

リアルな逸脱とあるべき対応

2021年8月



関西医薬品協会
品質委員会
教育部会

「リアルな逸脱とあるべき対応」の発刊にあたり

このたび関西医薬品協会 品質委員会 教育部会では、医薬品の製造及び品質管理において時に発生する逸脱への対応について、行うべき具体的かつ適切な項目を記述し、まとめました。

本冊子中の逸脱事例とあるべき対応については、教育部会に参加する会社で経験した逸脱を参考に、より逸脱の内容や逸脱への対応が明確になるよう、担当者間で議論を重ねて模擬事例を作成いたしました。取り上げた逸脱の例は、製造上の逸脱、品質管理上の逸脱及び品質システムに関する逸脱等に分類し、事例ごとに表形式にしています。

逸脱の発生時には、限られた時間で適切に対応することが求められます。関係者で十分な検討ができず、是正措置・予防措置が不適切であれば、逸脱の再発が懸念されます。適切な対応を行い、品質マネジメントを円滑に実施するためには、日ごろからいろいろな事例に触れ、どのように対処していくべきかを学び取っていく必要があると考えます。

本書に記載されている対応は、状況が異なれば必ずしもあてはまるとは言えないものがあるかもしれません。また、追加の対応を求められる場合もあるかもしれません。しかしながら、そのような「気づき」をみなさまに提供すること等により、本冊子がみなさまのご参考になり、GMP レベルのさらなる向上へとつながることを願っております。

2021年8月

関西医薬品協会
品質委員会 教育部会

目 次

本冊子の活用方法.....	1
1. 製造に関する異常・逸脱事例	2
2. 試験に関する異常・逸脱事例	18
3. 品質システムに関する異常・逸脱事例	28
4. 供給者管理に関する異常・逸脱事例.....	32



本冊子の活用方法

- ▶ 本冊子「リアルな逸脱とあるべき対応」では、実際の製造、品質試験及び品質システム等に関する業務において起こりうる異常・逸脱※とその対応の例を示しています。事例は製造、品質試験、品質システム等の区分ごとに記載しています。

※本冊子で逸脱とは定められた作業手順、管理基準あるいは試験規格等から乖離している事象を指し、異常とは通常とは明らかに異なる状態あるいは普通ではない状態であり、逸脱の定義には当てはまらない事象も含まれます。

- ▶ 各事例について、以下を提示しました。
 - ・ 異常・逸脱の内容
 - ・ 調査内容及び調査結果
 - ・ 異常・逸脱の原因
 - ・ 製品品質への影響及び薬事的な影響
 - ・ 取るべき応急対応
 - ・ 是正措置
 - ・ 予防措置
- ▶ 各事例には、異常・逸脱の原因をどのように考えれば良いのか、またどのような対応・措置を取るべきかを具体的に書いておりますが、書かれた内容が全てを網羅しているとは限りません。各社の現場の状況も考慮し、他の原因についても考え、適切な対応・措置を考察してみてください。
- ▶ 各社の現場で同様の事例が起きる可能性がないか確認することや、集合教育として、本冊子の記載例を元に意見を出し合い議論することで、品質システムの改善に活用できます。

1. 製造に関する異常・逸脱事例

事例 1

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	包装工程
異常・逸脱の内容	<p>個装箱の供給業者が切り替えとなったが、個装箱の払い出し当日、WMS（倉庫管理システム）の当該個装箱の情報が更新されていなかった。また、自動払い出しができなかったため、マニュアル作業で払い出したところ、ラインが稼働する直前であったため、生産管理部門から倉庫部門の責任者に口頭にて変更指示を行ったが、倉庫から資材を払い出す作業には正確な情報が伝わらず、これまで使用されていた誤った個装箱が払い出され、包装作業を実施してしまった。</p>
調査内容及び調査結果	<p>コスト削減のため個装箱の供給先業者を切り替えることになったが、通常であれば生産管理部門の資材管理担当者が WMS（倉庫管理システム）への登録用紙に必要事項を記入し、IT 部門が登録することになっているが、払い出し日には登録されていなかった。今回の変更は供給業者の変更のみであり、WMS への登録項目についても、表示内容の業者識別コードを除き、表示事項やサイズ等の項目に変更はない。業者識別コードは個装箱を組み立てると見えない箇所に印字されている。</p> <p>払い出し作業は通常、作業日の前日に行うが、台風の接近で早期の帰宅指示が出たために準備ができず、作業当日に払い出すことになった。当日朝に払い出ししようとしたところ、システムエラーの表示が出て払い出しができなかった。IT 部門のシステム担当者の出勤時間が遅いため、原因が分からなかったことから、マニュアル操作で払い出すこととした。このとき、生産管理部門は口頭で倉庫部門の責任者に払い出す具体的な資材の指示を行った。説明した生産管理担当者は今回のロットから切り替えになったことを認識していたため、その旨も説明した。但し、システムを例外的に稼働させる場合は所定の書式を用いて申請することが手順書に規定されていたが、忘れてしまっていた。倉庫部門の責任者はその旨を確かに聞いたが、倉庫担当者に払い出す資材の指示をした際にその旨を伝えることを忘れてしまった。倉庫担当者はその製品はメイン製品で頻繁に払い出す資材であったため、いつもの資材をマニュアル操作で払い出すようにとの指示と捉えた。また、その資材はそのロットに払い出せる量が残っていたため、これまで使用していた資材が払い出されてしまった。包装現場も払い出された資材の版番号等の確認を行うことになっていたが、版番号は同じであり、いつも通りの資材であったため特に気にせず使用してしまった。資材の切替情報は伝わっており、</p>

	<p>製造記録にもその情報が記載されていたが、規定された確認内容では判別できない変更内容であったため、結果的には見逃がしてしまった。</p> <p>なお、WMS の個装箱情報が更新されていれば、マニュアル払い出し時にシステム上、払い出しされなかったため当事象は発生しなかった。</p> <p>その後、システムに更新登録した際に誤った資材が払い出されていることが発覚した。また、資材が切替えられることを認識していた工程管理検査員が破壊検査で業者識別コードも含めて包装品の検査を行っているため、間違った資材が使用されていることに気が付いた。</p>
原因	<p>複数の原因が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ WMS の登録内容が更新されていなかった。 ・ システムを例外的に稼働させる場合は所定の書式にて申請することになっていたが忘れていた。 ・ 倉庫責任者が担当者に正確に指示できなかった。また、倉庫担当者も確認せずにいつもの資材と認識してしまった。
製品品質への影響 及び薬事的な影響	<p>新旧資材の表示内容には実質上の差がなく、品質への影響及び薬事的な影響はない。</p>
応急対応	<p>一旦作業はストップしたが、品質保証部門との協議の結果、品質への影響はないと判断し、包装作業を再開した。</p>
是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 教育訓練の再実施 <p>今回関連した全員が、申請書類があることを忘れていた。過去に例外的な操作が行われた際にも、申請書類は使用されていなかった。明らかに形骸化していることが判明したため、今後は例外稼働の場合は書類での運用のみとし、口頭での指示は絶対に認めないこととした。その点も含めて関係部署全員に注意喚起した。</p>
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 手順書の統一 <p>資材の新規採用時の登録や、切り替え時における使用禁止や廃棄の登録は別々の手順書で規定しており判り難かったことも形骸化してしまった理由と考えられたため、資材の登録に関する手順書について一つにすることにした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材に関する会議の開催 <p>資材の新規採用や切り替えに関する情報は、更新情報も含めて生産管理部門が一覧表にしてメールで責任者に送信していたが、担当者に共有されていなかった。今後は新たな会議体を設けてその一覧表についての重要な情報について、月 1 回の頻度で共有化することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ システム登録内容の確認 <p>WMS 登録時、IT 部門の担当者は登録した入力画面をスキャンし印刷する。生産管理部門の資材担当者は、その印刷物とシステムへの登録内容が同じかをチェックし、正しく登録されたことを確認する手順とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 版番号作成時のルールの追加 <p>今回の事例のような場合も考慮し、版番号の附番ルールを見直すこととした。</p>

