

2014, Apr. 10, 20141

書面調査時の不備；

主な承認書・MF記載内容の不備

- ・実際の製造方法・規格等の齟齬
- ・製造施設等の記載漏れ ◦ 原薬中間体及び粗原薬が別の製造所で製造 ◦ 外部試験機関、粉砕工程のみの施設
- ・製造方法が変更されていた ◦ 変更登録/軽微変更届出を怠った

【事例1】 照会事項を製造所には連絡せず、MF国内管理人が自己判断により回答していた

【事例2】 MF国内管理人と製造所の間、複数海外エージェントが関与しているため、MF国内管理人が製造所と直接コミュニケーションが取れない

【事例3】 MF国内管理人がMFのメンテナンス（記載整備・変更登録・軽微変更届出）を過去に入手した古い情報を基に行っていた。

【事例4】（製剤の）医薬品製造販売承認申請書に引用したMF番号が間違っていた、もしくは不適切であった。

【事例5】 PMDAからの照会内容が、MF登録者（製造所）に正確に伝わらない

【事例6】 MF国内管理人が適合性調査に対応できず、急きょMF国内管理人が変更された

【事例7】 MFの記載内容が簡略すぎるなど、不適切であった

実地調査時の不備；

2. 違反条項省令第23条第1項第24条第1項

無菌区域（グレードA）の製造環境の不備による無菌保証の欠如

GMP適合性調査結果「不適合」の事例1

（1）滅菌後のバイアル及びゴム栓の保護が不完全なままでグレードBで保管され、Aに持ち込まれ使用される。また、凍結乾燥品が、全打栓後、十分な密封性の確認を行わず保護が不完全なままに、巻締め室までBの廊下を経由し移送される。

（2）無菌充填作業やバイアルの凍結乾燥機への搬入等、グレードA要求エリア内に作業員が常時立ち入り作業しなければ製造ができない。

（3）上記の製剤化工程において、グレードAエリア内が、一方向気流を確保していない状態で製造が行われていることに気づきながら改善を実施していない。

2. 違反条項 省令第6条、第10条第1項第3号・5号、第11条第1項第1号・2号、第14条第1項第1号・2号、第15条、第16条第1項第2号・3号、第19条第1項第3号

種々の記録がほとんどない。

(1) 管理監督システムが運用されていない。逸脱管理、苦情処理（品質情報管理）等の手順書はあったが、記録が全くなかった。作業者が「逸脱」とは何か認識していなかった（能力、教育訓練の不足）。

(2) 試験データの信頼性を確保できない。試験結果のみで試験記録が全くないため、実際に行われたか不明。

(3) 実際の製造出来高量の記録がなかった。収量、収率が不明。余剰分がどのような処置がされたのか追跡不可能。

2. 違反条項省令第23条第1項第1号、第24条第1項第1号・3号・7号イ 設備・操作の両面で無菌性保証が欠如、微生物汚染リスクが極めて高い。

(1) 滅菌後の一次容器の取扱い 滅菌後の容器はクラス 10,000 の環境下で取り扱われていたため、改善されたが、設置したクリーンブースの適格性が得られなかった。

(2) 無菌的に投入されるべき原料の投入環境の不備 無菌区域で実施されるべき投入がクラス 10,000 の環境下で取り扱われていた。改善のためにクリーンブースを設置したが、そのデザインが不適切であり、無菌的環境が得られているとは認められなかった。

(3) 一連の作業を行う作業者が無菌操作を実施していなかった ⇒無菌操作を実施する上で、十分な教育を受けていなかった

品質システム

- ・品質部門が製造部門から独立していない
- ・外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーより、速やかに逸脱・変更の連絡等が得られるように品質取り決め等を結んでいない
- ・外部試験検査機関、製造委託先、主要な原料のサプライヤーへの監査を、原料の種類、受け入れ試験結果の恒常性、過去の監査結果を基にした評価等により実施する手順がない

文書管理

- ・GMP 文書の保管期間が、GMP 省令に規定されたとおり、製品の有効期間に一年を加算した期間となっていない
- ・品質管理部門や製造部門へ配布された GMP 文書は、作業者が自由にコピーできるなど、管理された状況ではない
- ・最新の文書が必要とされる部門に配布されていない
- ・最新の製造所図面を管理していない

