

# MedDRA®考慮事項： コンパニオンドキュメント

ICH 活動で作成された MedDRA ユーザー  
のためのガイド

公表版 4.0

2026 年 9 月

## 免責および著作権に関する事項

本文書は著作権によって保護されており、如何なる場合であっても文書中に ICH が版權を有することを明記することによって公有使用を許諾するものであり、複製、他文書での引用、改作、変更、翻訳または配布することができる（MedDRA および ICH のロゴは除く）。本文書を多少とも改作、変更あるいは翻訳する場合には、原文書の変更あるいは原文書に基づくものであると、明確に表示、区分あるいは他の方法で識別できる合理的な手順を踏まなければならない。原文書の改作、変更あるいは翻訳が ICH によって推奨あるいは支持されるものであるという印象は如何なるものであっても避けなければならない。

本文書資料は現状のまま提供され、一切の保証を伴わない。ICH および原文書著者は、本文書を使用することによって生じる如何なる苦情、損害またはその他の法的責任を負うものではない。

上記の使用許可は、第三者組織によって提供される情報には適用されない。したがって、第三者組織に著作権が帰属する文書を複製するには、その著作権者から承諾を得なければならない。

なお、MedDRA®の登録商標は ICH として登録している。

本資料の日本語版は、ICH の PtC-WG の国内メンバーの協力を得て、JMO 事業部が翻訳したものである。

# 目 次

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| 第 1 章 はじめに .....                            | 1  |
| 第 2 章 データの質 .....                           | 2  |
| 2.1 データ品質の重要性 .....                         | 2  |
| 2.2 高品質のデータの特性 .....                        | 2  |
| 2.3 データ品質の戦略における MedDRA の役割 .....           | 3  |
| 2.4 組織としてのデータ品質戦略を構成する要素 .....              | 3  |
| 2.4.1 データ収集 .....                           | 3  |
| 2.4.2 MedDRA コーディング：考慮事項 .....              | 4  |
| 2.4.3 研修 .....                              | 6  |
| 2.4.4 品質保証の確認 .....                         | 7  |
| 2.4.5 MedDRA バージョン管理の戦略 .....               | 8  |
| 第 3 章 投薬過誤 .....                            | 9  |
| 3.1 投薬過誤の用語選択 - 考慮事項 .....                  | 10 |
| 3.1.1 投薬過誤に関する MedDRA 用語概念の記述 .....         | 10 |
| 3.1.2 投薬過誤 vs.誤用 .....                      | 11 |
| 3.1.3 投薬過誤 vs.適応外使用 .....                   | 11 |
| 3.1.4 回避された投薬過誤 .....                       | 12 |
| 3.1.5 潜在的な投薬過誤 .....                        | 13 |
| 3.1.6 LLT「投薬過誤 (Medication error)」の使用 ..... | 13 |
| 3.1.7 複数の用語選択 .....                         | 14 |
| 3.1.8 最も具体的な用語の選択 .....                     | 14 |
| 3.1.9 薬物使用プロセスの段階 .....                     | 14 |
| 3.1.10 投薬過誤の要因と原因の用語選択 .....                | 15 |
| 3.1.11 投薬過誤を推測しない .....                     | 15 |
| 3.1.12 薬物送達機器の付いた製品に関連した投薬過誤 .....          | 16 |
| 3.2 投薬過誤の用語選択事例 .....                       | 18 |
| 3.2.1 偶発的製品曝露 .....                         | 18 |
| 3.2.2 その他の投薬過誤および問題 .....                   | 20 |
| 3.2.3 製品使用過誤および問題 .....                     | 23 |
| 3.2.4 製品の混同に関する過誤および問題 .....                | 27 |
| 3.2.5 調剤過誤および問題 .....                       | 28 |
| 3.2.6 モニタリング過誤および問題 .....                   | 29 |
| 3.2.7 製品調製過誤および問題 .....                     | 30 |
| 3.2.8 製品処方過誤および問題 .....                     | 30 |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 3.2.9 製品選択過誤および問題 .....                 | 32 |
| 3.2.10 製品保管の過誤および問題 .....               | 33 |
| 3.2.11 製品の処方転写過誤およびコミュニケーションの問題 .....   | 34 |
| 第 4 章 製品品質に関する問題 .....                  | 35 |
| 4.1 背景 .....                            | 35 |
| 4.2 製品品質に関する問題の用語選択事例 .....             | 36 |
| 4.2.1 製品物性に関する問題 .....                  | 36 |
| 4.2.2 製品の汚染と滅菌に関する問題 .....              | 37 |
| 4.2.3 製品流通に関する問題 .....                  | 38 |
| 4.2.4 製品表示に関する問題 .....                  | 38 |
| 4.2.5 偽造 .....                          | 39 |
| 4.2.6 製品供給および供給力 .....                  | 39 |
| 4.2.7 包装の問題 .....                       | 40 |
| 4.3 製品品質に関する問題についてのデータ探索と検索 .....       | 40 |
| 第 5 章 製造および品質システムの問題 .....              | 42 |
| 5.1 背景 .....                            | 42 |
| 5.2 用語集の使用と報告 .....                     | 44 |
| 5.2.1 規制報告 .....                        | 44 |
| 5.2.2 用語集の特徴、調和、サーベイランスおよび品質リスク管理 ..... | 44 |
| 5.3 製造および品質システムの問題の用語選択事例 .....         | 44 |
| 5.3.1 製造施設および装置の問題 .....                | 44 |
| 5.3.2 製造試験室管理の問題 .....                  | 45 |
| 5.3.3 製造原材料等の問題 .....                   | 52 |
| 5.3.4 生産製造の問題 .....                     | 55 |
| 5.3.5 製品流通および保管の問題 .....                | 57 |
| 5.3.6 品質システムの問題 .....                   | 59 |

## 第1章 はじめに

MedDRA 用語選択：考慮事項 (MTS: PTC) および MedDRA データ検索及び提示：考慮事項 (DRP: PTC) は、すべての MedDRA ユーザーにとって有用なガイダンスであり、一般的な用語選択やデータ検索の原則はもちろん、用語選択や分析に取り組むにあたっての明確な例示を提供している。しかし、トピックによっては、MTS: PTC および DRP: PTC で網羅されている内容よりさらに詳細な情報が、MedDRA を使うにあたってユーザーの助けとなる場合がある。

このコンパニオンドキュメントの目的は、グローバル規制上重要で MedDRA に関連する特別なトピックにより詳細な情報、例示およびガイダンスを提供することによって上述の二つの考慮事項 (PtC) の文書を補完することである。これは ICH の管理委員会 (MC: Management Committee) の指示により設けられた PtC 文書を作成・維持管理するワーキンググループによって作成・維持管理される。このワーキンググループは、ICH に加盟の規制当局と業界団体、WHO、MSSO、JMO の代表で構成されている。

このコンパニオンドキュメントは随時更新されるリビングドキュメントであり、MedDRA のリリースに連動するよりは、むしろユーザーの要望を基に改訂が行なわれる。このコンパニオンドキュメントは、英語と日本語で入手できる。しかし、国内向けに適切でない例示や日本語訳が困難な例示の場合、それらは日本語版には含まれない。

このドキュメントの内容はすべての ICH 加盟組織により合意されており、規制要件を明記するものではなく、またデータベース上の問題を取り上げるものでもない。各組織は、独自のコーディングやデータ検索について、PtC 文書と整合性が取れている組織独自のガイダンス中に詳細に記載することが奨励される。

MSSO ユーザーは MedDRA 考慮事項：コンパニオンドキュメントについての質問やコメントは MSSO ヘルプデスクに問合せされたい。

JMO 注)：本文書に関する JMO ユーザーの質問やコメントは、JMO Website (<https://www.jmo.pmrj.jp/>) のヘルプデスクに問合せされたい。

## 第2章 データの質

本章では、臨床試験および市販後の両環境下における MedDRA 使用に関連した重要なデータ品質やデータ入力の問題について論議する。規制上の要件、データベース構成上の問題、ファイル形式の慣例、データの業務フロー・アプリケーションや MedDRA の範疇を越える他のトピックについては言及しない。

ヒトに用いられる医療用製品の開発および市販後の両段階において、データ収集は必須かつ継続するプロセスである。MedDRA 用語選択: 考慮事項 (MTS: PTC) 文書に記述されているように、報告されたオリジナル情報の質は出力されるデータの質に直接影響を及ぼす。



データは、医薬・医療用製品 (biopharmaceutical products) の安全性・有効性に関する推測、仮説の検証、結論付け、陳述や知見を報告することに用いられる。データは、コーディング (用語選択) から情報の分類、検索、分析および提示までの範囲の活動に用いられることから、高品質データの入手を可能とすることが最も重要である。高品質のデータは、シグナル検出、データ解析や製品表示の作成を含む製品の安全性面をサポートする。本章では、組織的なデータ品質の戦略の一端となるいくつかの実践とプロセスについて記述する。

### 2.1 データ品質の重要性

規制対象の製薬企業業界 (regulated biopharmaceutical industry) が、安全性報告関連規制とその標準化について更なる調和を追及する中で、安全性調査およびデータの質をますます重要視している。患者／被験者の安全性の支援に加え、データの質が向上することによって、臨床研究および市販後の業務プロセスに関わるもの (規制機関、スポンサー企業、研究施設職員および販売承認保持者を含む) に対する完全かつ正確な情報伝達を促進できる。高品質データの収集により、結果的に製品開発期間および市販後における時間効率と費用対効果の更なる向上をもたらす (例、不完全なデータに対する問い合わせの減少、施設モニタリング経費の削減、規制当局の承認遅延のリスク低減)。

有害事象データの質は、臨床試験における安全性モニタリング、販売承認申請時のリスクアセスメントや市販後データにおける安全性シグナル評価の根幹となる。通常、有害事象は、臨床試験の被験者や患者もしくは患者の介護者さらに医療専門家により報告される。これらの報告事象 (reported event) には、手動またはオートエンコーダーによって自動で MedDRA 下層語 (LLT) が用語選択されるが、利用者はその際に、特異性の低い LLT も存在するので、報告情報を更に具体的に明確化する必要があることも認識すべきである。用語選択における小さなずれが、深刻な問題をもたらし、誤った解析結果につながりかねない。用語選択は、一見単純な症例であっても、実は様々な選択となり得る。この多様性を考慮すると、有害事象データを慎重に評価することが重要である。

### 2.2 高品質のデータの特性

高品質のデータにはいくつかの共通点がある。まず、これらのデータは、完全かつ正確でなければならない。可能な限り常に、完全性と正確性に妥協することなく、最も簡潔な形態のデータが収集されるべきである。組織において、データの質は、網羅性、一貫性、透明性、データ処理プロセスの文書化によって培われる。高品質のデータは、当然ながら、入手可能な情報で支えられている。例えば、臨床診断は、得られた病歴、身体所見、臨床検査結果と一致すべきである。さらに、適切な場合には、高品質のデータはデータに関する関連付けをサポートできる (例、製品との関連ありと判定された有害事象の因果関係評価)。

## 2.3 データ品質の戦略における MedDRA の役割

臨床開発および製造販売後のサーベイランスの両方において使用される、標準的で検証された臨床用語集として、MedDRA は適切なデータ品質の戦略上、重要な役割を持っている。

MedDRA はデータ入力のプロセスにおいて、情報記号(「コード」)として使用されることから、分析における最も特異性および医学的正確性が高くなる用語選択を行うために、MTS: PTC 文書中の原則を考慮することが重要である。用語選択に使用可能な多数の LLT によって、高い粒度がもたらされているが、この MedDRA の粒度でも低品質(“low quality”)な一次情報を克服することはできない。

## 2.4 組織としてのデータ品質戦略を構成する要素

組織としてデータ品質戦略を策定し実施することは、多数の利害関係者からの意見収集、支援および協力を必要とする複雑な作業である。高品質なデータ収集に関する原則の多くは、臨床試験および市販後の両面においても同様である。本項では、高品質のデータを入手するための枠組みについて言及する。

### 2.4.1 データ収集

臨床試験、製造販売後の安全性業務コールセンター、診療所のいずれにおいても、完全かつ正確な情報を入手する機会は 1 回限りであることが多い。出力されるデータの質はデータベースに入力されるデータの質によって決定されることから、これらの初動段階が重要な影響を及ぼす。これらの収集された情報(例、臨床試験実施施設の医師・看護師、製造販売後のコールセンター従業員、調剤薬剤師および救急医)においては、以下の方法が収集データの質の最大化に役立つ。

- データ収集において、必須でない情報を収集するリスクに備えてデータの完全性と正確性を重要視する必要がある。有害事象のような重要な概念を格納する専用のデータフィールド中には必須でない情報の量を最小限に抑えることが望ましい。臨床試験においては、報告者が類似の医学概念を記述するために一貫性がある医学用語集の使用を促進すべきである。このような状況を確保するための最もよい方法の一つは、データ収集の一貫性の重要性について試験施設職員(とくに臨床試験責任者)に対して入念に説明をすることである。
- データ収集ツール(電子的あるいは紙の症例報告書のいずれであっても)は、必要な情報のすべてを入手するために、使いやすく、永久的、かつ十分に包括的であるように注意深くデザインすべきである。個々の臨床試験もしくは臨床研究は何年にも及ぶことから、高品質のデータ収集ツールを開発するために多くの時間を費やすことは全く不可能である。データ管理、情報技術、統計学、品質保証や法規制遵守におけるそれぞれの適切な専門家を、計画の各段階を通して参画させるべきである。開発段階に入ってから数年も経過すると、適切に収集されなかった必要なデータを補うことは不可能でないにしても困難である。
- 時間が経つにつれて、不完全または曖昧な情報を明確にするための追加情報入手の可能性は低下し、報告者の重要な事象についての記憶が劇的に変更されることがある。それ故、情報源から明確な情報を入手するクエリー(“query”)プロセスをできる限り速やかに開始することが極めて重要である。
- 報告に複数の診断が含まれている場合(例、「指骨折と手の擦過傷」や「膀胱閉塞と膀胱炎」のような報告)、これらは概念を分割してデータ収集様式に記録することが通常、適切である。
- スペルミスおよび略語と頭字語の使用については最小限に抑えるべきである。以下の表に、不十分もしくは曖昧なデータなど、解釈に困難を伴う例を示す。

| 報告語                | データ品質上の問題                                                                                                                           |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MI を起こした (Had MI)  | MI は心筋梗塞 (myocardial infarction)、僧帽弁不全 (mitral insufficiency)、精神疾患 (mental illness) あるいは腸間膜虚血 (mesenteric ischaemia) のいずれを表しているのか不明 |
| Interperial        | 「Interperial」は「腹腔内 (“intraperitoneal”)」または「会陰内 (“intraperineal”)」のいずれを意味しているのか不明                                                    |
| ニトロ点滴 (Nitro drip) | Nitro drip はニトログリセリン (nitroglycerin) またはニトロプルシド (nitroprusside) のいずれの点滴静注を表しているのか不明                                                 |

- さらに、適切な前後関係の文脈がない場合、以下の表に記述されている曖昧 (“vague”) な用語を解釈することは不可能である。

| 報告語              | データ品質上の問題                 |
|------------------|---------------------------|
| うっ血 (Congestion) | 鼻閉、肝臓うっ滞あるいは静脈うっ滞などのどれか不明 |
| 閉塞 (Obstruction) | 閉塞部位は気管支、腸、尿道などのどれか不明     |
| 梗塞 (Infarction)  | 心筋梗塞、脳梗塞あるいは網膜梗塞などのどれか不明  |

このような用語の明確化は情報収集時に依頼すべきである。

#### 2.4.2 MedDRA コーディング：考慮事項

MedDRA は、報告されたあらゆるタイプの情報を正確にコーディングすることに用いることができる。それは、副作用・有害事象を示す診断、徴候、症状だけでなく、病歴、社会歴、製品使用の適応(症)、医療機器に関連した事象、外科および内科処置、臨床検査、曝露、誤用と乱用、適応外使用、投薬過誤、製品品質に関する問題や製造および品質システムの問題のような概念を含む。意味のあるデータレビューのために、すべての必要な情報について一貫性のあるコーディングを確実に行うことが重要である。重要なデータ品質における考慮事項を以下に示す。

- MedDRA コーディングに責任を有する者は、専門用語に精通し、かつそれを効果的に利用するために必要なトレーニングを受講するなどの手段を確保しておくべきである。MTS: PTC (MedDRA 用語選択: 考慮事項) 文書で概説され、本文書の例示で裏付けられている、関連するコーディング原則に特に注意を払う必要がある。複数の担当者が MedDRA でのコーディングを実施する環境下においては、組織としてコーディングに一貫性を持たせることが重要である。
- 適切に訓練された者が MedDRA コーディングの結果をレビューすべきである。
- 選択された MedDRA 用語が与えられたシナリオ\*を正確に反映するよう、用語選択に関連するすべての情報(文脈情報を含む)が、コーディング担当者 (coder)、オートエンコーディングシステム、および前述のレビュアー (reviewer) に提供される必要がある(例、報告された逐語的テキスト)。これはすべての事例に当てはまり、とりわけ年齢や性別情報、ならびに投薬過誤、過量投与、乱用、誤用、効果の欠如、適応外使用や製品の欠陥などのシナリオに関連して役立つであろう。

\*JMO 注): ここで示す「シナリオ」は、英語原文の scenario をそのまま訳出したもの

で、報告者から報告された概要・筋書きを意味している。なお、シナリオが示す例示は、**MTS: PTC**と同様、すべての地域の規制要件あるいは実情を反映したものではないかもしれない。また、本文書は、特定の規制当局への報告要件やデータベース関連事項を解説することを目的としたものではない。

- 報告されたすべての有害事象および副作用を、因果関係の有無に関係なくコーディングすることが重要な概念である。同様に、徴候・症状のみが報告された場合、診断を表す用語を選択して情報を追加してはならない(**MTS: PTC 2.10** 参照)。
- 報告された情報を正確にコーディングすることは重要である。報告用語よりも特異性が低い、あるいは重症度が低い概念の用語を選択することは不適切である(例、「痙攣性発作(convulsive seizure)」に対する LLT「身震い(Shakiness)」や「腹膜炎(peritonitis)」に対する LLT「腹痛(Belly ache)」の選択)。
- **MTS: PTC** 文書では、とくに徴候・症状を伴う暫定および確定診断に関連する問題などについては、「好ましい(“preferred”)用語のコーディング」に従うことが推奨されている。**MTS: PTC** 文書に基づき、「代替(alternate)の用語のコーディング」を用いた場合、代替コーディングの選択に一貫性をもたせるために、それを選択した理由を明文化することが適切である。
- 臨床検査室および検査の用語(**SOC**「臨床検査」に含まれる)と医学的状态(通常は主な発現部位の **SOC** に含まれる)を区別することは重要である。
- 逐語的な用語(verbatim term)には、複数の医学的概念(例、「転倒と挫傷」)が含まれている場合がある。報告された各事象を検討し、適切なコーディングをすることが重要である。
- 報告された関連情報をすべて網羅する単一の LLT が MedDRA 用語に存在しない場合は、複数の用語を選択するコーディング(“split coding”)を行うことも考慮すること(**MTS: PTC 2.8** および **3.5.4** 参照)。
- 組織によっては、事前に決めた LLT に関連付けられた逐語的な用語(verbatim term)の「シノニム(“synonym”)リスト」を作成する場合もある。シノニムリストの例を以下に示す。

| 報告された用語                                                  | LLT                                                   |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 頭全体の痛み(Aching all over head)<br>ひどい頭痛(Terrible headache) | シノニムリストによって、これらの報告語は LLT「頭痛」を用いてコーディングしてもよいとされることがある。 |

