

医薬品を分析する人に知っていて欲しい知識  
期待 & プライド

# 脇坂 盛雄

1979年エーザイ川島工場検査部(品質管理部)に入社

品質管理部(9年間)→研修部(2)→人材企画室(2)

→生産推進部企画室(0.5) (採用、研修、人事)

→品質政策部(5.5)→仕入品管理室(1)

→美里工場品質保証部(1)→品質企画部(2)

→品質薬事部(2)→品質保証部(8.5)

2006年より品質保証責任者(2005年は副)

→日本リージョナルクオリティ統括部(1)⇒2013年9月末退職

品証(21年) 品管/品証(30年) 治験薬QA(8年)

添付文書以外の表示資材の校閲決裁(10年以上)

軽微変更/一変申請の判断/提出書をQAで担当

現在 5社コンサルティング セミナー & 講演

執筆(じほう社、セミナー会社の雑誌)通信講座 など

# 医薬品分析する人に知っていて欲しい知識

## 1) 分析の原理・原則

- ・有機化学 & 物理化学の知識
- ・試験装置の機構

## 2) 標準品について

## 3) 日本薬局方

## 4) GMPのQCの要求事項 (医薬品製造所のタイムリーな指摘事項)

- ・OOS/OOT
- ・データインテグリティ

## 5) 統計・確率

## 6) 試験方法の承認書齟齬 (当局が何を齟齬と指摘してるか)

上記の知識 & プライド/興味を持って欲しい

インド独立の父 ガンジーの言葉

「自ら誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪うことは<sup>3</sup>できない」

# 製造販売業の品質トラブルと課題 製造販売承認書との齟齬&GMP問題

熊本県	化血研	審査管理課が査察	処分&改善命令	回収無し
和歌山県	山本化学工業	県/PMDA 製販査察	処分&改善命令	回収無し
愛知県	松浦薬業	県 製販査察	処分&改善命令	
福井県	小林化工	県 製販査察	処分&改善命令	
富山県	日医工	県/PMDA? 製販査察	処分	
富山県	北日本製薬	県 査察	処分&改善命令	
富山県	廣貫堂	県 製販査察	県調査中	
富山県	富士製薬工業	県 査察	改善命令	
富山県	中新薬業	県 査察	処分&改善命令	
京都府	岡見化学工業	県 査察	処分&改善命令	
徳島県	長生堂製薬	県/PMDA? 製販査察	処分&改善命令	
愛媛県	松田製薬	県 査察	処分&改善命令	
滋賀県	日新製薬	県 製販査察	処分&改善命令	
兵庫県(大阪&鳥取)	共和薬品工業	県 査察	処分&改善命令	

⇒しかし、問題を発見できなかった。

- ・会社が不正を指示or黙認(利益優先)
- ・作業者がSOP違反&記録偽造

(悪いことをしているとの認識をしていない/先輩の指示に従う)



21年度の回収報告は942件で、内訳は**医薬品496件、医薬部外品18件、医療機器351件、再生医療等製品0件**など。医薬品をクラス別で見ると、クラスIが251件、クラスIIが218件、クラスIIIが27件だった。

医薬品は19年度まで200件未満で推移。20年度は341件と急増し、21年度はそれをさらに150件以上上回った。厚労省は部会で「21年度は20年度に続いて医薬品回収件数が増えているが、後発医薬品メーカーを中心に不祥事があり、各社で自主点検の結果、自主回収が続いた」「新型コロナウイルス感染症の流行により、ロットを構成しない血液製剤の回収が増加したことも影響したと考えられる」と説明した。

21年度のクラスI回収は前年度の76件から大きく増えた。回収理由は「献血後に病原体による感染が確認されたとの連絡があった献血者について調査したところ、採血された血液を原料とした輸血用血液製剤が未使用であったことから、医療機関より当該血液製剤を引き取り、回収を行った」との内容が155件で最も多かった。

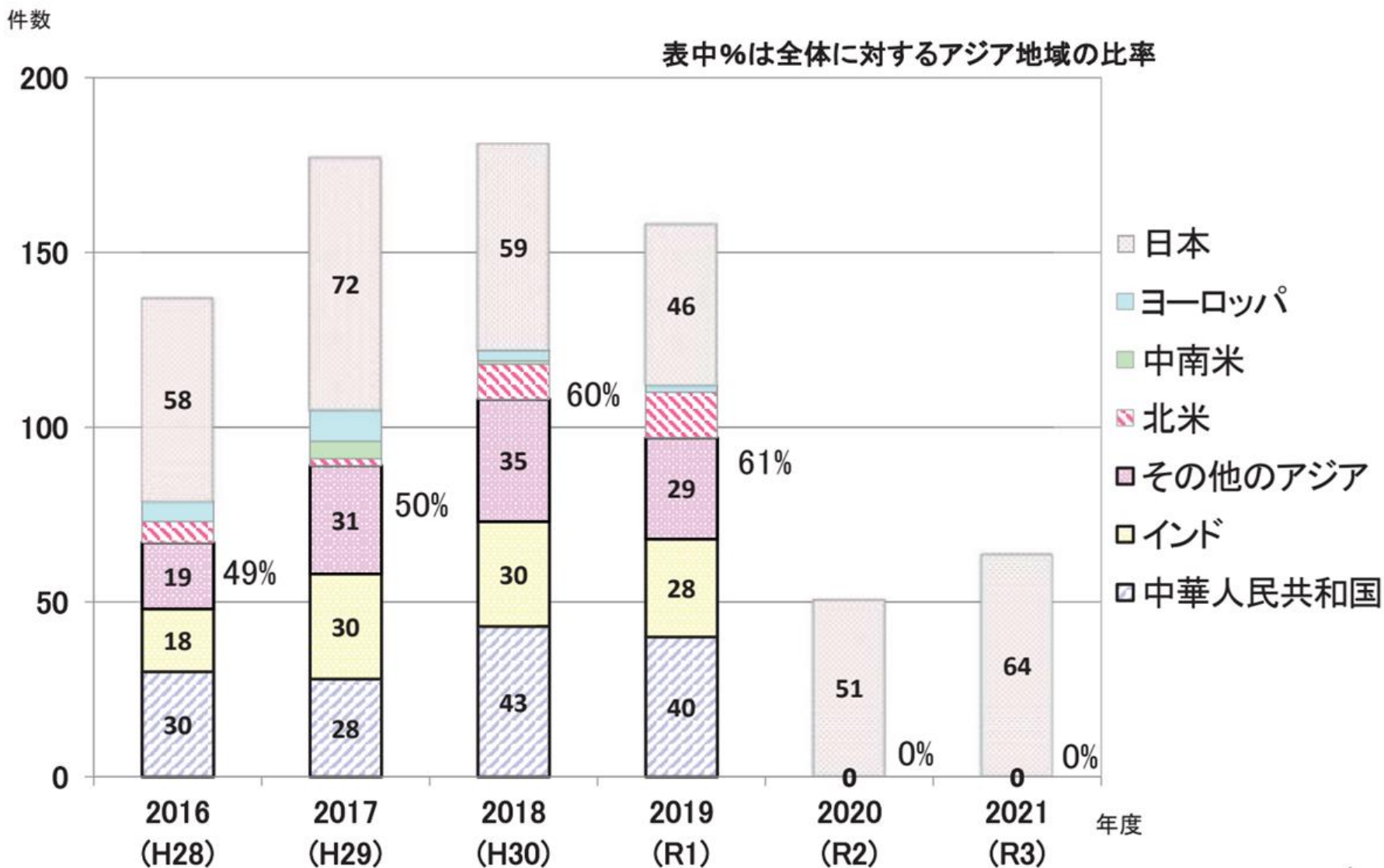
# 1. 回収件数年次推移

	平成 21 年度	平成 22 年度	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	令和 元 年度	令和 2 年度	令和 3 年度
医薬品	183	146	166	129	150	103	122	126	129	150	160	341	496
医薬 部外品	19	11	19	8	21	17	9	14	17	13	17	14	18
化粧品	83	91	75	74	75	81	74	87	80	86	73	66	77
医療 機器	373	396	408	386	405	365	452	406	398	411	451	367	351
再生医療 等製品(*)						0	1	0	0	0	0	1	0
計	658	644	668	597	651	566	658	633	624	660	701	789	942

(\*) 平成26年11月25日の医薬品医療機器法施行後の回収件数

# GMP調査/実地調査件数（国内・海外）

## 地域別年次推移(2016年-2021年度)



# 一斉無通告立入検査

## 【概要】

- 実施時期：令和3年7月1日～13日 ※一部都道府県は当該期間以外に実施
- 対象施設：46施設（うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所等14施設。）  
※沖縄県を除く各都道府県にて後発医薬品製造所を中心に各1カ所を選定して実施

## 【結果】

- ・ 医薬品医療機器等法違反：1施設（一般用医薬品製造所）
- ・ GMP省令における中程度の不備：9施設 ※右図参照  
（重点確認項目）

確認事項	指摘件数※
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件

※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

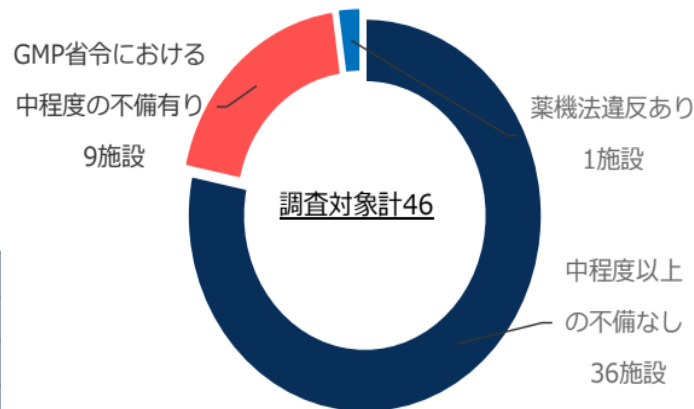


図 違反等が確認された施設数



調査結果及び各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化を進める。

# 中程度以上の指摘事項の推移（2019～2021年）

	2019	2020	2021
1	DI関連	試験記録、試験手順	逸脱処理
2	バリデーション	逸脱処理	無菌性保証
	変更管理	バリデーション	
3	洗浄・洗浄バリデーション	製造指図記録、手順	バリデーション
	試験記録、試験手順		試験室異常、 OOS、OOT処理
	製品の汚染・混同防止		DI関連
4	原材料・中間体の管理	無菌性保証	
	製造指図記録、手順	試験室異常、 OOS、OOT処理	
	文書管理	文書管理	
5	組織管理、品質マネジメント	洗浄・洗浄バリデーション	
	無菌性保証	安定性モニタリング	

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計

# 軽度の指摘事項の推移 (2019～2021年)

	2019	2020	2021
1	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順	製造指図記録、手順
2	施設、設備機器の管理	原材料・中間体の管理	原材料・中間体の管理
	衛生管理、ユーティリティ		
3	原材料・中間体の管理	施設、設備機器の管理	施設、設備機器の管理
4	洗浄・洗浄バリデーション	DI関連	文書管理
5	サンプリング、サンプル管理	試験記録、試験手順	試験記録、試験手順
6	試験記録、試験手順	サンプリング、サンプル管理	衛生管理、ユーティリティ
			逸脱処理
7	バリデーション	逸脱処理	DI関連
8	DI関連	製品の汚染・混同防止	バリデーション
	文書管理		
9	製品の汚染・混同防止	文書管理	サンプリング、サンプル管理
10	製品品質の照査	衛生管理、ユーティリティ	供給業者管理
		バリデーション	試験室異常、 OOS、OOT処理

※1年間(1月～12月)に実施した実地調査における指摘事項を集計



# 主なGMP違反の内容

主な違反の種類	違反事例
承認書・MFの製造方法・成分分量と異なる製品の製造	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書に記載のない原薬の追加投入</li> <li>承認書に記載のない添加剤の使用</li> </ul>
虚偽の製造指図記録等の作成	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書と異なる量の添加剤を使用しているにもかかわらず、製造指図記録には承認書どおりの分量を記録</li> </ul>
不適切な試験の実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書に記載された一部試験項目の未実施</li> <li>承認書と異なる方法(試験原理・試験器具等)による試験の実施</li> <li>規格逸脱時、正当な根拠なく再試験の結果を採用</li> </ul>
変更時の変更管理、バリデーションの未実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>必要な承認事項変更手続きを経ずに製造に使用する添加物の量を増減</li> <li>スケールアップ時に規格逸脱が生じ、必要な変更手続きやバリデーションによる検証を行わないまま、製造方法を変更</li> </ul>
逸脱内容の記録及び製品品質への影響評価の未実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書・手順書と異なる製造を行っていることに関する逸脱処理の未実施</li> </ul>
安定性モニタリングにおける規格逸脱時の必要な措置の未実施	<ul style="list-style-type: none"> <li>規格逸脱時、OOS処理や製販への報告の未実施</li> <li>妥当な根拠なく、室温参考品による試験結果のみにより適合と評価</li> </ul>

◆承認書・MFの製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反の他、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が、令和3年以降に行政処分を受けた製造業者の多くにおいて共通して認められた。

# 代替試験法の取扱いについて

## 代替試験法に関する承認書の取扱い

- 承認書に医薬品医療機器法第41条及び第42条に基づく基準（日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等）によるとされている品目又は事項については、各基準の通則において、（各基準に）規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度（正確さ）及び精度（精密さ）がある場合は、その方法を用いることができるとされている。
- 一方で、上記以外の場合には、承認書と製造実態との相違に当たることから、平成28年に行われた承認書と製造実態の整合性に係る点検において、記載整備が行われたところ。

参照：医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集（Q&A）（その3）  
（平成28年3月22日付け医薬品審査管理課事務連絡）

## 代替試験法に関するGMP管理

- ◆ 製造業者等は、承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項等を記載した文書（医薬品製品標準書）を製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受けた上で、当該製造所に備え置かなければならない。【GMP省令第7条】
- ◆ 日本薬局方等の通則に基づき代替試験法を用いる場合には、当該代替試験法の妥当性を示す根拠について、当該代替試験の方法とともに、医薬品製品標準書に記載しておく必要がある。

別紙規格及び試験法の代替試験法の取扱いについては、通知等で示す予定。  
各企業においても点検が必要となるのではないか。



## 現状・課題

- 令和2年度に、後発医薬品メーカーにおいて、製造工程中における薬物混入などの重大な違反行為が発覚。健康被害の発生のほか、製品回収や業務停止処分による出荷停止が行われるなど、医療現場に大きな混乱が発生しており、医薬品の品質に対する信頼回復が急務となっている。
  - 当該事案では、二重帳簿の作成や品質試験結果のねつ造など、発見が困難な法令違反が行われており、現在の行政におけるGMP(医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)の査察体制では十分対応できていない実態が明らかになっている。
  - 当該行政処分事例に係る第三者委員会等による調査の結果、原因の一つとして、企業における製造管理及び品質管理に対する意識の低下が指摘されている。

## 事業内容

### (1)事業目的

- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び都道府県における調査員の教育及び情報共有などにより、調査能力の向上及び均てん化を進め、巧妙な法令違反行為を発見できるようにする。
- 医薬品メーカーにおける製品品質確保やGMP適合性遵守に関するコンプライアンスを向上させる。

### (2)事業概要

- ① PMDAにおいて、調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行等による知識共有、製造管理等に係る最新技術の情報収集、海外規制当局との情報交換など、GMP査察能力向上を担当する専門チームを立ち上げるため、PMDAの調査員の増強及び外部専門人材の雇い上げを行う。
- ② 製造業者の役員、従業員に加え、製造業者を管理監督する製造販売業者や都道府県職員等、すべての関係者を対象として、GMPに関する講習会を開催し、業界全体のレベルアップ及び意識向上を図る。

# 特に、企業風土

## 企業風土の醸成

法令遵守体制の基礎となるのは、製造販売業者等の全ての役職員に法令遵守を最優先して業務を行うという意識が根付いているということ

- 製造販売業者は、従業者に対して法令遵守のための指針を示さなければならない（法18条の2第1項第4号、施行規則98条の9第4号イ）
  - 具体的には、法令遵守の重要性を企業行動規範等に明確に盛り込むことや、これを従業者に対して継続的に発信すること等（ガイドライン第2の1）
- 責任役員が、あらゆる機会をとらえて、法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージを発信するとともに、自ら法令遵守を徹底する姿勢を示すことが重要（ガイドライン第2の1）

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（抄）  
 (職員)

第六条 1～2 (略)

3 製造業者等は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。

【医薬品製造所における人員確保の考え方】（2022年1月31日日薬連発第70号）

1. 一人当たりの年間品目数、ロット数を対象として、下表に示す数値を参考に人員数を考慮する。

部門	一人当たりの参考年間品目数	一人当たりの参考年間ロット数
①製造部門	2.0品目未満	26ロット未満
②QA部門	18品目未満	331ロット未満
③品質（QA+QC）部門	5.0品目未満	91ロット未満
④技術担当業務	19品目未満	301ロット未満

2. 上記①～④に関わる総人員数に占める品質部門（QA+QC）及びQA部門の各比率を対象として、下表に示す「参考比率」を参考に人員数を考慮する。

項目	参考比率
品質部門人員比率	20%以上
QA部門人員比率	5%以上

# 無通告立入検査ガイドラインの制定について

## 背景

- 2020（令和2）年12月、後発医薬品の製造過程において、承認書に記載の無い医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生した。
- 当該事案を踏まえ、都道府県に対し、リスクの高い製造所への無通告立入検査の実施頻度の増加に加え、研修会やPMDAとの合同立入検査の活用等により、検査手法の向上に努めるよう、無通告立入検査の徹底強化を進めてきた。
- こうした検査手法の向上の一環として、より実効的な無通告立入検査を実施するため、無通告立入検査における基本姿勢や調査手法について示すこととした。

## ガイドラインの目的

- 製造業者等における法令の遵守状況、医薬品の製造実態等を効果的に把握し、重大な法令違反や品質不良等の端緒となる情報の検知及び不正行為等の抑止を目的とする。

## ガイドラインの概要

- 網羅的ではなく、課題を特定し徹底的に深掘する調査を目標とし、対象施設の選定、計画の立案、調査中の情報入手、処理、分析等の手法をまとめている。

※ 本ガイドラインは、公にすることにより、法令違反の発見及び指導を回避又は軽減するための事業者による証拠隠滅や虚偽陳述を助長するおそれがあることから、非公開の取扱いとしている

あなたが小林化工の試験実施責任者、QC長、QA長なら問題の起きたロット(睡眠導入剤10%コンタミ)出荷を止められたか？

小林化工のQCとQAが気付いたかもしれない事例を紹介します。  
7~8つほどあります。

あなたは、いくつ対応できるでしょうか？

残念ながら、小林化工さんの試験者2人、試験実施責任者、QC長、QA長は問題に気付かずに、結果が規格に入っていたので、出荷しました。  
もし、一人でも気づく人がいたら、健康被害を防ぐだけでなく、会社は継続していました。

会社が、人を育てていなかった結果です。

でも、会社が人を育てているいない関係なく、自分が医薬品分析のプロとして誇りをもって、自己研鑽を積み重ねていたら容易に気付きました。

最後は人です。

小林化工さんと同じように一つの品質トラブルで会社がなくなったケースがあります。



# トレーサビリティ&分析知識の重要性

## ❁ 雪印乳業; 食中毒事件

平成12年6月; 大阪工場製造牛乳製品

当初、大阪工場が問題視されたが、原因は大樹工場  
大樹工場の粉乳が大阪工場の製品に使われていた

停電(殺菌中)⇒菌が増殖する温度で数時間

細菌試験不適合⇒再度殺菌⇒適合

- ・黄色ブドウ球菌が毒素を生産することを知らなかった  
⇒SOP通りすることはとても重要です。それだけでなく、  
その試験の基礎知識を身につけることがさらに重要です。
- ・製造記録に大樹工場の粉乳が使用された記録がなかった  
⇒トレーサビリティが取れていれば、食中毒報告された  
製品から、大樹工場のトラブルに即結びついた<sup>18</sup>

## 15. 小林化工の事例から学ぶ

### 小林化工の事例から 第三者委員会報告

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書(概要版)2021年4月16日

[https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416\\_surveyreport.pdf](https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf)

第三者委員会の調査報告(概略版)が公表されました。その報告の中で、これまで新聞報道などでされていなかった項目も取り上げられていました。筆者はその点がとても気になっていました。もちろん、SOP違反、記録の偽造・捏造、製造販売承認書齟齬、申請データの偽証、齟齬を把握したうえでの裏マニュアルの存在、かつ経営層が把握していて何も対策されなかったことが一番の問題でした。

1. GVPとGQPの連携
2. 普段ないピークの報告
3. OOS処理の妥当性
4. 習慣性医薬品の保管
5. データの見方
6. 化血研の一斉点検での対応
7. 日局名称と局外規の名称違い

# 1. GVPとGQPの連携

報告書引用を箇条書きに

・2020年11月25日、Meiji Seika ファルマから、再び、安全管理部に対して、薬局が販売したイトラコナゾール錠 50mg について、2例の副作用が生じた旨の有害事象連絡票による連絡がなされた。当該連絡票には、「服用した患者で記憶がなくなるという症例が続いた」という記載、及び服用した小児が「気が狂ったように頭を壁に打ち付けたりしている」という記載がなされていた。安全管理部及び安全管理責任者は、添付文書の記載に従い、前者については「記憶がない」として未知・非重篤、後者については「錯乱」として既知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

⇒この時点でGVPからGQPへの連絡は行うことは難しかったのでしょうか？ 念のために品質を確認する。まさにこれがGVPとGQPの連携を重視するための薬事法の改正目的でした。なぜなら、これまでの副作用報告ではありえないような報告でした。



# 1. GVPとGQPの連携

この時GQPに報告していれば1～2日（実際GQPに報告してから1日後に回収）後に回収と服用停止を連絡でき、その後の副作用や服用による事故を防いだ可能性が高いです。それがGVPとGQPの連携です。機能していませんでした。

Meiji Seikaファルマの安全管理部は自社のQAに連絡はされなかったのでしょうか？

報告書（概要版）には記載がありません。製販が対お客様 & 対当局に対して法的責任を持っていますが、お客様はMeiji Seikaファルマを信頼して製品を購入しています。製品名にもMeiji Seikaファルマの名前が入っています。販売会社として小林化工に任せるのではなく、自ら行動して、小林化工に調査を依頼すべきです。あるいはQAは工場を訪問して調査すべきでした。コロナで製造所の外部来訪者を制限していますが、それよりも優先すべきことでした。

# 1. GVPとGQPの連携

・2020年12月1日、Meiji Seika ファルマの MR から、安全管理部に対して、上記と同じ薬局の処方元である皮膚科泌尿器科医院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg から 2 例の副作用が生じたとの有害事象連絡票による連絡がなされた。そのうちの一つの症例は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」というものであり、もう一つの症状は、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき(千鳥足)・ぼーっとする(意識朦朧)」といった症状が発現したというものであった。安全性管理部及び安全管理責任者は、いずれも未知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることにし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。－省略－ なお、有害事象連絡票には、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象(ふらつきや意識朦朧)を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

⇒

「何か変なことが起きている」ことはGVPでも意識があったと思われれます。11月25日に続いてです。せめてこの時点でGQPへの報告はするべきでした。

# 1. GVPとGQPの連携

・2020年12月2日、小林化工のMRから、安全管理部に対して、上記と同じ薬局から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg 錠を服用した患者につき1件のめまいの症例が生じたとして、有害事象連絡票による連絡がなされた。症状は、「めまい、ふらつき」であり、安全管理部及び安全管理責任者は、既知・非重篤の症例であり、厚生労働省へ報告すべき症例ではないと判断し、情報の集積を行うとの判断をし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了を得ている。

⇒

この判断は甘かったこととなります。これまでなかったことが起きていると薬局から報告されています。それを既知として判断するのは、「自分に都合の良いようにデータを眺める」が働いていたようです。総括はGQPに調査の指示を出していないようです。

# 1. GVPとGQPの連携

⇒下記の反省点があるのではないのでしょうか？

- ・GVPでの認識の甘さ
- ・GVPからGQPへの報告の遅滞
- ・GQPでの製造所への指示遅れ

批判している意図はまったくなく、この事例から学ぶこと、どこに問題があり、どうすればよかったかを学び次にいかすことだと思います。

まさに疑似体験をすることで、実際に起きた時に少しでも役立つのではないのでしょうか。

他山の石とできるかどうか、将来の品質トラブルを減らしあるいは影響を最小限に止めることができます。

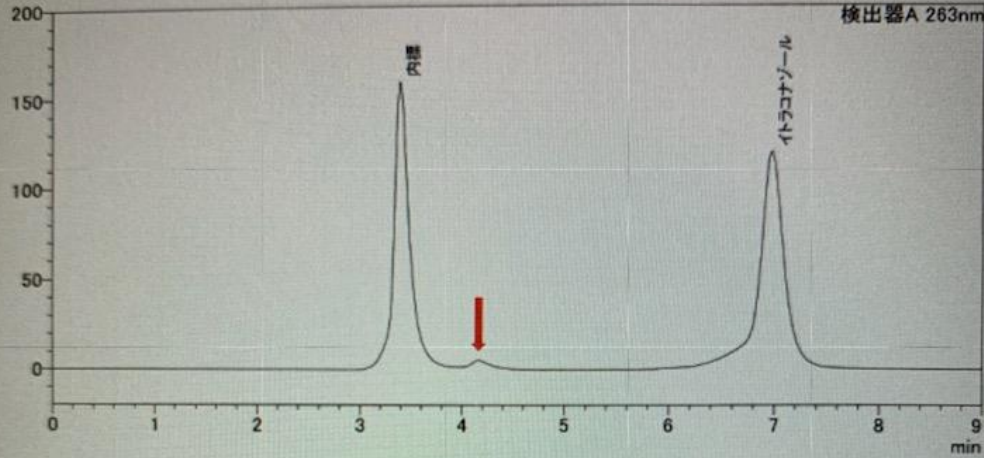
## 2. 普段ないピークの報告

・ロット番号 T0EG08 の  
定量試験における  
液体クロマトグラフィー  
試験の結果を確認したところ、  
他のイトラコナゾール錠 50mg  
では認められない不純物の  
ピークが存在することが確認  
された。

右図は、ロット番号 T0EG08  
の液体クロマトグラフィー試験  
の結果である。

【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】

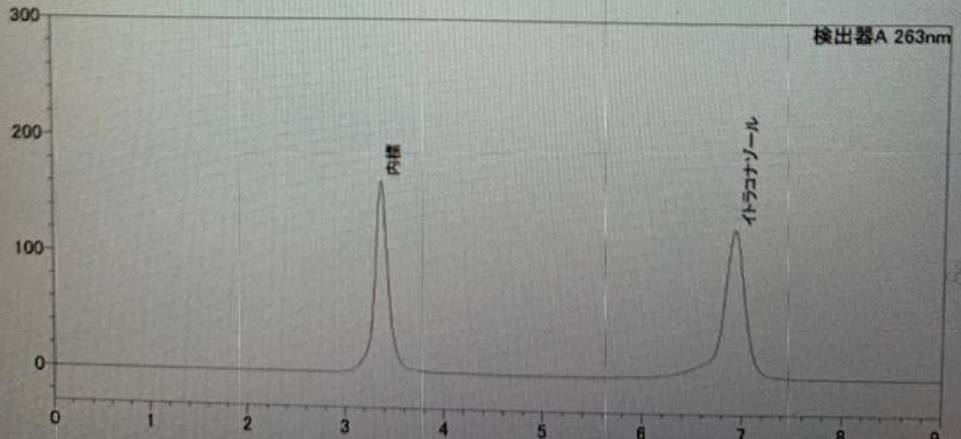
<クロマトグラム>  
mV



※赤矢印部分に不純物のピークが存在する。

【標準溶液の液体クロマトグラム】

<クロマトグラム>  
mV



## 2. 普段ないピークの報告

### 報告書引用

・初回試験を実施した試験者は、含量が逸脱したことに気を取られ、異常なピークの存在には気付いていないが、初期調査及び再試験を実施した試験者は、異常なピークの存在に気付いていた。

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は

①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、

②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。



## 2. 普段ないピークの報告

⇒

ピークは小さいとのことだが、相対面積百分率では何%あったのでしょうか？ 微量であると思われたとのことだが、物質はUV吸収の感度が違うので、微量かどうかは不明である。GCで検出器がFIDであれば、物質の燃焼を見ているのでほぼ分子量に比例するがHPLCのUV吸収では比例しない。試験の原理を少しでもわかっていたら、微量と安易に判断しなかったのではないのでしょうか。フォトダイオードアレイがあれば、UVスペクトルを測定できそのスペクトルからリルマザホンと推定することもできたはずです。

⇒

すべての検体で普段と違うピークが出ているのです。そのこと自体が「普段と違う」のです。CRM訓練を実施していれば！

⇒

試験実施責任者は上司に報告しなかったようです。いつもと違うとのこととは、品質異常報告書は出されていなかったのでしょうか。文書で報告していると品質管理責任者およびQAの確認もできたはずです。

# CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 — 失敗しない決断と行動 —」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCrew

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える



# 「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

ジャンボジェット機ミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認する。

特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ない。

## 逸脱の考えにも通じる

逸脱でもなくてもいつもと違うおかしいと思ったら、報告したり周りに尋ねる、その感性が大きな問題を防ぐ。

### 3. OOS処理の妥当性

報告書から

		承認書記載	実際の手順
イトラコナゾール	溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 注1)
95.0～105.0%	後混合工程	—	『0.5kg』 注2)

⇒

注1)

5.0kgを量り、データをプリントアウトした後、追加の0.35kgを量っていた。

注2)

該当ロットでは0.85kgを量っていた。50mg/1錠だが、実際58.5mg/1錠になる。17%も割り増し仕込みが行われていた。

割り増し(過量)仕込みは規格上限が限界では？

## 2.2.2 過量仕込み

製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは**一般**に勧められない。

製剤製造中の過量仕込みは、最終製品中に過量として残るか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮したうえで正当な理由が示されるべきである。提供される情報としては、

- 1) 過量仕込み量、
- 2) 過量仕込みの理由（想定されており、且つ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど）、
- 3) 過量分についての妥当性、が挙げられる。3.2.P.3.2項の製造処方に示す原薬の量には、過量分も含める必要がある

# 2013年GMP事例集

[問]GMP7-32(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、一部改正施行通知第3章第3の7(4)クの「**標準的仕込量及びその根拠**」については、どのように考えればよいか。

[答]

1. **標準的仕込量**については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合には、製造販売承認(届出)書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠(バリデーションデータ等)があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。

ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

3. 有効成分について、製造販売承認（届出）書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。

[問]GMP7-33(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての一部改正施行通知第3章第3の7(4)ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP7-32の3の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

[答]

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が最終製品に残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合には、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。

[問]GMP7-34(標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、有効成分以外の成分についても、製造販売承認(届出)書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合には、当該成分の「分解等についての根拠」を示す必要があるか。

[答]

製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

[問]GMP7-35(標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「微量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]

加えないことは認められない。



[問]GMP7－36(標準的仕込量)製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「適量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定してもよいか。

[答]原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成12年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7-37(標準的仕込量)製剤化に係る工程において、原料の物性、異なる製剤設備等により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、賦形剤、滑沢剤等の増減が必要となる場合がある。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、そのような増減を行うこととしてもよいか。

[答]やむを得ない場合には、一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)に該当しない範囲において、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。また、漫然と増量あるいは減量とならないように、原料のロットごとに増減の必要性について評価を行い、品質部門の承認を得ること。

[問]GMP7-38(標準的仕込量)懸濁剤に係る製品等に用いられるカルボキシメチルセルロース(CMC)について、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、分散の状態を一定にすること、あるいは製品の粘度を適切に維持することを理由として原料のロットごとの粘度特性に応じて仕込量を増減してもよいか。

[答]やむを得ない場合には、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても製品品質等に支障のないことを示す合理的な根拠(バリデートされた範囲)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書

等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に相談すること。

[問]GMP7-39(標準的仕込量)注射剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、pHを製造販売承認書の規格又は示性値の範囲内に保持するために、一般的に用いられているpH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)を増減、又は新たに添加してもよいか。

[答]1. 製造販売承認(届出)書の記載に反しない限りにおいて、やむを得ない場合には、差し支えない。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。

2. 新たに添加する場合には、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うよう製造販売業者に相談すること。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、「医薬品の承認申請書の記載事項について」(平成1

2年2月8日医薬審第39号)に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

[問]GMP7-40(標準的仕込量) 漢方エキス製剤(医療用を除く)に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、ロットごとのエキスの収率のバラツキに合わせて賦形剤の仕込量を増減してもよいか。

[答]GMP7-32に該当するものは差し支えない。

[問]GMP7-41(標準的仕込量) 最終製品の当該成分の含量の実績が仕込量より低くなる場合に、その平均値に基づき標準的仕込量の補正を行ってもよいか。

[答]仕込量より低くなる原因としては、製造中のロス(バグフィルターからの原薬の抜け、集塵、設備への付着等)が考えられるが、含量が低下する原因が究明され、合理的な根拠を示すことにより増量仕込が認められる。製剤及び設備機器の特性等の理解に基づき、増量仕込の妥当性を十分に説明できるようにしておくこと。

## GMP7-19(標準的仕込み量) 2022年GMP事例集

[問]GMP省令第7条の医薬品製品標準書に記載する事項のうち、改正省令公布通知第3の10(3)①力の「秤量、調製、充填等の作業における標準的仕込み量及びその妥当性を示す根拠(GMP省令第13条に規定するバリデーションの結果等)」については、どのように考えればよいか。

[答]医薬品製品標準書に記載すべき「標準的仕込み量」とは、製造過程におけるロスを踏まえ、最終製品が製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」に記載された成分・分量に合致するものとなるように定めた仕込み量を指す。また、原薬については製剤化工程において純度(含量、力価)を踏まえてロットごとに原薬の仕込み量の補正を行う場合には、補正が行える範囲、条件を医薬品製品標準書に記載する必要がある。

一方、「妥当性を示す根拠」とは、「標準的仕込み量」(上記補正を行う場合には、補正が行える範囲、条件も含む)の妥当性を示す根拠のことであり、**製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」**の記載に合致する製品を恒常的に製造できることを示すデータが該当する。具体的には、試作やスケールアップ時の技術検討、バリデーション等のデータに加え、製造販売承認書の「規格及び試験方法」を満たすことのみでは証明できない、溶出プロファイルや不純物プロファイルと言った、治験薬と商業生産スケールで製造した当該医薬品との品質の一貫性を示すデータ等が挙げられる。ただし、品目の特性、標準的仕込み量を設定する成分の含有目的、物性等により必要となるデータは異なることとなる。

⇒経年での低下の補正が2013年GMP事例集から曖昧になっている。



## GMP7-20(標準的仕込み量)

[問] 製造工程におけるロス(バグフィルターからの原薬たる医薬品の抜け、集塵、設備への付着等)の増加等、製造過程における突発的な問題が生じた際、医薬品製品標準書において定められた標準的仕込み量から仕込み量を変更してよいか。

[答] 突発的な問題について、GMP省令第15条の規定に従って逸脱の管理を行うこと。逸脱の是正措置又は予防措置として、仕込み量を変更する場合には、当該変更はGMP省令第14条第1項第2号に示す製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合に合致する可能性が高いことから、変更の際には一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)の必要性について製造販売業者に事前に連絡し、確認を受けること。

⇒逸脱の場合で、仕込み量を変更する場合は、承認書の手当てが必要？



### 3. OOS処理の妥当性

報告書引用	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験(バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初回試験(包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初期調査(バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドロフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン

※含量の規格値は 95%~105%

⇒OOSのSOPに従い試験室エラーの可能性があり再試験検査(n=2)が行われています。“テトラヒドロフラン+移動相”が承認書の抽出溶媒だったが、試験実施責任者が抽出されにくいと知っていたので、より抽出されやすい”テトラヒドロフラン”だけにした。しかし、その方法はバリデーションされていなかった。**出荷試験は、承認書の試験方法に問題があっても、承認書の試験を行い出荷判定をする基本が忘れられている。かつバリデーションされていない試験での実施はGMPではありえないこと。⇒そのことをQC長 & QA長も見逃している。**

### 3. OOS処理の妥当性

#### 報告書引用

・ロット番号 T0EG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになりません。それはSOPに忠実に行ったからでしょう。

明確なラボエラーがなければ、工程調査するのがOOSの基本  
OOSを理解されていない。あるいはSOPを守っていない。

### 3. OOS処理の妥当性

・SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」、「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく。」といったものであった。OOSのSOPに従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査 (n=2) が行われています。

⇒

承認書の試験方法で評価するのが当たり前です。試験に問題があってもその試験方法で承認されているのです。承認書の重みを理解されていません。

⇒試験実施責任者だけでなく、品質管理責任者、QAの責任者はこのOOSの結果を検証されなかったのでしょうか？ 報告書(概要版)ではそこが記載されていません。何のために品質管理責任者、QAが存在しているかです。厳しいようですがこれを検証していないとすると存在価値のない、形だけのQAだったことになります。それだけQAは責任をもっていたきたいです。

### 3. OOS処理の妥当性

- ・なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉碎機を使用し、またテトラヒドフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。
- ・このように、「(試験室エラーの可能性はあるが)製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。
- ・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

### 3. OOS処理の妥当性

・もともと、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。当委員会がヒアリングを行った試験者の中には、学術的なバックグラウンドや他の製薬会社で品質管理試験業務に従事した経験を有する者もあり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もあり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

### 3. OOS処理の妥当性

⇒OOSのSOPでは“工程調査”が出てきていません。試験のやり直しだけでラボエラーとの判断をしています。初期調査は試料を再度別の方法(乳鉢⇒粉碎機)で粉碎し、別の溶媒で抽出しています。

- 1)なぜ最初に乳鉢で試験した試料を試験されなかったのでしょうか？
- 2)なぜ製造工程の調査をされなかったのでしょうか？
- 3)別の溶媒で抽出するという事は、別の試験法です。OOSの再試験で別の方法で試験することはありえないことです。
- 4)なぜ再度サンプリングを数か所から行って調査されなかったのでしょうか？
- 5)ラボエラーならHPLCチャートに普段ないピークが出ていることをもっと調査されなかったのでしょうか？

仕込みから工程での失活/飛散がなければ、50mgに対し58.5mg含まれている製剤になるが、100%ほどしかでないということは、試験方法が適切でなく、十分抽出できていない承認方法だったようです。抽出溶媒を変更したことで、通常の試験より高く出たために、規格に入り「問題ない」と判断されたのでしょうか。

### 3. OOS処理の妥当性

試験の原理に関する知識が低いこと、OOSの理解が低いこと、そしてかつ原因調査する力不足なのか意欲が低かったものと思われます。QCにおいて、責任者において、一番大切なことは“異常/逸脱”、“OOS”が起きた時に行動することです。通常値であれば任せていけばよいのです。この危機意識の弱さが、千載一遇のチャンスを逃したようです。QCの力不足は筆者が多くの製造所で実感していることです。

上司から不適切な指示を言われても、自分の知識と誇りを実践していた試験者がいたことは小林化工のこれからの希望の芽のように思います。彼らのように、行動しますか？とのことが私たちに問われています。



## 4. 習慣性医薬品の保管 別の薬剤コンタミ

### ・習慣性医薬品の管理の問題

リルマザホン塩酸塩水和物は習慣性医薬品です。

<https://www.pref.aichi.jp/iyaku/tebiki/k8.pdf>

(3) 向精神薬に指定されていない習慣性医薬品についても、向精神薬と同様の管理をしてください。

習慣性医薬品が間違っって使われること、または盗難を避けるために法的な規制がなくても施錠管理とアクセス制限が必須です。

どうなっていたのでしょうか？

施錠管理 & アクセス制限があれば防止できていたのではないのでしょうか。

現場の作業員、課長は習慣性医薬品だと理解されていたかどうか？ そしてその法規制を知っていたかどうか。

## 4. 習慣性医薬品の保管

### 報告書引用

- ・原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。
- ・現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業者による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は 10 桁の数字である。）。

⇒製造指図記録には品名の指図と品名の記入欄はなかったのでしょうか？ 間違いは計量と仕込みで起き、その工程の間違いは大きな品質トラブルになります。品名とコードNoを記載させて確認を行いますが、それができていなかったようです。できていれば防げたかもしれません。なぜなら間違った原薬の名前を記入するからです。

## 4. 習慣性医薬品の保管

- ・基準書及び手順書上、秤量時にはダブルチェックを実施しなければならないとされているが、ロット番号 T0EG08 の後混合工程において秤量のダブルチェックを行った者は見当たらない。
- ・作業者によれば、実際にはダブルチェックを実施していなくても、工程管理室において製造指図・記録書を作成する際に、その場にいた作業者にダブルチェック欄への署名をさせていたとのことである。
- ・他の多数の製品においても、承認書に記載された量とは異なる量の原料が投入されていた。そのため、半期に一度の原料棚卸の際には、多数の原料において、実在庫と在庫管理システム上の数値との間で齟齬が生じていた。

## 4. 習慣性医薬品の保管

⇒

端数品が施錠管理されていないことは、違反行為になります。リルマザホン塩酸塩は習慣性医薬品です。

習慣性医薬品は向精神薬に準じて保管するよう求められています（規制ではない）。

習慣性医薬品に関する認識が低かったと思います。

報告書（概要版）にはその記載がありませんが、本報告にはあるのでしょうか。施錠管理していれば、アクセス制限をかけていれば、この健康被害発生を防げたと思われれます。

## GMP10-26(保管) 2022年GMP事例集

[問] 法第50条第11号の規定に基づき習慣性があるものとして厚生労働大臣の指定する医薬品(以下「習慣性医薬品」という。)を製造する際の取り扱いについて、留意事項を示して欲しい。

[答] 習慣性医薬品についてはその特性上、他の医薬品への混入等が起きた場合等、保険衛生上の危害発生の蓋然性が高いことから、「医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」(令和3年2月9日薬生監麻発0209第1号監視指導・麻薬対策課長通知)3. に記載される製造管理を徹底するとともに、他の製品又は原料と明確に区分しての保管や保管場所の入退室の記録を作成する等、保管の管理に留意すること。

⇒小林化工の前例により管理がきびしくなった。



# 5. データの見方

まとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

評価年	工程	含量	溶出試験											
	管理範囲	95~105%	60~90%					80%以上						
	管理項目	含量	60分平均 n6 1回目	60分平均 n6 2回目	60分平均 n12	60分平均	最低 (60分)	最高 (60分)	120分平均 n6 1回目	120分平均 n6 2回目	120分平均 n12	120分平均	最低(120分)	最高(120分)
			管理値下方	95	60	60	60	60	60	80	80	80	80	80
管理値上方	105	90	90	90	90	90	90	-	-	-	-	-	-	
2020	T9EG22	100.7	80.7	-	-	80.7	79.7	81.9	92.4	-	-	92.4	90.9	94
2020	T9EG23	98.9	78.9	-	-	78.9	77.4	81.7	90.7	-	-	90.7	88.4	92.4
2020	T0EG01	101.6	80.9	-	-	80.9	78.8	82.9	89.9	-	-	89.9	88.4	90.9
2020	T0EG02	100.6	80.4	-	-	80.4	79.5	81.7	91.4	-	-	91.4	89.1	93.6
2020	T0EG03	100.1	80.2	-	-	80.2	77.6	83.2	93.1	-	-	93.1	91.8	94.5
2020	T0EG04	98.9	75.5	-	-	75.5	74.6	76.7	88.1	-	-	88.1	87.2	89.0
2020	T0EG05	99.0	78.3	-	-	78.3	77.6	79.2	88.7	-	-	88.7	87.4	90.2
2020	T0EG06	100.0	78.0	-	-	78.0	76.9	79.4	88.3	-	-	88.3	86.7	89.9
2020	T0EG07	98.5	79.6	-	-	79.6	78.5	80.7	90.3	-	-	90.3	89.1	91.6
2020	T0EG08	97.4	87.2	-	-	87.2	86.7	87.9	97.8	-	-	97.8	96.9	98.5
2020	T0EG09	98.1	79.0	-	-	79.0	77.3	80.5	90.3	-	-	90.3	89.2	91.7
2020	T0EG10	98.2	78.9	-	-	78.9	77.5	80.2	90.9	-	-	90.9	87.9	92.8
2020	T0EG11	99.3	77.4	-	-	77.4	76.7	79.5	89.7	-	-	89.7	88.5	91.7
2020	T0EG12	99.4	76.7	-	-	76.7	75.6	77.9	93.9	-	-	93.9	91.0	96.7
2020	T0EG13	100.1	72.8	-	-	72.8	71.9	73.4	87.5	-	-	87.5	86.8	88.7
2020	T0EG14	99.8	79.3	-	-	79.3	78.9	80.5	90.2	-	-	90.2	89.1	91.0
2020	T0EG15	101.0	78.9	-	-	78.9	78.3	79.6	91.3	-	-	91.3	90.4	91.9
2020	T0EG16	100.2	82.5	-	-	82.5	79.7	85.1	92.2	-	-	92.2	88.8	95.2

95

定量試験は、特定の原料がどの程度入っているかを解析することを目的とするため、解析対象とする原料に合わせて、適切にピークを検出できるように設定を行っている。具体的には、クロマトグラムで確認された全てのピークについて、ピークレポートと題する表に記載するのではなく、最小面積として設定した数値以下の面積のピークは、ピークレポートに記載されないようにする。ロット番号 T0EG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない面積のものであった。

# データの見方

## 報告書引用

・上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

⇒該当ロットの前の9ロットのデータ(エクセルのデータ分析で即求められます)

100.7 98.9 101.6 100.6 100.1 98.9 99.0 100.0 98.5

平均 99.81

標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

該当ロットの出現確率  $(99.81-97.4)/1.047=2.3(\sigma)$

正規分布表から<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>

97.4%以下が出現する確率=0.010724 ⇒1.07%



# データの見方

つまり、93回に1回しか起きないことが起きているのです。つまりこのデータを問題ないとしたのは、 $1/93$ が正しいデータにかけたことになります。なんと大胆なことでしょう！知らないということは危険なことをしているとの認識もないのでしょうか。ちなみにそれまでに低かった値98.5では、98.5以下が出現する確率 $=0.11507 \Rightarrow 11.5\%$

98.5と97.4ではたった1.1%の違いでたいしたことない判断されたのかもしれませんが、統計的に約10%も出現する確率が違うのです。

皆さん、Aを選ぶと11%の確率で10万円当たります。Bを選ぶと1%の確率で10万円当たります。どちらを選びますか？と言われたらどうされますか？これが統計・確率的にデータを眺めるということです。

QCとはQuality Control(品質管理)です。本屋さんで品質管理の本を見ると統計・確率について説明しています。せめて試験実施責任以上の責任者はこの程度のバラツキについての基礎知識を持ちたいものです。普段からこのような判断の土台の基礎知識を習得あるいは研修を行っていたら、このデータの示している意味を理解できて、さらなる調査を行い、すぐに問題発見につながったと思います。

### 3)出荷時のデータの見方 統計/確率の視点で考察する Cバルクの規格97.0~101.0%

試験をしたら97.0%⇒適合

まさか、こんな判断をしている人はいないと思う。

97.0%ということは、万が一収去(公的機関が市場の製品試験し適合か判断)が、あると、その97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は50%である。これが確定すると製品回収になる。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になる。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になる。あるいは下限値近くだとOOTになり問題になる場合もある。よって、このケースでは、下限値まで1σしかないため、そのリスクが高いと判断し、含量Upを行い問題発生を未然に防いだ。

これが統計/確率的に問題を考察するということ。

## 統計/確率の概念で問題を考察する

原料(原薬/添加剤)であれば、多くの製造所は試験の省略を行っている。しっかりした製造所であれば、試験成績書のOOT管理を入れ、ある範囲の値から外れているとOOTを出して調査する。そうでない製造所は気づかずにその原料をそのまま使用し、製品を出荷する。原薬であれば製品試験で気がつく場合もあるが、添加剤であればわからない。

もし、添加剤で実は出荷時にGMP不備(規格を下回った製品があったが平均したなど&OOS対応不備)があったとなると、最近のPMDA/監麻課は後から製品回収をさせている。

その典型的な例が、日医工さんの製品回収である。

「出荷試験の結果に書類の欠落」との言葉で言っているかつまり、十分な根拠とその論理展開ができずに出荷している

原料が怖いのはその原料を使った製品が回収になり、その損害を原料メーカーに求められると莫大な費用負担になる。<sup>61</sup>

# 統計/確率の概念で問題を考察する

## 出荷時の値

- ・経年の低下
- ・試験バラツキ

を考慮して有効期間内を保証する。

規格に入っているから問題ないとの考えはない。

換算仕込みだと、試験結果が品質に大きく影響する

- ・ $n$ 数  $\geq 3$
- ・COAの結果を参照(一定の差以上あれば検証する)

# 含量と溶出試験のデータの違い

含量(該当ロットの前9ロット)

100.7	98.9	101.6	100.6	100.1	98.9	99.0	100.0	98.5
平均	99.81	標準偏差	1.047	該当ロットの値	97.4			

溶出試験(該当ロットの前9ロット)

(60分平均)	80.7	78.9	80.9	80.4	80.2	75.5	78.3	78.0	79.6
平均	79.17	標準偏差	1.723	該当ロットの値	87.2				

該当ロットのデータの出現確率  $8.03/1.72=4.67\sigma$  0.0000015%

(90分平均)	92.4	90.7	89.9	91.4	93.1	88.1	88.7	88.3	90.3
平均	90.32	標準偏差	1.774	該当トの値	97.8				

該当ロットのデータの出現確率  $7.48/1.77=4.23\sigma$  0.000012%

つまり、1,000万回に1回以下確率、ほぼゼロ

雷に打たれる確率 <https://www.shikokubank.co.jp/room/2022/06/lottery.html>

ジャンボ宝くじの当たる確率は、1年に1度、雷の被害に遭うのとほぼ同じ確率です。

1994年（平成6年）から2003年（平成15年）の間に、約13.8人が落雷の被害に遭っています。日本の人口が1億2,289万8,000人とすると、その確率は約0.00001122%です。ジャンボ宝くじの当たる確率1,000万分の1（0.00001%）は、雷の被害に遭うのとほぼ同じだと考えるとわかりやすいでしょう。

出典：総務省統計局

出典：dinnteco Japan

つまり、宝くじに当たる確率とほぼ同じです。

⇒この説明を聞いた後に、このロットが規格に入っているから品質は問題ないとして出荷しますか？

データを統計・確率で見る習慣を身に付けたい。



# 含量と溶出試験のデータの違い

	含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
前9ロット平均	99.81	79.17	90.32%
該当ロット	97.4	87.2	97.8%

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのか？

溶出試験(イトラコナゾール) [https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o\\_Itraconazole\\_Cap-Tab\\_01.pdf](https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_Itraconazole_Cap-Tab_01.pdf)

UVスペクトル <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000676979.pdf>

	255nm(溶出試験)	263nm(含量)
イトラコナゾール	約0.87	1
リルマザホン塩酸塩	約1.3	1

含量と溶出試験の測定波長の違いがあり、イトラコナゾールは溶出試験の波長では感度は低下し、一方リルマザホン塩酸塩は感度が上昇している。約比率は149%Upしている。

原薬(1錠当たり)	イトラコナゾール	リルマザホン塩酸塩
前9ロット	58.5mg	0mg
該当ロット	53.5mg	5mg
含量	溶出試験(60分)	溶出試験(120分)
-2.4%	+8.03%	+7.48%

含量と溶出試験の差は10%

よって測定波長263nm(含量)⇒255nm(溶出試験)

含量が低く出て溶出試験で高くでたのは含量と溶出試験の測定波長の違いで両物質のモル吸光係数(感度)の違いで

イトラコナゾールの感度低下&

リルマザホン塩酸の感度上昇の結果のようです。

含量が低いのに溶出試験が高いことに違和感持てばなにかおかしいことが該当ロットに起きていると推測できました。

## 6. 化血研の一斉点検の対応

### 報告書引用

・一斉点検の結果、多数の承認書と製造実態の齟齬が報告されたが、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部間の話し合いにより、厚生労働省に対して実態を報告するのではなく、軽微変更届出で対応できる齟齬のみを報告するとの方針が決定された。

一斉点検開始時に総括製造販売責任者を務め、2016年4月からは生産本部長を務めていた元従業員は、ヒアリングにおいて、「承認書と齟齬した製造を行うことが許されないことは分かっていたが、他方で、医薬品の供給責任を果たす必要があった。正直に報告すれば、大量の製品が出荷停止となり、供給責任を果たせないと思ったので、**軽微届出で対応できる齟齬だけを報告することにした。**」と述べている。

⇒

明らかな判断ミスでした。薬機法の目的、品質/安全/有効性の確保により、国民の健康維持向上です。そこには品質が確保されたうえでの安定供給です。安定供給が品質より優先されません。安定供給ということで、自身の保身優先だったのではないのでしょうか？

## 6. 化血研の一斉点検の対応

⇒一斉点検で約7割に齟齬がありました。その中には一部変更申請事項も多くあったと思われます。当局はその多くを警備変更届出で変更させたと推測しています。実際一変事項が顛末書提出が伴いましたが、軽微変更で修正できたかと思えます。

・矢地第二工場の工場長は、2015年に、他の製薬会社から出向する形で小林化工に異動し、2016年7月から矢地第二工場の工場長に就任しているが、就任直後から、矢地第二工場の製造実態の把握に着手し、承認書と実態が齟齬している製品については、生産技術部の手を借りつつ、その解消に取り組んでいる。フォレンジック調査でも、矢地第二工場の工場長が、齟齬解消のための取組状況を製造管理者等に報告している電子メールが多数発見されている。⇒「人が創る品質」まさに品質は人が創っています。問題を問題と認識してその人のできる範囲で努力していた人もいらっしゃったようです。

## 7. 日局名称と局外規の名称違い

水虫薬の原薬(イトラコナゾール)と睡眠導入剤(リルマザホン塩酸塩水和物)が同じキャビネのア行に置かれていた(上と下)。

⇒ イとリが同じア行? 推測

リルマザホン塩酸塩は局外規(役目を終了し改訂されていない)局外規の名称は塩酸リルマザホン→エ

添付文書は日局の名称に従って、変更されていた。

⇒ 製造所内で名称が変更されていなかった?

