

化粧品GMP管理のフラッシュアップについて

2012. 12. 4
特定非営利活動法人
医薬品・食品品質保証支援センター
庄司和壽

特定非営利活動法人医薬品・食品品質保証支援センター（略称：NPO-QAセンター）とは？

- ・ 本法人は、医薬品・医薬部外品・化粧品・食品及びこれらの添加剤等を製造・販売する企業の製造管理、品質保証及び市販後安全情報の管理などの活動を支援して、保証された製品品質の確保に協力し、その結果として人々の保健・衛生に寄与することを目的にしています。**
- ・ 医薬品・医薬部外品の製造・品質保証・製造販売後安全管理に経験豊富な専門の知識・技術を持つ医薬品等の企業、および薬事行政のOB有志が参加しています。**

- **2012年6月21日現在 法人会員：38社 個人会員：79名**
- **代表理事 岸田修一**
(現：北海道大学・岐阜薬科大学客員教授
元：厚生労働省大臣官房審議官)
- **平成15年10月設立。**
- **〒540-0026大阪市中央区内本町1-4-12 3階
(301号室)**
- **連絡先 TEL :06-6910-1455
FAX :06-6910-1456
✉-メール 先 : npo-qa@galaxy.ocn.ne.jp**

本日の内容

- 1. まず最初に**
- 2. 化粧品GMPのフラッシュアップのために**
 - (1) 衛生管理と管理の見える化**
 - (2) CAPA(是正・予防措置)**
 - (3) 品質リスクマネジメント**

1. まず最初に

GMP (Good Manufacturing Practice)

化粧品等の品質保証活動の最も重要な事柄の1つとして、GMPの順守がある

原材料の受入から最終製品の出荷に至る全工程について間違いのない品質の製品を製造するための約束事が定められており、これら基本となるのがGMPである。

化粧品のガイドライン 日本化粧品工業連合会（以下JCI Aと略す）の自主基準



「**ISO22716** Cosmetics - Good
Manufacturing Practices(GMP) - Guidelines on
Good Manufacturing Practices First Edition」
(「**ISO22716**」)

[「化粧品の製造管理及び品質管理に関する技術指
針」(略称「**化粧品GMP**」)]

化粧品GMPの問題点

- ISO22716として制定されたJCIAの自主基準は、昭和56年制定(63年一部改正)の旧自主基準と大きく変わるものではない。
→30数年ほぼ同じレベルの規定。
- そのころISO9001や??はなかった。一度許可要件としての区分許可GMPを化粧品業者も取り組んだが、制度廃止された。
- 世界ではGMPのレベルアップが進められている(継続的改善、リスクマネジメント、品質システムについての取り組みなど)。

化粧品は異物混入や汚染されたものであってはならない。

薬事法における規定

- 化粧品については、第五十一条から第五十七条までの規定を準用する。
- 医薬部外品については、第五十一条から第五十七条までの規定を準用する。

第五十六条 次の各号のいずれかに該当する医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

五 その全部又は一部が不潔な物質又は変質若しくは変敗した物質から成っている医薬品

六 異物が混入し、又は付着している医薬品

七 病原微生物その他疾病の原因となるものにより汚染され、又は汚染されているおそれがある医薬品

最近の回収事例(平成24年度) ①

回収開始日	会社	用途	回収理由	クラス分類
6月27日	株式会社D	オードトワレ	香調強度が弱く、規格外の製品を一部出荷した	クラスⅢ
6月15日	L有限会社	シャンプー	内容物に浮遊物が見られる	クラスⅡ
5月28日	株式会社I	ふたえまぶた化粧品	製品の一部において、粘度の高いものが確認された	クラスⅢ
4月18日	R株式会社	シャンプー	別の品目を充填した製品を出荷	クラスⅡ
4月18日	株式会社C	化粧水	商品にカビ様のものが発生	クラスⅡ
4月12日	N株式会社	ボディソープ	社内基準を上回る菌の発生が確認された	クラスⅡ

最近の回収事例(平成24年度) ②

回収開始日	会社	用途	回収理由	クラス分類
9月7日	株式会社J	フェイスクリーム	チューブ側面シーリング部分の下あたりに最大7mm程度の亀裂が発生する不具合が認められたため	クラスⅡ
9月3日	株式会社C	化粧水	製品の一部に黒い沈殿物や浮遊物が確認されたため	クラスⅡ
8月29日	株式会社I	ヘアシャンプー	社内基準を上回る菌の発生が検出	クラスⅡ
8月9日	Z株式会社	リップマスク	黒い付着物、真菌の一種(カビ)	クラスⅡ
8月8日	株式会社S	化粧水	製品中に浮遊物、カビの発生	クラスⅡ

最近の回収事例(平成24年度) ③

回収開始日	会社	用途	回収理由	クラス分類
10月5日	株式会社P	まぶた用化粧品	容器と内容液との相性の関係上、 経時的に溶剤が揮発し、内容液の粘度が高くなり、使用感を損なう恐れ。	クラスⅢ
10月11日	株式会社C P	ローション	外箱の 取り違え	クラスⅢ
9月19日	株式会社O	ボティスフレ	噴射剤 (HFC-152a) が、 高圧ガス保安法 (可燃ガスに関する規定) に適合しない	クラスⅢ
9月13日	株式会社I	ハンドクリーム	出荷後追跡調査で、対象ロットにおいて社内基準を上回る 菌 が検出されたため	クラスⅡ

異物と異物混入発生の防止

「目的とする成分に必要なものの以外の汚染物や混入物を異物と称する。」

従って、異物混入防止策を講じるには「異物」を規定する必要がある。

(生産、保管、流通、廃棄の過程で不都合な環境や取り扱いにより、製品中混入又は迷入した評価可能なあらゆる外来物である。)

NPO-QAセンター 中村宥治氏

汚染の防止

- **汚染とは、種類の異なる物質が混入したとき、選り分けることが事実上不可能な場合をいう。**

例えば床にこぼれた粉末を踏んで歩いたために作業室内に粉末をまき散らした場合や、作業員の衣服に付着した粉末で汚染を引き起こすことがある。

- **定められた手順に従って正しく作業することが大切。**

- **微生物汚染では多くの場合、ヒトが最大の汚染源とされている。**

ヒトの皮膚表面は絶えず外界からの汚染にさらされているため種々の表在菌が付着している。

手指に付着している細菌数は $10^6 \sim 10^7$ 個、毛髪1本に付着している微生物は数万に及ぶ。

- **ヒトからの汚染を防ぐには入退出基準や作業室内の行動基準を厳守し微生物汚染のリスクをできるだけ少なくする必要がある。**

混同の防止

- **混同とは、別なものを同じものとして間違えることをいう。**
- **混同は不注意や思い違いが原因で発生する
場合が多い。**
- **表示物を扱うときは数量を正確に把握し、
定められた場所に保管し、出庫の際にも間
違いないことを確認する必要がある。**
**このほか、不必要なものを作業室に保管し
ないとか、保管の際の工夫が必要である。**

発生を防止するためには

受入れ時

原料や資材外装の清掃

原料の篩過作業、容器の洗浄

作業室

設備保全(機械部品に摩耗や損傷のないことを点検して使用)