JMO 注): 用語の追加変更要請についても考慮すること。

- シノニムリストは、一貫性のある効率的なコーディングをサポートするのに役立ち、ある状況では、例えばオートエンコーディングシステムと組み合わせて使用される場合や、コーディングがいくつかの地域別サイトで行われる場合に特に有用である。シノニムとされた用語が、コーディング対象の医学概念に対して、真に同義であることを保証することが重要である。また、ユーザーは、組織のバージョン戦略においてシノニムリストのメンテナンスに取り組むべきである。
- 内科／外科処置は、一般的には有害事象ではない。しかしながら、処置のみが報告された場合は、処置に対する適切な用語をコーディングする(**MTS: PTC 3.13.1** 参照)。一方、処置が診断と組み合わされて報告された場合には、好ましい選択肢は処置と診断の双方の用語を選択することである。また、診断を示す用語のみ選択することも可能である(**MTS: PTC 3.13.2** 参照)。組織によっては、有害事象と処置を別々のデータフィールドに分けたデータ収集フォームを有しており、これはデータを適切なカテゴリーに

入力するのに役立つ。

- 死亡、障害、入院などは安全性報告の関連では転帰あるいは重篤性の基準と考えられ、有害事象とはみなされない。従って、通常、転帰は MedDRA 用語ではコーディングされない。それらは、代わりに転帰に対する適切なデータフィールドに記録される。この推奨の例外の一つは、唯一報告された情報が、死亡、障害、または入院の場合である。これらの概念は、その原因の明確化に努める間、MedDRA 用語でコーディングする(更なる情報は MTS:PTC 3.2 参照)。それに加え、重要な臨床情報を含んでいる死亡に関する用語(例、LLT「てんかんにおける原因不明の突然死」、LLT「胎児死亡」)は報告された副作用／有害事象 (AR/AE) とともに選択すべきである。
- 入手した情報が曖昧、不明瞭あるいは矛盾している場合、より明確な情報の入手を試みている間、以下の例に示す MedDRA 用語をコーディングできる。

#### 曖昧な情報 (MTS: PTC 3.4.3 参照)

| 報告語          | 選択された LLT                      | コメント                                                           |
|--------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Appeared red | 評価不能の事象<br>(Unevaluable event) | 「Appeared red」との報告のみでは曖昧である。患者の外観か製品(例えば錠剤、溶液など)の外観かさえも判別できない。 |

#### 不明瞭な情報 (MTS: PTC 3.4.2 参照)

| 報告語            | 選択された LLT                        | コメント                                                                                                                           |
|----------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は AR の病歴があった | 不明確な障害<br>(Ill-defined disorder) | どのような医学的状態(大動脈弁逆流(aortic regurgitation)、動脈再狭窄(arterial restenosis)、アレルギー性鼻炎(allergic rhinitis)が患者にあったのかが不明なのでLLT「不明確な障害」を選択する。 |

#### 矛盾する情報 (MTS: PTC 3.4.1 参照)

| 報告語                       | 選択された LLT                         | コメント                                                                            |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| ヘモグロビン 19.1 g/dL を伴う重度の貧血 | ヘモグロビン異常<br>(Hemoglobin abnormal) | LLT「ヘモグロビン異常」は、報告された両方の概念を示す。<br>(注: ヘモグロビン値 19.1 g/dL は高値であり、重度の貧血でみられる低値ではない) |

### 2.4.3 研修

適切で継続性のある研修は高品質のデータ戦略の鍵を握る部分である。研修は、情報の収集、転記、分類、入力、用語選択およびレビューに関与するすべての関係者に対して実施すべきである。組織的な研修の実施方法や手順は、文書化して記録すべきであり、必要な更新を行うために継続的にレビューを行うべきである。研修は、これらの標準手順に精通し、基準の順守に注意を払うことに知識を有する適任者によって適切に実施すべきである。主要な職務のクロス・トレーニングは、取り組みの一貫性を確保し、予測できない人事異動の期間中においても

データの品質を維持するために望ましい。

臨床試験の実施が不慣れな施設や、遠隔地にある施設を使用することがある組織の場合、臨床試験実施施設の担当者[例. 臨床試験担当医、看護師、臨床試験コーディネーター (CRC)、臨床開発モニター (CRA)、薬剤師]に対して、試験実施に必要なすべての側面における十分な研修を確保することも重要である。研修例を以下に示す。

- 適用されるデータ収集ツールの正しい使用方法
- 臨床試験被験者・患者への問診における適切な手法の研修[例. 間接質問、徴候・症状の羅列よりも診断された有害事象報告(可能であれば)、あるいは盲検解除を回避するための予防策]
- 高品質なデータ収集に関連した規制事項の知識
- 用語選択の目的での MedDRA 使用に必要な知識(該当する場合)。例えば用語選択における確定診断 対 暫定診断(症状を伴う場合と伴わない場合がある)や診断の推論をしないことはとくに重要である。
- 情報を明確化するため、組織体で合意された詳細調査(“data query”)のプロセスを十分に理解し遵守すること

その他の有用な資料としては、MedDRA ウェブサイト “Training Materials” ページ (<https://www.meddra.org/training-materials>) の ‘General/Basics’ の項から参照できる “Data Quality, Coding and MedDRA” がある。このカスタマイズ可能なスライドセットは、臨床試験医師向け説明会やデータ収集に関与する部門 (CRA や CRC など) に対する研修に使用することを意図している。MedDRA が関与している高品質のデータの重要性和有益性についての概要が示されている。

#### 2.4.4 品質保証の確認

熟慮された徹底した品質保証 (QA) プロセスは、データ品質の最大限に高めるという目標達成を可能にする。データマネジメントプロセスでの QA チェックは、確立された組織的な手順と評価基準の準拠を確保する。QA チェックによって確認された MedDRA 用語の不正確な選択例を以下に示す。

| 報告語                                     | 不適切な LLT 選択                   | QA レビューの結果                                                                                    |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| CAT スキャンアレルギー<br>(Allergic to CAT scan) | ネコアレルギー<br>(Allergic to cats) | この不正確な LLT 選択は、報告語の「Allergic to CAT scan」という単語が、オートエンコーダーが選択した用語と一致したことを反映したものである。            |
| 眼に圧迫を感じた<br>(Feels pressure in eye)     | 眼圧<br>(Intraocular pressure)  | この不正確な LLT は眼圧のための検査用語である。報告で述べられた症状を反映する適切な用語は LLT 「眼圧迫感 (Sensation of pressure in eye)」である。 |

QA チェックにより、コーディングの不整合も特定できる。報告されたシナリオが、表現は異なるが同じ事象やインシデントを表している場合、一貫したコーディングを行うことが不可欠である。

MSSO がメンテナンスしている「修飾語が付いていない検査項目名リスト (Unqualified Test

Name Term List)」は、SOC「臨床検査」に包含される PT 及び LLT レベルでの修飾語が付いていない検査項目名を包括的に収集したリストである。修飾語が付いていない検査項目名リストは MedDRA ウェブサイトの “Support Documentation” のページで見ることができる\*。臨床試験やファーマコビジランスのデータベースにおける QA チェックとして規制当局や産業界で利用することができる。修飾語が付いていない検査項目名 (例. LLT「血中ブドウ糖」、LLT「CAT スキャン」) は AR/AE を表していないが、データベースにおける特定のデータフィールドにおいて価値をもつことを意図している。例えば、ICH E2B 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目「患者の診断に関連する検査及び処置の結果」の欄に、修飾語が付いていない検査項目名を検査項目名のデータ要素として記録することに用いられる。修飾語が付いていない検査項目名は、AR/AE などの情報を記録する他のデータフィールドにおける利用を意図したものではない。「修飾語が付いていない検査項目名リスト」は、用語選択の質をチェックする標準ツールとしての推奨のみを意図している。

\*JMO 注)：修飾語が付いていない検査項目名リスト(英語・日本語版)は、JMO Website (<https://www.jmo.pmrj.jp/document>) の “レファレンスドキュメント” の項目より入手可能である。

#### 2.4.5 MedDRA バージョン管理の戦略

年 2 回の MedDRA 新バージョンのリリースを考慮し、MedDRA を利用している組織はそれらの改訂に対処するため、文書化されたバージョン管理の戦略を保有しておくべきである。MSSO は下記の表題の資料を含む Best Practice 文書を作成している。

- 臨床試験における MedDRA の実装とバージョン管理に関する推奨事項
- 年 2 回のバージョン管理を通じた個別症例報告に関する 推奨事項

この Best Practice 文書\* は MedDRA ウェブサイトの “Support Documentation” ページ (<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>) から参照できる。

MSSO では、任意の二つの MedDRA バージョン間 (連続しないものにも対応) での変更の影響を特定し理解することを支援するツールとして MedDRA Version Analysis Tool (MVAT)\*\* も提供している (MTS: PTC 付録 4.2 参照)。

\*JMO 注)：Best Practice 文書は JMO Website (<https://www.jmo.pmrj.jp/>) の会員の方サイトから “MedDRA/J データ・関連文書” ページより入手可能である。

\*\*JMO 注)：JMO 会員が MedDRA Version Analysis Tool (MVAT) を利用する場合は、JMO Website (<https://www.jmo.pmrj.jp/>) の会員の方サイトから “MedDRA 関連ツール” のページからもアクセス可能である。

## 第3章 投薬過誤

この章の目的は、MedDRA 用語選択：考慮事項(以下、MTS: PTC) 文書の投薬過誤の項をより補足し、投薬過誤と考えられるシナリオ、あるいは投薬過誤に関する情報が含まれるシナリオまたは投薬過誤と混同されるシナリオについてのガイドを示すことにある。さらに、これらのシナリオに基づいた用語選択のガイダンスと例示を提供している。この本章は二つのパートからなり、初めのパートでは投薬過誤の用語選択について、「よくある質問 (FAQ)」へ回答し、二つ目のパートでは投薬過誤の用語選択について例示を提供する。

本文書はリビングドキュメントであり、内容はユーザーからのフィードバックに基づき改訂が行われる。MSSO ユーザーは MedDRA 考慮事項：コンパニオンドキュメントについての質問やコメントは MSSO ヘルプデスク\*に問合せされたい。

\*JMO 注)：本文書に関する JMO ユーザーの質問やコメントは、JMO Website (<https://www.jmo.pmrj.jp/>) のヘルプデスクに問合せされたい。

### 謝辞

PtC-WG は、本文書の本章に対して多大な貢献を果たした下記の方々に深謝致します。  
Manish Kalaria, Physician, CDER, Office of Surveillance and Epidemiology, FDA, United States  
Jo Wyeth, Associate Director, CDER, Office of Surveillance and Epidemiology/Office of Medication Error Prevention and Risk Management, FDA, United States  
Georgia Paraskevakos, Patient Safety Specialist, Health Canada, Canada

### 背景

本文書で、投薬過誤は薬物使用プロセス (medication use process) においてのみ発生し、このプロセスには、調達、保管、処方、転記、選択、調製、調剤、投与、モニタリングなど製品が保健医療システム (healthcare system) に導入された後の活動が含まれる。薬物使用プロセスには、製造者の流通や保管 (卸売業者まで) を含む製造プロセス全体に関連する活動は含まない。第 4 章および第 5 章で説明する。製造プロセスでの過誤は、製造の問題であり、投薬過誤ではない。しかし、影響を受けた製品が薬物使用プロセスにある場合、製造上の問題は、有害事象や投薬過誤のどちらか、あるいは両方の結果を生ずる可能性がある。

用語選択の目的で、投薬過誤を表す用語は HLGT「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 (Medication errors and other product use errors and issues)」(バージョン 20.0 以降) にグループ化されている。しかし、他の MedDRA 階層に配置された用語も、投薬過誤が記述されている症例の用語選択に使用できる。そこで、広く分散している用語による検索を支援するために、狭域および広域検索によって投薬過誤が疑われる症例を包括的に検索するための標準的なツールとして、MedDRA 標準検索式「投薬過誤 (SMQ)\*」が開発された。

\*JMO 注)：MedDRA 標準検索式 (SMQ) 手引書の 2.65「投薬過誤 (SMQ)」(2016 年 3 月正式リリース)も参照されたい。また、MedDRA 用語選択：考慮事項 3.15.1「投薬過誤」も参照すること。

報告された投薬過誤を最も具体的な LLT でコーディングすることが重要である。投薬過誤の PT にリンクした LLT は単なるシノニム用語というだけではなく、しばしばより具体的な情報を含んでいる。例えば、薬物使用プロセスのある段階を反映する過誤の PT は、その段階で起こる過誤の具体的なタイプについての LLT が含まれていることがある。

HLGT「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 (Medication errors and other product use errors and issues)」は多くの用語から成っている。

- 過誤のタイプを示す用語[例. LLT「誤った薬剤(Wrong drug)」]
- 投薬使用プロセス(medication use process)のある段階での特定の(過誤に関する)用語[例. LLT「製品処方過誤および問題(Product prescribing error)」]
- 薬物使用プロセスのある段階と過誤のタイプを組み合わせた用語;これら用語は厳密に LLT[例. PT「製品処方過誤(Product prescribing error)」即ち、ある特定の段階での PT の下位の LLT「誤った薬剤の処方(Wrong drug prescribed)」である場合や LLT と PT の両方である場合[例. PT「誤った製品の適用(Wrong product administered)」]もある。
- 過誤の可能性(potential for error)を表す用語[例. LLT「誤薬の投薬過誤の可能性(Potential for medication error, wrong drug)」]
- 患者に届かず回避された過誤(Intercepted error)[例. LLT「回避された誤った剤形の選択(Intercepted wrong dosage form selected)」]
- 報告されたインシデントが過誤で起きたかどうか不確かな状況に関する用語[例. LLT「製品処方の問題(Product prescribing issue)」]

それぞれの PT は、偶発的曝露、薬物使用プロセスの各段階、製品混同を表す HLT、もしくは他に分類されない様々な他の PT を集めた HLT で分類される。

### 3.1 投薬過誤の用語選択 – 考慮事項

#### 3.1.1 投薬過誤に関する MedDRA 用語概念の記述

投薬過誤(medication error)については様々な定義がある。

用語選択および MedDRA でコーディングされたデータの解析の目的では、「投薬過誤」とは、薬剤が医療専門家、患者自身、あるいは消費者の管理の下にある場合で、患者にとって有害なこと、または不適切な薬剤使用を引き起こす可能性があるすべての偶発的で回避可能な事象を指す。それらは、処方、情報伝達(order communication)、製品の表示(product labelling)、包装および用語、配合、調剤、流通、管理、教育、追跡調査(monitors)および使用などを含む、専門家による行為、製品そのもの、および全体としてのシステムに関する可能性がある。HLGT の「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題(Medication errors and other product use errors and issues)」の内にあり、「wrong」を含む MedDRA 用語は「投薬過誤(Medication error)」を指す。

\*JMO 注) : MedDRA 手引書付録 B「用語概念の記述」(例. 投薬過誤、投薬モニタリング過誤、処方過誤、製品剤形の混同、製品表示の混同、製品名称の混同、製品包装の混同)も参照されたい。また、MTS: PTC 3.15.1「投薬過誤」も参照すること。

一般的な原則として、乱用、企図的な使用、つまり乱用、企図的誤用、企図的過量投与、適応外使用、医薬品副作用(ADR)による薬剤使用の変更のための臨床判断といった企図的使用は投薬過誤ではない。しかし、そのシナリオが過誤か否かは、理由や原因によって異なる。以下に例を示す。

- 製品のある側面における混同(confusion)が、誤った製品の使用や製品の誤用(misuse)[(例. 医療機器の使い方がわかりにくかったため、全量を確実に投薬するために余分に追加投与してしまった)]の報告や原因となる場合がある。通常、このシナリオは過誤(error)とみなされ、企図的な誤用(intentional misuse)とは考えない。
- 患者が処方や推奨とは異なる方法で服薬することを決める場合(用量、服薬スケジュール、服薬期間などの変更)がある。このシナリオは、提供された情報によっては誤用(misuse)に分類されることがあるが、投薬過誤ではない。
- ADR の発現により、患者が治療を中止する場合があるが、一般的に企図的な誤用や過誤とは考えない。

薬物乱用 (drug abuse) およびその乱用方法 (投与経路、調製) の詳細は、投薬過誤には含まれない。

自身の製品品質や製品供給の問題などの状況も、通常は投薬過誤には分類されないが、結果として投薬過誤につながることもある。例えば、医療機器機能不良 (device malfunction) または包装の欠陥 (製品品質に関する問題) が誤用量投与 (incorrect dose administered) につながる可能性がある。

### 3.1.2 投薬過誤 vs. 誤用

用語選択および MedDRA でコーディングされたデータの解析の目的では、「誤用」とは、意図的に、処方された内容あるいは公式な製品情報に記載された内容には従わずに、患者または消費者が治療目的で製品 (OTC あるいは処方薬) を使用することである。

報告の文脈全体を考慮し、その情報が「投薬過誤 (medication error)」に該当するのか、「誤用 (misuse)」とするのかを判断すること。関連する文脈を考慮せず、記述内 (verbatim) の単語 (single words) に依拠すると、誤ったコーディングにつながる可能性がある。

例えば、「患者が医師からの服薬指示を誤解したため、誤って製品を誤用した」というシナリオが挙げられる。

同様に、「偶発的誤用 (accidental misuse)」、「意図しないで誤用した (misused unintentionally)」や「間違えて薬剤を誤用した (misused drug by mistake)」などが逐語的に報告される場合がある。従って、このようなシナリオでは、「誤用 (misuse)」に該当する用語ではなく、「投薬過誤 (medication error)」を表す最も具体的な用語を選択すべきである。

文脈から、誤用のシナリオが支持される場合 (MedDRA 用語概念の記述によると、誤用は常に治療目的である)、誤用を表す最も具体的な用語を選択すること。

区別するための情報が不十分な場合は、情報の明確化を試みるべきである。それが不可能な場合は、報告されていないものを推測せずに、最も適切な用語を選択する。過誤 (error) と誤用 (misuse) のどちらも明記されておらず、両方の可能性がある場合は、過誤の用語と誤用の用語の両方を選択する単一事象に対する重複コーディング (double-coding) は避けること

### 3.1.3 投薬過誤 vs. 適応外使用

用語選択および MedDRA でコーディングされたデータの解析の目的では、「適応外使用」の概念は製品を医療目的で、医療専門家が公式な製品情報に記載された内容に従わずに企図的に処方や調剤をしたり、製品を推奨する状況を指す。「適応外使用」を記録する場合には、それぞれの地域の製品情報あるいは規制要件が違うかもしれないことを考慮すること。

次の記述を考察する:「処方者が、ラベル表示よりもはるかに高い用量を指示した。」これが間違い (mistake) だったのか、あるいは適応外使用 (off label use) であるかの言及がない。鑑別診断の場合と同様に、両方の可能性に対する用語選択をすべきか?

