

立入調査における 指摘・指導事項について

製造業者編

埼玉県における業態数

	令和3年度末	令和4年度末	令和5年 11月末現在
医薬部外品製造販売業	49	49	46
医薬部外品製造業	229	226	223
化粧品製造販売業	133	139	136
化粧品製造業	337	344	341
合 計	748	758	746

おことわり

ご紹介する事例は、実際の指摘・指導事項を一部編集したものです。

指摘・指導事項については、問題の背景やリスク等に応じて検討を行っており、お示した内容のみによって、必ず不備と判断される
とは限りません。

製造業者編のスライドでは以下の略称を使用します。

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 : 法

薬局等構造設備規則 : 設備規則

目次

立入調査における指摘・指導事項（製造業者）

(1) 構造設備

(2) 原料及び資材の取扱い

(3) 生産管理

(4) 保管管理

(5) 品質管理

(1) 構造設備

- 1 床・壁・天井等及び清掃
- 2 入室手順・更衣
- 3 防虫防鼠
- 4 変更届

(1)－1 床・壁・天井等及び清掃

床・壁・天井に、経年劣化によるヒビや隙間、塗装の剥がれ等が見られた。

〈指摘〉施設の補修を計画的に行うこと。

〈背景〉ヒビや隙間は虫やカビ等の侵入・繁殖の場となり、剥がれた塗装材は異物混入の原因となる他、設備規則の要件を満たさなくなる恐れがある。

製造室の床・壁・天井は平滑・硬質・耐水性構造とし、適宜修繕すること。

木製のパレットや作業台も、剥がれた破片が異物混入の原因となるため、使用しないか、適宜点検及び修繕すること。

むき出しの配管、蛍光灯や窓枠に、ほこりや汚れが溜まっていた。

〈指摘〉定期的に清掃を行うこと。蛍光灯にはカバーを付けることが望ましい。

〈背景〉吊り下げ式の照明、窓枠などはほこり等が溜まりやすく、製品への異物混入の原因となる他、設備規則の要件を満たさなくなる恐れがある。

なお、製品の中身が暴露する秤量、混合、充填工程を行う部屋については、配管や蛍光灯が剥き出しでない構造を求めている。

(1)－2 入室手順・更衣

作業室への入室手順(更衣、手洗い等)を定めていなかった。

〈指摘〉更衣等の入室手順を定め、更衣室に掲示すること。

〈背景〉・外履きと内履きが交差しないよう、履き替えるエリアを明確にし、置場を分ける。

- ・更衣の前に手を洗い、清潔な手で更衣を行う。
- ・帽子⇒上半身⇒下半身⇒靴の様に上から順に更衣し、粘着ローラーをかけ、再度、最後に手洗いを行うことが望ましい。