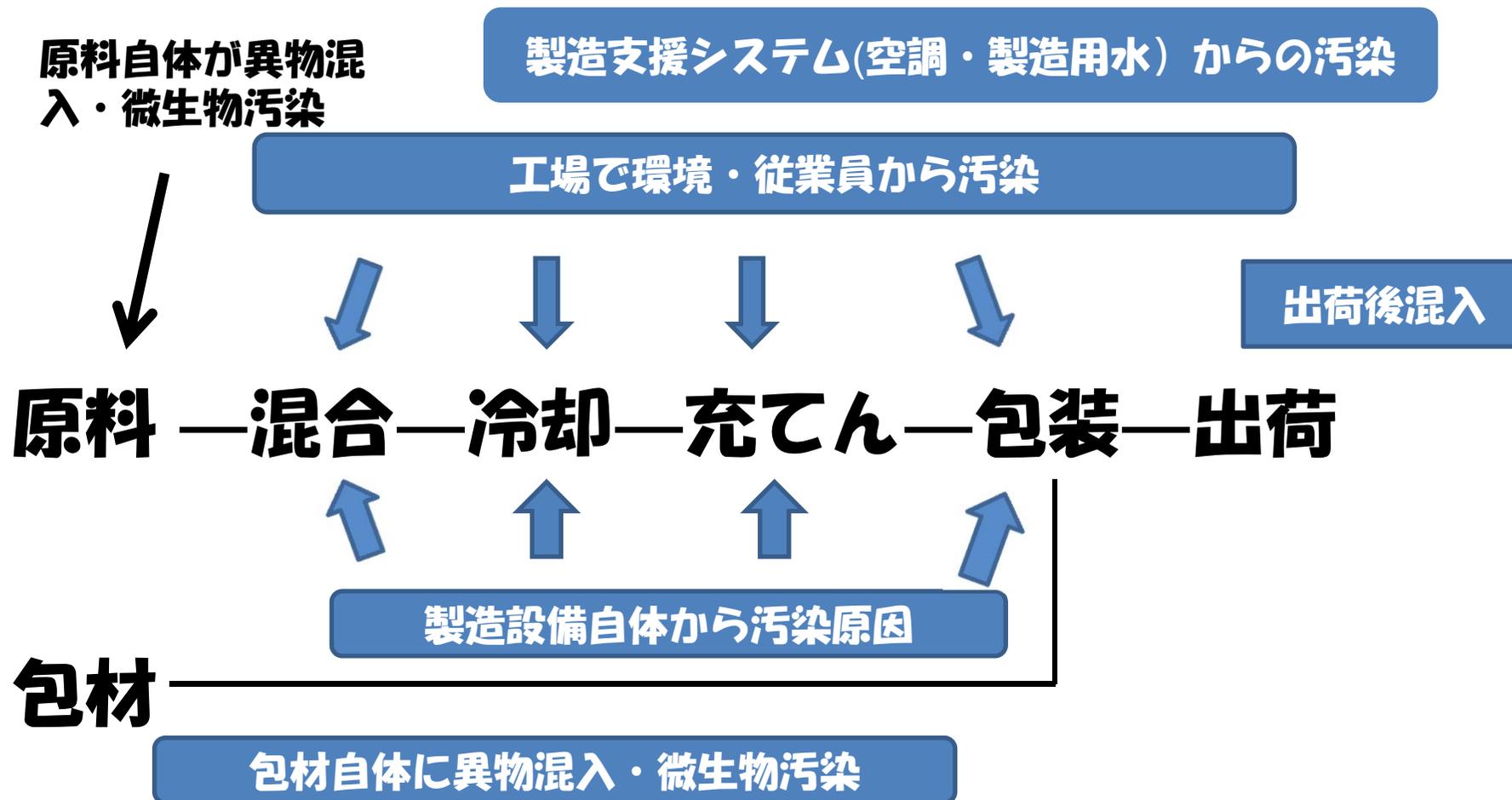
作業室を清浄にする

工程中

作業標準に従って作業

瓶等の破損しない様取り扱う

異物混入・微生物汚染の経路

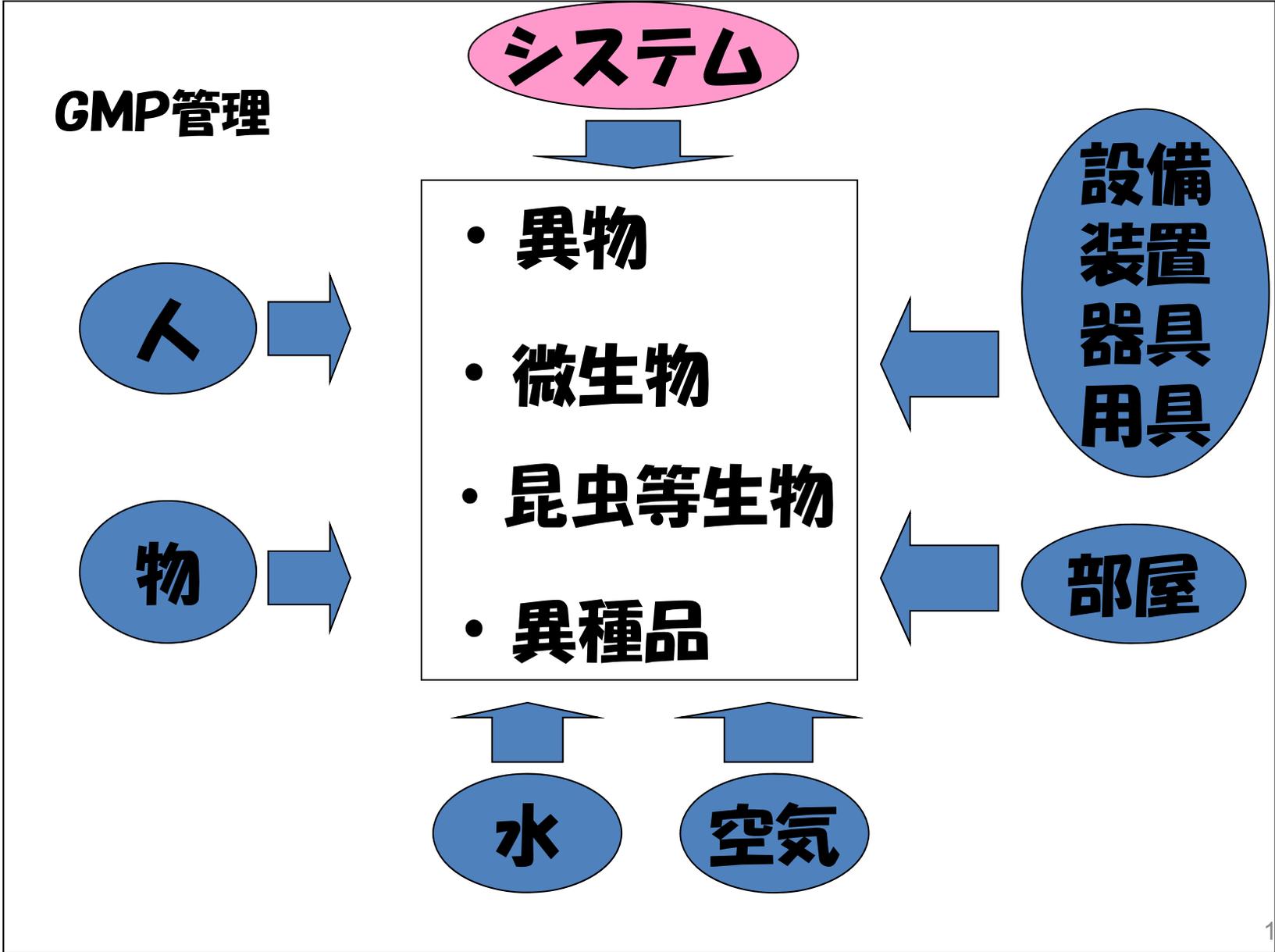


2. 化粧品GMPのフラッシュ アップのために

(1) 衛生管理と管理の見える化

① 衛生管理

- **衛生管理とは、製造環境や従業員の衛生状態を定められた状態に維持する管理。**
- **化粧品GMPには衛生管理の項立てがない。**
- **従業員、構造設備等の項目の中に規定されている。**



化粧品GMP

3. 従業員

3.5 従業員の衛生及び健康

3.5.1 従業員の衛生

3.5.1.1 衛生管理プログラムは製造所のニーズに合うように設定すること。これらの要件は、活動が生産、管理及び保管区域にかかわるすべての者によって理解され、従われること。

化粧品GMP

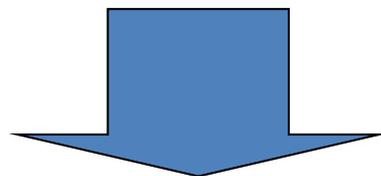
3.5.1.2 従業員は手洗い設備を使用するよう指導すること。

3.5.1.3 生産、管理及び保管区域に入るすべての者は、化粧品の汚染を防止するために適切な衣服及び防護衣を着用すること。

3.5.1.4 生産、管理及び保管区域における飲食、ガムを噛むこと、喫煙、又は飲食物、喫煙具、個人の薬の保管は避けること。

3.5.1.5 生産、管理及び保管区域内又は生産が悪影響を受ける可能性のあるその他の区域における非衛生的な行為は禁止すること。

手洗い手順 ・ 更衣手順



該当場所に明示する



写真 ・ イラスト ・ 文字



**手袋着用
後に消毒
する**

更衣・手洗いの基本的な手順

1. 上から着用（帽子→胴衣→ズボン→靴下→靴）
2. 内側から着用（アンダーシャツ→アンダーパンツ→帽子……
⇔マスク→手袋）
3. 床に直置しない、床に清浄な作業衣を触れないよう
4. 手指洗剤での洗浄→水でのすすぎ洗い→乾燥（水分ふき取り）→消毒→手袋（→消毒）
5. 清浄レベルに応じた更衣基準、ひげ用マスク、ゴーグル、頭巾帽等
6. エアーシャワー・粘着マット・粘着ローラ・真空吸引機トリミング等



服装の着替え
はオーバーガ
ウンが理想的

装身具類の持込制限

(医薬品例)

名称	清浄度 1	清浄度 2	清浄度 3	条件
ピアス	否	否	否	
イヤリング	否	否	否	
指輪	可	可	可	カマボコのみ
ネックレス	否	否	否	
腕時計	否	否	否	
ネクタイピン	否	否	否	
カフスボタン	否	否	否	
腕輪	否	否	否	
ヘアピン類	否	否	否	
つけまつ毛	否	否	否	
マニキュア	否	否	否	
携帯電話	否	否	否	
名札	否	可	可	縫付のみ

入室物の搬入管理

- 1. 外装の除去・開封**
- 2. 付着異物の除去・防止（除電装置）**
- 3. 清掃・消毒**
- 4. 詰め替え（例：ダンボール箱から
ビニール袋・フラコン等への詰め替え）**
- 5. ホルマリン等のくん蒸**
- 6. 原料の篩過・マグネット通過による金属除去**
- 7. その他**

入室管理基準

作業室への入室に関して決めること

1. 入室者の区分（部外者含む）

2. 入室時の持込制限事項

（貴重品・装身具・掲示物・書籍・飲食物・煙草等）

3. 入室者の服装基準

4. 入室者・入室物の入室・搬入手順

（更衣・清掃・清拭）

5. 更衣確認（鏡）・入室時の留意点

具体的に
規定

作業室内での行動基準

- (1) 定められた手順規則を守り作業を行うこと。**
- (2) 作業中の従業員へ不必要に話しかけないこと。**
- (3) 作業室内を走らないこと。**
- (4) 他の作業室内に不用意に立ち入らないこと。**
- (5) 定められた以外の通路を通行しないこと。**
- (6) 作業室内で、飲食、喫煙等をしないこと。**

化粧品GMP

3.5.2 従業員の健康

明らかに病気にかかっている者、又は露出されている体表面に覆われていない外傷がある者は、症状が回復するか、あるいは医療担当者によって化粧品の品質が損なわれないと判断されるまで、製品に直接触れないことを実際的な範囲で確保する措置を講じること。

従業員の衛生・健康管理のチェックポイント

1. 風邪・発熱・化膿等の感染症
2. 皮膚の剥がれを伴う炎症等(日焼け・フケ等)
3. 爪・手指の汚れ(土砂の付着等)
4. 更衣後の毛髪等のはみ出し・付着・汚れ・作業着の破れ等
5. 化粧の程度(付けまつ毛・マニキュア等)

自己申告・作業
者相互チェッ
ク・責任者
チェック等



衛生管理状態が不適の作業者！！！！



手順書に規定

- ・ 事務作業、軽作業
- ・ 自宅待機等の指示
- ・ 清浄度設定されていない作業所での
品質に影響を及ぼさない作業
- ・ その他

化粧品GMP

3.6 訪問者及び教育・訓練を受けていない従業員

訪問者および教育・訓練を受けていない従業員は、**生産、管理及び保管区域内に立ち入らせないこと**が望ましい。これが避けられない場合は、特に個人の衛生及び所定の防護衣について予め情報を与えること。また、これらの者について厳重に監督すること。

**査察で良く聞
かれます**

訪問者・未教育訓練者への教育

入室管理基準の「2」「3」「4」「5」を簡潔に説明する

入室管理基準

作業室への入室に関して決めること

1. 入室者の区分
2. 入室時の持込制限事項
3. 入室者の服装基準
4. 入室者の入室手順
5. 入室時の留意点

訪問者の入室記録及び評価

- 入室記録**
- ・ **健康状態自己申告**
- ・ **簡潔教育の受講署名**
- ・ **入室作業室名**
- ・ **入室年月日**
- ・ **入室目的 * * * * ***
- ・ **製造責任者等の承認 等**

製造所における構造設備のポイント

製造所の構造設備は

1. 所定の品質の製品を作れるか（安定）
2. 微生物汚染・異物汚染・衛生害虫の混入・異種品混入等の防止対策は出来ているか（安全・清潔）
3. 秤量・調製・充填・表示・包装・受渡し・保管等での間違い防止対策は出来ているか（安心）



製造所の实地調査(フロントツアー)での構造設備の主だった確認ポイント

構造設備

ISO化粧品
GMP

製品の
保護の
確保



製品の製造

- 安定 : 堅実性 →
- 安全・清潔 : 安全性 →
- 安心 : 信頼性 →



確保す
るため
の構造
設備！

安定 : 堅実性 → 不良無し(規格通り)

安全・清潔 : 安全性 → 汚染無し

安心 : 信頼性 → 間違い無し

以下のような観点からチェック・構造設備の構築を図る

	構造設備上での要因例	構造設備上での課題例	対策
不良発生防止	①保守・校正未実施 ②センサー等の機能未把握・未検証 等	①製造設備の能力検証 ②センサー等機器の機能検証	設備に応じた対策
汚染の防止	①異物 ②微生物 ③異種品 ④害虫 等の付着・混入・侵入 等	①室内、設備の洗浄・清掃 ②隔離	設備に応じた対策
間違い防止	①表示・印刷のチェック未確認 ②区画・区分保管の不明確 ③コンピューター化システム未検証等	①チェック・識別 ②製造所内のレイアウト ③CSV	設備に応じた対策

化粧品GMP 4. 構造設備 4.1 原則

4.1.1 構造設備は、次のように配慮し、設計し、建設し、利用すること。

- a) 製品の**保護を確保**する。
- b) 効率的に**清掃、衛生管理及び保守**が行えるようにする。
- c) 製品、原料及び包装材料の**混同のリスクを最小限**にする。

4.1.2 このガイドラインに構造設備の設計に関する推奨が記述されている。設計に関する決定は、生産される化粧品の種類、既存の条件及び清掃方法、必要があれば消毒措置に基づくこと。

化粧品GMP

4.2 区域の種類

保管区域、生産区域、品質管理区域、作業区域、手洗い・トイレ区域など**区画**するか又は範囲が定められた**区域**を提供すること。

4.3 空間

受入れ、保管、生産などの作業を**容易**にするため、十分な空間をとること。

4.4 動線

混同を防止するように建物内の材料、製品及び従業員の動線を規定すること。

化粧品GMP

4.5 床、壁、天井、窓

4.5.1 生産区域の**床、壁、天井及び窓は清掃**しやすく、清潔で手入れが行き届くように設計又は建設すること。

4.5.2 換気が十分な場合は、窓は開かないものとする。窓が外部の環境に向かって開いている場合は、適切に網戸等の設置がされていること。

4.5.3 生産区域を新しく建設する場合は、**適切な清掃及び保守について考慮**すること。新しい建造物の設計は必要に応じて滑らかな表面を含み、そしてこの表面は洗浄剤に対して耐腐食性であること。

