロット番号等の記録管理欄が製造記録になかった。

→ 製造記録に使用量、ロット番号を記録すること。(中程度の不備)

44

### 3-11 試験

(1) 承認書以外の試験法を設定する場合、相関性等の合理的な根拠を整備し、製品標準書に記載されたい。

- 最終製品試験に準用される中間製品の確認試験について、承認書に規定の吸光度ではなく、TLCを設定していた。また、定量値の試験方法についても承認書と異なる試験法を設定していたが、相関性等の合理的な根拠が記載されていなかった。
- 承認書と異なる代替試験法を日常管理で行う場合、相関性等の合理的な根拠を製品標準書に記載すること。(軽度の不備)

45

### 3-11 試験

(2) 承認書と異なる試験方法を用いる場合は、標準書に根拠データ等を明記するとともに一変を検討されたい。

- 製品試験における定量法について、承認書に規定されている吸光度法と相関データを取得し、より精度の高いHPLCによる試験方法で確認を実施。
- 標準書にその旨を明記するとともに、承認書の一変申請についても検討すること。(軽度の不備)

46

### 3-11 試験

(3) 原料試験の受入試験の一部省略について、全項目の試験検査を適切な間隔で定期的に行い、供給者の試験検査成績書の信頼性について確認を行なうこと。

➤ 原料試験の一部省略に関し、前回更新時の指摘事項に対して、品質管理基準書の記載内容を検討し、全項目の試験検査を適切な間隔で定期的に行い、供給者の試験検査成績書の信頼性について確認を行なう旨の回答があったが、実施していなかった。

→当該内容について、確認のうえ実施すること。(中程度の不備)

47

## 4. まとめ

48



## 製造管理・品質管理のポイント(1)

- ① 前回の指摘事項については、回答をふまえ適切に反映・確認しておく
- ② 基準書・手順書と整合があることを確認
- ③ 規定は、原則根拠に基づいて設定(6か月の中間製品保管や増し配合等)
- ④ 適否判定等、書面の確認・承認はもれなく、正確に(試験等は判定基準が明記している様式とすると明確)

49

## 製造管理・品質管理のポイント(2)

- ⑤ 使用するものは管理下におく(購入後、長期間、校正していない標準分銅等)
- ⑥ 第三者から見て判別できる表示・区分
- ⑦ 口頭指示についても改善を進める
- ⑧ 代表品目以外についても、指摘事項をふまえ、改善事項がないかを確認

50

ご静聴ありがとうございました。