すべての従業員が適切に更衣できるよう、上記のように更衣手順を定めた上で、更衣手順や手洗いの方法を掲示する。

★手順どおり適切に更衣できているか、確認するための姿見鏡の設置が望ましい。



(1) - 3 防虫防鼠

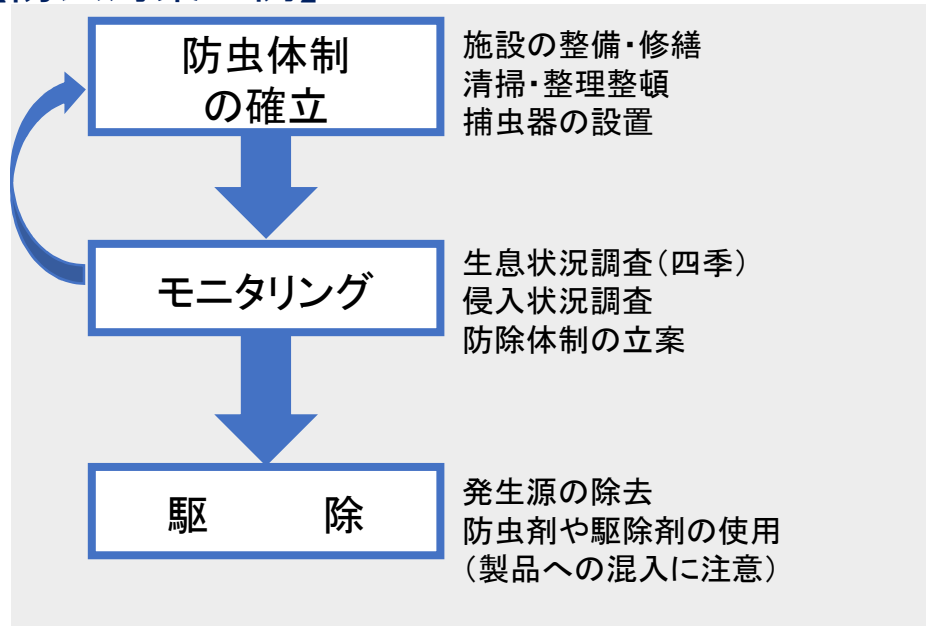
防虫防鼠の対策を講じていなかった。

〈指摘〉防虫防鼠の対策を実施すること。なお、生息状況のモニタリングを実施し、必要な対策の検討・実施を計画し、記録に残すこと。

〈背景〉防虫対策は、飛行虫・歩行虫の両方に対して行う。

定期的なモニタリングを行い、虫の分布等についての状況を把握し、発生数が多い場合は、自社若しくは専門業者に委託して対策を行う。

【防虫対策の例】



【原則】

- ①虫が喜ぶものを除去する。
例:施設の周囲敷地を緑地化しない。
段ボール、木製の物は、できるだけ製造室に持ち込まない。
- ②施設から隙間をなくす。
例:給排気口にフィルターを付ける。
排水溝にはトラップを付ける。
- ③夜間に虫を寄せ付ける光を外に漏らさない。
例:窓に遮光フィルムを貼る。
照明をナトリウムランプにする。



(1)－4 変更届

- ①申請時(前回届出時)の構造設備と実態が変わっていたが、変更届が提出されていなかった。
- ②届出していない場所に原料や資材を保管していた。

〈指摘〉①変更後30日以内に変更届を提出すること。

②保管場所の増設や製造計画の見直しを行い、製造がない場合でも、定められた保管場所にはそれ以外のものを置かないこと。

〈背景〉製造業者は法施行規則第100条に規定される事項を変更した際には、変更後30日以内に届出を行う義務がある。(法第19条第2項)