一般医薬品：文書作成から5年間、もしくは有効期限に一年を加算した期間（長くなる保管期間の方を 採用する）

- ・特定生物由来医薬品（人血液由来等）：有効期限に 30 年を加算した期間
- ・その他生物由来・細胞組織医薬品：有効期限に 10 年を加算した期間

自己点検

- ・自己点検実施者の資格要件がない
- ・点検実施者が自己の所属する部署を点検している
- ・定められた期間内に GMP 課長通知に示された全点検項目について、自己点検が実施されていない
- ・自己点検の結果に基づく改善を、担当部署が報告をする手順がない

衛生管理

- ・製造エリアの清掃手順を文書化していない
- ・倉庫（製品倉庫）の清掃確認が不十分で、ゴミが集積していたり、製品ラベルが剥がれて落ちていた
- ・製造エリアへの入室前の手指洗浄石鹸の使用期限がない
- ・製造エリアへの入室前の手指消毒では、複数の人間が洗面器に溜めたエタノールを繰り返し使用していた
- ・作業台にこぼれた原薬等を再利用している

防虫防鼠

- ・製造エリアの防虫防鼠管理に関するモニタリング箇所が、データに基づき設定されていない（調査時に虫の死骸や飛翔を確認）
- ・歩行虫や鼠等に対するトラップモニタリング箇所が不十分であり、適切な防虫対策（傾向対策、防止策等）が実施されていない

教育訓練

- ・教育計画書が全ての部署を対象に作成されていない
- ・対象者が全員教育を受けていることが確認できるよう対象者リストを作成し、毎回確認をしていないため、欠席者へのフォローができていない
- ・教育結果を客観的に評価していない
- ・教育訓練で実施した教育訓練内容が記録に残っていない

バリデーション

- ・製造施設、機器の一部変更に伴うバリデーションが行われていない
- ・バリデーション計画書及び報告書が、責任者が承認（確認等のサイン、署名日等を明記）した GMP 文書と位置付けられていない

- ・プロセスバリデーション時の逸脱について、遡及調査を含め、具体的な処理の内容を記録し、バリデーション成立要件に影響がないことをバリデーション結果報告書で考察していない

定期的照査

- ・工程管理及び製品品質の照査を定期的に行っていない
- ・工程パラメーターの年次照査時にトレンド解析が実施されていなかったため、解析結果を工程管理の改善に役立てていなかった
- ・試験結果の照査のみで、クリティカルプロセスパラメータですら照査項目に含まれていない

洗浄バリデーション

- ・機器の洗浄方法をバリデートしていない
- ・研究開発段階の品目など洗浄方法が確立されていない品目に使用した機器の清浄度確認の方法がない

変更管理

- ・変更管理記録には文書管理番号がなく、変更管理責任者の照査もないなど、変更管理手順に従っていない
- ・変更管理をレベル分けしているケースで、製品品質への影響を適切に反映した分類を行っていないため、バリデーションを含めた検証が行われていない
- ・製造方法の変更について、変更管理手順に従い、バリデーションを含めた検証が行われていない

逸脱管理（1）

- ・逸脱管理手順に従い対応されていない逸脱事例があった
- ・再発防止のために、逸脱の種類及び発生頻度等を分析していない
- ・逸脱処理の調査時に、品質への影響の評価がない
- ・機器の定期点検で異常が認められた場合に、試験・製造された品目への影響評価を行う手順がない

逸脱管理（2）

- ・逸脱の改善措置が確実に終了するまで進捗を確認していない
- ・機器異常など、危険回避のための緊急処置について規定がない
- ・OOSの処理の過程でラポエラーが否定された後、製造状況等を十分に調査することなく再試験を行っている

苦情・回収処理

- ・ 苦情処理作業が、品質部門の管理下で行われていない
- ・ 再発防止措置の可否について、販売部門の意見が重視され、GMP 文書に販売部門が最終承認を行っている
- ・ 苦情処理手順に従って実施した作業の記録様式がなく記録が保管されていない

出荷管理

- ・ 出荷判定の時までに、生データに基づき試験記録を照査した記録がない
- ・ 出荷判定を実施する上で評価すべき項目（変更管理、逸脱管理等）が規定されていない

原材料・中間体・製品の管理

- ・ 原材料の受入時に、検収作業をしていない
- ・ 原材料の受入試験を、供給業者の適格性評価をすることなく省略している
- ・ 原材料の受入れ試験を適正な手順により省略しているが、供給業者の試験成績書の確認をしていない
- ・ 原料の使用期限、及び再試験後の有効期限を科学的根拠に基づき設定していない
- ・ 回収溶媒の規格及び試験方法、並びに繰り返し使用回数について、科学的根拠に基づき、設定していない