- ・使用禁止品の保管

今回、新資材の入荷後も旧資材がそのまま使用できる状態で保管されていた。今後、旧資材は上記会議で決定後（新手順書で規定し、その手順に従う）に速やかに使用禁止置き場に移管する。

- ・クオリティカルチャーの醸成

当該手順は存在していたが、明らかに形骸化していた。何でも手順書化が必要と云われた時代に無理やり作成した手順書も事実として多数存在していた。作成だけして運用できない、誰も必要と思っていない手順も数多くあるとの意見も強くあったため、GMP コンプライアンス課が中心となり、今後も必要な手順と不要な手順に区分した。その際には、実際に作業を行うメンバーも加わり、各現場の声を拾い上げることで全社的な取り組みとした。必要な手順書は精査して残し、形骸化した手順書は敢えて廃止した。なお、GMP を遵守するうえで必要なものについては、現状は形骸化していようともメンバーが必ず納得のうえで残すこととした。



事例 2

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	製造工程、包装工程、出荷前照査(QA)、最終製品(QC)
異常・逸脱の内容	使用期限 2022 年 4 月であるところ、個装箱に 2022 年 10 月と誤って印字してしまった。
調査内容及び調査結果	<p>個装箱に印字する使用期限は、包装の指図記録書（原本）作成時に算出する。本来であれば、製剤の指図記録書に記載された原薬仕込月 2019 年 10 月と、当該品目の有効期間 30 ヶ月を加算した 2022 年 4 月で指図しなければならないところ、誤って 2022 年 10 月で包装の指図記録書を作成してしまった。指図記録書は作成後にダブルチェックを行い発行する手順であったが、確認者も使用期限の誤りに気付かなかった。</p> <p>また、包装工程のカートナーの設定の際に、設定者が再度、使用期限を算出して確認する手順であったが、気付くことなく、誤った使用期限が印字されてしまった。</p> <p>出荷前照査(QA)で使用期限が誤っていることが発覚し、逸脱となった。</p>
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・他に有効期間 3 年の品目を取り扱っており、包装の指図記録書の作成者が当該品目の有効期間を勘違いして算出してしまった。 ・指図記録書のダブルチェックの手順においてチェック項目が明確ではなく、確認箇所を記録する手順にもなっていなかった。そのため、当該ロットの使用期限が確認されたかどうか不明であった。 ・包装工程における使用期限の再度確認では、既に確認されているという安心感があり、十分に確認を行っていなかった。
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・当該ロット 資材廃棄 製品は救済 ・他ロット、他製品への影響 無 ・薬事的な影響 無
応急対応	包装済みの個装箱を解体し、再包装を実施。 (パッキンケース、個装箱は廃棄)
是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none"> ・指図記録書のダブルチェックでは、どの項目を確認するか SOP に明確に定め、重要項目には確認の記録が残せるよう指図記録書に記載欄を追加した。 ・各品目の指図記録書には有効期間（当該品目は 30 ヶ月）が製剤にも包装にも記載されており、使用期限の算出や確認の際には各品目の有効期間を確認して算出するよう上記 SOP の内容を含めて教育訓練を実施した。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	<ul style="list-style-type: none"> ・定期教育訓練に SOP と作業内容を組み込む。 ・新人研修等で当該逸脱事例の紹介にて教育する。

事例 3

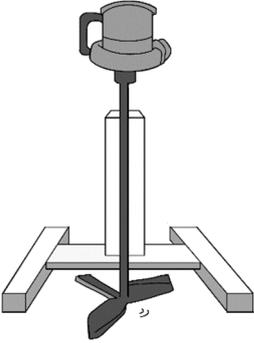
分類	異常・ 逸脱
区分	製造 ・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	フィルムコーティング工程、コーティング室
異常・逸脱の内容	フィルムコーティング作業終了後に、品質部門が錠剤サンプルを試験したところ、全ての錠剤表面がいびつな状態であったため、外観試験で不合格となった。
調査内容及び調査結果	<p>・コーティング機の運転記録を確認すると、液流量の値が一定ではなく、通常時の値と違うことが分かった。また錠剤回収後、スプレー口にコーティング屑による詰まりが確認できた。このことからコーティング液の流れが阻害されていることが考えられたため、コーティング液の流路を調べると、調液タンクのフィルターにフィルム屑が詰まっていた。そのため、送液チューブ内のコーティング液の流れが不均一になり、一定量噴霧できなかつたため錠剤表面がいびつな状態になったと考えられた。</p> 
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・作業者は前回コーティング機を洗浄した際、洗浄手順を確認せずに行っており、フィルター及び送液ホース部分の洗浄が十分でなかったためフィルム屑がフィルターに詰まってしまった。 ・運転記録の液流量は一定ではなく下降傾向にあったが許容範囲内であったため逸脱とは認識しなかった。 ・作業者は運転記録時にデータの確認を行っていたが、噴霧状態及びスプレー口の目視確認は手順にないため行っていなかった。
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルムコート液は全量噴霧しており、錠剤表面の改善は不可能と判断した。外観試験は不合格であり、再コーティングすることは許されないことから使用不可とした。 ・他ロット、他製品について調査を行ったが、運転記録、外観試験に異常はなく、溶出性についても問題はなかったことからフィルム屑による影響は無いと判断した。
応急対応	不合格品表示し区分して保管した。

是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none">・洗浄工程は重要であるため、必ず予め定められた洗浄手順に従って作業するように教育訓練を実施する。・送液チューブ洗浄に温水を使用していたが、重炭酸ナトリウム水を使用しフィルム層付着の低減を図る(変更計画、洗浄バリデーションを実施する)。・手順書及び運転記録書に、スプレー口詰まりの目視確認項目を追加する。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	<ul style="list-style-type: none">・液流量異常時にアラートとなるように液流量設定幅を狭める。・改めて作業手順を遵守することの重要性について製造部門全体に教育訓練を実施する。・他製品の手順書及び運転記録書についても、スプレー口詰まりの目視確認項目を追加する。



事例 4

分類	異常・ 逸脱
区分	製造 ・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	製剤工程・調製室
異常・逸脱の内容	錠剤検査工程後の外観抜取検査において、500 錠中 2 錠に金属様異物が認められた。目視確認時は通常の汚点のように見えたが、顕微鏡で確認したところフィルムコーティング層に埋没した金属様異物であった。当該異物は外部検査機関による同定検査の結果、ステンレス鋼であることが確認されたため、外観抜取検査基準に基づいて不適（致命欠点）と判断した。
調査内容及び調査結果	フィルムコーティング工程で使用する設備・備品等を確認したところ、フィルムコーティング液の調製時（手作業）に使用するステンレス製攪拌棒の先端が摩耗していた。先端を観察すると金属粉の付着が認められ、当該異物の形状と類似していた。また、作業員からのヒアリングの結果、液の攪拌時に攪拌棒の先端をステンレス製調製容器の底に強く接触させていたことが判った。これらの調査結果から、フィルムコーティング液調製時に作業員がステンレス製攪拌棒の先端をステンレス製容器の底に接触させた際に、先端の一部が削れ落ち、それがフィルムコーティング液と一緒に錠剤にスプレーされフィルムコーティング層に混入したものと推定した。
原因	作業員が、攪拌棒の先端を調製容器の底に強く接触させたことにより、攪拌棒の先端の一部が削れ、フィルムコーティング液に混入した。 
製品品質への影響及び 薬事的な影響	金属探知機及び自動検査機による全数検査を 7 回実施したが、金属異物は取り切れないものと判断し、当該製品ロットは使用不可品として区分して保管した。またフィルムコーティング液は、1 ロット単位で調製していること、また当該フィルムコーティング液以前の液調製時には、攪拌棒と調製容器の接触等の問題は発生していなかったことから、他ロット、他製品への影響は無いと判断した。
応急対応	① 金属探知機及び自動検査機による全数検査を 7 回実施した。 ② 当該フィルムコーティング液を使用不可とした。 ③ ①の措置の結果から金属異物は取り切れないものと判断し、当該製品ロットは、使用不可品として持ち出し禁止場所に区分して保管した。