なお変更後の構造によっては許可要件を満たさなくなる可能性があるため、施工前に図面相談をすること。

製造器具や試験器具の変更についても届出が必要。

目次

立入調査における指摘・指導事項（製造業者）

(1) 構造設備

(2) 原料及び資材の取扱い

(3) 生産管理

(4) 保管管理

(5) 品質管理

(2) 原料及び資材の 取り扱い

- 1 受入れ
- 2 期限管理

(2)－1 受入れ

- 原料及び資材の受入検査を行っていなかった。
- 保管されている原料及び資材について、
受入検査の有無の判別がつかない状態であった。

〈指摘〉原料や資材の受入検査を行い、表示や記録を残すこと。

〈背景〉製造依頼内容と異なる原料・資材を使用しないよう、確認を行う。

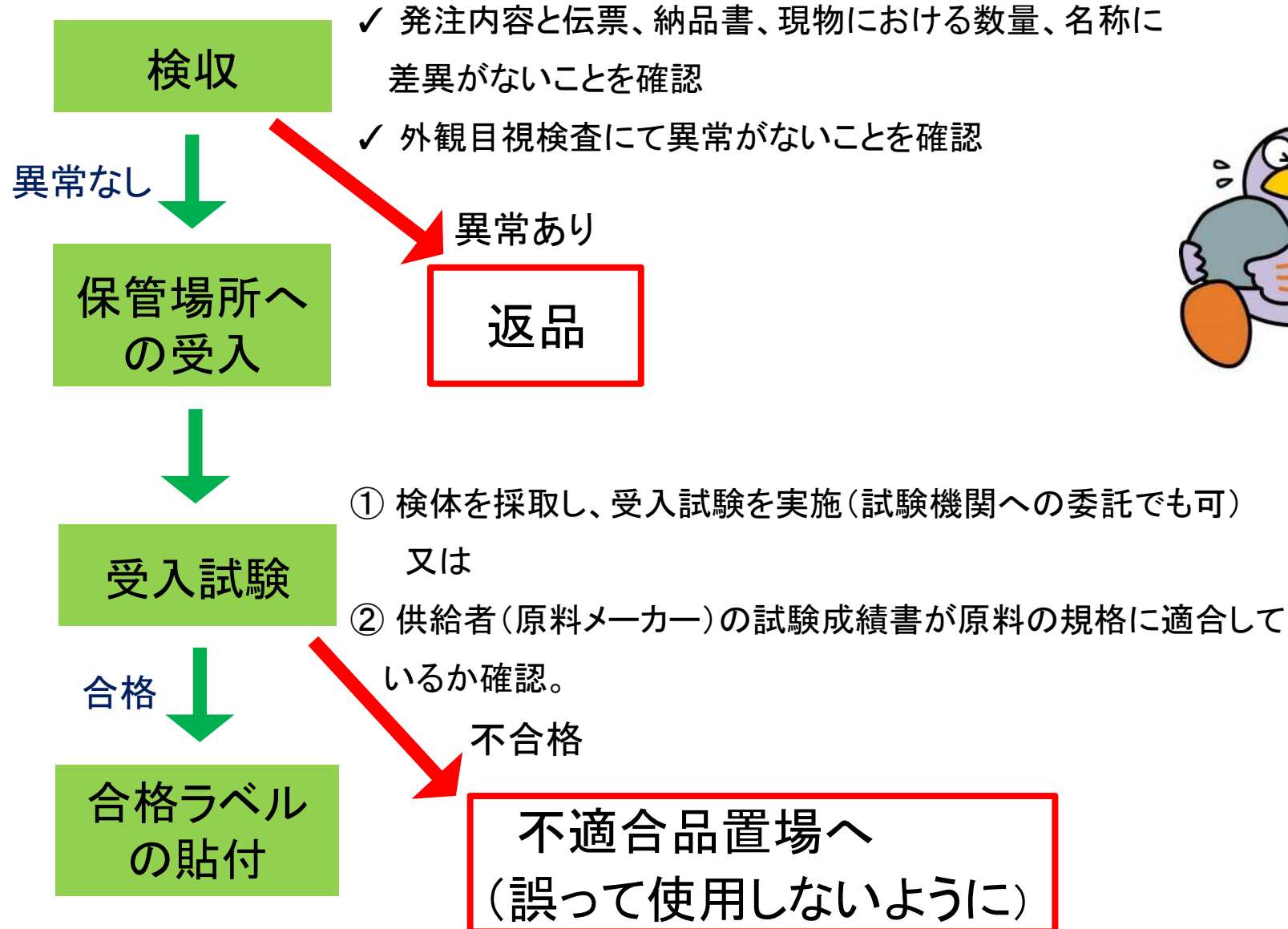
(例)受け入れた原料及び資材について、受入検査(検収及び受入試験)
を実施した結果を表示するとともに、原料受入日を記載する。

適切でない原料・資材を使用すると品質に影響する可能性があるため、誤って不適合品を使用することの無いよう、対策が必要。

(例)合格品には合格である旨の表示をするとともに、不適合品については、不適合である旨の表示をした上で不適合品置場に移動させる。

また、不適合品が悪用されることの無いよう管理方法を定める必要がある。

(参考) 受入検査の流れ(例)



(2)－2 期限管理

- 原料の使用期限について管理していなかった。
- メーカー設定期限を超える社内設定期限だった。
- 期限切れの原料が原料置場に保管されたままだった。

〈指摘〉原料について、**科学的根拠のもと使用期限を設定**し管理すること。

〈背景〉期限を超過した原料は品質に影響を及ぼす可能性がある。

- ①原料に開封日・小分け日を記載し、その日からの使用可能期間を自社で定める。

※この際、メーカー設定期限は未開封時のものであることが多いため社内設定期限がメーカー期限を超えないように設定すること。

- ②原料に使用期限を表示する。
- ③期限を過ぎた原料が誤って使用されないような方法で期限管理を行い、期限を過ぎた原料については、原料置場から速やかに移動させた上で、適宜廃棄等の対応を行う。