もし、日局に合わせた名称に変更していたら、

リルマザホン塩酸塩でリ行とキャビネも別だと思われる。

⇒

今回のコンタミは起きなかった。

教訓; 一つひとつやるべきことを行うことの重要性

## 7. 日局名称と局外規の名称違い

報告書にないが、新聞報道注)によると

「つぎ足しは承認書にない違反行為。さらに“裏”の手順書で、実際の作業の記録も記入する「現場フロー」に、取り違えた睡眠導入剤成分のリルマザホン塩酸塩水和物のつぎ足しを示すロット番号が書き込まれていた。混入量は488グラムで、4錠飲んだ場合、睡眠剤として使用する最大投与量の10倍に達した。

イトラコナゾールとリルマザホンは、原料保管室の同じ「ア行」の棚の上下に置かれていた。イトラコナゾールの「イ」と塩酸リルマザホン(リルマザホン)の「エ」で、近いためとみられる。」

注) <https://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/1269795?f=y>

局外規がどうして改訂されていないかご存知ですか？

## 局外規(日本薬局方外医薬品規格)2002年

日本薬局方に収載されていない成分のうち重要なものについて作成された規格

品質再評価で設定された製剤の溶出性試験が、局外規の第三部として収載された。

局外規はジェネリック医薬品の規格を統一するために、先発メーカーに審査管理課から依頼されて作成したもので、現在役割が終了し改訂されていない。

- ・局外規に掲載されるとジェネリックメーカー助かる
- ・先発メーカーは協力したくないが、当局に協力する

**余談**； 業界から日局委員会への参加は参考人、局外規は委員(局外規の委員を2年経験)



## まとめ

報告書(概要版)はすべてを出されていませんが、十分参考になります。

多くの学びがあります。

小林化工の特殊な問題と片付けずに、程度の差こそあれ、どこの製造所も抱えている問題だと思います。

自分たちのGQP/GMPに問題がないかどうか、この報告書(概要版)で検証することは大きな意味があると思います。

小林化工と同じ問題が起きたら、貴製造所のQAとQCは気付いたでしょうか？

また、SOP違反、記録の偽装を貴製造所はしていないと胸を張って答えられますか？ もし答えらえたらその根拠は？

# GMP指摘事例速報(オレンジレター)一覧

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html>

No.	発行年月	タイトル
4	2022年9月	外部委託する際の委託管理の徹底について
3	2022年7月	不十分なCAPAによる品質リスクの見落としについて
2	2022年5月	薬理作用・毒性が不明な物品を取り扱うリスクについて
1	2022年4月	医薬品の原料が適正であることの確認の重要性について

⇒オレンジレターの指摘は優先度が高い。

# 試験業務の委託に際し、外部試験検査機関の適正・能力の確認が不十分であった事例

## <背景>

- ◆GMP省令では、製造業者等が“試験検査その他製造・品質管理業務の一部”を委託するにあたり、外部委託業者の適正及び能力を確認した上で、取決めの締結を要する旨規定。
- ◆当該製造所は、外部試験検査機関と取決めに締結の上、医薬品に係る試験検査の一部を委託。

## <確認された事例>

- ◆試験検査の委託にあたり、外部試験検査機関に対して十分な技術移転を実施しておらず、委託予定の試験検査が適切に実施可能か未確認。
- ◆外部試験検査機関の適正及び能力が確認されていない状況にも関わらず、取決めに締結の上、試験業務の委託を開始。
- ◆委託予定の試験検査のみならず、既に委託済みの試験検査でも、同様な事例が散見。

## <問題点・リスク>

◆外部試験検査機関は、委託元と同じ試験法で試験を行っていたとしても、試験環境(分析機器、試薬メーカー、試験用水、試験室の温湿度等)、組織体制(試験担当者の習熟度、分析機器の管理体制等)等の状況が委託元と異なるため、技術移転が不十分な場合、適切な試験結果が得られないリスクが存在。

◆不適切な試験結果に基づき、医薬品の出荷判定等が行われ、本来目的とする品質を満たしていない不良な医薬品が流通するリスクが存在。《関連するGMP省令\*\*条項:第十一条の五》 \*\* GMP省令:医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年12月24日厚生労働省令第179号)(国内/包装・表示・保管製造所)

## CheckPoint!

- 外部委託業者に対する監査、技術移転等を行い、外部委託業者において適切に業務が実施できる体制であることや、試験の分析性能、同等性等が適正であることの確認、保証を行っているか
- GMP省令の規定を含め、外部委託業者が遵守すべき事項を明確にした上で、必要な取決めを行っているか
- 委託した製造・品質管理業務について、外部委託業者が適正かつ円滑に実施しているかを定期的に確認し、不備がある場合には改善を求めているか

業務は委託できても、“責務”は委託できない！！

- ✓ 取決めの締結に先立ち、委託元は委託業務に関する外部委託業者の適格性及び能力の評価を行うことが必要。
- ✓ 委託元である製造業者の責任の下、①委託業務の適正な実施にあたって必要となる情報・知識の提供、②定期的な外部委託業者の業務遂行能力及び委託業務の実施状況の確認、③改善指示など、徹底した管理を行うことが重要。
- ✓ 適切に業務が遂行できるよう、外部委託業者も、主体的に、委託元より技術情報等を入手することが大切！

# OOS処理において他のロットへの影響評価が不十分であった事例

## <背景>

- GMP省令では、試験検査が規格に適合しない結果(OOS: OutofSpecification)となった場合、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置(CAPA: CorrectiveAction/PreventiveAction)をとることを規定。
- 当該製造所の手順では、OOS発生時、まず品質管理部門においてラボエラーの有無を調査し、ラボエラーの原因が特定できた場合、初回のOOS結果を棄却し、再試験等を実施することを規定。

## <確認された事例>

- 原薬Xの滴定法(日本薬局方)による含量測定において、規格値上限を超過するOOSが発生。
- ブランク溶液の調製時に、試料溶液の調製時に実施する放冷操作を実施していなかったことが原因と特定。ブランク溶液の調製方法を変更した上で再試験を実施した結果、規格内となったことから、初回結果を棄却し、適合と判定。また、是正措置として、試験手順にブランク溶液の調製時の放冷操作を規定。

□放冷操作の追加により、測定値が低値にシフトする状態となったが、当該操作を実施せずに試験を行っていた他のロットの試験結果への影響評価を未実施。

## <問題点・リスク>

□過去の試験において、ブランク溶液の調製時に放冷操作を行っていない場合、測定値が高く見積もられ、本来は規格値を下回る原薬ロットを適合と判定しているリスクが存在。

□本来不適合とすべき原薬ロットが製造所より出荷され、当該ロットを使用した製品の品質に影響を及ぼすリスクが存在。\* GMP省令：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年12月24日厚生労働省令第179号）（国内／原薬製造所）

## CheckPoint!

□OOSの原因究明が適切にできているか（安易な原因に落とし込んでいないか）

□究明した根本原因を踏まえ、適切なCAPAをとっているか



□OOSが発生したロットのみならず、他のロットや他の製品への影響評価を行っているかGMP指摘事例速報<ORANGE\*Letter> (独) 医薬品医療機器総合機構No. 32022年7月 ■PMDA医薬品品質管理部  
\*Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements  
OOSの適切な対応が、“恒常的な市場流通品の品質確保”につながる！！

□OOS発生時には、適切なリスク分析に基づいた論理的な原因調査並びにCAPAの実施が極めて重要。試験操作等に起因するOOSの場合は、同じ方法により試験された他のロットへの影響の考慮が必要。

□上記の対応が不適切であれば、本来規格外として取り扱うべきロットの市場流通等、患者さんにも影響！

□試験操作に起因するOOSを生じさせないためには、日本薬局方等の確立された試験法であっても、製造所における技術移転時に試験に影響する操作を考慮して、適切な試験手順を作成することも重要。

## 改正GMP省令の要件に関連する査察での指摘事例

2022/10/07 <https://ptj.jiho.jp/article/149580>

### ●改正GMP省令と事例集の改訂

2021年8月施行となった改正GMP省令は、PIC/S GMPとの整合やICH Q10「医薬品品質システム」の取り込みなどを念頭に、国際整合性の確保が改正の趣旨となっており、それによって患者保護を第一に据えた国際的に通用する製造管理、品質管理を実現することが目的とされている。

主な改正点として、これまで通知として発出されていた品質リスクマネジメントや原料等の供給者管理等の要件を省令に取り込むほか、承認事項の遵守に係る条文の追加、QA部門の設置の義務化、**データインテグリティ概念の導入**、交叉汚染防止や外部委託業者の管理の新設など、幅広い要件が含まれることとなった。そして改正されたGMP省令を受け、4月28日付でGMP事例集が2022年度版として新たに事務連絡され、製造業者等がGMPを適正に運用するにあたって参考となる具体的な事例が示されている。事例集は旧版では計494件のQ&Aだったものが、2022年度版では計516件へと増加しているが、嘉藤氏は省令改正の内容や背景と事例集の内容を紹介しながら、注意が必要な点を明示するために関連する査察での指摘事例を示した。

## ●第3条の2「承認事項の遵守」に関する要件と査察での指摘事例

承認事項の遵守に関する要件が省令に盛り込まれたのは、2015年に発生した国内血液製剤メーカーによる不正製造問題をきっかけに行われた承認書と製造実態の齟齬についての一斉点検で、約7割で相違がみられたことなどが背景にある。その中には適切に変更管理が行われていなかったというケースも見られるため、承認事項の変更に伴う薬事手続きは製造販売業者が主体であるものの、「製造業者が承認事項を把握し、製造・試験方法の変更による承認事項への影響評価・製造販売業者への連絡は不可欠」であることを鑑み、承認事項遵守における製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することが意図されている。

事例集ではGMP3の2-1として、「承認事項に従って製造するにあたり、どのようなことに留意する必要があるか」との質疑が設けられており、「承認内容と製造実態の相違を生じさせないよう、承認情報入手を含む製販との連携や、MF利用時の留意点を明示」、「製造業者が最新の承認事項を把握し、医薬品製品標準書等に適切に反映する仕組み、および承認事項に影響を及ぼす可能性のある変更を行う際に、事前に製造販売業者の確認を得る仕組みの構築」が重要であるとされている。

関連する査察での指摘事例としては、特に海外の事例が多くなっているが、

▽試験に使用するHPLCのカラムの内径がMFの記載と異なっている、

▽試験方法がMFの記載と異なる、

▽精製水の規格がMFと異なる、

▽リテスト期間がMFと異なるといった事例が認められているという。

これらの原因として嘉藤氏は、「製造所側が最新のMFの情報を把握していないこと、手順の規定に違反して事前に薬事部門の確認や薬事手続の完了を確認する前に変更をクローズしてしまっているといったことが原因」と説明したうえで、「承認事項の遵守にあたっては、製造所においても最新の承認事項を適切に把握した上で、薬事手続きの要否を含めて変更に係る手順を規定するだけでなく、それを適切に遵守する体制を構築するといったことも重要となる」と、省令で規定されている要件を改めて強調した。

## 第4条「製造部門及び品質部門」に関する要件と査察での指摘事例

今般の省令改正において、新たに品質部門の中に品質保証に係る業務を担当する[QA組織]と、試験検査に係る業務を担当する[QC組織]を設置することが求められている。事例集ではQA組織が品質保証を担う機能として客観性を有し、また第三者的に業務を遂行する組織であることが求められる旨が示されており、組織体制の1例として、品質部門の下にQA組織とQC組織を設置する形態と、QA組織とQC組織が独立して設けられる例が図示されているが、このほかにも製造部門との独立性が確保される限りにおいて、QA組織をQC組織より上位の組織とすることや、製造部門より上位の組織と定めることも想定されると嘉藤氏は補足した。

またそれぞれの組織の責任者はなるべく兼務を避けることが望ましいとされているところではあるが、会社の規模等によって兼務せざるを得ない場合には、その責務等を文書に明記の上、各組織の責任者としての業務を明確に区別して実施することとされている。

QA組織の設置等組織体制に関する査察での指摘事例としては、  
▽手順上の規定がないままQA業務とQC業務を兼任していた、  
▽原料等の不備についてQA組織が把握する仕組みがなかった、  
▽製造指図原本を品質保証部門が確認していなかった、  
▽手順書違反に係る逸脱事例の再発防止策として講じた措置が文書化されておらず、品質保証部門がその内容を把握していなかった  
—といった不備がある。

嘉藤氏は「品質保証に係る業務を担当する組織には、原料、製品等の規格や、製造手順等が承認事項と相違することなく、一貫して製品の品質が確保されていることを客観的立場から保証することが求められるため、その観点からQA組織の業務が適正なものとなっているかどうかについても、確認いただきたい」とした。



## ●データインテグリティに関する省令上の要件

データインテグリティ(DI)に関しては、「文書化して記録を残すこと」というGMP活動の根幹にかかわる部分の信頼性(完全性)に係わる内容であり、今般の省令改正で取り込まれることになったものの、その考え方自体は新しい要件というわけではない。ただ、昨今査察等で指摘も多く、重要な要件であることから省令にもその概念が明記され、事例集でも記録の信頼性を継続的に確保するための留意事項等が記されている。

具体的には、紙／電子媒体のいずれにもALCOA+の要件が適用されることや、GMPにおいて使用する電子システムについて監査証跡機能、データの改ざんを防止をする機能等を有し、バリデートされていることが必要となる旨が明示されている。

## ●データインテグリティ関連の指摘事例

嘉藤氏はALCOA+の具体的な要件を概説した後に、DI関連の査察での指摘内容について、電子データ・紙データそれぞれの事例を以下のように紹介した。

### ・電子データに関する事例

共有サーバーに保管された製造指図記録書の原本ファイルは上書き制限がかけられておらず内容を書き換えることのできる状況であった。

電子的に得られたデータは印刷した紙媒体のデータを「生データ」と定義していたが、「生データ」の根拠となる電子データについて管理手順を定めていなかった。HPLCシステムの監査証跡において、データを削除したログが残っていたことを認めたものの、それらのデータが削除された理由・妥当性が確認できなかった。なお、その後の社内調査で、不適切なデータ削除、複数回分析・解析、時刻の操作等、不適切な取り扱いが多数の品目で判明した。HPLCの試験データの取り扱いやコンピュータシステムへのアクセス制限について不備があった。例えば、その試験データの削除が可能な権限を試験的に与えている、データのバックアップを取っていないなど。

## ・紙データに関する事例

製造指図記録書原本の写しを現場に複数保管しており、記録後に廃棄して容易に差し替えることが可能な状態となっていた。

工程で発生した異常の内容を、正式な記録ではない別の用紙に下書きした上で、その内容を編集して製造記録に転記していた。オリジナルな下書きは廃棄していたことが認められた。

複数日にまたがる作業を実施中の作業室で記録を確認したところ、前日分の作業について記録用紙は空欄のままだった。

まだ作業中であるにかかわらず、すでにこの作業後の点検記録が記入されていて、責任者の押印をされていた。

こうした不備事例を踏まえ嘉藤氏は、ALCOA+の要件を意識し、電子か紙かにかかわらず適切に記録を取り扱うことの重要性を訴えた。

# 結果を出すためには何が必要か？

結果（健康被害防止/安定供給/回収・違反なし）



実践（時間/お金/熱意）

## 仕組み

- ・GMP省令改正
- ・PQS
- ・PDCA
- ・3ゲン、5ゲン
- ・法令遵守のガイドライン（責任役員）

## マインド & 知識/技術（人）

- ・モチベーション（患者様視点）
- ・教育訓練/自己啓発意欲
- ・製剤 & レギュレーション知識
- ・不正を絶対しない（全員）

# Quality Culture

## GMP事例研究会(品質文化)

- ・ベーリンガー・インゲルハイム株式会社 2017年9月
- ・ツムラ株式会社 2019年9月

## 日本PDA製薬学会 北陸勉強会

### 第11回富山県GMP講演会 2021年11月

- ・経営層と従業員のコミュニケーションから始めるクオリティカルチャーの醸成
- ・3ステップで進めるクオリティカルチャーの醸成
  - 1) 動議づけ 研修など
  - 2) 課題抽出 自分の業務
  - 3) 講師になって説明

# Quality Cultureの取り組みが増えている

- ・MT薬(2022年7月)「品質文化(Quality Culture)と私たちが行うこと」
- ・富山県薬事研究会(2022年6月);  
「品質文化(Quality Culture)」と知識&体験からの学びが品質を高める」
- ・茨城県医薬工業会(2022年2月);  
「品質文化(Quality Culture)」と知識&体験からの学びが品質を高める」
- ・M水産T工場;「品質文化を創る」(2022年1月)
- ・MT製薬(O工場);「Quality Culture」(2021年12月)
- ・東薬工セミナー(2021年9月)  
「ヒューマンエラー防止とQuality Culture」
- ・岐阜県(コロナで中止); 資料を提供(会員会社)(2021年3月)  
「クオリティカルチャー醸成のための具体的な実践方法」

## 執筆依頼

- ・「品質問題に起因する不祥事から考えるクオリティカルチャー醸成のために必要なもの」(PHARM TECH JAPAN 2021年7月臨時増刊号(Vol.37 No.10))
- ・品質文化(Quality Culture) cmPlusのGMPplatformに連載



# 品質 人を育てる じほう社のメルマガ <https://ptj.jiho.jp/article/148405> 現場力の回復が品質文化の第一歩

FDAがQuality Culture(品質文化)の必要性を強調しだしてから、日本でも業界や製薬会社が品質文化の醸成について勉強会や教育などを始めています。筆者にも品質文化に関する執筆や講演依頼が来るようになりました。

なぜFDAが品質文化を言い出したかは、これまで行って来た厳しいcGMP、厳しい種々のガイドライン、厳しい査察により、強制的にGMPを守らせてきたものの、データ偽造などがなくなり、今のままでは限界があることがわかってきたからです。その対応として品質文化醸成が品質を良くする上でとても重要だと理解したからではないでしょうか。さすがFDAだと思うのはQuality Metrix(品質尺度)を設けて、それが良い製造所はFDAの査察を減らすなどの考えを模索しているところです。

筆者は品質文化に関する講演を頼まれると、説明の中にイソップ『北風と太陽』の動画を紹介しています。

このお話で伝えたいメッセージは、人に強制的にさせることよりも、人が自らやりたいと思うようにすることが重要だということです

医薬品はGMPで厳しくやるべきことが決められています。またそのやるべきことはSOPで規定され、それを確実に行ったことが記録で確認できることを求めています。

最近の当局の査察では客観的な記録が残らない試験検査はダブルでチェックするようにとの指摘がなされています。試験には記録が残らない試験がたくさんあります。崩壊試験、炎色反応、外観試験など。それをダブルで確認させる考えなのかと思っておりますが、本来のダブルチェックの目的はミスを減らすためであり、データ不正を防ぐためのものではありません。

不正製造問題に起因して、製造した製品が健康被害を引き起こしてしまった福井県の製造所では、2人がSOP違反と記録の偽造を行っていました。ダブルでチェックするのではなく、偽造ができない仕組み作りが求められています。

それは欧米の昨今のデータインテグリティ(DI)のガイドラインにも見られます。監査証跡／自動バックアップ／アクセス制限など、まさに偽造しようとしてもできないかつ偽造したことが残る仕組みの導入が求められています。そしてQAがその監査証跡を確認することでさらに仕組みとして偽造・偽証できなくしています。しかし、それを行うにはDI機能が備わっている機器が必要になり、日本では現段階ではそこまで求めることができなかったのです。

GMP不正を踏まえ、当局は北風政策を鋭意実施されている印象を受けます。その北風政策が限界であることはすでにFDAが実感しているところでもあります。北風政策だけでなく太陽政策(Quality Culture)をいかに製造所が実践できるようにするかです。

一方、「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」について(薬生発 0129 第5号令和3年1月29日)で、取締役が法令違反の責任を明確にしました(責任役員)。

過去の事例で、「電話の番号案内の対応が悪い」とのことがあったので、その改善として「対応者の名前を名乗る」ということを行った結果、満足度が大幅に改善しました。また似た例として、セル生産方式では組立を行った作業者名を刻印することとしたところ、より責任を持って作業をするようになりました。GMP製造記録でも、どの作業を誰が行なったかを明確に分かるようにすることが責任を持って仕事に取り組むことになります。このガイドラインで責任役員がどう責任を果たすかは今後に期待したいです。その責任役員が北風政策を取るか、北風と太陽の両輪の政策を取っていくかで結果は違うように思います。

製造所の不正を幹部あるいは経営のトップ層も把握していた製造所も多くありました。その経営層は利益を確保したかったのでしょう。自分が経営トップにいる間は自分の評価が高まります。しかし、不正前提の利益はいつかかならず会社の経営まで脅かす事態になります。自分が去った後は関係ないとの思いがあったのかもしれませんが。それについては、『会社はいつ道を踏み外すのか 経済事件10の深層』田中周紀著に10社のケースが紹介されています。

経営のトップが、自分の時代ではなく、未来の時代のためにどれだけ、人材育成にリソースを提供しているかが問われています。今人材育成にリソースを投入しても自分の実績(販売&利益)には直結しません。その投入したリソースは自分が去った後に貢献します。

最近ユニークな研究がありました。「人件費を増やすと株価に貢献も」(2022年2月9日、日本経済新聞)という記事で、「最も顕著に貢献するのが人件費だという。投じるお金を1割増やすと、5年後のPBRは13.8%向上する」というものです。

早稲田大学で教壇に立つ柳良平エーザイ株式会社専務執行役・最高財務責任者(CFO)が「重回帰分析」という手法を使い、考案されました。

人材投資が重要だと分かっているにもかかわらず、つい人件費を削減して、利益を出す方向を経営層が考えます。派遣が製造業にも認められとことをきっかけに、人件費を削減するために製造ならびにQCに派遣社員を多く投入しました。すると何が起きたか？ 現場が考えることができなくなったのです。

SOP通りに行うことだけでも精一杯に、かつそのSOPも理解できず無視することがどれだけの問題を起こすかの理解もないまま、SOP無視が増えました。健康被害を起こした製造所の第三者委員会の報告書(概略版)を見ても、QAやQCが問題(水虫薬に睡眠導入剤コンタミ)を発見できるチャンスが、筆者が見ただけでも7つ(①未知のピークがあるとの報告時に調査せず、②OOSの不適切な対応、③データの統計的な視点欠如、④異常な過量仕込みに気付かず、⑤習慣性医薬品に求められている保管管理せず、⑥日局の化合物名称変更対応未実施、⑦化血研の問題後の一斉点検時の対応不備)ありましたが、すべてスルーされてしまったように思います。これは人材教育にリソースを投資していれば、防ぐことができました。

かつて起こった雪印乳業の食中毒事件では、「微生物が毒素を出す場合がある」との基礎知識があれば食中毒を防げていました。SOP通りに行うことはとても大切です。しかしそれだけでは不十分です。SOPに書いてあることを作業者が理解しているか。QCの試験検査では試験検査の原理を理解しているか、その周辺知識を修得しているかが問われています。



そのための教育のきっかけと時間を与えることが、大きな品質問題を防ぐ大きな力になるのです。そのためには現場に携わっている人が自分たちの行っていることが適切であるのか、さらに改善方法を考えることができるか。すなわちそれを実践するだけの力と知識を持っているかが問われています。表現を変えると、現場力がある製造所には品質文化があることにもなります。

『世界史の極意』(佐藤優著より)

「労働力の賃金

- (1) 労働者が次の一か月働けるだけの体力を維持するに足るお金
- (2) 労働者階級を再生産するお金。つまり家族を持ち、子どもを育てて労働者として働けるようにするためのお金が賃金に入っていないといけません。
- (3) 資本主義社会の科学技術はどんどん進歩していきますから、それにあわせて自分を教育していかなければいけない。そのためのお金。

この考え方はマルクスの最大の貢献でした。」



これを業務に当てはめると下記になります。

- (1) 業務に必要なリソースの提供 (GMP省令改正の1つ)
- (2) 新人に教えて業務ができるようにするための教育訓練  
のリソース
- (3) 業務に必要な知識や新しい情報に関する知識を高めて  
いき、今の仕事を改善していくためのリソースの提供

優秀なマネジメントは(2)、(3)に注力しています。(3)に注力している上司、会社は、未来の姿に投資を行っています。自分の今の成果の評価より、会社の未来に種を蒔いているのです。経営のトップや人事労務は、1)だけだと思って業務に要する工数だけに限定していないでしょうか？ 2)を見ている会社はあると思います。しかし、(3)を見ている会社はどの程度あるでしょうか？

(2)が多くなり、逸脱&OOS/OOTを多く出していないでしょうか？ (3)ができなくなっている製造所が増えていないでしょうか？ そのため、品質にほとんど貢献しない業務をSOPに定まっているからと延々に行っています。見直して省略を行っていません。何が品質に貢献し、何はしなくてもよいか、それを現場で考えるのですが、それができなくなり、SOPに書いてあることを行うオペレーターになっていないでしょうか？ 多くの製造所の問題を見ていると、今一度、現場力を取り戻す必要性が高まっていると痛切に感じています。

ではどうすれば良いかの具体的な施策について下記の3点で説明します。

- 1. 経営層の言動
- 2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み
- 3. 一人ひとりの思いと行動

## ●1. 経営層の言動

### (1) 経営トップは品質の重要性を言い続ける

人は人事権を握っている人に忖度しがちです。会社ではそれは社長であり上司になります。その人が「品質は重要」と言い続け、そのための施策を実施できているかに大きく左右されます。日本電産株式会社創業者の永守重信氏の言葉に「会社がおかしくなるのは経営者の考え方がおかしいからだ」との言葉があります。

### (2) 利益は経営理念を実践した結果と理解する

利益を優先すると経営がおかしくなります。経営理念の実践を行った結果が利益なのです。利益がでないのは、やり方がよくないからです。問題を起こした企業の経営理念やコンプライアンス方針を見ると素晴らしいです。つまり、経営理念より不正を優先しているのです。

不正を上司から言われたら、「それは会社の経営理念とコンプライアンス方針に反しています。それに違反しても良いと社長直筆のご指示をいただかないと私は経営理念とコンプライアンス方針に反したことを行ってしまいます」と言って欲しいものです。

東京裁判で上司の指示で捕虜を殺害した部下が罪に問われました。中には処刑された人もいます。捕虜は国際ルールでその捕虜の位にあった対応をすることが求められていたのです(『九州大学生体解剖事件 70年の真実』熊野以素著)。

### (3) 人材育成の種蒔きをする

『世界史の極意』で紹介した(2)と(3)を提供することです。利益がでないからと言って、目先の人件費削減に飛びつかないことです。もっと他にやることがあるはずで、それができないのは自分の能力が足りない、というより考え方が悪いと自覚することです。

## ●2. 品質文化醸成に必要なマネジメントと仕組み

### (1) 人事部へのお願い ・意図しないミスの場合

意図しないミスで会社に損害を与えると、ボーナスの査定でマイナス評価されます。それをしないで欲しいのです。マイナス評価すると、その人がまたミスをした場合、見つからないだろうと思うと黙ってしまうからです。また意図しないミスでも損害を与えたらボーナスがマイナス評価されることを周りの人も学ぶからです。

そうするとミスしても報告しなくなり、品質保証は崩壊することになります。報告されて初めて品質保証できるのです。

この話をある会社で紹介したところ、人事の人から「それでも何度でもミスする人がいますが、それでもマイナス評価しないのですか？」と質問されました。それに対して、「その人とよく話し合いを持たれましたか？ 一緒にミスを防ぐにはどうしたらよいか話し合い、本人からどうしたいかを導きましたか？ もしそれを何度か行っても、ミスがなくならないのなら、その仕事がその人に向いていない可能性があります」と答えました。

## ・確信犯のミスの場合

この場合は、厳罰に処していただきたいです。ルール(SOP)違反を行うことがどれだけ重いかを知ってもらうためにも、確信犯のルール違反には厳しくあたる必要があります。ただし格言「仏の顔も三度まで」があるように二～三度くらいはよく話し合って、ルールを守るチャンスを与えていただきたいです。

ダイヤモンドプリンセスの火災も、それまでルール違反をする人にきちんと注意並びに処罰しなかったために、さらに大きなルール違反を犯して火災が発生しました。ルール違反した人が悪いのは当然ですが、ルール違反を見逃していたマネジメントに一番の問題がありました。

## (2)現場の上司へのお願い

明らかな人のミスであっても意図しないミスをした人が勇気を持って報告してくれたことにまずは感謝の気持ちを込めて、「よく勇気を出して報告してくれましたね。ありがとう。一緒にどうすればそのミスを防ぐことができるか考えましょう。場合によっては皆で考えましょう」と言っていたきたいです。

## ●3. 一人ひとりの思いと行動

### (1)不正を絶対しないとの決意

自分の造る医薬品を自分や愛する人に胸を張って薦めることができるか？との思いで医薬品の製造、試験検査、管理に携わりたいです。SOP違反、記録の捏造をしている医薬品を薦めることはできないでしょう。

会社や上司がどうであれ、自分は不正なことはしないことです。もし不正をどうしてもしないといけない場合は、証拠を確保して、当局に報告するくらいの気持ちで行うことです。密告者を調査してはいけないとの通知も出されました。

## (2) 良い医薬品を提供する薬を製造するとの自らの意思で行う

私の5Sは躰の代わりに精神です。躰はルールを守らせるニュアンスがあり、どちらかというとな北風政策です。ルールを自ら守りたいとの強い意思を持って行うことです。まさにそれが太陽政策にもなるのです。そういう人をどれだけ増やすことができるかです。先ずは自分がそうなりたいと思っ成る努力をすることです。

## (3) 学び続ける

会社が学びの機会を与えてくれたら、そのチャンスを積極的に生かすことです。仮に会社が機会を与えてくれなくても学ぶ気持ちを決して失くさないことです。会社がどうであれ、自分の今の業務に必要なことを学ぶことです。今無料のメルマガや多くの情報がネットにあります。本を買わなくても、学校に行かなくても学ぶチャンスはいくらでもあります。



筆者も知っていることであっても、ネットに何か新しい知見がないかと検索をかけるようにしています。筆者は定年より5年早く退職した目的は自分の体験や知識を他の会社の方々や後輩に伝えたいとの思いからでした。それはかつての生産本部長が私に学びの機会を与えて下さり、その恩返しをしたいからです。その方は私以外にも多くの人に学びの機会を与えられました。その人々が10年後の生産と品質の中核の役割を担いました。その生産本部長は既に亡くなられていてその方に返すことはできませんが、後輩に伝えることがその方へのお礼だと思うからです。今、初回の講演/相談は無料で行っています。既に40社になりました。またメールでの相談は無料で回答しています。退職してまず行ったことはHPを立ち上げ、そこに自分の知識を掲載しました。HPができたとき嬉しくて(一人で行ったので)、検索しましたがヒットしません。そこでネットで検索すると当時GoogleにHPアドレスを登録すると検索エンジンにひっかかるとあるのを見つけ、登録しました。確かにヒットしました。しかし、それは画面が10ページ目でした。どうしたか？ 何度も検索&クリックを繰り返していると10ページ目が8頁、5頁と早く出るようになりました。そうしているとセミナー会社から講師の依頼が来るようになりました。

あるとき、ある品質課題について知っているのだがもっと情報がないかとネット検索をかけていると、目的にピッタシのタイトルを見つけました。やった！と思ってクリックしたら、私のHPでした。

品質文化醸成に一番大きな貢献は社長です。わが社には品質文化が弱いと思われているなら、不正がなくならないなら、それは自分の考え方あるいはやり方が悪いと先ずは認識されることが出発点になります。

ある会社は、「品質は大切」とトップが言っていました。製造と品質の部署に営業経験だけの人を多く製造現場や品質保証の部署に異動させました。何が起きたか？ 現場の人は営業出身の課長に問題があっても相談しません。なぜなら相談しても分からないからです。QAに異動になった営業出身の課長曰く「日本語を話しているのはわかる。しかし、言葉も意味も全く分からない」。少しの人の異動ならQAに営業の声が入り活性化につながりますが、多いとそれは人数合わせだけになります。つまり、「品質は大切」と言っていることと行動が一致していなかったのです。このように人事で品質を弱体化させている場合があります。

ところが品質問題が起きると、その人事責任者は処分されずに、品質部署の責任者がマイナス評価されます。品質問題は人事も含めた経営トップがどれだけ認識して実践しているかです。品質トラブルを起こしている会社の経営トップと人事は品質に関心がなかったとのことと言えるかもしれません。ただ会社がそうだからと言って、製造と品質に関わる人は会社のせいにはしないことです。インド独立の父、ガンジーの言葉「自分から誇りを投げ捨てない限り、誰もあなたから誇りを奪うことはできない」を心の糧にして実践していました。

エーザイ株式会社の内藤社長が子会社だったサンノーバ株式会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに人が品質を創っています。その人づくりが一番の品質文化醸成だと思います。まずは自分がそれを実践したいです。

## 最後は人の感性が品質を死守する

日本で初めてホスピスを創られた柏木哲夫先生の講演を聞く機会がありました。お話の中で、感性の3要素について紹介されました。

### 感性の3要素

- 1) 気付く
- 2) 感動する(⇒興味を持って調べる)
- 3) 実行する(⇒CAPAを実施する)

それを伺い、なるほどと思いました。まさに品質においても同じなのです。

“感動”を”興味“(を持って調べる)に、“実行”をCAPAに置き換えるとまさに品質問題にも通じる内容です。

現役の時に、他社の失敗事例を過去問として事前に同じ問題がないか確認し、もしあれば対策をしました。逸脱やOOSがあればCAPAを実践し、同じミスを繰り返さないようにしてきました。承認書との齟齬が見つかり、先送りせずに齟齬の解消をしました。品質問題を地雷と位置付け、地雷を見つけたらリスク(製品回収など)を覚悟して処理をしました。地雷処理で製品回収になり人事が私を処分してもかまわないとの覚悟で行いました。後輩に品質問題を残さないためでもあります。他社の品質トラブルを見ていると、品質問題処理を先送りし、その結果後輩が品質の地雷を踏んでいることがあまりにも多いように思います。中にはそれが地雷になるとは知らずに、地雷を埋めている人もいるようにさえ思います。

でもなかなか品質問題をゼロにすることはできませんでした。最後は人に尽きるように思います。前の会社の社長が子会社に寄贈された石碑に刻まれた言葉「人が創る品質」、まさに品質は人が創っているのです。会社が品質問題を起こすのは、品責(当時)の私の質が悪いからだとの気持ちで行っていました。もちろん、一人ではすべてをカバーすることはできません。石碑の言葉を社内の仲間に伝えていきました。退職後もセミナーや講演は「人が創る品質」で閉めています。

「まずは、あなたの質を、今の仕事を通して高めていただきたい」と伝えていきます。

現役の時に人の感性に助けられたことがたくさんありました。それが大きな品質問題を防いだり、損失を最小限にしてくれました。

- 1) 金属フィルター上に残る量がいつもより多い⇒メセルにエトセル混入
- 2) パッキンに手が触れるとざらざらしている。⇒パッキンが破損し原薬に混入
- 3) 滅菌チャートを見ると滅菌時間が足りない⇒部品交換が昇温プログラムに影響

普段と違うことに気付いて調べたら処方にはないエトセルがコンタミしていました。

パッキンは本来ツルツルしている、おかしい。年間1,000億円の製品をグローバルで製品回収のリスクを防いでくれました。

SOPには滅菌チャートを見ることにはなっていなかったが、重要だと意識して見ていた。損失が拡大するところでした。全て文書で逸脱報告を出してくれました。口頭だけでない点良かったのです。気付いて、逸脱報告を出す。ここまでがまさに気付きのなのです。

先ずは気付かないとどうすることもできません。気付きのためには知識と経験(過去問対策)を深めることです。食中毒では、微生物が毒素を出すということを試験者や責任者が充分理解していなかった可能性があります。微生物は大量発生すると毒素を出すものがあります。殺菌すると菌は死にますが毒素は不活化されません。もし、その知識を持っていて、興味を持って菌の同定(毒素を出す菌かどうか)、毒素の定量(外注)をすればすぐに問題点はわかり、そのロットの廃棄だけで終わりました。当時医薬品も取り組んでいた株価も高い素晴らしい会社でしたが、今は名前もなくなっています。

HPLCチャートの未知ピークにおかしいと興味を持って調べればすぐに睡眠導入剤のコンタミに辿り着きました。残念なことは気付いたけれど文書で報告していなかったことです。文書で出していれば誰か興味を持って調べたかもしれません。そうすればそのロットの廃棄だけで終わりました。



ルール違反を見逃すと、もっと大きなルール違反を本人は犯します。また周りの人はそれを見て、「SOPは守らなくてよいものだ。出来れば守るもの」と理解してルール違反が頻発し、そしていつか大きな問題を起こします。ルール違反には注意/処罰など適切な対応が必須です。ルールの重要性を理解してもらうためには『泣いて馬謖を斬る』ことが必要なのです。

『右脳思考 ロジカルシンキングの限界を超える観・感・勘のススメ』内田和成著に

・観察、感じる、勘、この3つがカギを握る

1) 観察する

ものを見たり、聞いたり、読んだりすることである。

2) 感じ取る

五感を働かせてさまざまなものを感じ取ることを言う。

3) 勘を働かせる

見たり・聞いたり、あるいは感じたことが自分の会社、ビジネス、業界、社会にどんなインパクトが

あるのか、想像力たくましく思い浮かべてもらうことだ。

内田和成氏はボストン・コンサルティンググループ(BCG)の日本代表を務めた後、早稲田大学の教授に転出され、2022年3月に定年退職されました。この本では、右脳と左脳の両方を生かすことの重要性を説かれています。気付くとはまさに右脳です。あれおかしいなと五感で感じることです。

5S(整理、整頓、清掃、清潔、躰)がよく言われます。躰を重要だとする新5Sもあります。筆者は“躰”の代わりに“精神”のSpiritual 5Sを提案しています。躰はSOPに従うことです。そうではなく、自らSOPを守りたいと思う精神/自らの考え方が大切になります。それについても、内田和成氏は述べています。

# 人を動かすのはこの4つの要素

## 1) 論理性

聞いている者が、なるほど正しい、あるいは間違いないと思うこと。

## 2) ストーリー

単に論理的な整合性があるだけでなく、全体がひとつのストーリーになっていること。わかりやすさと考えてもらってもよい。聞いた人間が理解するだけでなく、それを他人に語れるようであれば最高である。

## 3) ワクワク・ドキドキ

加えて、楽しそうだからやってみたいとか、よくわからないけれど面白そうという印象を与えられればなおよし。

## 4) 自信・安心を与える

いままでと異なることをやるのであれば、それは難しい話ではないとか、御社あるいは自社にもできると思わせる。あるいは、仮に失敗したところで、取り返しがつくとか、たいしたことがないと思わせる。」

納得して自らがやりたいと思うかです。自分のミスを逸脱として報告して処罰される。それでは安心して報告できません。意図しないミスは絶対処罰対象にしないことです。その品質文化が品質保証のベースになります。その風土に人の感性が機能し、人が不正をしなくなります。

新しい仕組み導入前に、今はどうか  
「SOP通り作業を行っているか？」

40数年前工場に配属されたとき、現場の人が  
「SOP通りにやって良いものができるか」と豪語！

今は違う

「SOP通りにやって良いものができないなら、それは  
・SOPが悪い ・教育訓練が悪いだけの話である」

**SOPはこれまでの叡智が盛り込まれている。**

**SOPを尊重する。⇒現場で出来ていますか？**

**問題のあった製造所はそれが出来ていなかった！**

**工場長、製剤部長、QA長、QC長は現場知っていますか？**

**現場に入って、声かけ「どう調子は？」していますか？**

# SOP通り作業を行っているか？

ベテランが新人に

「そのSOPは間違っているからそこはこうしたらよい」

新人が先輩に、

「流石先輩すごいですね！」⇒✖

「先輩、それはSOP違反ですよ。

逸脱報告を出さないといけないのでは」⇒○

○が言えるくらいに、新人教育を行う。

ただ、人間関係が壊れることもあるので、逸脱までは言わなくても、せめて自分はSOP違反を行わない。

「流石先輩」と言われる先輩はj

⇒SOPが間違っているなら変更提案を

なぜFDAはQuality Culture(品質文化)を言い出したか

- ・ 厳しいcGMP/厳しいガイドライン/厳しい査察  
中国とインドにFDAの事務所を置き無通告査察実施  
⇒ 品質トラブル、GMP不正がなくなる  
そこでQuality Culture(品質文化)を言い出した。

イソップ『北風と太陽』

これまでのFDAは北風政策⇒限界

太陽政策も品質向上 & 不正防止に必要と判断

# Quality Culture (品質文化) イソップ童話「北風と太陽」

これまでFDAは**北風政策**

厳しいcGMP/ガイドライン/GMP査察

インド & 中国にFDA事務所 など

⇒品質問題がなくなる

そこで**太陽政策**を追加

**太陽政策** よい医薬品を造りたいとの思いを生かせる風土

- ・品質文化は経営層の考え次第(東芝のケースを)
- ・マネジメントが重要(意図しないミス報告の勇気にありがとう)
- ・不正なことはしない(一人ひとりの決意)

⇒胸を張って、自分に、愛する人に、

自分の造った医薬品を推奨できるか？



# 北風と太陽

<https://youtu.be/QBRqQWa0RKo>

イソップ童話「北風と太陽」から社会人が学ぶこと

<https://note.com/shotaokb/n/ndf3d2d185aac>

・イソップ童話「北風と太陽」での太陽の最大の勝因は、コートを脱ぐという意思決定を旅人自らにさせたこと。

⇒

・自ら良い製品を造りたい。

・愛する人に自分が造る/試験する製品を届けたい。

つまり、GMPがあるから従わなければならない。

言われたからやっている。

⇒自らの意思で自らの気持ちで行う。

## 風土の問題(各製造所も程度の差こそあれ問題あり)

- (1)多くの人がよい製品を造りたいと思っているか
- (2)GMP以前に5Sができているかどうか
- (3)GMPを理解して実践しているか
- (4)3H(初めて/変更/久しぶり)、5H(犯罪/普段と違う)実践
- (5)品質問題を先送りしていないか
- (6)仲間に情報を提供しているか
- (7)自分の質を高めることをおこなっているか
- (8)品質問題で悩んだら、誰かに相談しているか

⇒

“よいものを造ってお客様に提供したい”と思って、  
自分の質を高めて仕事をしている人が多いか

# 風土の問題

- SOPは守らなくても大きな問題ではない。
- SOPが違っているので、SOP改訂せずにおこなってもよい
- ルールはできたらやるものなので、ルールを破っても良い
- 上司がルール違反を指示してきたが、上司の指示が優先
- 言われたことだけやっていたらよい
- 逸脱報告は良い製品を造るための自分たちの仕組み
- 先輩が間違っていたら言ってあげる
- 後輩から言われたことはきちんと検証する
- 指差し呼称は注意を高めるための自分のために行う
- このゴミは私が最初に見つけたから私が拾う
- 自己研鑽が品質を高める

# SOP通り作業を行っているか？

こういう問題があると、

- ・現場がSOP通り作業をしていなかった！
- ・現場で記録に偽造があった！

と現場の責任にする経営層が多い。

- ・なぜ現場がSOP違反をしたかの背景を考えない
- ・生産スケジュールに無理をさせている
- ・工場長/部長が現場に来ない

しかし、なにがあっても、不正なこと(SOP違反 & 偽造)を行った責任は現場にもある。

「このお店万引きできるから万引きしてこい」

と先輩から言われて、万引きしたら、万引き犯になる。

# Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

## 1. ロゴセラピー (ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば

人生に意味を見出すのではなく、

人生が自分に問うて来る

⇒ 受け容れ価値を創りだす

## 2. 躰? 人を躰けるとの発想は上から下

## 3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

それができる工場にしたいか。

## 2) ラボエラーに気付かず製品回収

### 凍結乾燥製剤の製品回収(2005年)の事例

この事例は、ラボエラーだったが、ラボエラーと認識されずに誤った結果を出し、その結果を用いて換算した計量を行い、その結果、**pH異常**の逸脱が生じ、**対処した結果、製品は規格内だったので出荷した。**本来計量すべき量より少ないためpHが管理値外。製造場所変更ロットであったので、長期安定性試験試験の2年目で規格外になった。