4.6 手洗い・トイレ設備

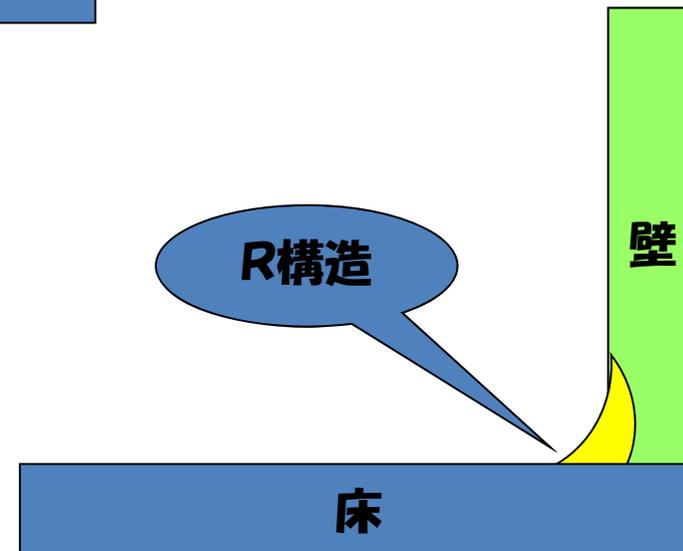
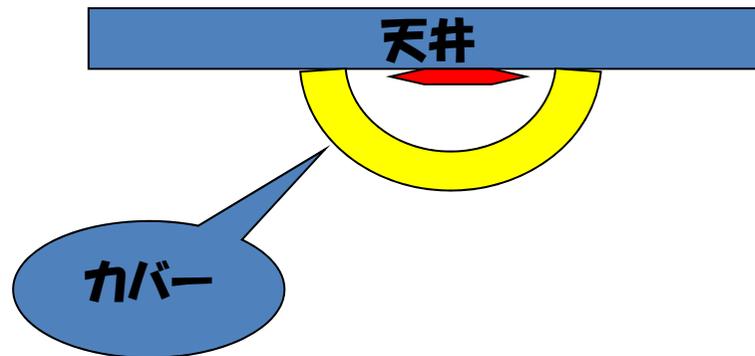
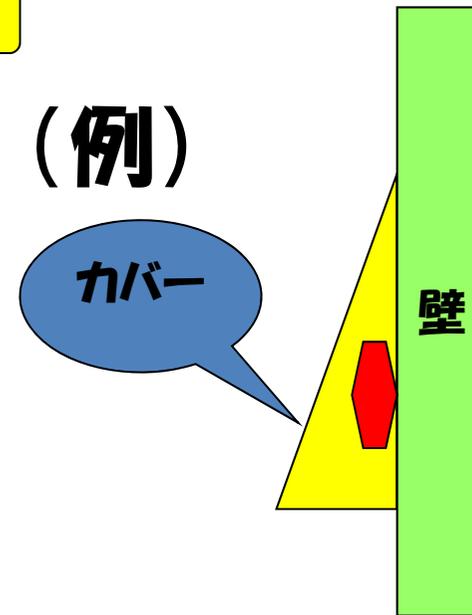
従業員用に適切で清潔な手洗い・トイレ設備を設置すること。手洗い・トイレ設備は生産区域とは**区別**されているが、利用しやすい場所に設置すること。必要に応じて適切なシャッター及び**更衣用の設備**を設置すること。

汚染防止

埃だまいをなくし・清掃容易 (例)

1. カバーで覆う

- (1) 壁埋め込みコンセントにカバー
- (2) 壁の突起物に傾斜のカバー
- (3) 床と壁間のR構造
- (4) 天井と壁間のR構造

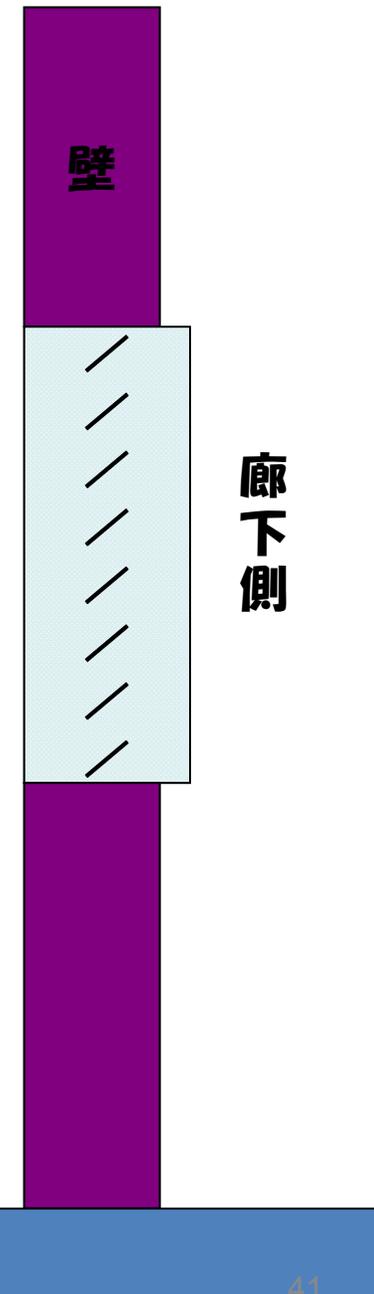


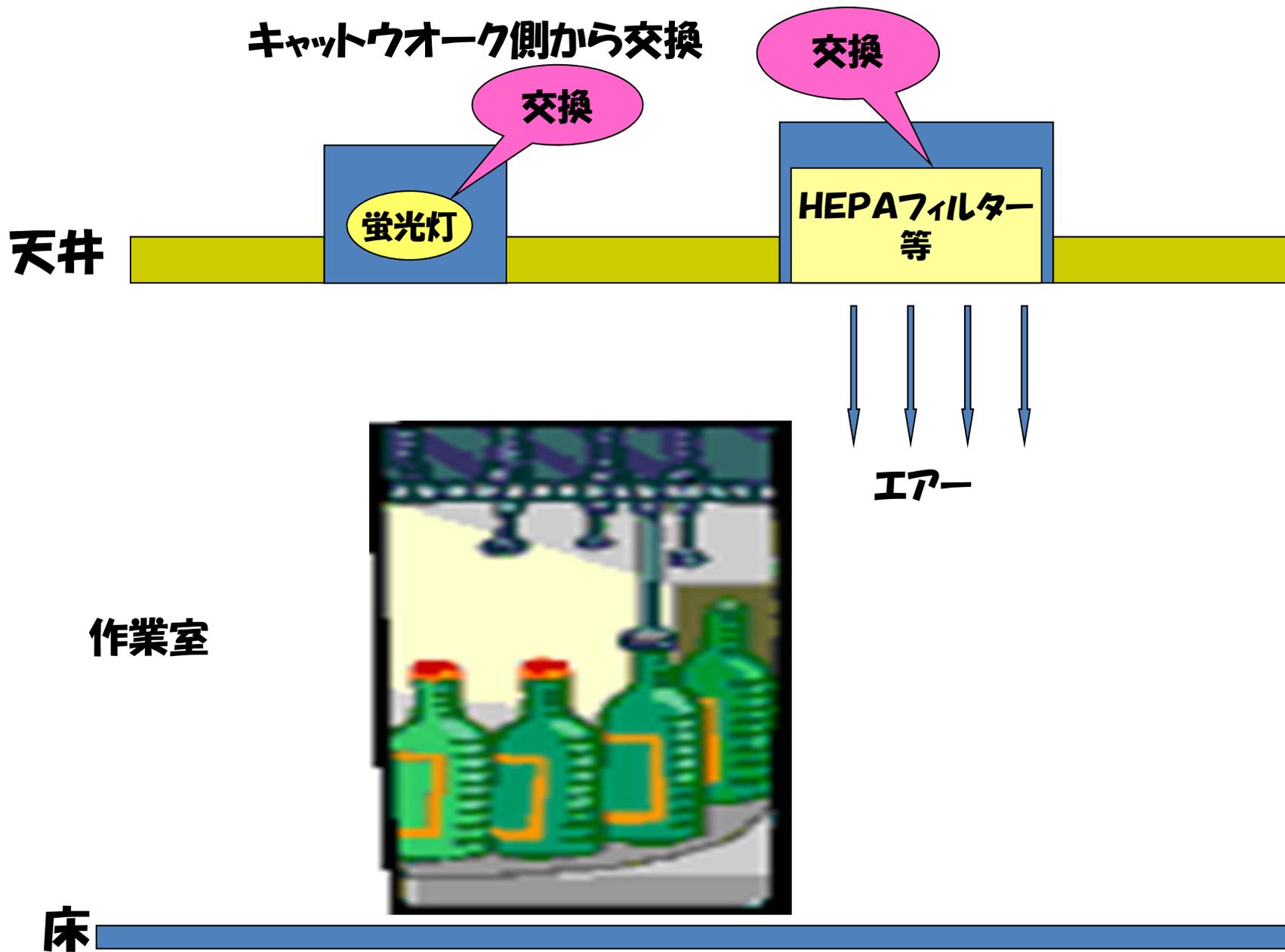
2. 材質の検討

- (1) ステンレス製壁・床・天井
- (2) 導電性

窓等の構造 (例)

1. 密閉できる構造
2. 二重ガラス窓で内部にシャッター装備
3. 内壁との接触部分は滑らか(凹凸)が無い
4. ガラス破損時、飛散しない材質
5. 室内全体をシャワーによる自動洗浄





化粧品GMP

4.7照明

4.7.1すべての区域において作業に十分な**適切な照明**器具を設置すること。

4.7.2照明器具は**破損片が封じ込められる**ような方法で設置すること。あるいは、製品を保護するための**具体策**を講じること。

4.8換気

換気は目的とする生産作業に十分なものとする。あるいは、**製品を保護するための具体策**を講じること。

照度の設定

1. 作業環境に応じた設定
2. 測定点 : 床上80~90cm 室内環境を代表する位置
3. 測定方法 : 計測機器操作説明
4. 測定頻度 : 1回/年
5. 判定基準 : 300Lux 以上
6. 処置 : 判定値からの逸脱は原因を調査し原因を除去（交換等）再測定する。