- どちらも言及されておらず、しかし両方とも可能である場合、一つの事象に対して過誤を表す用語と適応外使用を表す用語を選択する重複コーディングをしてはならない (この手法は有益ではない)。
- シナリオが不明瞭である場合、その明確化に務めるべきである。それでも不明な場合は報告にないものを推察せず、報告内容に最も当てはまる用語を選択すべきである。例えば、「薬剤 X がラベル表示よりも高い用量で処方された」という報告のみで、それが過誤か適応外使用であるかの情報が無い場合、LLT「処方に基づく過量投与 (Prescribed overdose) [HLT「過量投与 NEC (Overdoses NEC) ]」」を選択する。
- 報告された逐語的情報 (verbatim information) 中に適応外使用が具体的

(specifically)に明記された場合のみに「適応外使用」用語を選択すべきである。

- 報告された逐語的情報には記載されていないが、当該製品が適応外使用されたことが医学的判断により示唆される場合には、「適応外使用の疑い(suspected off label use)」用語を選択してもよい。
- 適応外使用のシナリオが疑われる場合は、投薬過誤を除外すべきである。
- 適応外使用においては、AR/AE および用量過誤のような投薬過誤が発生する可能性があり、それらが報告された場合はコーディングが必要である。

| 報告された情報                                   | コーディングのための文脈情報                                | LLT                           | コメント                                                                       |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 2歳児に薬剤が処方された。                             | 薬剤は成人への使用のみ承認されているが、小児患者の治療は一般に認められた医療行為である。  | 未承認の年齢集団での適応外使用の疑い            | 適応外使用は明示されていないが、医学的知見に基づきその可能性がある。                                         |
| 2歳児に薬剤が処方された。                             | 薬剤は成人への使用のみ承認されている。小児患者における本剤の使用に関する医学的知見がない。 | 未承認の年齢集団に対する薬剤処方              |                                                                            |
| 2歳児に薬剤が処方されたが、再調製の際、介護者が誤って必要量の液体を加えなかった。 | 薬剤は成人への使用のみ承認されているが、小児患者の治療は一般に認められた医療行為である。  | 未承認の年齢集団での適応外使用の疑い<br>製品再調製過誤 | 適応外使用が疑われる場合や明示されている場合においても、投薬過誤は依然として発生する可能性があり、それらが報告された場合はコーディングが必要である。 |

### 3.1.4 回避された投薬過誤

回避された投薬過誤を述べる報告に対し、どのような用語を選択すべきか？

例)「類似の包装であったため誤った薬剤含量が病棟に調剤された。しかし看護師がその誤りにすぐ気づき薬剤師に通報した」という報告:

用語選択および MedDRA でコーディングされたデータの解析の目的では、回避された投薬過誤とは、投薬過誤が発生したが、患者や消費者にそれが到達することが妨げられた状態を意味する。「回避された過誤」用語は、過誤が回避された状況よりも、過誤が発生した状況を反映すべきである。

- 報告されているのであれば、回避された過誤、発生した過誤のタイプ、さらに要因についての情報を表現する LLT を選択されたい。いくつかの LLT は回避された過誤と過誤のタイプの両方の情報を包含している(例. LLT「回避された誤った薬剤含量の選択(Intercepted wrong drug strength selected)」、LLT「回避された誤った投与経路の選択(Intercepted wrong route of administration selected)」)。もし、報告されたシナリオについて、そのような具体的な LLT が使えない場合、それぞれについて別々の用語を選択する。
- 上記の例を捕捉するため、以下の用語を選択する。

- 回避された過誤 (LLT「回避された調剤過誤 (Intercepted drug dispensing error)」)
- 発生した過誤のタイプ (PT「製品交付過誤 (Product dispensing error)」下位の LLT「誤った薬剤含量の調剤 (Wrong drug strength dispensed)」)
- 要因 (LLT「外観の似た包装 (Look alike packaging)」)

### 3.1.5 潜在的な投薬過誤

過誤の潜在的な可能性を記載した報告について、その用語選択はどのように行えばよいのか？

例)「二つの医薬品のラベル表示が似ているため、誰かが取り違える可能性がある。」と記載された報告:

発生するかもしれない過誤の可能性、要因および潜在的な過誤のタイプに関する情報を表現できる用語を選択する。

- 過誤の可能性は、PT「投薬過誤につながる状況または情報 (Circumstance or information capable of leading to medication error)」の下位にある最も近い LLT を選択することによって示すべきである。

もし情報を一語一語正確に入手できるのであれば、過誤の可能性があるということだけでなく、懸念される具体的な過誤の可能性についての情報を収集することが重要である。過誤のタイプについてより詳細な情報が報告されない場合は、過誤のタイプでなく過誤の可能性があることだけを収集した用語は、独立した用語として使われるべきである。

いくつかの LLT は、一つの用語の中に過誤の可能性とタイプを合わせ持っているが、そのような用語が報告されたシナリオに適用できない場合には、それぞれ分けて用語を選択されたい。

- 上記の例では、次の用語を選択する。
  - 過誤のタイプも含む過誤の可能性を表す用語 (LLT「誤薬の投薬過誤の可能性 (Potential for medication error, wrong drug)」)
  - 要因を表す用語 (LLT「似た薬剤表示 (Drug label look-alike)」)

### 3.1.6 LLT「投薬過誤 (Medication error)」の使用

LLT「投薬過誤 (Medication error)」は、どのような場合に使用が認められるか？

その過誤に対して適切な MedDRA 用語がない場合、投薬過誤を使うことはできるか？

- LLT「投薬過誤 (Medication error)」は、特定のタイプまたは段階の過誤についてそれ以外の情報がない場合を除いては、使用を避けるべきである。
- HLGT「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 (Medication errors and other product use errors and issues)」の下位にあるすべての LLT を確認し、最も具体的と考えられる用語を選択する。
- 具体的な過誤が報告されたにもかかわらず、使用できる適切な LLT がない場合には、用語の追加変更要請の手順を守るべきである (MedDRA ウェブサイト [Change Requests\\*](#) 参照)。その間は、使用できる用語の中から報告された過誤に最も近い用語を選択すべきである。LLT「投薬過誤 (Medication error)」が最も近い意味として選択される事例は稀と考えられる。

\*JMO 注): JMO ユーザーは、JMO Website (<https://www.jmo.pmrj.jp/>) の追加変更要請ページから要請ください。

### 3.1.7 複数の用語選択

同じインシデントに対して報告されたすべての過誤を用語選択すべきか？

起因 (originating error) となった過誤 (最初に発生した過誤としても認識されているもの) が、結果としてさらなる過誤を引き起こす場合がある。例えば、「誤った薬剤 (wrong drug) による処方過誤 (prescribing error) に、結果として誤った薬剤の調剤や誤薬投与が続発した」と報告されている。

- 報告書に記載されている場合には、「起因」となった過誤だけでなく、追加または「結果としての」過誤およびその要因 (contributing factor) と同様、それらをコーディング (用語選択) すべきである。上記の例では、LLT「誤った薬剤の処方 (Wrong drug prescribed)」および LLT「誤った薬剤の調剤 (Wrong drug dispensed)」を用語選択し、LLT「誤薬投与 (Wrong drug administered)」を続発する過誤に対する用語として選択する。
- 情報が追加されない場合、同じ過誤に対する重複したコーディング (用語選択) は避けること。つまり、一つの過誤が一般的な用語と具体的な用語で報告されていた場合、複数の LLT を使用せずに具体的な過誤のみを用語選択すべきである。例えば、もし誤った薬が投与されたという投与過誤があったことが報告された場合、具体的な過誤を表す LLT「誤薬投与 (Wrong drug administered)」のみを選択すべきである。一般的な記述である LLT「薬剤誤投与 (Drug administration error)」は、ここでは意味のある追加情報を提供しない (これら二つの LLT が異なった PT にリンクしているにしても) ため、選択しないこと (複数の用語選択が必要な場合の例示については、3.1.5 項の例示を参照されたい)。
- 組織によっては、LLT レベルで集計する方式のデータベースを有しており、その場合、同じ PT 下に配置された二つの LLT が用いられた場合には、シグナル検出に影響を及ぼすかもしれないことを念頭に置くべきである。

### 3.1.8 最も具体的な用語の選択

他の用語と重複する概念を持つ用語は、どのように使用すればよいのか？

例)「患者が繰り返し使用する針を交換しなかった」と記載された報告：

- 報告された情報に対して、適用できる最も具体的な LLT を選択すべきである。上記の例では、LLT「注射針の再使用 (Needle reusage)」(PT「単回使用製品の複数回使用 (Multiple use of single-use product)」) を選択する。その理由は、この用語が LLT/PT「医療機器使用過程における誤った技法 (Wrong technique in device usage process)」よりも具体的であるためである。一つのインシデントを二つの用語で用語選択することは、それが意味のある追加情報を提供する (すなわち、一つの LLT では報告されたシナリオの全体像を表現できない) 場合に限って有用である。

### 3.1.9 薬物使用プロセスの段階

薬物使用プロセスの段階が示されていない投薬過誤の用語は、どのような場合に使うのが適切か？

MedDRA 用語には、過誤のタイプと薬物使用プロセスの段階の両方を示すものや (例. LLT「誤った薬剤の処方 (Wrong drug prescribed)」)、過誤のタイプのみ (例. LLT「誤った薬剤 (Wrong drug)」) や薬物使用プロセスの段階のみ (例. LLT「処方過誤 (Drug prescribing error)」) を示すものがある。薬物使用プロセスの段階を示す PT は、必ずしもすべてではないが、その段階の過誤のタイプを示す具体的な LLT を包含する (例. PT「製品処方過誤 (Product prescribing error)」は次のような LLT を含んでいる。つまり、誤った処方 (LLT「誤った薬剤の処方 (Wrong drug prescribed)」)、誤った用量 (LLT「用量処方過誤 (Drug dose prescribing error)」)、誤った計画 (LLT「投与計画処方過誤 (Drug schedule prescribing error)」)。

error)」は含まれるが、誤った含量(wrong strength)は含まない。

- 一つの LLT を選択

例)「薬局が誤った薬剤を調剤した。」と記載された報告:

薬物使用システムの段階と過誤のタイプの双方をハイライトすることは、そのことが知られていれば重要である。上記の例では、二つの LLT (LLT「誤った薬剤 (Wrong drug)」および LLT「調剤過誤 (Drug dispensing error)」)の併用でなく、一つの LLT「誤った薬剤の調剤 (Wrong drug dispensed)」を使用することが可能である。

- 複数の LLT を選択

例)「誤って間違った含量を処方」と記載された報告:

報告された情報を完全に表現できる単一の用語がないことから、二つの LLT (「誤った含量 (Wrong strength)」および「処方過誤 (Drug prescribing error)」)を用語選択すべきである。

薬物使用プロセスの段階が不明な場合には、過誤のタイプのみを示す用語(例. LLT「誤った薬剤 (Wrong drug)」, LLT「誤った計画 (Wrong schedule)」, LLT「誤った含量 (Wrong strength)」など)がある。

### 3.1.10 投薬過誤の要因と原因の用語選択

要因は何でしょうか? 当該症例報告に要因の記述があった場合、それをコーディングすることを推奨しますか?

要因 (contributing factor) についての MedDRA 用語概念は、WHO (World Health Organization)<sup>1</sup> に合わせて以下の通りである。

要因とは、投薬過誤の由来や進展の一部を演ずる、または投薬過誤のリスクを高めると考えられる環境、活動あるいは影響のことである。

MedDRA は製品に関係する要因を収集するための用語を含む(例えば、製品表示の混同、過誤につながりがちな略語の使用、過誤に導く製品品質に関する問題)。

しかし、騒音レベル、疲労や従業員数のような組織システムの問題も投薬過誤に影響するかもしれない。これらの過誤には具体的な MedDRA 用語は無いが、自由記載(例えば記述情報欄)の中で記録されるべきである。これら組織システムの問題については、包括的な用語(LLT「組織システムの問題の要因 (Organisational systems issue contributing factor)」)が用語選択に利用できる。

要因が提供される場合は、その要因と過誤を示す用語を選択する。

- 例えば、製品品質の問題は投薬過誤を引き起こすかもしれない。その場合、製品品質の問題が過誤の要因である。その品質の問題と過誤の両方を用語選択すべきである。
- 例えば、患者が製品の使用説明書を受け取っていないというような、コミュニケーションの問題が投薬過誤を引き起こすかもしれない。その場合、コミュニケーションの問題が過誤の要因である。そのコミュニケーションの問題(例. LLT「患者への製品情報の不提供 (Product information not provided to patient)」)と過誤の両方を用語選択すべきである。

注 1: Conceptual Framework for the International Classification from Patient Safety. WHO, 2009 The International Classification for Patient Safety,3 under development by the World Health Organization. Available at:

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70882/WHO\\_IER\\_PSP\\_2010.2\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70882/WHO_IER_PSP_2010.2_eng.pdf)

### 3.1.11 投薬過誤を推測しない

症例報告に明確に記述されていない情報に対して、具体的な投薬過誤の用語を選択することは認められるか?

選択された LLT は症例報告に記載された情報だけを反映すべきで、それ自体が明確に報告されていない時には、投薬過誤が発生したことを想定すべきではない。

例えば、「看護師が薬剤 X を 50 mg 投与した。」とのみ記載された報告は有益な情報とは言えず、そのように報告するべきではない。詳細情報を求めるかあるいは処方情報を参照して、用量が適切であるかを記述情報欄に記述すべきである。

理想的にはデータ入手の時点で、投薬過誤として報告する理由が、記述情報欄および報告語に含まれるようにすべきである(例、「患者に処方用量より多い 50mg が偶発的に投与された。」)。あるいは、報告者は明確にすることができないが処方情報より少ない用量が推奨されている場合には、記述情報欄において処方情報を参照して報告するべきである(例、「処方情報では薬剤 X の推奨用量は 25mg であるが、看護師が 50 mg 投与した」)。

| 報告語                                         | LLT                        | コメント                                               |
|---------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
| 薬剤 X を 50 mg 投与                             | (一)                        | この逐語的な記述では情報が不十分であり、追加情報(例. 文脈など)が必要               |
| 薬剤 X を 50 mg 投与したが、これはラベル表示された用量とは異なる。      | 未承認用量の投与                   | 過誤か意図的なものかを判別する情報がないため、コーディングは LLT「未承認用量の投与」を選択する。 |
| 薬剤 X を誤って 50 mg 投与した。                       | 誤った用量の投与                   | 投薬過誤                                               |
| 通常用量では効果がなかったため、患者は薬剤 X を 50 mg 服薬した。       | 服薬量変更による企図的誤用<br>薬効欠如      | 企図的誤用                                              |
| 針のシールドキャップが予期せずロックされたため、薬剤 X の一部しか投与されなかった。 | 医療機器による送達用量不足<br>安全装置の早期作動 | 投薬過誤および特定の医療機器に関する問題                               |

### 3.1.12 薬物送達機器の付いた製品に関連した投薬過誤

薬物送達機器 (drug delivery device) と併用することを意図した多くの市場製品が増加しており、単一の薬物機器製品 (drug-device product) やキットに同包装された製品、あるいは別々に販売されているがある特定の機器と併用するようラベル表示されている製品もある。数多くのタイプの薬物送達機器があり、それらはオートインジェクター (自動注入器)、ペン型注入器 (pen)、自己注射器 (patient-controlled injector)、プレフィルドシリンジ、オンボディ/ウェアラブルインジェクター、経皮・局所デリバリーシステム、定量吸入器などが含まれる。ある薬物送達機器は、製品設計、使用説明書、梱包そして安全性の特徴がユニークで複雑であり、それらのいずれもが混乱の原因となり投薬過誤を引き起こす可能性がある。さらに、しばしば同じ薬剤が異なる製品として市販され、そのそれぞれが異なる送達機器を付けている(例. 薬剤 A がペン型機器、プレフィルドシリンジそしてオートインジェクターで提供)。

薬物送達機器を含む投薬過誤の報告を処理する時、過誤を起こす要因に関連した具体的な医療機器を記録することは重要である。そのような因子には次のような問題がある。

- 表示(例. 梱包、医療機器名または医療機器の使用説明書を間違える)

- 機器自体(例. 医療機器の不良、設計の不良、起動の不成功)
- 機器が使われた方法(例. 向きを逆にした注射器、キャップの外れない注射針)

報告には、そのインシデントが医療機器の問題／不良なのか、または医療機器使用の過誤なのか十分な情報がないことがある。症例のコーディングと検索を行う上で、これらの区別は非常に重要なので明確にすべきである。適切なデータ収集に関する考慮事項については項目2.4.1を参照のこと。報告された情報(verbatim information)をコーディングするよう努め、推測は避けること。

薬物送達機器に関連する安全性報告は、投薬過誤(例. 誤った製品の処方または調剤や誤った医療機器の使い方)、送達機器の使用に伴う合併症(例. 針刺し損傷)、製品設計あるいはその他の製品品質に関する問題、不良または有害事象を反映しているかもしれない。

投薬過誤の用語は、薬物送達機器の付いた製品に特有のもの、あるいはすべての製品で適用できる場合もある。同じ有害事象または過誤が、先立って生じた異なるイベントの結果として起こり、さらに新しい過誤につながることもある。例えば、「ペン(ペン型注入器)が詰まった」のシナリオは医療機器を誤って使用した結果(投薬過誤のカテゴリー)、または医療機器の不良の結果(医療機器の問題のカテゴリー)に起因する可能性がある。なぜ「ペンが詰まった」のかに関係なく、投薬欠落(missed dose)や投与遅延(delayed dose)(投薬過誤のカテゴリー)、または有害事象が報告される場合もあれば、そうでない場合もある。

| シナリオ                                                   | 投薬過誤か? | LLT                                        | コメント                                                                              |
|--------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| ペン(ペン型注入器)の詰まり                                         | Unk    | 医療機器の機械的詰まり                                |                                                                                   |
| 患者はペンを正しく使用したが、ペンが詰まった。                                | No     | 医療機器の機械的詰まり                                | 報告情報は患者がペンを正しく使っていることを明らかにしており、投薬過誤は除外する。<br>結果としての投薬過誤の可能性は、報告されない場合には推測すべきではない。 |
| ペンが詰まり、患者は投薬が欠落した。                                     | Yes    | 医療機器による投与の欠落<br>医療機器の機械的詰まり                | 医療機器を正しく使ったかどうかは不明で、単純に医療機器の問題が投薬過誤の結果につながった。                                     |
| 患者は新しいペンを前のペンと同様に使えると考えていた。彼は新しいペンを正しく使わずに、ペンが詰まった。    | Yes    | 医療機器使用法過誤<br>医療機器の機械的詰まり                   | 医療機器使用法過誤は間違った使用法で、この過誤が医療機器の機能の問題という結果につながった。                                    |
| 患者は製品使用説明書に従っていたが、不明瞭であったことからステップを誤解していた。その結果、ペンが詰まった。 | Yes    | 製品リーフレットの説明の混同<br>医療機器使用法過誤<br>医療機器の機械的詰まり | 不明瞭な使用説明が使用過誤と医療機器の機能の問題という結果につながった。                                              |

| シナリオ                                                               | 投薬過誤か？ | LLT                                           | コメント                       |
|--------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|----------------------------|
| 新しいデザインのため、ペンは作動が難しかった。患者は可能な限り強くプランジャーボタンを押したが、不完全な量が送達されただけであった。 | Yes    | 製品デザインの問題<br>送達機器コンポーネント使用困難<br>医療機器による送達用量不足 | 製品デザインの問題が投薬過誤という結果につながった。 |

### MedDRA は医療機器に関連する概念をどの様にグループ化しているのか？

医療機器に関連する事象には多様なタイプがあり、それらは MedDRA の異なるセクションにグループ化されている。複数の HLT/HLGT の中から用語を検索する必要がある。

- **医療機器の過誤と医療機器使用の問題**は、一般的に HLGT「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題 (Medication errors and other product use errors and issues)」にグループ化される。
- **医療機器の問題**は、一般的に HLGT「医療機器に関する問題 (Device issues)」に包含される。
- **医療機器に関連した合併症**は、一般的に HLGT「医療機器に関連した合併症 (Complications associated with device)」にグループ化される。
- **製品品質に関する問題**：製品品質に関する問題の既存の用語は、医療機器の付随した製品で使用可能であり、一般的に HLGT「製品品質、供給、流通、製造および品質システムの問題 (Product quality, supply, distribution, manufacturing and quality system issues)」にグループ化される。