【使用期限を超過した際の対応】

- 廃棄する。
- 品質を確認した上で再評価を行い、使用可能な場合速やかに使用する。

目次

立入調査における指摘・指導事項（製造業者）

- (1) 構造設備
- (2) 原料及び資材の取扱い
- (3) 生産管理**
- (4) 保管管理
- (5) 品質管理

(3) 生產管理

- 1 秤量工程
- 2 混合工程
- 3 充填工程
- 4 異物混入防止
- 5 製造記錄

(3) - 1 秤量工程①

- 秤の日常点検について0点確認及び水平確認は実施していたが、標準分銅を用いた重量表示確認を行っていなかった。
- 秤や標準分銅の校正を過去一度も実施していなかった。
- 秤の台座に原料がこびりついていた。
- 秤周辺に原料が飛散していた。

〈指摘〉使用の都度、水平確認や標準分銅を用いた重量表示確認を実施するとともに、秤周りの汚れの有無を確認する等日常点検を実施すること。

また、秤や標準分銅の定期的な校正を実施すること。

〈背景〉秤の日常点検については作業前に水平確認、0点確認、標準分銅を用いた重量表示確認を実施し、その記録を残すこと。その際、測定する値を挟むように2点測定を行うことが望ましい。

定期的な校正については、実施時期と手順を定め、実施記録を残すとともに、秤及び標準分銅の容器に校正済みのラベル等を貼付することが望ましい。

校正を行うことで、それまでの秤量の精度を担保することができる。校正を行わないと、秤量した値が正しいか不確かなままとなる。

原料が秤の台座や周辺に付着・飛散したまま秤量を続けた場合、他製品へのコンタミネーションや秤量値の誤差に繋がる可能性がある。



(3)－1 秤量工程②

複数の原料を1つのステンレス容器に連続して投入し、秤量していた。

〈指摘〉同じ容器に秤量しているにもかかわらず、過量投入時にステンレス容器から原料を戻していた。このような行為は、コンタミネーションに繋がる危険性が高いことから、秤量は原料ごとに別容器を使用すること。

〈背景〉秤量時の精度は直接製品の品質に影響を与えるため、原料のコンタミネーションが起きないように十分注意する必要がある。

秤量ごとに、秤量器具の交換等、天秤やその周辺の清掃を行い、その記録を残すこと。

(3)－2 混合工程

混合条件を定めていなかった。

〈指摘〉攪拌時間、温度、回転数、投入方法など、商用生産開始前に、十分な検証の上で適正な混合条件を設定し、製造指図書に記載すること。

適正な条件で混合が行われたことを確認し、製造記録に記載すること。

〈背景〉十分な混合がなされなければ、製品の安定性や均一性に影響する恐れがある。原料の溶解度や粘度、量などを考慮し、確実に過不足なく攪拌ができる条件を検証の上、設定すること。

例えば攪拌時間しか決めていない場合、温度による溶解度の違いにより、成分が不均一になる可能性がある。

(3)－3 充填工程

- 保管していた中間バルクの使用期限を定めていなかった。
- 調製から長期間経過した中間製品バルクが保管されていた。

〈指摘〉中間バルクの使用期限を設定すること。

〈背景〉バルクの使用期限の設定を行うことで、経時的変化により品質に問題が生じたバルクが使用されることを防ぐ。

使用期限の管理方法として、バルクの保管容器に製造日及び使用期限を記載することが望ましい。

バルクの使用期限は、実際に保管容器で保管した際の安定性データを基に設定することが必要。

古くなり品質が担保出来ない中間製品は適宜廃棄すること。



(3)－4 異物混入防止

- ①秤量室に、段ボールごと原料を持ち込んでいた。
- ②秤量した原料を入れた容器や中間バルクを入れた容器に対し、ラップで蓋をしていた。

〈指摘〉①秤量室に段ボールを持ち込むと、異物混入や虫の発生の原因となる。プラスチック容器に移し替えるなど工夫し、秤量室に段ボールを持ち込まないこと。

②異物混入の原因となるリスクが高いため、可能な限り金属又は樹脂製の蓋や、破れづらく伸縮性のあるフィルム等を使用するよう検討すること。

〈背景〉段ボールやラップのようなフィルムは、破損した破片等が異物混入の原因となる可能性が高い。

また、段ボールは虫の発生リスクにもなりうるため、製造室には持ち込まない工夫を施すことが必要である。

(3)－5 製造記録①

- 製造の一部工程または全工程において、製造記録を残していなかった。
- 秤量した実測値を記録していなかった。

〈指摘〉作業工程ごと、ロットごとに記録を作成し、当該ロットに問題があった場合に、追跡調査・原因究明ができるよう、現場で記入した記録(生データ)を残す。

〈背景〉記録が必要なデータ(一例)