# 凍結乾燥製剤F-Vの製品回収(2005年)

## 2年経年品で水分量が規格をオーバー

- ・原薬力価が通常より高かった1,036 $\mu$ g

通常950 $\mu$ g~980 $\mu$ g

これまでの値と比較しなかった→OOTの仕組みがあれば

- ・委託先の責任者から、品質管理責任者に電話で確認  
通常より高いが問題ないか？

⇒問題ないと返答(記憶) 何故、確認しなかったか？



# 凍結乾燥製剤F-Vの製品回収(2005年)

## ・工場内での試験サイトの変更時

それまでは微生物グループで試験→理化学グループへ  
同じ品質管理部内とのことでサイトバリデーション行わず

・初めての試験だった

・標準品が難溶性だったために試料含量が高くでた

→3H(初めて、変更、久しぶり)時にトラブルが起き易い

# ・試験成績書と受入れ試験の齟齬 凍結乾燥製剤F-Vの製品回収(2005年)

- ・原薬メーカーとの試験成績書とのデータ比較無し  
CoAの確認は試験項目に入っていた→有無だけ確認  
CoAを何のために確認しているかの目的欠如
- ・試験者やリーダーは換算仕込原薬と知らなかった  
換算仕込みだと試験結果の値を使って仕込み量決定  
製造に大きく影響する→標準品 & 試料ともn=1で試験

# 凍結乾燥製剤F-Vの製品回収を生かす

- ・OOTの導入
  - ・規格幅より内側に管理値を設定
  - ・COAと受入試験結果の差が\*%以上あればOOT
- ・換算原料の試験はn数は複数(標準品含め)
- ・試験者の認定制の導入
- ・品目ごとのノウハウ集(研修用)
  - ・重要な項目記載
  - ・過去の重大な逸脱/苦情を記載
  - ・研究部門からの重要な引継ぎ事項記載

# SOPに対する軽視

## ・カラムの理論段数

初めて試験をしたところ、カラムの適合性の理論段数が下回った。そこで上司の課長に伝えたところ、「昔からそうだからそれで試験を進めてください」と言われ試験をした。

⇒

承認書からの違反にあたる。

部長は知らなかった。

課長レベルで行っていた(昔の部長は知っていたかと)。

問題の大きさを把握していなかった。

品質地雷の先送りをしていた。

⇒一変申請により修正した。

# SOPに対する軽視

## ・注射剤の不溶性異物試験のSOP違反

SOPではフィルターを通して異物なしの水で溶解するようになっていた。それを精製水で溶解して、不溶性異物試験を実施していた。その試験を作った者だったので、「それはSOPと違うけど、どうして?」。「前任者から聞きました」。「それで異物が見つかったらどうするの?」。「そうしたら、SOP通りに行います」。

⇒

SOP違反をしていることに気づいていない。

SOPより、前任者の言葉を優先していた。

部長は知らなかった。

統計的な試験の意味が異なる。

# 人の感性を育てる品質保証

(感性による製品回収防止例紹介)

感性が品質を守る

## A250錠包装追加生産時に発見

- ・A250錠包装の添付文書に  
250錠包装が記載されていない。
- ・通常の検査以外で発見

## Bソフトカプセルの個装箱受入れ試験時に発見

- ・mgの所が、gになっている。
- ・工場の受入検査で発見(通常は発見できない)  
⇒校了紙が間違っていた 校了紙=受入れ資材

# Quality Culture (品質文化)

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/seminer.html>

1. FDAのQuality CultureとMetrix
2. 日本の品質文化
3. 経営者の姿勢
4. 偽造/偽証の元凶
5. 逸脱/OOSの報告とマネージメント
6. 働く目的
7. 一人ひとりがイキイキと
8. Quality Cultureを醸成するための教育

cmPlusのGMPplatformに連載



# 知ることは

学生の時に大学の先生が授業中に、

「このようなことを全て覚える必要はない。

どこに書いてあるか、誰が知っているかを  
知っていればよい」

- ・全体を理解する(俯瞰的/大局観)
- ・分析法(原理)を知っている。
- ・統計を知っている。
- ・実際に分析をやっている

⇒試験に必要な知識を得る

医薬品の試験検査において分析バリデーション/GMP変更管理/文書管理がされていない方法を使うことはない

## 先ずは自分の知識の棚卸

以降の資料は医薬品の試験をする人は知っていて欲しい項目を説明しています。

ご自分が何を知っているか知っていないかを先ずは知っていただきたい。

そしてもし知らない知識があれば身に付けていただきたい。

## 「人が創る品質」

人が品質を創っている。

先ずはご自分の質を高めていただきたい。

# 1. 分析バリデーションは何故必要か

1) バリデーションされていないと何が起きるか

2) 分析方法は手段

- 何を分析したいのか
- どこまで(検出感度/バラツキ)分析したいのか

# 「バリデーション」とは

– 製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、文書化すること

「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」

厚生労働省令第179号（GMP省令）

マラソン42.195kmを確認する

どのレースでも距離は同じ＝バリデートされている

# 機器のキャリブレーション(校正)

- ・キャリブレーションとは何か
- 計測器が正しいかを確認し、違っていると正しくする
- 何故校正が必要か
- マラソン42.195km バリデーションするためには、  
正しい計測器で測定が必要になる
- スーパーの重さの秤(計量法で定められている)
- 重さ、長さ、温度、圧力、光度、回転、速度など

# 1)バリデーションされていないと何が起きるか

## 分析方法は評価方法

- ・物差しが違っていると結果が信用できない
- ・分析機器が正しくないと結果が信用できない

## カラオケの採点機の例；

音痴は治らない→諦め→せめて程々に歌えないか

ボイストレーニングコース：苦手な人歓迎

人との比較ではなく自分との比較/恥は一時の恥

⇒一人カラオケ

(外れているのがわからない⇒採点機)

PDCA、バリデーション、キャリブレーション

# 分析法バリデーション

- ・新製品の承認試験(新規試験)方法設定
- ・代替試験方法(代替試験が同等であるか)
- ・品質問題を評価する試験方法(評価方法確立)

## 含量;

分解すれば(含量)は低下するか。分解しているのに含量が低下しないことはないか。その物質だけを測定しているか。

## 無菌試験/発熱物質試験;

菌/発熱物質が存在すれば陽性になるか。菌/発熱性物質が存在しているのに結果が陰性になることはないか



# PIC/SのGMPガイドラインのバリデーション

## 全般事項

6.2. 品質管理部門の長の主要な責務は第2章にまとめられている。  
**品質管理部門は全体として、すべての品質管理手順を確立し、バリデーションを実施し、手順を施行しなければならない。**

## 文書化

・該当する場合は、試験方法のバリデーション記録

## 試験

6.15. **分析方法のバリデーションを実施しなければならない。**販売承認に記載された全ての試験を承認された方法に従い実施しなければならない。

# バリデーション欠落による事故例

## ・大容量輸液の滅菌後の冷却水による汚染例

1970年滅菌後のバイアルを冷却する際、冷却水の一部が減圧となったバイアル内に入り、微生物汚染の原因となった。

1976年大容量輸液のGMP案をFDAが提案した。

その中にバリデーションの基準に関する事項が盛り込まれた。

・滅菌器      ・容器の設計      ・滅菌操作法

「医薬品の設計・開発・製造におけるバリデーションの実際」 川村邦夫著より

# バリデーション欠落による事故例

- ・注射剤用抗生物質の発熱性物質（パイロジェン）による汚染事故例

1974年～1983年にかけて、注射剤用抗生物質による発熱事故が北米を中心に多数報告された。

原因；

原薬バルク製造工程において、微生物/発熱物質により汚染された水が使用されており、最終製品の中にも発熱性物質が混在したため

- ・原薬製造工程で微生物/発熱性物質に汚染した  
⇒ 製造工程のバリデーション
- ・原薬に発熱性物質抑制物質  
⇒ 試験方法のバリデーション

## 2) 分析方法は手段

- ・何を分析したいのか

定量、検出、

⇒物質のどこを検出するのか

ワーファリンK ⇒ ワーファリン、K、全体

- ・どこまで分析したいのか

分析精度、検出限界

他との分離分析

酵素；酵素は一部分分解しても酵素活性がある

⇔分離分析だと分解したものは除いて分析

## 2. 分析バリデーションのいろいろ

- 1) 新規分析法作成時のメソッドバリデーション
- 2) 試験方法移管時のサイトバリデーション
- 3) 代替試験法設定のバリデーション
- 4) 洗浄バリデーションの試験方法のバリデーション
- 5) 機器のキャリブレーション
- 6) 機器の適格性評価 (DQ、IQ、OQ、PQ)
- 7) トレーサビリティ
- 8) コンピューターバリデーション
- 9) 官能検査のバリデーションとは
  - ・匂い
  - ・注射剤の不溶性異物試験

# 1) 新規分析法作成時のメソッドバリデーション 分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)について 平成7年7月20日薬審第755号

## バリデーションを行うべき分析法のタイプ

本テキストでは、通常最もよく行われる次の4つのタイプの試験法に用いられる分析法を対象としている。

- ① 確認試験
- ② 純度試験における不純物の定量試験
- ③ 純度試験における不純物の限度試験
- ④ 原薬若しくは製剤中の有効成分又は製剤中の特定成分の定量法

# 分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)について

## 平成7年7月20日薬審第755号

- ① **確認試験**は、試料中の分析対象物をその特性に基づいて確認することを目的としている。通常、試料の特性(スペクトル、クロマトグラフィーにおける挙動、化学的反応性等)を標準物質のそれと比較することにより行われる。
- ② **純度試験**は、試料中の不純物の存在の程度を正しく把握することを目的としており、定量試験と限度試験がある。定量試験と限度試験では評価の必要な分析能パラメータが異なる。
- ③ **定量法**は、試料中に存在する分析対象物の量を正確に測定することを目的としており、原薬の場合には主要成分を、また、製剤の場合には有効成分又は特定成分を定量することを意味する。両者とも評価の必要な分析能パラメータは同じである。



# 分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)について

評価が必要な分析能パラメータを決定するためには、分析法の目的が十分に理解されていなければならない。典型的な分析能パラメータは、次のとおりである。

真度 (Accuracy)                      精度 (Precision)

併行精度 (Repeatability)

室内再現精度 (Intermediate Precision)

特異性 (Specificity)

検出限界 (Detection Limit)

定量限界 (Quantitation Limit)

直線性 (Linearity)                      範囲 (Range)

# 試験方法の再バリデーション

表には頑健性 (Robustness) が記載されていないが、頑健性は、分析法の開発段階で検討する必要がある。次のような場合には再バリデーションが必要である。① 原薬の製造方法を変更する場合 ② 製剤の組成を変更する場合 ③ 分析法を変更する場合

# 試験のタイプ

## 確認試験

## 純度試験

## 定量法

### 定量試験

### 限度試験

### (含量・溶出試験)

真度	—	+	—	+
精度				
並行精度	—	+	—	+
室内再現性	—	+(1)	—	+(1)
特異性(2)	+	+	+	+
検出限界	—	—(3)	+	—
定量限界	—	+	—	—
直線性	—	+	—	+
範囲	—	+	—	+

— 必要ない    + 必要ある

(1) 室間再現性を評価する場合は室内再現性は必要ない

(2) 分析法が特異性に欠ける場合は、他の分析法で補える

(3) 評価が必要な場合もある

## 2) 試験方法移管時のサイトバリデーション

製造所A⇒製造所B / 研究所⇒製造所

⇒

- ・試験方法のバリデーションがあることを確認する
- ・その後、両者に差がないことを確認する

公定書は分析バリデーション済みとの理解

⇒

その製品に公定書を適用して問題ないかの確認

- ・妨害成分がないかどうか

## 2) 試験方法移管時のサイトバリデーション

該当原薬/製剤の3ロットについて分散分析、  
または差の検定を行う

研究所からの移管時などは、頑健性(堅牢性)を  
確認するために、試験装置、カラム、人、試験日など  
を変更して確認しておくとい

# 分析法バリデーションと統計の活用

SCAS NEWS 2006

## 室内再現性

(試験者、装置 カラム、試験日(6日間)の組合せ)

実験計画法に基づき割り付け

一元配置分散分析

試験者	A				B			
装置	A		B		A		B	
カラム	A	B	A	B	A	B	A	B
実験	5	1	2		3		4	6

# 分析法バリデーションと統計の活用

SCAS NEWS 2006

実験番号	類縁物質の添加回収		割付け		
	1回目	2回目	試験者	装置	カラム
1	99.3	99.2	A	A	B
2	97.7	100.4	A	B	A
3	100.6	99.4	B	A	B
4	99.9	99.0	B	B	A
5	99.1	102.6	A	A	A
6	96.8	96.9	B	B	B

平均値 99.2

標準偏差 1.62

相対標準偏差 1.6

# 分析法バリデーションと統計の活用

SCAS NEWS 2006

## 一元配置分散分析

要因	平方和	自由度	分散	分散比
	S	$\varphi$	V	$F_0$
A(水準間; * 1)	17.924	5	3.585	1.972
E(水準内; * 2)	10.905	6	1.818	
T	28.829	11		

水準間と水準内の分散比は、

$$F_0(V_A/V_E)=1.972 < F(5,6,0.05)=4.39$$

有意水準5%において室内再現制度の分散に有意差があるとは言えない



分析法の移管分析法の技術移転、すなわち分析法移転 (AMT) は、受託製造や試験に携わる者にとってのGMP要件です。この記事の目的は、製造業者および試験受託機関に対し、試験の委託のために分析法を移管するプロセスに関するガイダンスを提供することです。

この記事には含まれていませんが、EU GMP 第7章の要求事項も満たす必要があります。分析法移管は、EU GMP 附属書15に記載されているバリデーション活動と多くの共通点を持つ検証プロセスであり、同附属書に記載されているガイダンスは、作業を進める上で有用な枠組みを提供するものです。

検査で最も頻繁に目にするAMTのタイプは比較試験です。比較AMTでは、導入側及び受領側の試験所が同一の製造バッチについて合意した数の分析を行い、両試験所で生成されたデータを比較することが必要です。

新しい分析法を導入する際には、受け入れ側の試験所がその分析法を効果的かつ再現性よく実施できることを証明できるような正式なプロセスが必要です。

また、移管プロトコルが、分析法のバリデーション状態を維持し、受け入れ側のラボが製品品質を一貫して満たすことができるようにするために重要と考えられる、すべての重要な品質属性および分析法パラメータをカバーしていることを確認する必要があります。

法規制の遵守は共通の責任であり、協力的なアプローチをとることで、移管する側と受け取る側の両方の試験所が、AMTが完了した後に生成されるデータに自信を持つことができます

例えば、ギャップ分析を行うことで、両当事者は必要となる可能性のある追加のバリデーション活動を特定することができ、受け入れ側の試験所は、AMT の開始前に試験を実施するためのスタッフ及び試験能力を有しているかどうかを特定する必要があります。

AMT にリスクマネジメントの原則を用いることは、どの試験を移転するか、及び実施する試験の数を特定する際に有利になります。

このアプローチは、類似した製品が類似した技術を用いて既にテストされている場合に特に有効です。

AMT を実施した後、成功した場合も失敗した場合も、移行レポートを作成する必要があります。

## 最後に、AMT に関する一般的な指摘をいくつか紹介します

- ・機器が、移管された方法で使用される範囲に適合していなかった。
- ・機器の違いによる影響がギャップ分析に含まれていない。例えば、移管先と受入先で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 機器のメーカーやモデルが異なる場合など。
- ・移転先のラボが移転プロトコルに従っていなかった
- ・受け入れ側の研究室では利用できない、移管側の研究室の内部文書の方法を参照していた。
- ・AMT は 1 バッチの製品に対して 1 回の試験として実施された。例としては、適切な正当性がないまま、微生物学的試験のための 1 枚の寒天プレート、1 回の溶出試験、1 回のアッセイ試験が行われた。
- ・単一の力価 (strength) を用いて、複数の力価に用いられる方法を移転した。

### 3)代替試験法設定のバリデーション

[問]GMP7-27(規格及び試験方法)医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、製造販売承認(届出)書に記載されている確認試験方法と異なる試験検査の方法を、相関性等を十分に確認した上で原料の確認試験方法として用いてもよいか(例えば、赤外吸収スペクトルにより官能基の確認試験を代替することができる場合、薄層クロマトグラムのRf値をもって成分の確認試験を代替することができる場合等)。

[答]製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法に比してより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、差し支えない。ただし、製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法が、現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められる場合には、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うよう製造販売業者に相談すること。

### 3)代替試験法設定のバリデーション

[問]GMP7-29(規格及び試験方法)昭和56年から通知により公表されてきている「迅速分析法」を、製造販売承認(届出)書に記載されている規格及び試験方法に替えて、日常の品質管理に用いてもよいか。

[答]迅速分析法が製造販売承認(届出)書に記載の試験方法との相関性等を十分に有するものであることを示す合理的な根拠があり、かつ、薬事法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認(届出)書に記載の試験方法をもって行われた結果によることが、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合には、差し支えない。

# 3)代替試験法設定のバリテーション

医薬審発第568号 平成13年5月1日

「新医薬品の規格及び試験方法の設定」

## 2.7 代替法

別の測定法によって、原薬または製剤のある属性を承認申請書記載の方法と同等あるいはそれ以上によく管理できるようであれば、その方法を代替法として用いても良い。例えば、製造工程で原薬が分解しないことが確認されている錠剤の出荷試験には、承認申請書記載の方法がクロマトグラフ法であっても、吸光度法を用いてもよい。

しかしながら、代替法による適否の判定に疑義が生じた場合に、その製剤が有効期間を考慮した判定基準に適合しているかどうかを最終的に判定するためには、承認申請書記載のクロマトグラフ法を用いる必要がある。

# 3)代替試験法設定のバリデーション

## IV. 品質管理基準書ガイドライン - 奈良県

[www.pref.nara.jp/secure/136451/4hinka...](http://www.pref.nara.jp/secure/136451/4hinka...)

### 6. 代替試験検査法

(1)代替試験検査法を用いる場合の手順を規定する。  
なお、別途詳細な手順書を作成する方法もある。

(2)代替試験検査法を用いる場合は、次の項目について明記する。

- ① 品目名
- ② 試験項目
- ③ 試験検査方法
- ④ 根拠
- ⑤ 代替試験検査法による結果に疑義が生じた場合の措置



### 3)代替試験法設定のバリデーション

(3) 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。(日局16通則13)

(4) 製造販売承認書記載の試験方法より精度の高い新しい試験検査の方法を用いる場合、日本薬局方の通則の規定を参考として、真度、精度、特異性、範囲等についての根拠を、目的に応じて確認する。例えば、特異性が同一の場合には、平均値に差がなく、標準偏差が同等又はより小さいことを確認する。(GMP事例集〔GMP7-46〕)

### 3)代替試験法設定のバリデーション

(5) 製品の確認試験において複数の項目がある場合、製造販売承認(届出)書に記載されている、確認試験法以外の試験検査が、例えば、次の事項を満たす場合は、当該試験検査を当該一部項目に係る確認試験として代用することができる。ただし、確認試験のすべての項目を代用することはできない。(GMP事例集〔GMP7-47〕)

- ① 製品の化学構造上の特徴に基づいた特異性のある方法であり、そのものの本質を確認することができるものであること。
- ② 製造販売承認(届出)書に記載の確認試験法より厳格なものであることを示す合理的な根拠があること。
- ③ 上記①及び②の事項が、製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。

### 3)代替試験法設定のバリデーション

(6)昭和56年から通知により公表されてきている「迅分析法」を、製造販売承認(届出)書に記載されている規格及び試験方法に替えて、日常の品質管理に用いることができる。この場合、迅分析法が製造販売承認(届出)書に記載の試験方法との相関性等を十分に有するものであることを示す合理的な根拠があり、かつ、医薬品医療機器等法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認(届出)書に記載の試験方法をもって行われた結果によることが、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておく。(GMP事例集〔GMP7-29〕)

(7)医薬品医療機器等法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認書に記載の試験方法をもって行われた結果によることを、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておく。(GMP事例集〔GMP7-46〕)

### 3)代替試験法設定のバリデーション

(8) 製造販売承認書記載の試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に相談すること。(GMP事例集[GMP7-46])

#### < 参照事例 >

GMP事例集[GMP7-22、7-29、7-46～7-47]を参照のこと

⇒日局など、代替試験方法は通知等で求められているが、一斉点検から当局の見る目が厳しくなり、PMDAの適合性調査等で、

- ・代替試験方法の分析バリデーション
- ・GMP変更管理
- ・製品標準書へのファイル管理 等

で不備があると、その代替試験方法で試験を行った製品を回収させている。よって、今は製造所のある県の監視指導に相談しておくとい。

## GMP7-26(その他) 2022年GMP事例集

[問]GMP省令第7条の医薬品製品標準書の記載事項としての改正省令公布通知第3の10(3)①ア及びイの(イ)の公定書又は規格集の試験検査法に代わる試験方法の根拠について留意する点は何か。

[答]日本薬局方の通則の規定を参考として、真度、精度、特異性、範囲等についての根拠を、目的に応じて確認する必要がある。例えば、特異性が同一の場合には、平均値に差がなく、標準偏差が同等又はより小さいことを確認する必要がある。

なお、製品の品質に疑義が生じた場合は、合否の判断は、製造販売承認(届出)書に参照している公定書又は規格集に規定の試験方法をもって行われた結果によることを、品質保証に係る業務を担当する組織が確認し、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。

# 日本薬局方 通則

14 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

⇒

特異性/範囲については言及していない。

特異性が同じ場合には、平均値に差がなく、標準偏差が同等またはより小さい

特異性が違う場合は？ 代替試験法は可能かどうか



# 代替試験法の取扱いについて

## 代替試験法に関する承認書の取扱い

- 承認書に医薬品医療機器法第41条及び第42条に基づく基準（日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等）によるとされている品目又は事項については、各基準の通則において、（各基準に）規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度（正確さ）及び精度（精密さ）がある場合は、その方法を用いることができるとされている。
- 一方で、上記以外の場合には、承認書と製造実態との相違に当たることから、平成28年に行われた承認書と製造実態の整合性に係る点検において、記載整備が行われたところ。

参照：医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集（Q&A）（その3）  
（平成28年3月22日付け医薬品審査管理課事務連絡）

## 代替試験法に関するGMP管理

- ◆ 製造業者等は、承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項等を記載した文書（医薬品製品標準書）を製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受けた上で、当該製造所に備え置かなければならない。【GMP省令第7条】
- ◆ 日本薬局方等の通則に基づき代替試験法を用いる場合には、当該代替試験法の妥当性を示す根拠について、当該代替試験の方法とともに、医薬品製品標準書に記載しておく必要がある。

別紙規格及び試験法の代替試験法の取扱いについては、通知等で示す予定。  
各企業においても点検が必要となるのではないか。

### 3)代替試験法設定のバリデーション

実際;

- ・承認書の原薬の確認試験をラマン分光や近赤外で実施
- ・自動分析
  - ・UV吸収測定法⇒HPLCの自動化
  - ・糖の滴定⇒HPLCの自動化
- ・日本薬局方の試験の代替試験
  - ・不溶性異物試験⇒観察機を利用した試験

⇒

- ・試験方法のバリデーション
  - +代替試験のバリデーション(有意差があるとは言えない)
    - 平均値の差の検定 or 分散分析
- ・県に確認しておくのがよい+一部変更申請検討



## 4) 洗淨バリデーション

- 何故洗淨バリデーションが必要か
- 残存基準
- 洗淨方法
- 洗淨評価方法
- GMP調査での指摘事項例

⇒ 上記を理解し、それに求められる分析方法確立

# 残留許容基準

原薬/有効成分      2013年GMP事例集

- ・0.1%投与量基準
- ・10ppm
- ・目視判定基準

の内厳しい値とする

# 残留許容基準 バリデーションの実際 川村邦夫著

## 原薬/有効成分

- ・1日あたりの次の医薬品(すなわち洗浄後、次に生産する製品)の**最大投与量の0.1%以下**とする
- ・他の医薬品にその**残留物が10ppm以上混入しない**こと。これは食品法規の考え方に基づくものであり、食用畜産物(鶏肉等)に対して適用されている。
- ・洗浄後、**目視で判定し残留物が無い**ことを確認する(100 $\mu$ g/(2 $\times$ 2inch)程度)  
の内厳しい値とする

# 残留許容基準 バリデーションの実際 川村邦夫著

## ・0.1%投与量基準

$(I/J) \times (K/L) \times M$  製品B中のAの混入比

I; 製品Aの最小薬効量  $\times 0.1\%$  (mg/day)

J; 製品Bの最大投与量 (units/day)

K; 製品Bの1バッチあたりの生産量 (units/lot)

L; 製品Aと製品Bに共通して使用する  
機器の接触面積 (inch<sup>2</sup>)

M; 4inch<sup>2</sup>/swab

## ・ 10ppm

$$X = R / St \times Km \times 10^3 \times \text{スワブ面積}$$

R : 当該有効成分の10ppm相当量 (10mg/kg)

St : 当該有効成分の仕様設備の接触面積 (cm<sup>2</sup>)

Km : 当該設備で最小となる仕込み量

M; 4inch<sup>2</sup>/swab

ある製造所ではM=100cm<sup>2</sup>

# ICH-Q9 残留許容基準

閾値としてADEの計算方法

$ADE = NOEL \text{ (mg/kg/day)} \times BW \text{ (kg)} / \text{安全係数} 100$

ADE; 1日許容摂取量

NOEL; 無影響量 ( No observable effect level )

BW; 平均体重 (50kg)

安全係数; 軟膏100 固体剤1,000 注射剤10,000

ADEを用いて、Rinse(リンス法)やSwab(スワブ法)などの許容残留基準値(閾値)、暴露限度、そして又汚染限度値などを求めることができる。

# 残留許容基準

## 残留許容基準値

$$\begin{aligned} &= \text{NOEL (mg/kg/day)} \times \text{BW (50kg)} \\ &\quad \times \text{ミニマムロットサイズ (kg)} \\ &\quad \times \text{標準拭き取り免責} 100\text{cm}^2 \\ &/ (\text{安全係数} \times \text{次品目の最大投与量 (mg)} \\ &\quad \times \text{品目間の共通接触面積 (cm}^2)) \end{aligned}$$

## 安全係数

固形剤 1,000    注射剤 10,000

# 洗浄バリデーションの対象等

- 品目切り替え時の設備など
- 原薬/有効成分
- サンプルングはワースト(洗浄し難い)個所から
- スワブ法を第一に、リンス法
- スワブ法で70%以上を回収
- 残留量より全体の残留量を計算で求める
- 安全係数 経口剤=1,000 注射剤=10,000



# 何故洗淨バリデーションが必要か

医薬品の有効性および安全性を確保するためには、承認された成分以外のものが含まれていないことが必須である。

そのためには、製造環境からの異物を混入させないこと、および製造設備に付着した残留物を次に製造する品目に混入させないことが重要である。

製造の残留物の次製品目への混入は、全ての設備・機器を洗淨し、清浄化することにより防止できる。

# 最近の課題

- NOELを用いた既存品開発化合物残留基準の設定
- 洗剤の残留許容基準、その洗剤バリデーション
- 洗剤開始のタイミング、及び洗剤後の  
ホールドタイム(クリーン&ダーティ)の設定  
クリーン;  
洗剤後、いつまで再洗剤せずに使ってよいか  
ダーティ;  
使用後、何時間後に洗剤バリデーションしたか
- 10ppm基準と併用したNOELによる  
残留基準値の設定

[問]バリデーション指針でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答]洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。

1. 製品等が接触するすべての設備器具について実施すること。専用設備においては、製品等の分解物等の生成やキャリーオーバーが否定できない製造工程については、分解物等劣化した残留物等を考慮すること。
2. バリデーションの対象となる洗浄方法について、残留物の量が以降に製造する製品のロットサイズを考慮した汚染の限度値以下となることを保証し、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。

3. 洗浄バリデーションに係るバリデーション計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、試験方法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。手順にはサンプル採取箇所、**設備洗浄の時間制限(ダーティーホールドタイム及びクリーンホールドタイム)**を記載すること。**バッチごとに洗浄を実施せずにキャンペーン製造を行う場合はその最大長(時間及び／又はバッチ数)を考慮すること。**

4. 試験方法は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なものとする。

5. 採取方法については、不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の設備表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。

6. 残留物又は汚染物(洗浄剤を含む)の限度値(残留許容限度値)は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること(GMP13-56参照)。
7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業(サニタイゼーション)の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。GMP13-60を参照すること。
9. 原薬のように、原料等の残留物や汚染物のキャリーオーバーが精製工程で除去される場合は、原薬の品質への影響をリスク評価した上で、洗浄バリデーションの対象工程を判断すること。

## GMP13-56(洗浄バリデーション) 2022年GMP事例集

[問] 洗浄バリデーションの実施及び残留許容限度値設定にあたり、留意すべき点は何か。

[答] 製造業者等は、自社で製造する製品のそれぞれについて、他の製品の成分や他の物品の曝露による交叉汚染が生じないように、適切な残留許容限度値を設定すること。

残留許容限度値の設定にあたっては、残留物又は汚染物(洗浄剤を含む)の物質特性(溶解性、力価、毒性)等が異なるため、品質リスクマネジメントの原則に準じて、患者に対する健康被害リスクを適切に制御するよう値を設定すること。

また、適切に洗浄バリデーションを実施し、その結果を記録するとともに、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。

なお、洗浄バリデーションの残留許容限度値の算出には以下の方法が知られており、これらの考え方が参考となるが、これらに限ったものではない。

- ・一日許容曝露量(PDE/ADE)又は許容一日摂取量(ADI)による方法

- ・職業曝露限界(OEL)による方法

- ・混在濃度 10ppm 以下

- ・一日最小投与量の 1/1000

また、関連する以下の資料も参照されたい。

- ・「原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて」(平成28年3月8日監視指導・麻薬対策課事務連絡)、4. 構造設備 - 封じ込め

- ・GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PI 046-1, PIC/S

⇒目視確認が削除されている。

- ・QUESTIONS AND ANSWERS ON IMPLEMENTATION OF RISK-BASED PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION AND ‘GUIDELINE ON SETTING HEALTH-BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES’ , PI 053-1, PIC/S
- ・AIDE-MEMOIRE, INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PI 052-1, PIC/S
- ・ICH M7
- ・「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成14年12月16日医薬審発第1216001号)(ICH Q3A(R2))

なお、設備の共用の可否については、GMP9-18、GMP9-28を参照すること。



2013年 [問]GMP13-55(洗浄バリデーション) バリデーション基準でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

[答]洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。1~8

5. 採取方法については、原則として設備表面から直接採取する方法(スワブ法)によること。

ただし、設備の設計又は工程上の制約のために製品等が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合(例:配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な設備等)には、洗浄残があった場合のリスクを評価し、リスクが低い場合にはリンス法でもやむを得ない。

しかし、リスクがある場合には「内視鏡等による確認」、「分解確認」、「設備の専用化」などを含めて検討すること。

6. 残留物又は汚染物(洗浄剤を含む)の限度値(残留許容限度値)は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること(GMP13-56参照)。
7. 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業(サニタイゼーション)の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数若しくはエンドトキシン量を管理する必要がある場合、又は微生物若しくはエンドトキシンによる汚染が問題となりうる場合には、これらを勘案したものとすること。
8. 洗浄バリデーションを行った洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。GMP13-60を参照すること。
9. 原薬のように、原料等の残留物や汚染物のキャリーオーバーが精製工程で除去される場合は、原薬の品質への影響をリスク評価した上で、洗浄バリデーションの対象工程を判断すること。

バリデーションの考え方と実施例 平成26年4月 大阪府健康医療部薬務課 <https://www.pref.osaka.lg.jp/attach/31416/00272947/a.pdf>

・ 残留物等の限度値は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定する。

残留物質の限度値の設定方法は、NOAEL (No Observed Adverse Effect Level: 無毒性量) からの許容基準、NOEL (No Observed Effect Level: 無作用量) からの許容基準、

0.1 %基準 (次製品の1日最大投与量中への混入量は、前製品の1日最小投与量の0.1 %以下であること)、

10 ppm基準 (次製品への混入量は10 ppm以下であること)、

目視確認 (目視で残留物が認められないこと) があるが、

これらを参考に自社で妥当性のある基準を設定することが必要である。

⇒2022年 GMP事例集からは目視確認が削除されています。

# 言葉の定義

- **定量限界**： 試料に含まれる分析対象物の定量が可能な最低の量
- **検出限界**： 試料に含まれる分析対象物の検出可能な最低の量
- **検出限界以下**： 試料中の分析対象物が特定の分析法で検出不可の量

# 洗淨方法と評価

## 洗淨方法

- ・ブラシ&バキューム
- ・熱水 ・洗剤 ・アルカリ水 ・有機溶媒
- ・類似する製品やプロセスに対する洗淨手順は、代表的な範囲を許容される。
- ・洗淨手順が3回連続で適用され成功により裏づけられる
- ・バッチ間の洗淨は必要がないが、洗淨の間隔と方法は定めておく。

# 洗浄方法と評価

## 洗浄評価方法

- 分析方法はバリデートされている
- 検出限界は許容レベルを検出するに十分である
- 製品が移行する可能性のある非接触部分についても考慮すること。シール、フランジ
- 直接表面サンプリング（スワブ法）  
サンプリング用材料/溶媒の選定
- リンスサンプリング  
手の届かない部分の評価ができる

# GMP調査での指摘事項例

- 洗浄して残渣がなくなるまで洗浄を繰り返すとの規定はバリデートされていない。
- 設備の洗浄バリデーションが不十分である
- 反応機の洗浄バリデーションで、スワブ法の結果が検出限界以下とされていたが、手法（拭き取り箇所拭き取り面積、拭き取り方法）が規定されておらず、拭き取った綿棒を目視で確認し、検出限界と評価していた。
- 共用の棚式乾燥機の洗浄バリデーションが実施されていなかった。

# 4) 洗淨バリデーション(PIC/S-GMP)

富山県講習会資料 平成26年1月17日

- 洗淨手順の有効性を確認するために洗淨バリデーションを実施しなければならない。
- 製品の残留物のキャリーオーバー、洗淨剤及び微生物汚染についての限度値の選定は、該当する原材料に対する論理的な根拠に基づいていなければならない。
- 限度値は達成可能であり、また検証可能でなければならない。
- 当該洗淨方法がバリデートされていることを示すため、通常洗淨手順を3回連続で実施し、合格したことを示さなければならない。



# 洗浄バリデーション(PIC/S-GMP)

富山県講習会資料 平成26年1月17日

- ・“清浄になるまで試験する”は洗浄バリデーションに対する適切な代替手法とはみなされない
- ・高薬理活性医薬品の残留限界値の設定は、毒性学的評価を加えて算定することも考慮すること。十分なデータがない場合は、従来の3基準(10ppm,0.1%,目視)から判断してもよいが、毒性データがある場合は、ADE等を算出しておくこと。
- ・残留物又は汚染物質を検出できる感度を有するバリデートされた分析方法を用いなければならない。各分析方法についての検出限界は、確立された許容レベルの残留物又は汚染物質を検出するために十分な値でなければならない。

# 洗浄バリデーション(PIC/S-GMP)

富山県講習会資料 平成26年1月17日

## 【PIC/S GMP ANNEX15】

- ・通常は装置の製品接触表面に対する洗浄手順のみバリデーションを実施する必要があるが、非接触部分に対しても考慮しなければならない。(隣接エリアも含む。)
- ・使用から洗浄までの期間、並びに洗浄から再使用までの期間の間隔も検証しなければならない。
- ・洗浄間隔及び方法を決定しなければならない。

# GMP調査での指摘事項例

- 設備の洗浄が不十分である
- 培地原料溶解槽から主培養タンクまでの設備にはクロスコンタミの危険が認められる
- 設備の洗浄バリデーションが不十分である
- OOS及び逸脱処理において原因追及に不十分なものがある
- CAPAの検証やバリデーションが保証されていない

## 5) 機器のキャリブレーション(校正)

- ・キャリブレーションとは何か
- 計測器が正しいかを確認し、違っていると正しくする
- 何故校正が必要か
- マラソン42.195km バリデーションするためには、  
正しい計測器で測定が必要になる
- スーパーの重さの秤(計量法で定められている)
- 重さ、長さ、温度、圧力、光度、回転、速度など

## 5) 機器のキャリブレーション(校正)

- ・GMPでのキャリブレーション

- ・計量法

1. 計量機器のリスト化(管理番号附番/台帳)

2. 該当機器に校正のラベル貼付

管理番号、校正日と有効期限表示、責任者印

校正対象外機器の表示し明確化

3. 機器毎に校正の方法設定

4. 校正に関する責任者任命

5. 校正に関するSOP作成

6. 校正の実施/評価/記録

## 5) 機器のキャリブレーション(校正)

### ・校正により、不適合の場合の対応

1. 逸脱報告書を発行
2. 前回適合してから今回までの、その不適合の機器で測定した製品の項目を洗い出す。
3. 不適合の度合いとその項目から、品質への影響を考察し判断する。

校正の間隔が長いとそのリスクが高まる。

費用とリスクのバランスで校正間隔を設定する。

## 6) 機器の適格性評価

- 設計時適格性評価 (DQ)
- 据付時適格性評価 (IQ)
- 運転時適格性評価 (OQ)
- 稼動性能適格性評価 (PQ)

# 適格性評価

- **設計時適格性評価 (DQ) Design**

設備, 装置又はシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。

- **設備据付時適格性評価 (IQ) Installation**

据付け又は改良した装置又はシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。



# 適格性評価

- **運転時適格性評価 (OQ) Operational**  
据付け又は改良した装置又はシステムが予期した  
運転範囲で意図したように作動することを確認し  
文書化すること。
- **性能適格性評価 (PQ) Performance**  
設備及びそれに付随する補助装置及びシステム  
が、承認された製造方法及び規格に基づき効果的  
かつ再現性よく機能できることを確認し文書化する  
こと

# 設備据付時適格性評価(IQ)

<http://www.an.shimadzu.co.jp/apl/medicine/eres4.htm>

- (1) システムの設置環境が設置条件を満たしていることを確認
- (2) 購入仕様を確認し, 必要なソフトウェア, 付属品, スペアパーツ, マニュアルなどが揃っていることを確認
- (3) 据付後, 設置確認し, その後電源を投入して起動確認, 動作確認
- (4) 据え付けたシステム, ハードウェア, ソフトウェアなど構成するリストを作成
- (5) (1)~(4)の据付レポートをIQとして文書化/保管

# 運転時適格性評価(OQ)

<http://www.an.shimadzu.co.jp/apl/medicine/eres4.htm>

(1) 性能テストのために、テスト項目/テスト手順/合否判定基準を決定し、テスト手順書を作成

(合否判定基準を設定する場合、単にサプライヤの製品仕様をそのまま流用するのではなく、実際の使用にあたって、そのシステムに要求される仕様を設定する。)

(2) 検証レポートをOQとして文書化/保管

(3) OQの実施を外部に委託した場合は、システムの管理責任者が最終的なOQ文書の内容を確認し、署名

# 性能適格性評価 (PQ)

<http://www.an.shimadzu.co.jp/apl/medicine/eres4.htm>

- (1) システムに対するテスト手順と合否判定基準を決定し、文書化
- (2) PQの実施頻度を決定（例えば、毎日実施、システム使用時に実施など）
- (3) 万一、PQの結果が合格基準を満たさない場合のチェック項目とその内容を規定/ 文書化
- (4) PQの実施結果を記録し、文書化

## 7)トレーサビリティ

温度・重さ・長さなどには国家標準や国際標準が最上位にあります。計測機器の校正に使用する基準器や標準器がより精度の高い上位の標準によって校正され、最終的に国家標準や国際標準に繋がっていること、このことをトレーサビリティが確立されていると云う。

# 試薬，試液，標準品の管理

- 試薬には使用期限（購入後 & 開封後）設定する
- 試液には調整日、調製者、使用期限記載
- ファクターの試液は滴定記録、ロット管理、  
使用した場合はそのロット番号と使用期限記載
- 標準品はJP標準品があれば、それを使う  
社内でSOPを作成し、二次標準品を作成することもできる。トレーサビリティが取れていること。

## 8) コンピューターバリデーション

- 何故コンピューターにバリデーションが必要か
- CSVとは
- 文書システムと電子承認/電子記録システム
- GMP調査での指摘事項例

# コンピューターのバリデーション

何故コンピューターにバリデーションが必要か

入力⇒ブラックボックス⇒結果

心理学にABC理論

Aある出来事⇒B人の受け取り方⇒C感情/行動

Bの人によって受け取り方が異なると

Cの感情/結果が異なる。

コンピューターのブラックボックスも同じ。



# コンピュータ化システムバリデーション

各種業務に使用するコンピュータ化システムにおいて、期待される結果を与えることを検証し、文書化すること

## 目的

– コンピュータ化システムを利用するに当たり、事前に期待された通りに動作することを検証することで、コンピュータ化システムによる出力結果の信頼性を確保する計算式が間違っていた。桁数が違っていた。バグがないことも確認

# コンピューター化システム適正管理 ガイドライン(CSV)

平成22年10月21日 厚生労働省より新ガイドライン  
(薬食監麻発 1021 第 11 号)

## 重要な点

1. 品質保証部門による管理  
各社が各組織の役割/責任と権限を定める
2. 電磁的記録・電子署名は含まれていない  
ERES指針に従う(Part11より)
3. 本ガイドライン施行日以前の対応

# コンピューター化システム適正管理 ガイドライン(CSV)

## 3. 本ガイドライン施行日以前の対応

新適正管理ガイドラインの適用日(2012年4月1日)以前に開発、運用されたシステムで、旧ガイドラインやその他の方法で適切に開発、検証及び運用が行われていないシステムについては、当該システムの適格性を確認する必要がある。

# コンピュータ化システム適正管理 ガイドライン(CSV)

## コンピュータ化システムのライフサイクル

□ コンピュータ化システムの開発から、検証、運用管理及び廃棄までの流れを総合して「コンピュータ化システムのライフサイクル」と呼ぶ。

## 新適正管理ガイドラインのカテゴリ分類

GAMP5と同じ考え方。ソフトウェアをカテゴリ分類化し、簡単なソフトウェアは簡単に、複雑なソフトウェアは複雑に検証する仕組みを提唱。

# 新適正管理ガイドラインのカテゴリ分類

## カテゴリ

1. 基盤ソフト; OS
2. 設定なし
3. 校正設定していないソフトウェア;  
市販のパッケージソフトウェア
4. 校正設定したソフトウェア; LIMS  
ユーザーの業務プロセスに合わせて構成設定
5. カスタムソフトウェア;  
業務プロセスに合わせて接敵

# カテゴリ分類と対応例

開発計画書

要求仕様/機能仕様/設計仕様

供給者監査

バリデーション計画書/報告書

設計時適格性評価(DQ)

備え付け時適格性評価(IQ)

運転時適格性(OQ)

性能適格性評価(PQ)

標準作業手順書/文書管理

# 新適正管理ガイドラインの適用範囲

GMP省令及びGQP省令が適用される業務に使用するコンピュータ化システムに対して適用される。

1. 医薬品、医薬部外品の市場への出荷の判定の決定に係るシステム、及び市場への出荷に係る記録を作成、保管管理するためのシステム
2. 製造指図書、製造に関する記録等を作成及び保存管理するためのシステム
3. 製造工程を制御又は管理するためのシステム及びその管理データを保存管理するためのシステム

# 新適正管理ガイドラインの適用範囲

4. 原材料及び製品（製造の中間工程で造られるものを含む。以下同じ。）の保管、出納等の生産を管理するためのシステム
5. 品質試験のための機器、及びそれらを制御・管理するシステム、品質試験結果並びに管理データを保存管理するためのシステム



# 新適正管理ガイドラインの適用範囲

6. 空調、製造用水製造設備など、製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造支援設備・施設を制御又は管理するためのシステム、及びその管理データを保存管理するためのシステム
7. 文書(手順書類、品質標準書、製品標準書等)を作成、承認、保存管理するためのシステム

# コンピューター化システム管理規定

- 規定の適用範囲
- システム台帳の作成と更新手順
  - ※システム台帳はシステムを一元管理するためのもの
- カテゴリ分類と実施プロセスの定義
- サプライヤアセスメントの手順
- 開発、検証及び運用の実施体制
- 作成対象文書と承認手続き 等

## 8) 官能検査のバリデーションとは

- 規定の適用範囲
- システム台帳の作成と更新手順
  - ※システム台帳はシステムを一元管理するためのもの
- カテゴリ分類と実施プロセスの定義
- サプライヤアセスメントの手順
- 開発、検証及び運用の実施体制
- 作成対象文書と承認手続き 等

## 8) 官能検査のバリデーションとは

- ・匂い 苦情で官能検査が威力を発揮したケース

クリーム製品の匂いがおかしいとの苦情が1件

⇒製造所で調査⇒問題ないとの回答

2～3日後にまた匂いの苦情が(2件目)

⇒製造所で調査⇒問題ないとの回答

おかしいな?と疑問抱いた。

2～3日後にまた匂いの苦情が(3件目)

⇒製造所で調査⇒問題ないとの回答

明らかにおかしいと判断して行動を起こした。

匂いの苦情が3件も続くことは限りなく低い

## 8) 官能検査のバリデーションとは

クリーム製品は通常生産したものと明らかに匂いが違っていた。愛用のお客様は優れた官能検査員でもあった。

これまで製造所に検査員が匂いを確認していたが、微妙な匂いの違いがわからない検査員が匂いの検査をしていたことがわかった。

原因はクリームと蓋の間に置く、パーチメントをキャップに糊付ける、その糊が問題であった。

**問題は、物流に数十ロットのクリーム製品があり、出荷してよいかの判断が求められた。**

**⇒微妙な匂いが分かる間の検査員で信頼度を高めて匂いの試験を実施したところ問題はなかった。⇒苦情なし**

## 8) 官能検査のバリデーションとは

製造所の評価方法が正しくないのではとの疑義

⇒3件も続いた(ロットは同じものと別のもの)のに

製造所は問題なしとの考え

⇒官能検査ハンドブック記載の手法を使い

官能検査員の選定を行った。

### 官能検査のバリデーション;

- ・人の認定 ・方法の選定
- ・官能検査は思い込みや、人によるバイアスが入りやすいため、統計手法は重要な領域

## 8) 官能検査のバリデーションとは

### ▪ 注射剤の不溶性異物試験

#### 目視による方法(観察方法と観察時間)

- 検査者を認定する
- 観察灯、観察設備を定める。
  - 明るさ1,000Lux～3,000Lux
  - 白/黒バック
- 観察時間を定める(時間により検出力が変わる)
- 見方のSOPを定める。
  - 例; 白/黒バックでそれぞれ、3回以上反転させる
- 異物が見つかった場合は限度見本と比較して判断する

# ・注射剤の不溶性異物試験

検査者を認定する

認定用のサンプルを用いて2回確認する

人の五感(目)を使う方法であり、個人差が大きい

- ・30 $\mu$ mの異物を見つけ、かつ異物のないものを100%異物なしと2回とも正しく判断する人
- ・異物のないものを50%異物ありと判断し、50~80 $\mu$ mの異物のサンプルを50%異物ありと判断する人( $\alpha$ の誤り50%、 $\beta$ の誤り50%)

## 海外の注射剤の不溶性異物試験結果

⇒検査者のレベル/方法によって異なる



### 3. 知っておきたい統計の知識

- 1) バラツキの概念と分析バラツキの要因
- 2) 95%信頼区間
- 3) 相関係数と回帰式
- 4) F検定 & t検定
- 5) 分散分析

# 1) バラツキの概念と分析バラツキの要因 クイズ1

一回だけ買うとするとどちらを買いますか？

宝くじ/競馬

# クイズ1

一回だけ買うとするとどちらを買いますか？

還付率(戻るお金)； 宝くじ45%、競馬75%

	1回目	2回目	3回目	4回目
宝くじ	45%			
競馬	75%	56.3%	42.2%	31.6%
		$(0.75)^2$	$(0.75)^3$	$(0.75)^4$

競馬は3回までだと宝くじとほぼ同じ還付率

では何故損が大きくなるか？

4回以上、何度も買うから

## クイズ2

ルーレット; 奇数と偶数が同じ確率で生じると仮定  
奇数50% 偶数50% (実際は0と00)

1回目; 奇数

2回目; 奇数

3回目; 奇数

さあ、あなたは次はどちらにかけますか？

## クイズ2

新しい出現の確率は毎回同じ  
次回、奇数であるのは50%

ヨーロッパンスタイル 37区分(1から36、0)  
アメリカンスタイル 38区分(1から36、0、00)  
奇数18 偶数18 2(0と00)はディーラー  
47.3% 47.3% 5.3%

# 1) バラツキの概念と分析バラツキの要因 データのバラツキを知る(平均値とバラツキ)

(1) 基本統計量

(2) バラツキとは(いろいろな分布)

データ数

1個 98%  $\Rightarrow$  98%(一個だけ)

2個 98%, 104%  $\Rightarrow$  平均101%

3個 98%, 104%, 98%  $\Rightarrow$  平均100% & 標準偏差値2.8%

(n=3以上でバラツキがわかる、よって色々な場合にn=3)