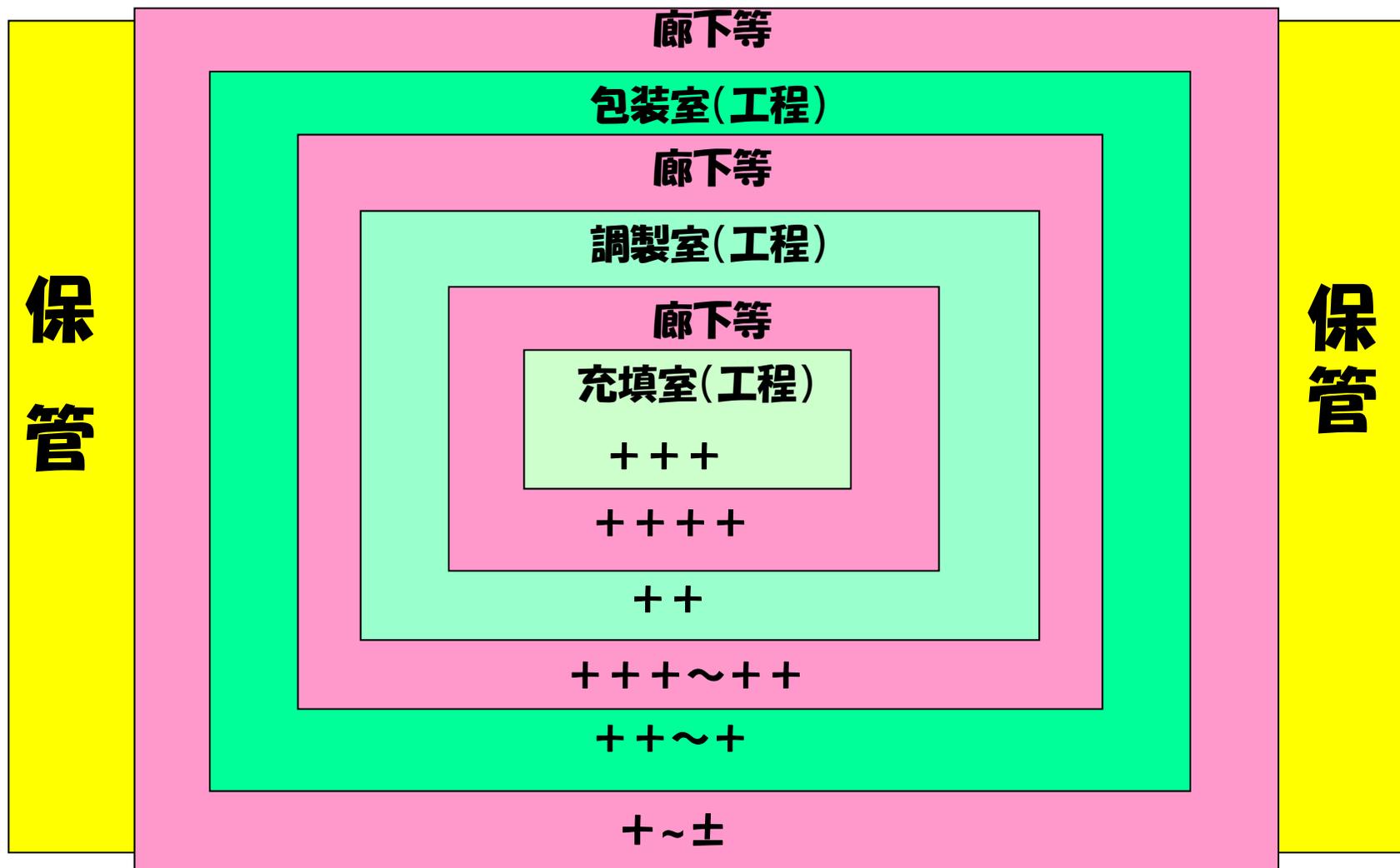
照明器具の設置方法：環境レベルに応じ天井埋め込み型、
フラッシュカバー付き等

環境・陽圧管理



必要に応じて管理を行う。

環境・封じ込め管理（ケミカルハザード）



廊下 : 緩衝地帯

参考例 グレードA（クラス100）清浄度設定

試験名称	アラートレベル(案)	アクションレベル	備考
浮遊塵埃	0.5μm以上の粒子数 2824/m ³ 以下	0.5μm以上の粒子数 3530/m ³ 以下	JP16
室圧		充填室との室間差圧2.5~3.5mmAq(24.5~34.3Pa)	JACA
温度 湿度		23±2℃ 50%RH以下	JACA
浮遊菌数	0.8cfu/m ³ 以下	1cfu/m ³ 未満	JP16
落下菌数	1cfu/4hr/90mm ² シ ャーレ以下	1cfu/4hr/90mm ² シャー レ未満	JP16
付着菌数 設備	0.8cfu/25cm ² 以下	1cfu/25cm ² 以下	JP16
手袋		1cfu/25cm ² 未満	JP16
圧力空気菌数		0.1cfu/ft ³ 以下	NASA
風速		0.5m/S以上	FDAのGL
気流(スモークパ ターン)		室外からの逆流がない	社内規格
殺菌灯照度	mW/cm ² 比 80%以上	mW/cm ² 比 75%以上	バリテーショ ン

参考例 グレードC(クラス10000現在ないが)清浄度設定

試験名称	アラートレベル	アクションレベル	試験頻度	
浮遊塵埃	「アクションレベルの 80%設定多い」	0.5 μ m以上の粒子 数353000個/m ³ 以下	1回/月	備考 JP16
室圧		室間差圧0.0~2. 0mmAq (0.0~19.6Pa)	常時	
温度 湿度		23 \pm 3 $^{\circ}$ C 60%RH以下	常時	
浮遊菌数		100cfu/m ³ 以下	随時	JP16
付着菌 設備		25cfu/25cm ² 以下	時随	JP16
落下菌数	↓	50CFU/シャーレ以 下	4回/年	
照度	300Lux以下	300Lux以下	1回/年	
気流(スモーク パターン)		室外からの逆流がな い	2回/年	

化粧品GMP

4.9 パイプ。排水管及びダクト

4.9.1 パイプ、排水管及びダクトは、滴又は凝縮水が材料、製品、表面及び機器を汚染しないような方法で設置すること。

4.9.2 排水管は清潔に保つこと。また、逆流しないものとする事。

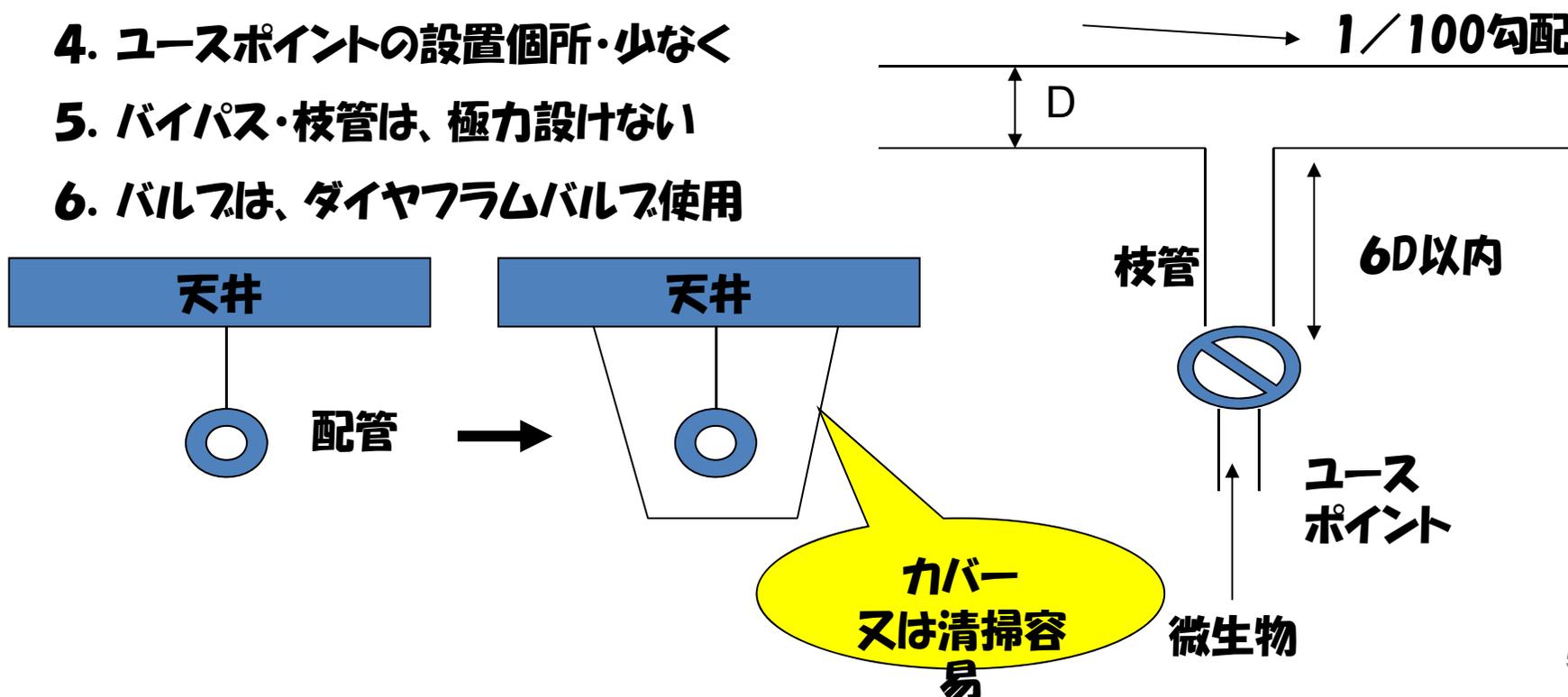
4.9.3 下記について設計上考慮すること。

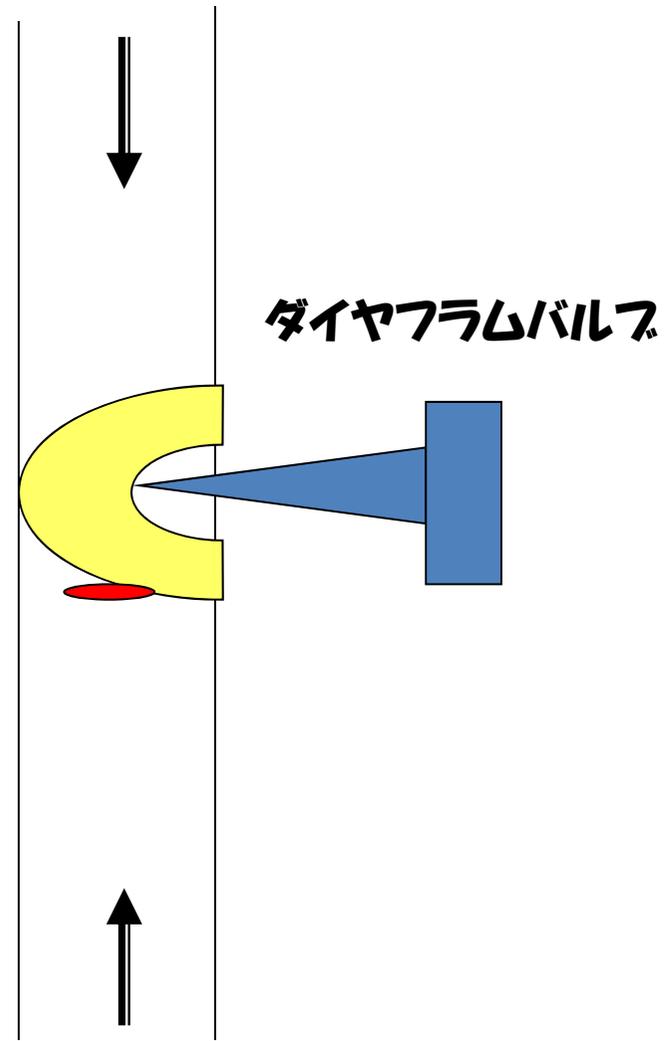
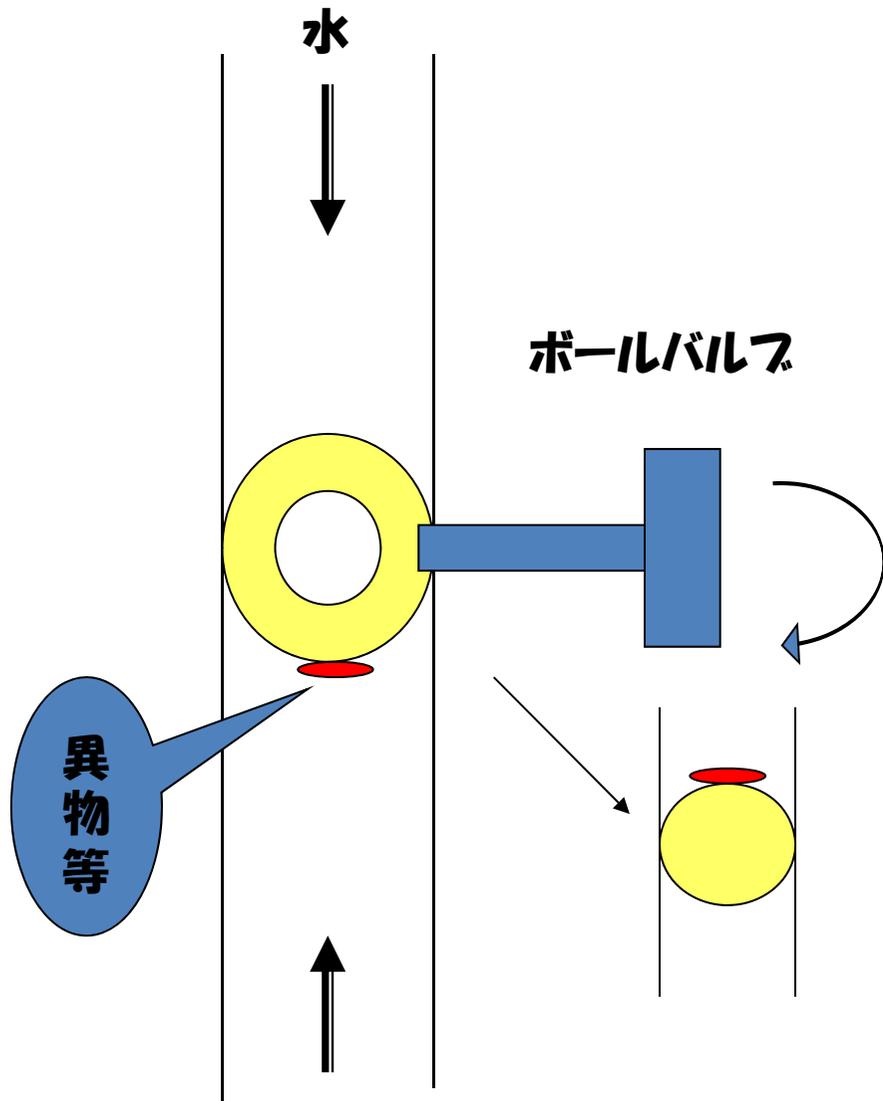
- a) 露出した頭上の梁、パイプ及びダクトは避けること。
- b) 露出したパイプは、壁に触れないようにするか、腕木から吊り下げるか腕木で支えて十分に壁から離して完全に清掃できるようにすること。
- c) あるいは、製品を保護するための具体策を講じる事。

室内のパイプ(配管)・排水管の汚染防止(例)

<製造用水の事例> (医薬品製造所の配管に関するルール)