## 3.2 投薬過誤の用語選択事例

この項では、種々に分類された投薬過誤を用語選択するにあたり、その例示を提供している。LLT は、複数のカテゴリーに分類されることもあり、その概念の表示が複数の表で重複するかもしれない。

### 3.2.1 偶発的製品曝露

| シナリオ                                           | 投薬過誤か？ | LLT            | コメント                                                                           |
|------------------------------------------------|--------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 父親がオートインジェクターで子供に薬の投与を行う際に、うっかり自分の親指に注射してしまった。 | Yes    | 投与中の薬剤による偶発的曝露 | 親は投与対象である患者ではなく、偶発的に薬剤に曝露された。選択された LLT は、報告された具体的な情報 (例. 薬剤投与中に生じた偶発的な曝露) を示す。 |

| シナリオ                                              | 投薬過誤か？ | LLT                           | コメント                                                                                               |
|---------------------------------------------------|--------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 患者が、ボトルの中の錠剤と同じ色及び同じ大きさの乾燥剤チューブを誤って飲み込み、窒息した。     | Yes    | 偶発的製品乾燥剤誤飲<br>製品外観の混同<br>息詰まり | 偶発的曝露は過誤である。製品乾燥剤は製品梱包の一部と考えられるが、LLT「製品外観の混同」は偶発的誤飲に対する報告された要因を示すために、利用できる最も近い用語である。               |
| 2歳の小児が、台所の調理台に偶然置き忘れていた抗生剤を服用した。                  | Yes    | 子供の偶発的薬剤摂取                    | これは偶発的曝露の例示である。                                                                                    |
| 若者が気分を高揚させるために、15分未満で鼻から200回分を吸入し、過量服用で死亡した。      | No     | 薬物乱用<br>過量投与                  | 薬物乱用による過量投与は投薬過誤ではなく、治療的な使用を示唆する企図的誤用でもない(これはMTS: PTC 3.16を参考にすること)。死亡は転帰かつ重篤性の基準として示される。          |
| 成人が背部痛のため、推奨用量である1錠(100mg力価)ではなく、企図的に2錠服用した。      | No     | 服薬量変更による企図的誤用                 | 企図的誤用の例であり、投薬過誤ではない。                                                                               |
| ある人物がヘロインと処方されたアヘン類を過量服用して自殺を図った。                 | No     | 企図的多剤過量投与<br>自殺未遂             | これは投薬過誤ではなく、自殺未遂に伴う企図的過量投与のシナリオである。                                                                |
| ある人物がハイな気分を味わうためストリートヘロインを服用したが、ヘロインの過量服用により死亡した。 | No     | 過量投与<br>アヘン類乱用                | 過量投与が企図的であったかどうかは不明である。このシナリオは投薬過誤ではなく、薬物乱用の文脈を示しており、偶発的過量投与をコーディングしてはならない。死亡は転帰および重篤性の基準として記録される。 |

### 3.2.2 その他の投薬過誤および問題

| シナリオ                                                                                                               | 投薬過誤か? | LLT                                  | コメント                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 薬剤師は、製品表示がわかりにくいため、患者が誤った剤形を受け取ってしまう可能性があるとして報告した。                                                                 | Yes    | 投薬過誤につながる状況または情報<br>製品表示の混同<br>誤った剤形 | 報告には誤った製品が実際に調剤された、または投与されたとの記述がないことから、これは投薬過誤の潜在的可能性についての例である。<br>LLT「投薬過誤につながる状況または情報」は、その過誤が潜在的な可能性であることを示している。報告された潜在的な投薬過誤のタイプを表わす最も具体的な用語と、その要因である製品表示の混同について用語選択されるべきである。                                                   |
| 患者はシリンジを用いて、自分のペン型注入器からインスリンを抜き出してしまった。これは患者が、ペン型注入器の用量を選択するために表示されていた数字に混乱し、ペン型注入器で過量のインスリンを誤って投与したくないと思ったためであった。 | Yes    | シリンジでの不適切な薬剤抽出<br>医療機器のマークの混同        | 初めの混同は、ペン型注入器の目盛り表記である。製品デザインの混同が、投与過誤を引き起こすかもしれない使用の混同の原因である可能性がある。例示のシナリオでは、患者は投与過誤を避けるため企図的にシリンジを使って薬剤を抜き出していた。<br>この混同とその結果生じた製品使用の誤ったテクニックは、共に投薬過誤に含まれる。そのため、企図的医療機器誤用の用語を追加する必要はない。<br>投薬欠落や誤用量投与を推測してはいけない。報告にそのことは記されていない。 |

| シナリオ                                                                                                | 投薬過誤か？ | LLT                                        | コメント                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は自身のインスリンのペン型注入器のカートリッジをバイアルとして使用し、低血糖が発現した。患者は、シリンジにインスリンが残っており、無駄にしたくなかったためにそのようにしたのだと報告した。     | No     | 企図的医療機器誤用<br>低血糖                           | 企図的誤用の例である。治療目的で使用されているが、投薬過誤については言及していない。                                                                                        |
| 薬剤師は薬剤とは適合しない誤ったアダプターを使用した。投与する薬剤をバイアルからバッグへ移すためにアダプターを使用した際、アダプターが溶け始めた。                           | Yes    | 使用医療機器の誤り<br>薬物と医療機器間の不適合                  | 誤った医療機器の使用および医療機器と薬剤との不適合という二つを示す。                                                                                                |
| 患者が使い方を誤解し、ペン型インジェクターを皮膚上で使用した際、投与に推奨される10秒間を保持しなかった。                                               | Yes    | 製品投与完了前の送達機器の除去<br>医療機器使用法混同               | このシナリオにおけるコーディングの選択肢を考えると、LLT「医療機器使用法過誤」およびLLT「医療機器使用過程における誤った技法」の両用語はより一般的な用語であることから、PT「製品適用中断」にリンクするLLT「製品投与完了前の送達機器の除去」が選択される。 |
| 患者はホルモン含有子宮内避妊具(IUD: intra-uterine device)の交換をずっと忘れており、5年とされる推奨時期を過ぎた。最初にその医療器具を挿入してから7年目に、患者は妊娠した。 | Yes    | ラベル表示の使用期間を超過した偶発的医療機器使用<br>IUD使用中の妊娠      | LLT「ラベル表示の使用期間を超過した偶発的医療機器使用」(PT「医療機器使用法過誤」)は、意図された使用の推奨に従って医療機器を適切に使用する際の広義の過誤を表す。                                               |
| 薬局の申し込み用ソフトウェアに用量計算の仕組みが内蔵されていたが、それは薬局によって誤ってプログラムされていた。そのため、子供が誤った用量で服薬してしまった。                     | Yes    | 医療機器プログラミング過誤<br>医療機器関連の用量算出過誤<br>誤った用量の投与 |                                                                                                                                   |

| シナリオ                                                                   | 投薬過誤か？ | LLT                                            | コメント                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 入院中、患者に詳細不明の投薬過誤があったが、有害事象は認められなかった。                                   | Yes    | 投薬過誤                                           | <p>これは有益な情報ではないが、LLT「投薬過誤」で示される例である。MTS:PTC*に従うと、臨床的影響はないが具体的に投薬過誤が明示された場合、好ましい選択肢は投薬過誤の用語のみである。他の選択肢として、投薬過誤の用語に加えてLLT「副作用なし」を選択することも可能である(MTS:PTC 3.21 参照)。</p> <p><b>*JMO 注) : MTS: PTC 3.15.1.2「臨床的影響を伴わない投薬過誤および潜在的投薬過誤」も参照すること。</b></p> |
| 看護師は欠陥のあるモバイル医療機器(アプリケーション)を使用し、インスリン必要量を間違っ<br>て算出したため、誤った用量を患者に投与した。 | Yes    | モバイル医療アプリケーションの問題<br>医療機器関連の用量算出過誤<br>誤った用量の投与 | モバイル医療アプリケーションの問題が、用量算出過誤とそれに引き続く投与量過誤の原因である。                                                                                                                                                                                                 |
| 患者は錠剤を分割した(製品表示には、錠剤の分割をしないように注意喚起する指示はない)。                            | No     |                                                | この報告は過誤について言及しておらず、むしろ、製品表示は錠剤の分割をしないよう指示してはいないことを理由に、本報告が投薬過誤のシナリオではないことを示している。提供された文中には、用語選択すべきものはない。                                                                                                                                       |
| ヘルスケアプロバイダーは、製品表示に錠剤をそのまま飲み込むことが記載されていることに気付かず、1日1回半錠を処方した。患者は錠剤を分割した。 | Yes    | 製品処方過誤<br>誤って分割した錠剤                            |                                                                                                                                                                                                                                               |

| シナリオ                                                                        | 投薬過誤か？ | LLT                               | コメント                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 処方者は患者に錠剤を分割することを勧めた。製品表示は錠剤をそのまま飲み込むことを記載している。                             | Unk    | 製品処方の問題                           | LLT「製品処方の問題」を選択する。これは意図的か否か(適応外使用か投薬過誤)が不明であるからである。報告には、錠剤をそのまま飲み込むべきであることを処方者が認識していたか否かが示されていない。                                                 |
| 患者は薬剤 A にすべきだが、代わりに薬剤 B を入手していた。どこで過誤が発生したかは明確ではない。                         | Yes    | 誤った薬剤                             | これは「誤った薬剤」の投薬過誤である。その過誤がどこで起きたのかについては述べられていない(例.処方時、調剤時、選択時あるいは投与時)。                                                                              |
| 医師は代替品のないブランド製品を明記して処方したが、誤ってブランド製品がジェネリック医薬品で代用された。                        | Yes    | 製品代替過誤                            | これは代替過誤が HLT「投薬過誤、製品使用過誤および問題NEC」にリンクする PT「製品代替過誤」下位の“過誤”の用語でコードされたシナリオである。<br>HLT「治療手技NEC」にリンクする PT/LLT「製品代替」に包含する用語は、過誤でも問題でもなく、単に製品代替のことを意味する。 |
| 患者は製品表示に推奨された廃棄方法ではなく、口の開いたゴミ箱に医療用オピオイド貼付剤を捨てた。患者の子供が貼付剤で遊び、過量のオピオイドに曝露された。 | Yes    | 薬剤の誤った廃棄<br>子供の偶発的製品曝露<br>偶発的過量投与 | 曝露の経路は報告された情報では具体的に示されておらず、そのため用語選択できない。                                                                                                          |

### 3.2.3 製品使用過誤および問題

#### 3.2.3.1 投薬欠落

MedDRA の用語概念によると、投薬欠落は患者に指示された投与量が次の投与(もしあれば、)までに投与されなかった事象のことを指す\*。

\*JMO 注): 「投薬欠落」が記述されたシナリオに関連する MTS: PTC 3.15.1.2 「臨床的影響を伴わない投薬過誤および潜在的投薬過誤」も参照すること。

有害事象による投与量の変更や治療の中止は、投薬欠落には該当せず、通常は他の項目で記録されるため、有害事象のみをコーディングすべきである。

状況が投薬欠落のタイプを明らかにする。投薬欠落の起きたシナリオは一般的に次のようにグループ化される。

- 意図しない投薬欠落(この事例は過誤で、患者が説明を誤解した、ペン型医療機器 (pen device) が詰まって患者が投与量を服薬できなかった、患者が服薬を忘れた、という理由で投薬が欠落した。)
- 意図的な投薬欠落(この事例は臨床的な理由で、患者が低血糖のため抗糖尿病薬の一回分をスキップする、外科手術前に薬剤を一日保留した、という理由で投薬が欠落した。)
- 詳細不明の投薬欠落(これは理由や要因が不明で、投薬は服薬されなかったという事例がある。)
- 治療の中断(これは過誤でもなく意図的でもなく、外部因子、例えば供給、保険、経済的問題に起因する。)

投薬欠落の原因や要因は、その欠落が投薬過誤か否か確定する際に必要であり、その後の適切な MedDRA 用語の選択のためにも必要である。異なるシナリオを正確に示すために種々の MedDRA 用語が収載されている。

| シナリオ                                                                          | 投薬過誤か? | LLT                                                             | コメント                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ヘルスケアプロバイダーは二つのシリンジの結合箇所での液漏れが生じたことによる問題について報告した。これが投薬の欠落を招いた。                | Yes    | 医療機器による投与の欠落<br>シリンジ接続の問題<br>医療機器接続部リーク                         | これは投薬過誤につながる、医療機器に関連した要因の事例である。                                                                                          |
| 看護師がバイアルに含まれる有効成分を希釈液で調製して使用するのではなく、その希釈液を誤って患者に投与してしまったため、患者は所定量の薬が投与されなかった。 | Yes    | 過誤による投薬欠落<br>希釈剤への有効成分の添加なし<br>2つのコンポーネントからなる製品の1つのコンポーネントのみの使用 | このシナリオでは、投薬欠落は過誤であり、希釈液でのバイアルの再調製を失敗している。報告が投薬欠落の過誤を示している時は、具体的な用語である LLT「過誤による投薬欠落」が選択されるべきである。<br>原因となった過誤は製品調製の過誤である。 |
| 投薬欠落                                                                          | Unk    | 投薬欠落<br>(PT「製品投与の欠落の問題」)                                        | これ以外の情報はない。                                                                                                              |
| 薬局に薬の在庫がなかったため、患者は1日治療が受けられなかった。                                              | No     | 治療の一時中断<br>製品供給力の問題                                             | この事象は企図的ではなく投薬過誤でもない。LLT「治療の一時中断」を使用し、そして治療の一次中断を引き起こした外的要因を示す。                                                          |
| 包装中の服薬単位の一つが空であることに気付かなかったため、患者は服用を欠落した。                                      | Yes    | 過誤による投薬欠落<br>包装内容の欠如<br>(PT「製品包装量の問題」)                          | この投薬が欠落するという事象は偶発的であり、製品包装量の問題に起因する。                                                                                     |

| シナリオ                                           | 投薬過誤か? | LLT                         | コメント                                                                         |
|------------------------------------------------|--------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は経済的な余裕がなかったことから、先週は薬剤を服用しなかった。              | No     | 治療の一時中断<br>薬剤の費用負担不能        | 誤った投薬欠落および企図的投薬欠落ではない。LLT「治療の一時中断」を使用し、そして治療の一時中断を引き起こした外的要因を示す。             |
| 患者は医療処置が予定されていたため、午後の服用を保留した。                  | No     | 医学的適応による製品投与欠落              | これは企図的投薬欠落の例である。                                                             |
| 患者は血糖値が低かったため、夕方分として処方されたインスリンの投与をスキップした。      | No     | 医学的適応による製品投与欠落              | これは患者による、臨床的な理由での企図的な投薬欠落の例である。                                              |
| 患者は処方通りに薬剤を服用後、赤色のそう痒性皮疹が突発したため、残りの薬剤を服用しなかった。 | No     | そう痒性皮疹                      | 有害事象による治療の中止や調整は、過誤または企図的誤用とはみなさない。<br>治療の中止や調整は、データベースや症例報告のどこか他のところで記録される。 |
| 患者は抗結核薬の服用を遵守していなかった。                          | No     | 治療非遵守                       |                                                                              |
| 体表注入器が患者の腕から剥がれ落ち、服薬が欠落した。                     | Yes    | 過誤による投薬欠落<br>薬物送達機器の皮膚からの落剥 | 過誤による投薬欠落とそれが送達機器の落剥によるものであることの両方を示している。このケースでは、粘着の問題かどうかは述べられていない。          |
| 患者はその週の1日について服薬を忘れた。                           | Yes    | 患者による製品の適用忘れ                |                                                                              |

### 3.2.3.2 その他の使用過誤および問題

| シナリオ                                                                                        | 投薬過誤か? | LLT                   | コメント                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は、厚いブリスター包装から錠剤を取り出すことが難しかった。無理に取り出そうとしたが錠剤は多くの破片に砕けて床に落ちてしまった。患者はいくつかの破片を見つけて服用できたのであった。 | Yes    | 製品ブリスター包装の問題<br>誤用量投与 | 用語選択すべきブリスター包装の問題がある。このシナリオでの「砕けた錠剤」は製品品質の問題かもしれないし、あるいはそうでないかもしれない。用語選択は具体的な状況に従って考慮されることでよい。 |

| シナリオ                                                                | 投薬過誤か？ | LLT                                                              | コメント                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| シリンジのプランジャーが完全に押し下げられなかったため、患者は所定量の半分しか投与されなかった。                    | Yes    | 医療機器による送達<br>用量不足<br><br>シリンジの問題                                 | 医療機器の問題と、それに続発した投薬過誤の両方について記録する。プランジャーが押し下げられなかった複数の理由(例. 不良、製品設計)があり、LLT「シリンジの問題」は適切な用語である。                                                                 |
| 患者は指示された使用方法に従ったが、その医療機器が詰まり、注射液のほとんどを手で飛び散らしてしまったと報告した。            | Yes    | 投与中の薬剤による<br>偶発的曝露<br><br>医療機器の機械的<br>詰まり<br><br>皮膚への偶発的<br>製品接触 | この事例は患者が使用方法に従っていることが示されていることから、使用過誤は除外されることが分かる。<br>LLT「医療機器の機械的詰まり」は事象を記録するために適切な用語である。<br>記述記載の中で報告されていないことから、投薬欠落を推測してはいけない。<br>報告された投薬過誤は、製品への偶発的曝露である。 |
| 自分の病気には禁忌の薬剤であることを知らずに服用している患者                                      | Yes    | 禁忌薬剤投与<br><br>ラベル表示された薬物－疾患相互作用による<br>投薬過誤                       | 患者が禁忌の薬剤を服用していることについて述べられている。これが投薬過誤であることを明らかにする状況が提供されている。                                                                                                  |
| 薬剤は推奨されている上腕筋ではなく、腹部に投与された。                                         | Unk    | 不適切な部位への<br>薬剤投与                                                 |                                                                                                                                                              |
| 患者は偶発的に薬剤を過量に服用してしまったため、過量投与で生ずる可能性のある症状についてヘルスケアプロバイダーに尋ねた。        | Yes    | 偶発的服薬増量                                                          | 患者は過量投与の症状のみを尋ねている(過量投与の報告ではなく)。<br>LLT「規定量以上の投与」は、規定量以上について利用可能なより詳細な問題の用語ではあるが、ここでは事象の偶発的な性質を含むことが重要である。                                                   |
| 患者は期限切れの薬を服薬したと報告した。                                                | Unk    | 期限切れの薬剤使用                                                        |                                                                                                                                                              |
| 看護師が注入ポンプの薬剤送達時間を 50 分に設定するつもりだったが、誤って 5 分とプログラミングした。その後、患者は呼吸停止した。 | Yes    | 速すぎる投与速度<br><br>ポンプのプログラミング<br>の誤り<br><br>呼吸停止                   |                                                                                                                                                              |

| シナリオ                                       | 投薬過誤か？ | LLT                           | コメント |
|--------------------------------------------|--------|-------------------------------|------|
| 患者は亀裂の入ったインスリンカートリッジを使用した。その結果投与量が不十分であった。 | Yes    | 医療機器による送達<br>用量不足<br>カートリッジ亀裂 |      |