<p>是正措置 (再発防止のための措置)</p>	<p>フィルムコーティング液調製時に手作業で攪拌棒を使用する手順を廃止し、攪拌機を用いて、攪拌時に攪拌部と容器が接触しないように手順を変更する。 (①攪拌機本体部を容器に垂直に設置、②締付けハンドルで攪拌部の位置を調整、③攪拌部を液面から約 10～15 mm 下の高さに調整)</p> 
<p>予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)</p>	<ul style="list-style-type: none">・攪拌棒による液調製方法を撤廃し、攪拌機による作業手順に変更する。・攪拌作業（攪拌時に攪拌部と容器が接触しない作業）の教育訓練を実施する。・製造記録書に、攪拌作業時の攪拌部と容器の接触有無チェック欄を設ける。・攪拌機の攪拌部の材質をステンレスからゴムもしくはテフロン等への変更を検討する。

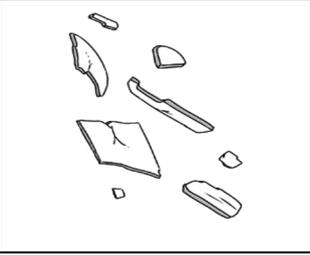
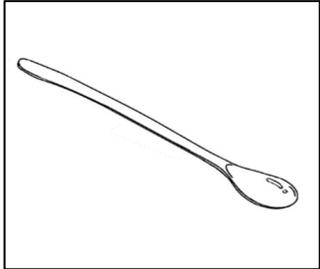
事例 5

分類	異常・ <u>逸脱</u>
区分	<u>製造</u> ・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	秤量室
異常・逸脱の内容	<p>製剤の原料（原薬）の秤量で使用した天秤が、校正期限切れであることに気づかず、そのまま使用した。</p> <p>秤量作業を行った現場担当者が、天秤の校正担当で、秤量作業を行った翌日に複数の天秤の校正を実施したが、その際に、当該天秤の校正が未実施であることに気づいた。</p>
調査内容及び調査結果	<p>工場内の天秤は数が多いため、年次の校正を3ヶ月間で3グループに分けて実施している。当該天秤は、計画通りであれば、校正実施済であるが、実施されておらず、記録もなかった。</p> <p>他の天秤については、計画通り校正が行われていた。また、当該天秤については、他ロット、他製品で、校正期限切れで使用されていないことを確認した。</p>
原因	<p>天秤の校正は、天秤の校正担当より計画的に行われるため、現場担当者に当該天秤は校正済であるという思い込みがあった。</p> <p>また、工場内の全ての天秤の校正を、担当者1名で実施しているが、校正の計画に対する実施記録について、現場担当者任せで責任者による実施確認がされておらず、計画が確実に実施されたことがチェックできる体制になっていなかった。</p>
製品品質への影響及び薬事的な影響	<p>応急対応により、秤量値が妥当であったと評価し、製品品質に影響なしと判断した。調査結果より、他ロット、他製品への影響もなし。</p> <p>通常通り製造工程を実施しているため、薬事的な影響もなし。</p>
応急対応	<p>当該天秤は、直ちに校正を実施し、合格であることを確認した。</p> <p>当該ロットは、作業を中断することなく、通常通り製造工程を実施し、製品化した。</p>



<p>是正措置 (再発防止のための措置)</p>	<p>校正の実施記録の様式を改訂し、担当者と責任者がダブルチェックするように変更し、計画通り確実に校正されるようにする。</p> <p>秤量作業の作業者が校正期限内であることを確認し、その記録を残す作業手順に変更した。</p> <p>また、校正シールを見やすい位置に貼るように変更した。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <p>変更前（側面）</p> <p>変更後（表示部付近）</p> </div>
<p>予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)</p>	<p>製造所内で他の計測機器の校正についても、同様の逸脱が起こらないよう、手順及び記録の様式を見直す。</p> <p>万が一、校正期限切れの天秤があったとしても、使用前に気が付くように、始業前の日常点検で天秤の校正期限を確認する等、手順の見直しを検討する。</p> <p>日常点検で使用する分銅についても、次回の校正を忘れないように、分銅を入れているケースの見やすい場所に、分銅の校正シールを貼付した。</p> <div style="text-align: center;">  <p>分銅の校正シール</p> </div> <p>校正担当者の増員、体制の見直しを検討する。あるいは、計測機器の外部校正の実施を検討する。</p>

事例 6

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	製造工程（攪拌造粒室）
異常・逸脱の内容	<p>攪拌造粒室にて、当該ロットの2 バッチ目を粗砕中にパワーミルの内部から異音が生じることを確認した。設備を緊急停止させ、パワーミルを分解したところ、ミルの内部からプラスチック片が発見された。</p> <p>プラスチック片を除去して設備の点検を行ったところ、設備に破損等はなく、異音が消されたため、異音の原因はプラスチック片であったと考えられた。</p>
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>パワーミル</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>プラスチック片</p> </div> </div>
調査内容及び調査結果	<p>① 当該工程から原材料入荷までの工程を遡って確認した。</p> <p>【攪拌工程から原材料入荷工程】 原材料入荷→原料サンプリング→原料受入試験→表示→作業室搬入→秤量→攪拌（当該工程）</p> <p>② ①の中からプラスチック製品の使用有無について調査した。 ⇒原材料由来、原料サンプリング、秤量</p> <p>③ 発見されたプラスチック片と同じ色や厚みのものを使用している可能性のある工程を調査した。 ⇒原材料由来、原料サンプリング</p> <div style="text-align: center;">  <p>原料サンプリング用スプーン</p> </div> <p>・パワーミルの内部から発見されたプラスチック片と品質部門が原料サンプリングで使用しているプラスチック製のスプーンを比較したところ、色、質感・厚みともに一致した。念のため材質の分析を外部に依頼したところ、一致することを確認した。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・当日の原料サンプリングは、OJTで複数人の新人教育を行っており、部分的に確認が不十分な箇所があったと推察された。 ・原料受入試験では、問題がなかったことを確認した。 ・原料業者に問い合わせたところ、製造工程でプラスチック製品を使用していないことを確認した。 <p>以上より、プラスチック片は原料サンプリング時に使用するプラスチック製のスプーンであると断定した。</p>
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・品質部門が原料サンプリングを行った際、原料の袋の中にサンプリング用のプラスチック製スプーンを置き忘れてしまった。 ・原因を調査する中で、スプーンの員数管理が十分に実施できておらず、また、サンプリング手順そのものがサンプリングの途中で記録を要求するような、スプーンの置き忘れを引き起こしやすい方法であることが明らかになった。
製品品質への影響 及び 薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・2 バッチ目については、粉碎された細かいプラスチック片が錠剤に混入する可能性があると考えられた。 ・3 バッチ目（原料サンプリング済みの次バッチ）以降については、原料サンプリング用スプーン混入の恐れを確実に払拭できないため、原料の使用前に追加での確認が必要であると考えられた。
応急対応	<ul style="list-style-type: none"> ・パワーミルを清掃してプラスチック片を除去した後、点検（機器点検）を行い、破損がなく稼動にも問題がないことを確認した。 ・当該工程の製造品の扱いについて、品質部門から指示を出した。 <p>1 バッチ目： 使用した原料にサンプリングが行われていなかったため、問題ないと判断した。</p> <p>当該バッチ（2 バッチ目）： プラスチック片の完全除去が難しいため、廃棄することとした。</p> <p>3 バッチ目以降： サンプリング済み原料を使用する際には予め篩過を行い、仮にスプーンの置き忘れがあっても検出できるようにした。</p>
是正措置 （再発防止のための 措置）	<ul style="list-style-type: none"> ・当該原料に対する原料サンプリング手順を見直し、スプーンの置き忘れを引き起こしにくい手順（作業途中に記録しない様式）に変更した。 ・原料サンプリングの際に用いる「清掃持込確認表」の記載を改め、持ち込んだ道具が作業終了時に全て手元に揃っていることを確認するようになった。 ・原料サンプリングで使用するスプーンを原料の色（白色）とは異なる青色にし、目立たせることで置き忘れ防止を図るようにした。なお、青色であれば仮に製造工程で破片が混入した場合でも、工程検査で検出できることが確認されている。