1. 医薬品では配管のテッドレグ(枝管の距離)は6D以内、
望ましいのは3D以内
2. 横配管の勾配は、 $1/100 \sim 2/100$
3. フルドン管等、計器内部に水の溜まる構造の計器は禁止
4. ユースポイントの設置個所・少なく
5. バイパス・枝管は、極力設けない
6. バルブは、ダイヤフラムバルブ使用





欠点: 高価メンテナンス頻繁に行う必要あり

化粧品GMP

4.10 清掃及び消毒

4.10.1 このガイドラインで述べる活動で使用する構造設備は、**清潔な状態に保つこと。**

4.10.2 各製品を保護する目的を達成するために清掃及び消毒を行うこと。

4.10.3 使用する洗剤及び消毒剤は**指定し、有効なもの**とすること。

4.10.4 各区域の特定の**ニーズに対応した清掃及び消毒プログラム**を備えること。

清掃・消毒に関して決めること

1. 清掃用具の種類と用途
2. 使用薬剤の種類と用途
3. 清掃・消毒の方法(レベル別)
4. 清掃評価基準
5. 清掃記録
6. 清掃時の留意点



清掃の確立手順

対象・道具・レベル



清掃手順



評価方法



- 清掃の対象の決定
 - 使用する道具の決定
 - 清掃のレベルの決定
 - 発生するごみの処理方法の決定
-
- 対象別の手順作成
 - 道具の使用方法、清掃処理方法、ごみの処理
-
- 具体的評価法の決定
 - 評価に使用する道具の決定



実施

- **職場における新人教育訓練を含む**



記録する

- **定められた書式に記録**
- **責任者の記録を確認する**

使用薬剤の種類と用途の例

消毒薬 用途	手指足等	室内・床	装置・機器	器具・工具
70%エタノール	○	◎噴霧等	○	○
0.1%塩化ベンザルコニウム	◎	○		
0.2%グルクロン酸クロルヘキシジン・エタノール溶液	◎	◎		
0.1~0.5%ヒビテン*	◎	◎		
0.1%塩酸アルキルジアミノエチルグリシン		◎		
0.5%グルタールアルデヒド		○床	○	◎
50~100ppm次亜塩素酸ナトリウム		○芽胞用		
ソーダ灰（消毒~油洗浄） 25~1000倍希釈			◎	○

*ヒビテン：グルクロン酸クロルヘキシジン

清掃・消毒の方法（レベル別）

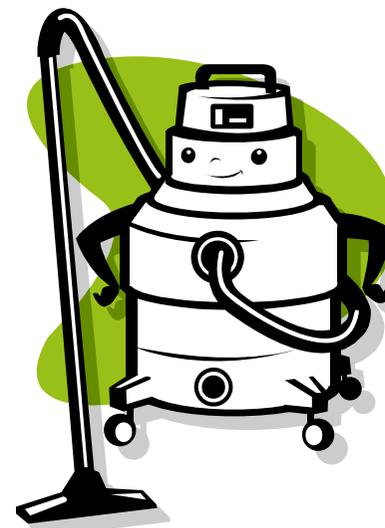
1. 日常の清掃・消毒

①清浄度設定別、 ②剤形別

2. 停電後の清掃消毒

3. 不定期的な工事等による室内開放後の清掃消毒

4. 定期的メンテナンスによる室内開放後の 清掃消毒



化粧品GMP

4.13 防虫対策

4.13.1 構造設備は昆虫、鳥、齧歯動物、有害な小動物、その他の害獣が侵入しないように設計し、建設し、維持すること。

4.13.2 構造設備に適した防虫対策プログラムを備えること。

4.13.3 構造設備の外側が有害な小動物を引き寄せたり有害な小動物のすみかにならないように管理するための特別な措置を講じること。



1. 防虫の適用範囲

- ① 衛生害虫
- ② 昆虫
- ③ 小動物
- ④ 鼠・げっ歯類等

ムカデ・ダンゴ虫・
ゴキブリ・ハエ・蛾・
クワガタ・蛙・蛇・ツ
バメ・雀・鼠・リス等

2. 原因調査・侵入路チェック

- ① 隙間
- ② 隠れ場所
- ③ 侵入補助物
- ④ 繁殖可能場所

パイプ貫通部・パイプ
内・床と壁の間・フロア
スケール下・木製パレッ
ト（外共用）・ダンボー
ル箱（外用）・排水路・
排水トラップ・室内据置
空調機等

3. 対策

防虫管理手順書

防虫管理手順書

1. 処置方法

- (1) 殺虫剤の散布による方法「スミチオン・ダイジノン等」
- (2) 捕虫・捕鼠トラップによる方法
- (3) 薰蒸剤による方法
- (4) 誘引捕虫器による方法
- (5) エアゾール自動噴霧装置（オートミスト）による方法
- (6) 樹脂蒸散剤（樹脂プレート）による方法

2. 処置期間・設置場所

3. 記録及び確認

4. 異常時の対策



防虫の委託に関して

1. 製品の出荷に係る試験検査等と別のものとして外部の消毒業者等へ防虫管理を委託する。
2. 防虫管理の委託に関して手順書に規定する。
3. 結果成績書は衛生管理責任者又は製造責任者等が承認*すること。

* GMP管理の証明



化粧品GMP

5.機器

5.5清掃及び消毒

5.5.1 すべての機器は、適切な清掃及び衛生管理プログラムを対象とすること。

5.5.2 洗剤及び消毒剤は指定し、有効なものとする。

5.5.3 連続生産又は同一製品の連続するバッチの生産に機器を指定する場合は、適当な間隔で機器を清掃すること。

機器の洗浄手順(例)

機器・器具	清掃・消毒・間隔	清掃・消毒手順	①使用する用具・水・薬剤等 ②評価
調整タンク	ロット毎	CIP・SIP (難溶解物は最後にエタノール等溶媒洗浄)	①精製水・ピュアースチーム・70%エタノール、②洗浄バリテーションで確認済
乳化機	ロット毎	衛生管理基準書に規定	①精製水・ソーダ灰・フラシ、②洗浄バリテーションで確認済
充填機	ロット毎	同上	①掃除機・常水・無塵不織布・無水エタノール ②肉眼観察：汚れなし
包装機	ロット毎	同上	①掃除機・常水・無塵不織布・無水エタノール ②肉眼観察：汚れなし
照明器具	1回/年	全面を常水含む無塵不織布で拭く	①常水・無塵不織布、 ②肉眼観察：汚れなし

化粧品GMP

11. 廃棄物

11.1 原則

廃棄物は**適時、衛生的な方法で処分すること。**

11.2 廃棄物の種類

生産及び品質管理試験室の調査に基づき、会社は製品の品質に影響を及ぼす可能性のある**さまざまな種類の廃棄物を規定すること。**

- 1. 廃棄物の種類**
- 2. 廃棄物の搬出方法**
- 3. 廃棄物の搬出経路**
- 4. 廃棄物の記録**



廃棄物の種類	分類	排出方法
紙・木材	①一般可燃物②ダンボール箱③個装箱・添付文書④ファイバードラム	①透明なビニル袋②折りたたんで排出③破いて透明ビニル袋④蓋をして排出
ポリ類	①プラスチック・ビニール・ゴム類②PTP屑③プリンターインク空容器④ポリ試薬瓶⑤フィルター類	①透明なビニル袋・洗剤や試薬瓶は水洗い後②ロール状はテープ止め、③事務所の所定の場所、他
発泡スチロール	発泡スチロール	透明なビニール袋
金属類	①一般金属②一斗缶・オイル缶③注射針・カッター刃④アルミホイル	①まとめて透明なビニル袋・スプレー缶はガス抜き後、②水洗い後キャップ、他
ガラス類	①一般ガラスゴミ②陶器③ガラス試薬瓶④アンプルひげ⑤充填済アンプル及び洗浄不能ガラス容器	①まとめて透明なビニル袋、②まとめて透明なビニル袋

廃棄物の種類	分類	排出方法
培地類	プラスチック・ガラス製	まとめて透明なビニール袋に入れて排出する
廃液類	①塩素系・非塩素系廃油②コーティング液③廃試薬類	専用容器を使用して排出
粉末・結晶・カプセル屑	粉末・結晶・カプセル屑	専用容器又は透明なビニール袋に入れて、内容物を表示して排出
不良医薬品	①薬剤充填済アンプル②SP又はPTP加工済錠剤③返品④クレーム品	専用容器又は透明なビニール袋に入れて、内容物を表示して排出 (本数・枚数等廃棄数量を記録する)
汚泥	汚泥	所定のドラム缶に入れて排出
持ち込みゴミ	持ち込みゴミ	個人で持ち帰る