### 3.2.4 製品の混同に関する過誤および問題

| シナリオ                                                                          | 投薬過誤か？ | LLT                                 | コメント                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は薬剤 X ではなく薬剤 Y を調剤された。この二つの薬剤は似た外観包装をしていた。                                  | Yes    | 外観の似た包装<br>誤った薬剤の調剤                 |                                                                              |
| 表示の混同のため、患者は予定していた 5mg の薬剤 A ではなく 10mg の一般用医薬品の薬剤 A を購入した。                    | Yes    | 製品表示の混同<br>誤った薬剤含量の選択               |                                                                              |
| 毎日服用しているビタミン剤の錠剤と全く同じように見えたため、患者はうっかりと誤った薬剤を 1 週間服用した。                        | Yes    | 誤薬投与<br>外観の似た錠剤                     |                                                                              |
| 5mg/ml の製品と 50mg/ml の製品との取り違い                                                 | Yes    | 製品含量の混同                             | 患者が薬剤を投与されたかどうかは明確ではない。<br>“含量”は製品そのものに関連し、“用量”は患者が受け取る、もしくは受け取るべき薬剤量のことである。 |
| 医師が電話で薬剤を指示した際に、薬剤師は、薬剤名を “Drillo” と聞き違えたため、患者は “Millo” ではなく、“Drillo” を調剤された。 | Yes    | 誤った薬剤の調剤<br>発音の似た薬剤名                |                                                                              |
| 誤った局所用乳剤を塗布後、患者は皮膚潰瘍形成を認めた。この過誤は、乳剤が類似した赤印字と黒地ラベルで同じ大きさのチューブで包装されていたことに起因した。  | Yes    | 誤薬投与<br>外観の似た包装<br>似た薬剤表示<br>皮膚潰瘍形成 |                                                                              |

| シナリオ                                                                                                | 投薬過誤か？ | LLT                                                  | コメント |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------|------|
| 薬剤 A に過敏症のあることが知られている患者が、薬剤 A を使用後に重篤なアレルギー反応を経験した。この過誤は、ラベル表示に薬剤の完全な名称ではなく、薬剤 A の略語が使われていたことに起因する。 | Yes    | 過誤につながる略語の使用<br><br>投与薬に対する記録された過敏症<br><br>薬物アレルギー反応 |      |

### 3.2.5 調剤過誤および問題

| シナリオ                                                           | 投薬過誤か？ | LLT                                                           | コメント                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は、ジェネリック医薬品が先発医薬品と同じようには効かないと不満を述べた。                         | No     | 先発品から後発品への製品代替の問題<br><br>薬効低下                                 | これは製品品質の苦情である。                                                                        |
| ジェネリック医薬品がブランド名の製品の代替とされた。                                     | Unk    | 製品代替<br>(HLT「治療手技NEC」)                                        | 報告されたことのみを用語選択する。この報告は過誤を特定していない。                                                     |
| 患者は、薬局から期限切れの貼付剤を受け取った。                                        | Yes    | 期限切れの薬剤の調剤                                                    |                                                                                       |
| クリニックがバイアルに誤った指示を記載したため、患者はその薬剤を定められた週 1 回の服用ではなく 1 日 1 回服用した。 | Yes    | 誤った指示が記載された薬剤表示<br>(PT「製品交付過誤」)<br><br>定められた週 1 回の服薬回数よりも多い服薬 |                                                                                       |
| その薬剤は元の容器に入れておくことがラベル表示されていたが、薬剤はその元の容器中では調剤されなかった。            | Yes    | 元の容器で調剤されなかった薬剤                                               |                                                                                       |
| 処方せんが判読できず、薬局は誤った薬剤含量を調剤した。                                    | Yes    | 誤った薬剤含量の調剤<br><br>手書き処方せんの判読不能                                |                                                                                       |
| 薬局は、薬局ラベルを貼付したことで推奨される保管情報が不鮮明となった薬剤を調剤した。製品は誤った温度で保管された。      | Yes    | 誤った箇所への薬局ラベル貼付 (PT「製品交付過誤」)<br><br>製品保管過誤                     | これは LLT「誤った箇所への薬局ラベル貼付」で記録される具体的な過誤である。なお、より一般的な用語であり、情報を付加しない LLT「調剤過誤」を用語選択する必要はない。 |

### 3.2.6 モニタリング過誤および問題

| シナリオ                                                                                                                              | 投薬過誤か? | LLT                                                            | コメント |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------|------|
| 患者の国際標準比 (INR) がラベルに推奨された通りにモニターされていなかったため、患者は血栓塞栓症で入院した。                                                                         | Yes    | 薬剤モニタリング手順<br>非実施<br>血栓塞栓症                                     |      |
| 文献報告に薬物相互作用によって患者が低血圧を発現する可能性があるとする仮説が述べられた。                                                                                      | No     | 薬物相互作用<br>低血圧                                                  |      |
| 手術中の患者は、アモキシシリンを投与された後に1型過敏症を発現した。その患者の電子カルテだけでは、アモキシシリンアレルギーの既往歴が記載されていたが、麻酔用のソフトと病院の電子カルテとの間での相互連携の運用が欠如していたため、この情報は転送されていなかった。 | Yes    | ケアの移行時の<br>投薬過誤<br>ソフトウェアの相互運用性の問題<br>1型過敏症<br>投与薬に対する記録された過敏症 |      |
| 抗凝固剤を服用中の患者が手術を受けたが、見落としにより、ラベル表示で推奨されている抗凝固剤の術前中止がなされず、患者は術後に出血した。                                                               | Yes    | 投薬中止の失敗<br>術後出血                                                |      |
| ヘルスケアプロバイダーは、薬物相互作用の可能性に気が付かなかったため、薬物相互作用が知られている二種類の薬剤を処方した。                                                                      | Yes    | ラベル表示された薬物－薬物相互作用による投薬過誤<br>処方過誤                               |      |
| 患者のリチウムレベルはモニターされていなかった。                                                                                                          | Unk    | 治療薬モニタリング検査<br>非実施                                             |      |
| 患者の ANC (absolute neutrophil count: 好中球絶対数) が、誤ってラベルで推奨する週1回ではなく月1回でモニターされた。                                                      | Yes    | 薬剤モニタリング手順<br>実施上の誤り                                           |      |

### 3.2.7 製品調製過誤および問題

| シナリオ                                                                                     | 投薬過誤か？ | LLT                                        | コメント                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 介護者は、インスリンペン型注入器を準備する際に、内側の針カバーを注射針から外すことに気付かなかった。                                       | Yes    | 使用準備中の製品組立過誤                               |                                                                                                 |
| 製品は誤った希釈液で調製された。                                                                         | Yes    | 誤った溶解液による薬剤再調製                             |                                                                                                 |
| 薬局は誤った含量の製品を配合した。                                                                        | Yes    | 製品配合過誤<br>誤った含量                            |                                                                                                 |
| 患者は二つのコンポーネントからなる製品の一つのコンポーネントのみを受け取った。看護師が投与前に二つのコンポーネントを混合する必要があったことに気付かなかったことが原因であった。 | Yes    | 製品調製過誤<br>2つのコンポーネントからなる製品の1つのコンポーネントのみの使用 |                                                                                                 |
| ラベル表示にある二つの有効成分含量の記載方法に関連した混同のため、薬局は間違った濃度で調製した。                                         | Yes    | 誤った濃度調製<br>製品表示の含量の混同                      |                                                                                                 |
| 調剤技師は、溶解後にバイアルの内容物を5分間混和するという指示に従わなかった。                                                  | Yes    | 製品調製過誤                                     | LLT「製品調製過誤」(HLT「製品調製過誤および問題」の下位)は、LLT「製品使用過程における誤った技法」(HLT「投薬過誤、製品使用過誤および問題NEC」の下位)より具体的な用語である。 |

### 3.2.8 製品処方過誤および問題

| シナリオ                                     | 投薬過誤か？ | LLT              | コメント                         |
|------------------------------------------|--------|------------------|------------------------------|
| 薬剤は誤って認可外での使用 (unauthorised use) で処方された。 | Yes    | 処方過誤             | これは処方過誤である。                  |
| 薬剤名の発音が似ていたため、薬剤 Y ではなく、薬剤 X が意図せず処方された。 | Yes    | 処方過誤<br>発音の似た薬剤名 | 過誤の要因として名称の混同を特定できることが重要である。 |

| シナリオ                                                                        | 投薬過誤か? | LLT                               | コメント                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.4 mg/kg ではなく、<br>4 mg/kg で処方された。処方者はすぐに気が付き、看護師に電話したが、看護師は既に薬剤を投与していた。    | Yes    | 用量処方過誤<br>誤った用量の投与                | 過誤は検出されたが、回避が間に合わなかった。                                                                            |
| 患者は別のインスリン製剤に変更されたが、処方箋に用量調整が記載されていなかった。誤用量を投与された患者は低血糖を発現した。               | Yes    | 用量処方過誤<br>誤った用量の投与<br>低血糖         |                                                                                                   |
| コンピュータ化医師オーダーエントリーシステム (CPOE) の入力エラーのため、患者は適量の倍量を処方された。                     | Yes    | 用量処方過誤<br>CPOE 過誤                 |                                                                                                   |
| 複数の薬剤を服用している患者が、禁忌薬剤を処方された。                                                 | Unk    | 禁忌薬剤の処方                           |                                                                                                   |
| 患者は、不眠のため、1 日 1 錠の薬剤を長年処方されていた。その製品の使用上の注意には、この製品は 2 週間以上服用すべきではないと記載されている。 | Unk    | 処方に基づくラベル表示の治療期間の延長 (PT「製品処方の問題」) | 選択された LLT は、「処方」と「延長」の両方の概念を反映する。                                                                 |
| 低血糖のため、患者は漸増漸減スケジュールのステップ 2 で今週も投薬量を維持 (追加の漸増を行わない) することを決めた。               | No     | 低血糖                               | 有害事象による治療の中止や調整は、過誤や企図的誤用には当たらない。治療の中止や調整は、通常はデータベースや症例報告の有害事象とは別のところで記録され、この場合は有害事象や副作用のみが選択される。 |
| 患者は、0.25 mg の用量 (適応外の開始用量) を処方された。                                          | No     | 適応外投与                             |                                                                                                   |
| 医師は静脈内注射薬について誤った投与速度を指示し、患者は低血圧を発現した。                                       | Yes    | 処方過誤<br>誤った投与速度<br>低血圧            |                                                                                                   |
| 静脈内投与のみが承認されている薬剤が、適応外の経口投与で使用された。                                          | No     | 未承認の投与経路に対する適応外使用                 |                                                                                                   |

| シナリオ                                               | 投薬過誤か？ | LLT                           | コメント |
|----------------------------------------------------|--------|-------------------------------|------|
| 処方者は二つの薬剤が同じ有効成分を含むことに気付かなかったため、患者は偶発的に重複した治療を受けた。 | Yes    | 薬剤重複処方過誤<br>同一有効成分による<br>重複治療 |      |

### 3.2.9 製品選択過誤および問題

| シナリオ                                                              | 投薬過誤か？ | LLT                     | コメント                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 高齢の患者は、白内障のため目がよく見えず、ついには小児用製剤を買ってしまったと述べた。                       | Yes    | 製品選択過誤                  | これは製品名の混同ではない。白内障は併存疾患として捉えてよい。                                                                                |
| 薬剤名を混同したため、薬剤師は誤った薬剤を選択したが、この過誤は薬剤の調剤前に発覚して訂正された。                 | Yes    | 回避された誤った薬剤の選択<br>薬剤名の混同 | 過誤の原因、過誤のタイプおよび過誤が回避されたことを記録することは重要である。このシナリオで、LLT「回避された誤った薬剤の選択」は、回避された選択過誤とその過誤のタイプ(誤った薬剤)の両方を、一つの用語で記録している。 |
| 病院が誤った血液バッグを選択し、患者は手術前と手術中に誤った血液型の輸血を受けた。                         | Yes    | 誤った製品の選択<br>不適合輸血       |                                                                                                                |
| 店員は卸売業者に誤った薬剤を発注した。それらの薬剤は医薬品発注カタログで隣同士に掲載されており、薬剤名が非常に似ていたからである。 | Yes    | 誤った薬剤の調達<br>文字の似た薬剤名    |                                                                                                                |

### 3.2.10 製品保管の過誤および問題

| シナリオ                                                                                     | 投薬過誤か? | LLT                                      | コメント                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 医療施設は、調製後 30 日の推奨期間を越えてシリンジ内に保管していた薬剤を患者に投与したことを報告した。これらのシリンジの一つを使用した患者が、薬剤が効かなかったと報告した。 | Yes    | 未使用製品の不適切な保存<br>期限切れの薬剤投与<br>薬効欠如        | LLT「品質不良薬剤の投与」は選択されるべきではない。なぜなら、選択された LLT「期限切れの薬剤投与」の方が、より具体的な用語だからである。 |
| ワクチン製品が薬局において、指定された温度以上で保管されていた。                                                         | Yes    | 高すぎる温度の製品保管過誤                            | この過誤は薬物使用プロセスの中で発生したことから、投薬過誤である。                                       |
| 薬剤が不注意で誤った棚に置かれていたため、薬局の従業員はそれを見つけることができなかった。                                            | Yes    | 誤った場所での薬剤保存                              |                                                                         |
| 卸売業者が閉店していた週末にかけて、製造業者から送付された薬剤箱が、高温状態の屋外に放置されていた。                                       | No     | 製造製品保管の問題 (HLT「製品流通および保管の問題」、SOC「製品の問題」) | この保管の問題は投薬過誤ではない。なぜなら、製品が薬物使用プロセスに到達する前の、製造、流通および保管活動中に発生したからである。       |
| 薬局は、患者が入院中に患者自宅に薬剤が届けた。その薬剤包装は、2 日間氷点下の屋外に置かれた(当該薬剤は凍結させるべきではない)。                        | Yes    | 低すぎる温度の製品保管過誤                            | この過誤は薬物使用プロセスの中で発生したことから、投薬過誤である。                                       |
| 製造業者は、卸売業者によって不適切な保管状態にさらされていたことが判明した薬剤 X の特定ロットの回収を発表した。                                | No     | 製造製品保管の問題<br>回収対象製品                      | この保管の問題は投薬過誤ではない。なぜなら、製品が薬物使用プロセスに到達する前の、製造、流通および保管活動中に発生したからである。       |
| 薬局は、誤った薬剤を自動調剤装置に間違っ保管した。報告者は、当該過誤が生じた原因について、二つの薬剤が似た容器表示で同じような大きさのバイアルに包装されていることを挙げた。   | Yes    | 誤った薬剤のストック<br>似た薬剤表示<br>製品包装の混同          |                                                                         |

### 3.2.11 製品の処方転写過誤およびコミュニケーションの問題

| シナリオ                                                               | 投薬過誤か? | LLT                     | コメント                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ヘルスケアプロバイダーは薬剤 A の処方を電話で伝えたが、薬局は処方箋に薬剤 B と記載した。                    | Yes    | 処方転写過誤<br>誤った薬剤         |                                                                                                                        |
| データ入力過誤のため、薬局は有効成分 600 mg ではなく 800 mg で調剤した。                       | Yes    | 製品データ入力過誤<br>誤った薬剤含量の調剤 |                                                                                                                        |
| 医師はインスリンペン製剤を指示したが、薬局で処方の転記過誤が発生し、患者は代わりにシリンジ付きインスリン バイアル製剤を調剤された。 | Yes    | 処方転写過誤<br>誤った医療機器の交付    |                                                                                                                        |
| 患者はコミュニケーションを行うことに問題があり、自閉症の可能性を診断された。                             | No     | コミュニケーション障害<br>自閉症      | 例示では「問題」と「コミュニケーションを行う」という用語が含まれるが、これは投薬過誤ではない。これは、LLT「製品コミュニケーションの問題」で記録されるべきことではなく、むしろLLT「コミュニケーション障害」で記録されるべきことである。 |

## 第4章 製品品質に関する問題

製品品質に関する問題の包括的なトピックは、製品品質、供給、流通、製造および品質システムの問題を含む。このトピックは、MedDRA 用語選択: 考慮事項 (MTS: PTC) 文書の製品品質に関する問題の項をより発展させた本章および第 5 章で取り上げる。

本章は、臨床の場合あるいは顧客のクレームを通して報告された、流通製品の製品品質に関する問題の用語選択を取り扱う。

第 5 章 製造および品質システムの問題 (Manufacturing and quality system issues) では、特定の製造上の逸脱や不適合 (manufacturing deviations or non-conformances) を取り扱う。

本章は、下記の三つの主なパートに分かれている。

- 背景: 医療製品における製品品質に関する問題の概念
- 製品品質に関する問題の用語選択事例 (例示の用語は MedDRA バージョン 27.1 に基づく)
- データ探索と検索の戦略: ガイダンスと考慮事項

### 謝辞

PtC-WG は、本文書の本章に対して多大な貢献を果たした下記の方々に深謝致します。

Kirubel Assegid, Chemist, FDA, United States

Elise Murphy, Supervisory, Consumer Safety Officer, FDA, United States

Maria R. Thomas, Consumer Safety Officer, FDA, United States

Georgia Paraskevacos, Patient Safety Specialist, Health Canada, Canada

### 4.1 背景

製品品質に関する問題を認識することは、患者の安全に影響を与える可能性があることから重要である。製品品質に関する問題は異常 (abnormalities) として定義され、さらに不適合 (規定された製品仕様に適合しないこと) として知られ、サプライチェーンのあらゆる段階で発生する可能性がある。これらの問題には、製品の製造、ラベル表示、包装、出荷、取り扱いや保管が含まれている。製品品質に関する用語は、製品の欠陥を規制当局に報告するために使用されるであろうし、また、組織内データベースで品質の問題や逸脱を追跡し傾向を知るために使用される場合もあるであろう。製品品質に関する問題は、臨床上の影響の有無にかかわらず発生する可能性がある。さらに、すべての製品品質に関する問題をユーザーがすぐに検出できるわけではない。

製品品質に関する問題は有害事象に関連して、あるいは製品品質の監視システムの一環として報告される可能性がある。同様に、患者の安全性データが、製品品質に関する問題のエビデンス調査の手助けとなる可能性がある。製品品質に関する問題についての MedDRA コーディングルールにより、データ入力の一貫性が促進され、市場で不適合製品が検出された場合の健康上のリスク評価のサポートに必要なデータ検索をより円滑に進めることができる。

製品品質の監視システムに報告される可能性のあるその他の重要な問題には、消費者の関心に基づくクレーム (consumer preference complaints) が含まれ、それには報告者が製品品質に対して主張を行うというよりは、製品や包装デザインへの不満の意思を伝えているものがある。例としては、固形剤型の液剤化についての要請、ボトルからブリスター包装への変更やボトル当たりの錠剤数増量の提案、そして小児向け懸濁液には色素を入れないバージョンの要望などである。これらには、製品品質の不適合を表していない場合や、報告された臨床上の影響がない場合、もしくはその両方の場合があるが、これらは製品および包装デザインや表示の向上を促す情報として価値がある可能性と、製品のベネフィット・リスクのプロファイルに影響を及ぼす可能性があるかもしれない。

SOC「製品の問題」は二つの HLGT を含み、その一つは HLGT「製品品質、供給、流通、製造および品質システムの問題 (Product quality, supply, distribution, manufacturing and quality system issues)」である。この HLGT の下位は、HLT「製品包装に関する問題 (Product packaging issues)」、HLT「製品物性に関する問題 (Product physical issues)」、HLT「模造製品、偽造製品および規格外製品 (Counterfeit, falsified and substandard products)」、および HLT「製品の汚染と滅菌に関する問題 (Product contamination and sterility issues)」を含む HLT カテゴリーである。報告された情報 (reported verbatim information) を最も正確に反映する MedDRA 下層語 (LLT) を選択する必要がある。これには、検索機能を使用するか、または、MedDRA 階層を適切な LLT まで辿れるブラウザの SOC 画面を使用することで実現できるかもしれない。