	<ul style="list-style-type: none">・措置実施後の教育訓練では、作業手順の教育のみならず、スプーンの混入により発生するリスク（健康被害・回収・設備故障の可能性等）についても説明し、担当者の意識向上を図った。
予防措置 （潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等）	<ul style="list-style-type: none">・使い捨てで使用するプラスチック製スプーン等について、備品として無造作に保管する運用を取り止め、員数管理を行うようにした。・原料サンプリングで使用する全てのスプーンの素材について、プラスチック製からステンレス製に変更し、ナンバリング（刻印）することを検討する。これにより、持ち込み品の員数管理の徹底を図る。



事例 7

分類	異常・ <u>逸脱</u>
区分	<u>製造</u> ・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	注射剤の充填工程
異常・逸脱の内容	<p>無菌医薬品の製造中、落雷により瞬停が発生し、充填設備及び空調設備が停止した。充填設備は RABS(無菌製剤の製造工程に用いられる無菌化装置)を採用しており、RABS 内の清浄度グレード A を担保するための空中浮遊微粒子、及び充填室の清浄度グレード B を担保するための室間差圧のデータが記録されておらず、要件を満たすことができなかつたため逸脱となった。</p>  <p style="text-align: center;">RABS</p>
調査内容及び調査結果	瞬停が発生した際に、充填設備及び空調設備が停止し、清浄度レベルが維持できるようなシステムとなっていなかつた。また、無菌性を担保する室間差圧及び空中浮遊微粒子のデータが記録されていなかつた。
原因	落雷による瞬停
製品品質への影響及び薬事的な影響	室間差圧及び空中浮遊微粒子の記録が記録されていなかつたため、製品の無菌性が担保できず、RABS 内に残っていた製品、及びタンク内の薬液は廃棄とした。それまでに製造した製品は適（出荷可）とした。
応急対応	製造を中止した。
是正措置 （再発防止のための措置）	UPS 装置(無停電電源装置)を導入し、瞬停が発生した場合でも空調設備は稼働し続け、室間差圧及び空中浮遊微粒子が継続して測定できるように対策した。また、製造設備においては、復電後に装置が干渉して故障する可能性が考えられたため、瞬停が発生したとしても原点まで移動して停止するよう装置を改造した。
予防措置 （潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等）	瞬停時でも要件を満たすことができるよう空調設備、環境モニタリングプログラム、製造設備等のリスク分析を実施し、必要な箇所に UPS 装置を導入する。また、他の製造工程にも同様に水平展開する。

事例 8

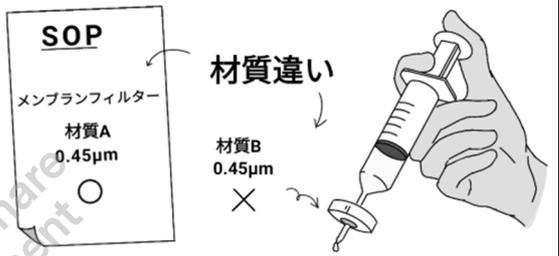
分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	製剤の秤量調製
異常・逸脱の内容	<p>軟膏 A 製剤製造時、前工程である予製剤の調製工程において、作業者が生産途中に設備を高速運転から低速運転へ切り替え稼働していた。その後、工程検査時に製剤が本来乳化しないといけないところ、原料の粒子が沈殿し粘度が高い状態になっていることを確認した。作業者は次工程である投入作業を行ったが、粘度が高い状態となっていたため、設備に付着してしまい全量投入することが出来ず収率が標準から外れた。</p> 
調査内容及び調査結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 作業者への聞き取り調査を実施した結果、通常糊状になることはなく異常を感じながらも、責任者へ連絡せず投入作業を実施した。 ・ 作業開始前に、製造指図、SOP の作業内容の確認を怠り、思い込みで作業を行った。 ・ 標準と違う操作（低速運転へ切り替えた）を実施した。
原因	<p>軟膏 B 製剤の調製で泡立ちを防止するために調製途中で低速運転に切り替える手順となっていたが、作業者はその作業と思い込み低速運転へと切り替えてしまった。調製機を共用していることから、SOP に 2 種類の手順が記載されており見間違いを起こしやすい状況であった。</p>
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・ 粘度が高い状態となった作業は今回初めて起こった事象であり、秤量調製工程での発見であったことから含量均一性及び性状等確認を行い品質への影響はないと判断した。またそれまでのロットについては出荷試験にて異常がないことを確認している。
応急対応	<p>作業を中断した。</p> <p>出来上がった軟膏 A 製剤の品質試験を実施し、含量等に問題ないか確認。その後の作業については、指示書を発行し、速度変更の有無を確認する手順を追加し記録する。</p>

是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none">・SOPについては軟膏 A 製剤と軟膏 B 製剤それぞれ別々の SOP に改訂し教育を実施する。・製造指図記録書へ乳化状態の確認項目を追加する。・作業途中で速度変更を行う場合の作業については指図の色を変更する。・異常を発見した際の対応を該当作業の有資格者へ再教育する。 (思い込み作業防止教育)・作業前には作業内容の確認をする。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	<ul style="list-style-type: none">・他ラインで同様の手順がないか確認を行う。・作業の途中で速度変更が生じる作業については、指図の色を変えると共に、間違った設定をした場合アラートが出るように改造する。・泡立ちする製剤の原料を見直し及び調製条件の再設定を検討する。



2. 試験に関する異常・逸脱事例

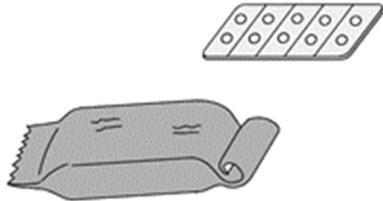
事例 1

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	試験室
異常・逸脱の内容	規格外試験結果(溶出試験)
調査内容及び調査結果	<p>【調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検体の保管状態に問題はなかった。 ・試験責任者が、試験 SOP 及び試験指図記録書を参照しながら、試験者にヒアリングを行った。 ・メンブランフィルターについて、材質 A の孔径 $0.45\mu\text{m}$ を使用することが規定されているが、材質 B の孔径 $0.45\mu\text{m}$ のものを使用していた。 ・材質 B の孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランフィルターを使用する試験方法は、同日に実施する別品目の試験方法であり、試験者は確認することなくメンブランフィルターを取り違えていた。 ・メンブランフィルターの材質が異なると、規格に適合しない場合がある。 ・試験 SOP には材質が記載されて、承認されていた。 ・試験指図記録書には、材質及び孔径は記載されていなかった。 ・試験者は、試験 SOP により材質を確認することを怠っていた。 
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・試験者はメンブランフィルターの孔径 $0.45\mu\text{m}$ のものを使用していたが、材質は異なっていた。 ・材質が異なったことによりフィルターに製剤成分が吸着し、結果に影響を及ぼしたと考えられた。 ・試験者が試験 SOP を確認して作業を実施していなかった。 ・試験者はメンブランフィルターの影響を理解していなかった。
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・製品品質への影響はあるかもしれない。 ・メンブランフィルターの孔径は製造販売承認書に「$0.45\mu\text{m}$ 以下」と記載されているため、薬事的な影響はない。
応急対応	<ul style="list-style-type: none"> ・SOP に記載されているメンブランフィルターで試験を実施し、規格に適合することを確認した。この結果、製品品質への影響はなしとなった。

是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none">・試験指図記録書を改訂し、使用するメンブランフィルターについて、孔径、材質等を記載する。・試験指図記録書の改訂について、試験者にメンブランフィルターの孔径及び材質の影響も含め、教育を実施する。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	<ul style="list-style-type: none">・試験者に、メンブランフィルターの孔径、材質等の重要性あるいはそれらの違いが試験結果に及ぼすリスクについて再教育を実施するとともに、溶出試験において、どの品目にどの材質のメンブランフィルターを使うか、再教育を行う。