排出経路は別に規定 : (例) 錠剤G由来 → 各作業室 → 前室 → エアシャワー付前室 → 廃棄物保管室 → 屋外

化粧品GMP

11.3 動線

11.3.1 廃棄物の動線は生産及び試験の作業に影響を及ぼさないこと。

11.3.2 廃棄物の収集、輸送、保管及び処分に関して適切な措置を講じること。

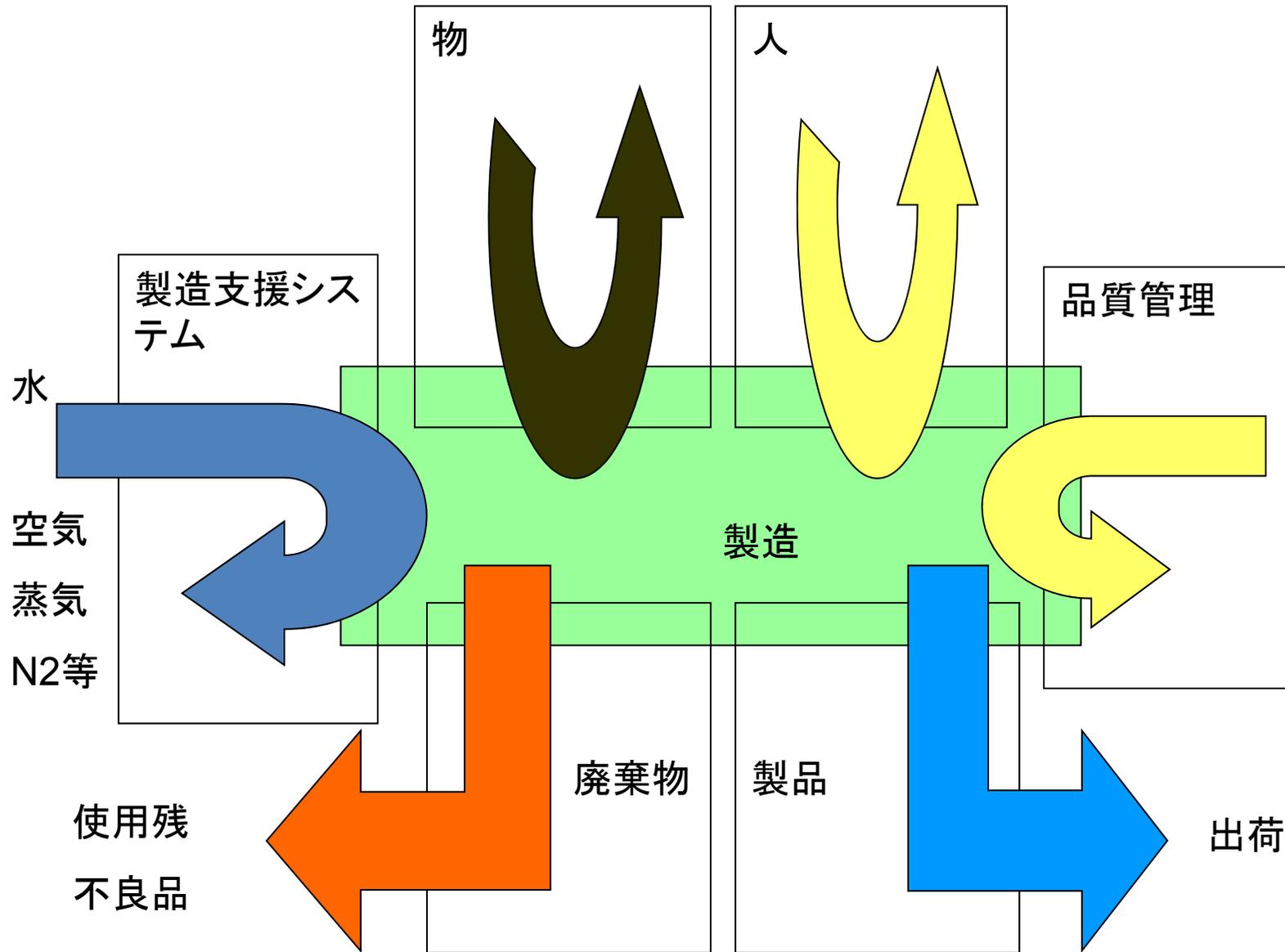
11.4 容器

廃棄物の容器は、必要に応じて内容物その他の情報で識別すること。

11.5 処分

廃棄物の処分は、十分な管理の下で適切な方法で行うこと。

動線



動線、清浄度区分は図示して手順書に規定する。

作業室・通路等に表示することが望まれる



査察で求められる事が多い

②衛生管理の見える化

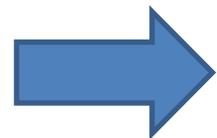
衛生管理の3原則

作業室内に汚染の原因となるものを

(1) 持ち込まない

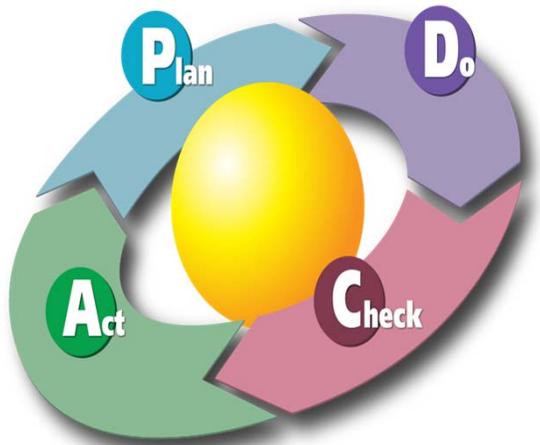
(2) 発生させない

(3) (発見したら) すぐに排除する



PDCAサイクルを回す

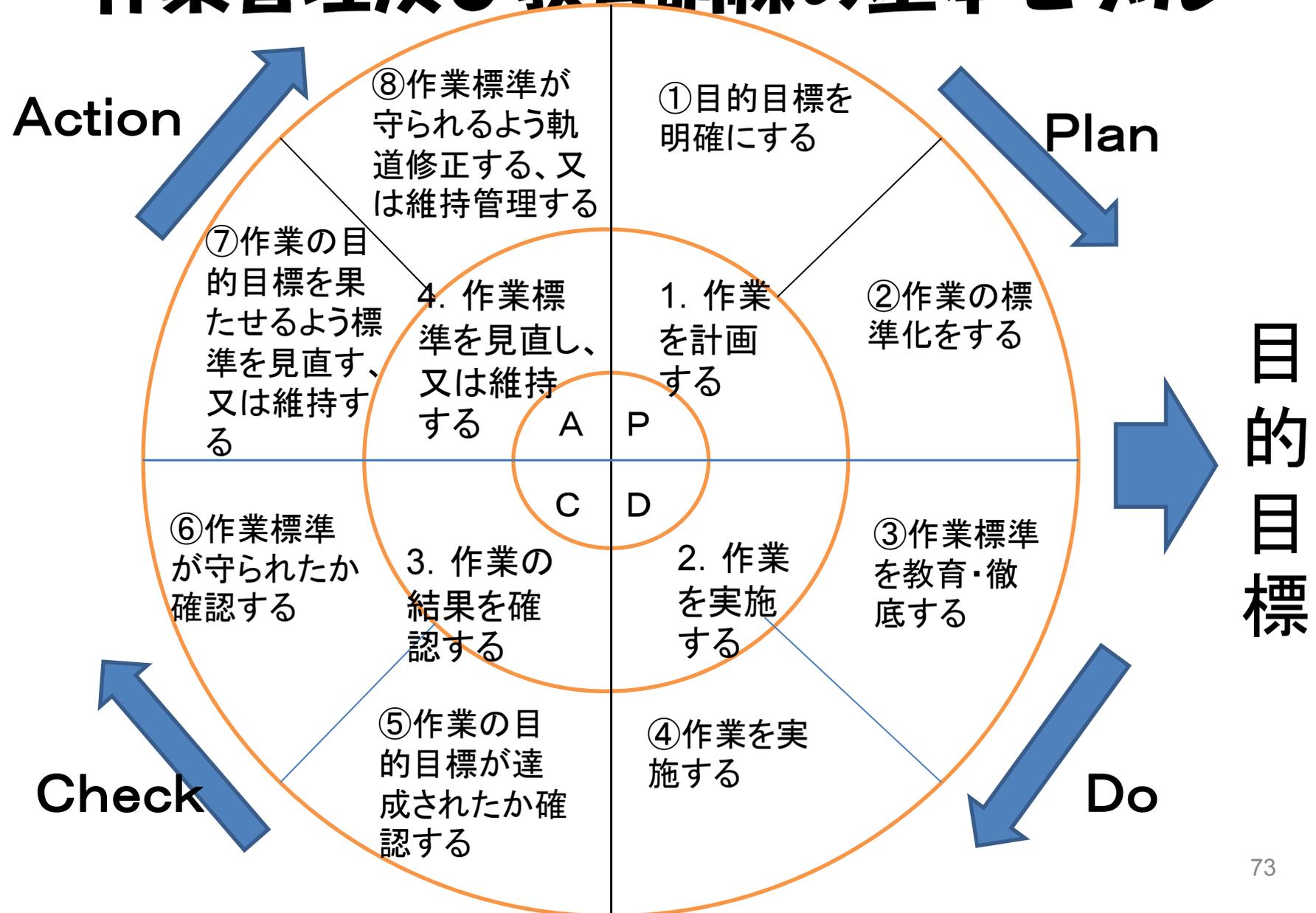
5Sの活用



PDCAサイクル

Plan (計画) → Do (実行) → Check (評価) → Act (改善) の4段階を繰り返すことによって、業務を継続的に改善する。この4段階を順次行って1周したら、最後のActを次のPDCAサイクルにつなげ、**螺旋**を描くように1周ごとにサイクルを向上（スパイラルアップ、spiral up）させて、継続的に業務改善する。

作業管理及び教育訓練の基本モデル



5S（ごエス）とは、

日本において製造業・サービス業などの職場環境の維持改善で用いられるスローガン

1. 整理（Seiri） ⇒ いらぬものを捨てる

2. 整頓（Seiton） ⇒ 決められた物を決められた場所に置きいつでも取り出せる状態にしておく

3. 清掃（Seisou） ⇒ 常に掃除をして、職場を清潔に保つ

4. 清潔（Seiketsu） ⇒ 3S（上の整理・整頓・清掃）を維持する

5. 躰（Shitsuke） ⇒ 決められたルール・手順を正しく守る習慣をつける

- 5S自体による効果は、職場環境の美化、従業員のモラル向上などが挙げられる。
- 5Sの徹底により得られる間接的な効果として、業務の効率化、不具合流出の未然防止、職場の安全性向上などが挙げられる。
- これは、整理整頓により職場をよく見るようになり、問題点などの顕在化が進むためであるとされる。

① 整理 (Seiri)

- 必要なものと不要なもの、使用頻度が高いものと低いものを区別する
- 要不要の定義を明確にし、不要なものが出ない様なルール仕組みを作る

使用頻度		保管方法 場所
多い	常に使用する	作業者の手元
	毎日1回以上使用する	作業域内
普通	週1回使用する	職場内の近い共用保管場所
	1か月に1度以上使用する	職場内の少し離れた共用保管場所
少ない	半年～1年に1回	職場外の離れた所定の保管場所
	今後1年以上使用する予定なし	保管期間を定め期間が過ぎたら廃棄
使用なし	使用しない	廃棄

「もしかしていつか使うかもしれない。捨てるのはもったいない。」はやめよう。



1年以上使っていないものは不要品と判断しよう。

**実行段階では整理と整頓は分ける。
整理は繰り返し実行し思い切って捨てる。**

② 整頓 (Seiton)

- 必要なものが必要な時に使用することができるよう整理する。
- **Key words**は**取り出しやすく戻しやすく**。
- 5定化
 - 定位置 決められた場所に
 - 定品 決められたものが
 - 定数 決められた数が
 - 定姿 決められた形で
 - 定時 決められたときに

乱雑になりやすいもの

- 掃除用具
- 機器の工具
- 資材梱包段ボール
- 洗剤

整頓はその必要性を実感するとスピードアップする。

ご家庭の収納術と同じ。
女性社員の中には収納が大好きという方がいらっしゃるかもしれませんね。お知恵を拝借してみたらいかがかな。

③ 清掃 (Seisou)

- 常に清掃し、整理、整頓し、職場全体をきれいに保つ。
- 定められた以外のものの混入を防ぎ、汚れのもとを絶つことの実施と点検。

④ 清潔 (Seiketsu)

- **きれいな状態、すなわち整理、整頓、清掃された状態を保つ。**
- **そして清潔な状態が維持されることを「見える化」させる。**



誰が何をいつどのような方法で管理方法を定める

⑤ 躰け (Shituke)

- **決められたことを守れる習慣づけ。**



- **ポイントは5Sルールの明確化と徹底。
ルールが明確化されないところでの「しつけ」は難しい。**

5Sを進める時の障害

- やりかたがわからない、全員参加の意識がない、時間がない



背景として

5Sの教育を行わず、意義を理解しておらず、暇な説きに5Sを行う。



**就業時間内に5Sの時間を設け全員で話し合い
考え・行動する。**

見える化のポイント

- **見えないもの(例えば微生物) を見せる。**
- **見えないようにしているもの(無視) を見せる。**
- **見えなくなったものを(無意識) を見せる。**

見える化を進めていくコツ

- **写真を使って作業の方に「見せ」よう。**
- **不要物を撤去して工場全体を「見せ」よう。**
- **物の整理する場所を「見せ」よう。**
- **作業場所を「見せ」よう。**
- **各自の仕事はどの様なものかわかるように「見せ」よう。**

見える化の目的はいろいろある

1. 生産性を上げるため、
2. 衛生状態を上げるため、
3. 労働安全のため、
4. 仕組みを理解させるため、
5. 印象をよくするため、

その時々で目的は変わるが、従業員が納得できる目的を選ぼう。

(2) CAPA (是正・予防措置)

- CAPA(Corrective Action and Preventive Actionの略)



不具合の再発防止に関する標準的な方法

- CAPAは大きく二つの種類

Corrective Action ⇒ **是正措置**

Preventive Action ⇒ **予防措置**

※ちょっと足りない部分

措置には実効性の検討が必要である。

**「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)

http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1.pdf参照

ICH : PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10
2008. 6. 4 (H20年)

**医薬品品質システムと称される、製薬
企業のための実効的な品質マネジメン
トシステムのモデルを記載したものの**

3.2 医薬品品質システムの要素

以下に記述された要素は、一部、各極GMP規則の下で要件化されているかもしれない；しかしながら、Q10モデルの意図するところは、製品品質に対するライフサイクルアプローチを促進するためにこれらの要素を増進することである。これらの4つの要素は下記のとおり：

- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム；
- **是正措置及び予防措置 (CAPA) システム；**
- 変更マネジメントシステム；
- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー。

3.2.2 是正措置及び予防措置 (CAPA) システム

製薬企業は、苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査、当局の査察及び指摘事項についての調査並びに製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングからの傾向に起因する、**是正措置及び予防措置を実施するためのシステム**を有さなければならない。また、**根本的原因を決定する目的で、調査プロセスに対する構造化された取り組み**が用いられなければならない。

ICH Q9に述べられているように、調査の労力、正式さ及び文書記録のレベルは、リスクレベルと相応しなければならない。CAPAの方法論は、製品及び製造プロセスの改善並びに製品及び製造工程のより深い理解に結びつかなければならない。

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。**



(ICH Q10, ISO9001:2005)

- **再発防止策のこと（同じことが起きないようにする。）**
- **発生した出来事の原因を除去する。原因除去できない場合は原因回避してよい。**

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。**

(ICH Q10, ISO 9001:2005)



- **未然防止策のこと（予測して事前に策を講じる）**
- **潜在的原因を除去、除去出来ないときは回避してよい。**

- **化粧品の製造でも是正措置より予防措置が望ましい。**
 - **リスクが発生してしまってからでは遅い。**
- **経営者(管理者)は予防措置を嫌う。**
 - そこまでする必要あるのか？**
 - どれだけお金をかけたら済むのか？**
- **実際は予防措置の費用は是正措置の費用より少額で済むことが多い。**