SOC「製品の問題」は、臨床または患者に関連する概念よりも、製品に関連する問題に焦点を当てている。そのため、この SOC にある用語の大部分は単軸であり、患者に発現する“障害 (disorder)”に関連した他の SOC への多軸リンクは必要としない。しかし患者に関連する問題を示すいくつかの製品品質の用語もあり、患者の安全性へのリンクを維持するため、多軸の用語もある。例えば、PT「製品を介する感染因子の伝播 (Transmission of an infectious agent via product)」は、プライマリーSOC「感染症および寄生虫症」にリンクし、SOC「製品の問題」とセカンダリーリンクしている。ほとんどの製品品質の用語は単軸で、SOC「製品の問題」にのみ配置されていることは、クエリーやその他の検索戦略を設計する際には考慮されるべきである。特定の製品品質に関する問題の用語 (例:「製品コーティングの不完全」) の解釈は、MedDRA 手引書 (付表 B. 用語概念の記述) に述べられている。

## 4.2 製品品質に関する問題の用語選択事例

### 4.2.1 製品物性に関する問題

| シナリオ                                                  | LLT                           | コメント                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 錠剤のボトルを開けた薬剤師は、かびによる異臭に気付いた。                          | 製品の異臭<br>製品のかび汚染              | 異臭はかびによる汚染の結果であるとの報告者の発言に対して用語が追加された。これは生物汚染の一種でもある (項目 4.2.2 参照のこと)。                                                                                             |
| 患者は、チュアブル錠が硬すぎて歯が折れたと述べた。患者は製品に欠陥があったと疑っている。          | 噛み砕きにくい薬剤<br>歯牙破折<br>錠剤の物理的問題 | 製品品質の問題 (LLT「錠剤の物理的問題」) は、報告者の報告を基にしている。その情報がない場合、製品品質に関する問題は、推測されるべきではない。                                                                                        |
| 母親は、チェリー風味とラベル表示された懸濁液を子供に与えたが、それはミントとすぐに分かる味がしたと述べた。 | 製品の異味                         | LLT/PT「製品の異味」は HLT「製品物性に関する問題」にリンクし、製品品質の問題であることに注意されたい。別の用語、LLT「味覚異常」 (PT「味覚障害」) は、患者の障害であることが示唆され、HLT「感覚異常 NEC」と HLT「味覚障害」にリンクする。正しい用語選択を確認するために、階層構造を常に確かめること。 |

| シナリオ                                                             | LLT                | コメント                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ワクチンのカートンを開封した看護師は、バイアルに黄色の液体が入っていることに気付いた。その製品のラベルには無色と記載されている。 | 製品色調の問題            | このシナリオでは、ラベル表示された色／味(その他)と実際の色／味(その他)に食い違いがあることに触れていることから、製品内容が誤っているか、あるいはラベル表示が誤っているかのどちらかである。HLT「製品表示に関する問題」に包含される用語は、報告者がラベル表示の誤りであることを指摘した場合でのみ選択されるべきである。 |
| 薬瓶を開封した薬剤師は、いくつかの錠剤が破損しているのを見つけた。                                | 錠剤の欠け              |                                                                                                                                                                |
| 患者は糞便中に原形を保ったままの錠剤を見つけ、錠剤の品質が低いに違いないと苦情を付けた。                     | 錠剤糞便中排出<br>製品品質の苦情 | LLT「錠剤糞便中排出」は、PT「残留製品存在」の下位にあり、SOC「臨床検査」に含まれる。これは通常、製品の不適合ではないが、何か問題がある、または錠剤が低品質であるという患者の認識に関わることである。                                                         |
| 女性患者は、避妊薬の悪臭と以前とは違う味に気付いた。                                       | 製品の異臭<br>製品の異味     |                                                                                                                                                                |

#### 4.2.2 製品の汚染と滅菌に関する問題

| シナリオ                                                                                                                  | LLT                                | コメント                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 外科医が静脈カテーテルの滅菌包装を開封したところ、包装内部に昆虫がいることに気付いた。外科医は、その包装一式を廃棄し、清潔で未開封の別の包装と交換した。                                          | 製品への昆虫混入                           | 患者が関与した証拠の有無にかかわらず、この情報はユーザーの施設による収集と報告を必要とする可能性がある。                                                              |
| 看護師がプレフィルドシリンジを検査したところ、薬液中に浮遊する粒子が発見された。そのシリンジはクリニックにおけるその薬剤で利用できるプレフィルドシリンジの最後の在庫品だった。患者の治療は、翌週、その製品が再度入手できるまで延期された。 | 液状製品中の粒子状物質<br>治療の一時中断<br>製品供給力の問題 | 報告された情報は、製品が利用できない理由を具体的に述べていない。製品が利用できないことは、しばしば供給中断の結果ではあるが、ここで供給には言及されていないことから、この例示においてLLT「製品供給の問題」を推察すべきではない。 |
| 消費者はアンプルで提供された薬を調べていたとき、その中にガラス片が混入していることに気付いたと報告した。                                                                  | 製品へのガラス混入                          |                                                                                                                   |

| シナリオ                                                    | LLT                                                 | コメント                                                                          |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は左目のフサリウム角膜炎感染を報告した。<br>患者は自分のコンタクトレンズ保存液の汚染が原因だと疑った。 | フサリウム感染<br>真菌性角膜炎<br>製品汚染の疑い<br>製品を介する感染<br>因子伝播の疑い | LLT/PT「製品を介する感染因子伝播の疑い」は多軸であり、プライマリーSOC「感染症および寄生虫症」とセカンダリーSOC「製品の問題」にリンクしている。 |

#### 4.2.3 製品流通に関する問題

| シナリオ                                                      | LLT                   | コメント                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 患者は自宅への薬の発送が遅延したと苦情を述べた。その結果、患者は薬を切らして数回投薬できなくなり高血糖を発症した。 | 製品出荷遅延<br>治療中断<br>高血糖 | 外部環境による投薬欠落は投薬過誤と考えるべきでなく、PT/LLT「治療中断」またはPT/LLT「治療遅延」を用語選択する。<br>LLT「患者の薬剤切れ」(HLT「投薬過誤、製品使用過誤および問題NEC」)は、これだけが提供された情報であり、その理由について説明がない場合にのみ選択する。 |

#### 4.2.4 製品表示に関する問題

| シナリオ                                                                                              | LLT                                              | コメント |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------|
| 患者は、薬瓶に表示された有効期限が色あせたために読み取ることができなかった。                                                            | 製品使用期限の<br>判読不能                                  |      |
| 消費者 (consumer) がボトル入り乳児用懸濁液の入ったカートンを開封したところ、付属の添付文書は成人用錠剤のものであった。                                 | 誤った製品の添付文書                                       |      |
| 患者はプリントが読みにくいため、眼科用軟膏チューブ上の投薬スケジュールを誤読したと述べた。その結果、患者は当該製品を、推奨された1日1回ではなく1日2回使用した。患者の両眼に刺激症状が発現した。 | 製品表示の文字の<br>判読不能<br>定められた1日1回の服薬回数よりも多い服薬<br>眼刺激 |      |

#### 4.2.5 偽造

| シナリオ                                                                                                                         | LLT             | コメント                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 点滴投与施設 (infusion facility) から患者に連絡があり、患者は偽造薬を投与されていたことを知らされた。患者は治療のため施設に戻るよう勧められた。                                           | 偽造製品の使用         | この LLT は、プライマリー SOC として SOC「傷害、中毒および処置合併症」に、セカンダリー SOC として SOC「製品の問題」にリンクする。LLT「偽造製品の使用」は、偽造製品が確認された場合にのみ選択される。それ以外の場合は、LLT「偽造製品の疑い」が選択されるべきである。 |
| クリニックの管理者 (clinic manager) は、新しいサプライヤーからのワクチンのカートンを検査したところ、製品のブランドが以前のカートンとは異なっていることに気付いた。彼はそれが本物の製品ではないと疑った。                | 偽造製品の疑い         |                                                                                                                                                  |
| 消費者は数年にわたって薬を使用してきた。新規購入したその単位包装 (unit) は、過去の経験と比較して効果がみられなかった。患者はその製品が偽造品であると疑った。                                           | 偽造製品の疑い<br>薬効欠如 |                                                                                                                                                  |
| 製造業者は、二次包装のフォントサイズにわずかな違いがみられるバッチについて顧客から苦情を受けた。そのバッチ番号は正規バッチと一致したが、調査の結果、二次包装に記載されていた材料コードが、その正規バッチの製造に使用されたものとは異なることが判明した。 | 偽の製品            |                                                                                                                                                  |

#### 4.2.6 製品供給および供給力

一般的に、“薬剤不足”は薬剤の需要あるいは需要計画が薬剤の供給を上回る期間を示している。供給の中断は、理由不明の製造や製品品質の問題に関連し、そして需要の予期せぬ上昇、自然災害あるいは生産中止に関連して起こる。

| シナリオ                                                                       | LLT                        | コメント                   |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 患者は薬剤師から、患者の薬剤は数カ所の製造施設が閉鎖され供給不足になったため、提供できなくなったと伝えられた。患者の担当医は代替療法の処方を行った。 | 供給不足<br>製品供給力の問題<br>薬物療法変更 | 供給不足は薬剤の入手不可という結果になった。 |

| シナリオ                                              | LLT                 | コメント |
|---------------------------------------------------|---------------------|------|
| 薬剤師は、患者の薬は COVID-19 のパンデミックのために提供できなくなったと患者に知らせた。 | パンデミックによる<br>製品供給不能 |      |

#### 4.2.7 包装の問題

| シナリオ                                                             | LLT                     | コメント |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|------|
| 患者がカートンから薬のボトルを取り出したとき、不正開封防止シール (tamper evident seal) が貼ってなかった。 | 製品容器封緘の問題               |      |
| 消費者は薬のボトルを調べてみたところ、チャイルドレジスタンス機能付きキャップが機能していないことに気付いた。           | チャイルドレジスタンス機能付き製品の密閉不具合 |      |
| 看護師はブリスターパッケージが完全に密封されていないことに気付いた。                               | 製品ブリスター包装の分離            |      |
| ある女性が自分の避妊薬にはプラセボ錠が欠けていると報告した。                                   | 単位用量包装の欠損               |      |

### 4.3 製品品質に関する問題についてのデータ探索と検索

製品品質に関する問題は、患者の安全性の懸念につながる可能性があるが、安全性の懸念は製造業者や患者にとって必ずしも常に検出できるものではない。検出された場合は、不適合を改善する機会が作られたこととなる。

適切なデータ入力の実施によって、安全性データ上での製品品質に関する問題の検出と検索が容易になる。一方で、製品の品質に関する苦情を収集するために複数のデータベース(例、安全性データベースと品質データベース)が使用される可能性があることを知っておくことも重要である。有害事象と品質に関する苦情データのコーディングがデータベース間で異なること(例、異なる辞書やコーディングされないデータ)を含め、データベースの潜在的な特性を認識しておく必要がある。

概して、医学的な安全性データのレビューにより、製品品質の逸脱を継続的、定期的そして臨機応変に検出できるかもしれない。継続的にリアルタイムのレビューを行うことで、製品品質に関する問題は個別症例安全性報告(ICSAR)を基に検出が可能であり、あるいは、不釣り合いな数の有害事象報告があったバッチ/ロットを基に検出することも可能となる。

製品品質に関する問題の定期的なレビューは、一般的にその製品固有である。それは、レビュー範囲に応じ、ある固定スケジュールで実施された集積有害事象のレビューによって行うことができる。または、品質システムに報告された事象のレビューによって実施可能となる。データが MedDRA でコード化されている場合、製品品質の問題に関する MedDRA 用語に基づいてカスタマイズされたデータフィルターを作成および適用することにより、検索とデータ出力を容易に実施できる。あるデータレビュー戦略を策定し維持する場合、レビュー戦略と用語を文書化することが重要であり、かつ MedDRA のリリース毎にレビュー結果を文書化し用語更新することが重要となる。通常、定期的なレビューは、データの異常を見つけるために実施される。従って、品質に関する特定の苦情の増加は、新しい仮説を立てることにつながるであろう。このタイプの品質問題で発生すると疑われる有害事象用語を検索することにより、さらに検証が必要になる可能性がある。

データのレビューは、ロット別（つまり、当該ロット内のすべての有害事象）でもよいし、または問題別（つまり、ロット番号の有無にかかわらず、規定した有害事象用語リストのすべて）、あるいはその両方でもよい。流通（Distribution）の日付と場所も、このタイプのデータレビュー戦略に組み込むことができる。この有害事象の用語リストは、不適合な製品への曝露の結果かもしれない医学的な状態を反映する必要がある。例えば、文書化されていない潜在的なアレルゲンを含む製品の評価には、過敏症の概念を反映する MedDRA の用語を含める必要がある。これを効率的に達成するために、「過敏症 (SMQ) (Hypersensitivity (SMQ))」を適用することができる。生物汚染の影響を受けた製品の評価には、もし分かれば、その汚染に対する広義かつ特異的な感染の概念を反映する MedDRA の用語を含める必要がある。

製品品質のデータ評価が継続的、定期的、または原因ベースのいずれであっても、MedDRA を使用することで品質に関する問題をより容易に検出または検索できるようになる。これは医学的評価の完全性 (integrity) を向上する。

## 第5章 製造および品質システムの問題

この章の目的は、製造および品質システムの問題に関する用語選択を容易にするために、MedDRA 用語選択: 考慮事項 (MTS: PTC) 文書の製品品質に関する問題の項をより発展させることである。本章は、規格 (specification) に適合しない工程内原材料または流通製品に関する問題、あるいは特定の製品または原材料に関連しない問題の特徴付けに適用できる。製造および品質システムの問題は、通常、製品の完全性 (integrity) および設定規格の遵守に影響を及ぼす可能性のある技術的評価の形で企業 (industry) から発生する。本文書は、いかなる規制上の報告要件も義務付けていない。製造および品質システムの問題に関する用語について、MedDRA を使用するかどうかは、企業または規制当局を問わず、ユーザーの判断に委ねられている。適用される地域の規制要件を考慮すべきである。

本章は、下記の三つの主なパートに分かれている。

- 背景: 製造および品質システムの問題の概念
- 用語の使用と報告
- 製造および品質システムの問題の用語選択事例 (例示の用語は MedDRA バージョン 27.1 に基づく)

### 謝辞

PtC-WG は、本文書の本章に対して多大な貢献を果たした下記の方々に深謝致します。

Tom Brusselmans, Scientific Administrator – GMP and Manufacturing, Human Medicines Inspections Office, EC, Europe

Kirubel Assegid, Chemist, FDA, United States

Jean Ennis, Regulatory Specialist, FDA, United States

Elise Murphy, Supervisory Consumer Safety Officer, FDA, United States

Shahla Parvizi, Pharmacist, FDA, United States

Maria R. Thomas, Consumer Safety Officer, FDA, United States

Hui-I Tom, Senior Chemist, FDA, United States

Alison Dawson, Senior Director, QA Leader - EU External Advocacy & Collaborations  
Global Quality Systems, Eli Lilly and company, EFPIA

Janeen Skutnik-Wilkinson, Senior Director, Regulatory Intelligence and Advocacy, Lilly, EFPIA

Tomasz Zawislak, Senior Director, Head of Audits and Inspections Management, Merck KGaA Darmstadt, Germany, EFPIA

Nina S. Cauchon, Director Regulatory Affairs, Amgen Inc., PhRMA

Julia Diniz Calatrone, Health Regulation Specialist, ANVISA, Brazil

Wondiyfraw Worku, WHO

Dimitri Yakunin, Roszdravnadzor, Russia

Jing Cui, Biologics Pharmaceutical Reviewer, NMPA, China

### 5.1 背景

MedDRA は、ICH の支援下で開発された用語集である。単一の標準化された用語集を使用することにより、規制当局への報告およびサーベイランス、規制上の情報伝達、データの評価にお

ける一貫性が促進され、企業、臨床研究機関および外部データベース間でのデータ交換も容易になる。MSSO は、ICH により指名され、MedDRA のメンテナンス、開発および配布を委託された。ICH MedDRA 管理委員会 (MC: Management Committee) の監督下、MedDRA は世界中の規制当局および企業の進化するニーズを満たすために継続的に強化されている。MedDRA を使用するかどうかは、各組織の裁量に委ねられるか、その地域の規制当局が決定する場合もある。

他の箇所にも記述されているように、製造および品質システムに関する情報の質は、用語選定の質に直接影響し、ひいてはサーベイランスの質にも影響を及ぼす。同様に、用語選定の正確性は用語の可用性 (availability) に依存しており、これは動的なものであり、より多くのユースケース (use case) が確立されるにつれて時間とともに変化する。不明瞭、紛らわしい、または理解できない情報は明確化すること。明確にできない場合は、本文書の第 2 章および MTS: PTC 文書 3.4 を参照されたい。

HLGT「製品品質、供給、流通、製造および品質システムの問題 (Product quality, supply, distribution, manufacturing and quality system issues)」は、SOC「製品の問題」に含まれる。このHLGTには、HLT「製造原材料等の問題 (Manufacturing materials issues)」、HLT「生産製造の問題 (Manufacturing production issues)」など、製造および品質システムに固有のいくつかのHLTが含まれる。各HLTに含まれるPTには、グループ化された不適切な装置の適格性確認 (qualification)、製品接触面 (product contact surfaces) の洗浄および消毒、製造および試験方法、校正 (calibration) および保守、ならびにコンピュータの適格性確認、バリデーションおよびセキュリティに関連する特定のLLTがリンクする。製造および品質システムの問題は、製品の品質不良 (quality defect) に関連する場合と関連しない場合がある。この関連する、または結果として生じる不良については、本文書の第4章 製品品質に関する問題で述べているように、用語集の追加用語に含める必要がある。

製造および品質システムの問題の分類にMedDRA用語を導入することは複雑なプロセスである。最初のステップには、特定の概念に対してMedDRA用語を組み込むことと、用語選択のガイダンスとなる本文書の新しい章を公開することが含まれる。この用語集と本文書は、規制当局と企業の協力、例示、およびユーザーからのフィードバックを通じて、さらに発展させる予定である。

本章の目的は、市販製品の製造、分析または微生物学的検査、製造および流通に関連する市販後の欠陥 (post-market defect) をコーディングする際の例示と明確さを提供することである。これにより、製造業者および規制当局は、製品の品質不良のシグナルと傾向を観察することができる。

当初、本用語集と例示-シナリオは、低分子およびすべての製品に共通する問題 (例. 汚染、包装、流通) に焦点を当てていた。現在の対象範囲は、生物学的製剤、ワクチンや先進医療用医薬品にまで拡大されており、これらはより複雑な製造環境およびモダリティ (modalities) を伴う可能性がある。

同様に、製品の機器コンポーネント (device component) である医療機器あるいはコンビネーション製品においても製造上の不適合および機器の操作に関する問題を含む場合がある。現在のMedDRA用語集には、報告された品質に関する問題の記録を容易にする用語がHLGT「医療機器に関する問題 (device issues)」に含まれている。

製造および品質システムの問題のPTにリンクするLLTは、通常、単なる同義語以上であり、より具体的な情報を含むことが多い。LLTレベルの粒度・精度 (granularity) でコーディングすることにより、報告された情報を特定して記録し、LLT、PT、HLTレベルでのシグナル検出および傾向のデータ分析が可能になる。

製品の品質不良は、有害事象や投薬過誤につながる可能性がある。両タイプの報告をMedDRA用語集でコーディングすることにより、製品品質と有害事象の領域をリンクさせることができる。