# (1) 基本統計量

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei2.html>

「データの基本的な特性を表す値」

主に2種類; 代表値と散布度

**代表値**; 分布全体を一つの数で表しているもの  
平均値(average)、中央値(median)、最頻値(mode)  
最大値(maximum)、最小値(minimum) etc.

**散布度**; データのばらつきの大さを示したものの  
分散(variance)、標準偏差(standard deviation)  
変動係数(coefficient of variation) etc.

# 代表値

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei2.html> 参考

## 1) 平均 (means)

データの値をすべて足して、足したデータ数で割った値

データ; 90, 98, 98, 102, 103, 104, 105 平均; 100

## 2) 中央値 (median)

データを上から順番に数えて真ん中の値

- ・Nが奇数の場合: 真ん中の値

- ・Nが偶数の場合: 真ん中2つの値の平均値

データ; 90, 98, 98, 102, 103, 104, 105 中央値; 102



# 代表値

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei2.html>

## 3) 最頻値(mode)

回数が最も多く現れるデータの値

データ; 90, 98, 98, 102, 103, 104, 105 最頻値; 98

## 4) 最大値(maximum)・最小値(minimum)

標本集団のうちの最も大きな値と小さな値

データ; 90, 98, 98, 102, 103, 104, 105

最大値; 105 最小値; 90

# 国民の年収は？

<http://oshiete.goo.ne.jp/watch/entry/e548b766c15aa2c2d9f9f044b99ec4b5>

厚生労働省の2010年度国民生活基礎調査より

世帯別所得；

平均値：550万円

最頻値：200万円～300万円

中央値：438万円

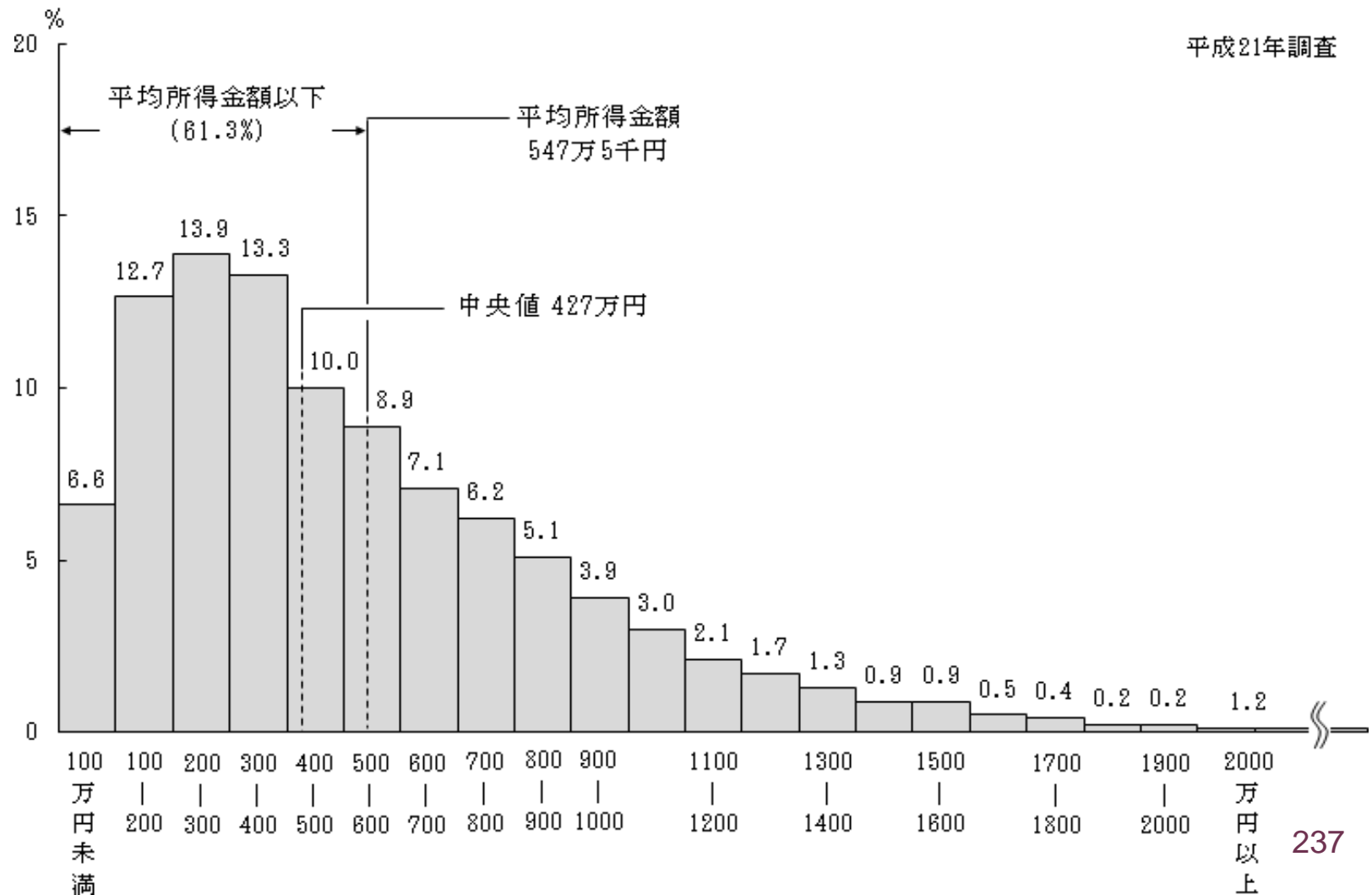
**富裕層が平均値を上げている（お金はお金を産む）**

日本において総額100万ドル以上の富を有する富裕層の数は、2014年に91,000人増加して273万人となり、米国に次いで世界第2位の座を維持している。クレディ・スイス銀行東京支店

# 国民の年収の分布は？

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa09/2-2.html>

## 所得金額階級別にみた世帯数の相対度数分布



## 貧困率の状況 厚生労働省

平成21年の貧困線(等価可処分所得の中央値の半分)は112万円(実質値)となっており、「相対的貧困率」(貧困線に満たない世帯員の割合)は16.0%  
また、「子どもの貧困率」(17歳以下)は15.7%となっている。

### 貧困線；

等価可処分所得(世帯の可処分所得(収入から税金・社会保険料等を除いたいわゆる手取り収入)を世帯人員の平方根で割って調整した所得)の中央値の半分の額

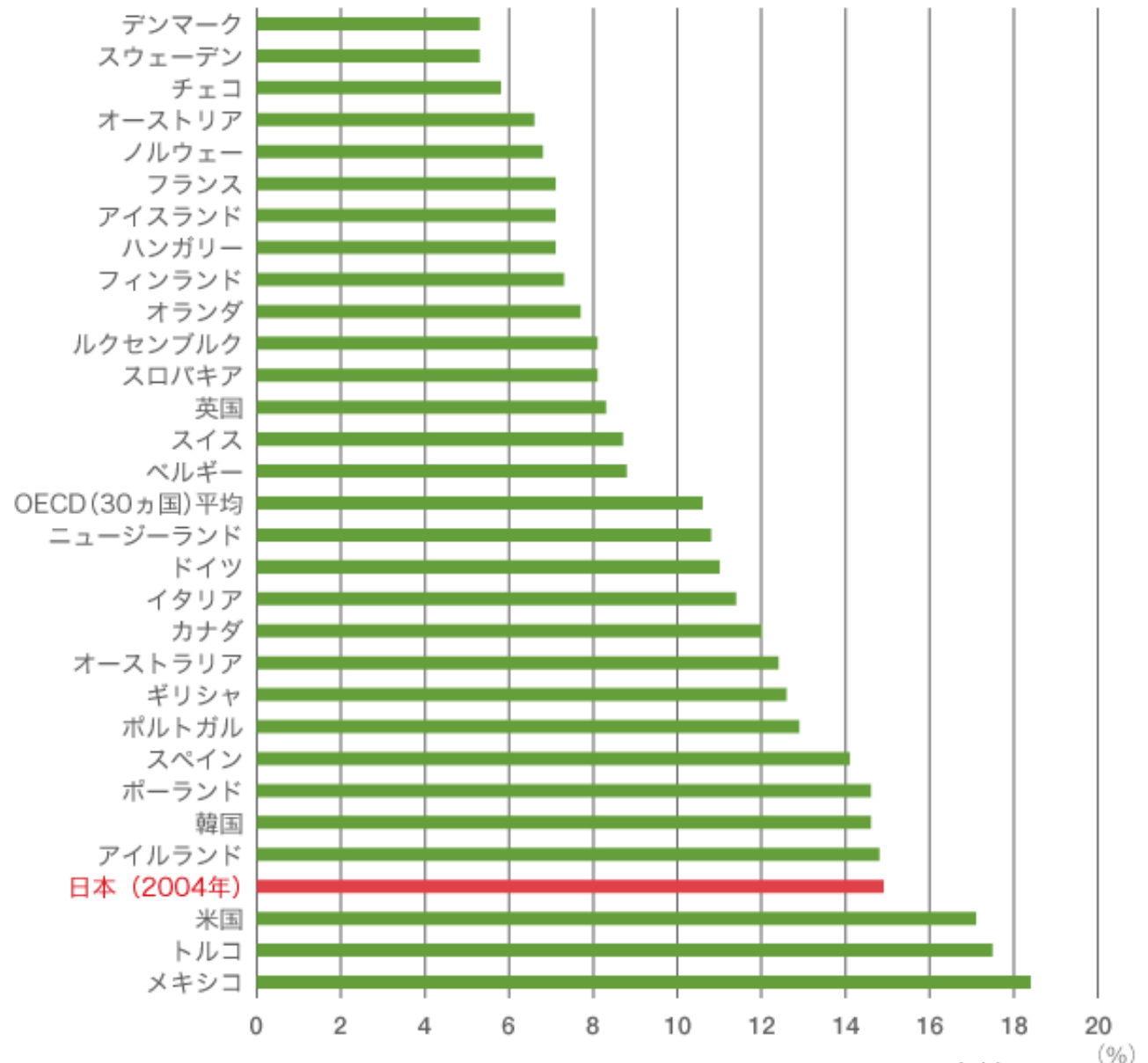
# OECD諸国で4番目に高い貧困率

<http://www.nippon.com/ja/features/h00072/>

日本の貧困率は、国際比較で見ても高い。OECDの統計によれば、2000年代半ばの時点でOECD加盟国30か国のうち、相対的貧困率が最も高かったのはメキシコ(約18.5%)、次いで2番目がトルコ(約17.5%)、3番目が米国(約17%)で、**4番目に日本(約15%)**が続いた。貧困率が最も低かったのはデンマーク(約5%)だった。日本の相対的貧困率は、2000年代中ごろから一貫して上昇傾向にありOECD平均を上回っている。

# OECD諸国で 4番目に 高い貧困率

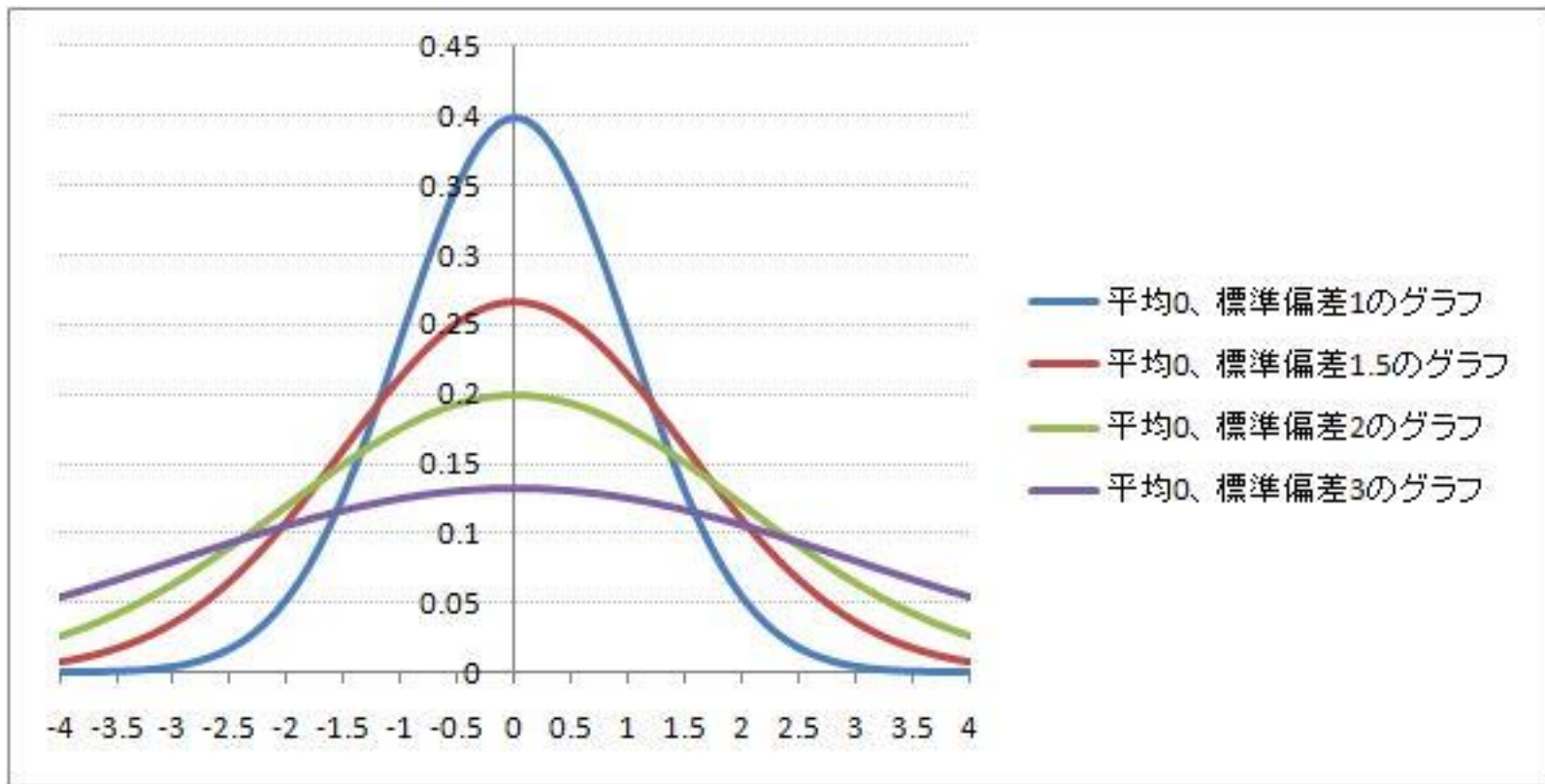
図2 OECD諸国の相対的貧困率比較 (2000年代半ば)



# 散布度

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei2.html>

## 1) 分散( $\sigma^2$ )・標準偏差( $\sigma$ 、 $\sqrt{\sigma^2}$ )



分散は、それぞれの観測値と平均値の間の差を平方した値の平均

# 散布度；分散 ( $\sigma^2$ )・標準偏差 ( $\sigma$ 、 $\sqrt{\sigma^2}$ )

<http://oshiete.goo.ne.jp/watch/entry/e548b766c15aa2c2d9f9f044b99ec4b5>

二乗の値となっているのは、正負の偏差を合計することで偏差が相殺されてしまうのを防ぐため。

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \left\{ (x_1 - \bar{x})^2 + \cdots + (x_N - \bar{x})^2 \right\} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2$$

データ；90,98, 98,102, 103,104,105 平均；100

実際に計算してみましよう！

$$(90-100)^2 + (98-100)^2 \times 2 + (102-100)^2 + (103-100)^2 \\ + (104-100)^2 + (105-100)^2 = 100 + 8 + 4 + 9 + 16 + 25 = 162$$

$$162/7 \doteq 23$$



# 散布度；分散 ( $\sigma^2$ )・標準偏差 ( $\sigma$ 、 $\sqrt{\sigma^2}$ )

<http://oshiete.goo.ne.jp/watch/entry/e548b766c15aa2c2d9f9f044b99ec4b5>

データ；94,98, 98,101, 102,103,104 平均；100

実際に計算してみましよう！

$$(94-100)^2 + (98-100)^2 \times 2 + (101-100)^2 + (102-100)^2 \\ + (103-100)^2 + (104-100)^2 = 36 + 8 + 1 + 4 + 9 + 16 = 74 \\ 74/7 \doteq 11$$

標準偏差は分散の二乗値の平方根を求め、元のデータと単位を合わせたもの。平均値と標準偏差の単位は同じなので、標準偏差は観測値の範囲を表すために分散よりよく用いられる。

$$\sqrt{23}(\text{分散}) = 4.8(\text{標準偏差}) \quad \sqrt{11} = 3.3(\sqrt{23}\text{の}1.5\text{倍})$$

# 散布度； 変動係数

<http://oshiete.goo.ne.jp/watch/entry/e548b766c15aa2c2d9f9f044b99ec4b5>

標準偏差を比較する場合、データの単位に左右される場合があるため、標準偏差を平均値で割り、単位のない相対的なデータに均一化する。

これを、変動係数(Cv)と言う。

データ；90,98, 98,102, 103,104,105

平均；100      標準偏差；4.8       $\Rightarrow 0.048$        $\Rightarrow 4.8\%$

データ；94,98, 98,101, 102,103,104

平均；100      標準偏差；3.3       $\Rightarrow 0.033$        $\Rightarrow 3.3\%$

相対標準偏差(RSD,relative standard deviation) %で表す

## (2) バラツキとは(いろいろな分布)

[http://homepage2.nifty.com/nandemoarchive/toukei\\_hosoku/bunpu.htm](http://homepage2.nifty.com/nandemoarchive/toukei_hosoku/bunpu.htm)

### 離散型分布

- 二項分布
- ポワソン分布
- 幾何分布
- 多項分布

### 連続型分布

- 正規分布
- カイ二乗分布
- t分布
- F分布

## (2) バラツキとは(いろいろな分布)

[http://homepage2.nifty.com/nandemoarchive/toukei\\_hosoku/bunpu.htm](http://homepage2.nifty.com/nandemoarchive/toukei_hosoku/bunpu.htm)

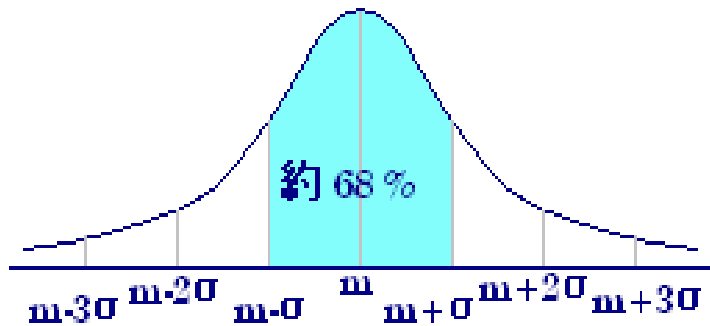
### 離散と連続の違い

離散とは(本来は)「人がちりぢりになる」という意味で、連続とは「ずっと続いていること」。具体的に例をあげるとサイコロの目や建物の数、車の台数などは“離散しているデータ”といえる。一方、速度や身長・体重、温度などは“連続的なデータ”になる。なぜなら、サイコロの目には1,2,3,4,5,6という6個の数しかなく、1.3とか4.9などという目は存在しない。しかし速度は時速50<sup>キ</sup>などといっても、厳密には時速50.003409...とキリの悪い数字になっている。

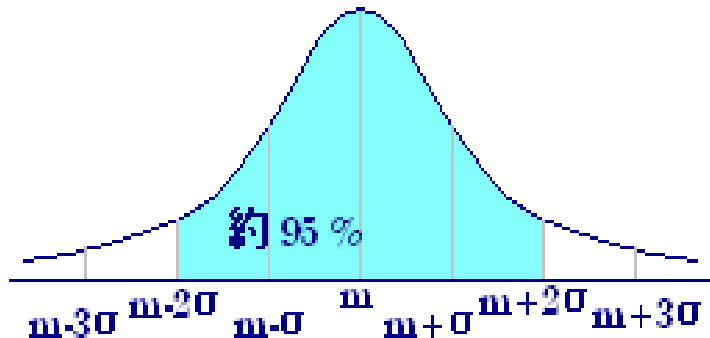
# 正規分布

<http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/statistics/stddiv1.htm>

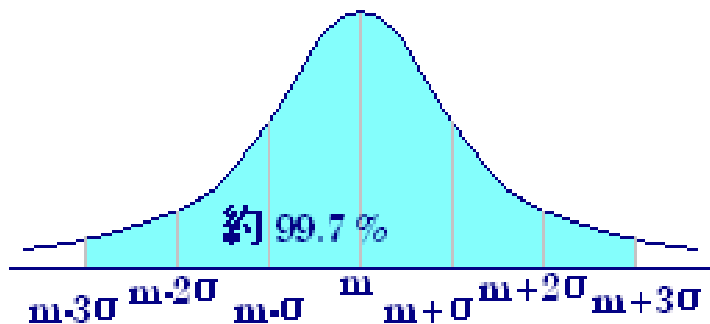
統計の基本となる最も重要な確率分布が正規分布.



$\pm 1\sigma$ の確率 約68%



$\pm 2\sigma$ の確率 約95%



$\pm 3\sigma$ の確率 約99.7%

# 試験をする時にn数を増やす意味

母標準偏差=3% 母平均=100%の場合

個々のデータは正規分布によってバラツキ

97~103% 約68%

もしn=2なら バラツキ= $\sqrt{((3 \times 3)/2)}=2.12$

もしn=3なら バラツキ= $\sqrt{((3 \times 3)/3)}=1.73$

もしn=4なら バラツキ= $\sqrt{((3 \times 3)/4)}=1.5$

もしn=5なら バラツキ= $\sqrt{((3 \times 3)/5)}=1.34$

# 試験をする時にn数を増やす意味

母標準偏差=3% 母平均=100%の場合

個々のデータは正規分布によってバラツキ

97~103% 約68%

HPLCで標準品を使用する場合、標準品もバラツク

合計するバラツキは

標準偏差(試料と標準品) =  $\sqrt{(3 \times 3) + (3 \times 3)} = 4.24$

もし試料と標準品がn=2なら バラツキ =  $\sqrt{(3 \times 3)/2} = 2.12$

$\sqrt{(2.14 \times 2.14) + (2.14 \times 2.14)} = 3.02$

もしn=3なら

$\sqrt{(1.73 \times 1.73) + (1.73 \times 1.73)} = 2.45$

データのバラツキをいくら以下にする必要があるかによりn数を定める

# 試験をする時にn数を増やす意味

95%信頼区間

平均値 $\pm 2\sigma$  = (厳密には $2\sigma$ でなく、 $1.96\sigma$ )

n=1の場合 4.24

$100 \pm 4.24 = 95.76 \sim 104.24\%$

n=3の場合 2.45

$100 \pm 2.45 = 97.55 \sim 102.45\%$



# 試験をする時にn数を増やす意味

分析バラツキ(HPLC)は様々のバラツキの合算

サンプリングバラツキ

+ 縮分バラツキ

+ 秤量バラツキ

+ 抽出バラツキ

+ 希釈バラツキ

+ 注入バラツキ(絶対検量線法)、

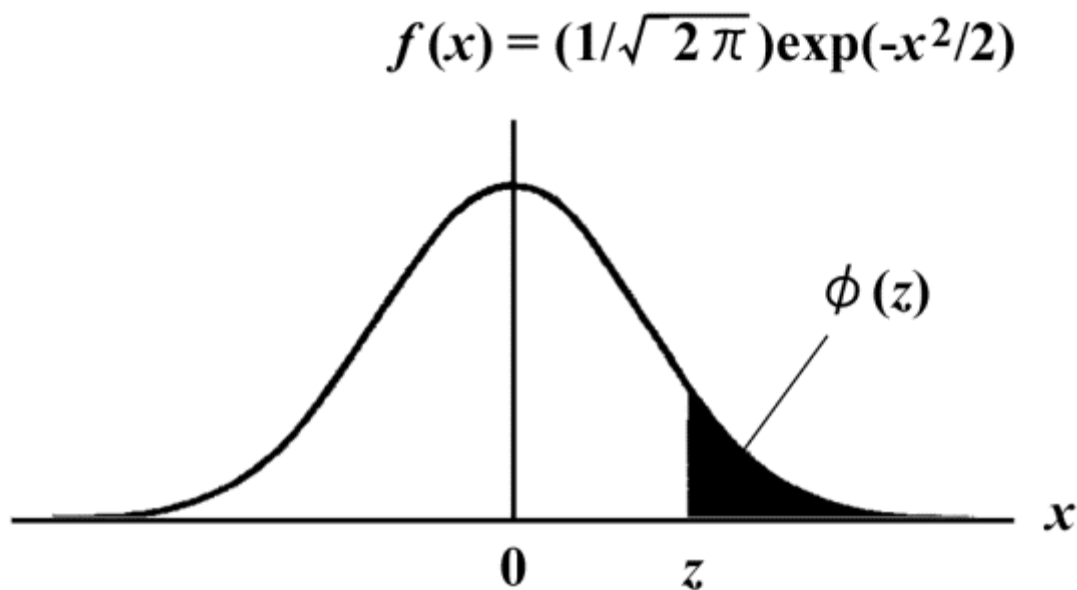
内標バラツキ(秤量、希釈)

+ 測定バラツキ など

分析がバラツク時は、どこでバラツいているかを検証し、  
バラツいている箇所のn数を増やすとバラツキが小さくなる

# 標準正規分布表

<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>



正規分布	z	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
σ	0	0.5	0.496011	0.492022	0.488033	0.484047	0.480061	0.476078	0.472097	0.468119	0.464144
	0.1	0.460172	0.456205	0.452242	0.448283	0.44433	0.440382	0.436441	0.432505	0.428576	0.424655
	0.2	0.42074	0.416834	0.412936	0.409046	0.405165	0.401294	0.397432	0.39358	0.389739	0.385908
	0.3	0.382089	0.378281	0.374484	0.3707	0.366928	0.363169	0.359424	0.355691	0.351973	0.348268
	0.4	0.344578	0.340903	0.337243	0.333598	0.329969	0.326355	0.322758	0.319178	0.315614	0.312067
	0.5	0.308538	0.305026	0.301532	0.298056	0.294598	0.29116	0.28774	0.284339	0.280957	0.277595
	0.6	0.274253	0.270931	0.267629	0.264347	0.261086	0.257846	0.254627	0.251429	0.248252	0.245097
	0.7	0.241964	0.238852	0.235762	0.232695	0.22965	0.226627	0.223627	0.22065	0.217695	0.214764
	0.8	0.211855	0.20897	0.206108	0.203269	0.200454	0.197662	0.194894	0.19215	0.18943	0.186733
	0.9	0.18406	0.181411	0.178786	0.176186	0.173609	0.171056	0.168528	0.166023	0.163543	0.161087
1	0.158655	0.156248	0.153864	0.151505	0.14917	0.146859	0.144572	0.14231	0.140071	0.137857	
2σ	1.1	0.135666	0.1335	0.131357	0.129238	0.127143	0.125072	0.123024	0.121001	0.119	0.117023
	1.2	0.11507	0.11314	0.111233	0.109349	0.107488	0.10565	0.103835	0.102042	0.100273	0.098525
	1.3	0.096801	0.095098	0.093418	0.091759	0.090123	0.088508	0.086915	0.085344	0.083793	0.082264
	1.4	0.080757	0.07927	0.077804	0.076359	0.074934	0.073529	0.072145	0.070781	0.069437	0.068112
	1.5	0.066807	0.065522	0.064256	0.063008	0.06178	0.060571	0.05938	0.058208	0.057053	0.055917
	1.6	0.054799	0.053699	0.052616	0.051551	0.050503	0.049471	0.048457	0.04746	0.046479	0.045514
	1.7	0.044565	0.043633	0.042716	0.041815	0.040929	0.040059	0.039204	0.038364	0.037538	0.036727
	1.8	0.03593	0.035148	0.034379	0.033625	0.032884	0.032157	0.031443	0.030742	0.030054	0.029379
	1.9	0.028716	0.028067	0.027429	0.026803	0.02619	0.025588	0.024998	0.024419	0.023852	0.023295
	2	0.02275	0.022216	0.021692	0.021178	0.020675	0.020182	0.019699	0.019226	0.018763	0.018309
3σ	2.1	0.017864	0.017429	0.017003	0.016586	0.016177	0.015778	0.015386	0.015003	0.014629	0.014262
	2.2	0.013903	0.013553	0.013209	0.012874	0.012545	0.012224	0.011911	0.011604	0.011304	0.011011
	2.3	0.010724	0.010444	0.01017	0.009903	0.009642	0.009387	0.009137	0.008894	0.008656	0.008424
	2.4	0.008198	0.007976	0.00776	0.007549	0.007344	0.007143	0.006947	0.006756	0.006569	0.006387
	2.5	0.00621	0.006037	0.005868	0.005703	0.005543	0.005386	0.005234	0.005085	0.00494	0.004799
	2.6	0.004661	0.004527	0.004397	0.004269	0.004145	0.004025	0.003907	0.003793	0.003681	0.003573
	2.7	0.003467	0.003364	0.003264	0.003167	0.003072	0.00298	0.00289	0.002803	0.002718	0.002635
	2.8	0.002555	0.002477	0.002401	0.002327	0.002256	0.002186	0.002118	0.002052	0.001988	0.001926
	2.9	0.001866	0.001807	0.00175	0.001695	0.001641	0.001589	0.001538	0.001489	0.001441	0.001395
	3	0.00135	0.001306	0.001264	0.001223	0.001183	0.001144	0.001107	0.00107	0.001035	0.001001
4σ	3.1	0.000968	0.000936	0.000904	0.000874	0.000845	0.000816	0.000789	0.000762	0.000736	0.000711
	3.2	0.000687	0.000664	0.000641	0.000619	0.000598	0.000577	0.000557	0.000538	0.000519	0.000501
	3.3	0.000483	0.000467	0.00045	0.000434	0.000419	0.000404	0.00039	0.000376	0.000362	0.00035
	3.4	0.000337	0.000325	0.000313	0.000302	0.000291	0.00028	0.00027	0.00026	0.000251	0.000242
	3.5	0.000233	0.000224	0.000216	0.000208	0.0002	0.000193	0.000185	0.000179	0.000172	0.000165
	3.6	0.000159	0.000153	0.000147	0.000142	0.000136	0.000131	0.000126	0.000121	0.000117	0.000112
	3.7	0.000108	0.000104	9.96E-05	9.88E-05	9.8E-05	9.72E-05	9.64E-05	9.56E-05	9.48E-05	9.4E-05
	3.8	7.24E-05	6.95E-05	6.67E-05	6.41E-05	6.15E-05	5.91E-05	5.67E-05	5.44E-05	5.22E-05	5.01E-05
	3.9	4.81E-05	4.62E-05	4.43E-05	4.25E-05	4.08E-05	3.91E-05	3.75E-05	3.6E-05	3.45E-05	3.31E-05
	4	3.17E-05	3.04E-05	2.91E-05	2.79E-05	2.67E-05	2.56E-05	2.45E-05	2.35E-05	2.25E-05	2.16E-05
5σ	4.1	2.07E-05	1.98E-05	1.9E-05	1.81E-05	1.74E-05	1.66E-05	1.59E-05	1.52E-05	1.46E-05	1.4E-05
	4.2	1.34E-05	1.28E-05	1.22E-05	1.17E-05	1.12E-05	1.07E-05	1.02E-05	9.78E-06	9.35E-06	8.94E-06
	4.3	8.55E-06	8.17E-06	7.81E-06	7.46E-06	7.13E-06	6.81E-06	6.51E-06	6.22E-06	5.94E-06	5.67E-06
	4.4	5.42E-06	5.17E-06	4.94E-06	4.72E-06	4.5E-06	4.3E-06	4.1E-06	3.91E-06	3.74E-06	3.56E-06
	4.5	3.4E-06	3.24E-06	3.09E-06	2.95E-06	2.82E-06	2.68E-06	2.56E-06	2.44E-06	2.33E-06	2.22E-06
	4.6	2.11E-06	2.02E-06	1.92E-06	1.83E-06	1.74E-06	1.66E-06	1.58E-06	1.51E-06	1.44E-06	1.37E-06
	4.7	1.3E-06	1.24E-06	1.18E-06	1.12E-06	1.07E-06	1.02E-06	9.69E-07	9.22E-07	8.78E-07	8.35E-07
	4.8	7.94E-07	7.56E-07	7.19E-07	6.84E-07	6.5E-07	6.18E-07	5.88E-07	5.59E-07	5.31E-07	5.05E-07
	4.9	4.8E-07	4.56E-07	4.33E-07	4.12E-07	3.91E-07	3.72E-07	3.53E-07	3.35E-07	3.18E-07	3.02E-07
	5	2.87E-07	2.73E-07	2.59E-07	2.46E-07	2.33E-07	2.21E-07	2.1E-07	1.99E-07	1.89E-07	1.79E-07

# 問題

1) 平均値=100  $1\sigma=10$

110以上の確率は？  $(110-100)/10=1$

2) 平均値=100  $1\sigma=20$

110以上の確率は？  $(110-100)/20=0.5$

3) 平均値=1000  $1\sigma=20$

1088以上の確率は？

$(1088-1000)/100=4.4$

データを見るとは規格適合だけでなく、  
そのデータの発生確率を知ること

## 事例1

原薬力価が通常より高かった1,036 $\mu$ g

通常950 $\mu$ g～980 $\mu$ g 後日再試験970 $\mu$ g

規格900 $\mu$ g以上(上限無し)  $\sigma=10\sim 20\mu$ g

⇒ラボエラーだったが規格適合と判断し逸脱 & 回収

## 事例2

平均 99.8% 標準偏差 1.0%

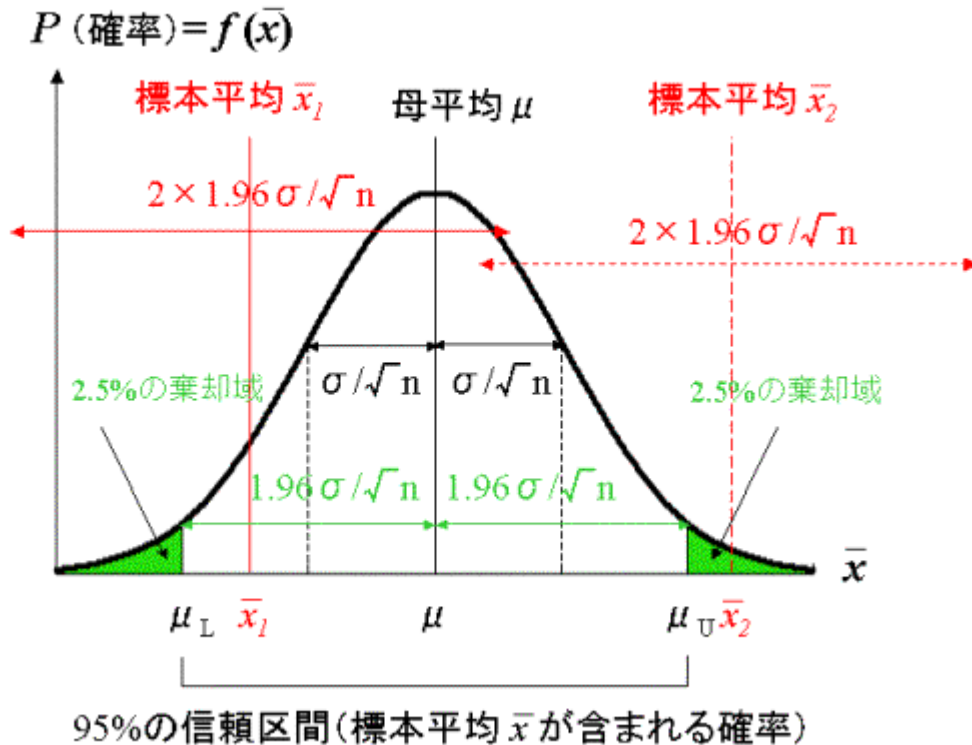
該当ロットの値 97.4% 規格 95.0～105.0%

⇒製造に問題があったが、規格内のため適合

統計確率を理解していれば、適合の判断はしない！

## 2) 95%信頼区間

<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>



$$\mu - 1.96 \sigma / \sqrt{n} \leq \bar{x} \leq \mu + 1.96 \sigma / \sqrt{n}$$

検出力を知らずに差があるないを言う意味  
(区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

標本平均の値が母平均から離れれば離れるほど  
急速にその実現確率は小さくなる。

そこで、平均の値が標本の平均としてどの程度まで  
が許容できる限界かを決める必要がある。

実現する確率として上下で限界点を設け、  
これを信頼限界と呼ぶ。

1.96という数字は正規分布のパーセント点の表で  
0.025に相当する値、標本平均の95%信頼区間  
(confidence interval)と呼ぶ。

検出力を知らずに差があるないを言う意味  
(区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

丁半賭博;

5回まで丁がいかさまなしに出たと仮定  
次から、丁が出るように細工したと仮定

賭博に参加していたAさんとBさん

アワテモノのAさんは3回丁が出たのを見て、

(続けて3回同じ目ができる確率)

丁丁丁 丁丁半 丁半丁 半丁丁  
丁半半 半半丁 半丁半 **半半半**

8通りの内2通りの $2/8=0.25(25\%)$



検出力を知らずに差があるないを言う意味  
(区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

アワテモノのAさんはイカサマをしているという誤った判断(第一種の過誤)をして退場した。

一方、ボニヤリモノのBさんは10回丁が続けて出ても、博打だからそういうこともあるだろうと続け、お金がすってんてんになるまで半にかけ続けた。

(次こそは半が出ると思って)

Bさんの誤った判断(イカサマに気が付かない)を第二種の過誤と言う。

検出力を知らずに差があるないを言う意味  
(区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

## 行動

事実	仮説は正しいと判断する	仮説は誤りと判断する
仮説は正しい	○	第一種の過誤 (アワテモノの誤り)
仮説は誤り	第二種の過誤 (ボンヤリモノの誤り)	○

# 検出力を知らずに差があるないを言う意味

(区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

統計的仮説検定で、帰無仮説(丁半の出る確率は同じ)が正しいにもかかわらずそれを棄却してしまう誤りが第一種の過誤でこの誤りの確率を $\alpha$ という記号で表す。この $\alpha$ を危険率あるいは有意水準と呼ぶ。

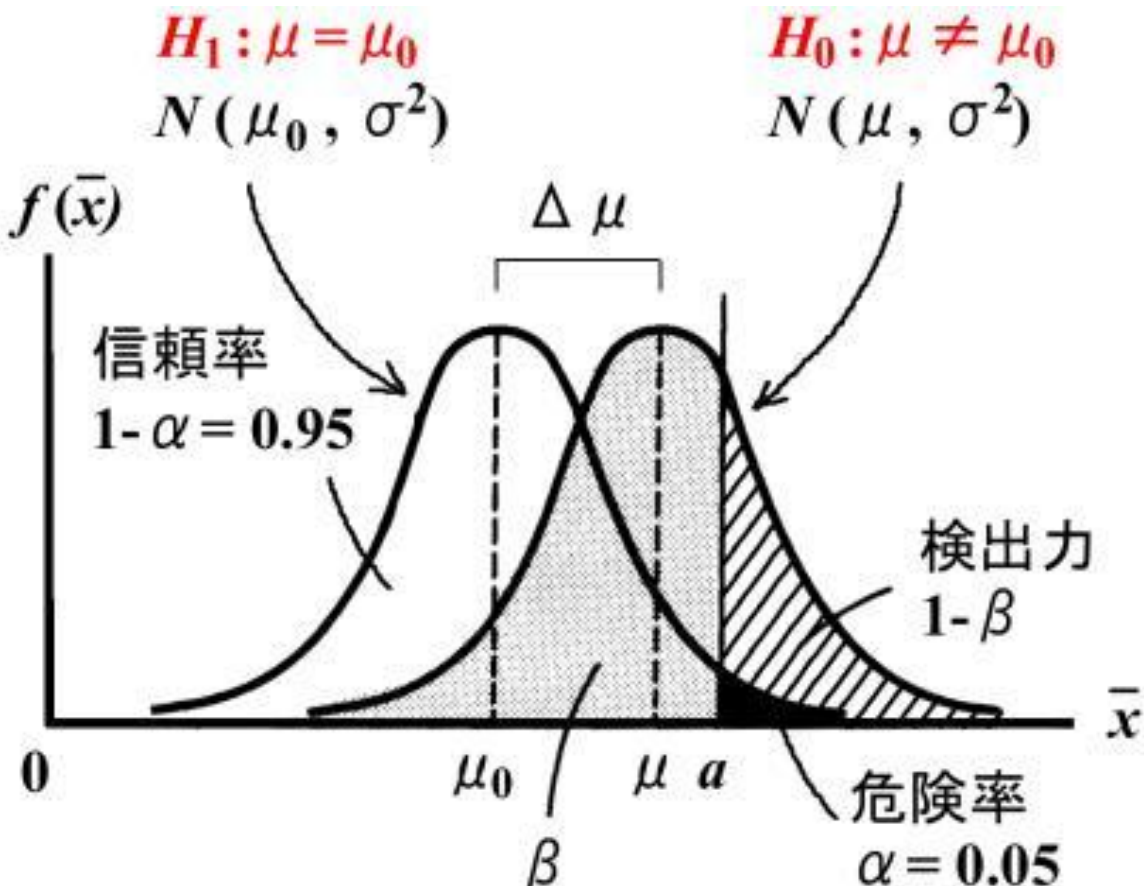
したがって、危険率や有意水準というのは第一種の過誤を犯す確率であるとも言える。

これに対し、対立仮説が正しい(帰無仮説は誤り)のにそれを検出できないのが第二種の過誤で、その確率を記号 $\beta$ を使って表す。 $(1 - \beta)$ に相当する確率のことを「検出力」と呼んでいる。

# 検出力を知らずに差があるないを言う意味

(区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

統計的仮説検定での危険率(有意水準) $\alpha$ 、信頼率( $1 - \alpha$ )、第二種の過誤を犯す確率 $\beta$ 、検出力( $1 - \beta$ )の関係は下図



# 検出力を知らずに差があるないを言う意味 (区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

ある母集団の母平均 $\mu$ が $\mu_0$ に等しいとの帰無仮説 $\mu = \mu_0$ 、  
対立仮説 $\mu > \mu_0$  危険率 $\alpha$ (0.05, 5%)、右側の黒い部分が  
帰無仮説の棄却域になり、対立仮説を採用する。

a点より左側の部分は全て帰無仮説 $\mu = \mu_0$ が棄却できずに帰  
無仮説を採用する。

しかし、対立仮説 $\mu > \mu_0$ が真実であったとすると、a点より左  
側の部分は(影の部分)は $\mu = \mu_0$ の採択域に入ってしまう、  
帰無仮説が正しくないのに正しいという間違った判断(第二  
種の過誤)してします。即ち $\beta$ の部分に相当する。図の斜線  
部分が検出力 $(1 - \beta)$ になる。

検出力を知らずに差があるないを言う意味  
(区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

検出力を高めるためには、

母分散  $\sigma \Rightarrow$  小

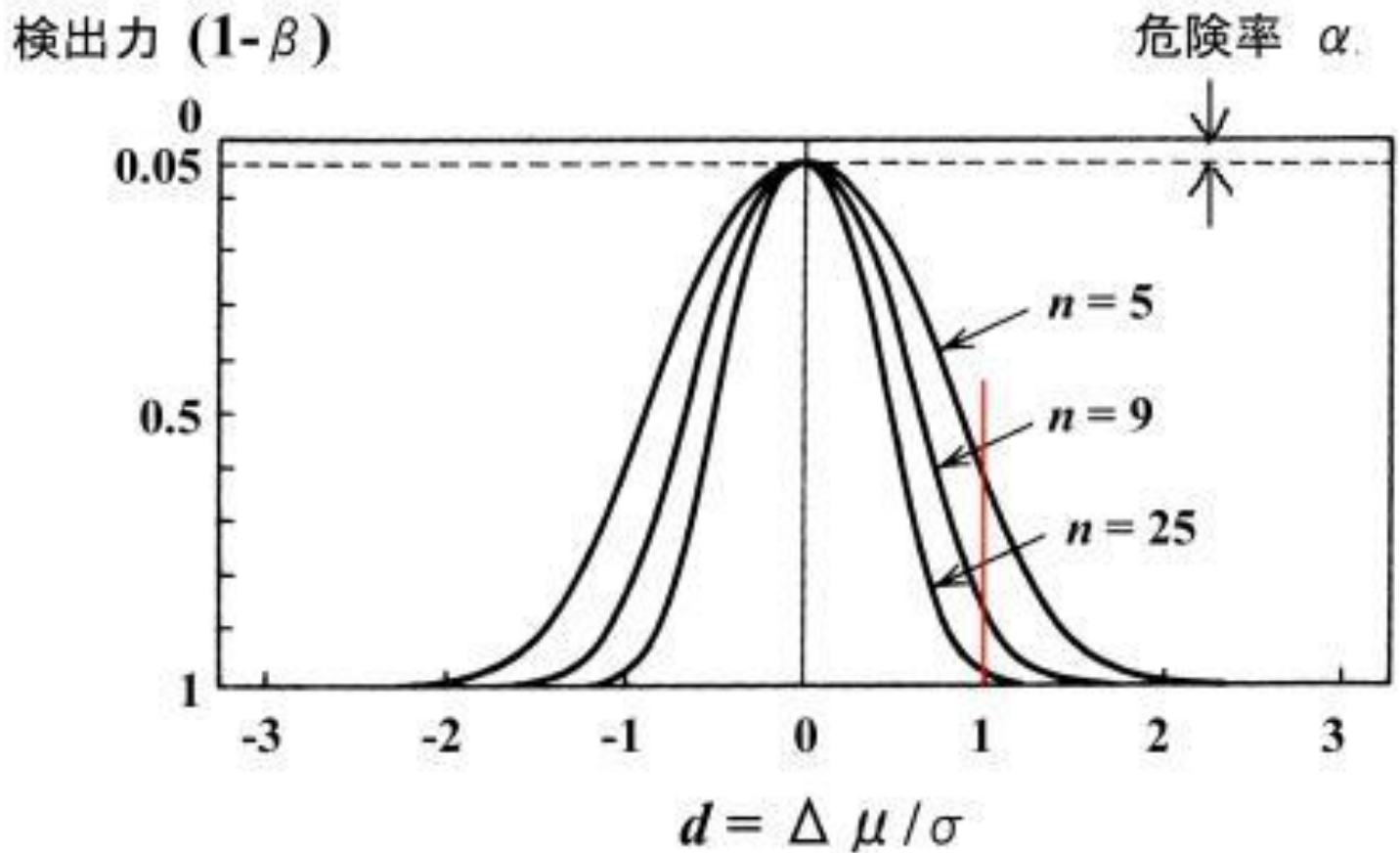
標本の大きさ  $n \Rightarrow$  大

の条件を満たせば、検出力が高まり、

相対的に第二種の過誤(ボンヤリモノ)を犯す確率 $\beta$   
を小さくすることができる。

# 検出力を知らずに差があるないを言う意味 (区間推定含む) <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/confidence.html>

## 標本(n数)の大きさによって検出力がどうかわるか



# 検出力を知らずに差があるないを言う意味 (区間推定含む)

検出力は計算式で求めなくても、平均値と標準偏差がわか  
っていればだいたい推定できる。

ロット	1	2	3	4	5	平均	分散	標準偏差
A法	104	100	102	108	96	102	16	4
B法	101	95	97	103	94	98	12	3.5

分散の和 =  $16 \times 5 + 12 \times 5 \Rightarrow 140/10$  (分散)

標準偏差は  $3.7$  ( $(4 + 3.5)/2 = 3.75$ )

( $n$ 数が同じだと足して2で割ってもほぼ同じ)

平均値の差は  $4/3.7 = 1.08$  ( $K\varepsilon$ )  $\Rightarrow 0.140$  (14.0%)

A法とB法では分布で28%重なっていることになる。



# 検出力を知らずに差があるないを言う意味 (区間推定含む)

試験方法AとBの差があるかどうか言う場合

- ・それぞれのバラツキ(分散)が大きいと差を検出できない。

差があっても差があるとは言えないとの結論

- ・バラツキが小さすぎると、問題にならない差であっても、有意差があるとの結論になる。

統計手法を使う場合は。このことを理解する

すなわち、バラツキによって差を検定している

# 新法と旧法の同等性評価について ご質問

新法と旧法の95%信頼区間上限値を算出し、新法が旧法の $\pm 10\%$ である場合に同等と判定した。その他に必要な解析など？

また、このときは新法旧法ともTLCで同じ検出法を使い、特にばらつきを評価しなかった。

変更前後の試験法が全く異なる場合（PCからTLCなど）、試験法の同等性を評価するには、どのような統計解析が必要か、ご教授いただけますと幸い。

## 同等を科学的に評価する方法は？ ご質問

- よく安定性試験などで2つのロットを比較し「品質変化は同等」と評価することがよくあるが、「同等」と科学的に評価する方法を教えてください
- 比較する両者に差があるかないかを評価する方法を詳しく教えてください。

⇒

違いは言いやすいが、同等は実は難しい。  
どこまでであれば同等とするかが必要になる。

# 同等を科学的に評価する方法は？ ご質問

## ・試験方法の原理/原則

- ・試験方法が何を見ている試験か？
- ・PCとTLCでは分離度、分離できる種類が違う
- ・製造販売承認書に記載されている試験が何を目的としているか。

例えば、滴定法とHPLC法、UV法とHPLC法、GC法とHPLC法、IRとラマン分光  
⇒元々が違う原理の試験

# 同等を科学的に評価する方法は？ ご質問

## ・試験方法が何を目的としているか

例えばUVとHPLC

- ・UVだと分解物もUV吸収を持つ場合がある
- ・HPLCも設定により分離できるかどうか
- ・受入時/出荷時だけでなく、経時安定性も同じ結果になるか
- ・GC⇒HPLCに代替試験方法  
一次標準品に含まれている不純物が  
GCとHPLCでは分離/感度が異なる

# 同等を科学的に評価する方法は？ ご質問

## ・統計的な差の有無

- ・分散が小さければ、統計的に差が出る

  - 1%の差で有意差がでた

  - ⇒試験方法として採用されないか？

  - ⇒1%の差が問題になるかどうか。

  - ⇒同等といえない = 使えない？

  - ⇒差があっても内側に管理すれば問題がない

- ・分散が大きければ差がでない ⇔ 検出力の問題

  - 2%の差があっても有意差があるとはいえない

# 同等を科学的に評価する方法は？ ご質問

- ・製剤の製造販売承認書には2~3つの方法記載  
昔;1つの確認試験で代替試験にしていた  
⇒県が適切でないと言われ指摘あり⇒全部の確認試験を  
原理が違い、見ている官能基/塩が違う