CAPAの標準的な手順

- 1. 不具合の報告**
- 2. 即時措置**
- 3. 原因調査**
- 4. クラス分類**
- 5. 是正(ロットへの救済措置)**
- 6. 是正措置・予防措置の必要性の判断**
- 7. 是正措置・予防措置の計画・実施**
- 8. 是正措置・予防措置の実施確認**
- 9. 是正措置・予防措置の効果確認**

(3)品質リスクマネジメント

- 当たり前のようにリスクについてマネジメントしているが、それをシステムティックに対応しているかどうか？



- システムティックに行うことによって、
- 説明性が伴うことと、だれがやっても同じ結論に達するように
- 少なくともめげがないように

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091004号
・薬食監麻発第091005号)

http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1.pdf参照

ICH : QUALITY RISK MANAGEMENT Q9

2005.11.9(H17年)

**また品質リスクマネジメント ICH Q9フ
リーフィング・パックが発表されている**

http://www.pmda.go.jp/ich/quality_risk_management.htm参
照



**リスクマネジメントの基本、方法論、導入
手法、具体的手法、応用例を示している**

品質リスクマネジメントの原則

- 品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである。また、
 - 品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。
- 
- 製品の品質管理、衛生管理すべてに通じる考え方

品質リスクマネジメントに関するガイドライン

1 序文

2 適用範囲

3 品質リスクマネジメントの原則

4 一般的な品質リスクマネジメントプロセス

4.1 責任 4.2 品質リスクマネジメントプロセスの開始

4.3 リスクアセスメント 4.4 リスクコントロール

4.5 リスクコミュニケーション 4.6 リスクレビュー

5 リスクマネジメントの方法論

6 企業及び規制当局の業務への品質リスクマネジメントの統合

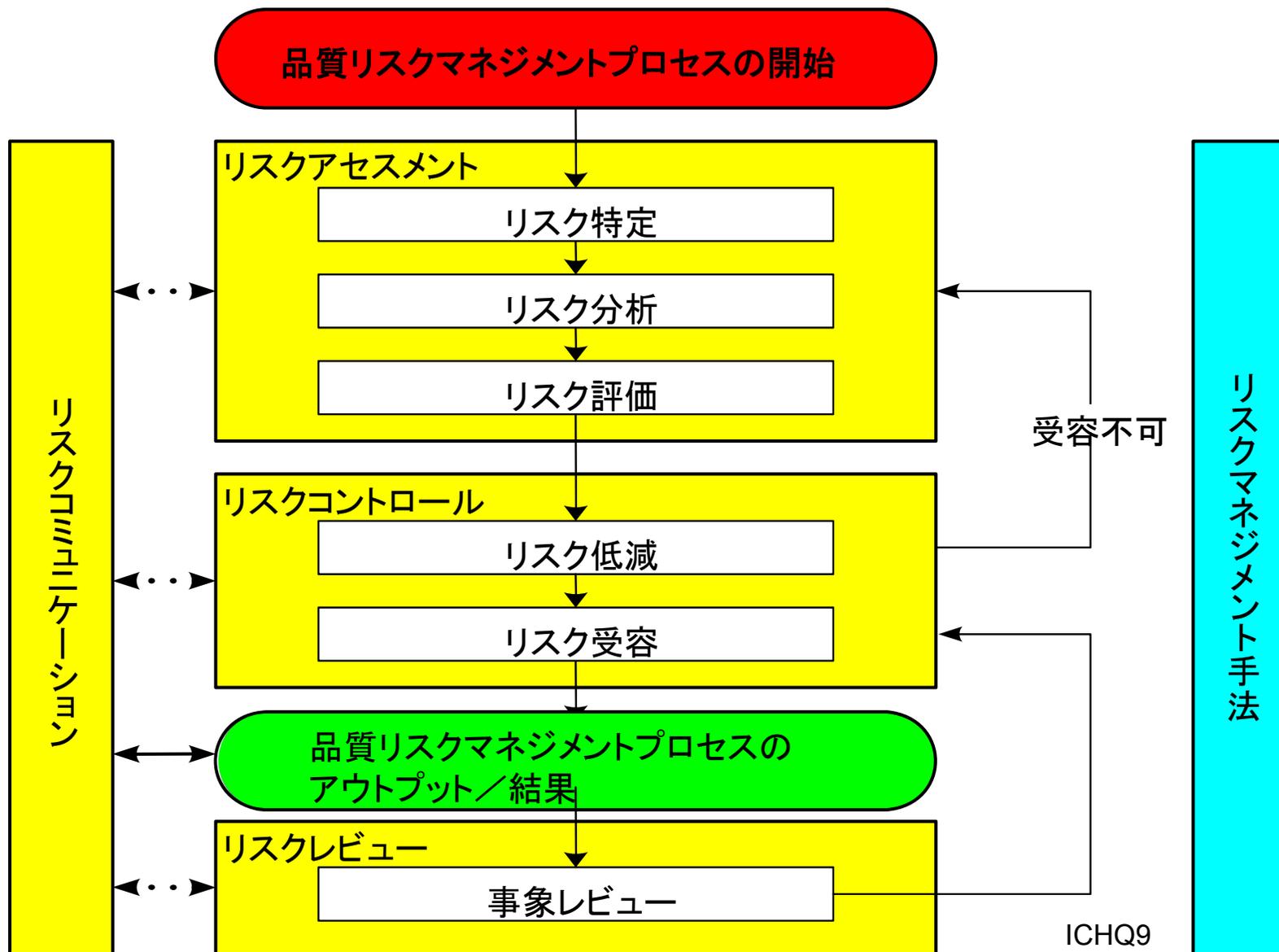
7 定義

8 参照文献

付属書 1：リスクマネジメントの方法と手法

- I.1 リスクマネジメントを促進する基本的な方法**
- I.2 欠陥モード影響解析 (FMEA)**
- I.3 欠陥モード影響致命度解析 (FMECA)**
- I.4 故障の木解析 (FTA)**
- I.5 ハザード分析と重要管理点 (HACCP)**
- I.6 潜在危険及び作動性の調査 (HAZOP)**
- I.7 予備危険源分析 (PHA)**
- I.8 リスクランキングとフィルタリング**
- I.9 支援統計手法**

一般的な品質リスクマネジメントプロセス



リスクマネジメントを促進する 基本的な方法

- データを系統づけ、意思決定を容易にすることにより、リスクマネジメントを構築するために通常使われる簡単な技法としては以下のものがある。
- フローチャート
- チェックシート
- プロセスマッピング
- 特性要因図（石川ダイアグラム、又は魚の骨図とも呼ばれる）

リスクマネジメントの方法論

欠陥モード影響解析 (FMEA)

- FMEA (IEC 60812参照) は、プロセスやプロセスが結果及び／又は製品性能に与えそうな影響に関して、潜在的な欠陥モードの評価を行う手法である。
- いったん欠陥モードが確定されれば、リスク低減を用いて、潜在的な欠陥を除外、阻止、低減、抑制することができる。
- FMEAは製品とプロセスの理解に依存する。
- FMEAは複雑なプロセスの解析を可能な段階まで系統的に細分化する。
- FMEAは重要な欠陥モードや、これらの欠陥を生ずる因子や、欠陥から生じうる影響を要約するための有力な手法である。

リスクマネジメントの方法論

ハザード分析と重要管理点(HACCP)

- HACCPは、**製品品質、信頼性、安全性を保証するための系統的、予見的かつ予防的手法である**（WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 **を参照**）。
- HACCPは、**製品の設計、開発、製造、使用に起因するリスク、又はハザードが及ぼす好ましくない結果を解析、評価、防止、抑制するために技術的かつ科学的な原則を適用する構造的なアプローチである**。

① リスクランキング

		最終製品に混入した場合の重要性		
		低 1	中 2	高 3
当該エリア内での混入の可能性	高 3	リスク 中	リスク 高	リスク 高
	中 2	リスク 低	リスク 中	リスク 高
	低 1	リスク 低	リスク 低	リスク 中



② フィルタリング

		以降の工程での歯止め		
		有る 1	不確実 2	ない 3
リスク	リスク 高	優先度 II	優先度 I	優先度 I
	リスク 中	優先度 III	優先度 II	優先度 I
	リスク 低	優先度 III	優先度 III	優先度 II

それぞれの基準で各工程(エリア)を採点し、その点数を基に異物混入リスク評価及び改善の優先順位付けを行う

ハザード分析と重要点管理 (HACCP)

「製品品質、信頼性、安全性を保証するための
系統的、予見的かつ予防的方法」

WHO :

<http://www.who.int/medicines/library/qsm/trs908/trs908-7.pdf>

Application of **Hazard Analysis** and **Critical Control Point** (HACCP) methodology to pharmaceuticals (**ハザード分析と重要管理点 [HACCP]**

手法の医薬品への応用) , *WHO Technical Report Series No 908, Annex 7*, WHO, Geneva, 2003

適用分野

- **物理的、化学的及び生物学的ハザード**（微生物汚染を含む）に関係するリスクの特定及び運営管理のために用いる
- **重要管理点**（重要なパラメータ／変数）の特定を支援するのにプロセスを十分に包括的に理解されている場合に有用
- 製造工程における**重要点**のモニタリングを容易にする

HACCPは7段階から構成

- (1) プロセスの各段階におけるハザード分析の実施と防止手段の明確化 (危害分析：危害は何か?)
- (2) 重要管理点の決定 (何をどうしたら安全か?)
- (3) 重要管理限界の設定 (合否の判断基準は?)
- (4) 重要管理点のモニタリング方法の設定
(基準を満たしていることをどの様に監視するの?)
- (5) モニタリングの結果、重要管理点が管理されていない状態にあることを示した時に取られるべき改善措置の設定
(基準を超えたらどうするの?)
- (6) HACCPシステムが有効に機能していることを検証するためのシステムの設定 (計画通りか？計画は妥当か?)
- (7) 記録の維持管理システムの確立 (証拠を残す)

重要管理点 (CCP)

- 系統的、予見的、かつ予防的なリスクアセスメント手法が機械のパラメータの調整に役立つ
- 錠剤製造工程について分析

連続的なオペレータによるコントロールを必要としない自動機械

品質のハザード	重要管理点 (CCP)	目標レベル	管理基準	摘要
外観の規格への影響	速度	400' 000	< 400' 000	調整するパラメータを固定
硬度の規格への影響	打錠圧	15 kN	13~18 kN	錠剤の重量、厚み及び硬度の関数
分析値の規格への影響	重量変動	200 mg	180~220 mg	±10%

重要管理点 (CCP)

摘要	CCPを監視するためのシステム	CCPが管理範囲外になった場合の考えられる是正措置	記録の維持
調整するパラメータを固定	設備による (自動化)	<含量均一性が規格範囲外	オンラインの バッチ記録
錠剤の重量、厚み及び硬度の関数	設備による (自動化)	錠剤の自動排出	オンラインの バッチ記録
±10%	重量の工程管理	不適 (100%質量コントロール)	バッチ記録中の 分析データ
	打錠圧	錠剤の自動排出	オンラインの バッチ記録
安定性に関する出荷基準	安定性試験	管理基準 (50 N以上)	安定性試験
生産中の最適化	外観の工程管理	機械のパラメータを調整	オンラインの バッチ記録

経験

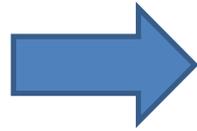
- **利点**

- **異なる機能グループにまたがるチームワーク**
- **資格認定と検証においてきわめて類似した原則の使用**
- **重要管理点（CCP）は重要プロセスパラメータと同様**

- **モデルの限界**

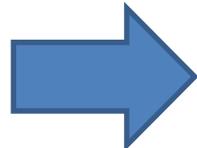
- **別の手法と組み合わせなければならない（たとえば、FMEA、統計手法）**
- **複雑なプロセスには不適**
- **解析担当者がプロセスを理解していると仮定**
- **リスクコントロール活動ではほとんどのCCPを取り上げる必要がある**
- **リスクの定量化には他のモデルの使用が必要になる場合がある**