## 5.2 用語集の使用と報告

### 5.2.1 規制報告

MedDRA は、多言語で利用可能な標準化された用語集である。従って、MedDRA は製造および品質システムの問題を含む情報伝達を容易にする。共通の用語集を使用することによって、規制当局やその他の利害関係者を含む外部からのデータ解析がより容易になる。また、規制当局および企業の双方において、製造品質部門と安全性部門との相互作用も促進される。

### 5.2.2 用語集の特徴、調和、サーベイランスおよび品質リスク管理

MedDRA の包括的で動的な性質により、ユーザーは広く受け入れられている本用語集を活用し、あらゆる製造技術や製品に適合するように追加変更を要請できる。MedDRA はグローバル化しており、柔軟性があり、拡張可能でバージョン管理されている。企業独自の「自家用」用語集は、精緻化でき、階層構造を持つことができるが、複数のカテゴリーの一元管理は煩雑であり、検証された状態を維持するのが困難である。新しいプロセス、製品および製品タイプ（例、包装形態、送達機器）に対応するために用語を追加する必要がある。MedDRA には、追加変更要請（CR）の明確なプロセスがある（MedDRA ウェブサイトの CR 要請ページを参照）。品質と安全性の概念に単一の用語を使用することで、両領域を横断するデータ解析も可能になる。

効果的な品質リスク管理に取り組むことにより、製品ライフサイクルを通じて製品の安全性および有効性に寄与する潜在的な品質に関する問題を特定するための積極的な手段を提供することができる。「製造および品質システムの問題」は、患者の転帰を通じてのみ確認される「製品の不適合（product non-conformance）」または「製品品質に関する問題（product quality issues）」として顕在化することがある。このようにして、安全性データは製造データと関連し、品質変動に根ざした有害事象のパターンを特定することができる。品質データは、安全性シグナル評価における根本原因を知らせることができる。例えば、溶出性の規格外結果は、治療効果の欠如として顕在化することがある。

## 5.3 製造および品質システムの問題の用語選択事例

本章のシナリオは、製造および品質システムの問題のみに焦点を当てている。これらの製造および品質システムの問題の影響を受けた製品を使用した場合に生じ得る患者への影響は、本章のコーディングガイダンスの適用外である。

### 5.3.1 製造施設および装置の問題

これらの例示には、医薬品の製造に使用される物理的環境、ユーティリティ（utility）および装置に関連する情報を分類付ける用語が含まれる。

| シナリオ                                                                                                                                                                              | LLT                   | コメント                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 複数の製品で共用されている製剤タンクが洗浄され、次の製品に向けて準備された。以前の 4 バッチは、規定の洗浄確認試験が未実施だったことが監査中に発覚した。次の 5 番目のバッチで実施された洗浄確認試験において、製造試験室の分析担当者（lab analyst）は、タンクから採取されたサンプルのうちの 1 つが薬物残留の許容限度を超えていることを指摘した。 | 製造装置の清掃の問題<br>製品汚染の疑い | 複数の製品で製剤タンクを共用している場合には、LLT「製品汚染の疑い」を追加選択すべきである。LLT「製造原材料等の汚染」は、検査結果が確認された場合は追加してもよい。 |

| シナリオ                                                                                                          | LLT                             | コメント                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 無菌充填ラインの充填スペースへの給気用高性能エアフィルター (HEPA) の 6 ヶ月毎の定期的な再適格性確認 (requalification) において、8 つの HEPA フィルターは、効率要件に適合しなかった。 | 製造装置の高性能エアフィルターの問題              | このシナリオで、LLT「製造装置のフィルターの問題」を用いることができるが、LLT「製造装置の高性能エアフィルターの問題」の方がより具体的である。 |
| バイオリアクターのインペラ動作は、バルク培養の段階で停止した。市販製品への影響評価は保留されている。                                                            | 製造装置の問題                         | 調査により、市販製品の検査サンプルでかびが確認された場合は、LLT「製品のかび汚染」を選択することが妥当である。                  |
| グレード A/B 区域でかびが検出された。拡大調査では、市販製品が影響を受ける可能性のある施設区域でもかびが検出された。                                                  | 製造施設の問題<br>製品汚染の疑い              | 調査により、市販製品の検査サンプルでかびが確認された場合は、LLT「製品のかび汚染」を選択することが妥当である。                  |
| バイオリアクターの定期的なメンテナンス中に、インペラの向きが逆になっていることが判明した。根本原因を特定し、記録がある前回のメンテナンス以降に製造された原材料に対する潜在的な影響を評価するための調査が開始された。    | 製造装置の問題                         |                                                                           |
| 細胞培養施設内の HEPA フィルターから微生物汚染が確認され、ウイルス性ワクチン製造工程が汚染されるおそれがあることが判明した。                                             | 製造施設の高性能エアフィルターの問題              |                                                                           |
| バイオリアクターの温度センサーに機能不良を生じたため、モノクローナル抗体生産の発酵条件が最適とは云えない状態となった。                                                   | 製造工程管理手順の温度の問題                  | 多くの生物学的製剤は、製造工程における厳密な温度管理を必要としており、これが細胞増殖や蛋白質の収量に影響を及ぼす。                 |
| 無菌生物学的製剤のバッチ出荷のための環境モニタリングにおいて、無菌充填ラインのグレード A 重要区域に設置された落下測定培地のコロニー数は 1 コロニー形成単位 (CFU) であった。                  | 製造工程管理手順の環境モニタリングの問題            |                                                                           |
| ワクチンの無菌充填ラインの定期的な再適格性確認において異常が検出された。気流が逆転し、汚染のリスクが生じたことが判明した。                                                 | 製造工程管理手順の無菌操作の問題<br>製造設備の適格性の問題 |                                                                           |

### 5.3.2 製造試験室管理の問題

これらの例示には、試験室管理、規格外 (OOS) の製品特性および検査問題に関連する情報を分類するための用語が含まれる。OOS の結果には、医薬品申請書、ドラッグマスターファイル

(DMF)や公定書において製造業者が設定した規格または判定基準(acceptance criteria)の範囲外にあるすべての試験結果が含まれる。また、判定基準に適合しない安定性試験結果も含まれる。

| シナリオ                                                                                                                                                                                                                                                                                       | LLT                             | コメント |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|
| 製造試験室の分析試験は、試験結果を生成するソフトウェアのアルゴリズムに左右される。データ分析ソフトウェアでは、生データがファイル保存される。生データのファイルが処理されると、データ処理方法も保持され、データ出力には元のファイル名の末尾に連続した文字が追加されたファイル名が付与される。しかし、最初に処理された結果のセットを再処理する必要があるがあっても、元の処理結果の電子ファイルは保存されず、上書きされる。分析ソフトウェアには、再処理された結果の最後のセットのみが保持される。データの完全性は維持されず、流通しているバッチも含めた結果を確認できない可能性がある。 | 製造試験室データ管理の問題                   |      |
| 安定性試験の検体サンプルは、パンデミックの間、現場の人員不足のため、プロトコルに規定された時間間隔で採取されなかった。                                                                                                                                                                                                                                | パンデミックに起因する人材不足による製造試験室の分析試験の問題 |      |
| 出荷後のバッチ記録の監査中に、同定試験に誤りがあることが判明した。                                                                                                                                                                                                                                                          | 製造試験室の分析試験の問題、同定試験実施上の誤り        |      |
| 規制当局への提出書類に要求されるバッチ出荷規格には、ナトリウムの同定試験がある。しかしながら、バッチ出荷記録の審査から、このナトリウム同定試験は未実施であり、製品原料が流通した可能性があることが判明した。                                                                                                                                                                                     | 製造試験室の分析試験の問題、同定試験非実施または記録なし    |      |
| 製品 X のバッチ記録の監査中に、承認された試験方法が実施されていないことが判明した。有効成分の濃度を算出するために使用されたクロマトグラムは手動で積分され、118µg/mL と結果報告された。機器のプリントアウトには、手動での積分について説明が記録されておらず、元の（自動積分された）クロマトグラムの目視検査では手動での積分が必要であることは示されていない。元のクロマトグラムのピーク面積を用いて、当該濃度を計算した分析結果は 190µg/mL であり、許容基準である「120µg/mL 以下 (NMT)」を超えていた。                      | 力価の規格外試験結果<br><br>製造試験室データ管理の問題 |      |

| シナリオ                                                                                                                                                                                                               | LLT                                                    | コメント                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 医薬品モノグラフには、2つの有効成分 A および B の力価が記載されている。バッチ出荷試験の審査から、力価試験は有効成分 A のみで実施され、有効成分 B については未実施であることが判明した。この問題は出荷後に見つかった。                                                                                                  | 製造試験室の分析試験の問題、力価試験非実施または記録なし                           |                                                                    |
| 関連物質の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析において、相対保持時間が 4.5~5.5 分の範囲にあり、積分を阻害するレベルの面積を有するピークが生成された場合は、未知の不純物として報告されず、希釈剤またはプラセボピークとして無視されてきた。これは、流通しているバッチに影響を及ぼす可能性がある。                                                          | 製造試験室の分析試験法の管理の問題<br>製造試験室の分析試験の問題、純度試験実施上の誤り          | このシナリオでは、「製造試験室管理の問題」を使用できるが、LLT「製造試験室の分析試験法の管理の問題」の方がより特異的な用語である。 |
| 製品 Y の長期安定性試験のサンプルは、温度および湿度が制御された条件下で保管された。プロトコルでは、6 ヶ月間隔で試験サンプルを回収し、有効成分および分解生成物のレベルを測定する必要があった。12 ヶ月目のサンプルは、大幅に遅れて回収され試験された。しかし、分解生成物の試験は実施されず、安定性試験のプロトコルの逸脱は記録されていなかった。前回の試験間隔では、分解生成物の結果は規格値の上限に近かったが規格内であった。 | 製造試験室の分析試験の問題、純度試験非実施または記録なし<br>安定性プロトコルからの逸脱が記録されていない |                                                                    |
| 内部監査の結果、バッチ X の管理室温下の安定性試験は、プロトコルで規定されている 9 ヶ月目および 15 ヶ月目のサンプル回収または安定性試験が行われなかったことが明らかになった。                                                                                                                        | 製造試験室の分析試験の問題、安定性試験非実施または記録なし                          |                                                                    |
| 無菌試験用サンプルの採取が、施設の標準手順書通りに実施されていなかった。担当者は、最終製品バイアルの代表サンプルを採取しなかった。採取したサンプル数は所定の方法と一致していたが、そのバッチの最初に充填されたものと採取サンプルの分布には隔たりがあった。採取したすべてのバイアルのサンプルは無菌試験に合格したが、そのサンプルはバッチ全体を代表するものではなかった。これは、通常のバッチ出荷判定手順では発見できなかった。    | 製造試験室の分析試験の問題、無菌試験実施上の誤り                               |                                                                    |

| シナリオ                                                                                                                                             | LLT                               | コメント |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------|
| 医薬品製造受託機関(CMO)の監査において、必要とされる培養期間(14日間)の終了前に、製品リリース試験用の無菌試験培地検体が廃棄されたが、廃棄時に観察された増殖の記録がないことが判明した。                                                  | 製造試験室の分析試験の問題、無菌試験非実施または記録なし      |      |
| 打錠圧縮室における硬度試験のキャリブレーション記録に不整合が認められた。                                                                                                             | 製造試験室管理のキャリブレーションの問題              |      |
| 監査所見によれば、品質管理試験室が、不合格となった医薬品の規格外(OOS)試料を再試験し、規格内の新たな結果を得たことが明らかになった。最初の OOS の結果は無効とされ、根本原因を特定するための大規模調査および科学的に正当な再試験計画なしに、製品はリリース試験に合格したと再分類された。 | 製造試験室管理の問題                        |      |
| 6ヵ月間の加速試験終了時に、既知の製品不純物について規格外の試験結果が認められた。観察された結果は 0.54% で、設定規格限界の 0.50% 以下(NMT)を超えていた。                                                           | 製造安定性試験の化学分析の純度の問題<br>安定性の規格外試験結果 |      |
| 懸濁製剤の安定性試験(18ヵ月間、25°C/60% 相対湿度、水平保存条件)において、製品残留物が容器ボトルネックの周囲に認められた。容器キャップを外すと、キャップ内側のライナーが湿っており、すべての箇所における封緘(seal)が保たれているとは云えなかった。               | 製造安定性試験の容器施栓の問題<br>製品リーク          |      |
| 製造移管文書を遡及的に検討したところ、製品の安定性試験(48ヵ月間)は含量均一性の規格に適合していなかった。                                                                                           | 製造安定性試験の含量均一性の問題                  |      |
| 安定性試験のサンプルから、規格外の浸透圧の結果が得られた。                                                                                                                    | 製造安定性試験の問題<br>浸透圧の規格外試験結果         |      |
| 水分含量の規格は 4.0% 以下(NMT)である。安定性試験のサンプルから、規格外の水分含量 4.1% の結果が得られた。                                                                                    | 製造安定性試験の水分の問題<br>水分の規格外試験結果       |      |
| 薬剤 N の pH 規格は 6.0~7.5 である。ロット X の安定性試験(25°C/60% 相対湿度)の pH は、60ヵ月時点で 8.0 であった。                                                                    | 製造安定性試験の pH の問題<br>pH の規格外試験結果    |      |

| シナリオ                                                                                                                                                           | LLT                                         | コメント                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|
| 長期保存試験において、36ヵ月時点で規格外の測定結果が得られた。測定結果は 89.9% および 90.4% で、平均は 90.2%であった。試験の安定性担保規格 (Shelf-Life Specification) は 92.5～107.5% である。                                 | 製造安定性試験の<br>力価の問題<br>力価の規格外試験結果             |                                    |
| 長期保存試験 (25°C±2°C/ 60%±5% 相対湿度)において、点眼液 1 バッチの保存剤の測定結果が規格の下限 (90.0%) 以下だった。12ヵ月時点では 84.6%という測定結果であった。                                                           | 製造安定性試験の<br>保存剤の問題<br>保存剤の規格外試験結果           |                                    |
| 消費者の苦情調査に関連した眼科用クリーム製剤の保存サンプルの試験において、規格外の定量結果が認められた。サンプル部位別の定量結果は、以下の通りである (規格: 90.0～110.0%)。<br>頭部 (Head): 88.7%、<br>胴部 (Mid): 92.5%、<br>巻き締め部 (Crimp): 96.2% | 定量の規格外試験結果                                  | このシナリオにおける苦情調査は、問題が検出された背景を提供している。 |
| ロット Y について容器完全性試験 (container-closure integrity testing) を実施中、ブリスター包装の 10 サンプルのうち 2 サンプルはどちらも同じ位置からのブリスターセル (cell) 内への染料侵入跡が認められたため、不合格となった。                    | 容器施栓の規格外試験結果<br>製品ブリスター包装の問題                |                                    |
| 顧客からの苦情調査において、一単位用の送達充填量試験の結果が 0.16 mL だった。承認された規格は 0.23～0.42 mL である。                                                                                          | 充填量の規格外試験結果                                 |                                    |
| 凍結乾燥製品キットに含まれる注射用シリンジの滅菌水は、酸化性物質の放出試験に失敗した。根本原因の調査から、流通しているバッチに影響する可能性が明らかになった。                                                                                | 最終製品とともに包装されたコンポーネントの規格外試験結果<br>不純物の規格外試験結果 |                                    |
| 最終製品の類縁物質試験で以下の規格外試験結果が認められた。<br>不純物 C: 0.59% [規格: 0.5% 以下 (NMT) ]                                                                                             | 不純物の規格外試験結果                                 |                                    |
| 査察指摘事項を受けて実施されたリリース試験サンプルの反復検査で、注射液 20 サンプル中の 4 サンプルで沈殿物が形成され、バイアルの底に沈殿していた。外観規格は「無色澄明の液」である。                                                                  | 沈殿物の規格外試験結果                                 |                                    |

| シナリオ                                                                                                                                                               | LLT                          | コメント                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 2 ロットの点眼液が保存剤の含量試験に適合としていなかった。保存剤の規格範囲は 0.28～0.48%であり、当該ロットの結果は以下の通りであった。<br>ロット X: 0.23%<br>ロット Y: 0.26%<br>調査の結果、流通しているバッチに影響することが判明した。                          | 保存剤の規格外試験結果                  |                                                                                |
| 緩衝液について規格外の導電率試験結果が記録された。標準業務手順書によると、緩衝液の導電率試験は 14 日毎に実施される。                                                                                                       | 規格外試験結果                      | 完全に一致する用語がない場合は、最も近い既存用語でコーディングし、用語の追加変更を要請する。<br>(MedDRA ウェブサイトの CR 要請ページを参照) |
| 継続的工程確認 (continued process verification) において、二層錠剤バッチの第 2 層に含まれる有効成分の傾向外試験結果が判明した。調査では、このパターンは追加バッチでも確認され、第 1 層の大きな重量変動 (high weight variability) が根本原因であることが判明した。 | 定量の傾向外試験結果<br>製品製造工程管理の問題    |                                                                                |
| 錠剤の長期安定性溶出試験の結果、ステージ 1 およびステージ 2 では不合格であったが、ステージ 3 では 12 ヶ月および 18 ヶ月時点で合格した。                                                                                       | 溶出の傾向外試験結果<br>安定性の傾向外試験結果    |                                                                                |
| 細胞カウンターおよび分析機器の定期的なキャリブレーションを行った結果、不正確さが認められた。細胞培養の収率や最終製品の出荷規格への適合に対する影響は認められなかった。                                                                                | 製造試験室管理のキャリブレーションの問題         |                                                                                |
| 遺伝子治療用ウイルスベクターの安定性試験の結果、予想を上回る速さでの力価低下が判明した。                                                                                                                       | 製造安定性試験の力価の問題                | 遺伝子治療はウイルスベクターの完全性に依存しており、力価の低下は治療効果に影響を及ぼす可能性がある。                             |
| チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞由来のモノクローナル抗体製剤の無菌試験は、検体の取り扱いが不適切であったために実施されなかった。これによる出荷済および市販製品に及ぼす影響調査は保留されている。                                                             | 製造試験室の分析試験の問題、無菌試験非実施または記録なし |                                                                                |

| シナリオ                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LLT                                                             | コメント                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 無菌モノクローナル抗体製品の無菌試験検体において、規格外（OOS）の結果が得られた。調査の結果、製造試験室の過誤（error）は認められず、製造業者は当該バッチから再度、検体を採取して再試験を行うことを決定した。                                                                                                                                                                               | 規格外試験の問題<br>汚染の規格外試験<br>結果                                      | これは、検査上の問題（OOS 手順が不適切であり、再度の検体採取を許容）であり、汚染の問題でもある。 |
| 夏季休暇中、製造試験室員（lab staff）の都合により、マイコプラズマの細胞培養におけるポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査は毎週ではなく、隔週で実施された。                                                                                                                                                                                                         | 製造工程管理手順<br>実施上の誤り                                              |                                                    |
| 企業は、承認されていない試験施設である開発業務受託機関（CRO）に委託し、未検証の宿主細胞由来蛋白質およびオリゴ糖（NP-HPLC）試験法を用いて試験された原薬ロットを使用して製造された医薬品ロットを流通させた。                                                                                                                                                                               | 製造試験室の<br>分析試験の問題<br><br>外部委託製造の<br>管理の問題                       |                                                    |
| ウイルス汚染の有無を評価し、セルバンク材料の安全使用性を保証するためにセルバンクで実施されている蛍光増幅法を用いた逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（F-PBRT）検査は、調査の結果、非定型的な結果が出る傾向が確認された。適格性確認プロトコールおよび適格性確認データの照査から、サイクル閾値（Ct 値）のカットオフ値の妥当性基準の定義付けが十分ではないこと、および/または（and/or）適格性確認パッケージのデータによる裏付けがないことが判明した。その結果、対照データの分析および解釈における分析担当者（lab analyst）に基づくばらつきが生じる一因となった。 | 製造試験室の分析<br>試験の問題、安全性<br>試験実施上の誤り<br><br>セルバンクのウイルス<br>安全性評価の問題 |                                                    |
| 予想外な結果の検討により、安定性試験の試験方法は、ワーキングセルバンクの継代数が 3 回以降の細胞増殖を適切に評価できるように最適化されていなかったことが判明した。データによると、細胞培養をスピナーフラスコに移した後、継代数 4 および 5 回において増殖率が低下したことが示されている。                                                                                                                                         | セルバンクの特性<br>評価の問題、安定性<br><br>製造試験室の分析試験<br>法の管理の問題              |                                                    |

| シナリオ                                                                                           | LLT                                           | コメント |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------|
| マスターセルバンク（MCB）およびワーキングセルバンク（WCB）の試験を遡及的に検討した結果、MCBのマイコプラズマ試験および無菌試験に使用する培地について、2つの軽微な変更が確認された。 | 製造試験室の分析<br>試験の問題<br><br>セルバンクの特性<br>評価の問題、純度 |      |