同等を科学的に評価するには、目的を明確にし、  
問題点があってもそれが別の方法で管理できるか  
きちんと根拠/科学的に説明できればよい  
統計は1つの見方

# 経時安定性の評価する時、推定は？ご質問

- ・製剤の経時安定性を評価する時、推定する時によく使われる手法について紹介頂きたい。

⇒グラフ化 それで予測する

回帰式(一次、二次、・・・)

- ・データがバラツキを持っている
- ・経時安定性データが代表しているデータかどうか
- ・リスクがどの程度あるか。
- ・95%信頼区間が品質保証期間内に規格内に入っているかどうか



経時安定性の評価する時、推定は？ご質問

加速試験と長期安定性試験は一致しない場合も

経験では加速は品質保証期間は持たないが、  
長期は持つ

時たま、加速は持つが長期が持たない場合がある

研究開発は承認を取ることが願い

生産/品質は安定して供給できることが願い

溶出試験、不溶性異物試験は経験上要注意

# 3) 相関係数と回帰式

## (1) 散布図と相関

- ・二つの関係に正/負の相関があるかをグラフにすることで見てわかる。
- ・相関係数を計算することで、その関係の強さをしることができる

## (2) 回帰直線と残差の関係

- ・回帰直線上からの実際のデータのずれ

## (3) エクセルでの算出方法

# (1) 散布図と相関

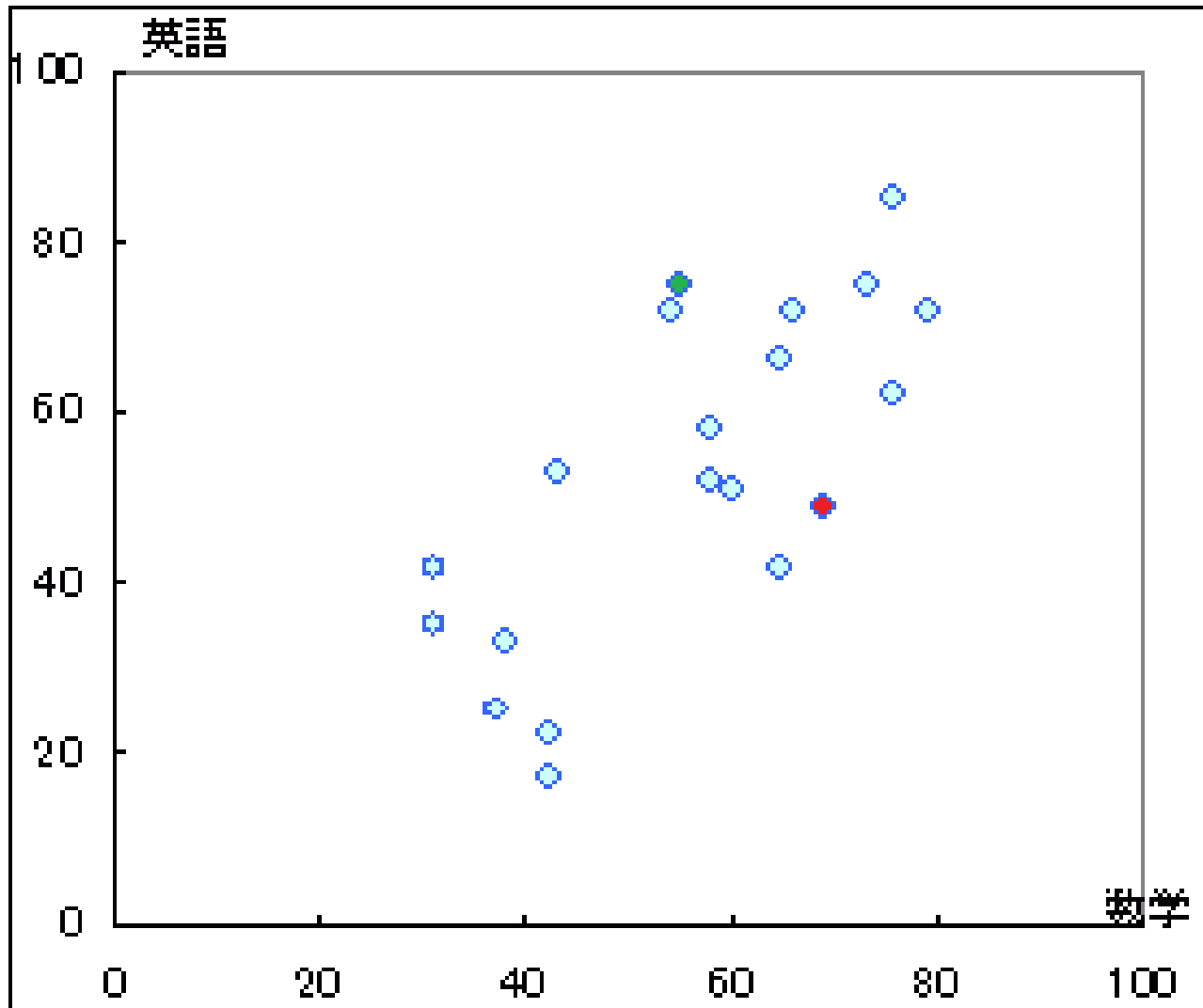
[http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data\\_analysis3.htm](http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data_analysis3.htm)

この2種類の数値(数学の得点と英語の得点)の間にはどのような関係があるのかを調べるときに、右図1のように数学の得点をx座標に、英語の得点をy座標にして一人ずつを点で表したものを散布図と言う。

生徒番号	数学	英語
No.1	38	33
No.2	76	85
No.3	43	53
No.4	42	22
No.5	58	58
No.6	54	72
No.7	37	25
No.8	60	51
No.9	31	42
No.10	66	72
No.11	55	75
No.12	65	42
No.13	79	72
No.14	58	52
No.15	73	75
No.16	31	35
No.17	76	62
No.18	69	49
No.19	42	17
No.20	65	66

# (1) 散布図と相関

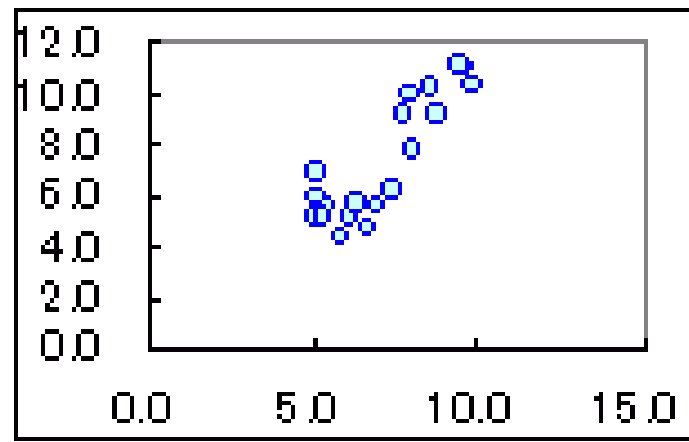
[http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data\\_analysis3.htm](http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data_analysis3.htm)



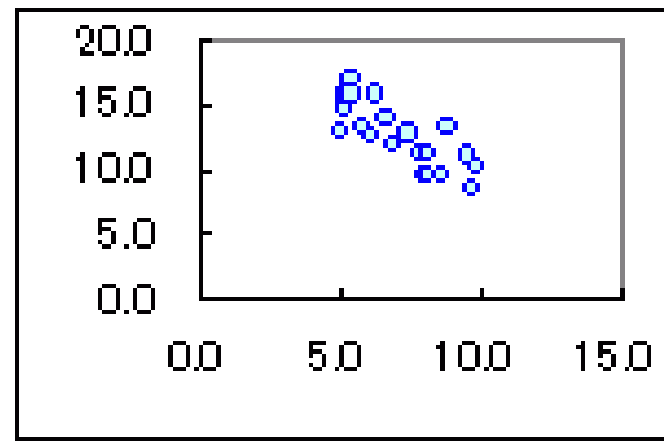
# (1) 散布図と相関

[http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data\\_analysis3.htm](http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data_analysis3.htm)

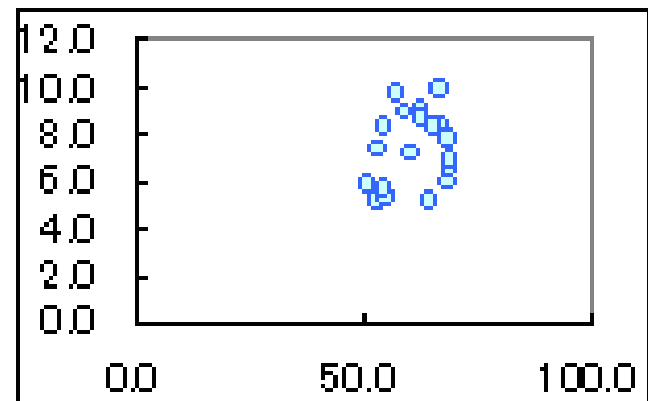
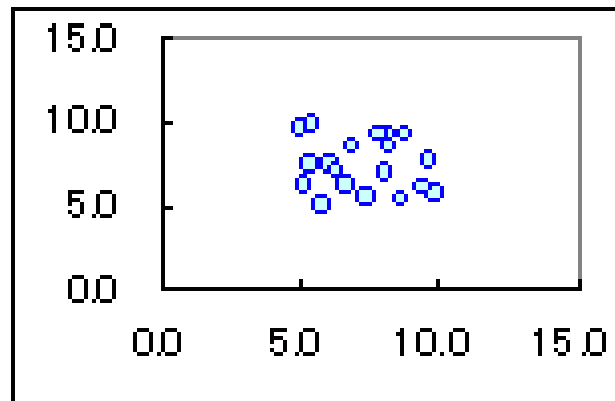
## 正の相関



## 負の相関



## 相関なし



# (1) 散布図と相関

[http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data\\_analysis3.htm](http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data_analysis3.htm)

## 【相関係数の求め方】

相関係数 $r$ は $-1 \leq r \leq 1$ となる  
1つの小数  
例えば、右の表数学と英語の  
得点(横の並びが1人の生徒の  
得点で、合計10人の得点が書  
かれていて列見出しが数学、  
英語になっている)には相関が  
あるかどうかを調べる

数学	英語
52	56
44	33
52	37
31	17
41	44
26	24
37	35
66	62
52	42
45	57

# (1) 散布図と相関

[http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data\\_analysis3.htm](http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/kou3/data_analysis3.htm)

(結果)      数学      英語 (エクセルより)

数学            1

英語            0.8018    1

数学と数学。英語と英語は相関係数は1(完全一致)

r表より、

$n=10$    自由度= $n-2$      $\Rightarrow$  自由度8

両側確率0.10    $r=0.621$ ,    0.05/0.706    0.01/0.834

0.10と0.05では相関があり、

0.01では相関があるとは言えない

# (1) 散布図と相関

## 寄与率(決定率)

### 相関係数の二乗

数学と英語では相関があった。

両方とも結果で要因ではない。

要因はよく勉強する、あるいは頭がよいがあり(A)

$A \Rightarrow B$  (英語ができる) AとBで相関がある

$A \Rightarrow C$  (数学ができる) AとCで相関がある

結果としてBとCも相関がある場合も



## (2) 回帰直線と残差の関係

<http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/statistics/kaiki1.htm#brief>

### 回帰直線

表のような観測データにおいて変数 $x$ の値から変数 $y$ の値を予測する式を1次式で求めたものを回帰式という。

観測値	変数 $x$	変数 $y$
No.1	1.8	2.06
No.2	2.3	3.7
No.3	4.1	2.7
No.4	6.5	4.5
No.5	5.2	4.6
平均値	4.0	3.5

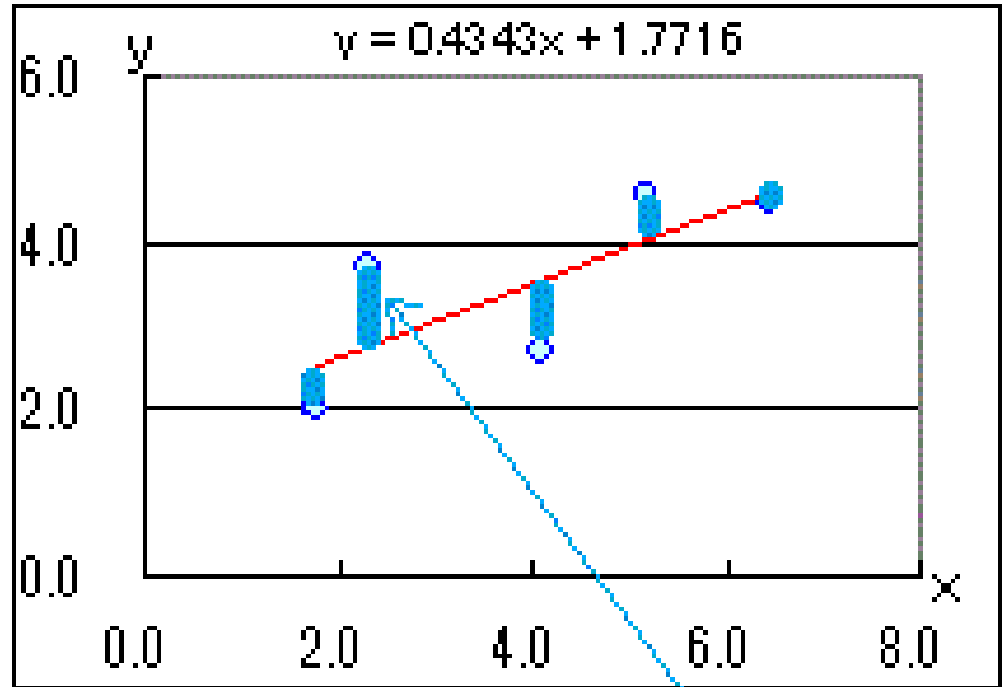
## (2) 回帰直線と残差(誤差)の関係

<http://www.geisya.or.jp/~mwm48961/statistics/kaiki1.htm#brief>

### 回帰直線

表を散布図に表したものが図とすると、回帰式は図1において赤で示した直線の方程式となっている。

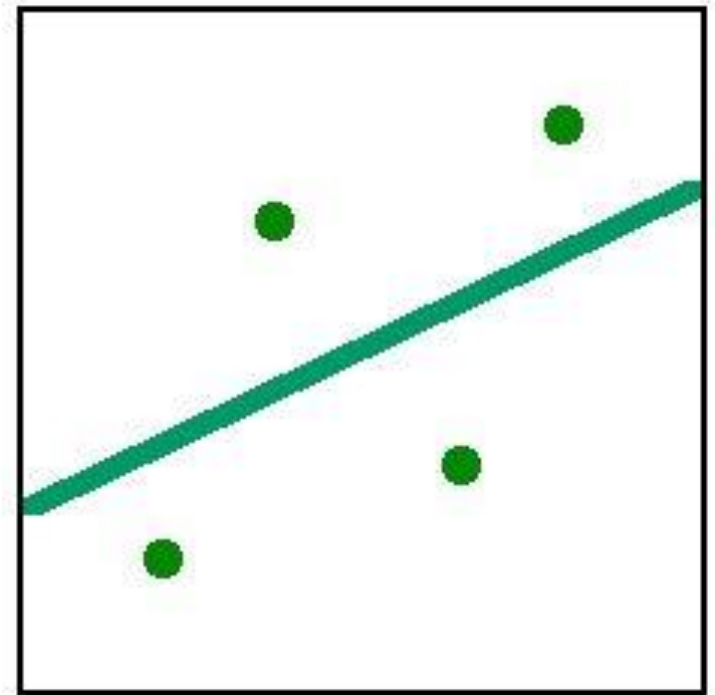
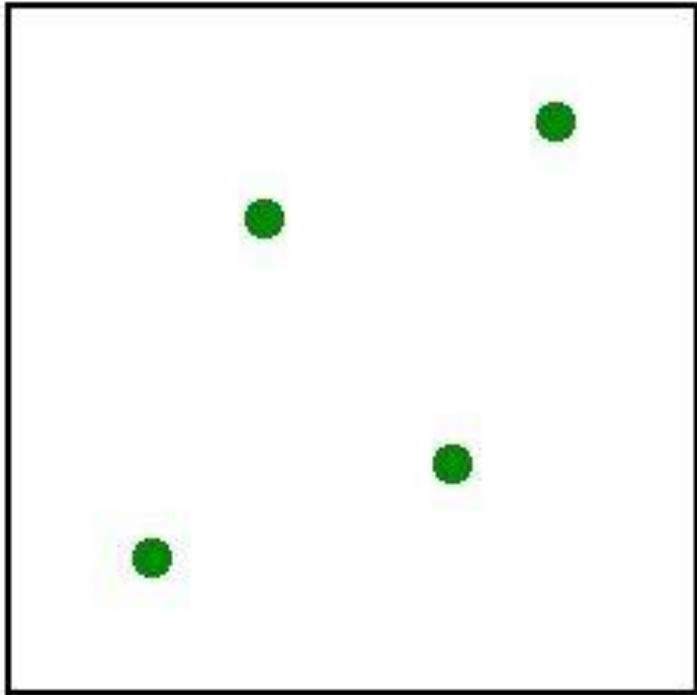
回帰式を  $y = \alpha + \beta x$  とするとき、 $\alpha$ を定数項、 $\beta$ を回帰係数(単回帰係数)という。(回帰式は  $y = 0.4343x + 1.7716$  になる。)



誤差

## (2) 回帰直線と残差(誤差)の関係

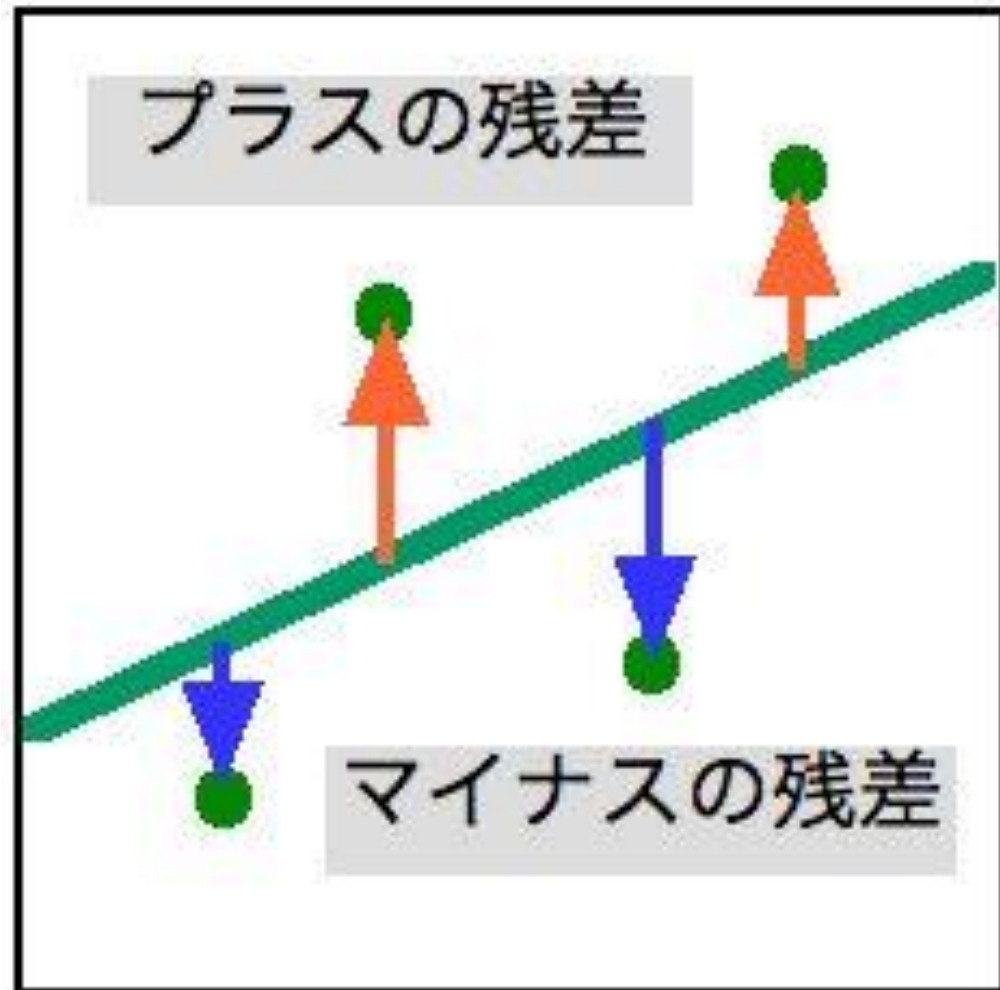
<http://kogolab.chillout.jp/elearn/icecream/chap4/sec2.html>



## (2) 回帰直線と残差(誤差)の関係

<http://kogolab.chillout.jp/elearn/icecream/chap4/sec2.html>

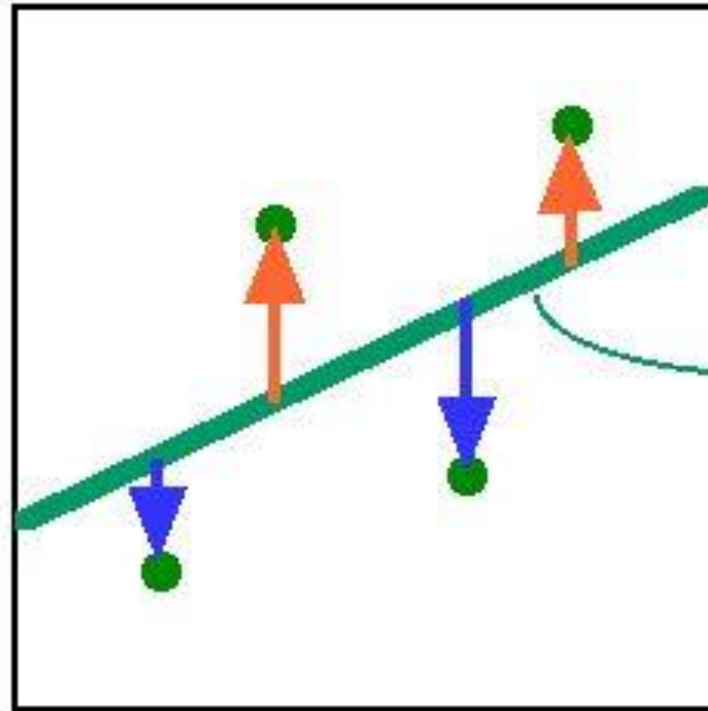
どううまく直線を引いても、その直線と実際のデータは少しずれる。オレンジとブルーの矢印のように、プラスとマイナスのずれがある。これを「残差」と呼ぶ。「残差」は直線で予測できるデータの残りの部分



## (2) 回帰直線と残差(誤差)の関係

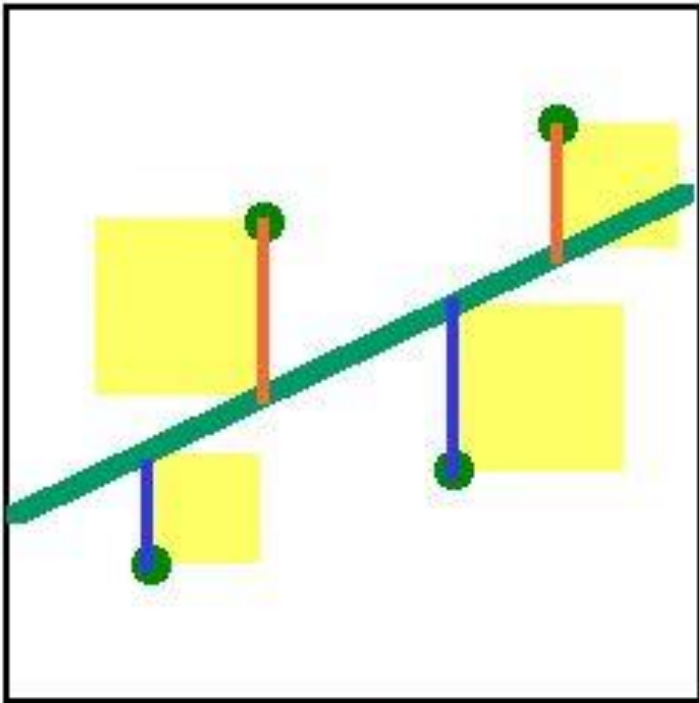
<http://kogolab.chillout.jp/elearn/icecream/chap4/sec2.html>

回帰直線を  
求める方法  
として  
「最小2乗法」  
を使う。  
残差の2乗の  
合計を計算して、  
それを最も小さくする直線を求める。

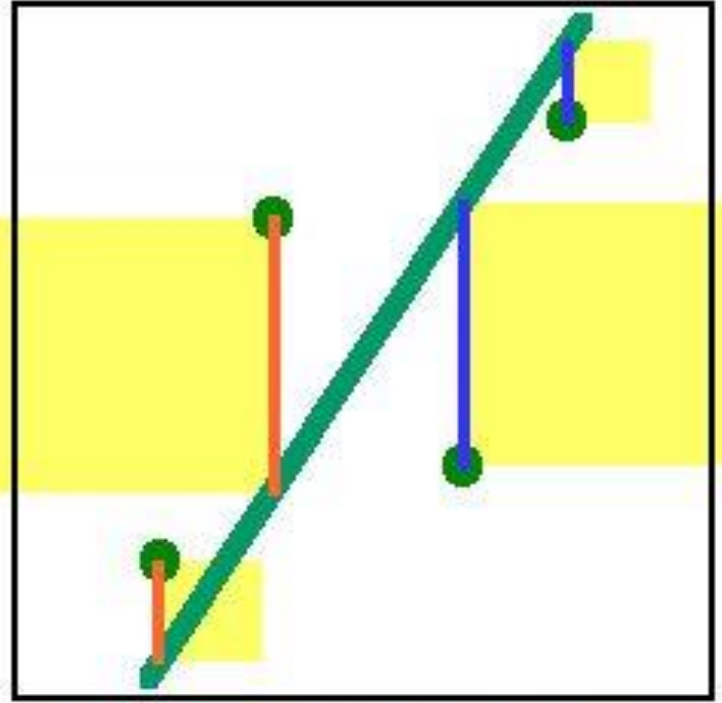


残差の2乗和を最小  
にするような直線  
→ 回帰直線

## (2) 回帰直線と残差の関係



残差の2乗和が小さい直線



残差の2乗和が大きい直線

## (2) 回帰直線と残差の関係

原薬の含量値      メーカーのCOAと受入試験

COA 98.1 97.9 100.2 100.3 99.6 99.5 98.9 99.8

受入 97.9 97.7 100 100.1 99.8 99.1 99.2 99.4

相関係数

行 1      行 2

行 1      1

行 2    0.960      1

⇒自由度 (n-2)    0.811/0.05      0.834/0.01

⇒相関がある

### (3) エクセルでの産出方法

相関係数; 相関

濃度	%		列 1	列 2
50	52	列 1	1	
75	77	列 2	0.999833728	1
100	99			
125	124			
150	148			



# 回帰分析

概要								
回帰統計								
重相関 R	0.999834							
重決定 R2	0.999667							
補正 R2	0.999557							
標準誤差	0.795822							
観測数	5							
分散分析表								
	自由度	変動	分散	観測された分散比	有意 F			
回帰	1	5712.1	5712.1	9019.105	2.57E-06			
残差	3	1.9	0.633333					
合計	4	5714						
	係数	標準誤差	t	P-値	下限 95%	上限 95%	下限 95.0%	上限 95.0%
切片	4.4	1.067708	4.120978	0.0259	1.002077	7.797923	1.002077	7.797923
X 値 1	0.956	0.010066	94.96897	2.57E-06	0.923964	0.988036	0.923964	0.988036

# 回帰分析

濃度 %    ⇒ %

50    52    51

75    77    77

100   99    99

125   124   124

150   148   151

# 回帰分析

概要								
回帰統計								
重相関 R	0.999484							
重決定 R2	0.998968							
補正 R2	0.998625							
標準誤差	1.465982							
観測数	5							
分散分析表								
	自由度	変動	分散	観測された分散比	有意 F			
回帰	1	6243.553	6243.553	2905.19	1.41E-05			
残差	3	6.447308	2.149103					
合計	4	6250						
	係数	標準誤差	t	P-値	下限 95%	上限 95%	下限 95.0%	上限 95.0%
切片	-1.51461	1.99424	-0.75949	0.502787	-7.86117	4.831957	-7.86117	4.831957
X 値 1	1.011102	0.018759	53.89982	1.41E-05	0.951402	1.070801	0.951402	1.070801

## 4) F検定とt検定(差の検定)

(1) F検定

(2) 平均値の差の検定

(3) 検出力を知らずに差があるないを言う意味  
(区間推定含む)

(4) エクセルでの算出方法

# (1) F検定(等分散の検定)

<http://kusuri-jouhou.com/statistics/fkentei.html>

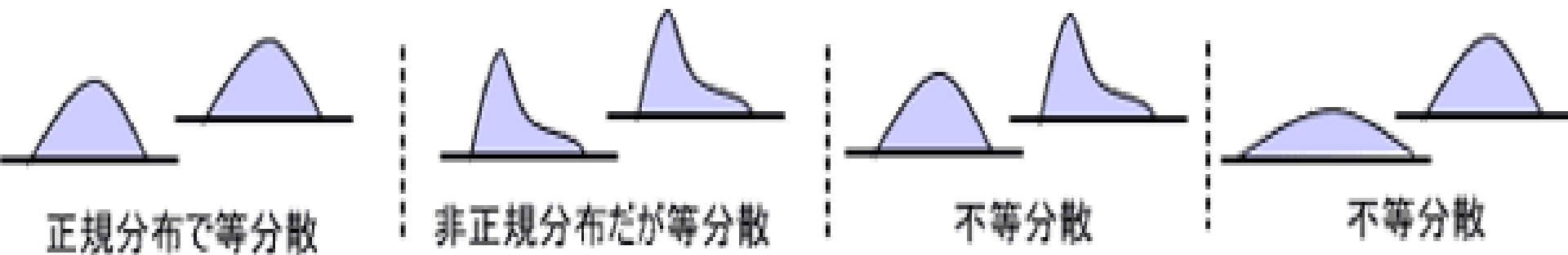
等分散かどうかを調べるのにF検定がある。

二標本t検定する前にF検定をして等分散であることを確認する。

もし、F検定で等分散でないと検定されたら、二標本t検定ではなくてWelch法で検定しなくてはならない。

# (1) F検定(等分散の検定)

<http://kusuri-jouhou.com/statistics/fkentei.html>



# (1) F検定(等分散の検定)

## ・仮説の設定

帰無仮説( $H_0$ ): 「2群間の分散に差がない  
(等分散である)」と仮定する

対立仮説( $H_1$ ): 「2群間の分散に差がある  
(等分散でない)」と仮定する

## ・確率を求める

最初にそれぞれの群の分散 $s_1^2, s_2^2$ を求める。各群の分散を求めることができたなら、下の式によって

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

F値を出す

ただし、分子に大きい数値の方をとる

# (1) F検定 (等分散の検定)

このとき、自由度は分子の自由度 $df_1 = n_1 - 1$ 、分母の自由度 $df_2 = n_2 - 1$ のF分布に従う。自由度が求まったらF分布表から $F_\alpha$ を求めることができる。

## ・判定

$1 \leq F \leq F_\alpha$ のとき、 $P > 0.05$ となる

→帰無仮説を棄却できない→等分散である。

$F > F_\alpha$ のとき、 $P < 0.05$ となる

→帰無仮説を棄却する→不等分散である。



# (1) F検定(等分散の検定)

物理のテスト AクラスとBクラスの等分散検定

Aクラス 9人

60,52,68,55,65,47,45,62,53

Bクラス 7人

49,40,52,37,35,38,45

	Aクラス	Bクラス
データ数	9人	7人
標準偏差	7.48	6.58
分散	56	43.3

## (1) F検定(等分散の検定)

この分散の値からF値を求める。数値が大きい方を分子にするので $s_A^2=56$ の方を分子にする。

F値を計算すると次のようになる。

$$F = 56/43.3 = 1.29$$

このとき、 $F_{0.05}$ は分子の自由度 $df_1=9-1=8$ 、分母の自由度 $df_2=7-1=6$ のF分布に従う。[F分布表](#)より、 $F_{0.05}=4.15$ である。

$F = 1.29 < 4.15 = F_{0.05}$ なので、 $P > 0.05$ となり帰無仮説を棄却できない。2群間の分散に差があるとは言えないため、等分散とすることができる。

## (2) 平均値の差の検定

<http://www.aoni.waseda.jp/abek/document/t-test.html>

- スチューデントのt分布を使って、2つのサンプルの母平均(母集団の平均)が等しいかどうかを確認する手法.
- 例えば、新しい錆止め剤をメーカーが開発して、その効果のほどを確認する際、サンプルを2つのグループ(新しい錆止め剤を塗ったものと、従来の錆止め剤を塗ったもの)に分け、2つのグループでその効果に差が生じているか(例えば1単位面積当たりの錆の数など)を検定する.
- こうした分析方法を2標本検定と呼ぶ.
- 2つのグループの分散が等しいかどうかで検定方法が異なる.

## (2) 平均値の差の検定 社会科学系のための統計が概論

### 母分散既知/母分散未知の場合

これまでの経験では母分散既知のケースは少ない

### 両側検定/片側検定

どちらが大きいかわかっている/わかっていない

### 等分散/等分散でない検定

等分散でないのはWelchの検定。分散が異なるものを検定するのは意味があるのかとの意見もある

### 標本同士の検定

### 対応のある検定(対のある検定)

## (2) 平均値の差の検定 日本科学技術連盟数値表A

### 母平均に関する仮説の検定と推定

手順1 仮説と有意水準

$$H_0 : \mu = \mu_0 \quad H_1 : \mu \neq \mu_0 \quad \text{有意水準}\alpha\text{を定める}$$

手順2 検定 統計量と棄却域

検定統計量としてtを用いる

$$t = (\bar{X} - \mu_0) / \sqrt{(V/n)} \quad |t| \geq t(\text{自由度}, \alpha)$$

手順3 統計値 $t_0$ の計算

手順4 判定  $t_0$ が棄却域に入れば仮説 $H_0$ を棄却する

手順5 推定

母平均 $\mu$ の信頼率 $(1 - \alpha)$ の信頼限界は

$$\bar{X} \pm (n-1, \alpha) \sqrt{(V/n)}$$

## (2) 平均値の差の検定 日本科学技術連盟数値表A

### 2つの母平均の差に関する検定と推定

手順1 仮説と有意水準

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \quad H_1 : \mu_1 \neq \mu_2 \quad \text{有意水準}\alpha\text{を定める}$$

手順2 検定 統計量と棄却域

検定統計量としてtを用いる

$$t = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) / \sqrt{V(1/n_1 + 1/n_2)}$$

$$|t| \geq t(\text{自由度}, \alpha) \quad \text{自由度} = n_1 + n_2 - 2$$

手順3 統計値の計算

手順4 判定  $t_0$ が棄却域に入れば仮説 $H_0$ を棄却する

手順5 推定

$(\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2)$ の信頼率 $(1 - \alpha)$ の信頼限界は

$$(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) \pm t(\text{自由度}, \alpha) \sqrt{V(1/n_1 + 1/n_2)} \quad 304$$

## (2) 平均値の差の検定 日本科学技術連盟数値表A

$$n_1=10, \bar{x}_1=51.8, S_1=1165.6$$

$$n_2=10, \bar{x}_2=33.9, S_2=452.9$$

$$S \text{ は平方和 } V = \sqrt{(S/(n-1))}$$

手順1 仮説と有意水準

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \quad H_1 : \mu_1 \neq \mu_2 \quad \alpha=0.05 \text{ とする}$$

手順2 棄却域  $|t_0| \geq t(18, 0.05) = 2.101$

手順3  $t_0$  の計算

$$V = (1165.8 + 452.9) / (9 + 9)$$

$$t_0 = (51.8 - 33.9) / \sqrt{(V / (1/10 + 1/10))} = 4.22$$

手順4 判定 有意水準  $\alpha=0.05$  で  $H_0$  を棄却する

手順5 推定  $(\mu_1 - \mu_2)$  の信頼率95%の信頼限界は

$$17.9 \pm 8.91 = 9.0 \sim 26.8$$

## (2) 平均値の差の検定

<http://www.aoni.waseda.jp/abek/document/t-test.html>

### 2つのグループの分散が等しいとき

同じ母集団からの2つの標本 $X$ ,  $Y$ の大きさ $m$ ,  $n$ , 平均, 分散をそれぞれ $(\bar{x}, s_x^2)$ ,  $(\bar{y}, s_y^2)$ とすると, 平均値の差の検定は,

帰無仮説 $H_0: \mu = \mu_0$  に対して,

統計量  $t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n}}}$  が

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n}}}$$

自由度 $m+n-2$ の $t$ 分布に従うことを利用して検定する



## (2) 平均値の差の検定

<http://www.aoni.waseda.jp/abek/document/t-test.html>

ここで、 $s^2$ は合算された分散で、

$$s^2 = \frac{(m-1)s_x^2 + (n-1)s_y^2}{m+n-2}$$

と定義する。

Excelの「分析ツール」では『分散が等しいと仮定した2標本による検定』がそれにあたる。

## (2) 平均値の差の検定

<http://www.aoni.waseda.jp/abek/document/t-test.html>

2つのグループの分散が異なるとき

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{s_x^2}{m} + \frac{s_y^2}{n}}}$$

検定はこのtが近似的に得られる自由度vのt分布に従うことを利用して行う。vの算式はここでは省略する。この検定はウェルチの検定と呼ばれるものである。Excelの「分析ツール」では『分散が等しくないと仮定した2標本による検定』がそれにあたる。

## (2) 平均値の差の検定

<http://www.aoni.waseda.jp/abek/document/t-test.html>

### 一対の標本を用いたt検定

- ・試験方法AとBを5ロットでそれぞれの方法で試験を行う場合に該当する。
- ・「対応のある平均値の差の検定」, 「一対の標本を用いた平均値の検定」などと呼ばれる。

帰無仮説 $H_0$  :  $D=0$ に対して, 統計量

$n-1$ のt分布に従う。

$D$ は対応のあるサンプルの差の平均

$s_D^2$  は差の分散である。

$$t = \frac{\bar{D} \sqrt{n}}{s_D}$$

# 分析法AとBの比較

ロット	1	2	3	4	5	平均	分散
A法	102	102	102	98	101	101	2.4
B法	101	99	99	102	99	100	1.6

対のない方法採用

F検定 = 1.5     $F(0.05) = 6.39$      $df1 = df2 = 4$

有意差あるとは言えない

t検定 = 1.89     $t(8, 0.05) = 2.306$      $t(8, 0.01) = 3.355$

有意差があるとは言えない

# 分析法AとBの比較

ロット	1	2	3	4	5	平均	分散
A法	102	102	100	102	99	101	1.6
B法	101	99	99	101	100	100	0.8

対のない方法採用

F検定 = 2.0     $F(0.05) = 6.39$      $df1 = df2 = 4$

有意差あるとは言えない

t検定 = 3.07     $t(8, 0.05) = 2.306$      $t(8, 0.01) = 3.355$

5%で有意差がある。1%ではあるとは言えない

⇒ 前のスライドと比較し、同じ平均値の差が1%でもバラツキが小さくなると有意差が出て来る。

# 分析法AとBの比較 対のある検定

ロット	1	2	3	4	5	平均	分散
A法	103	106	102	97	97	101	1.6
B法	101	99	99	100	100	100	0.8
差	+1	+3	+1	+1	-1	+1	

t検定 = 2.25     $t(8, 0.05) = 2.306$      $t(8, 0.01) = 3.355$   
5%、1%で有意差があるとは言えない

# 分析法AとBの比較 対のある検定

ロット	1	2	3	4	5	平均	分散
A法	102	102	100	102	99	101	1.6
B法	101	99	99	101	100	100	0.8
差	+1	+3	+1	+1	-1	+1	0.89

t検定 = 3.07     $t(8, 0.05) = 2.306$      $t(8, 0.01) = 3.355$

5%で有意差がある。1%ではあるとは言えない

⇒ロット間バラツキがなければ、ロットによる対のバラツキ検定も対のない検定も同じ結果になる。

# 分析法AとBの比較

ロット	1	2	3	4	5	平均	分散
A法	104	100	102	108	96	102	16
B法	101	95	97	103	94	98	12

対のない方法採用

F検定 = 1.33     $F(0.05) = 6.39$      $df_1 = df_2 = 4$

有意差あるとは言えない

t検定 = 1.47     $t(8, 0.05) = 2.306$      $t(8, 0.01) = 3.355$

5%で有意差があるとは言えない

⇒バラツクと4%の差があっても有意差なし



# 分析法AとBの比較 対のある検定

ロット	1	2	3	4	5	平均	分散
A法	104	100	102	108	96	102	
B法	101	95	97	103	94	98	
差	+3	+5	+5	+5	+2	+4	17.6
t検定	=4.47	$t(8,0.05)=2.306$	$t(8,0.01)=3.355$				

5%及び1%で有意差がある

ロット間でバラツキが出ないが、対のある検定だとロット間バラツキがなくなるので、試験方法だけのバラツキになる。このような場合は対のある検定を採用するのがよい。

# 5)分散分析

- (1)分散分析/実験計画法/多変量解析の概念  
(活用方法)
- (2)分散分析の考え方
- (3)新旧の3ロット  $n=3$ のよく活用する事例への応用
- (4)エクセルでの算出方法

# (1) 分散分析/実験計画法/多変量解析の概念 (活用方法) <http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

## 分散分析

分散分析とは、2つ以上の水準を考慮しながらそれぞれの要因の有意性や要因を探ろうとした手法が、分散分析(analysis of variance) 通称ANOVA法

## 実験計画法

幾つかの方法や水準があるとその組み合わせを全て実験することは膨大な費用がかかる。効率のよい実験方法をデザインし、結果を解析することを目的とする方法

# (1) 分散分析/実験計画法/多変量解析の概念 (活用方法) <http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

## 多変量解析

複数の結果変数からなる多変量データを統計的に扱う手法。

多くの要因のどれがどれだけ結果に影響しているかを解析する方法。

## (2)分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

データには元々ばらつき(誤差)がある。この誤差によるばらつきを、要因によって変化した値と混同してしまうと間違った分析の元となってしまう。

そこで、意味のない変動(誤差変動)と意味のある変動(要因によって変化した部分)の分散を分け、その分散比を求めることで、要因による変動が誤差に比べて十分に大きければ要因による変動があると判定する方法。

## (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

分散分析ではその要因数によって一元配置分散分析、二元配置分散分析、多元配置分散分析に分けられます。さらに、要因の各水準間に組み合わせの効果がある場合には交互作用の効果による分散として分類することもできます。

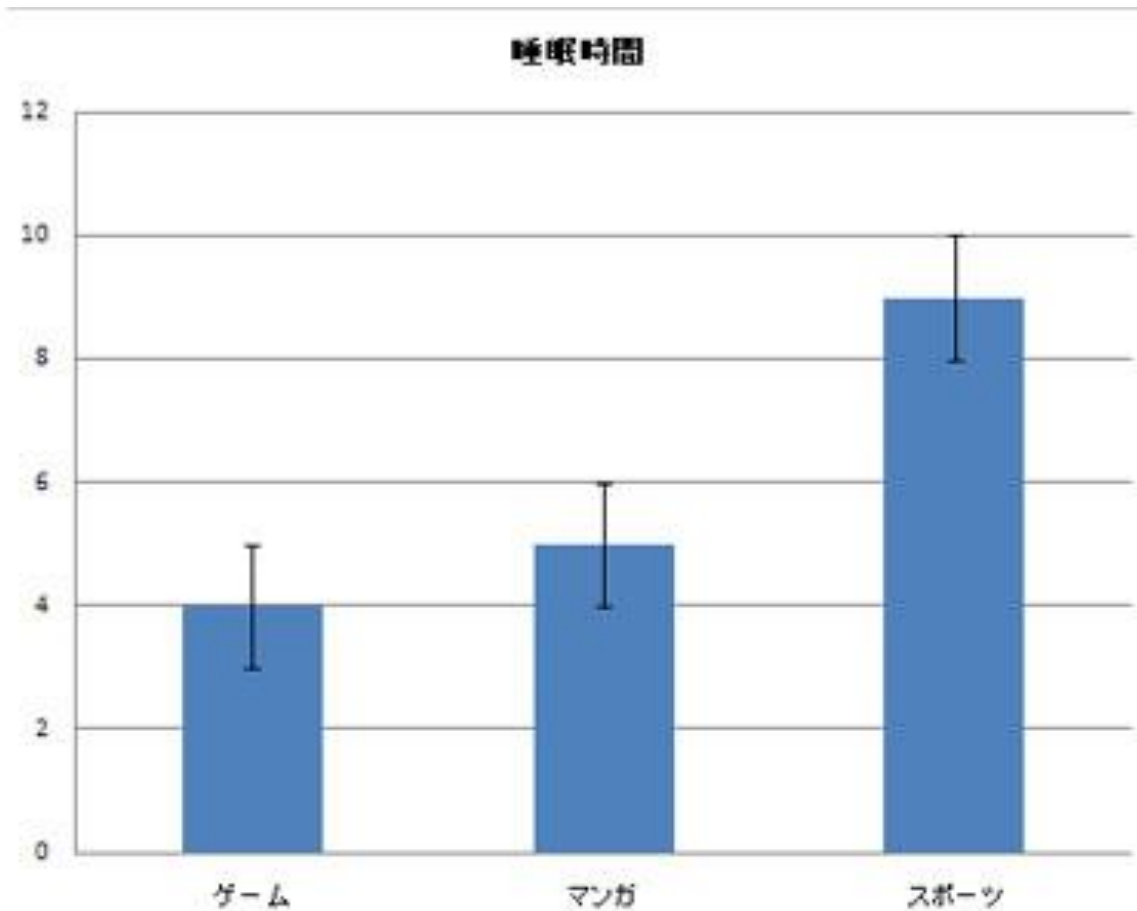
### 用語説明

- ・ 要因：観測値に効果を及ぼす原因系
- ・ 水準：要因の中のそれぞれの設定条件
- ・ 効果：水準平均と全体平均の偏差
- ・ 誤差：各水準内のばらつき

## (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

ゲーム、マンガ、スポーツの趣味を持っている人たちに睡眠時間を聞くという調査



## (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

検定と同じく仮説を立てていきましょう。

帰無仮説( $H_0$ ): 要因の水準間に差はない

対立仮説( $H_1$ ): 要因の水準間に差がある

分散分析の手順(一元配置分散分析)

一元配置分散分析とは、要因の数が1つだけの場合に使う分散分析です。手法を定義づけると、①データの分散を「水準の違いによる部分」と「誤差による部分」とに分け、②前者の後者に対する比を求めF分布を利用して検定する手法となります。それでは、先ほどのデータをもう少し細かく見ていきましょう。