施設・機器の管理

- ・ 施設の保全・修理に関する手順がない
- ・ 対象設備全体のメンテナンス実施計画書が作成されていないため、期限内に完了できる手順ではない
- ・ 外部に委託して行う設備機器の維持管理では、実施項目の事前確認と報告書の内容を確認していない

製造管理

- ・ 承認規格を遵守した原料を使用していない
- ・ 原材料の秤量記録が製造記録にない
- ・ 製造に使用する試液に個別ロット番号の付番がなく、調製記録も作成していない
- ・ 製造指図書が製造指図者により発行されていない
- ・ 承認申請書の製造条件に規定したパラメータの管理記録がない

製造管理

- ・ 承認申請書に規定した工程管理の実施記録がない

- ・ バッチ混合に際し、混合前のバッチすべてが対象工程の原料規格に合格していることを確認していない
- ・ 包装工程の作業記録がない
- ・ 包装工程で表示ラベルの収支記録がなく、使用した表示ラベル見本も製造記録に残されていない
- ・ 最終出荷ラベルの発行は、製造部門が行い、品質部門が内容の適切さを確認していない

保管・区分

- ・ 試験中、合格、不合格等の状態がわかるステータス管理となっていない
- ・ 不合格品、リテスト品に表示がなく区別できない
- ・ 原料をロットごとに付番していない
- ・ 原材料をロット単位、または管理単位ごとに、明確に区分して保管していない
- ・ 冷蔵室内の温度マッピング（ワーストケースとして、夏・冬）の結果に基づき、室温の測定位置を設定していない

試験室管理（1）

- ・ 天秤の日常点検に用いる標準分銅を定期的に校正していない
- ・ HPLC 試験開始前にシステム適合性を評価していない
- ・ 試験記録書及び試液調製記録は、操作手順に沿っておらず、結果の記録しかない
- ・ 回収溶媒の規格、試験方法、使用回数について検討していない
- ・ 温度管理が必要な試薬の保管エリアの温度管理をしていない

試験室管理（2）

- ・ 粉末の pH 標準試薬の使用期限に根拠がない
- ・ 受け入れ試験、工程管理試験、製品試験および参考品のサンプリング手順と記録がない
- ・ 外部委託試験の結果報告書を照査、保管していない
- ・ 試験結果に異常の原因が明らかに標準品の品質にあったにも拘わらず、標準品の品質確認をしていない
- ・ OOS 発生時の再サンプリング方法、及び試験結果の取扱い手順を規定していない

アラート

製造用水管理

- ・ 品質試験のサンプリングをユースポイントで実施していない
- ・ 採取した水の試験までの保管期間等が規定されていない
- ・ 精製水のモニタリング時にアラートレベルを超えたにもかかわらず、調査し、記録を残していない
- ・ 定期的な滅菌に使用する蒸気の品質確認をしていない

空調管理

- ・定期的なリーク試験の結果を反映した HEPA フィルターの交換頻度を設定していない
- ・差圧管理しているフィルターについて、アラート レベル、アクションレベル等が設定されていない
- ・空調排気側に設置された外部集塵機と、空調の吸気口がとなり合わせに配置されているデータ

無菌性保証（1）

- ・無菌製造エリアの環境モニタリングが作業時に行われていない
- ・クラス 100 のブース内環境を適切に評価していない
- ・生菌数試験の培養期間が公定書で規定されている期間より短く、その妥当性が示されなかった
- ・無菌エリアで使用する着衣では、顔面の露出部分が 多く、汚染が否定できない
- ・無菌ろ過工程後に使用する製造ライン内を蒸気滅菌しているが、外気が侵入する経路がある

無菌性保証（2）

・製品の製造記録に、一次容器のロット番号の記録がなく、滅菌記録もない

- ・薬液の無菌ろ過フィルターの性能試験を実施していない
- ・無菌化された原薬を扱うエリアのラミナーフローの確認をしていない
- ・充てん室のクリーンブース内に、汚染原因となる記録用紙等を持ち込んでいた
- ・輸送バリデーション時に使用する容器の気密性を確認していない