事例 2

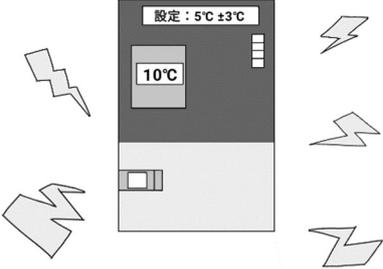
分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	試験室
異常・逸脱の内容	PTP 包装（アルミピロー入り）の錠剤製品について、製品試験として乾燥減量を測定したところ、規格外となった。
調査内容及び調査結果	<p>【調査内容】</p> <p>比較的吸湿しやすい検体であり、試験責任者が、試験 SOP 及び試験指図記録書を参照しながら、試験者にヒアリングを行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 検体保管室及び試験室の温度・湿度を確認したところ、問題はなかった。 ・ 検体は、他の試験に使用したため開封されたものを使用していた。 ・ 検体は、開封後、開封口を折りたたんでテープ止めして保管されていた。 ・ 未開封の検体の保管方法は規定されているが、開封後の検体の保管方法（閉塞方法等）は規定されていなかった。 ・ 試験は手順通り実施されており、操作に問題はなかった。
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 検体の開封後の保管方法に不備があり吸湿したため、乾燥減量値が規格外となったと考えられる。 ・ 検体が比較的吸湿しやすい性質であるにもかかわらず、開封後の検体の取扱い手順について、規定されていなかった。 ・ 検体が比較的吸湿しやすい性質であることを、試験者が把握していなかった。 
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製品品質への影響はある。 ・ 製品を開封した後の保管方法が原因である OOS であるため、薬事的な影響はない。
応急対応	<ul style="list-style-type: none"> ・ OOS が発生した際の手順に従い、未開封の検体を使用して試験を実施（回数は OOS の手順に規定）したところ、乾燥減量値は規格に適合した。この対応により、製品品質への影響はなしとなった。
是正措置 （再発防止のための措置）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 検体の開封後の保管方法を SOP に規定する。 →開封した検体は、防湿性のある容器で保管する。 ・ 試験者に検体の開封後の保管方法に関する SOP の教育を実施する。
予防措置 （潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各製品の試験について、乾燥減量値が結果に影響を及ぼす場合、未開封の検体を開封して試験を行う試験項目を SOP に規定する。

事例 3

分類	異常・ <u>逸脱</u>
区分	製造・ <u>試験</u> ・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	試験室
異常・逸脱の内容	<p>精密天秤の日常点検に使用している点検用分銅（E2 クラス、100g 分銅）について、定期点検の期日（2018 年 12 月）が切れたまま使用していることが判明した。</p> 
調査内容及び調査結果	<p>【調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 日常点検用分銅の校正期限が 1 か月超過していた（有効期間 1 年）。 ・ 分銅の校正は責任者（計量管理主任者）により承認された年間計画に基づき実施される。 ・ 分銅の校正実施日の確認は、校正担当者（社内計量士）が年間計画を確認して実施する。 ・ 校正担当者は、年間計画の内容を見誤り、校正実施を失念した。 ・ 校正期限は、分銅収納容器に貼付されている校正合格証により試験者が確認する。 ・ 校正合格証には、校正実施日の記載があり、校正期限の記載がなかった。 ・ 天秤の日常点検時、分銅の校正期限を確認する手順はない。（分銅の使用記録（日常点検記録）には、分銅の校正期限の確認記録はない。） ・ 試験者は校正期限を確認せずに使用しており、期限超過後に気づかなかった。
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 校正担当者が年間計画を確認し、校正を実施する手順であり、シングルチェックのみで実施していたため、校正担当者の計画見落としが発生した。（責任者と校正担当者の責任体制明確化不足） ・ 試験者が校正期限を確認する手順がないため、校正期限を確認せずに、分銅を使用した。（校正期限を確認する手順の不備）

製品品質への影響 及び 薬事的な影響	・ 応急対応の項参照。
応急対応	・ 点検済みの精密天秤及び、点検済みの同クラス 100g 分銅を用いて分銅の器差の比較確認を行い、規定範囲内であることが判った。この対応により、期限超過中に日常点検を実施した天秤の使用について問題はないと判断でき、製品品質への影響はなしとなった。 ・ 点検用分銅を外部校正に出し、適合であることを確認した。 ・ 薬事的な影響はない。
是正措置 (再発防止のための措置)	・ 校正担当者（社内計量士）による一元管理を実施する。 ・ 校正合格証に次回校正年月日を記載するように改訂する。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	・ 天秤の日常点検時、分銅の校正期限を確認する手順を加える。 ・ 分銅収納容器に貼付されている校正合格証（次回校正年月日）を分銅使用時に確認できる（目に入る）位置に貼りかえる。 ・ 製造所内で他の試験機器の日常点検時に使用する器具類において、校正期限を確認する手順を加える。

事例 4

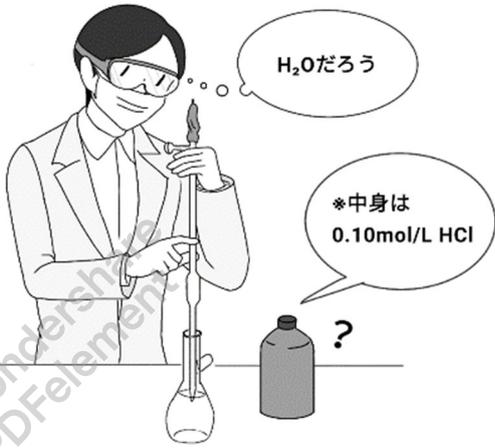
分類	異常・ 逸脱
区分	製造・ 試験 ・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	試験室
異常・逸脱の内容	<p>安定性試験のために、40°C6M の保管が終了した検体について、有効成分の定量試験を開始するまでの間、冷蔵庫（管理温度：5±3°C）に保管していたが、冷蔵庫が故障し、10°Cとなった。冷蔵庫については定期的に温度確認を目視で実施しており、温度記録より最長 23 時間管理温度から外れていた可能性があると考えられた。</p> 
調査内容及び調査結果	<p>当該冷蔵庫の故障原因について、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・吸込口フィルター目詰まりがないか ・吸込口又は吹出口を障害物がふさいでいないか ・送風機ファンが稼働しているか ・設置場所の温度が上昇していないか <p>などの確認を実施した上、業者に点検修理を依頼した。</p>
原因	温度異常があっても警報音がならない冷蔵庫を使用していた。
製品品質への影響及び薬事的な影響	<p>管理温度で保管されておらず、品質への影響が懸念されるが、保管温度が管理温度より高く、よりワーストな条件になっていることから特に対処を実施しないこととした。</p> <p>平均キネティック温度（MKT 値）の確認などを行い考察する。</p>
応急対応	安定性試験検体を移動し、冷蔵庫の修理を実施した。
是正措置 （再発防止のための措置）	累積使用時間に対応した点検を行うこととした。
予防措置 （潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等）	<p>老朽機器の定期的な更新手順を作成した。</p> <p>また、温度異常時に警報が鳴るシステムを導入することとした。</p>

事例 5

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	品質管理課 試験室
異常・逸脱の内容	<p>承認取得直後の製品製造において、製造に使用される添加剤（水酸化ナトリウム）で承認書に記載されている規格（日局）ではなく、承認書記載とは違った規格（食添）で試験実施されていた。</p> <p>上記事項が確認されたタイミングは製造終了後で、製品出荷前の試験データ確認中であった。</p> <p>当該添加剤は pH 調節剤であり、通常は製造する溶液の pH 調整で使用されているが、当該ロットは塩基性へ調整する必要がなかったため、実際には使用されていなかった。</p> 
調査内容及び調査結果	<p>水酸化ナトリウムは日局、食添の規格を有する添加剤で使用する製剤によって、受入規格が異なっていた。</p> <p>受入時点では当該添加剤がどの製剤に使用され、その製剤の承認規格に応じた試験指図が必要だが、日局、食添のどの規格で使用するかは生産計画が決まるまで分からない。</p> <p>なぜ間違った規格で試験指図が発行されたのかについて調査したところ、試験指図を作成するときに承認書の記載事項と照合せずに、過去の慣例から食添と思い込み、ダブルチェックもされていなかった（添加剤は当該品目で初めて日局規格となった。今までの製造品目は全てが食添で承認書に記載されていた。）。</p> <p>認取得直後であるため、日局規格に対しては初回試験となる。</p> <p>試験マニュアルの作成時に技術移管時の情報共有が不十分であり、さらに承認書の試験法との齟齬チェックを忘れていた。</p> <p>今までと同様に通常の入受試験は食添であると試験責任者が判断したため、日局規格を試験指図していなかった。</p>