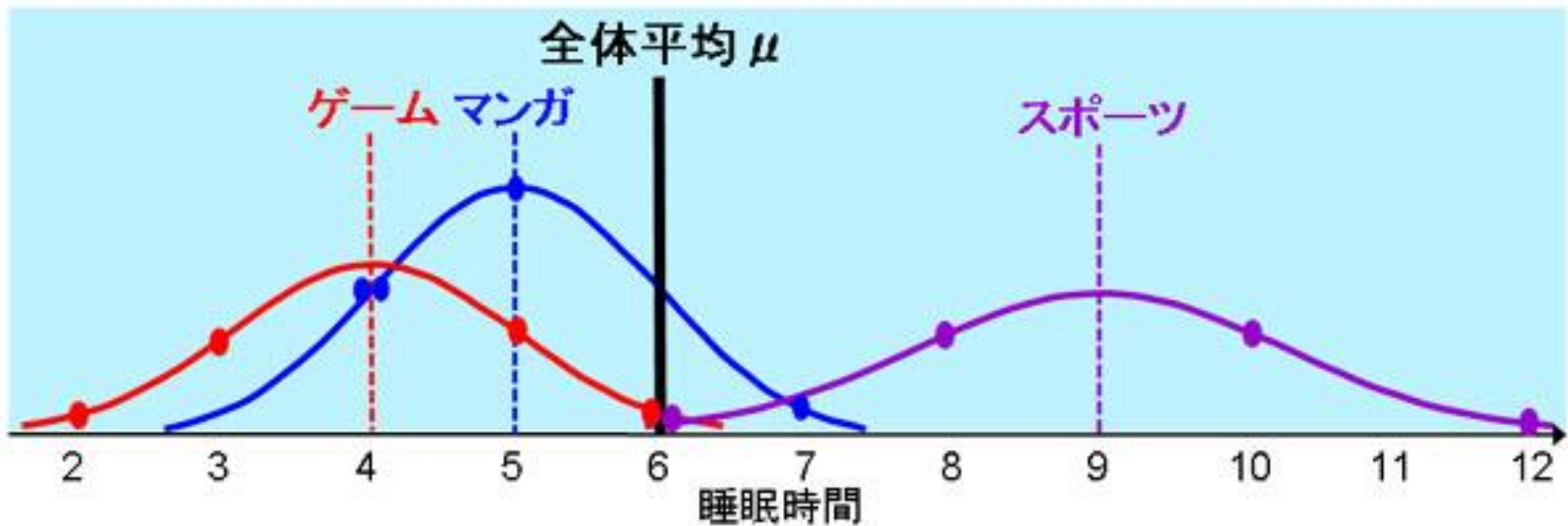


# (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

趣味		
ゲーム	マンガ	スポーツ
5	7	12
6	5	10
3	4	8
2	4	6

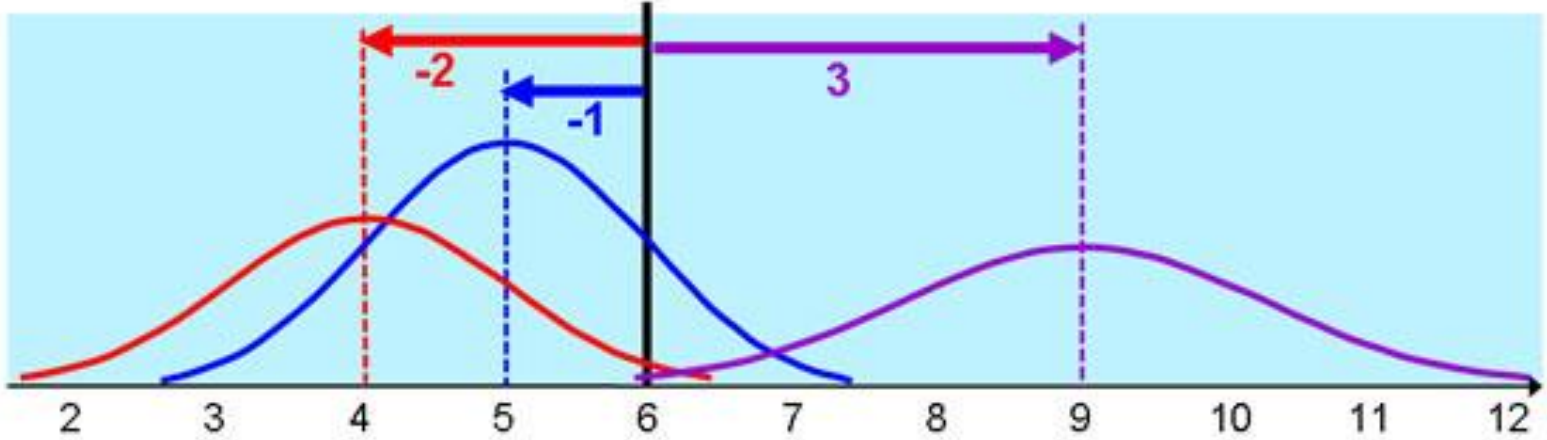
	ゲーム	マンガ	スポーツ
水準平均	4	5	9
全体平均	6		



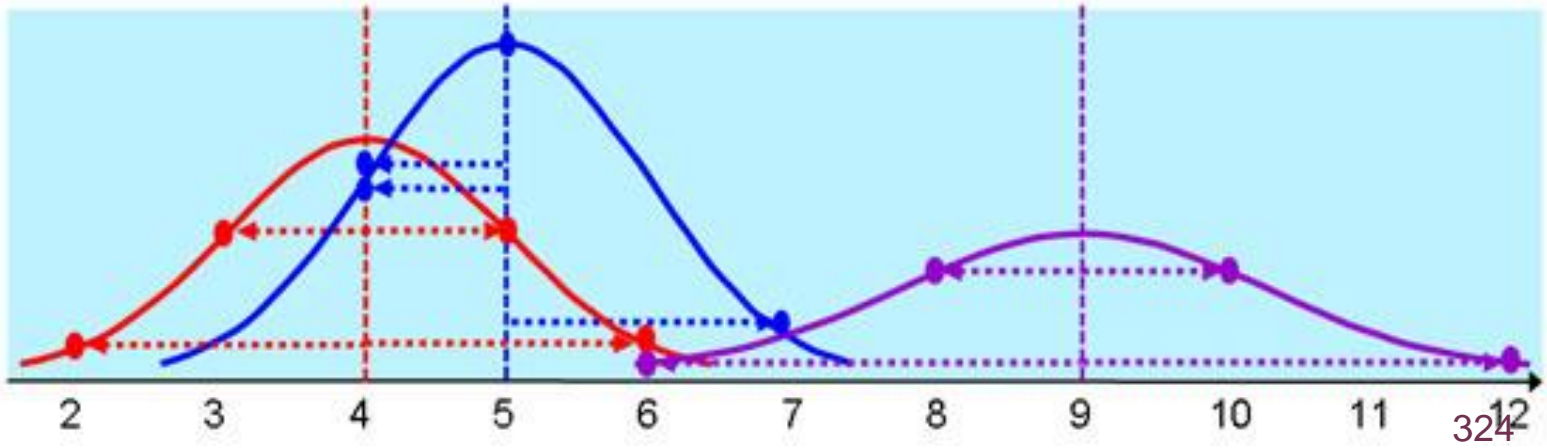
# (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

## 要因(趣味)の効果

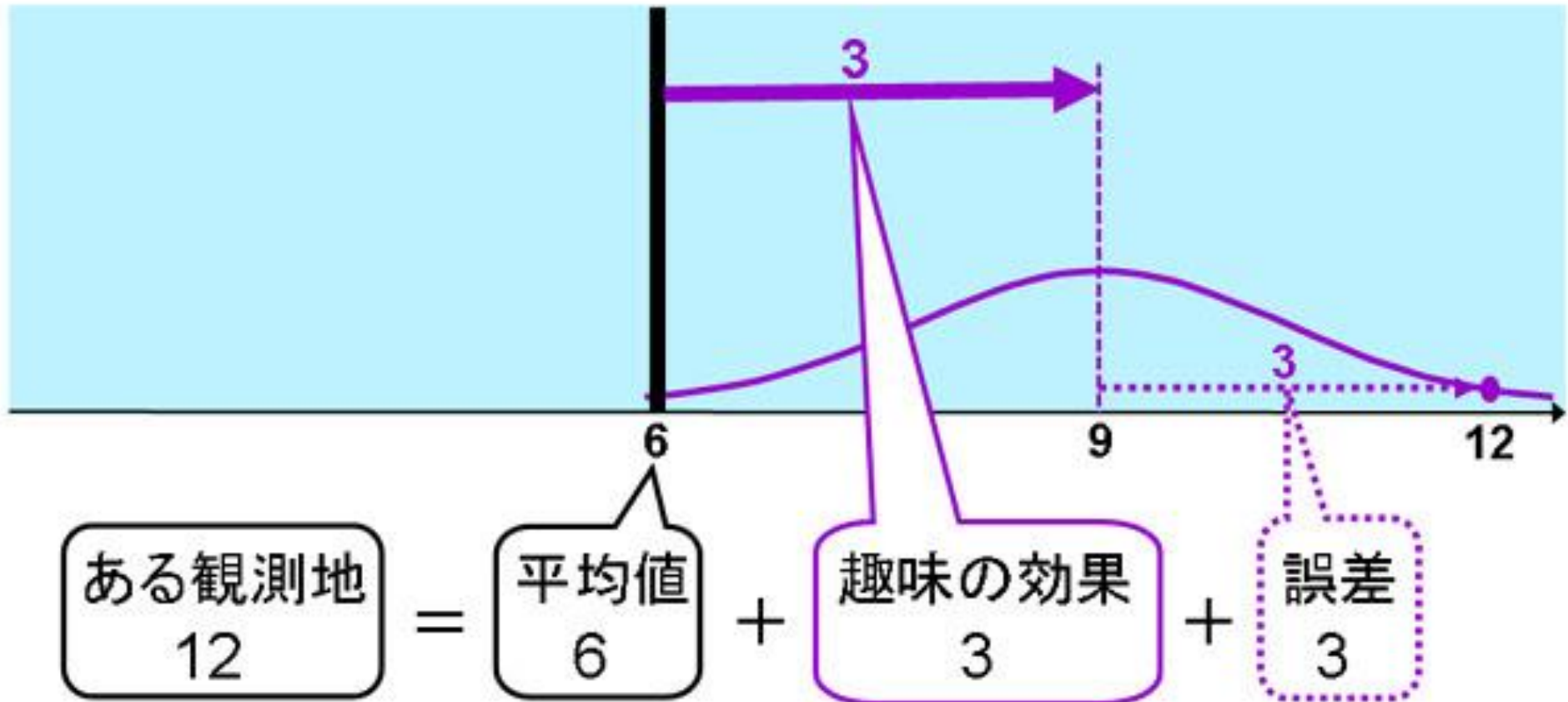


## 要因の誤差



## (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>



## (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

分散分析では意味のない変動(誤差変動)と意味のある変動(要因によって変化した部分)の分散を分け、その分散比を求めるという手法を取ります。

今回の例を全体のモデル式で表すと

$$\text{睡眠時間}_{ij} = \mu + \text{趣味}_i + e_{ij}$$

# (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

$$\begin{matrix} \text{観測値} \\ \begin{bmatrix} 5 & 7 & 12 \\ 6 & 5 & 10 \\ 3 & 4 & 8 \\ 2 & 4 & 6 \end{bmatrix} \end{matrix} = \begin{matrix} \text{平均値} \\ \begin{bmatrix} 6 & 6 & 6 \\ 6 & 6 & 6 \\ 6 & 6 & 6 \\ 6 & 6 & 6 \end{bmatrix} \end{matrix} + \begin{matrix} \text{趣味の効果} \\ \begin{bmatrix} -2 & -1 & 3 \\ -2 & -1 & 3 \\ -2 & -1 & 3 \\ -2 & -1 & 3 \end{bmatrix} \end{matrix} + \begin{matrix} \text{誤差} \\ \begin{bmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 2 & 0 & 1 \\ -1 & -1 & -1 \\ -2 & -1 & -3 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

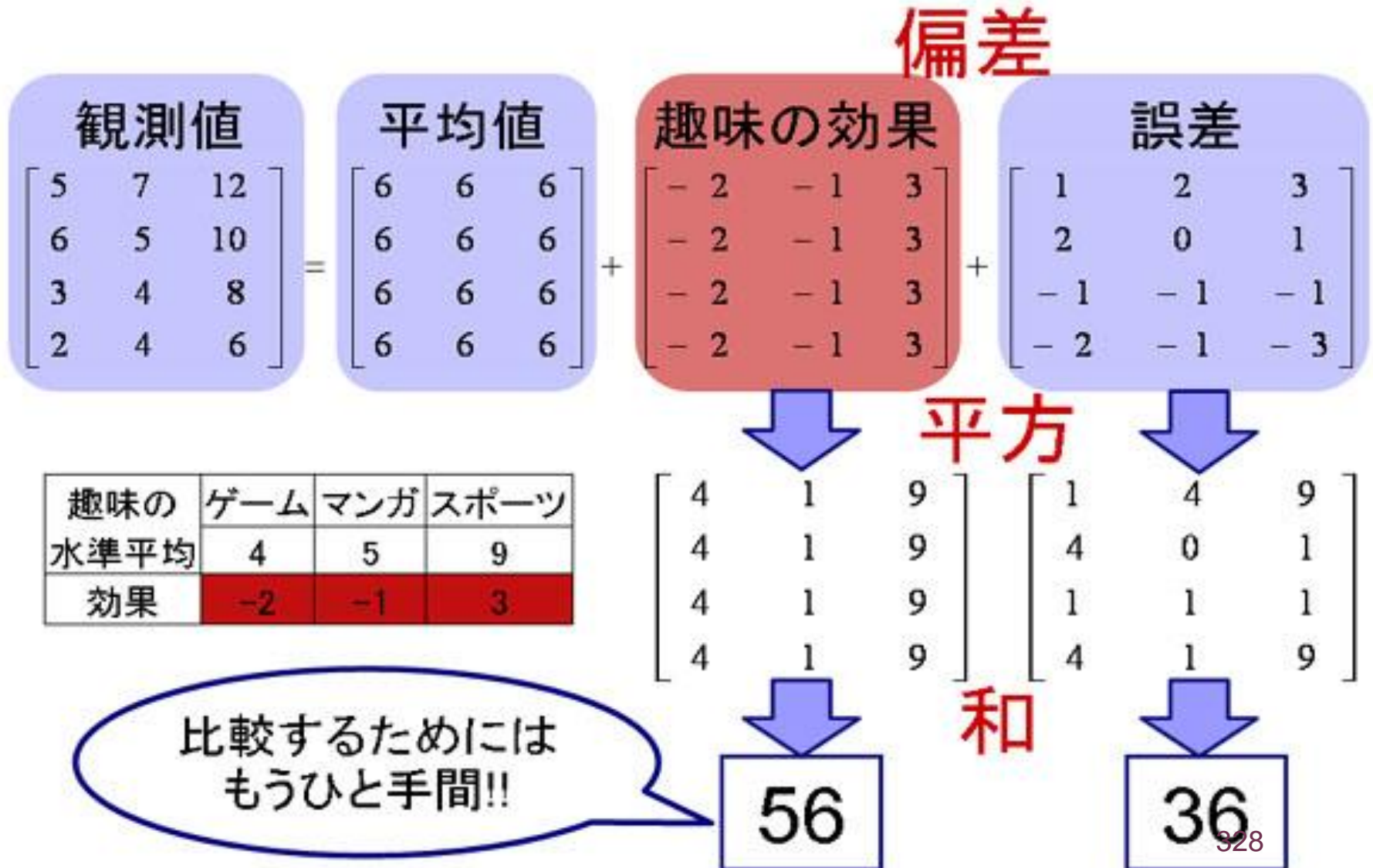
趣味		
ゲーム	マンガ	スポーツ
5	7	12
6	5	10
3	4	8
2	4	6

趣味の	ゲーム	マンガ	スポーツ
水準平均	4	5	9
効果	-2	-1	3



# (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>



## (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

	自由度 (DF)	偏差平方和 (SS)	平均平方 (MS)	分散比 (F値)
趣味		56		
誤差		36		
全体		92		

- 要因の自由度 = 水準数 - 1
- 誤差の自由度 = (個体数 - 1) - (水準数 - 1)
- 平均平方 = 偏差平方和 / 自由度
- 分散比 = 要因の平均平方 / 誤差の平均平方
  - この場合、自由度2と9のF分布に従う

## (2) 分散分析の考え方

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/iden/toukei7.html>

	自由度 (DF)	偏差平方和 (SS)	平均平方 (MS)	分散比 (F値)
趣味	2	56	28.0	
誤差	9	36	4.0	
全体	11	92		

	自由度 (DF)	偏差平方和 (SS)	平均平方 (MS)	分散比 (F値)
趣味	2	56	28.0	7.0*
誤差	9	36	4.0	
全体	11	92		



### (3) 新旧の3ロット $n=3$ のよく活用する 事例への応用

試験方法AとBの違いを3ロット、 $n=3$ で比較する

製造方法AとBの違いを3ロット、 $n=3$ で比較する

エクセルのアドインソフトを使って

二元配置の繰返しのある分散分析を行う

# (4) エクセルでの入力の方法

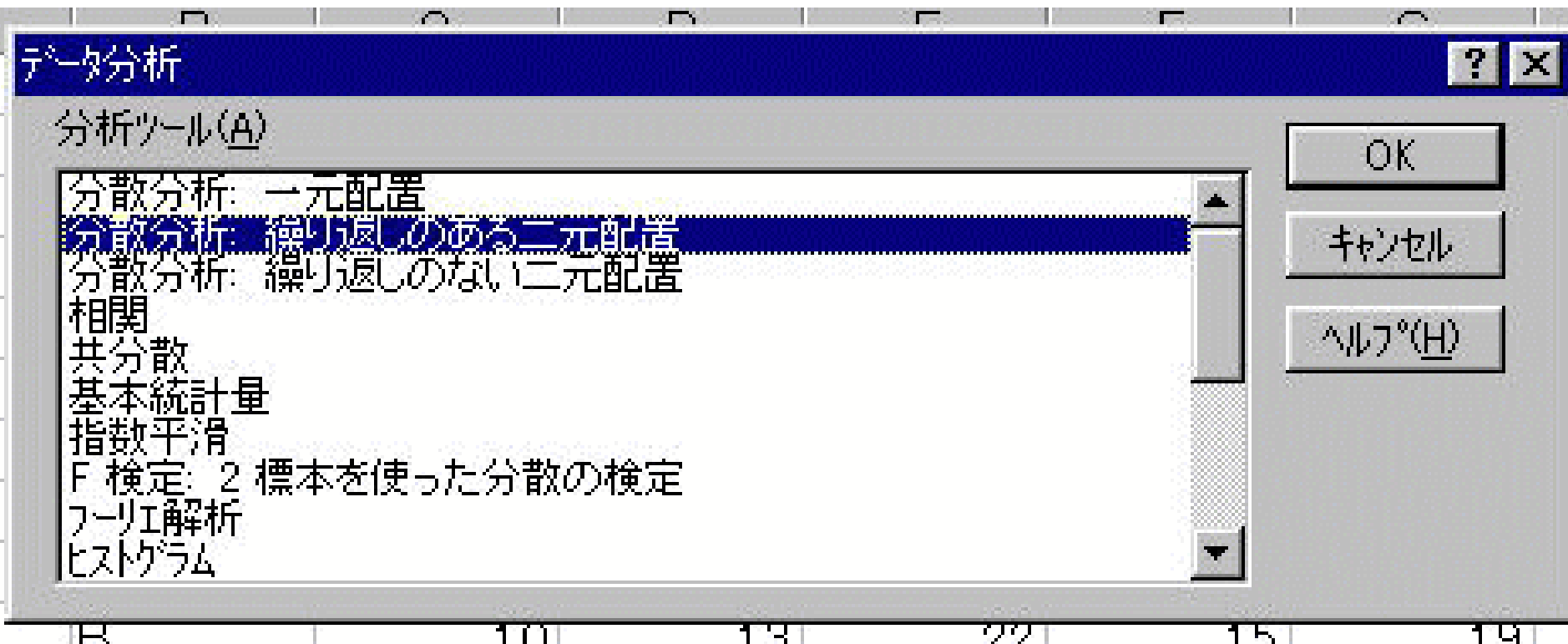
<http://www.ipc.shimane-u.ac.jp/food/kobayasi/kurikaesinoarunigenhaiti%20excel.htm>

## 例題(入力方法)

ヤギに与えると成長がよくなるという5種類の薬品(対照区を含む)とふだんの餌5種類との二元配置の分散分析						
	麦わら	稲わら	牧草	濃厚飼料	雑草	
対照区	5	4	0	-8	4	
	17	6	-2	0	0	
A	20	10	11	4	16	
	38	24	17	0	24	
B	10	13	22	15	19	
	6	15	18	25	33	
C	19	9	8	9	8	
	27	7	8	13	2	
D	29	15	10	-1	15	
	23	25	12	11	19	

# エクセルでの入力の方法 <http://www.ipc.shimane-u.ac.jp/food/kobayasi/kurikaesinoarunigenhaiti%20excel.htm>

エクセルで分析ツールを起動し、分散分析：繰り返しのある二元配置を選択



# (4) エクセルでの入力の方法 <http://www.ipc.shimane-u.ac.jp/food/kobayasi/kurikaesinoarunigenhaiti%20excel.htm>

標本(薬)はP-値がきわめて小さいので、きわめて高度に有意差が検出できました。列でも1%の有意水準で有意でした。交互作用も1%水準で有意でした。繰り返しのない二元配置と平均の同じデータを使って、解析したのですが、反復を設けて、交互作用を取り出すことで、分散分析の検出力がいかに高まるかを実感できる

分散分析表						
変動要因	変動	自由度	分散	観測された分散比	P-値	F 境界値
標本	1522.08	4	380.52	11.74444444	1.66E-05	2.758711
列	866.88	4	216.72	6.688888889	0.000837	2.758711
交互作用	1465.92	16	91.62	2.827777778	0.009702	2.069086
繰り返し誤差	810	25	32.4			
合計	4664.88	49				

## (4) エクセルでの二元配置分散分析実施

方法A

方法B

ロット1    100 98 102

98 104 96

ロット2    98 97 95

97 100 102

ロット3    103 102 101

104 101 100

# (4) エクセルでの入力の方法

<http://www.ipc.shimane-u.ac.jp/food/kobayasi/kurikaesinoarunigenhaiti%20excel.htm>

分散分析: 繰り返しのある二元配置				
概要	試験方法 A	試験 方法B	合計	
ロット1				
標本数	3	3	6	
合計	300	298	598	
平均	100	99	100	
分散	4	17	8.7	
ロット2				
標本数	3	3	6	
合計	290	299	589	
平均	96.667	100	98	
分散	2.3333	6.3	6.2	
ロット3				
標本数	3	3	6	
合計	306	305	611	
平均	102	102	102	
分散	1	4.3	2.2	

# (4) エクセルでの入力の方法 <http://www.ipc.shimane-u.ac.jp/food/kobayasi/kurikaesinoarunigenhaiti%20excel.htm>

合計						
標本数	9	9				
合計	896	902				
平均	99.555556	100.2				
分散	7.2777778	8.194				
分散分析表						
変動要因	変動	自由度	分散	観測された分散比	P-値	F 境界値
標本	40.777778	2	20.39	3.462264151	0.065	3.88529
列	2	1	2	0.339622642	0.571	4.74723
交互作用	12.333333	2	6.167	1.047169811	0.381	3.88529
繰り返し誤差	70.666667	12	5.889			
合計	125.77778	17				337

## (4) エクセルでの入力の方法 <http://www.ipc.shimane-u.ac.jp/food/kobayasi/kurikaesinoarunigenhaiti%20excel.htm>

バラツキが小さく、平均値が変わらない場合

	試験方法A			試験方法B		
ロット1	100	100	100	100	99	99
ロット2	97	97	96	100	100	100
ロット3	103	102	101	102	102	101



# (4) エクセルでの入力の方法 <http://www.ipc.shimane-u.ac.jp/food/kobayasi/kurikaesinoarunigenhaiti%20excel.htm>

方法とロットで優位に差がある結果になった。  
バラツキが小さいと0.44の差を検出する。

合計						
標本数	9	9				
合計	896	902				
平均	99.56	100.2				
分散	5.778	1.444				
分散分析表						
変動要因	変動	自由度	分散	観測された分散比	P-値	F 境界値
標本	40.78	2	20.39	52.42857143	1E-06	3.88529
列	2	1	2	5.142857143	0.043	4.74723
交互作用	12.33	2	6.167	15.85714286	4E-04	3.88529
繰り返し誤差	4.667	12	0.389			

## 4. 分析能パラメータ(Validation Characteristics)

(分析能パラメーター)「平成20年度国内人材育成等基盤体制強化事業」より

- 1) 真度 (Accuracy/Trueness)
- 2) 精度 (Precision)
- 3) 特異性 (Specificity)
- 4) 検出限界 (Detection limit)
- 5) 定量限界 (Quantitation limit)
- 6) 直線性 (Linearity)
- 7) 範囲 (Range)
- 8) 頑健性 (Robustness) \*

\*頑健性は、分析能パラメータには含まれないが、実分析を行う際の信頼性確保のために必要な項目である。

# 分析法バリデーションで確認する項目

(分析能パラメーター)「平成20年度国内人材育成等基盤体制強化事業」より

“医薬品の試験法に用いる分析法が、分析法の誤差が原因で生じる試験判定の誤りの確率が許容できる程度であることを科学的に立証すること。”

によって医薬品の有効性と安全性を保証するための規格を恒常的に満たすよう行うプロセスである。

# 1) 真度 (Accuracy)

「真度」は、分析法で得られる測定値の偏りの程度のこと、真の値と測定値の総平均との差で表される。

評価方法：室内再現精度又は室間再現精度を求めるときに得られる測定値の総平均と真の値（標準品の認証値、標準溶液の測定値）との差で表わされる。

# 1) 真度 (Accuracy)

評価実験で用いる試料に添加した標品の濃度を真の値とし、HPLCで測定した試験試料のレスポンスから別に標準試料を用いて作成した検量線から求めた濃度の総平均を比較する。

真度を評価するための分析能パラメータとして“分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について”では下記の項目が解説されている。

- 1 ブランクに分析対象物を添加して、その添加回収率を測定
- 2 適切な濃度範囲(規格値を中心に)を求め等間隔に3ポイントを選定
- 3 それぞれの濃度について3回繰り返しの添加回収試験を行う。

上記項目として、下記を求める。

- ・個々の回収率を求める。
- ・各濃度の平均値(平均回収率)と相対標準偏差(RSD)を求める。

## 2) 精度 (Precision)

### i) 併行精度 (Repeatability)

同一の試験室内において短時間内に同一条件下で測定する場合の精度

- ① 規定する範囲を含む濃度について、分析法の全操作を3濃度について分析法の全操作を各濃度3回ずつ繰り返して測定する。
- ② 試験濃度の100%に相当する濃度で、分析法の全操作を少なくとも6回繰り返して測定する。

### ii) 室内再現精度 (Intermediate precision)

同一の試験室内において、試験日、試験者、装置、器具、試薬のロットなどの一部又はすべての測定条件を変えて、上記(1)-①、②の操作を行う。

### iii) 室間再現精度 (Reproducibility)

異なった試験室間で、上記(2)操作を行う。

### iv) 必要なデータ

各タイプの精度ごとに、標準偏差、相対標準偏差(変動係数)及び標準偏差の信頼区間を記載する。

### 3) 特異性 (Specificity)

特異性とは、試料中に共存すると考えられる物質の存在下で、分析対象物を正確に測定する能力のことで、分析法の識別能力を表す。

特異性を評価するための分析能パラメータ及び判定基準例

ピークの形状

- ・シンメトリー係数 (S)
- ・理論段数 (N)

ピーク分離度

- ・分離度 ( $R_s$ )

### 3) 特異性 (Specificity)

クロマトグラフ法では、代表的なクロマトグラムを示すことによって、特異性を立証する。成分が互いに分離されていることを示す分離限界 (Critical Separation) について、適当な濃度の試料を用いて検討する。特異性を示すために、互いに最も近接して溶離する2つの成分の分離度を用いて分離限界を表してもよい。クロマトグラム上の分析対象物のピークが複数の成分に由来していないことを示すためには、ダイオードアレイや質量分析計などを検出器として用いるクロマトグラフ法のピーク純度試験 (ピーク単一性試験) が有用である。

特異性を評価するための分析能パラメータ及び判定基準例

i) ピークの形状

- ・シンメトリーファクター (S)  $S=0.9\sim 1.1$

- ・理論段数



### 3) 特異性 (Specificity)

#### ii) ピークの分離度

- ・分析対象物と個々のピークが完全に分離していることを確認する。
- ・分離度 ( $R_s$ )  $R_s > 1.5$

#### iii) ピークの単一性

- ・分析対象物及び内部標準物質の溶出位置に定量上の妨害ピークを認めない(不純物, 分解物, 配合成分などによる妨害を認めない)ことを確認する。
- ・分析対象物だけの溶液, 内部標準物質だけの溶液, 不純物又は分解物だけの溶液又はブランク溶液などを用いて測定した結果(クロマトグラム)を比較する。
- ・ダイオードアレイ検出器, MSなどを用いて個々のピークの単一性を証明する。
- ・分析対象物の長期保存試験(加速試験)を実施し, 個々のピークが完全に分離することを確認する。

# 理論段数

[http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab7/kougi/seminar\\_2005/17-2-08.pdf](http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab7/kougi/seminar_2005/17-2-08.pdf)

カラムの性能、効率を判断する指標。

- 日本薬局方

半値幅法を用いている。

$$N=5.55 \times (tr/W_{0.5})^2$$

tr : ピークの保持時間

ピーク半分高さの幅 ( $W_{0.5}$ ) を利用して計算する。

# 分離度

[http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab7/kougi/seminar\\_2005/17-2-08.pdf](http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab7/kougi/seminar_2005/17-2-08.pdf)

2成分の分離の程度を示す。

日本薬局方；

$$R_s = 1.18 \times (t_{R2} - t_{R1}) / (W_{0.5h2} + W_{0.5h1})$$

$t_{R1}$  : 前のピークの保持時間

$t_{R2}$  : 後ろのピークの保持時間

$W_{0.5h1}$  : 前のピークの50%高さ位置でのピーク幅

$W_{0.5h2}$  : 後ろのピークの50%高さ位置でのピーク幅

# テーリング係数

[http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab7/kougi/seminar\\_2005/17-2-08.pdf](http://kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab7/kougi/seminar_2005/17-2-08.pdf)

$$T_f = W_{0.05h} / (2 \times a_{0.05})$$

$a_{0.05}$  : ピーク5%高さ位置での、ピーク 前半 (開始点～頂点) の幅

$W_{0.05h}$  : ピーク5%高さ位置でのピーク幅

ピークの対称性を示す指標。

$T_f > 1$  の時 : テーリング

$T_f < 1$  の時 : リーディング

通常、 $T_f = 0.5 \sim 1.5$  程度が適切な値

## 4) 検出限界 (Detection limit)

検出限界とは、試料に含まれる分析対象物の検出可能な最低の量又は濃度のことである。検出限界では定量できるとは限らない。

検出限界を求める方法

- (1) 視覚的評価に基づく方法
- (2) シグナル対ノイズに基づく方法
- (3) レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく方法

シグナル:  $S$     ノイズレベル:  $N$

検出限界設定

3~2:1のシグナル対ノイズ比が一般的

## 4) 検出限界 (Detection limit)

### (1) 視覚的評価に基づく方法

検出限界は、既知濃度の分析対象物を含有する試料を分析し、分析対象物が確実に検出できる最低の濃度を視覚的に確認することによって決められる。

### (2) シグナル対ノイズに基づく方法

シグナル対ノイズ比は、分析対象物を既知の低濃度で含有する試料のシグナルをブランク試料のシグナルと比較することによって求めることができる。検出限界設定には、3~2:1のシグナル対ノイズ比が一般的に許容されている。

## 4) 検出限界 (Detection limit)

(3) レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく方法

検出限界 (DL) を次式により決定することもできる。  $DL = 3.3\sigma / S$

ここで、 $\sigma$  はレスポンスの標準偏差を、 $S$  は検量線の傾きを表す。

傾き  $S$  は、分析対象物 (不純物) の検量線から推定できる。標準偏差  $\sigma$  については、種々の推定方法があるが、以下はその例である。

① ブランクの標準偏差に基づく方法

適当な数のブランク試料を分析し、そのレスポンスの標準偏差を計算することによって、分析法のバックグラウンドの標準偏差の大きさを見積もる。

② 検量線に基づく方法

検出限界付近の濃度の分析対象物を含む試料を用いて、検量線を作成する。回帰直線の残差の標準偏差又は回帰直線から推定した濃度ゼロにおけるシグナルの標準偏差を標準偏差  $\sigma$  として利用できる

## 5) 定量限界 (Quantitation limit)

定量限界とは、試料に含まれる分析対象物の定量可能な最低の量又は濃度のことである。定量限界の分析対象物を含む試料の測定値の精度は、通例、相対標準偏差で表して10%である。

### 定量限界を求める方法

(1) 視覚的評価に基づく方法

(2) シグナル対ノイズに基づく方法

定量限界設定

10:1のシグナル対ノイズ比が一般的

(3) レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく方法



# 5) 定量限界 (Quantitation limit)

## (1) 視覚的評価に基づく方法

定量限界は、既知濃度の分析対象物を含有する試料を分析し、分析対象物が許容できる

真度と精度で定量できる最低の濃度を確認することによって決められる。

## (2) シグナル対ノイズに基づく方法

シグナル対ノイズ比は、分析対象物を既知の低濃度で含有する試料のシグナルをブランク試料のシグナルと比較することによって求めることができる。

定量限界設定のための標準的なシグナル対ノイズ比は、10:1である。

## (3) レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく方法

定量限界 (QL) を次式によって決定  $QL = 10\sigma / S$

$\sigma$ : レスポンスの標準偏差  $S$ : 検量線の傾き  $S$  は、分析対象物の検量線から推定できる。

# 5) 定量限界 (Quantitation limit)

標準偏差 $\sigma$ についての推定方

## ① ブランクの標準偏差に基づく方法

適当な数のブランク試料を分析し、そのレスポンスの標準偏差を計算することによって、**分析法のバックグラウンドの標準偏差の大きさを見積もる。**

## ② 検量線に基づく方法

定量限界付近の濃度の分析対象物を含む試料を用いて、検量線を検討する。

回帰直線の残差の標準偏差又は回帰直線から推定した濃度ゼロにおけるシグナルの標準偏差を標準偏差 $\sigma$ として利用できる。

## 6) 直線性 (Linearity)

分析対象物の量又は濃度に対して直線関係にある測定値を与える分析法の能力のことである。

直線性を評価するための分析能パラメータ

試験法の濃度が検量線のほぼ中央の濃度になるように検量線を作成  
検量線は少なくとも5種類の濃度(又は量)が異なる試料を用い作成  
分析能パラメータの一つである範囲に含まれる濃度で検討する。

得られた結果から回帰直線を求め、相関係数、残差平方和を求める。

判定基準例: 相関係数  $r = 0.999$  以上

### 1点検量線が許される場合

5点の直線のy切片が原点を通る場合。それ以外は本来2点検量線  
原点を通るはy切片時の95%信頼区間に0(ゼロ)を含む。

## 6) 直線性 (Linearity)

シグナルを分析対象物の濃度又は含量の関数としてプロットした図を用いて視覚的に直線性を評価する。

直線関係が認められる場合には、**最小二乗法による回帰直線の計算**などの統計学的手法を用いて測定結果を評価する。分析値と試料濃度との間の直線関係を得るために、回帰分析を行う前に、測定データを数学的に変換する必要があることもある。

回帰直線から得られる情報は、直線性の程度を数学的に評価するとき役に立つ。

**相関係数**、 **$y$ -切片**、**回帰直線の傾き**及び**残差平方和**を求める。

**実測値と回帰直線上の予測値との差を濃度に対してプロットした図**を解析することも直線性を評価する上で有用である。

**直線性を立証するときには、少なくとも5水準の濃度**を用いる。

# 7) 範囲 (Range)

直線性と一緒に行う場合が多い

通例、試験濃度の $\pm 20\%$ の間を範囲と考える。

含量均一性試験では、試験濃度の70~130%の範囲と考える。

溶出試験では、規格の各々の範囲の $\pm 20\%$ を範囲と考える。

異なる既知濃度の試料を繰り返し測定する

通常は5濃度、3回繰り返し

# 8) 頑健性 (Robustness)

## 頑健性 (Robustness)

頑健性は、分析条件を故意に変動させたときの分析法の信頼性を表す。それぞれの条件をある範囲で変化させたときに、期待する結果の範囲に入ること検証する。

## HPLCの例

- 移動相のpHの変動の影響
- 移動相の組成の変動の影響
- カラムの変更 (異なるロット又は異なる銘柄)
- 温度
- 流速

## 8) 頑健性 (Robustness)

頑健性を評価することによってシステム適合性に関する一連のパラメータ(例えば, 分離度)を確立することができる。これらのパラメータを確認することによって, 日常の分析において分析法の妥当性が維持されていることを保証できる。

代表的な変動因子

(1) 種々の分析法に共通する変動因子

・試験溶液の安定性      ・抽出時間

(2) 液体クロマトグラフ法の代表的な変動因子

・移動相のpHの変動の影響      ・移動相の組成の変動の影響  
・カラムの変更(異なるロット又は異なる銘柄)      ・温度      ・流速

(3) ガスクロマトグラフ法の代表的な変動因子

・カラムの変更(異なるロット又は異なる銘柄)      ・温度      ・流速

これらのパラメータを確認することによって, 日常の分析において分析法の妥当性が維持されていることを保証できる。

# HPLC分析法のバリデーション

<https://www.niph.go.jp/journal/data/43-4/199443040008.pdf>

項目	管理項目	管理基準	実施方法
正確性	収率の平均値	99.0~101.0%	既知量を添加した6試料
並行制度	個々の再現性	98.0~102.0%	個々の回収率
	定量値再現性	RSD 1.9%以下	規格95-105%の時
選択性	ピーク形状 Tf	1.5%以下	主薬、ISのTfをJP12で算出
	ピーク分離性	1.5%以上	RsをJP12で算出
	ピークの単一性	妨害ピーク無し	主薬&ISの溶出位置に 妨害ピークの無し
検出限界		ノイズの2倍以上	ベースラインノイズの2倍
定量限界		ノイズの20倍以上	
直線性	相関係数	0.995以上	0,50,75,100,125,150%
範囲			検量線の直線性が保証できる範囲
堅牢性			カラム銘柄間、銘柄ロット間の評価



# 分析機器と分析法バリデーションの基礎と実施例

## 一 分析機器のバリデーション

<https://www.shimadzu.co.jp/sgs/seminar/images/val17.pdf>

- 1) 適格性評価の概要
- 2) 米国薬局方 (USP) の求めるワークフローと  
FDAによる査察指摘事例
- 3) 設計時適格性評価の進め方
- 4) 据付時適格性評価の進め方
- 5) 運転時適格性評価の進め方 (HPLCにおける事例)
- 6) 稼働時性能適格性評価の進め方と日常点検
- 7) 適格性評価における留意点

## 序文

### 1. はじめに

#### 1.1 文書の概要

#### 1.2 用語: バリデーションとベリフィケーション

#### 1.3 ラボにおけるデータ品質の要素

### 2. 規制と品質基準

#### 2.1 米国食品医薬品局 (FDA)

#### 2.2 医薬品製造査察の相互認証に関する協定 (PIC/S) と欧州

#### 2.3 医薬品規制調和国際会議 (ICH)

#### 2.4 米国薬局方 (USP)

#### 2.5 ISO/IEC 17025

## 3. メソッドバリデーションのパラメータとテスト

3.1 特異性/選択性

3.2 精度

3.3 正確さと回収率

3.4 直線性と検量線

3.5 範囲

3.6 検出限界

3.7 定量限界

3.8 堅牢性

3.9 耐久性

3.10 安定性

## 4. メソッドバリデーションプロセス

### 4.1 ライフサイクルのコンセプト

### 4.2 バリデーションプラン

### 4.3 範囲とメソッド仕様

### 4.4 バリデーションパラメータおよび限界値の選定

### 4.5 性能特性のテスト: 準備と実施

### 4.6 ルーチン分析用の品質管理プランの策定

### 4.7 バリデーションレポートとその他の文書

## 5. メソッドの調整、変更、再バリデーション、

### 標準メソッドおよび公定書メソッドのベリフィケーション

### 5.1 メソッドの調整

### 5.2 再バリデーション

### 5.3 標準メソッドおよび公定書メソッドのベリフィケーション

## 6. 分析メソッドの移動

### 6.1 移動手順

### 6.2 メソッド移動のステップ

## 7. 生物分析メソッドのバリデーション

### 7.1 各種協議会および FDA のバリデーションガイドライン

### 7.2 バリデーションパラメータ

### 7.3 ルーチン生物分析の品質管理

## 参考文献

## 用語集

# (分析機器と分析法バリデーションの基礎と実施例) - YouTube

島津総合サービス 分析技術基礎講座シリーズ

<https://www.youtube.com/watch?v=ARq1CmJQj5U>

再生時間: 14:47

投稿日: 2018年11月29日

分析バリデーションの全体を理解するのに良い。  
新人研修など

# 分析法バリデーションのICHガイドライン、Q2(R2)/Q14 のパブコメ募集開始 厚労 2022/05/30 <https://ptj.jiho.jp/article/148265>

厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課は2022年5月26日付で、「ICH Q2(R2) 分析法バリデーションガイドライン(案)」及び「ICH Q14 分析法の開発ガイドライン(案)」に関する意見募集を開始した。

ともに分析法バリデーションに関するガイドラインであるQ2(R2)およびQ14は、2018年6月のICH神戸会合で新規トピックとして採用されたもので、同一グループであるICH Q2(R2) / Q14専門家作業部会(EWG)で議論がなされてきた。

現行ガイドラインの改訂版となるQ2(R2)は、現在のQ2(R1)はNIRやRamanなど多変量解析を用いる分析法をはじめとした手法をカバーできていないケースがあることから議論がスタートしており、それらの分析法バリデーションについての情報追加を行うことで、多様な分析法のバリデーションに関する共通認識を提供することが目的とされている。

またQ14は、現状はガイドラインが示されていない分析法開発の流れ等について扱う内容となっており、多変量分析法及びリアルタイムリリース試験(RTRT)に用いる分析法開発で考慮すべき事項についても述べられている。

意見募集期間は2022年5月26日(木)から8月25日(木)まで。 369

# ICH Q14 分析法の開発ガイドライン(案)

<https://jiho-contents.s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/s3fs-public/ptj/document/2022/05/s49522004502.pdf?YdnH3XMcM88LilkogShZykIN9LU8SW5p>

## 目次

- 1 はじめに
  - 1.1 本ガイドラインの目的
- 2 適用範囲
  - 2.1 分析法の開発及びライフサイクルマネジメントに係る一般的な考慮事項
  - 2.2 最小限の手法及びより進んだ手法による分析法開発の比較
  - 2.3 分析法のライフサイクル
- 3 目標分析プロファイル(ATP)
- 4 分析法の開発及び継続的な改善における知識管理及びリスクマネジメント
  - 4.1 知識管理
  - 4.2 リスクマネジメント
- 5 頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲
  - 5.1 頑健性
  - 5.2 分析法操作パラメータの範囲
- 6 分析法管理戦略
  - 6.1 分析法のエスタブリッシュメントコンディション
- 7 分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更
- 8 多変量分析法の開発
- 9. リアルタイムリリース試験の分析法において特に考慮すべき事項
- 10. 分析法に係る情報の提出
  - 10.1 一般的な規制上の考え方及び文書化
  - 10.2 より進んだ手法を用いる場合の文書化
  - 10.3 多変量分析法及び RTRT の分析法の文書化
- 11 用語集
- 12. 参照文献
- 13. 付属書
  - 13.1 付属書 A – 分析法のライフサイクル
    - 13.1.1 低分子化合物の原薬(DS)において特定の製造工程に関連する不純物として認められた立体異性体の測定
    - 13.1.2 抗 TNF-alpha モノクローナル抗体の力価の測定
  - 13.2 付属書 B: MODR のバリデーション戦略
  - 13.3 付属書 C: 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例



# ICH Q2(R2) 分析法バリデーションガイドライン(案)

[https://jiho-contents.s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/s3fs-public/ptj/document/2022/05/s49522004501.pdf?mk6BYkAXaiKI8qF6tEiCBs\\_Ne2IOb9bE](https://jiho-contents.s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/s3fs-public/ptj/document/2022/05/s49522004501.pdf?mk6BYkAXaiKI8qF6tEiCBs_Ne2IOb9bE)

## 目次

1 はじめに .....	1
2 適用範囲 .....	1
3 分析法バリデーション評価 .....	2
3.1 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション .....	4
3.2 報告値範囲 .....	5
3.3 安定性の指標となる特性 (Stability indicating properties) の実証 .....	5
3.4 多変量分析法についての留意点 .....	6
3.4.1 対照分析法 .....	6
4 バリデーション実験、実施方法及び評価 .....	6
4.1 特異性／選択性 .....	7
4.1.1 妨害がないこと (Absence of interference) .....	7
4.1.2 直交する分析法との比較 .....	7
4.1.3 分析技術固有の妥当性評価 .....	7
4.1.4 推奨されるデータ .....	7
4.1.4.1 確認試験 .....	7
4.1.4.2 定量法、純度試験及び不純物試験 .....	8

4.2 稼働範囲 .....	8
4.2.1 レスポンス .....	9
4.2.1.1 線形レスポンス .....	9
4.2.1.2 非線形レスポンス .....	9
4.2.1.3 多変量検量 .....	10
4.2.2 下限値のバリデーション .....	10
4.2.2.1 シグナル対ノイズ比に基づく手法 .....	10
4.2.2.2 線形レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく手法 .....	10
4.2.2.3 下限値における真度及び精度に基づく手法 .....	11
4.2.2.4 推奨されるデータ .....	11
4.3 真度及び精度 .....	12
4.3.1 真度 .....	12
4.3.1.1 標準物質との比較 .....	12
4.3.1.2 添加試験.....	12
4.3.1.3 直交する分析法との比較 .....	12
4.3.1.4 推奨されるデータ .....	12

4.3.2 精度 .....	13
4.3.2.1 併行精度.....	13
4.3.2.2 室内再現精度 .....	13
4.3.2.3 室間再現精度 .....	14
4.3.2.4 推奨されるデータ .....	14
4.3.3 真度と精度を組み合わせて評価する手法 .....	14
4.3.3.1 推奨されるデータ .....	14
4.4 頑健性.....	14
5 用語集 .....	16
6 参考文献 .....	21
7 付属書 1 バリデーション実験の選択 .....	22
8 付属書 2 分析技術の事例 .....	