無菌性保証（3）

- ・無菌製剤の外観目視検査員の教育に使用されている不良品見本について、品質管理部門の承認を得ていない
- ・高圧蒸気滅菌機の滅菌検証では製造所内で検出された環境菌を B I としていたが、その熱抵抗性が考慮されていなかった
- ・トンネル滅菌器内部に錆が認められたが対処されていなかった

汚染防止：封じ込め

- ・ β ラクタム系抗生物質の製造棟から別の製造品目への汚染の可能性がある
- ・各作業室の排気口にフィルターが設置されていない
- ・集塵機のバグフィルター交換時及び空調機 HEPA フィルター 交換時に β ラクタム系抗生物質の散防止策を講じていない
- ・ β ラクタム系抗生物質の製造所内の飛散モニタリングを実施していない
- ・ β ラクタム系抗生物質製造棟の入退室の動線が着・脱衣室で交差している

汚染防止：封じ込め

- ・ β ラクタム原薬及び製剤が共用製造棟内で取り扱われる非 β ラクタム原薬／原料／直接資材／製剤 を汚染する可能性がある
- ・ 倉庫が非 β ラクタム系原薬/製剤と共有であり、製造エリアへの原薬搬入ルート（廊下）も共通
- ・ β ラクタム製造エリアで取り扱う製造記録等の GMP 文書を β ラクタム製造エリアからそのまま搬出し、一般エリアで保管しており、文書の適切な取扱い方法を規定していない
- ・ β ラクタム製造エリアから充填バイアルを搬出した後、二次包装を行うまでの間にバイアル破損が発生した場合の対応を規定していない
- ・ 試験室での β ラクタム系物質の飛散防止策を講じていない 等

その他

- ・ 製造指図書のパラメーターの許容値と、MFのパラメーターとに齟齬がある
- ・ 製造・品質管理に使用しているシステムへのアクセス制限がない

実地調査前・調査中の留意事項

- ・ 製造所の設備等が通常と異なる状況である場合には、事前に状況をお知らせください。
- ・ 例えば、調査対象の製品に関わるエリアの工事や、移設中の設備があったにも関わらず、事前に状況説明がなく、調査開始時に説明を受けた事例があります。
- ・ 立入制限や人数制限があるエリアがある場合には予めご連絡ください。 ・ 調査開始時に理由の説明なく製造エリアに入室できない旨の説明を受けた事例があります。場合によっては、調査継続が困難になるケースもあります。

実地調査後の留意事項（1）

- ・ 実地調査では、調査中に気づいた点を講評事項として述べます。講評事項は、PMDA に持ち帰り協議した上で、改善を確認すべきと判断した事項について、指摘事項として文書にて通知いたします。指摘事項通知後、速やかに改善報告を提出できるよう、準備を進めておいてください。
- ・ 講評事項の意図を適切に理解した上で、改善措置を実施してください。
- ・ 改善報告は、具体的な資料を提出してください。 ・ 改善が完了した事項については、導入時期、改訂した手順書類の写しや、その運用状況を撮影した写真等 ・ 関連する教育訓練結果等も提出してください。

実地調査後の留意事項（2）

- ・ 提出期限に改善が間に合わない場合は、具体的な改善計画をご提示ください。ただし、不備事項のリスクの大きさによっては、計画のみでは、適合と判定できない場合があります

す。

・改善計画は、改善完了までの対処の方法、計画の内容（手順書の改訂案等）、完了予定日に関する 情報を含むように作成してください。

・改善計画を提出した場合、改善が完了した際に、改善が完了したことを証明する報告書を必ずご提出 ください。

平成 27 年（2015 年） 6 月 25 日

2. 違反と疑われる条項 省令第 12 条、第 15 条、第 21 条 使用期限切れの原薬を使用した製品の出荷を把握後も、漫然と出荷を継続。

（1）出荷判定出荷判定時の重要事項の照査が不十分で、出荷責任者が使用 期限切れ原薬の使用を把握していなかった。 さらに、問題把握後、原薬の品質確認など製品品質への十分な影響調査を行わず、在庫製品の再評価も不十分であった。