秤量：秤量した実測値を記録する。

混合：実際の混合作業(回転数、混合時間、温度)を記録する。

※混合時間は「10分」等だけでなく10:00～10:10のように、実際の作業開始・終了時刻も記録する。

充填：良品の出来高や、不良品数と不良原因・内訳を記録する。

包装：使用した資材のロット、数量を記載する。

良品の出来高や、不良品数と不良原因・内訳を記載する。

ロット番号や製品ラベルについて、実際に印字・貼付したものを記録に残す。

※各作業の実施者を記載すること。

(参考)製造記録

製造指図書兼記録書

【製品名】○△×化粧水

製造者: (株)○△× 埼玉工場

製造ロット:

秤量日: 年 月 日		秤量時間: ~		製造予定数量: 50±0.5kg	
原料名	%	秤量	実秤量	確認	備考
1 精製水	85.0	42.5kg			1234-a
2 A	12.5	6.25kg			A15
3 B	1.3	0.65kg			B-2212
4 C	0.5	0.25kg			0125C
5 D	0.4	0.2kg			12D05
6 E	0.2	0.1kg			9E999
7 F	0.1	0.05kg			F-111
秤量担当者					

包装作業日: 年 月 日			完成品数量	個
			サンプル数	個
使用資材	数量	Lot	不良数量	残
ラベル				
ケース				
化粧箱				
			包装担当者	

調製日: 年 月 日

調製時間: ~

工程	工程管理記録		
1 精製水にAを入れて常温で攪拌(20分)	回転数()	攪拌時間()	
2 1にB~Dを入れ、60℃で30分攪拌	回転数()	攪拌時間()	温度(°C)
3 2にE、Fを入れて10分攪拌(40℃以上)	回転数()	攪拌時間()	温度(°C)
4 3を加圧ろ過(ろ過圧、温度、時間)	ろ過圧()	時間()	温度(°C)
調製担当者			

確認用使用ラベル貼り付け(表示・ロット・外観等チェック)

判定結果	適・不適	適合数量	個
担当者			

試験検査日: 年 月 日

検査項目	規格値	検査値	判定
外観(色調等)			適・不適
pH			適・不適
比重			適・不適
粘度			適・不適
官能(匂い等)			適・不適
理化学試験			適・不適

判定結果	合格・不合格
判定日	年 月 日
試験担当者	

《製造所からの出荷判定》

製造管理及び品質管理の結果	適・不適
当該製品の試験検査結果	適・不適
逸脱の有無と措置の確認	有(措置 適・不適)・無
出荷可否	可・否
決定日	年 月 日
責任技術者	

充填日: 年 月 日

充填時間: ~

巻締め・封印	適・不適	充填数量	個
充填容量	適・不適	不良品数	個
サンプル品			個
充填担当者			

不良数内訳	
充填量不足	個
漏れ	個
外観異常	個
その他	個

《市場への出荷判定》

当該製品の安全性に関する情報	有※・無
原材料の品質及び安全性に関する情報	有※・無
出荷判定基準逸脱等の有無と措置の確認	有※・無
※有(措置 適・不適)・無	
市場への出荷可否	可・否
決定日	年 月 日
品質保証責任者	

(3)－5 製造記録②

製造記録が鉛筆や消せるボールペンで記入されていた。

〈指摘〉製造記録は、書き換え・削除の困難な記録方法を検討すること。

〈背景〉不都合なデータの書き換えや消去など、悪意を持って記録に手を加えられることによって製品の問題に気が付かないということの無いよう、物理的な対策をとる。

「やってはいけないことになっている」では十分とは言えない。

また、記載ミスや内容の訂正についても手順を定め、誰が、どのような理由で、どのように訂正を行ったかがわかるように記載すること。

記載例

包装作業日: 令和5年11月15日			完成品数量	150個
			サンプル数	3個
使用資材	数量	Lot	不良数量	残
ラベル	165個	1A002	2個	10個
ケース	165個	B-456	12個	0個
化粧箱	165個	CCC02	3個	9個
			CCC02	包装担当者 埼玉 太郎