### 5.3.3 製造原材料等の問題

これらの例示は、原薬、原材料、添加剤、資材（components）、容器および施栓系などの受け入れ原材料に関連する情報を分類付ける用語が含まれる。

| シナリオ                                                                                                                                            | LLT                  | コメント                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|
| 原薬の合成に使用された出発物質は、製造バッチ用に出荷する前に、登録された滴定法に従った定量試験を実施しなかった。                                                                                        | 製造原材料等試験の逸脱          |                                                  |
| ふるい分け工程で原薬（API）中に微粒子状の異物が認められたが適切な影響評価を実施されずに医薬品製造が進められた。                                                                                       | 製造原薬の汚染              |                                                  |
| 調剤中に、ポリエチレングリコール400液のドラム缶の底に植物材料と一致する6個の繊維状粒子が観察された。市場に出荷された最終製品への影響調査は保留されている。                                                                 | 製造賦形剤の汚染             |                                                  |
| 監査の結果、2つの最終ロットは、規格不適の添加剤ロットからの材料を用いて誤って製剤化されたことが判明した。この添加剤は、バークホルデリア・セパシア陽性のために規格不適とされた。影響を受ける可能性がある（そして出荷された）バッチによる保存サンプルの試験から、この微生物の存在が確認された。 | 製造賦形剤の汚染<br>製品の微生物汚染 |                                                  |
| 原料供給者（supplier）の監査において、原薬（API）の精製に用いた樹脂の受入検査から、規格の上限を超える濃度の残留溶媒による汚染が判明した。このことは原薬製造業者には報告されておらず、当該バッチは出荷されていた。その後の調査で、原薬の検査では溶媒は規格範囲内であった。      | 製造原材料等の汚染            | 最終製品に溶媒が存在する証拠がある場合には、LLT「残留溶媒の規格外試験結果」を選択してもよい。 |

| シナリオ                                                                                                                                         | LLT                              | コメント                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 整形外科用インプラントの抗生物質コーティングに用いるポリ乳酸（PDLLA）の供給者監査において、空の原料ドラム缶と充填された原料ドラム缶の両方から光沢のある粒子が検出された。供給者が実施した追跡調査により、流通した複数の最終製品バッチに影響する全身に及ぶ汚染問題が明らかになった。 | 製造原料の汚染                          |                                                                      |
| バイアル栓の受入材料検査において、栓が黄色であることを要求する部品表および各仕様書とは異なり、栓が紫色であることが判明した。影響を受ける可能性がある、流通している他の最終製品バッチの再検査においても、使われている栓の色が正しくないことが明らかになった。               | 原料容器施栓の<br>受入規格逸脱<br><br>製品密閉の問題 |                                                                      |
| 供給者から受領したボトルは、ボトル口のネジ山に過度な材料フラッシュ（flash）があることが判明した。このボトルは、欠陥が見つかる前に市販されているバッチに使用された可能性がある。調査は保留されている。                                        | 原料納入容器の欠陥                        |                                                                      |
| 一次包装材料の供給者から連絡があった。この供給者から過去 9 ヶ月間に納入された容器は、現在の包装仕様とは異なる材料を使用して製造されていた。                                                                      | 原料容器の受入規格<br>逸脱                  | 製品への具体的な影響に関する追加情報（例、安定性や適合性）が入手可能な場合は、それらの詳細を記述するために追加の LLT を選択できる。 |
| 原薬（API）製造業者が、承認されていない施設からの原薬が医薬品製造業者に出荷されたことを当該企業に通知した。この原薬は出荷規格に適合していることが確認され、流通製品の製造に使用された。                                                | 製造原薬の問題                          |                                                                      |
| 薬物送達デバイスの組み立て中に針ハブが割れるという供給者の苦情に関連した調査が実施され、この品質不良の影響を受けた針ハブは 12 バッチあることが判明した。12 バッチ中、3 バッチが流通製品の製造に使用された。                                   | 製造コンポーネント<br>の問題                 |                                                                      |
| 賦形剤の供給者は、誤ったグレードの賦形剤が流通している医薬品の製造に提供されたことを品質保証部門に通知した。                                                                                       | 製造賦形剤の問題                         |                                                                      |

| シナリオ                                                                                                                                                                                  | LLT                               | コメント                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 細胞培養培地中に未同定の不純物が存在した。このことは製品が流通するまで明らかにされなかった。                                                                                                                                        | 製造原材料等の不純物                        | 最終製品の品質に影響があるという証拠がある場合は、その品質問題に対して最も具体的な LLT を追加してもよい。 |
| 流通製品バッチの製造に使用された原薬の粒子径分布が不適合であった原因は、原材料における供給者の工程の逸脱であった。                                                                                                                             | 製造原料の問題<br>製造原薬の問題                |                                                         |
| ポリソルベート賦形剤のバッチが環境に曝露された結果、過酸化物の不純物が過剰に生成され、組み換え蛋白質に凝集が生じた。                                                                                                                            | 製造賦形剤の汚染                          | 過酸化物は生物学的製剤を分解し、安定性および力価低下を引き起こす可能性がある。                 |
| ワクチン製造に使用される単回使用バイオリアクターバッグのロットは、調査の結果、プラスチック素材から検出される溶出物が増加していることが判明した。                                                                                                              | 製造用資材の溶出物の問題                      |                                                         |
| ワクチン製造に使用される特定病原体不在（SPF）の鶏卵供給者に対する現地監査（On-site audit）は、供給者の適格性確認プロセスの一環であるが実施されていなかった。                                                                                                | 非適格な供給者からの原料の使用<br>外部の原材料供給の監視の問題 |                                                         |
| 低バイオーバーデンの組み換え蛋白質原薬（API）の一次包装として使用される、滅菌済み（ready-to-use）の単回使用バッグについて、リスクに基づく適切な間隔での滅菌試験が実施されていなかった。                                                                                   | 製造原材料等試験の逸脱                       |                                                         |
| 納品された CHO 培地を確認したところ、血清が含まれており、マイコプラズマに汚染されていたことが判明した。                                                                                                                                | 製造原料の汚染                           |                                                         |
| 会社は、製品の「3.2.A.2 外来性物質の安全性評価」の項に、選択的抗生物質（SA）が記載されていない根拠について、当該製品は動物由来（AO）原料を含まないからと判断していた。しかしながら、最近になって、SA の製造に使用される発酵培地に AO 成分が含まれており、原薬製造に使用された SA の一部のロットには直接ではないが AO が含まれることが判明した。 | 製造原料の問題                           |                                                         |

| シナリオ                                                                                                                                                                                                                                                        | LLT                              | コメント |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------|
| 会社が供給者から受領した原産地証明書によれば、本剤の生物学的製剤承認申請書（BLA）には、「接種、発酵および回収の各工程において、ヒトまたは動物由来の原料は使用されていない。」と記載されている。同社は、医薬品製造受託機関（CMO）から、バイオプロセス用発酵原料中の L-システインは、供給者の証明書にもかかわらず、アヒルの羽毛由来であるという最新情報を入手した。このバイオプロセス用発酵原料は、原薬製造におけるシードトレインの開始用接種培地に使用され、さらにワーキングセルバンクの確立に使用されている。 | 製造時の細胞培養<br>管理の問題<br><br>製造原料の問題 |      |
| 現在流通している市販最終製品には、原薬の製造中に安定性試験で溶液の外観規格が規格外（OOS）の結果となった塩酸（HCl）バッチの原料が使用された。                                                                                                                                                                                   | 製造原料の問題                          |      |
| 最初のセルバンクの適格性確認において、同定試験が実施された結果、当該細胞株について以前に確立されていた適切なバイオマーカーが得られなかった。                                                                                                                                                                                      | セルバンクの特性評価<br>の問題、同一性            |      |

### 5.3.4 生産製造の問題

これらの例示には、製品の製造を管理する活動(工程内サンプリングや試験、工程バリデーションを含む)の失敗に関連する情報を分類するための用語を特徴としている。また、承認された製造手順を確立、遵守および／または文書化する際の失敗を表す用語も含む。

| シナリオ                                                                                                                      | LLT                | コメント |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
| 無菌操作の適合性モニタリングにおいて、無菌製造の従業員の中には、無菌操作オペレーターの動きの速さ、鉗子の取り扱い、およびガウン着用要件への適合などの無菌操作技術を遵守していない者がいたことが観察された。流通しているバッチの調査は進行中である。 | 製品製造時の不適切な<br>無菌操作 |      |
| バッチ記録の審査において、軟膏バッチ番号 X の処方および混合中に、軟膏ホモジナイザーが許容される最高温度を超えたことが指摘された。その後の調査で、他の流通しているバッチの特定に失敗したことが判明した。                     | 製造工程管理手順<br>実施上の誤り |      |

| シナリオ                                                                                                                                                                         | LLT                      | コメント |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|
| 顧客監査で実施された注射剤 X のバッチ記録の審査において、フィルター組立て時の無菌重要区域（aseptic core）に配置されているオペレーターの人数が、手順で許容される人数よりも多く、それは培地充填時にシミュレーションされていたことが判明した。                                                | 製造工程管理手順の<br>無菌操作の問題     |      |
| 環境モニタリング培地プレートの結果はコロニー形成単位（CFU）規格に合格したものとして誤って記録されたが、実際の結果は規格外であった。流通しているバッチへの影響は調査中である。                                                                                     | 製造工程管理手順の<br>環境モニタリングの問題 |      |
| キャリブレーション技術者が、オートクレーブの圧力センサーの校正期限が過ぎていることを発見した。このオートクレーブは、製造装置の部品を滅菌するために用いられているが、校正の結果、合格基準に適合していなかった。これは、最後に校正測定に合格してから今までの間に欠陥のある機器が使用されていたことを示している。その影響を評価するための調査が開始された。 | 製造工程管理手順の<br>装置校正の問題     |      |
| 培地充填作業中に複数の混濁したバイアルが発見された。微生物および侵入経路の同定が進行中である。                                                                                                                              | 培地充填の問題                  |      |
| バッチ流通後に、ワクチン培養器内の温度が 31.5 時間にわたって最高温度範囲を超えたことが確認された。                                                                                                                         | 製造工程管理手順の<br>温度の問題       |      |
| 流通しているバッチの滅菌器負荷設定手順（load configuration procedure）は、検証された工程指示書に記載されたとおりには実施されなかった。                                                                                            | 製造工程管理手順<br>非実施          |      |
| 経口懸濁液の混合工程中に発生した停電によりミキサーが停止した。2 時間にわたって電源が復旧せず、懸濁物質が混合タンクの底に沈殿した。原料は流通しているバッチで使用された。                                                                                        | 生産製造の問題                  |      |
| パンデミックの制限が緩和されるまで、3 つの施設での生産は停止される。                                                                                                                                          | パンデミックによる<br>生産製造の一時中止   |      |

| シナリオ                                                                                                      | LLT                                      | コメント |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------|
| バイオリアクターの溶存酸素（DO）センサーがプロセス制御ソフトウェアと互換性のない最新バージョンに交換されていた。これはシステム監査において判明した。流通している製品への影響を評価するための調査が開始された。  | 製品製造工程管理の問題                              |      |
| 製造業者は、エンドトキシンについて規格外（OOS）の結果を入手後、これは充填工程に起因すると判断し、エンドトキシンを除去することによって組み換え蛋白質原薬（API）のバッチを再処理することを決定した。      | 製品製造時の不適切な無菌操作<br><br>製品のエンドトキシン汚染       |      |
| 無菌医薬品の製造業者は、定期的なメンテナンスにおいて、無菌充填ラインの HEPA フィルターが完全性試験に不合格となったことを確認した。                                      | 製造装置の高性能エアフィルターの問題                       |      |
| 生物学的活性物質の製造工程の一部である下流の精製クロマトグラフィースキッドのソフトウェア設計によって、廃棄物出口が製品収集タンクに接続されていたことが判明した。                          | 製造工程管理手順の問題<br><br>コンピュータ化システムバリデーションの問題 |      |
| ワーキングセルバンク（WCB）調整におけるバイオリアクター工程で 사용되는選択試薬の濃度にかかわる不一致に伴う生物学的製剤の逸脱事例。当該事例の対象には、WCB から製造され、市場に流通している製品が含まれる。 | セルバンク製造の問題                               |      |
| 最終製品の包装に誤った色のフリップオフキャップが使用されていた。当該製品ロットは、製造バッチ記録に記載されている灰色のキャップではなく、青色のキャップで包装されていた。                      | 製造時の誤ったコンポーネントの使用<br><br>製品密閉の問題         |      |
| 調査の結果、無菌充填された製品の無菌ろ過操作前に必須のバイオバーデン試験が未実施であったことが判明した。                                                      | 製造工程管理手順の無菌操作の問題                         |      |

### 5.3.5 製品流通および保管の問題

これらの例示には、製造品質管理工程の問題（manufacturing quality control procedures governing issue）および製品の包装、保管、出荷および流通の管理に関連する情報を分類付ける用語が含まれる。

| シナリオ                                                                             | LLT                   | コメント                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ある地域での使用が新規承認されたワクチンが、その承認前に別の地域で販売されていた。                                        | 流通への不適切な製品出荷          |                                                                                                                                                                                             |
| 原料は、プロセス逸脱の品質審査で隔離保管されていた。原材料管理システムへの誤入力により、製品の市場流通を許した。                         | 品質管理ユニットの出荷判定前の製品流通   | 隔離保管の理由が提供されていた場合は、LLT「必須試験実施前の製品流通」のような、より具体的なLLTを選択してもよい。                                                                                                                                 |
| 最終製品の規格として要求されるバイオバーデン検査を未実施の最終製品ロットが、商品流通用に出荷された。                               | 必須試験実施前の製品流通          |                                                                                                                                                                                             |
| より大きなバッチサイズにスケールアップするためのバリデーション報告書が完成する前に、最終製品ロットが誤って市場に出荷されたことが判明した。            | プロセスバリデーション前の製品流通     |                                                                                                                                                                                             |
| いくつかの製品の出荷追跡によって、輸送中の原料が誤った製造施設で発見されるまでの15日間、輸送中に原料が紛失したことが明らかとなった。影響調査は保留されている。 | 製造製品出荷の問題             |                                                                                                                                                                                             |
| 出荷されたロットは、企業サイトでラベルに記載された保管方法以外の温度に曝される可能性があった。                                  | 製品温度逸脱の問題             | 選択されたLLT-PT「製品温度逸脱の問題」は、HLGT「製品品質、供給、流通、製造および品質システムの問題」にリンクしており、製造および供給段階における保管温度の問題に特異的である。もう一つの用語、LLT「製品温度逸脱過誤」-PT「製品保管過誤」は、HLGT「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題」にリンクしており、投薬使用プロセスにおける保管温度過誤に特異的である。 |
| 製品流通履歴の審査において、在庫管理システムに入力された2年の有効期限を超えた1ロットが流通したことが判明した。                         | 製品流通時の問題<br>製品使用期限の問題 |                                                                                                                                                                                             |
| 通関手続き待ちの製品のために出荷が遅れ、安定性への懸念が生じている。                                               | 製品出荷遅延                |                                                                                                                                                                                             |

| シナリオ                                                                                                                                                             | LLT                     | コメント |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------|
| オートインジェクターの部品組立工程は、部品供給者から販売承認保持者 (market authorization holder) の充填サイトに移管された。同等性を実証するためにバリデーション試験が実施されたが、バリデーション用サンプルの試験終了前に最終製品が卸売客 (wholesale customer) に流通した。 | プロセスバリデーション<br>前の製品流通   |      |
| ワクチン製品が、製造施設の屋外で不注意により一晩放置された。                                                                                                                                   | 製造製品保管の問題               |      |
| 2～8°C で保管する必要があるコールドチェーン製品は、翌日配送サービスを利用して出荷する必要がある。製品は、承認された翌日配達サービスを使用して出荷されておらず、過度な高温に晒された。その結果、製品の品質と安全性が損なわれた可能性がある。                                         | 製品温度逸脱の問題<br>製造製品出荷の問題  |      |
| 経口懸濁液 5 バッチが、品質管理ユニットによるバッチ出荷の前に顧客に出荷された。調査の結果、根本原因は倉庫での人為ミスであることが判明した。                                                                                          | 品質管理ユニットの<br>出荷判定前の製品流通 |      |

### 5.3.6 品質システムの問題

これらの例示には、品質システムの問題に関連する情報を分類するための用語および管理とコンプライアンスの体制を可能にし促進する枠組みが含まれる。

| シナリオ                                                                                                                                                                            | LLT                            | コメント |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------|
| 規格外（OOS）の検査結果を受けて、製造試験室での調査が実施されたが、検査に関連する根本原因は特定できなかった。その後、拡大調査のプロセスが開始された。再試験プロトコルを確立することなく、拡大調査の枠組みの中で再検査が実施された。                                                             | 規格外試験結果の<br>不適切な管理             |      |
| 品質管理担当者は、規格外（OOS）の検査結果を報告した。所定の手順に従って、製造試験室での調査が開始され、希釈ミスが根本原因であるという仮説が立てられた。再検査の実施が決定され、その結果は規格内であった。根本原因の仮説の立証または否定するための検査や仮説の根本原因を確認または否定するための詳細調査を実施することなく、当初の OOS は無効とされた。 | 適切な理論的根拠<br>のない規格外試験結果の<br>無効化 |      |

| シナリオ                                                                                  | LLT                 | コメント |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|
| 規格外（OOS）の検査結果を受けて、再検査を実施した。その新しい結果が採用され、当初の結果は適切な調査なしに無効とされた。                         | 調査されなかった規格外試験結果の無効化 |      |
| 無菌注射製剤バイアル中の粒子状物質に関する出荷試験の結果は規格外であった。当該バッチは、根本原因を解明するための調査（例：製品の安定性、製造工程）を実施せずに廃棄された。 | 調査されなかった規格外試験結果     |      |
| 錠剤製剤の顆粒乾燥温度は、承認された温度の範囲内と記載されていた。しかし、これは運転中の乾燥装置で記録された実際の状況を反映したものではなかった。             | 不適切なバッチ製造記録         |      |
| 緩衝液の調整作業中、規定された間隔で pH 測定値を記録していなかった。                                                  | 不完全なバッチ製造記録         |      |
| 顧客からの製品品質に関する苦情を調査したところ、検討できるバッチ記録がないことが判明した。                                         | バッチ製造記録の欠落          |      |