原因	試験マニュアルを作成するときのシステムの欠陥
製品品質への影響 及び 薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none">・出荷判定前に後追いで規格適合を確認したため、製品品質への影響はない。・初回製造ロットであったため、他ロットに影響はない。また、他品目に同様の事例がないかを確認したが、複数の規格を保有している添加剤は2品目あり、取り間違えたことはなかった。・承認書記載事項に修正は必要ないことから薬事的な影響はない。
応急対応	<ul style="list-style-type: none">・当該添加剤については後追いで、日局試験を実施し、適合を確認した。
是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none">・試験指図書作成時の確認方法の見直し。・技術移管時の手順の整備（見直し）を行う・承認直後の試験指図書時に試験責任者のチェック方法の見直し。・日局、食添等、受入規格が複数あるものは全ての規格の試験を実施し、適合を確認する。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	<ul style="list-style-type: none">・他の原料において受入規格が複数あるものがないかを確認し、複数の規格があるものは全ての規格の試験を実施し、適合を確認した上で製造に使用する手順とした。

事例 6

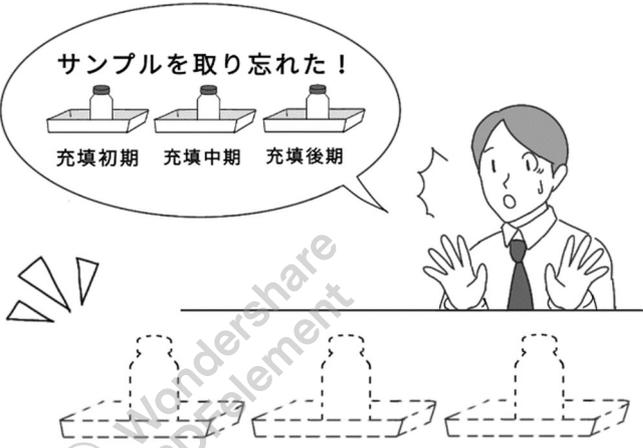
分類	異常・ <u>逸脱</u>
区分	製造・ <u>試験</u> ・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	品質管理課 試験室
異常・逸脱の内容	溶出規格値が 15 分間で 75%以上のところ、73.0%の結果が試験データ確認時に確認された（通常ロットは 80.0%程度の結果）。
調査内容及び調査結果	<p>調査の結果、試験者が試験手順書を読み間違え、希釈する溶液として試験用水を用いることが正しいところを、同じ日に別品目の試験を実施している別の試験者が調製した 0.10 mol/L 塩酸で希釈していた。別品目の希釈溶液が試験用水であると試験者が思い込んでいた。</p> 
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・試験者の思い込みで試験を実施した。 ・調製試薬の表示の不徹底 ・5S の不足（整理・整頓の不徹底）
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・正しい手順で調製をしたところ、通常ロットのトレンド内の値（3σの範囲内）が検出され、規格に適合しているため、製品品質への影響はない。 ・承認書記載事項に修正は必要ないことから薬事的な影響はない。
応急対応	<ul style="list-style-type: none"> ・試験者間で当該事象について共有し、注意喚起を行った。
是正措置 （再発防止のための措置）	<ul style="list-style-type: none"> ・希釈溶液の容器に表示を見やすくするように変更した。 ・手順書を間違えにくい記載内容に改訂した。
予防措置 （潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等）	<ul style="list-style-type: none"> ・調製した希釈溶液には別途、調製記録を作成するルールとし、その中で固有の番号を付番することにした。調製した希釈溶液の表示部分には内容物と固有の番号が見やすく、表示されている。試験記録にはその固有番号を記録するルールにした。

事例 7

分類	異常・ 逸脱
区分	製造・ 試験 ・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	試験室
異常・逸脱の内容	<ul style="list-style-type: none"> ・試験記録 (Original) の紛失。 ・コピー保存が必要なチャート (感熱紙) を試験記録に貼付してコピーした後に、不要な紙をシュレッダーにかけた際に、当該試験の感熱紙が貼付してある試験記録をシュレッダーで廃棄した。 
調査内容及び調査結果	<ul style="list-style-type: none"> ・コピーした試験記録 (true Copy) から当該試験結果に異常がないことを確認したのち、逸脱手順により処理した。 ・感熱紙や試験記録類の取り扱い方法 (コピー、廃棄) の変更
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・整理整頓が出来ていない他の書類と混じって廃棄した (Man : 過失)。 ・生データ (感熱紙) の取り扱い SOP が不十分 (Method)。 SOP では生データ (感熱紙) をコピーした際に、そのコピーが True Copy である事を記載し、生データ (感熱紙) と共に保管すると記載していなかった。 ・感熱紙を用いる機械を使用していること (Machine)。
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・コピーした試験記録 (True Copy) から品質に問題が無いことは確認した。感熱紙が貼付してある試験記録を廃棄してしまったと言う保管上の逸脱であるため、再試験の実施は行わない。 ・薬事的な影響はない。
応急対応	コピーした試験記録 (True Copy) から当該試験結果に異常がないことを確認した。
是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none"> ・生データをシュレッダーにかけられる環境に問題があるため、試験室からシュレッダーを撤去した。 ・生データ (感熱紙) や試験記録類の取り扱いに関する SOP を見直し、教育訓練を実施する。 ・感熱紙を使用しない機械へ買替する。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	<ul style="list-style-type: none"> ・最終ファイリングするまでは、ロット毎に試験記録をクリアファイル等に入れて他の書類と混じることが無い様に気を付け、速やかに保管する。

3. 品質システムに関する異常・逸脱事例

事例 1

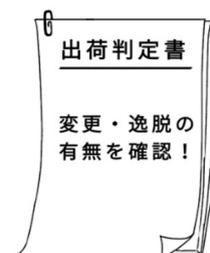
分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	製剤工程
異常・逸脱の内容	<p>充填機追加の変更バリデーション時、当該ロットは充填機の変更バリデーション対象ロットの2ロット目であることに気が付かず、充填・熔閉工程での初期・中期・後期のバリデーションサンプルを採取し忘れたことに製造終了時点で気づいた。</p> 
調査内容及び調査結果	<p>製剤3課は当該ロットがバリデーション対象ロットであることに気が付かず、また製造前に生産技術課からサンプリング指示を送付していなかった。この変更のバリデーションはコンカレント対象であったため、生産技術課がバリデーション対象2ロット目の製造がいつ実施されるかを把握できていなかった。</p>
原因	生産技術課、生産計画部門と製剤3課との間の情報共有が不十分であった。
製品品質への影響及び薬事的な影響	充填性能の評価、中間製品の試験が出来ないため、品質及び薬事的影響の可能性を有りと判断した。
応急対応	製品トレーは充填順に集積されているので、サンプリング指示を発行して異物検査前の製品トレーより、充填初期・中期・後期のサンプリングを実施した。バリデーション結果及び中間製品試験結果に問題ないことを確認して製品化した。

是正措置 (再発防止のための措置)	生産計画部門と生産技術課で生産予定を共有することで、生産技術課から確実に製造指図に添付するサンプリング指示を出す運用にする。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	部門の壁を取り払う措置としてバリデーション委員会を新規に設置し、生産計画部門をメンバーに加え、月次ベースでバリデーション進捗管理を行う。他製品でも同様の事例が起き得るため、上記の是正措置を他製品にも展開する。