R5. 11. 15 14:20 Lot変更指示有 (別添)

目次

立入調査における指摘・指導事項（製造業者）

- (1) 構造設備
- (2) 原料及び資材の取扱い
- (3) 生産管理
- (4) 保管管理**
- (5) 品質管理

(4) 保管管理

- 1 保管場所
- 2 完成品の出荷

(4) - 1 保管場所①

- 保管場所に入りきらない原料や資材等が、製造室や通路等に置かれていた。
- 製造に関係のない雑品、試作用原料や食品等が、原料置場や製造室に保管されていた。

〈指摘〉保管場所の増設、又は製造計画の見直しを行い、定められた保管場所で保管できるよう調整すること。

製造に関係のないものは撤去し、保管場所の整理整頓に努めること。

〈背景〉定められた保管場所以外の場所に保管することで管理から漏れる可能性がある。また、製造室に恒常的に原料、資材等を保管すると取り違い等のリスクがあるため、製造室には原則当日作業分のみ搬入すること。

製造に関係のない物品や食品が保管室等にあることで、原料の取り違いや製造室が不衛生となる恐れがある。

- 冷暗所保管が必要な原料を、常温の場所で保管していた。
- 常温保存・室温保存が必要な原料を、常温・室温より高温となる場所で保管していた。
- 中間バルクを長期間、温度管理できない場所に保管していた。

〈指摘〉保管条件が定められた原料や製品は、その条件下で保管すること。

(参考) 医薬部外品原料規格通則 常温: 15~25°C、室温: 1~30°C

〈背景〉原料及び製品の保管場所については、温度を保証するために、データロガーによる温度モニタリングを行うことが望ましい。

(4) - 1 保管場所②

■ 保管場所の区分(原料・資材・中間製品・完成品等)について、床や柱に表示を行っていたが、上からパレットを置いたり、荷物を積み上げたりして見えなくなっていた。

〈指摘〉保管場所の区分表示については、常時表示を確認できるようにすること。

〈背景〉保管場所は医薬部外品・化粧品毎に、原料・資材・中間製品・完成品等の区分を行う。また、保管場所の表示は、壁の上部への表示や天井からの吊り下げ式とするなど、容易に動かせない方法で、常に視認できるようにすることが望ましい。

■ 原料等を木製のパレットに載せて保管していた。

■ 原料等を載せたパレットの下に段ボールを敷いていた。

〈指摘〉木製パレットは使用せず、プラスチックパレットやラックに載せて保管することが望ましいこと。

段ボールは製造室に持ち込まないこと。

〈背景〉木製パレットや段ボールは、異物混入や虫の発生原因となる。

(4)－2 完成品の出荷

出荷判定前後の製品が保管場所に混在していたが、
出荷判定に係るステータス表示をしていないものがあった。

〈指摘〉出荷判定に係るステータス表示を行うこと。

〈背景〉保管中の製品に、出荷判定済みであることを明記することで、未判定の製品が
出荷されることを防ぐ。

- 製造販売業者からの市場へのお荷判定可否の連絡を、電話のみで
受け付けており、記録として残していなかった。
- 製造所からの出荷判定記録の原本を製造販売業者へ送付しており、
製造所で保管していなかった。

〈指摘〉市場へのお荷判定を製造販売業者が行う場合、判定結果は電話のみではなく、文
書で連絡を受け、その結果について記録を残すこと。

製造所からの出荷判定記録については、製造所に原本を保管すること。

〈背景〉聞き間違い等により誤った製品をお荷してしまうリスクがある。間違いなく市場へのお
荷判定を受けた製品であることを文書で確認し記録を残す。

製造所としての記録の原本は自社で保管する必要がある。

目次

立入調査における指摘・指導事項（製造業者）

- (1) 構造設備
- (2) 原料及び資材の取扱い
- (3) 生産管理
- (4) 保管管理
- (5) 品質管理**

(5) 品質管理

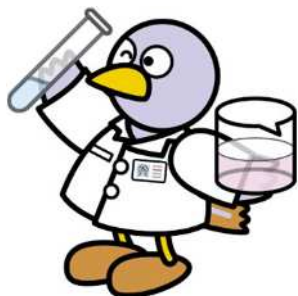
- 1 試験検査
- 2 試薬、標準品及び培地の管理
- 3 記録の管理
- 4 データインテグリティ