**怖い危害
は何？**



**微生物？ 毛髪？
虫？ その他の異物？**

**怖い工程
はどこ？**



**原料由来？資材工程由来？
作業行程中？清掃作業中？
環境由来か？**

**どのよう
にすれば
よいか？**

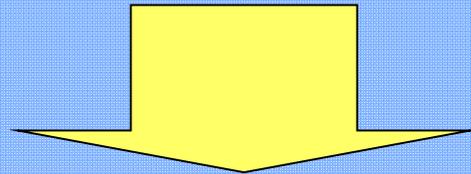


**ハード面
ソフト面
従業員意識の面**

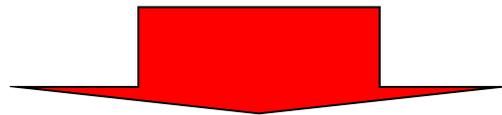
異物混入（毛髪混入）の例

頭髪はどれくらい抜け落ちているか？
一人当たり一日何本抜け落ちるの？

1日に50～60本前後抜け落ちる



工場内で100名が8時間働くと、1600～
2000本ほど抜け落ちる



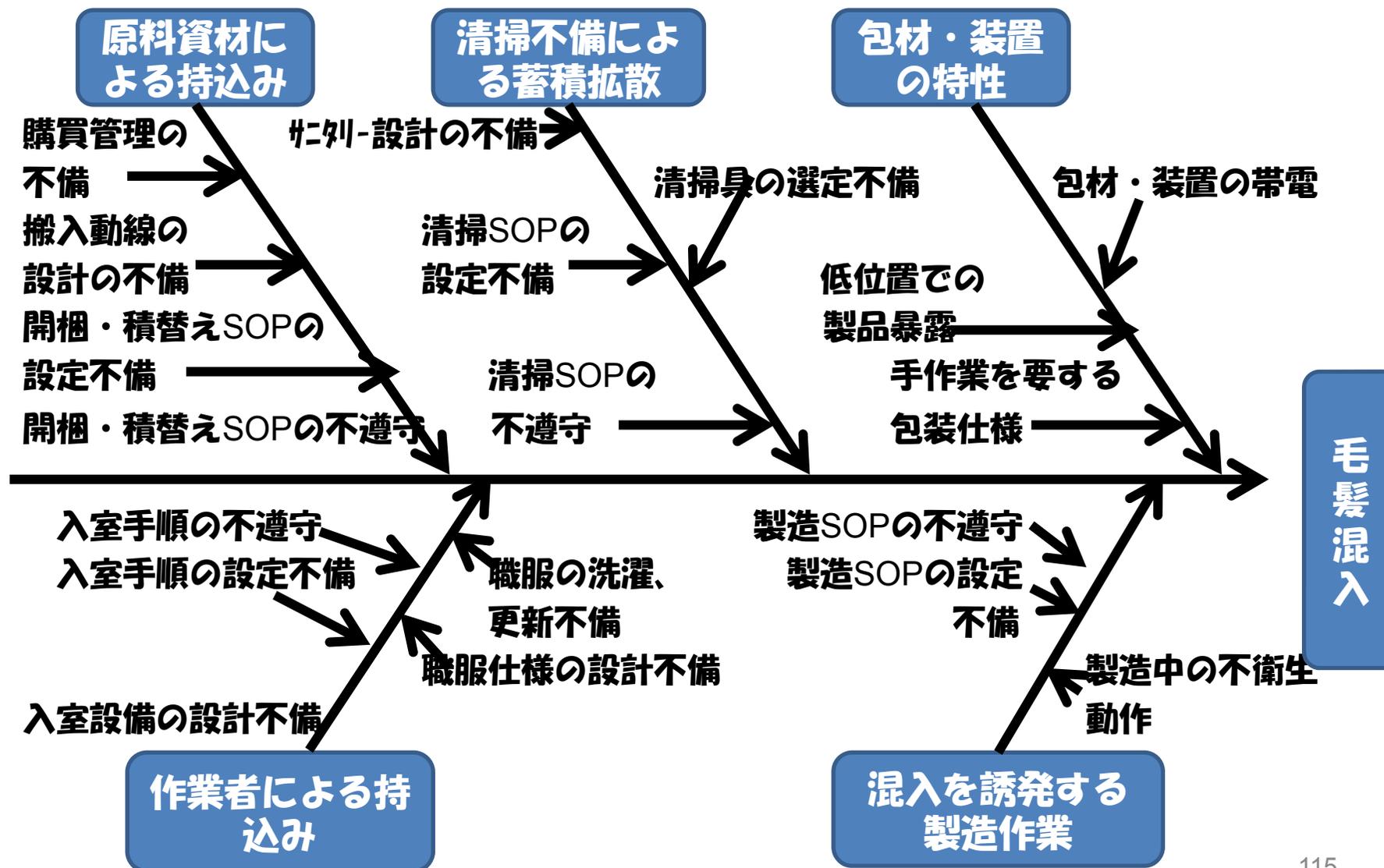
頭髪例だ
けです

抜け毛からの混入を防ぐ管理
が必要！！

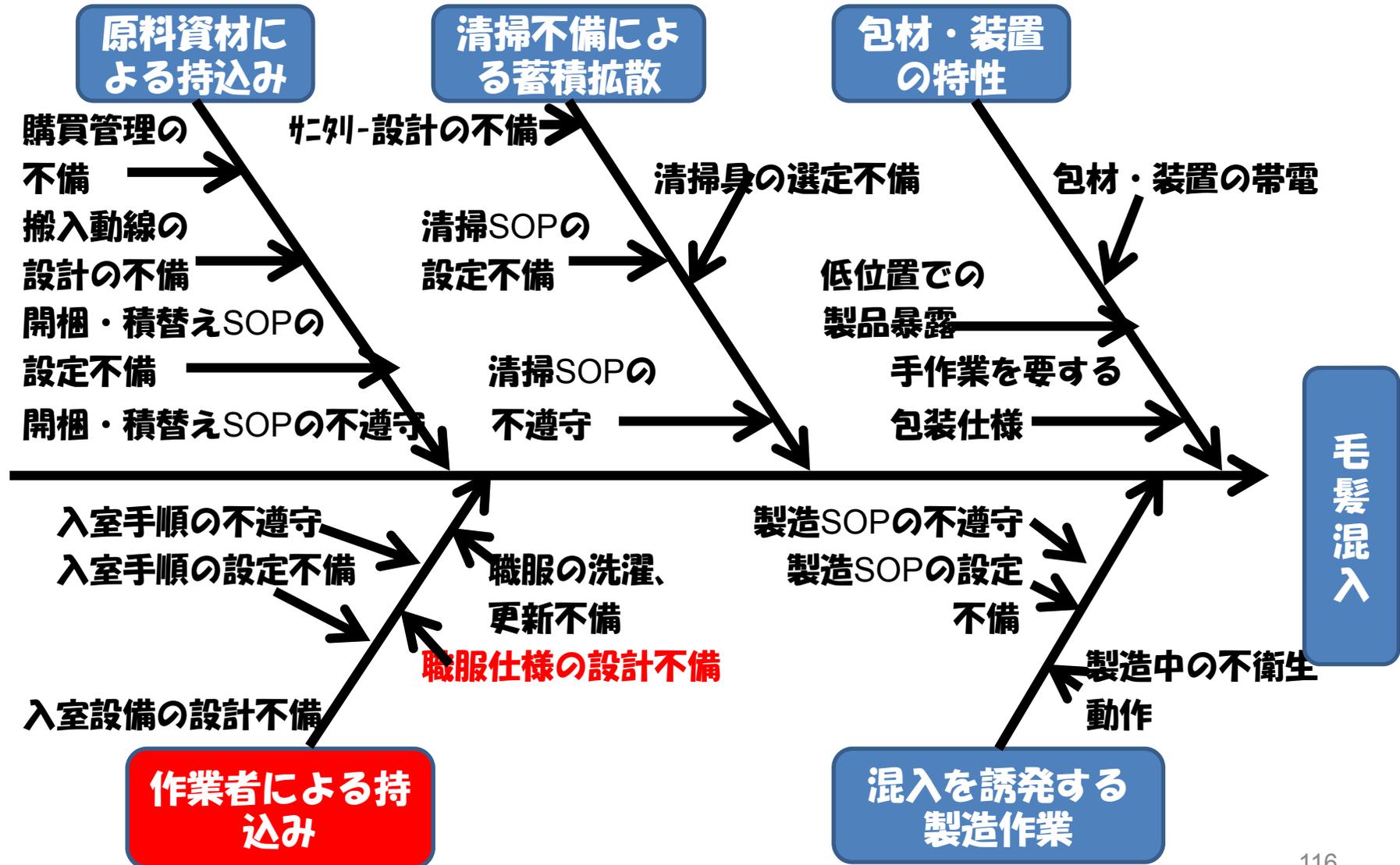
毛髪のモニタリング

- **サンプリング場所**
工場全域(製造エリア、更衣室、休息室、食堂廊下など)
- **サンプリング項目**
脱落毛の調査(床面、設備面)
人体(工フォーム)付着調査
コロコロ(粘着ローラー)にて付着毛の調査
環境(静電気)調査
- **サンプリング頻度**
清掃後、作業中(特に人)、入室時(特に人)
- **サンプリングデータ**
本数、種類(目視判別)、長さ、色、形状

毛髪混入危害の洗い出し



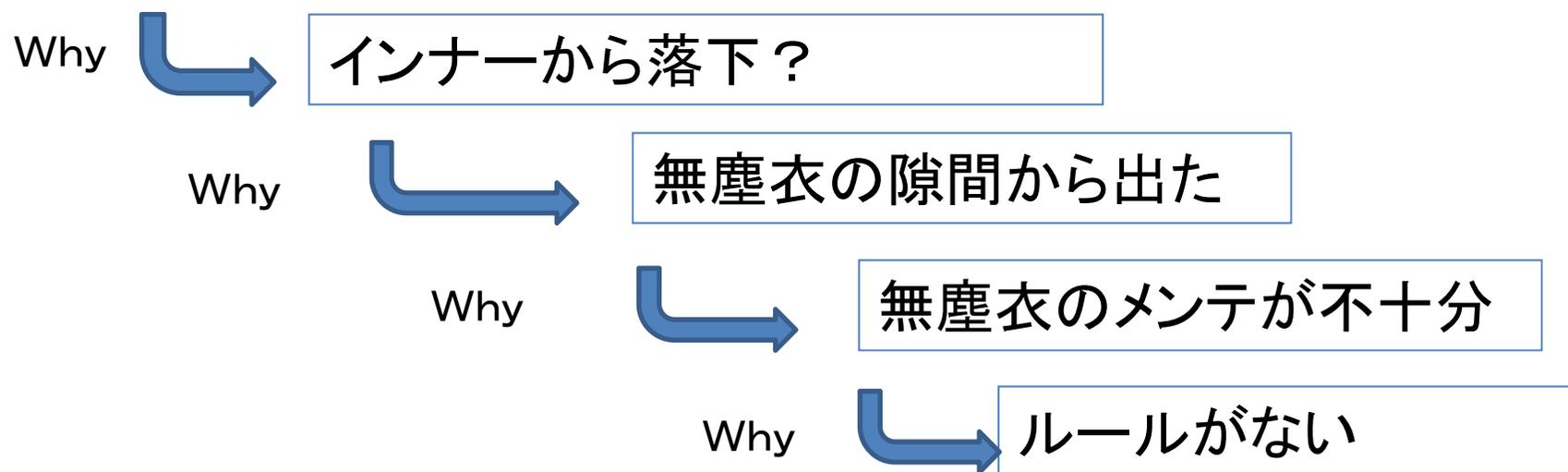
毛髪混入危害の洗い出し



Why(なぜ)分析で原因を深耕

問題点

中間製品への毛髪の付着がある



**Whyを繰り返すことで根本原因に近づく。
現場点検での重要な取り組み**

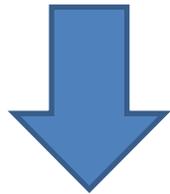
傾向分析による優先対策の選定実行

- 週初めより週末に向けて増加する
 - 洗濯サイクルの見直し
 - 脱衣時・入室時の持越し付着対策
- 始業時から終業時に向けて増加する
 - 作業中の定時ローラー掛け
 - 帽子作業服デザインの見直し
- 特定個人による影響
 - 特定個人の指導・監視
 - 公表、ペナルティ
- ラインへの飛散率が高い
 - ライン付近の清掃方法の見直し
 - 動線の見直し

実施対策の検証と修正



**実施対策と成果の因果関係を
分析**



**更に強化すべき対策、
廃止すべき対策、
引き続き経過を見る対策**

**お疲れ様です。
ご清聴ありがとうございました。**

NPO-QAセンターの連絡先

TEL:06-6910-1455

FAX:06-6910-1456