事例 2

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	出荷判定
異常・逸脱の内容	逸脱処理の完了前に製造所からの出荷判定を実施した。
調査内容及び調査結果	定期環境モニタリング測定における逸脱（測定値ではなく、手法の逸脱）が発生したが、当該の作業室を使用した製品名やロット番号を逸脱報告書や逸脱管理表に記載していなかった。そのため、逸脱影響の可能性のある範囲が把握できておらず、処理完了前に出荷判定を行った。
原因	定期環境モニタリング測定における逸脱であり、出荷判定時に確認する製造記録や試験記録には逸脱についての記載がないため、出荷判定時に逸脱対象ロットとしての認識がされなかった。
製品品質への影響及び薬事的な影響	定期環境モニタリングの結果が得られていない状況であるため、製品品質への影響がある。薬事的な影響はない。
応急対応	<p>当該ロットの出荷判定済み製品は全数が物流センターに保管されていたため、その出庫を一時停止した。定期環境モニタリングの逸脱による製品品質への影響がないことが確認された後、改めて出荷判定を実施し、出荷を行った。</p> <p>したがって、製品品質への影響は無しとなった。</p> <p>（このケースは環境モニタリングの手技上の逸脱であり、出荷前に製品品質への影響がないことが確認されたが、もし出荷後に環境モニタリングの測定値の不適合が判明し、製品品質を担保できないと判断された場合には、該当期間に製造された全ての品目について回収が必要となるため、環境モニタリングの管理は重要である。）</p>
是正措置 （再発防止のための措置）	<p>逸脱処理報告書への製品名やロット番号の記載を徹底する。（逸脱報告時点で製品名やロット番号などの記載がなかった場合には調査を行い、影響の可能性のある範囲を特定しておく。）</p> <p>逸脱管理表にも対象となる製品名及びロット番号を記載し、出荷判定者が製造所からの出荷判定時に確認する。</p>

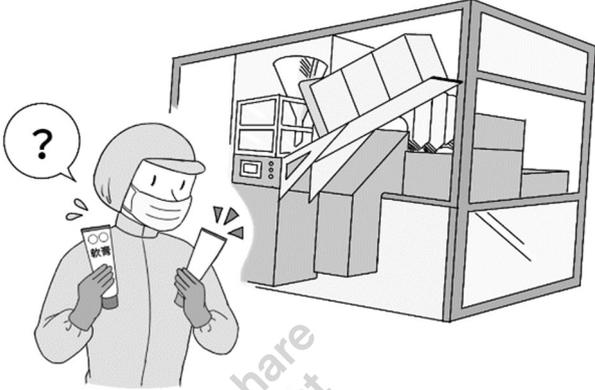


予防措置 (潜在的な不適合の 発生に対する措置、 水平展開等)	環境モニタリング以外の逸脱についても、ロット製造指図記録に直接記載されない逸脱については同様の対応を行う。
--	---



4. 供給者管理に関する異常・逸脱事例

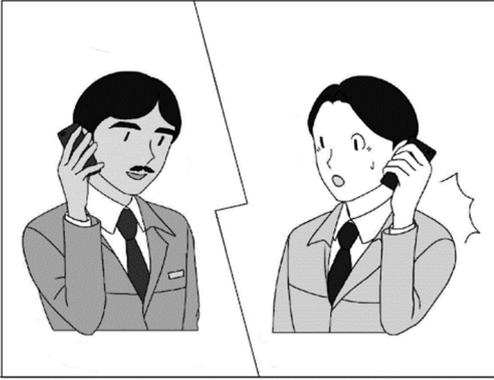
事例 1

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	包装工程
異常・逸脱の内容	<p>軟膏製剤の充填時に、当該製品名印字のある充填チューブのなかに、印字のない別製品のチューブが系外排出されているのが発見された。</p> 
調査内容及び調査結果	<p>受入試験は抜き取り検査であり、印字のないチューブは検出されず生産に使用された。供給者由来と判断し、チューブ製造業者に調査を依頼した。</p> <p>チューブ製造業者にて調査した結果、これまで当該製品 A のチューブのみが製造ラインで製造されていたが、新たに別製品 B のチューブ製造が同ラインに追加された。別製品 B のチューブの試製を実施した際のラインクリアランスの不十分さから、次製造の当該製品 A のチューブに別製品 B のチューブが混入したものと判明した。</p>
原因	<p>チューブ製造業者の試製時には実製造と同レベルのラインクリアランスを実施するべきであるが、実施されていなかった。また、機器使用ログに試製についての記載がなく、次の製造の際にラインクリアランスの不備が検出できなかった。</p>
製品品質への影響及び薬事的な影響	<p>製品名の印字がない製品が混入している可能性があり、薬事的影響はある。</p> <p>今回のロットに限定的なものであり、本逸脱は他ロット、他製品への影響はない。</p>
応急対応	<p>印字なしのチューブが発見されたチューブロットを使用して充填された軟膏について、すべてを目視確認、検品作業を実施した。未使用のチューブロットについても検品作業を実施した。その結果、印字のないチューブは検出されず、製品品質及び薬事的な影響は無いと判断した。</p>

是正措置 (再発防止のための措置)	チューブ製造業者に再発防止を依頼した。チューブ製造業者から、再発防止対策として下記3点があげられた。臨時監査にて、再発防止策が適切に実施されたことを確認した。 1)試製時にラインクリアランスを実施する 2)試製時を含めて機器使用ログを使用する 3)開発担当者への教育を実施
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	供給者管理手順に従って、同チューブ製造業者に対して評価・ランク付けを実施し、リスクレベルに応じて監査頻度・取決め事項を定めて管理を行う。同様の資材業者に対して事象を紹介し注意喚起を行う。



事例 2

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	原薬輸入
異常・逸脱の内容	<p>海外原薬メーカーから原薬製造に使用する副原料供給業者を変更したと事後の連絡を受けた。</p> 
調査内容及び調査結果	<p>承認書上に副原料供給業者の記載がないことを確認した。原薬の製造方法及び変更前後の原薬の品質に影響がないことを原薬メーカーに確認した。取決めから副原料供給業者の変更を連絡すべき対象となっているかを確認したところ、</p> <p>ケース 1) 連絡すべき対象となっていたが本変更の連絡はなかった。 ケース 2) 連絡すべき対象にしてなかった。</p>
原因	<p>ケース 1) 原薬メーカーに調査を依頼した。変更管理は実施されていたが原薬メーカーから契約先への連絡すべき案件との認識がなかった ケース 2) 取決め上の連絡すべき事項かを確認したところ、副原料供給業者の変更を連絡すべき取決めになっていなかった。</p>
製品品質への影響及び薬事的な影響	<p>原薬製造に用いる副原料供給業者の変更であり、承認書上に副原料供給業者の記載はなく、原薬製造所にて既存原料との同等性は確認され、原薬の製造方法のパラメーターに変更は無かった。</p> <p>原薬の製造方法に影響がなく薬事的な影響はなかった。また、原薬の品質に影響がないことを確認した。</p>
応急対応	<p>原薬の製法変更がないことを原薬メーカーに問い合わせたところ変更がない旨のレターを入手した。</p> <p>副原料供給業者変更による原薬の品質に影響がないとする評価結果を入手した。</p> <p>製剤への影響を評価した。</p>

是正措置 (再発防止のための措置)	取決め内容・運用を精査する。 ケース 1) 変更管理の中で取引先へ連絡すべき案件であることを原薬メーカーに周知した。 ケース 2) 原薬の品質への影響ある事項を洗い出し、取決めにおける変更連絡すべき対象を見直す。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	メーカー年次評価にてサプライヤー管理ランクを見直すなど他メーカーへ切り替えや、ダブルソースの採用を検討する。また他の原薬製造業者との取決め内容・運用を確認し、必要に応じて見直しをする。