（2）逸脱後の対応

① 原薬の使用期限設定の間違いの原因となった品質部門の再作業指図を逸脱と捉えず、指図者の判断により通常とは異なる措置をとった。

② 原薬の品質確認のために、転用原薬のため測定法を持たないことを理由に、必要な安定性試験の実施や不純物プロファイル測定等の調査を行っていなかった。

（3）参考品の保管 原薬の参考品を保管していなかった。

2. 違反と疑われる条項 省令第 13 条、第 20 条 設備機器性能を維持するためにロットごとに実施するメンテナンスを故意に怠り、重大な逸脱が発生するも P V を成立と判断していた。

（1）製造機器の特性として攪拌機部分と容器をつないでいるところにあるメカニカルシールから薬液が流出することを把握していた。適切な製造をするために、ロットごとにこのシール部分をメーカーメンテナンス（キャッピング）しなければならなかった。しかし、手順に組み込まず、追加指図により対応していた。

（2）P Q、異なる薬液での知見からメカニカルシールの構造を持つ機器に問題があり、シールレス機器の導入の必要性を検討していたにもかかわらず、問題が残る機器を使用に P V を実施していた。

（3）P V 時に 18-50%の薬液の流出が発生していながら、品質部門は機器の適格性に問題があるにも関わらず、故障により P V は成立すると判断していた。

2. 違反と疑われる条項 省令第 10 条、第 11 条、第 12 条、第 13 条、第 15 条 製造所に課せられた生産要求を満たすために、製造所幹部の指示により、逸脱事例について適切に対応せず、原薬を出荷していた。

- (1) 品質管理責任者は、外観試験で見つかった黒色異物を、十分な調査をすることなく、原薬の凝集物であると判定し、製剤化工場に出荷していた。
- (2) 製造工程にて、生成物が入った反応液を洗浄確認ができていない廃棄用タンクに流出する逸脱をしたにも関わらず、十分な逸脱調査を行わず、通常の製品試験のみにて出荷可能と判定していた。
- (3) 中間体の不純物規格が不適合にもかかわらず、最終製品規格を満たすため問題がないと品質部門が判定していた。
- (4) 洗浄方法をバリデートすることなく、毎回、合格するまで洗浄を実施していた。
- (5) 反応釜の手順に従った定期点検をしていない。
- (6) 重要装置である温度計が校正不適にもかかわらず、適と判定していた。

2. 違反条項 省令第23条第1項 第24条第1項 無菌区域（グレードA）の製造環境の不備による無菌保証の欠如。

(1) グレードAエリア内において、バイアル投入、ゴム栓投入、充てん品をトレーへ移す作業、充てん量確認のためのサンプリング、reject品の排除、充てん品の凍結乾燥機への移送作業についてヒトがトレーを一枚一枚手で運ぶなど、ヒトの介在する作業が多い上、さらに、グレードAエリア内が、一方向気流を確保していない状態に気づきながら改善を実施せず、製造を継続していた。

(2) 滅菌後のバイアル・ゴム栓をグレードBで一次保管後、グレードB→A→B→A→B→Aとラインへの投入に至るまでクラスの異なるエリアを横断していた。グレードAエリアへの汚染の影響がある。

2. 違反条項 省令第6条、第10条第1項第3号・5号、第11条第1項第1号・2号、第14条第1項第1号・2号、第15条、第16条第1項第2号・3号、第19条第1項第3号 種々の記録がほとんどない。

(1) 管理監督システムが運用されていない。逸脱、苦情等の手順書はあるが、記録が全くなかった。逸脱自体の認識が作業者にされていない（トレーニング不足）。

(2) 試験データの信頼性を確保できない。試験結果のみで試験記録が全くないため、実際に行われたか不明。

(3) 実際の製造出来高量の記録がない。収量、収率が不明。余剰分がどのような処置がされたのか追跡不可能。

2. 違反条項 省令第6条第1項、第10条第1項第9号、第12条第1項、第15条第1項第1号

(1) 製造所出荷判定済み製品について、逸脱発生により、開封・再封緘の包装行為を常習的に行っていたが、これら逸脱はGMP文書ではない“作業メモ”に記載し、GMP上の製造