# 5. 分析方法の基本を知る

1) 滴定

2) 比色反応

3) 誘導体の作成

4) 分離分析

・GC

・HPLC

5) 結晶形の違いを知る

・TG    ・DSC    ・X線回折

6) 異物の同定

・FTIR (顕微鏡)    ・X線マイクロアナライザー

・ラマン分光

# 1) 滴定 ウィキペディアより

滴定(てきてい, Titration)とは化学反応を用いて化学物質の量を測定する定量分析法である。特に中和点を利用するものを中和滴定と呼ぶ。被滴定物質に対して、濃度が既知の標準物質である滴定剤をビュレットを使用し滴下して反応を進行させる。全ての被滴定物質が反応し尽した時点を当量点とよび、呈色指示薬を使って比色法で決定したり、pHや酸化還元電位など物性の変化を測定して決定する。当量点に達するまでに必要とした滴定剤の体積をビュレットの目盛りより求め、化学量論的な計算により、被滴定物質の量を決定する。

滴定に用いられる反応には

- ・酸塩基反応
- ・酸化還元反応
- ・非水滴定
- ・沈殿反応
- ・錯生成反応
- ・電量滴定

# 1) 滴定 ウィキペディアより

原薬の定量などに滴定方法が多い

酸だとカルボン酸 ( $-\text{COOH}$ )

塩基だとアミン ( $-\text{NH}_3$ )

⇒ 分解してもカルボン酸やアミンは変化しなければ  
含量の低下はない。(= 特異性が低い)

## 2) 比色反応

<http://www.chem-station.com/yukitopics/hisyoku1.htm>

測定したい化合物をAとします。このAに発色試薬を混ぜると化学反応が起こり、AはBという化合物になる

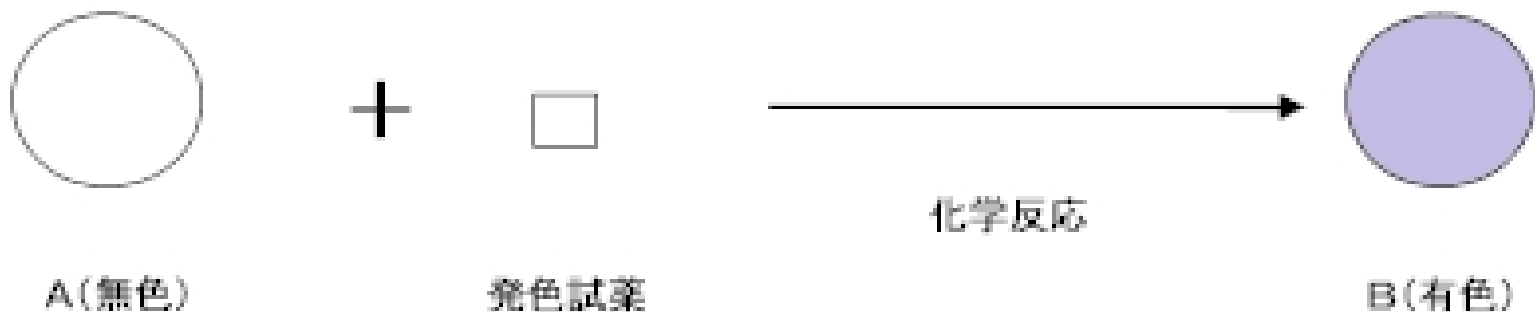


図1 比色法の基本原理

このBに色がつくので、この濃さを数値化し、間接的にAの濃度を測定するのです。もし、Aの濃度と生成物Bの濃度が比例するならば検量線を引くことによりBの色の濃さからAの濃度を決定することができる。

## 2) 比色反応

そのものにはUV(紫外線)吸収がないため、化学反応をさせて化合物に色を付けて、その色を測定することにより、定量する。

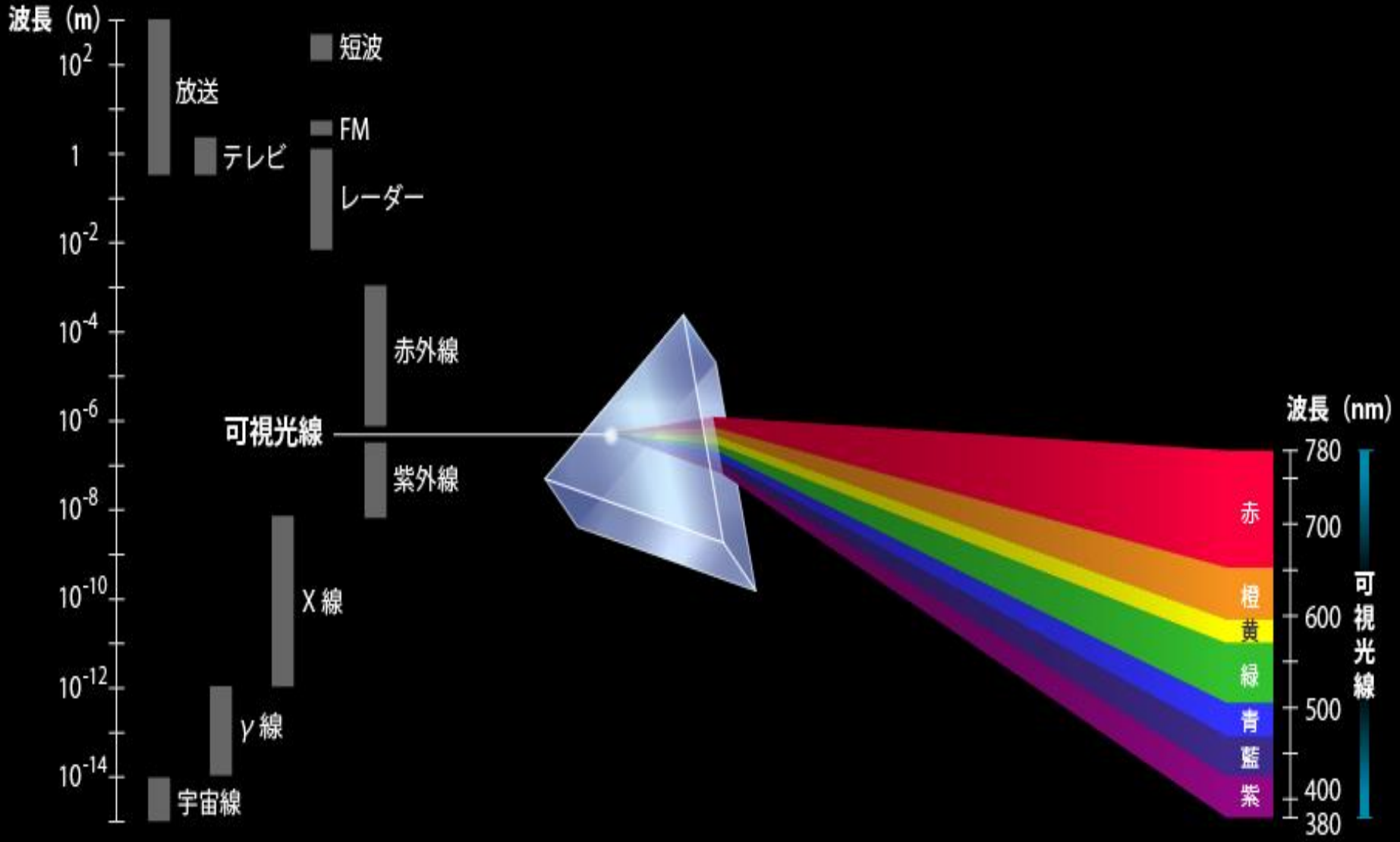
UV吸収や色がついているものは、そのUV吸収量や色の吸収量を測定することで定量できる。

紫外線 (ultraviolet) は、波長が10 - 400 nm  
試験では200nm以上を使用



# 人間は、特定の波長を色として感じることができます。

<https://www.konicaminolta.jp/instruments/knowledge/color/section1/02.html>



# 紫外可視吸収と有機化合物の構造との関係

<https://www.an.shimadzu.co.jp/uv/support/lib/uvtalk/uvtalk2/apl.htm>

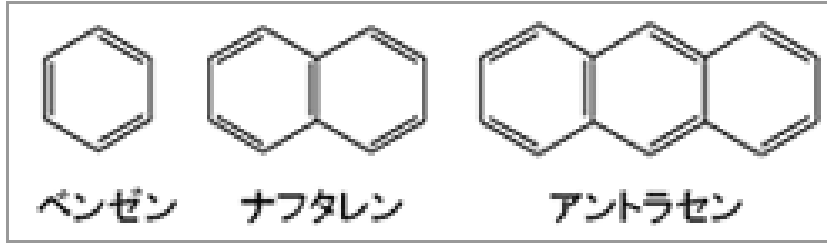
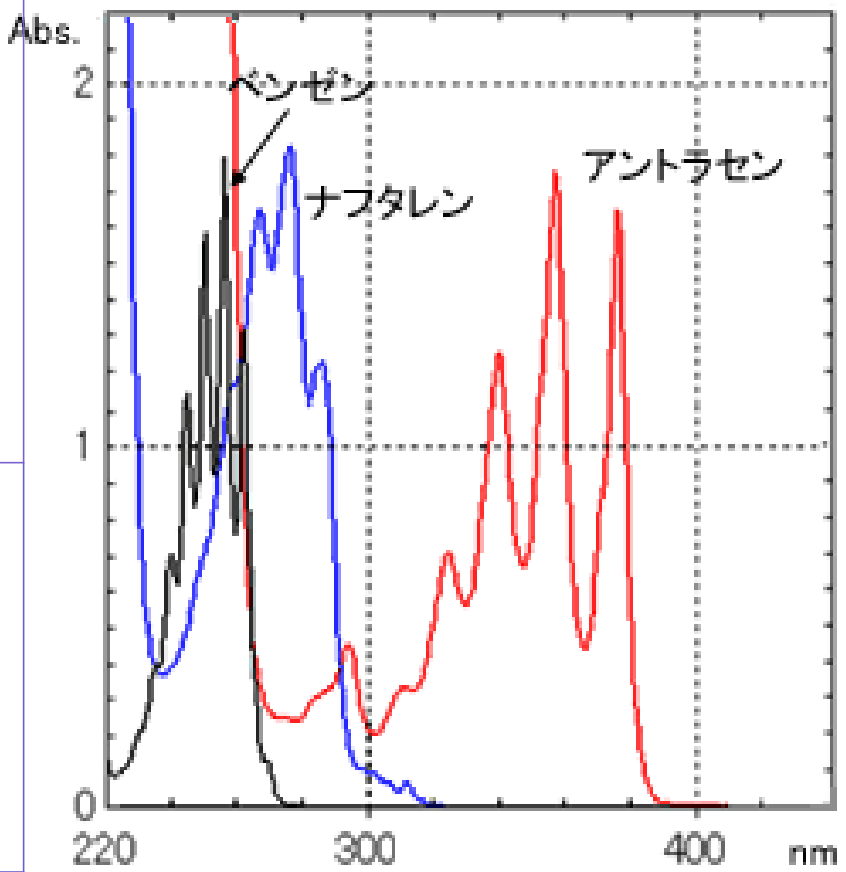


図1 ベンゼン、ナフタレン、アントラセンの構造

物質	吸収ピーク	モル吸光係数
エチレン $CH_2=CH_2$	180nm	10000
1,3-ブタジエン	217nm	21000
ビタミンA	328nm	51000
$\beta$ -カロチン	450nm	140000
ベンゼン	255nm	180
ナフタレン	286nm	360
アントラセン	375nm	7100
ナフタセン	477nm	110000



# 官能基の影響

官能基によっても吸収ピークは影響を受けます。

ベンゼン, ベンゼン環に-OH基が付いたフェノール, ベンゼン

環に-OH基と-NO<sub>2</sub>基が

付いたp-ニトロフェノールの

吸収スペクトルを示し

ます。官能基が共役系

に影響を与えるために

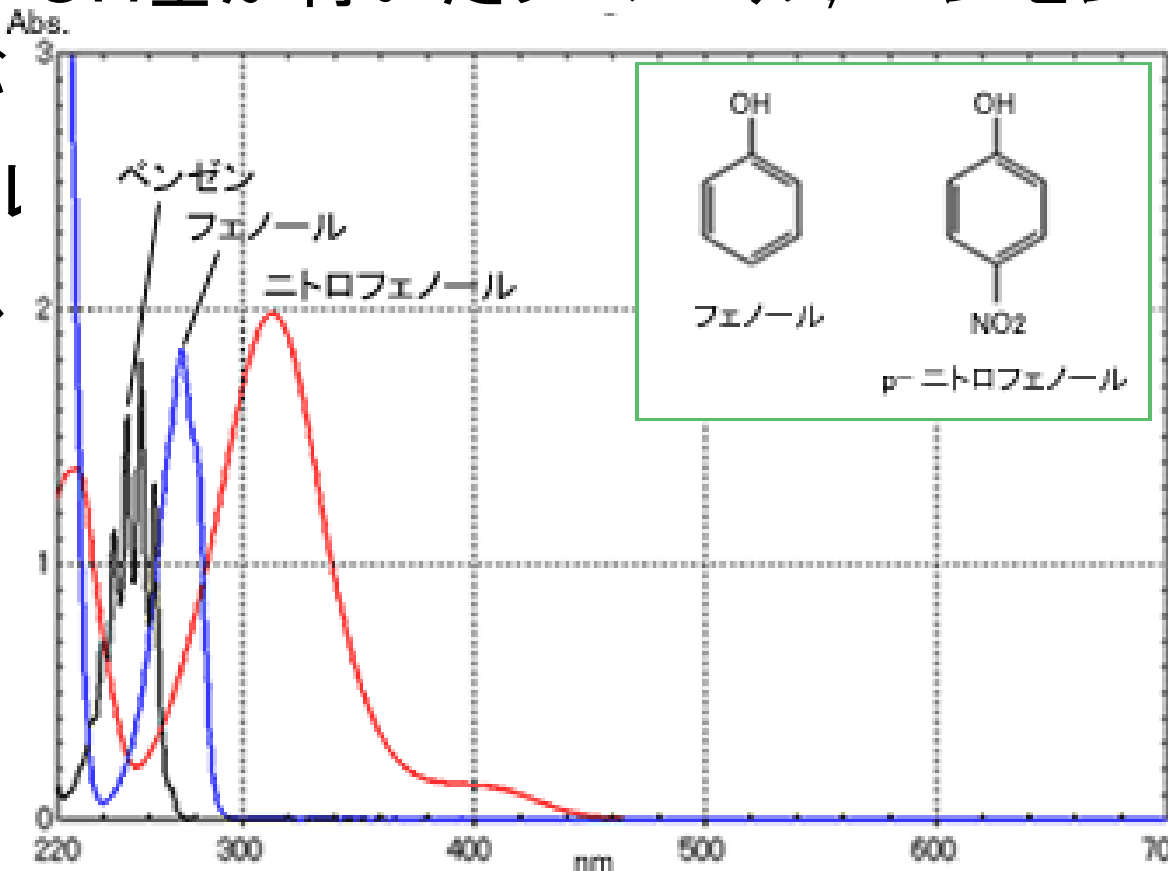
吸収ピークがベンゼン

よりも長波長側に現れ

ますが, 400nm以上の

可視域まではシフトせず, 有機化合物の色は共役系の

大きさの方が大きな影響を及ぼしています。



### 3) 誘導体の作成

そのものでは分析できないので、化学反応で誘導体化して、その誘導体化したものを分析する。

- ・誘導体化してGCで測定
- ・誘導体化してHPLCのUV吸収を持たせて測定
- ・誘導体化して色を持つ化合物にして測定
- ・ラセミ体(dl体)は光学活性物質と結合させて、ジアステレオマー(物性が異なってくる)にして測定



⇒光学活性なカラムを使って直接分離する方法も



## 4) 分離分析 [http://www.gls.co.jp/technique/technique\\_data/basics\\_of\\_gc/](http://www.gls.co.jp/technique/technique_data/basics_of_gc/)

クロマトグラフィーとは、固定相と移動相よりなる平衡の場において、試料の各成分の両相への相互作用の大きさに差があることを利用して、それぞれの成分を分離する方法です。

その中で、移動相に気体を用いる方法をガスクロマトグラフィー、液体を用いる方法を液体クロマトグラフィーといいます。

ガスクロマトグラフィーで分析するための条件として、試料成分が移動相の気体中で移動できるものでなければなりません。

気体中で移動できるものとは、気体そのものか、温度をかけることによって、揮発して気体になり得るものです。

もう少し詳しく言うと、カラムの使用温度において、およそ10mmHg以上の蒸気圧を持つものということになります。

## 4) 分離分析 [http://www.gls.co.jp/technique/technique\\_data/basics\\_of\\_gc/](http://www.gls.co.jp/technique/technique_data/basics_of_gc/)

### ガスクロマトグラフィー(GC)

移動相を気体とし、試料を移動相とともにカラムの中に流し、固定相の相互作用(吸着・分配)によって分離する方法。ガスクロマトグラフィーで分析できるための条件として、試料成分が移動相の気体中で移動できるものでなければならない。気体中で移動できるものとは気体そのものか、温度をかけることによって揮発して気体になり得るものが対象。

### 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

移動相を液体とし、試料を移動相とともにカラムの中に流し、固定相の相互作用(吸着・分配・イオン交換・サイズ排除など)によって分離する方法。

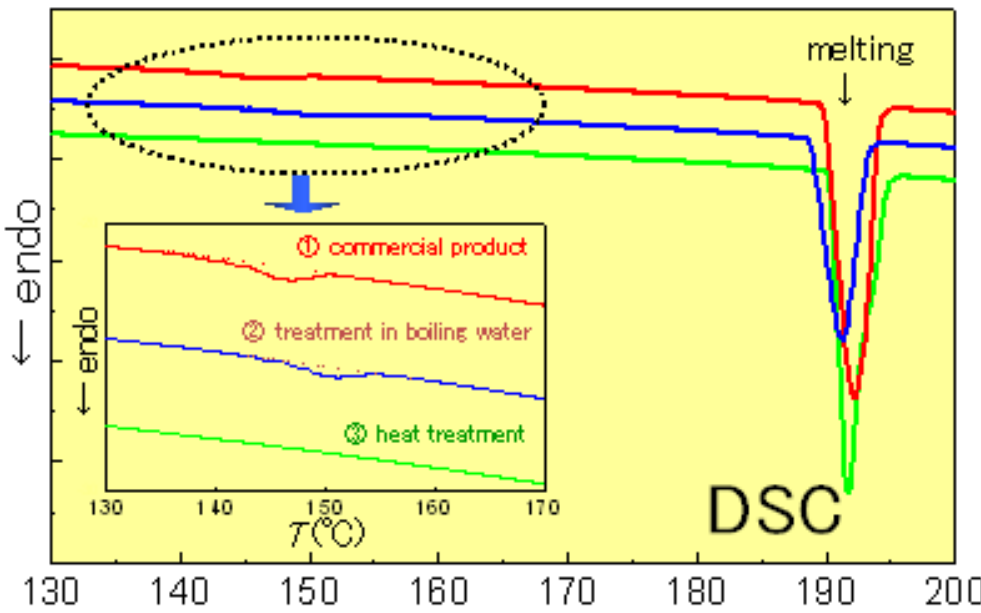
クロマトグラフィー	ガスクロマトグラフィー(移動相;気体)
	液体クロマトグラフィー(移動相;液体)
	その他(薄層、ペーパークロマトグラフィー)

# 5) 結晶形の違いを知る(結晶多形の評価)

[http://cs2.toray.co.jp/news/trc/news\\_rd01.nsf/0/14D56FC7C3B1D74A49257D6A0009E665](http://cs2.toray.co.jp/news/trc/news_rd01.nsf/0/14D56FC7C3B1D74A49257D6A0009E665)

熱分析;

DSCによる多形の判別その他、TGやTG-MSにより凝多形(溶媒和結晶)、熱分解物に関する情報が得られる。



# TG/DTA測定, DSC測定

[https://www.scas.co.jp/scas\\_news/news/pdf/07/now2\\_7.pdf](https://www.scas.co.jp/scas_news/news/pdf/07/now2_7.pdf)

**TG / D T A (示差熱熱重量同時測定装置)**; 物質および基準物質の温度を調節されたプログラムに従って変化させながら, その物質の質量を温度の関数として測定し, 同時に基準物質との間の温度差を温度の関数として測定する技法であり, 少量(mg単位)の試料の水分量, 灰分量の測定や空気雰囲気下, 不活性雰囲気下(窒素)での分解, 酸化, 耐熱性などの評価が可能。

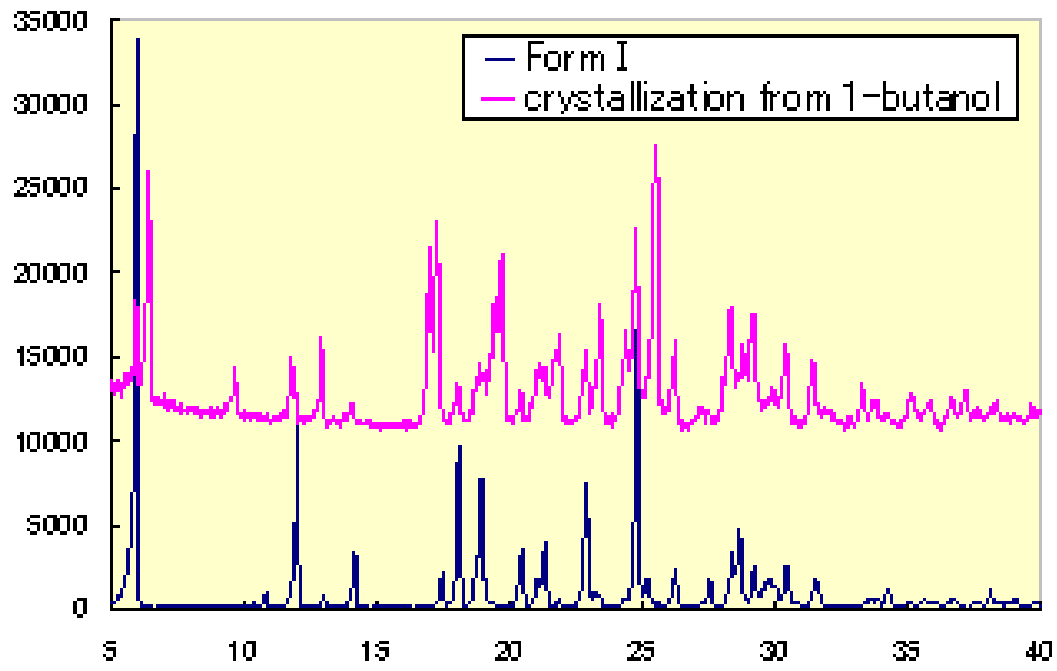
**D S C (示差走査熱量計)**; 物質および基準物質の温度をある一定の温度プログラムに従って変化させながら, その物質と基準物質に対するエネルギー入力の差を温度の関数として測定する技法であり, 融解, ガラス転移, 熱履歴, 結晶化, 硬化, 熱変成などの評価が可能です。



# 5) 結晶形の違いを知る(結晶多形の評価)

## X線回折

粉末X線回折により多形の判別、結晶化度算出、結晶構造解析と組み合わせ、単相であるかどうかを確認できる



フロセミドの粉末 X 線回折パターン

## 6) 異物の同定

- ・FTIR (顕微鏡)

有機物の異物の赤外吸収を調べる  
数10 $\mu\text{m}$ の異物を同定できる

- ・X線マイクロアナライザー

無機物の異物の元素を調べる

電子顕微鏡が付いているタイプであれば、  
1 $\mu\text{m}$ 以下の異物も同定できる

電子線が当たると元素特有の特性X線を出す  
それを検出する(エネルギー分散型)

# フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)

<http://www.an.shimadzu.co.jp/ftir/ftir.htm>

FT-IRとは、フーリエ変換赤外分光光度計 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR) のことで、主に有機化合物の構造推定 (定性) を行う分析装置。

赤外線を分子に照射すると、分子を構成している原子間の振動エネルギーに相当する赤外線を吸収する。この吸収度合いを調べることによって化合物の構造推定や定量を行うのが赤外分光法。赤外分光法を行う装置として、初期から最近まで主流だったのが、回折格子を用いた分散型赤外分光光度計。その後、技術の進歩とともに、レーザー光による波数モニタ・移動鏡を有する干渉計・コンピュータによる電算処理部を有するフーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) が現在の主流となっている。光学系を、 $50 \times 50 \mu\text{m}$  以下の試料に合わせて設計しました。これにより微小試料測定に特に威力を発揮し、SN比は  $50 \times 50 \mu\text{m}$  で 2600:1 以上 (MCT 検出器タイプ 1) と高感度化を実現している。

# X線マイクロアナライザーによる元素分析

<http://tech-staff.yz.yamagata-u.ac.jp/senmonsitu/bunseki/EPMA.pdf>

「X線マイクロアナライザー」とは、走査型電子顕微鏡 (SEM) にエネルギー分散型X線分析装置 (EDS) が付属した分析装置であり、走査電子顕微鏡で試料表面を観察しながら、任意の部分たとえば欠陥部分や異物などの元素分析を行う装置である。

含有元素名を判別する「定性分析」、各元素の濃度を計算する「定量分析」、電子顕微鏡写真と同じ視野で特定元素の分布像を得る「元素マッピング分析」等ができる。

実際には、0.5 wt%以下の濃度の元素を定量分析するのは困難である。ただし、その元素が偏析しているような場合は分析が可能であり、その場合大きさ  $0.1\mu\text{m}$  程度の異物でも定性分析ができ、大きさが数 $\mu\text{m}$  あれば定量分析ができる

## 顕微レーザーラマン分光光度計による異物分析

### 特長

- ・埋没した試料やガラス越しの非破壊測定が可能
- ・低波数測定が容易であるため無機物の測定に有利
- ・高速イメージングにより、複合異物についても各成分を空間的に分離して短時間測定が可能

### 腐食物の測定

金属はラマン不活性ですが、酸化物などの化合物を形成するとラマン分光法で検出が可能です。無機物は低波数領域にピークが観測されるため、赤外分光法よりもラマン分光法が適しています。結晶多形の分別もできます。鉄上の錆を2箇所測定したところ、黒色部(B)は $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、褐色部(A)はオキシ水酸化鉄であることが分かりました。

# 錠剤に付着した黒色異物の分析

[https://www.shimadzu-techno.co.jp/technical/ibutu\\_research.html](https://www.shimadzu-techno.co.jp/technical/ibutu_research.html)

異物解析において有機物の定性分析にFTIRは大変有用な分析方法ですが、黒色異物など試料形態によっては解析が困難な場合があります。

ラマン分光法は、単色光であるレーザー光を物質に照射し、散乱された光の中に入射された光の波長と異なる波長の光が含まれる現象を利用した分析手法です。散乱された光と入射光のエネルギー差は物質内の分子や結晶の振動準位や回転準位、もしくは電子準位のエネルギーに対応しているため、物質の同定などに用いられています。

カーボンブラック、グラファイト、ダイヤモンドなどよく知られたものを始め、カーボンナノチューブ、フラーレン、DLC(ダイヤモンドライクカーボン)などの炭素材料の構造分析にラマン分光法が有効です。

## 6. 標準品の管理

- 1) 国の標準品とのトレーサビリティ
- 2) 二次標準品設定
- 3) 製剤の標準品は99.0%以上の活用
- 4) SOPの管理項目
- 5) 標品の管理(類縁物質)
- 6) 標準品の評価が分析方法で異なる
- 7) 標準品の変更管理での品質トラブル事例

# 1) 国の標準品とのトレーサビリティ

## 日本薬局方標準品

日本薬局方に規定された試験に用いるために一定の品質に調製されたもの

### 1) 厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団(旧日本公定書協会)

### 2) 国立感染症研究所が製造する標準品

日局に収載され、標準品が必要な場合は登録される。

製造販売承認書(未日局収載品)には標準品の規定がされている。

従来は原則として含量を表示していなかったが、現在は純度が99.5%以下の場合にはその純度が表示され、含量算出にはその純度で補正する旨が標準品の添付文書に記載されている。純度が99.5%以上の場合は純度表示はなく、定量に際して純度100%として取り扱うことが認められている。



# 1) 国の標準品とのトレーサビリティ

## トレーサビリティ

必ず基本からのトレースが出来ていないといけない

重さ; 国際キログラム原器⇒日本国キログラム原器

日本国キログラム原器⇒秤へ

(プランク定数による定義への見直し)

日本薬局方に標準品があれば、かならずそれからの  
トレースが必要

⇒日局標準品を使用する。

見方を変えれば、トレースが取れれば、

二次標準品を使っても問題ない

PMRJ 一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団  
Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan

- 出版物
- 研修会
- 認定制度
- 提言
- 標準品
- JMO事業 MedDRA/J

🔍 日本薬局方等標準品検索

標準品名

部分一致

検索

### 日本薬局方標準品

日本薬局方 一般試験法 9.01 標準品 (1) 「別に厚生労働大臣が定めるところにより厚生労働大臣の登録を受けた者が製造する標準品」\* に掲げられた品目

\* 日本薬局方 一般試験法 9.01 標準品 (2) 「国立感染症研究所が製造する標準品」は、国立感染症研究所から交付されています

- 標準品TOP
- ▶ 標準品事業について
  - ▶ 取扱標準品
    - ▶ 日本薬局方標準品
    - ▶ 日本薬局方外標準品
    - ▶ タール色素省令薄層クロマトグラフ用標準品
    - ▶ 食品添加物公定書標準品
    - ▶ USP標準品
    - ▶ LGC Standards社不純物標準物質等

### お知らせ

2015.03.02 \*\*\* 日本薬局方等標準品 / USP標準品 / LGC Standards社不純物標準物質等 / EP標準品 発送一時休止のお知らせ \*\*\*

年度末の棚卸しのため、標準品の発送を次のように休止いたします。

期間：平成27年 3月25日(水)正午～平成27年 3月31日(火)

休止期間中にお申し込みいただいた標準品は、平成27年4月1日(水)以降の発送となりますので、ご了承下さい。

---

2013.10.01 このたび弊財団では、利用者の皆様へのサービス品質の更なる向上を目的として、製造・販売管理に関する新システムを導入することとなりました。この導入に伴い、コントロールNo(標準品管理番号)の桁数変更に関するお知らせとお願いがあります。お手数ですが、こちらをご確認下さい。

[お知らせとお願い](#)  
[新旧コントロールNo対比表](#)

[申込書 \(MS Word 形式\)](#) [申込書 \(Adobe 形式\)](#)

spcが添付される標準品

分類：日本薬局方標準品

標準品名：トコフェロール

Tocopherol

用途：下の添付文書をご確認下さい

保存温度：8°C以下

包装単位：150 mg

価格：22,217円

配送温度：冷蔵

MSDS：ありません

注意事項：本品は液体です。アンプル内の空気を不活性ガスで置換しています。

日本薬局方標準品  
トコフェロール標準品

1管にトコフェロール標準品 約 150 mg を含む。

遮光し、冷蔵(8°C以下)保存する。

本品は下記に用いる。

- 日局「トコフェロール」: 確認試験(赤外吸収スペクトル測定法)及び定量法(液体クロマトグラフィー)
- 日局「トコフェロールコハク酸エステルカルシウム」: 純度試験(薄層クロマトグラフィー)
- 日局「トコフェロール酢酸エステル」: 純度試験(薄層クロマトグラフィー)

本品を日局「トコフェロール」の定量法(液体クロマトグラフィー)に用いる場合は、標準品の秤取量に補正係数  $\square$  を乗ずる。

製造・頒布 : (一財) 医薬品医療機器レギュトリーサイエンス財団

日本薬局方標準品を製造する者の登録に関する省令(平成19年厚生労働省令第117号)

登録機関(登録番号:第1号)

JAPANESE PHARMACOPOEIA REFERENCE STANDARD  
TOCOPHEROL

Each ampule contains approximately 150 mg of Tocopherol Reference Standard.

Protect from light and store in a refrigerator (below 8°C).

Use for the following:

- *JP Tocopherol: Identification (Infrared Spectrophotometry) and Assay (Liquid Chromatography)*
- *JP Tocopherol Calcium Succinate: Purity (Thin-layer Chromatography)*
- *JP Tocopherol Acetate: Purity (Thin-layer Chromatography)*

When this Reference Standard is used for the Assay (Liquid Chromatography) of JP Tocopherol, the value of “amount (mg) of Tocopherol Reference Standard” in the calculation formula should be corrected by multiplying a factor of  $\square$ .



Produced and distributed by PMRJ  
Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan

日本薬局方標準品  
トコフェロール標準品  
150 mg

遮光し、凍結を避けて冷蔵（8℃以下）保存する。  
製造・頒布：（財）日本公定書協会

JAPANESE PHARMACOPOEIA REFERENCE STANDARD  
**TOCOPHEROL**  
150 mg

Protect from light and store in a refrigerator (below 8℃) avoiding freezing.  
Produced and distributed by SOCIETY OF JAPANESE PHARMACOPOEIA  
Control: TOC0206







## 1) 国の標準品とのトレーサビリティ

[問] GMP8-21(標準品等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書の記載事項としての一部改正施行通知第3章第3の8(10)コの「試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項」を記載する上での注意事項を示してほしい。

⇒

[答] 標準品及び試薬試液等が、適切に管理されるために必要な事項について、あらかじめ明記しておくこと。具体的には例えば以下の事項が挙げられる。

1. 標準品及び試薬試液は、手順書に従って調製され、表示がなされ使用期限が適切に設定されること。

# 1) 国の標準品とのトレーサビリティ

2. いわゆる一次標準品の供給者についてあらかじめ文書により定めること。一次標準品についてあらかじめ定められた手順に従って使用及び保管を行い、記録を作成すること(公式に認められた供給者から入手した当該承認書の規定に適合する一次標準品は、当該供給者の定めた手順に従って保管される場合には、通例、試験検査を行うことなく使用に供することができる。)

3. 公式に認定を受けた供給者から一次標準品を入手することができない場合には、「自家製一次標準品」を設定すること。「自家製一次標準品」については、同一性及び純度を立証するために適切な試験検査を行い、記録を作成し、これを保管すること。



## 1) 国の標準品とのトレーサビリティ

4. いわゆる二次標準品については、入手又は調製、試験検査、承認及び保管を適切に行うこと。二次標準品の各ロットが適切なものであるか否かについて、その初回使用前に一次標準品との比較により明らかにすること。

二次標準品の各ロットはあらかじめ定められた実施計画書に従って定期的に適格性を再確認すること。

## 2) 二次標準品設定

### 例えば含量の二次標準品設定

含量がHPLCであればHPLCで純度を確認する。

原薬の純度のある一定(SOPで定める)以上を二次標準品候補とする。

試験は、 $n=3$ 以上(望ましい)で行い検定する。

日局標準品との補正係数を決める。

試験記録は残す。

二次標準品はロット番号を付与。

ラベルに品名、ロット番号、使用期限、補正係数など

⇒ 日局標準品とのトレースの記録を残す

## 2) 二次標準品設定

日局の標準品は定期的にコントロール番号が変更  
⇒できれば、コントロール番号 (Control) が  
変わった時に再度、検定を行い、  
最新の日局標準品とのトレーサビリティを  
確保しておくのがよい

## 2) 二次標準品設定

### 日局標準品原料を提供時

昔; 99.5%未満の場合、純度補正がない時

⇒純度が変動すると困るため一定の値、かつ、原薬競合会社の純度など評価し、適切な純度の原薬を提供

今; 99.5%未満の場合、純度補正される

純度補正を受け入れるか、または99.5%以上の原薬を提供する。バラツキを考慮し、99.7%など

## OOSで頭を悩ました事例 1 Aバルク(原薬)

- ・日局(JP)標準品用原料を影響

99.3%で調整→JP標準品は100.0%で配布

- ・公定書協会(レギュラトリーサイエンス)に  
標準品管理が国立衛研から移管

99.5%未満の標準品は純度補正係数を設定

→0.7%含量が低下

## Cバルクの規格97.0~101.0%

- ・平均値が97.4% ・経年での低下は無し

→分析バラツキ( $\sigma \doteq 0.4\%$ )によりOOS(15%発生!)

→製造方法変更へ(蒸留していたので、初留と後流カット)

統計/確率で将来のリスクを予測して対策を立てる 407

# 統計/確率の概念で問題を考察する

Cバルクの規格97.0~101.0%

試験をしたら97.0%⇒適合

まさか、こんな判断をしている人はいないと思う。

97.0%ということは、万が一収去(公的機関が市場の製品試験し適合か判断)が、あると、その97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は50%である。これが確定すると製品回収になる。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になる。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になる。あるいは下限値近くだとOOTになり問題になる場合もある。よって、このケースでは、下限値まで1σしかないため、そのリスクが高いと判断し、含量Upを行い問題発生を未然に防いだ。

これが統計/確率的に問題を考察するということ。

## 統計/確率の概念で問題を考察する

原料(原薬/添加剤)であれば、多くの製造所は試験の省略を行っている。しっかりした製造所であれば、試験成績書のOOT管理を入れ、ある範囲の値から外れているとOOTを出して調査する。そうでない製造所は気づかずにその原料をそのまま使用し、製品を出荷する。原薬であれば製品試験で気がつく場合もあるが、添加剤であればわからない。

もし、添加剤で実は出荷時にGMP不備(規格を下回った製品があったが平均したなど & OOS対応不備)があったとなると、最近のPMDA/監麻課は後から製品回収をさせている。

その典型的な例が、日医工さんの製品回収である。

「出荷試験の結果に書類の欠落」との言葉で言っているかつまり、十分な根拠とその論理展開ができずに出荷している

原料が怖いのはその原料を使った製品が回収になり、その損害を原料メーカーに求められると莫大な費用負担<sup>409</sup>になる。

日本薬局方等標準品に有効期限はありますか？

<https://www.pmrj-rs.jp/faq/#sec-keeping>

当財団が製造頒布する標準品には有効期限を設定しておりません。すぐに使用される量のみご注文のうえ、到着後直ちに指定された温度で保管し、できるだけ速やかにご使用ください。

未開封であっても出荷後に期間の経過した標準品や、開封後に保存された標準品の品質は保証できませんのでご注意ください。



標準品の添付文書に「補正係数」の数値が記載されているものがありますが、補正係数とは何でしょうか？

一部の標準品については、公定規格書の定量的試験に用いる場合、標準品の用途である試験法を考慮し、マスバランス法などにより純度を算出し、補正係数として表示しています。

添付文書の《補正項目》に補正係数が示されている場合、補正係数の後ろにその補正係数を用いる用途の定量的試験も表示されています。標準品をその定量的試験に用いる場合は、標準品秤取量の補正を行ってください。同じ標準品であっても、補正係数はロット(Lot)が変わると、「補正係数」の数値が変更になる場合がありますので、標準品の添付文書を必ずご確認ください。

## 補正係数はどういう場合に表示されるのでしょうか？

定量的試験に用いる標準品については、日局各条の含量規格値が有効数字3桁で規定されているとき、標準品の用途である試験法を考慮した純度（A9参照）が99.5%未満の場合、補正係数として有効数字3桁で表示します。また、生薬成分標準品など、日局各条の含量規格値が有効数字2桁で規定されているとき、標準品の用途である試験法を考慮した純度が99.0%未満の場合、補正係数として有効数字2桁で表示します。

ただし、一度補正係数を表示した標準品については、ロット更新によって純度が向上して99.5%あるいは99.0%以上となっても、補正係数の表示を継続しています。そのため、99.5%以上の純度（例えば「補正係数0.997」）が表示されている標準品もあります。

また、第十七改正日本薬局方第一追補以降に新規に設定された標準品については、定量的試験に用いる標準品すべてについて補正係数を表示しています。

一度補正係数を表示した標準品については、純度にかかわらず補正係数の表示を継続するのは何故ですか？

例えば補正係数0.994(純度99.4%)を表示した標準品の純度が向上して99.6%になった場合、従来であれば補正係数の表示がなくなるため、純度100.0%としてお使いいただくこととなります。従って実質0.2%である標準品の純度差が0.6%に拡大されてしまいます。

このような事態を避けるため、一度補正係数を表示した標準品については、純度にかかわらず補正係数の表示を継続しています。

上記の例については、補正係数0.996を表示することになります。

### 3) 製剤の標準品は99.0%以上の活用

日局の標準品は純度が決まっているが、

＊ ＊ 標準品定量用で99.0%以上

製造販売承認書で99.0%以上と規定

などの場合、以下の活用も可能

- ・標準品を溶解した液の安定性を評価し、その期間活用する
- ・試験方法は承認された方法と異なるため、代替試験法としてバリデーションを行い、変更提案を行い、責任者のサインを得て、製品標準書にファイリングする

## 4) SOPの管理項目

### 1) 目的

試験室で原料や製品の試験に使用する標準品が、適切な品質を確保していることを保証するために、その使用及び管理方法を定める。

### 2) 適用範囲

試験及び検査を実施する際、一次又は二次標準品を使用する試験室全てに適用する。適用時期は承認申請を目的とするPV生産品から、承認取得後の出荷試験、安定性試験そして承認書取り下げ時までである。

## 4) SOPの管理項目

### 3) 責任

- (1)製造所の製造管理者は、本基準の遵守に責任を負う。
- (2)製造所の品質保証組織は、試験検査担当者によって使用される標準品に関する手順書を照査、承認する。
- (3)製造所の品質管理組織の責任者は、本基準が適切に実施されるように努める。
- (4) 製造所の品質管理組織は、標準品の入手、評価、使用、小分け・配付、及び保管について責任を負う。

## 4) SOPの管理項目

### 4) 定義

A.一次標準品 ICH Q7A 原薬GMPのガイドラインより

高い純度の標準物質であることが、一連の広範囲な分析試験によって示された物質。一次標準品には以下のような場合がある。

- (1)公式に認定された入手先から得る場合
- (2)独自に合成される場合
- (3)既存の高純度の製造品から得られる場合
- (4)既存の製造品をさらに精製することによって得られる場合

or⇒

- (1)日本薬局方標準品など公的機関から入手
- (2)製造販売承認書に従う
  - ・独自に合成する
  - ・既存の高純度の製造品から得る
  - ・既存の製造品をさらに精製することによって得る

## 4) SOPの管理項目

### 4) 定義

#### B.二次標準品

一次標準品と比較することによって設定した品質及び純度を有することが示され日常の試験室での分析に標準品として使用する物質

or⇒

一次標準品と比較することによって、一次標準品とのトレーサビリティが確保された常用標準品で、日常の試験に使用する。

- ・既存の高純度の製造品から得る
- ・既存の製造品をさらに精製することによって得る



## 4) SOPの管理項目

### 5) 要求事項

(1)試験検査に使用される全ての標準品は、保証されたものを用い、その管理及び取り扱いについては、手順を定める。

(2) 一次又は二次標準品については、特に次の事項を含める。

- ・入手 ・純度の評価 ・管理(作成量、使用記録、在庫量)
- ・使用期限及び再検期限の設定
- ・保管条件の設定 ・小分け方法の設定
- ・不要となった標準品の廃棄記録

## 4) SOPの管理項目

(3) 一次標準品は定められた入手先から入手し、一次標準品の入手先、ロット番号など必要事項を記載した管理記録を作成する。一次標準品供給者の指定した条件で保管し、使用記録を残す。

(4) 日本薬局方標準品など公的な供給元から入手した一次標準品で、かつ、指定された条件で保管されている場合には、試験を行わずに使用する。一次標準品を自ら作成した場合には、適切な試験を実施し、製造販売承認書記載の標準品に合致していることを確認し記録を残す。

(5) 二次標準品は作成し、定めた規格(純度試験など)に適合していることを確認し、適合している場合、一次標準品と比較することにより評価する。二次標準品はロット管理を行い、定期的に再認定する。定められた保管条件で保管し、使用記録を残す。

## 4) SOPの管理項目

- (6) 試験検査で一次または二次標準品を使用した場合は、生データや試験検査の分析結果ワークシートに標準品名、ロット番号などを表記し、使用された標準品をトレースできるようにする。
- (7) 一次及び二次標準品のラベルには保管条件を記載する。
- (8) 標準品の使用期限は標準品の安定性データに基づき設定する。  
なお、日局標準品は購入後速やかに使用する。
- (9) 定期的に標準品の使用期限又は再検期限を点検し、記録する。  
使用期限を超えた標準品については、使用しない。それが使用できないようにラベルに表記、かつ、隔離するなど適切に管理あるいは廃棄する。

## 4) SOPの管理項目

- (10) 一次及び二次標準品には品名、ロット番号、及び使用期限または再検f期限、保管条件を適切に表記する。
- (12) 標準品を小分けする場合はその記録を作成する。
- (13) 一次及び二次標準品の試験成績書を手に入る。これには使用期限又は再検期限を記載する。

## 4) SOPの管理項目

### 6) 標準品の規格、供給及び使用

- (1)「標準品」の規格については、しかるべき規格委員会で審議決定する。
- (2)「標準品」の供給元は、標準品の調達、検定、配布を行う。
- (3)「標準品」の送付を受けた標準品使用部署は、標準品を他製造所に転送、してはいけない。
- (4)「標準品」は、同一製造所内の同一時期に複数のロットを使用しない。
- (5)標準品検定製造所は、標準品規格にもとづき検定を行う。受入れ部署は、その値を使用する。

### 7) 記録の保存

標準品の使用、管理に関する記録は保存する。

# 標準品の一元管理

## 標準品を使用する製造所が一か所の場合

- ・その製造所が標準品の入手/作成/使用/記録/保管などの管理を行う。

## 同じ標準品を使用する製造所が複数ある場合

- ・標準品供給製造所を定め、他の製造所はそこから標準品とCOAを入手する
- ・全ての製造所は同一ロットの標準品を使用する
- ・標準品ロットが切り替わった場合、全ての製造所は同時に切り替える
- ・製造所にて、入手したCOAが輸送中に変化を受けていないかの根拠データを必要により取得する

## 5) 標品の管理(類縁物質)

### 主薬は標準品を対象として

- 同じリテンションタイムに出ることを確認
- 標準品を100%(あるいは純度)を対象として検体の含量(純度)を求める。

### 類縁物質/分解物(標品)を対象として

- 主薬との相対リテンションタイムで求める
- 標品で以って確認

⇒ 確実な方法は類縁物質/分解物を持っておくのがよい。このものを標品と呼ぶ

技術移管時に標品の入手/入手ルートを確認する

## 6) 標準品の評価が分析方法で異なる

GC法をHPLC法へ

① 含量の試験方法がGC

② 安定剤にビタミンE処方されている

③ 自動化(夜間)がHPLCで実績あり

⇒ HPLCで①と②の同時分析 & 自動化

主薬とビタミンE両方測定可能 = 測定波長280nm



## 6) 標準品の評価が分析方法で異なる

問題点；

- 280nmは主薬の弱い吸収であった  
二重結合の吸収
  - 標準品は精製（販売承認書に記載）
    - ごく微量の三重結合の不純物が濃縮
    - この三重結合の不純物の吸光係数が高かった
    - 主薬と不純物が重なった  
不純物の量は0.1%程度
- ⇒ 標準品のHPLCでのトレーサビリティが取れない

## 7. 分析バリデーションとサンプリングの関係

- 1) “原則品質部門がサンプリングする“の  
意味(GMP逐条解説&事例集から)
- 2) QCは評価する部門、分析バリデーションは  
ツールの検証
- 3) サンプリングとは、製造方法、均質性、  
ロット構成を把握して行う

# 1) “原則品質部門がサンプリングする“の 意味 (GMP逐条解説 & 事例集から) 逐条解説11. 第11条(品質管理)関係

(2) 第1項第1号でいう検体の採取は、原則として  
品質部門の者が行うものであること。

GMPは製造と評価する人を分けている。

サンプリングを現場ですると、現場の人が良いものをサンプリングできる(フィルターがかかる)

GMPは性悪説で仕組みを構築する。

# サンプリング/試験にかかわる話題

- ・T薬品での故意による製剤サンプリング差し替え
  - ・現場でサンプリングしていた
  - ・製造トラブル(仕込みミス)があり、含量が下回ると知り違うロットからサンプリング  
90%、100%、110%⇒100%のロットから3つ
  - ・トラブルを起こすと賞与に影響していた  
⇒QC以外の人が行う場合、SOPやサンプリング指図書
- ・M製薬では、試験を実施していなかった
  - ・試験担当者一人の確認⇒QCレビュー
- ・試験を実施していなかったことがPMDAのGMP適合性調査で発見 ⇒製品回収へ

# 試験関係 サンプルングが意図的に違うサンプル 人に邪念を惹起させる仕組み

- ・現場がサンプルングする仕組み  
仕組み上、過ちを犯し易い方法になっていた  
自分で造って自分でサンプルング  
基本はQCがサンプルング、それ以外の場合は  
SOP作成し恣意が入らないようにする。
- ・ミスを報告すると賞与に反映する仕組み  
収去で発覚(収去は3～5年に該当品が1ロット)  
わからないと判断していた。⇒犯罪

[問]GMP11－40(検体の採取) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよいか。

[答]検体の採取は、品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合には、品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法(GMP8－16を参照)により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。

[問]GMP8－16(検体採取) 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の「検体の採取方法」には何か基準が定められているか。

[答]混同並びに汚染及び交叉汚染の防止に留意しつつ、検体の特性、試験検査項目等に応じて、現在の科学技術水準に見合ったものとするとし、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第3項の品質管理基準書のうち検体採取に係る規定及び第11条第1項第1号の検体採取に関しては、以下の事項に留意すること

1. 採取する検体は、そのロット又は管理単位を代表するものとなるようにし、採取の対象となる容器の数、対象容器中の採取箇所及び各容器からの採取量に関しては、製品の品質に及ぼすリスクを考慮して採取の方法を定めること。
2. 採取の対象となる容器の数及び採取検体の数(サンプルサイズ)は、採取する製品等及び資材の重要度及び品質のばらつきの程度、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴並びに適正な試験検査に必要な量をもとに定めること。
3. 検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した製品等及び資材の汚染並びに他の製品等及び資材その他の物との交叉汚染を防止するような手順により行うこと。
4. 採取の対象となった容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取の後には直ちに封をすること。
5. 検体が採取された製品等及び資材の容器には、検体が採取された旨を表示する(「検体採取済」と記載したラベルの貼付等)こと。



## 逐条解説15. 第 11 条(品質管理)関係 改正GMP省令

医薬品の製造業者等の製造所において品質部門に行わせる品質保証及び試験検査に係る業務について規定するものであること。

### ① 第 11 条第1項第1号関係

ア. 検体を採取する業務は、原則として品質部門の職員が行うものであること。ただし、GMP省令第 10 条第6号の規定により製造部門が保管している原料、資材及び製品(中間製品を含む。)から検体を採取する業務について、同令第4条第2項に規定する品質部門の独立性が保たれる限りにおいて、品質部門の監督指示の下、当該原料、資材及び製品を取り扱う製造部門の職員に行わせることは差し支えないものであること。

### GMP省令 7. 第4条(製造部門及び品質部門)関係

(2) 品質部門は、製造部門から独立した部門として、品質保証及び試験検査に係る業務を行うものであること。

## 2022年GMP事例集

[問]GMP11-34(検体の採取)改正省令公布通知第3の15(1)①アにおいて、「検体を採取する業務について、同令第4条第2項に規定する品質部門の独立性が保たれる限りにおいて、品質部門の監督指示の下、当該原料、資材及び製品を取り扱う製造部門の職員に行わせることは差し支えない」とあるが、検体の採取を製造部門に行わせる場合の留意事項は何か。

[答]検体の採取は、製品等の品質を客観的に評価するために**原則として品質部門の者が行うべきである**。製造部門の職員に検体採取業務を行わせる場合は、品質部門が、その責任において、その承認した適切な方法(GMP11-36を参照)により、製造部門の職員に対し必要な教育訓練を実施した上で、必要に応じ、**製造部門による検体採取業務が適切に実施されていることを確認する等、検体採取業務が適切に実施されていることを保証する必要がある**。

# PIC/S GMPガイドライン Annex8

## 原料及び包材のサンプリング

### 原則

サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。

# PIC/S GMPガイドライン Annex8

## 出発原料

2. 出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取を行うことは、出発原料の容器の内、1つも不適正にラベル表示されていないことを補償できる、バリデーション済の手順が確立されている場合には許される。

# PIC/S GMPガイドライン Annex8

## 出発原料

3. このバリデーションは少なくとも以下の側面を考慮すること
- 製造者及び供給者の業態及び状況、医薬品業界のGMP要件に対する理解
  - 出発原料の製造者の品質保証システム
  - 出発原料を製造し、管理している製造条件
  - 出発原料の性質及びそれらを使用する医薬品の性質

# PIC/S GMPガイドライン Annex8

## 出発原料

そのような条件の下、出発原料の各入荷容器について確認試験を免除するバリデーション済みの手順を実施することが、以下に記す出発原料について容認される

# PIC/S GMPガイドライン Annex8

## 出発原料

- 単一製品製造業者又は工場から入荷する  
出発原料
- 製造業者から直接納入されるか、又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを  
購入者(医薬品の製造業者)又は公的認証機関が  
定期的に監査していて、製造者の封緘された容器  
にて入荷する出発原料

# PIC/S GMPガイドライン Annex8

## 出発原料

手順について十分にバリデーションを実施することは、以下の場合困難である。

- ・ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合
- ・注射剤に使用する出発原料



## アネックス8「原料及び包材のサンプリング」

4. 出発原料バッチの品質は、代表的なサンプルを採取し試験することにより評価できる。確認試験用に採取されたサンプルはこの目的に使用できる。代表的なサンプルを準備するため採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。複合サンプルを形成するための個々のサンプル数もまた、原料の性質、供給者の知識及び複合サンプルの均質性を考慮して規定すること。

## 2) QCは評価する部門、 分析バリデーションはツールの検証

QCは分析する部署だと思っている人がいる。

分析は評価するための手段である。

手段の方法が適切かどうか分析バリデーション

評価を適切に行うには

- 適切なサンプリング
- 評価に適した分析方法
- その分析法はバリデートされている

### 3) サンプルングとは、製造方法、均質性、ロット構成を把握して行う

例；溶出試験の妥当性を評価する

- ・打錠する前の粉は混合性がバリデートされている
- ・打錠機は1台だが、糖衣コーティングは3台で実施  
n=1だと、コーティング機は1台しか見ていない。

3台のバリデーションは行うが、日常管理として、  
個々のコーティング機を溶出試験で確認しなくてよいかとの課題をどうするか？

# サンプリングと均質性の関係

## サンプリング

全数試験検査できないもの、あるいは試験検査が全数行くと費用が高くなるもの、試験検査が破壊試験の場合などは、サンプリングを行い、全体を推定する

医薬品原料の受け入れ試験のためのサンプリングは $n=1$ のところが多い。

$n=1$ とは、そのロットの原料がどこをとっても均質だとの前提があって初めて成り立つ。

# サンプリングと均質性の関係

- 均質性データ
- 粒度別含量

粒子の大きさが含量が異なっていないか、異なっていると分球すると含量バラツキが大きくなる

- 掻き落とし作業の様な、不均一の粉が混じる可能性はないか？  
またその粉の均質性は確認されているか？

販売名 スクリット配合内用剤

製品回収

**対象ロット、数量及び出荷時期**

対象ロット：約95ロット

数量：約5万箱

出荷時期：

平成25年4月10日～平成28年2月29日

# 販売名 : スクリット配合内用剤 製品回収

回収理由 2016年3月1日

長期安定性試験の定量試験において、承認規格に適合しない結果が確認されました。原因調査の結果、充填工程で顆粒の偏析が生じて4種類の主成分のうち一部の成分の含量が承認規格に適合しない包装品が発生している可能性が考えられました。これまでに同じ充填工程で包装した本製品への影響が否定できないため、使用期限内の全ロットについて、自主回収することと致しました。