事例 3

分類	異常・ <u>逸脱</u>
区分	製造・試験・品質システム・ <u>供給者管理</u> ・その他
発生工程・場所	製剤工程
異常・逸脱の内容	<p>貼付剤に使用するライナーフィルム（PP）の巻き方向が、通常の逆巻きで資材業者より納入されていた（受け入れ試験時にはこれを確認できなかった）。逆巻きの場合、印刷面が上下逆になり製品外観不適合により製品化不可となるため、製造作業を中止した。貼付剤の膏体は経時で硬化してしまう為、膏体は製品化不可となった。</p> 
調査内容及び調査結果	資材業者へのヒアリングを実施した結果、印刷業者とエンボス加工業者を経由して資材業者へ納入されており、印刷業者からエンボス加工業者への納入状態が通常と逆になっていたことが判明した。資材業者の仕様書には印刷の向きまでは指定されていなかった。
原因	印刷業者からエンボス加工業者への納入時に印刷面が逆巻きとなっていたため。印刷業者では巻き方向が逆向きになっていると貼付剤の製造に影響するという認識がなく、向きの確認は行っていなかった。
製品品質への影響及び薬事的な影響	ライナーフィルムの印刷が逆となるため、製品外観品質に重大な影響を及ぼす。影響範囲は当該ロットのみ。
応急対応	正常なライナーフィルムの在庫がなく、展膏作業を中断した。貼付剤の膏体は経時で硬化してしまう為、当該ロットの膏体は廃棄とした。
是正措置 （再発防止のための措置）	<p>エンボス加工業者にて、エンボス加工の際に印刷面と柄を確認する手順を追加した。仕様書にも巻きの状態（印刷方向）を追加してエンボス加工業者と取決めを交わすこととした。</p> <p>さらに、印刷業者でもフィルムの巻き方向を確認する手順を追加する是正措置を追加した。</p> <p>資材の受け入れ試験時に実サンプルにて巻きの状態（印刷方向）を確認する手順とする。</p> <p>予備資材を常に確保しておく。</p>

予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	他の資材加工業者（一次・二次包装）についても、リスク評価を行い、リスクレベルに応じた監査の頻度、及び取決めの締結を実施する。
----------------------------------	--



事例 4

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	製剤工程
異常・逸脱の内容	<p>整粒機に前工程の乾燥品を補充しようとした際に、2 バッチ中の 2 バッチ目の乾燥品の表面に目視で確認可能な青いビニール片のようなものを発見した。</p> 
調査内容及び調査結果	<p>異物は IR 測定の結果、シリコンゴムであった。製造現場で使用している類似物には手袋があるが、その材質は白色の塩化ビニールであり、青色の材質の使用はない。その他製造現場でシリコンゴムの使用及び持ち込みはなく、当該 2 バッチ目に使用した原料（賦形剤）の製造設備に由来する異物と考えられた。</p>
原因	原料（賦形剤）由来異物
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・当該 2 バッチ目について、整粒品の一部の目視検査および全量の篩過を実施したことにより、青色異物は適切に排除されており、当該バッチの製品品質への影響はないと判断した。 ・同一メーカー原料ロットを使用する 1 バッチ目には異物混入は見当たらなかったため、当該 2 バッチ目のみの事象と判断する。 ・良品に異物が混入したまま出荷された場合、異物がロット全体に混入している可能性も否定できないため、回収の要否の判断も必要である。 ・薬事的な影響はない。
応急対応	<ul style="list-style-type: none"> ・処置：整粒品 2.0kg（各バッチの 2.5%相当）を、ステンレスバットに薄く延ばして目視検査した。整粒品全量を 42 号篩で篩過し、ON 品を目視確認した。その結果 2 バッチ目から目視で青色異物 2 つを確認し、除去した。又、青色異物が粉碎されないこと及びメーカーから青色異物の元となった設備に薬剤を汚染するような成分の付着はないことも確認した。 ・1 バッチ目には異物混入しておらず、2 バッチ目も当該篩過によって青色異物を除去しているため、混合工程以降に進めた。

是正措置 (再発防止のための措置)	原料メーカーへ調査依頼を行った。原料メーカーから原因の調査結果及び再発防止策の報告を受け、その内容を了承した。 又、当該原料に対して、受け入れ試験時の採取梱包数が1梱包であったところ、入荷梱包数に応じた採取数として受け入れ試験を強化した。
予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)	当該原料メーカーに対して監査の頻度を5年→3年と上げて管理を強化した。 また、異物混入に関する教育の強化も要請した。



事例 5

分類	異常・逸脱
区分	製造・試験・品質システム・供給者管理・その他
発生工程・場所	試験
異常・逸脱の内容	錠剤の溶出試験で規格を外れた。
調査内容及び調査結果	<p>製造、試験に問題は認められなかった。</p> <p>原因を調査したところ、過去のロットに比べて原薬のかさ密度が小さく、製剤の溶出性に影響したと判断した。原薬の規格項目にかさ密度は設定されていない。原薬当該ロットの製造方法において、過去のロットから変更（製造指図に記載のない細かな操作の変更であり、製造パラメーターに変更はない）があり、このことが原因で、かさ密度が小さくなっていることが判明した。</p> 
原因	<ul style="list-style-type: none"> ・原薬製造方法の細かな操作の変更 ・上記変更による原薬品質の変化（かさ密度が小さくなった）
製品品質への影響及び薬事的な影響	<ul style="list-style-type: none"> ・溶出規格試験結果の不適合であり、製品品質に影響する。 ・当該製剤が承認規格の不適合のため不合格とした。 ・市場品への影響や承認書の変更はなく、薬事的な影響はない。
応急対応	当該ロット製剤は不合格品置場に区分し、OOS 手順に従い調査を開始し、調査結果完了後に原薬及び製剤を廃棄した。
是正措置 (再発防止のための措置)	<ul style="list-style-type: none"> ・原薬製造所で今回変更された操作を既存の操作に戻し、正しく行われるよう操作手順を製造指図記録に追加する。 ・原薬製造所での許容される原薬かさ密度を特定し、原薬出荷規格に入れる（規格試験法を改訂する）。

<p>予防措置 (潜在的な不適合の発生に対する措置、水平展開等)</p>	<ul style="list-style-type: none">・原薬製造所との品質管理契約書に反映させる。・操作方法の変更時に原薬品質への影響の検証・評価（必要に応じて製剤での評価）の実施を求める。・製造方法の変更時における連絡体制手順の見直し（製造方法の変更は、変更前に事前に連絡すること）。・当該製造所での類似工程を経る他原薬への影響を考慮し、他品目の原薬かさ密度の規格設定の有無について各原薬メーカーに確認する。 規格設定済みであれば、許容値とその妥当性を確認する。 規格設定されていないのであれば、規格設定し、許容値を明確化する。
--	---



品質委員会教育部会

(敬称略)

ナガノサイエンス株式会社	幡直孝
田辺三菱製薬株式会社	吉村卓也
天藤製薬株式会社	今井崇弘
コアメッド株式会社	石井篤史
株式会社三洋化学研究所	水嶋亘
ジェイドルフ製薬株式会社	東正也
滋賀県製薬株式会社	寺村久志
スキャンポファーマ合同会社	松井久美子
生晃栄養薬品株式会社	市道健二
太陽ファルマ株式会社	仙田紀砂子
テイカ製薬株式会社	高嶋悌子
東洋紡株式会社	大石理恵子
ニチバン株式会社	梶原崇弘
日本イーライリリー株式会社	塩澤一晃
日本メダック株式会社	本宮間優子
日東薬品工業株式会社	吉尾信広
ハルイ医薬株式会社	松田英優
浜理薬品工業株式会社	大森裕喜
藤本製薬株式会社	大庭史也
扶桑薬品工業株式会社	虫明敬仁郎
丸石製薬株式会社	大崎敬史
マルホ株式会社	西澤幸子
一口製薬株式会社	藤田朋子
東和薬品株式会社	牧野明子
沢井製薬株式会社	中村彰吾
天藤製薬株式会社	令和3年5月～
日本新薬株式会社	令和3年4月～
ニプロファーマ株式会社	令和3年4月～
東和薬品株式会社	令和3年4月～
沢井製薬株式会社	令和2年10月～
日本新薬株式会社	~令和3年5月
ニプロファーマ株式会社	~令和3年4月
東和薬品株式会社	~令和3年4月
	~令和2年10月
	~令和2年9月
	福田明広
	生地義尚
	増森順慶
	松村佳祐
	有馬浩彰
	高橋圭輔
	有本圭介

リアルな逸脱とあるべき対応

令和3年8月発行

関西医薬品協会

〒541-0044 大阪市中央区伏見町 2-4-6

電話 06-6231-9191

FAX 06-6231-9195

<http://www.kpia.jp/>



関西医薬品協会