記録に一切記録を残していなかった。

(2) 上記の逸脱は品質部門で把握しておらず、改めて出荷判定をすることなく出荷されていた。

(3) 上記処理は、責任者の指示のもとで行われたが、これら逸脱を GMP 文書に記載する必要性について、担当者は認識がなかった。

2. 違反条項

省令第 23 条第 1 項第 1 号、第 24 条第 1 項第 1 号・3 号・7 号イ違反。

設備面と操作面の両面で無菌性保証が欠如しており、微生物汚染リスクが極めて高い。

(1) 滅菌後の一次容器の取扱い

滅菌後の容器はクラス 10,000 の環境下で取り扱われていたため、改善したが、設置したクリーンブースの適格性が得られなかった。

(2) 無菌的に投入されるべき原料の投入環境の不備

無菌区域で実施されるべき投入がクラス 10,000 の環境下で取り扱われていたため、改善のためにクリーンブースを設置したが、そのデザインが不適切なため、無菌的環境が得られていない。

(3) 一連の作業を行う作業者は無菌操作が実施されていない

⇒無菌操作を実施する上で、十分な教育を受けていない。

2. 違反と疑われる条項 GMP 省令第 6 条、第 9 条 1 号、第 10 条、第 12 条 4 号、第 15 条、第 20 条 等 文書管理、逸脱管理、出荷管理など品質システムの全般、及び構造設備の維持管理に不適切な運用がなされ、品質不良の医薬品が出荷されるリスクがある

(1) 品質システムの不適切な運用

・製造所の各責任者がその職責を理解せず、責務を果たしていない

(2) 逸脱管理の不適切な運用

・逸脱管理責任者が適切な照査を行い適切な判断が出来るシステムがない

(3) 出荷手順の不適切な運用

・出荷判定責任者による確認（逸脱や変更などの状況）なく製品を出荷

(4) 構造設備の不適切な運用

・製造等に使用する主要な設備機器のメンテナンスが未実施

(5) 製造管理の不適切な運用

・社内管理規格の試験を実施せず、虚偽の記録を作成

2. 違反と疑われる条項 GMP 省令第 6 条第 3 項、第 14 条第 1 項第 1 号及び第 19 条 1 項第 1 号 等 能力を有する職員の適切な配置、変更管理、手順書に基づく業務など

(1) GMP 規則への遵守意識の欠如

- ・個人の資質で判断・実施するGMP業務が散見
- ・管理責任者による基準書の承認日のバックデートやCOAの誤記の見逃しな
- ・管理責任者による不適切なGMP業務の照査や承認

(2) 教育訓練

- ・個人が主体
- ・GMP組織として機能できるような教育訓練ではない

(3) 不適切な変更管理

- ・試験法の変更や再解析処理を担当者レベルの判断で実施
- ・責任者への報告・承認の必要のないSOP

2016年3月9日(水) PMDA 品質管理部

不適合となった事例 国内原薬製造所(化成品) [承認前調査] 指摘内容

- ・農薬と設備を共用。洗浄バリデーションの評価が不十分で、現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。
- ・バリデーション; 適格性評価未実施、検証項目不足、重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。
- ・変更管理; 変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理; 製品品質への影響評価を行わずクラス分類。さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない
- ・OOS処理; 不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。
- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7か月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。
- ・ほとんどの設備機器のIQ,OQ,PQが実施されていない。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認していなかった。
- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置及び再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた、この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。

・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラス C」に分類していたため、製品品質への影響評価が適切にお紐われず、その是正措置を実施していなかった。

2016年9月12日 東京会場

・試験記録用紙を適切な理由無く、責任者の承認を得ずに幾度も再発行。・きれいな記録を残そうと新しい用紙に書き換えし、元の記録用紙（原本）を破棄。⇒作業のありのままの記録となっていない。・過去の IR 試験結果の PDF ファイルを加工して、印刷。⇒試験結果の使い回し。・パスワード無し、もしくは ID を共有して、誰もがデータを修正・削除できる状態となっている。・Software をアップデートしたら、過去の電子データを見ることができなくなった。・重要な試験の電子データのバックアップを取っていない

② 製造工程及び品質検査に係る承認書との相違 ワクチン A において、以前は菌を培養するために、水道水を精製したものをを用いていたが、より高純度の水を用いるよう変更した際、不足していたミネラル類（カルシウム等）を補充したことについて、当該工程の記録、製品標準書等への記載及び変更届が不十分であったこと。 ワクチン A において、製剤中に外部から不溶性の微粒子が混入していないかを確認する試験（不溶性微粒子試験）を、標準的な試験法（日本薬局方に規定）に準じて実施しているものの、当該試験工程の記録、製品標準書等への記載及び変更届が不十分であったこと。 ワクチン A において、製品を溶かして注射液にする際に用いる溶解液の無菌試験について、承認書上では製造の中間段階と最終段階の両方について検査を実施することとされているが、記録、製品標準書等への記載及び変更届が未整備のまま中間段階での試験を行っていなかったこと。違反条文（GMP 省令第 3 条第 1 項から第 3 項まで（適用範囲）、第 7 条第 3 号（製品標準書）、第 10 条第 1 号から第 3 号まで（製造管理）並びに第 11 条第 1 項第 1 号及び第 2 号（品質管理）） 37