(5)－1 試験検査

- ①色や香りの試験結果の判定に明確な基準がなく、検査者の経験により判断していた。
- ②試験検査記録の結果欄に「適」や「前回と同じ」、「異常なし」とのみ記載されていた。

〈指摘〉客観的に判断できるよう、標準品を用いるなど 明確な基準を定め、実施した試験項目、判断基準、実測値をそれぞれ記録すること。

〈背景〉試験検査は、必要な手技を身につけた検査者であれば誰が行っても同じ結果が得られるよう、明確な判定基準を設けること。



試験検査日: 令和5年11月15日			
検査項目	規格値	検査値	判定
外観(色調等)	微黄色であること。	微黄色	適 不適
pH	4.5~6.0	5.5	適 不適
比重	1.05~1.15	1.08	適 不適
粘度	0.8~1.8mPa・s	1.3mPa・s	適 不適
官能(匂い等)	アンモニア臭がすること。	アンモニア臭	適 不適

(5)－2 試薬、標準品及び培地の管理①

- pHメーター校正用のpH標準液について、使用期限をメーカーの未開封時の使用期限としており開封後の使用期限を設定していなかった。
- 試薬や標準品の使用期限を設定していなかった。
- 試薬を小分けした日付を記録していなかった。

〈指摘〉正確に試験検査を行えるよう、開封後の安定性等を考慮し、試薬や標準液の開封後又は小分け後の使用期限を設定し、期限管理を行うこと。

〈背景〉品質が安定でない標準品を使用した場合、試験結果の信頼性が確保できない。
試薬、標準品ごとに使用期限を設定し容器に記載すること。

特にアルカリ側のpH標準液は開封後の劣化が早いと言われているので注意すること。

(5)－2 試薬、標準品及び培地の管理②

微生物試験に用いる培地を自社で製造していたが、培地の性能試験を実施していなかった。

〈指摘〉培地性能試験を行い、微生物試験を行うのに適した培地であることを確認すること。

〈背景〉不適切な培地を用いると、正確な微生物試験の結果が得られない可能性がある。

バッチごとに試験を行い、微生物試験に用いるのに適した性能を有しているか確認すること。

購入品については培地メーカーから試験成績書を入手し、信頼できるデータであるか確認することで自社の性能試験結果の代わりとしても良い。

(5)－3 記録の管理

試験記録には、試験結果の適否のみ記載し、実際の試験内容に係る情報(試験条件やシステム適合性の実施結果等)が記録されていなかった。

〈指摘〉実際に行った試験内容について記録すること。

試験を実施するにあたり、ワークシート等記録できる様式を備え、試験実施に関する情報を記録すること。

〈背景〉試験結果判定を行うにあたり、何をもって判断したのか信頼性のあるデータを示せることが必要である。

試験を適切に実施している根拠となりうる試験条件(試薬の秤量や調製の記録を含む)、試験手順、結果等の必要な情報は全て記録し保存すること。

(5)－4 データインテグリティ

HPLCについて、検査員及び確認者ごとのID付与や権限設定を行ってなかった。

〈指摘〉検査員ごとのID付与や権限の設定を行い、不正な試験結果の書換え等が起きないように管理すること。

〈背景〉権限管理を行わなければ、誰もが不都合なデータの削除や書換えが出来てしまう上に、誰が行ったのか特定できない。

不注意で間違えて消してしまう、少し検査の操作を誤ったので悪い結果になった試験結果を消してしまう、ということは起こりうる。

悪意があろうとなかろうと、データの削除や書換えが出来ないシステムを構築することが望ましい。

試験検査におけるデータインテグリティ

- 個々人にIDを付与し、各作業・記録を誰が行ったか特定できること。
- 不適切な再試験を行わないこと。
- コンディショニング、再測定などすべての記録が残ること。
- 現場の職員にシステム管理権限(承認、編集、削除、時刻調整など)を与えず、検査者は検査のみを行えるようにすること。
- バックアップを取ること。
- QA等による自己点検を行うこと。

人は間違いを犯すという前提で、間違いを犯さずに実施したという証拠を残すことが大切