平成 28 年 6 月 1 日薬生審査発 0 6 0 1 第 3 号 / 薬生監麻発 0 6 0 1 第 2 号 厚生労働省医薬・生活衛生局 審査管理課長 / 監視指導・麻薬対策課長 「医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について」

1. 承認書と製造実態の定期的な整合の確認 ・品質部門 ⇒ 製造部門、QA 部門 ⇒ 試験検査部門 など、第三者による定期的な確認の徹底 ・製造販売業者が製造業者を監督し、徹底すること。

2. 変更管理の適切な実施体制の確保 ・製造販売業者は、製造業者から製造方法等の変更に関する情報を入手し、薬機法上の手続を適切に行う組織体制を構築すること。 ・製造部門、薬事部門、製造販売業者と変更情報について連携すること。

3. 再発防止の徹底 ・ 承認書と製造実態の相違や薬機法上の手続き不備があった場合、当局に速やかに報告 ・ 原因究明、再発防止対策

第31回 医薬品 GQP・GMP 研究会 東京会場：平成 23（2011）年 11 月 1 日

- ・ 製造所から提出された製造記録等の写しの確認を行ったところ、承認書（MF を含む）との齟齬が多数 見つかった。－ 記載整備時に、適切な製造方法等の確認が行われていなかった。－ 承認書に記載の工程管理規格等が、製造所で実 施されていなかった。または、規格・管理値が実 際と一致しなかった。－ 粉碎工程が記載されていなかった。（特に、粉碎を外部委託している場合、当該製造所の記載がなかった。）
- ・ 製造方法等が無届けで変更されていた。－ 承認書（MF を含む）の記載整備において、品質に影響を与 えると考えられる重要なパラメーターとされたものが、製造 所において、無届けで変更されていた。（製販業者または MF 国内管理人等が記載整備をし、製造所 が日本承認（MF を含む）の内容を把握していなかった。）－ 製造所において、製造方法や規格等が変更されていたが、軽微変更届出や一変申請がされていなかった。→当該変更内容について、製販業者への連絡もされていな かった。
- ・ 平成 17 年 4 月以降に追加された製造所について、旧 法下から使用されていたように、定期の適合性調査 申請がされていた。製造所追加に係る一変申請もされておらず、当該一変に伴う GMP 適合性調査申請もされていなかった。また、この製造所追加の事実について、製販業者が 認識していない場合もあった。（委託先、商社、MF の国内管理人から適切な情報を得ていなかった。）製造所との直接的な連絡窓口である：商社、MF の 国内管理人が指摘されるまで、当該情報を入手していない場合もあった（委託先が再委託などをして いた）。
- ・ 製剤の承認書に記載された MF 番号が、間違っていた、もしくは不適切であった。－ 全く違う原薬の MF 番号が記載されていた。－ 同じ原薬の MF だが当該製剤に使用されている原薬では 無かった（グレード違い、他社が使用しているもの）。－ 製剤の承認書に記載されている製造所が MF に登録されていない場合。（MF の不備→製販業者が認識していない。）－ 承認書における参照すべき MF 登録日の誤記記載：平成 ●●年●月●日（第●回）。（製販業者が承認書の変更を怠っていた場合）（製造所または MF 国内管理人が連絡を怠っていた場合）（製販業者が MF 登録証の写しを入手していなかった）
- ・ MF の国内管理人自身が、日本の法的要件を認識していなかった。（→外国製造業者への適切な情報伝達ができしていな かった。）
- ・ 製販業者が、MF の中身については、完全なブラック ボックスなので、何も分からないと答えるケースがあった。
- ・ 製造販売業者・製造所、製造販売業者・MF 管理人・ 製造所間での連絡体制・コミュニケーション不足

- 製造販売業者の MF 利用時の情報入手不足 参照：原薬等登録原簿の利用に関する指針について 薬食審査発第 0210004 号 平成 17 年 2 月 10 日

以上