⇒顆粒の偏析の発生とのこと。ロット内の均質性が確保されていなかったものと推定される。製造中に設備内に付着した粉を掻き落としたり、ハンマーで外から叩いて粉を落とす作業を行っている場合がある。その掻き落とされた粉が均質であるかのバリデーションが必須になる。

QCは現場の作業をよく知ってサンプリング計画を立てる。現場は均質でない作業があればQCに評価を依頼するなどができるとよい。

# サンプリングシステムでの指摘事項

日本医薬品原薬工業会

## 原材料サンプリング管理:

- 原材料のサンプリングに用いるサンプリング器具について、器具の洗浄方法、洗浄後の保管方法の詳細（表示等）についてSOPに規定するべき
- サンプリング用の治具、サンプリングエリア、検収エリアについてSOPに具体的に明記しておくべき



## 4) 承認書や日局にn数が規定されていない理由

- ・日局/承認書に規定されている量を、どこからとって試験しても合格することが前提
- ・規格の値は、分析バラツキも含めて設定されている  
そのため、試験の一部をn数を複数にして平均値で反対することは間違い。  
試験がばらつくので $n=2$ で試験して平均値で判定しているところがあるが、間違い。一つでも規格不適合なら、その試験では不適合になる。
- ・n数が複数であれば、それはJP/承認書に規定されている

## 5) サンプル試料の粉碎や縮分時の注意点

- ・ 粉碎や縮分で不均一化が起きないようにする

- ・ 「20錠にとって粉碎し100mgを秤量する」

とあるのは20錠を保証している試験である。

よって、100mgが20錠を代表するように粉碎 & 秤量を行う。

- ・ 吸湿性のあるものは粉碎や縮分時に注意する。

- ・ フィルム錠でフィルムが粉碎できないものは、錠剤を何錠かまとめて取り、溶解することを検討

## 8. 分析方法の設定事例

- 1) UV法をHPLC法へ
- 2) 糖の滴定をHPLCへ
- 3) 分析の自動化
- 4) 特殊な分析方法の開発

# 1) UV法をHPLC法へ

古い製剤はUV法⇒分離分析のHPLC法へ

- ・ビタミンB<sub>12</sub>

青酸Kを試験に使用(有害試薬の使用停止)

⇒日局収載時にHPLC法で提案

- ・ビタミンAの定量

カールプライス法(発色を透過率で測定)

⇒HPLC法で行うと、経年で含量低下

承認方法では問題がない

⇒モダナイズ時はHPLC法へ

ビタミンA原薬の安定性(粒子径を大きく)

## 2) 糖の滴定をHPLCへ

糖は滴定⇒HPLC定量(示差屈折率検出器使用)

自動化するためにHPLC法(特異性)を検討

- 添加回収(真度)
- 検量線(直線性 & 範囲) 原点を通る
- 繰り返し精度

⇒バラツキが大きい

屈折率なので温度変化を受けやすい

空調室へ⇒空調on-offによるバラツキ

⇒検出器をBoxで二重に囲む

### 3) 分析の自動化

輸液の電解質を自動化

Na,K,Mg,Ca ⇒ イオンクロマトグラフィー

塩化リゾチーム(酵素法)

⇒ フロー・インジェクション・アナリシス

⇒ 原点を通らない直線

2点検量線

## 4) 特殊な分析方法の開発

### ・流動パラフィンの分析

ソフトカプセルの離型剤の定量

・UV吸収はない

・様々な油、ビタミンE誘導体などの処方

⇒GC法

問題点; 流動パラフィンが多くの低沸点化合物

### ・糖衣錠の印刷インクの擦れでの落ちやすさ評価

⇒消しゴムを1mm角に切断し、

糖衣錠と一緒に振とう

- ・振とう時間、
- ・消しゴムの数と耐久性、
- ・繰り返し精度
- ・糖衣錠の数

## 9. 分析方法の失敗事例

- 1) 標準品の評価が分析方法で異なる
- 2) 古い試験方法の対応
  - 製造販売承認書の機器廃棄
  - OOSを起こしやすい製剤
  - OOSを起こしやすい試験



# 1) 標準品の評価が分析方法で異なる

GC法をHPLC法へ

① 含量の試験方法がGC

② 安定剤にビタミンE処方されている

③ 自動化(夜間)がHPLCで実績あり

⇒ HPLCで①と②の同時分析 & 自動化

主薬とビタミンE両方測定可能 = 測定波長280nm

# 1) 標準品の評価が分析方法で異なる

問題点；

- ・280nmは主薬の弱い吸収であった  
二重結合の吸収
  - ・標準品は精製（販売承認書に記載）
    - ・ごく微量の三重結合の不純物が濃縮
    - ・この三重結合の不純物の吸光係数が高かった
    - ・主薬と不純物が重なった  
不純物の量は0.1%程度
- ⇒標準品のHPLCでのトレーサビリティが取れない

## 2) 古い試験方法の対応

- ・製造販売承認書の機器廃棄

販売承認書はポーラログラフィー（水銀使用）

⇒代替試験としてHPLC方法で実施

⇒ポーラログラフィー装置を廃棄した

販売承認書記載の試験方法はできるようにしておく

- ・アミノ酸輸液中の亜硫酸ソーダ

- ・混合をよくすると含量低下

- ・混合が不十分だと含量が規格オーバー

⇒ほどよく混ぜる

# 強熱残分試験のOOSの対応事例

## 試験のノウハウを身に付ける

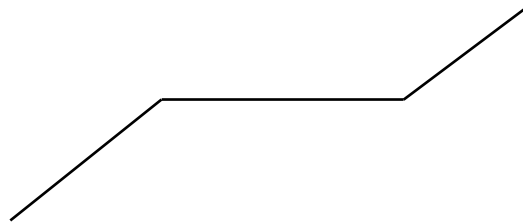
試料をルツボに入れ、焼き残る残渣が一定(例1.0mg)以下

- ・1.0mgをオーバー
- ・マイナスのデータ(本来あり得ない)

⇒ 先輩からのアドバイス

- ・よく焼いたルツボ表面に一次水分付着後二次水分付着

重量



時間の経過

- ・前までは増加のところでも量っていたため規格値から逸脱
- ・水平なところで量るようにしたところ、ミスをしなくなった

# OOSを起こす原因が試験方法にもある

## ・試験方法に脆弱な部分がないか？

### ・輸液中の $\text{Na}_2\text{SO}_3$ の含量

よく混ぜると規格を下回り、混ぜないと規格超える

(空気中の酸素と反応して亜硫酸が硫酸に)

### ・輸液中の酢酸の定量

水蒸気蒸留で酢酸と一緒に飛ばす

過熱を強くすると含量が低めになる

### ・ビタミンAの定量(カール・プライス反応)

変色する青色を見るため試薬の入れ方 により変動

## ・試験者の癖がOOSを起こしている

(OOSを起こしやすい試験者がいる)

⇒リテストの場合には、このような試験者は避ける

## 2) 古い試験方法の対応

- ・OOSを起こしやすい製剤
  - ・複合製剤で主薬の比重が異なる
    - ・サンプリングで大きくバラツク
    - ・秤量でもバラツク
  - ⇒バラツカない操作手順のSOP作成
- ・フィルムコーティング錠
  - ・20錠を粉砕して100mg秤取
  - ・フィルムが粉砕できない
    - フィルムを多く取ると含量が低く、少ないと高く
  - ⇒5錠をそのまま溶解する方法へ(代替試験法)

# 10. OOS発生時のラボエラー調査

- 1) 標準品変更時のOOS
- 2) ラボエラーに気付かず製品回収
- 3) PMDAによる試験不備による製品回収

# 1) 標準品変更時のOOS

## 欠品対応のための一変申請

### 標準品の管理ミスによるトラブル(OOS)

**製品** 米国の大手製薬企業の英国法人が、  
英国の大手受託製造所に製剤委託

→日本の製薬企業で包装

ある成分の試験結果が製造販売承認書の規格を下回った  
製造所OOS調査→原因が不明→再度試験(規格外)

英国法人もOOS結果を受けて調査→規格外の結果を追認  
調査した結果、原料の主成分の含量が低かった(天然物)

→日本の製薬企業に連絡

英国法人で在庫している原料は主成分の含量低い



# 標準品の管理ミスによるトラブル(OOS)

トラブルが起きた時にどう対処するか

1. 物流在庫はどのくらいあるか

→3~4か月 包種により差がある

2. 再度、生産するにはどの程度かかるか

→適合する原料がないため、原料入手が必要

→原料メーカーの在庫数ロットを確認したが規格外

3. 適合する原料入手困難

該当規格は薬効に関係ない香料の規格値

→香料の規格値を変更する方法が考えられた



審査管理課に相談 →一変申請に向けて検討 467

# 標準品の管理ミスによるトラブル(OOS)

## その後の対応

### 1. 他の原料メーカー(日本)を調査

- 持っているとのことで、規格に適合か確認
- 適合

### 2. 米国の本社QAが調査

- 標準品のその成分が従来の標準品より含量が高い
- 従来の標準品が供給停止になり、

別の会社の同じ名前の標準品を購入していた。

同定する時に、ピークを間違えていた。

→正しい標準品で行うと製剤は問題なかった

→審査管理課立腹

→大手の製薬企業もミス

### 3) PMDAによる試験不備による製品回収

#### OOT管理不備による製品回収

医薬品回収(クラスⅡ)平成26年7月1日

アミファーゲンP注20mL

対象ロット、数量及び出荷時期

FT3808 3671ケース(183, 550管)

出荷時期:平成25年12月9日～平成26年1月24日

#### 回収理由

当該製品につきましては品質試験を実施し、承認規格内ではありますが、他ロット製品に比べエンドトキシン試験の値が若干高い製品がありました。念のために自主回収することと致します。

⇒なぜ、規格適合なのに回収する必要があるのか？

# 微生物自主規格での製品回収

当局の査察における製品回収？ 平成27年 6月24日

NYR サンローション 医薬品回収(クラスⅡ)

対象ロット	対象数量	出荷時期
O18	4481個	2014年3月31日
R18	3455個	2014年5月19日
T18	1993個	2014年7月18日
F19	700個	2014年10月24日
Y19	2971個	2015年5月11日

## 回収理由

当該製品において、社内基準を上回る微生物が検出されたため、自主回収をさせていただきます。

社内基準であってもSOPに出荷して良いかを規定しておくことが必要になる。

## 試験実施漏れ

販売名：(1)コルダンーS      (2)新コルダン「顆粒」      (3)コッテン錠  
(4)ノーセイ      (5)胃腸薬ダルムカプセル      **製品回収**

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
6ロット	約30,000箱	平成28年4月1日～平成29年2月22日

回収理由      平成29年3月14日回収開始

**製品を製造所から出荷する際に、承認書に基づく一部の製品試験を実施しておらず、また品質管理の結果を適正に評価せずに出荷をしていたため、配置期限の残存する全ての当該製品を自主回収します。**

⇒

確認試験を全て実施していなかったのでしょうか？

適正に評価しないとはどのようなことなのでしょうか？

## 4) 日医工のOOSの判断不備への当局の指摘

(富山県の製薬企業で約100品目以上の回収)

第三者委員会報告から学ぶ

当社に対する行政処分について 日医工(株) 2021年3月3日  
調査報告書 TMI 総合法律事務所 2021年2月16日

### 1. OOSロットの不適正な救済措置等に係る調査結果

#### 類型 A 手順書上認められない再試験等

OOSの管理に関する手順書に反して、初回試験結果(OOS)を棄却し、初回試験と同一サンプルを用いた再試験又は別のサンプルを用いた試験(以下「再試験等」という。)の適合結果を採用して出荷した事例

⇒OOSのSOPを守っていなかった。

QC長 & QA長が違反を見逃したか率先して実施していた。

三菱自動車のリコール隠しと同じ(責任者自ら違反行為！)

## 類型 B 再加工処理

OOSロットに対して、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷した事例

⇒錠剤を粉碎して再度打錠は製造販売承認書違反  
(軽微変更 & 一部変更申請のルールを理解していない)

## 類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかったOOSロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例

⇒社内規格であっても原則出荷は禁止で出荷する場合はSOPに記載する(PMDAの考え方?)

## 類型 D 良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不適合となったカプセル剤OOSロットにつき、ウェイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適合品として出荷した事例

⇒最終試験は最終製品(薬機法の個装箱)を試験する。

もし、中間品(錠剤/カプセル等)の試験結果で出荷する場合は中間製品と最終製品に差がないことの実際のデータ並びに包装工程でダメージを与えないことを説明するバリデーションが必要になる。

ウェイトチェッカーは製剤製造行為であり、それが終わった製品の試験が必要であるとの認識不足？



## (2) OOS ロットの不適正な救済措置の発生経緯

2014 年から 2016 年頃にかけて、ジェネリック医薬品の需要増に伴い、富山第一工場における生産数量・生産品目数も急増したが、これに対応できる人員、設備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴い OOS の発生件数も増加していった。こうした背景の下、特に 2014 年から 2016 年にかけて OOS の逸脱の発生件数、逸脱会議の開催頻度も増加し、これに伴い不適正な救済措置の実施の件数も増加していった。

但し、2017 年 3 月以降は、類型 B の事例が減少している。これは、上述の医薬品製造管理者の異動により、再加工処理（類型 B）のような明確に GMP に違反する不正な処理を検討、実行可能な者等がいなくなったことによるものと考えられる。

## 2. 安定性試験・安定性モニタリングの不実施等に係る調査結果

### (1) 安定性試験等の不実施等の概要

#### ア 安定性試験等の不実施

富山第一工場では、遅くとも 2009 年頃の時点で、生産品目及び包装形態が多く試験数に対して人的・物的設備が不足していたことにより、必要な試験が全ては実施できない状態であったため、品質管理部においては、優先順位の高い試験をリスト化して、それらについてのみ試験を実施するという実務運用が定着していた。そして、この優先順位の設定において、上記の加速試験や長期保存試験は、出荷に必要とされる試験よりも劣後するものとして、試験実施計画から除外され、又は、計画書に記載されるものの実施が後回しにされ、その結果として、2020 年 2 月の時点で大量の安定性試験の実施が行われていないという状況となっていた。

# イ 安定性試験等における不適合結果(OOS)の処理の不実施

富山第一工場品質管理部では、安定性試験等の試験担当者が試験結果を試験責任5者に報告し、試験責任者はこれを副品質管理責任者(安定性試験グループマネージャー)に報告していた。もっとも、当該副品質管理責任者は、安定性試験の不適合結果が生じた場合に、その不適合の原因が試験実施計画どおりに試験を実施しても規格不適合となる製品自体の瑕疵によるものであるか、試験実施計画どおりに試験を実施できなかったという試験エラーによるものであるかの判別が困難であったため、上長への報告を躊躇し、不適合結果を OOS 管理手順書に従った方法で品質管理責任者へ報告する手続を適切に採っていなかった。

もともと、副品質管理責任者は、OOS の管理に関する手順ではないものの、上述の「工場品質委員会」において一部の試験結果について情報共有し、同委員会の議事録は欠席者を含め委員全員へメール配信されていたことから、同委員会の委員である品質管理部長、富山工場長、常務執行役員、開発・企画本部副本部長、製剤技術部長、生産企画部長及び GMP 推進部長等の役職者は、一部の製品が安定性試験／安定性モニタリングにおいて規格不適合となっていることを認識し、又は、容易に認識することができたと考えられる。

## 5) 規格限界値付近のデータの意味とその対応 統計/確率の概念で問題を考察する

試験をしたら97.0%⇒適合 (規格97.0~101.0%)

まさか、こんな判断をしている人はいないと思う。

97.0%ということは、万が一収去(公的機関が市場の製品試験し適合か判断)が、あると、その97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は50%である。これが確定すると製品回収になる。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になる。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になる。あるいは下限値近くだとOOTになり問題になる場合もある。よって、このケースでは、下限値まで1σしかないため、そのリスクが高いと判断し、含量Upを行い問題発生を未然に防いだ。

これが統計/確率的に問題を考察するということ。

## 統計/確率の概念で問題を考察する

原料(原薬/添加剤)であれば、多くの製造所は試験の省略を行っている。しっかりした製造所であれば、試験成績書のOOT管理を入れ、ある範囲の値から外れているとOOTを出して調査する。そうでない製造所は気づかずにその原料をそのまま使用し、製品を出荷する。原薬であれば製品試験で気がつく場合もあるが、添加剤であればわからない。

もし、添加剤で実は出荷時にGMP不備(規格を下回った製品があったが平均したなど & OOS対応不備)があったとなると、最近のPMDA/監麻課は後から製品回収をさせている。

その典型的な例が、日医工さんの製品回収である。

「出荷試験の結果に書類の欠落」との言葉で言っているかつまり、十分な根拠とその論理展開ができずに出荷している

原料が怖いのはその原料を使った製品が回収になり、その損害を原料メーカーに求められると莫大な費用負担になる。

## 6) 欧米のOOSガイドライン

# EUのOut-of-specification investigations ガイダンス

### 1) PIC/S GMPガイドライン

6.32. Out of specification or significant atypical trends should be investigated.

6.32. 規格外、又は重大な非定常の傾向は調査しなければならない

2018/2/26付で英国MHRAから「Out-of-specification investigations」と題する更新通知が発出されています(本ガイダンスは、2013年に初発出された)。

OOS(OOTを含む)が発生した際の手順が示されています。

例えば、以下のフローが説明されています。

- Laboratory analysis (試験検査)
- Results (結果)
- Phase Ia investigations (フェイズ I a 調査)
- Phase Ib investigations (フェイズ I b 調査)
- Phase II investigations (フェイズ II 調査)
- Phase III investigations (フェイズ III 調査)
- Batch disposition (バッチの処置)

## 概要:

ガイダンスが見直されたのは使いやすく改善するためである。2013年のOOSのガイダンスはOOSをどう扱うかについて説明した。その時のガイダンスでは繰り返し数には定めずに仮説検定の概念を導入した。このガイダンス前はさらに2回繰り返し試験結果が全て合格していることを求めている。しかし、この考えは科学的な根拠に基づいていなかった。十分な原因究明の根拠に基づいてデータの棄却判断が乏しかった。

新しいガイダンスは調査の各段階で考慮すべきことについて段階的なアプローチを提供している。



MHRAは2013年8月に、仕様外(OOS)調査の処理方法に関する業界向けガイダンスを初めて公表しました。それは最近見直され、使いやすいように改善されました。

このガイダンスが2013年に発表されたとき、OOS調査の処理方法に変化が見られました。それは、OOSの結果が出た場合に何回の繰り返し試験が必要かを定義することから離れ、仮説検定の概念を採用することになった。このガイダンスの前には、OOSの結果を処理するための典型的なアプローチは、さらに2回のテストを繰り返し、2つの新しい結果が合格することを期待することであった。このアプローチは科学的根拠に基づいたものではなく、実際にMHRAは「間違いなく、最も一般的に提起される欠陥は、OOSの結果が、決定を支持する実際の証拠がない仮定や理論に基づいて無効にされたものである」と指摘している。

(<https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2018/03/02/out-of-specification-guidance/>)

検査室は、OOS調査を行う際に、「これが原因だと思う」から「これが原因だと知っている」へと移行しようとし続けている。これは検査室にかなりの挑戦を与え続けている。

ガイダンスは、調査の各段階で考慮すべきことについての段階的なアプローチを提供している。それは、OOSを発見する上で推奨される行動を簡素化するフローチャートを含み、以下の主要な領域とハイライトをカバーしています。

## 検査室の分析

"規格外(OOS)/トレンド外(OOT)/非定常結果の調査は、以下のような場合に行わなければなりません。

バッチリリース試験及び出発原料の試験。

工程内管理試験：データがバッチ計算／決定に使用されている場合、及び書類や分析証明書に記載されている場合。

市販されている最終製品及び原薬のバッチの安定性試験、継続的／フォローアップ安定性試験(ストレス試験は実施しない)。

OOSまたは疑いのある結果を示すOOS調査で参照サンプルとして使用される前のリリースされたバッチ。臨床試験用のバッチ"

## フェーズ I a調査:

この段階の調査では、計算や停電などの明らかなエラー、流出や機器パラメータの不正確な設定などのテストエラーを対象としています。これらの問題は、実験室調査 I bまたはIIが提起されていなくても傾向があると予想される。

### Phase Ia Investigations–

This phase of investigation are for obvious error such as calculation or power outage, testing errors such as spillages or incorrect setting of equipment parameters. It is expected that these issues are trended even if a laboratory investigation Ib or II was not raised.

## フェーズ I b 調査:

調査は、分析者と監督者が、検査室調査チェックリストを用いて、調査に関連する領域を網羅した初期調査を行うことである。ガイダンスに記載されているチェックリストでは、以下のような詳細なチェックが行われます。

- ・正しい試験方法が守られているか。
- ・正しいサンプルの採取／試験（ラベルをチェックし、正しい場所から採取されたか）。
- ・サンプルの完全性が維持されているか、正しい容器と保管の連鎖（異常な出来事や問題があったか）

分析者と監督者による初期調査は、データ/機器/分析のレビューのみに限定されるべきである。この最初のレビューが行われた後、調査試験をサポートするために仮説計画が文書化された後、再測定を開始することができる。仮説試験または調査試験は、可能性のある根本原因を確認したり、割り引いたりするのに役立つように実施されるべきである。

## フェーズ I b 調査:

検証試験には、サンプル、ろ過、超音波/抽出、潜在的な機器の故障などに関する更なる試験が含まれることがある。調査中に複数の仮説を検討することができる。

この最初の検証試験には、元の作業用ストック溶液を含めることができるが、元のサンプルから別の調製物を含めるべきではない。

このような明確な根本原因が判明している場合は、テストを棄却することができます。

- ・技術者エラー
- ・試料・標準試料の前処理
- ・分析方法
- ・分析機器の故障
- ・手順からの逸脱

# Phase Ib Investigations–

is an initial investigation conducted by the analyst and supervisor using the laboratory investigation checklist covering the pertinent areas for investigation. The checklist documented in the guidance details checks such as:

“Correct test methodology followed e.g. Version number.

Correct sample(s) taken/tested (check labels was it taken from correct place).

Sample integrity maintained, correct container and chain of custody (was there an unusual event or problem).”

The initial investigation conducted by the analyst and supervisor should be restricted to data/equipment/analysis review only. Once this initial review is performed, re-measurement can commence once the hypothesis plan is documented in order to support the investigation testing. Hypothesis or Investigative Testing should be performed to help confirm or discount a possible root cause. Hypothesis testing may include further testing regarding sample, filtration, sonication /extraction and potential equipment failures etc. Multiple hypothesis can be explored during the investigation.

This initial hypothesis testing can include the original working stock solutions but should not include another preparation from the original sample

A test can be invalidated if a clear root cause has been determined such as

Technician Error          Sample/Standard Prep.

Analytical method        Equipment Failure

Deviation from Procedure

## フェーズⅡ調査:

このフェーズの調査は、第1フェーズの調査で、指定可能な検査室のエラーが明らかにならなかった場合に実施される。第二段階の調査は、仮説に対する文書化された承認された指示に基づいて行われ、製造上の根本原因の可能性があったかどうかを判断するために、常に製造調査から開始すべきである。

ガイダンスでは、再サンプリング、再試験、平均化、記述書の詳細についても示されています。

調査試験をする前に、試験の説明書を作成し、QA/受託者/QA相当者の承認を得るべきである。治験薬の要件には以下が含まれるべきである。

- ・説明書が完全に文書化されていること
- ・調査される仮説。
- ・どのようなサンプルをテストするか。
- ・テストの正確な実行。
- ・データをどのように評価するか"

# Phase II Investigations

This phase of investigation is conducted when the phase I investigations did not reveal an assignable laboratory error. Phase II investigations are driven by written and approved instructions against hypothesis and should always commence with a manufacturing investigation to determine whether there was a possible manufacturing root cause.

The guidance also indicates details on resampling, retesting, averaging and details on the written description.

“Description of the testing should be written, and then approved by QA/Contract Giver/QA equivalent prior to initiating investigational testing. The requirements of investigational testing should include:

The description being fully documented

The hypothesis being investigated.

What samples will be tested.

The exact execution of the testing.

How the data will be evaluated”



## フェーズⅢ調査:

バッチが不合格となった場合でも、他のバッチや製品が影響を受けているかどうかを判断し、是正措置や予防措置を特定して実施するための調査が必要である。

第三段階の調査では、得られた結果の原因となる可能性のある分析結果について、関連する方法の検証を含め、疑わしい分析結果について、完了した製造調査と試験所での複合的な調査を検討しなければなりません。

ガイダンスはまた、「一度不合格となったバッチは、是正措置を講じることができるように、不合格の原因を特定するための更なる試験に制限はない」「更なる試験の結果として不合格の決定を覆すことはできない」を示してとをいる。

## フェーズⅢ調査:

OOSの結果が他のバッチ、進行中の安定性試験、検証済みのプロセス及び試験手順に与える影響は、品質管理及び品質保証によって決定され、適切な是正措置及び予防措置とともに結論として文書化されるべきである」。

最初の OOS の結果が無効にならなかったにもかかわらず、バッチをリリースする最終的な決定は、OOS の結果がバッチの品質を示すものではないことが徹底的な調査で示された後にのみ行われるべきである。QPは常に注意の側に立つべきである。

検査室は OOS の科学的根拠を確立するために努力を続けているので、この新しく更新されたガイダンスと照らし合わせて検討するのが賢明であろう。

# Phase III Investigations

If the batch is rejected there still needs to be an investigation to determine whether other batches or products are affected and to identify and implement corrective and preventative actions.

The phase III investigation should review the completed manufacturing investigation and combined laboratory investigation into the suspect analytical results, including relevant method validations for possible causes into the results obtained.

The guidance also indicates “Once a batch has been rejected there is no limit to further testing to determine the cause of failure, so that corrective action can be taken” and “the decision to reject cannot be reversed as a result of further testing”.

The impact of OOS result on other batches, on-going stability studies, validated processes and testing procedures should be determined by Quality Control and Quality Assurance and be documented in the conclusion, along with appropriate corrective and preventive actions”.

A final decision to release a batch in spite of an initial OOS result that was not invalidated should only be reached after a thorough investigation has shown that the OOS results is not indicative of the quality of the batch. The QP should always err on the side of caution!

As laboratories continue to strive to establish scientific rationale for OOS, it would be wise to review against this newly updated guidance.

#### 4) 海外のOOSのガイダンス FDA

Investigating Out-of- Specification (OOS) Test Results for  
Pharmaceutical Production Guidance for Industry

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

医薬品製造における規格外(OOS)試験結果の調査  
に関する業界向けガイダンス

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug  
Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER) **May 2022**

# 米国のガイダンス Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production

<https://www.fda.gov/media/71001/download>

## TABLE OF CONTENTS

- I. INTRODUCTION..... 1
- II. BACKGROUND..... 2
- III. IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS
  - **PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION** ..... 3
  - A. Responsibility of the Analyst.....4
  - B. Responsibilities of the Laboratory Supervisor.....4
- IV. INVESTIGATING OOS TEST RESULTS
  - **PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION** ..... 6
  - A. Review of Production.....6
  - B. Additional Laboratory Testing.....7
  - C. Reporting Testing Results.....9
- V. CONCLUDING THE INVESTIGATION..... 12
  - A. Interpretation of Investigation Results .....12
  - B. Cautions.....13
  - C. Field Alert Reports.....14

# 目次

## I. はじめに

## II. 背景

## III. OOS 試験結果の特定と評価 —フェーズI: 試験室の調査

### A. 試験担当者の責任

### B. 試験室の責任者の責任

## IV. OOS 試験結果の調査 —フェーズII: 本格的な(フルスケール)OOS調査

### A. 製造のレビュー

### B. 追加の試験

#### 1. リテスト

#### 2. 再サンプリング

### C. 試験結果の報告

#### 1. 平均化

#### 2. 外れ値

## V. 調査の終了

### A. 調査結果の解釈

### B. 注意事項

#### 1. 元の試料から調製された複数の試料からの結果の平均化

#### 2. 同じ最終試料物からの結果の平均化

#### 3. 規格内であるが境界線上にある結果

### C. フィールドアラートレポート

# I. INTRODUCTION はじめに

この業界向けガイダンスは、規格外(OOS)試験結果の評価方法に関する当局の現在の考え方を示すものである。本文書において、OOS 結果という用語には、医薬品申請書、医薬品マスターファイル(DMF)、公定書、または製造業者によって定められた仕様または受入基準を外れたすべての試験結果が含まれる。この用語は、工程内試このガイダンスは、CDERが規制する医薬品の試験室化学試験に適用される。

このガイダンスは、CDERが規制する医薬品の試験室化学試験に適用される。従来の医薬品試験及び出荷判定の方法を対象としている。これらの試験室試験は、現行の適正製造基準(CGMP)規則(21 CFRパート210及び211)及び連邦食品医薬品化粧品法(セクション501(a)(2)(B))が適用される範囲で、医薬品有効成分、賦形剤及びその他の成分、中間製品及び完成医薬品3に対して実施されるものである。本ガイダンスの考え方は、企業が購入する医薬品成分の社内試験にも適用される。また、本ガイダンスは、製造や試験室試験を担当する委託会社が利用することもできる。具体的には、本ガイダンスでは、試験室要員の責任、試験室での調査段階、必要となり得る追加試験、調査対象を試験室外に拡大する時期、全ての試験結果の最終評価など、OOS試験結果の調査方法について論じている。

FDAは、2002年8月の「21世紀の医薬品CGMP」イニシアティブに基づき、工程の予測可能性と効率を高めるため、製造、モニタリング、管理に対して最新のアプローチをとることを推奨している。工程分析技術(PAT)は、品質保証について異なったアプローチをとるもので、単一の試験室での判定に依存してバッチの合否判定を行うのではなく、工程管理と工程内データを出荷判定の規格として用いている。これらの方法を日常的に工程内で使用するには他の事項を考慮する必要があり得るので、本ガイダンスでは、PATのアプローチを取り上げることが意図しない。適時の工程内試験に関する情報については、「PAT—革新的な医薬品開発、製造及び品質保証のための枠組み」(2004年9月)と題されたCGMPガイダンスを参照されたい。

本文書の内容は、特に契約に組み込まれない限り、法律と同等の効力を持たず、いかなる形でも一般市民を拘束するものではない。本文書は、法律に基づく既存の要求事項を一般市民に対して明確にすることのみを意図している。本ガイダンスを含むFDAガイダンス文書は、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ捉えられるべきである。FDAガイダンスにおいてshouldを用いる場合は、何かが提案または推奨されているが、要求されてはいないことを意味する。



## II. BACKGROUND 背景

CGMP規則(§ 211.160および211.165)で要求される試験室試験は、成分、容器・施栓系、中間製品および完成品が、安定性仕様を含む仕様に適合していることを確認するために必要である。

分析や工程のバリデーションにおいても試験は行われる4。試験室業務を対象とする一般的なCGMP規則は、パート211のI(試験室管理)およびJ(記録および報告)に記載されている。これらの規則は、成分、容器・施栓系、中間製品および完成医薬品が定められた規格に適合することを保証するために、科学的に健全かつ適切な仕様、規格及び試験手順を確立することと規定している。CGMP規則のセクション211.165(f)には、定められた規格、仕様、または関連する他の品質管理基準を満たさない完成医薬品は不合格としなければならないと明記されている。

### III. IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS — PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION

#### OOS試験結果の特定と評価 フェーズI:試験室の調査

FDAの規則は、試験結果がOOSとなった場合には必ず調査を行うことを要求している(§ 211.192)6。調査の目的は、OOSの原因を特定することである。その原因が分析手順の異常か製造の異常かを特定しなければならない。OOSにより不合格とされたバッチについても、その影響が他の同一製品や他の製品のバッチに広がっていないかを確認するため、調査が必要である。バッチを不合格としても、調査は実施しなければならない。規則では、調査の結論とその後のフォローを含めた記録書の作成が求められている(§ 211.192)。

調査を有意義なものとするには、科学的に健全で、偏りのない調査を徹底的かつ適時に行い、きちんと文書化すべきである。このような調査の第一段階として、試験室のデータが正確であるかどうかの初期評価を行うべきである。可能な限り、これは試験のために調整したもの（試験に用いるアリコート元となる複合または均質な試料を含む）を廃棄する前に行うのが望ましい。こうすることで、試験室での操作エラー（ラボエラー）や機器の誤動作に関する仮説を同じ調製物を用いて検証することができる。この初期評価により、そのデータが得られた分析方法にOOSの原因となるようなエラーがないことが示された場合には、本格的なOOS調査を実施すべきである。受託試験所の場合、試験所はそのデータ、所見、および補足資料を製造会社の品質部門（QU）に伝えるべきである。明らかに原因と思われるラボエラーが特定されなければ、製造会社のQUは、その後、フェーズ2の（フルスケール）OOS 調査を開始すべきである。

## A. Responsibility of the Analyst 試験担当者の責任

正確な試験結果を得るための第一の責任は、試験担当者にある。試験担当者は、試験プロセス中に発生し得る潜在的な問題を認識し、不正確な結果につながる可能性のある問題に注意すべきである。

§ 211.160 (b)(4)のCGMP規則に従い、試験担当者は、定められた性能仕様を満たす機器のみが使用され、すべての機器が適切に校正されていることを確認しなければならない。

ある種の分析法にはシステム適合性の要件があり、これを満たしていない装置を使用してはならない。例えば、クロマトグラフィー装置では、クロマトグラフィーの実行中、ドリフト、ノイズ、再現性の確認のため、間隔を置いて、標準品の溶液を注入する。標準品の値から装置が適切に機能していないことが疑われた場合、その期間に収集されたすべてのデータを適切に特定すべきであり、そのデータは使用してはならない。また、不具合の原因を特定し、可能であれば、疑わしい期間以前のデータを使用するかどうかを決定する前に、不具合を修正する必要がある。

試験担当者は、試料調製物や標準品溶液を廃棄する前に、データが試験の仕様に適合しているかどうかをチェックする必要がある。予期せぬ結果が得られ、明確な説明ができない場合は、試料調製物が安定していれば保存し、試験担当者は試験室の責任者への報告を行う。結果が正しいかどうかの確認を直ちに開始すべきである。

試料液をこぼした、あるいは複合試料を移し切れていなかったなど、エラーがあったことが明白な場合、試験担当者は、発生した事象を直ちに確認し、文書化すべきである。試験担当者は、しかるべき理由により、後に無効になることが予想される分析を故意に継続してはならない。(すなわち、明白なエラーがあったことがわかっている際に、どのような結果が得られるかを知ることを目的として分析を行ってはならない。)

## B. Responsibilities of the Laboratory Supervisor

### 試験室の責任者の責任

OOS結果が特定されると、責任者が評価を行うことになるが、その評価は客観的でタイムリーでなければならない。OOSの原因について、先入観を持って推定してはならない。結果がラボエラーによるものか製造工程の問題によるものかを確認するため、データを速やかに評価すべきである。初期調査において、元の測定や調製に実際に使用された溶液、試験ユニット、ガラス容器の再調査を行えば、ラボエラーの仮説の信頼度を高めることに貢献する。

責任者による評価においては、以下の手順を踏むべきである。

1. 試験担当者と試験方法について話し合い、担当者の知識と正しい手順を実施したことを確認する。
2. 分析で得られた生データ(クロマトグラムやスペクトルを含む)を調べ、異常や異常が疑われる情報を特定する。
3. 生データの値を最終的な試験結果に変換するために用いる計算が、科学的に健全で、適切かつ正しいことを確認する。承認されていない、あるいはバリデーションされていない変更が自動計算に加えられていないかも確認する。
4. 機器の性能を確認する。
5. 適切な標準品、溶媒、試薬、およびその他の溶液が使用され、品質管理規格に適合していることを確認する。
6. 試験方法が、試験法バリデーションのデータと過去のデータに基づく標準に従って行われていることを確認する。
7. この試験室評価の記録を完全に文書化し、保存する。

OOS 結果の原因究明は、保存された試料調製物を迅速に検査すれば、大幅に促進される。何が起こったかについての仮説(希釈エラー、機器の誤作動など)を検証する必要がある。試験室調査の一環として、保存溶液の検査を実施すべきである。

Examples: 例

- ・機器に一過性の不具合が疑われる場合は、調査の一環として溶液を再注入することができる。このような仮説の立証は困難であるが、再注入により、問題が、試料やその調製よりもむしろ機器に起因していることを示す強力な証拠を示すことができる。

- ・試験中に崩壊しないある種の特殊な剤形の放出速度試験については、可能な場合、試験対象の元の製剤を調べれば、試験室での取り扱い中にその性能に影響を与えるような損傷があったかどうかを判断できるかもしれない。このような損傷があれば、OOS 試験結果を無効にする根拠となり、再試験が指示される。

- ・可能であれば、製剤の抽出をさらに行い、最初の分析中に完全に抽出されたかどうかを判断するのがよい。抽出が不完全であれば試験結果は無効となり、試験方法の妥当性確認に関する疑義が生じる。



調査の各ステップを完全に文書化することが重要である。試験室管理においては、得られた個々の値の信頼性だけでなく、試験室の品質保証プログラムに対するOOS結果の重要性も確認しなければならない。管理者は、特に新たな傾向に注意を払う必要がある。効果的な品質システムの一環として、企業の上層部はこれらの傾向を適切に監視し、問題のある領域があれば確実に対処されるようにする必要がある。

ラボエラーは比較的まれであるはずである。頻繁に起こるエラーは、試験担当者のトレーニングが不十分であること、機器の維持管理が不十分であることや校正が不適切であること、または作業中の不注意による問題の存在を示唆している。ラボエラーが確認された場合、企業はそのエラーの発生源を特定し、再発防止のための是正措置を講じる必要がある。CGMP規則を完全に遵守するためには、製造業者は、是正措置を適切に文書化しておくことも必要である。

要約すると、ラボエラーの明確な証拠が存在する場合、試験室試験の結果は無効とすべきである。ラボエラーの証拠が不明確な場合、製造会社は、予期せぬ結果を引き起こした原因を特定するため、本格的なOOS調査を実施すべきである。

OOS試験結果は、試験室に根本原因があることを明確に立証する調査が完了しない限り、試験におけるエラーに起因するものとすべきではない。最初の試験室評価とそれに続くOOS調査の両方を完全に文書化する必要がある。

## IV. INVESTIGATING OOS TEST RESULTS —

### PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION

#### OOS 試験結果の調査—フェーズII:本格的な(フルスケール)OOS調査

初期評価でラボエラーがOOSの結果を引き起こしたと判断されず、試験結果が正確であるように見える場合は、事前に定義された手順を使用して本格的な(フルスケール)OOS調査を行う。そのような調査の目的は、根本原因を特定し、適切な是正措置や予防措置をとることにある。フルスケール調査には製造手順とサンプリング手順のレビューが含まれ、追加の試験室試験が行われることもしばしばある。そのような調査は最優先で行うべきである。この段階の調査項目には、OOSの結果がすでに出荷されたバッチに与えた影響の評価も含まれる。

## A. Review of Production 製造のレビュー

調査はQU(QA+QC)が行い、製造、工程開発、保守管理、技術部門など、関係する他のすべての部門が関与すべきである。製造が外部で行われる場合(すなわち、委託製造先によって行われる場合や、複数の製造拠点がある場合)は、潜在的に関与する可能性のあるすべての拠点を対象とする必要がある。その他の潜在的な問題についても特定し、調査する必要がある。

OOSの原因を突き止めるには、製造工程の記録と文書を十分にレビューする必要がある。

フルスケールOOS調査では、適時に徹底的なレビューを行い、そのレビューをきちんと文書化する必要がある。レビューの記録書には、以下の内容を記載する。

1. 調査の理由(明確に記載すること)
2. 問題の原因となった可能性のある製造工程の側面の概要
3. 文書レビューの結果(実際の原因、または可能性のある原因の特定を含む)
4. その問題が以前に発生したことがあるかどうかを検討した結果
5. 行われた是正処置の説明

この段階のOOS調査の実施により、OOSが確認され、その根本原因の特定に成功すれば、OOS調査を打ち切り、その製品を不合格にすることができる。しかし、その不具合に関連する可能性のある他のバッチや製品を対象とした不具合調査を完了しなければならない（§ 211.192）。追加試験後に再加工されたものがある場合、調査の対象には、コメントと、製造およびQU担当者を含む適切な担当者の署名も含まねばならない。

OOS結果は、製品または工程設計の欠陥を示す場合がある。例えば、製品処方の堅牢性の欠如、原材料の特性評価や管理の不備、製造工程の1つ以上の単位作業によって生じるばらつき、あるいはそれらの要因の組み合わせが、製品品質のばらつきの原因となることがある。このような場合には、再現性のある製品品質を確保するため、製品や工程の再設計を行うことが不可欠である。

## B. Additional Laboratory Testing 追加の試験室試験

フルスケールOOS調査では、フェーズIで実施された試験に上乗せして、追加の試験室試験が行われる場合がある。

これには

- (1)元の試料の一部の再試験、および
- (2)再サンプリングが含まれる。

### 1. Retesting 再試験(リテスト)

調査の一環として、元の試料の一部の再試験が行われる場合がある。再試験に使用する試料は、当該ロットからもともと採取され、試験の結果、OOSとなったものと同一の均質なものから取る。液体剤の場合は、元の単位液体製品、または液体製品を混合したのから取ればよい。固形剤の場合は、最初の試験のために調製されたものと同じ複合試料から、追加で測り取ればよい。

再試験が指示される状況には、試験機器の不具合に関する調査や、希釈エラーが疑われるなどの試料の取り扱いにかかわる問題を確認する場合があります。再試験を実施するかどうかの決定は、試験の目的と健全な科学的判断に基づいて行うべきである。再試験の計画は前もって定めておくが、元の試験を行った担当者以外の担当者が再試験を行うように定めておくことが重要である。再試験を行う二人目の担当者は、その試験法について、少なくとも元の担当者と同等以上の経験と資格を持っていなければならない。

CGMP規則では、規格、基準、サンプリング計画、試験手順、およびその他の試験室管理体制を確立することが求められている(§ 211.160)。

FDA査察では、合格結果が得られるまでテストを繰り返し、科学的な理由付けをせずに、OOSの結果を無視する戦略をとっている企業が存在することが明らかになっている。このような「適合するまでの試験」は非科学的であり、CGMPの下では好ましくない。

試料に対して実施する再試験の最大回数は、標準作業手順書(SOP)において事前に規定しておくべきである。この回数は、採用する特定の試験法の変動性により異なることがあるが、科学的に健全な原則に基づくべきである。再試験の回数を得られた結果によって調整してはならない。会社があらかじめ定めた再試験手順には、どの時点で追加試験を終了して、バッチを評価するかを記載しておくべきである。その時点で満足のいく結果が得られない場合、そのバッチは疑わしいと判断して不合格にするか、さらなる調査を待って保留にしなければならない(§ 211.165(f))。

このSOPからの逸脱はめったに行われてはならないが、逸脱する場合には、§ 211.160(a)に従って行うべきである。



同条は、仕様書、サンプリング計画、試験手順、または他の実験室管理機構からの逸脱は、必ず記録して、理由を付記するものと定めている。このような場合、追加の再試験を開始する前に、実施する追加試験を記載し、データの科学的・技術的取り扱いについて明記したプロトコル（QUによる承認を条件とする）を作成すべきである。

明白なラボエラーが確認された場合、再試験の結果は元の試験結果に置き換わる。しかし、すべての元データは保持しておかねばならず（§ 211.180）、説明を記録しておかなければならない。この記録には、関係者がイニシャルと日付を記入し、エラーについての考察と監督者のコメントを記載すべきである。（試験室調査の詳細については、本ガイドのセクションIIIを参照）。

最初の試験でラボエラーや計算ミスが確認されなかった場合に、最初の OOS 結果を無効にして、再試験の合格結果を支持できるような科学的根拠はない。すべての試験結果は、合格・不合格を問わず報告し、バッチの出荷判定において考慮すべきである。



## 2. Resampling 再サンプリング

再試験は、元の均質な試料を分析することを指すが、再サンプリングは、元のサンプリング手順の一環として採取された追加ユニットからの検体、または必要に応じて、バッチから採取された新しい試料からの検体を分析することを指す。

バッチから採取した最初の試料は、OOSの結果が出た場合に追加試験ができるだけの大きさのものでなければならない。しかし、状況によっては、バッチから新たに試料を採取することが適切である場合もある。追加検体の試験のための管理体制は、あらかじめ決められた手順とサンプリング戦略に従うべきである(§ 211.165(c))。

すべてのデータが評価された場合、調査によって、最初の試料は適切に調整されておらず、そのためバッチの品質を代表したものではないと結論付けられるかもしれない(§ 211.160(b)(3))。試料調製が不適切であったことが、例えば元の複合試料の複数のアリコート(分割量)から得られた結果が大きく異なる場合などに、(分析の実施に誤りがないと判断した上で)示されることがある。再サンプリングは、最初の試料に使用されたものと同じ、適格かつ有効な手法で実施すべきである。

しかし、調査の結果、最初のサンプリング方法が本質的に不適切であると判断された場合は、新たに正確なサンプリング方法を開発して、文書化し、QUによる審査と承認を受けなければならない(§ 211.160 および 211.165(c)の項参照)。

## C. Reporting Testing Results 試験結果の報告

試験結果の報告と解釈においては、慣例として、(1)平均化と(2)外れ値検定が行われる。

### 1. Averaging 平均化

最初の試験においても、OOS調査においても、試験データの平均化を用いるのが適切な場合と不適切な場合がある。

#### a. Appropriate uses 適切な用途

データの平均化は有効な方法だが、平均化を用いるべきかどうかは、試料とその目的によって異なる。例えば、旋光度試験では、試料の旋光度を決定するために、いくつかの離散的な測定値を平均化し、この平均値を試験結果として報告する。試料が均質であると仮定できる場合(すなわち、個々の試料調製物が均質になるように設計されている場合)、平均値を使用することで、より正確な結果を得ることができる<sup>516</sup>

微生物学的定量試験の場合、生物学的試験系には生得的な変動性があるため、米国薬局方(USP)は平均値を使用することを推奨している。

試験においては、結果が得られるまでに、特定の回数の反復が行われる場合があることに留意されたい。例えば、HPLCの含量試験の結果は、同じ調製物から数回連続して行われた反復注入(通常2回、または3回)からのピーク応答を平均化することによって決定される。含量結果はピーク応答の平均値を用いて計算される。これは、1つの試験の1つの結果とみなされる。これは、ロット内のばらつきを調べるためにロット内の異なる部分を分析することや、同じ均質な試料を複数回完全分析することとは明確に異なる。単一の報告可能な結果を得るために反復を行うこと、および反復の具体的な回数は、QUによって承認された文書化された試験法に明記されるべきである。反復間のばらつきの許容範囲も試験法に明記されるべきである。反復測定において、予期せぬ変動が見られた場合には、§ 211.160(b)(4)で要求されるように是正措置を発動すべきである。反復間変動の許容範囲を満たさない場合、その試験結果は使用すべきでない。

場合によっては、試験法の一部として、含量などの一連の完全な試験(試験手順を省略せずに実行すること)が行われることがある。そのような試験法には、このような複数の含量の平均を1つの試験とみなし、1つの報告可能な結果を表すものとする旨を明記することが適切である。この場合、個々の含量結果間の許容変動の限界値は、既知の変動に基づくべきであり、また、試験法に規定すべきである。これらの限界値を満たさない含量結果のセットは使用すべきでない。

これらは、試験データの平均化の適切な用途であるが、OOS調査においては、OOSの結果をもたらした最初の試験で平均化が行われた場合にのみ、試験データの平均化を用いるべきである。

## b. Inappropriate uses 不適切な用途

平均化に頼ると、個々の試験結果間のばらつきが隠れてしまうという欠点がある。このため、通常、個々の試験結果はすべて個別の値として報告すべきである。個別の試験結果の平均値をとることが試験法によって適切に規定されている場合は、平均化して得られる単一の結果を最終の試験結果として報告してもよい。結果のばらつきを統計的に処理した値を報告することもある。例えば、剤形の含量均一性の試験においては、標準偏差(または相対標準偏差)を個々の単位用量の試験結果とともに報告する。

平均化はまた、バッチ内または試料内の異なる部分における変動を隠すこともある。例えば、粉体混合物の均一性または剤形の含量均一性の測定を行う場合、平均値を使用することは適切でない。このような場合、試験は製品内のばらつきを測定することを目的としており、個々の結果からそのような評価のための情報が得られる。

OOS 調査中に実施された追加試験の場合、調査のきっかけとなった最初の試験結果と OOS 調査中に得られた追加の再試験または再サンプリングの結果を平均することは、個々の結果間のばらつきを隠してしまうので適切ではない。結果の一部が OOS で、その他が規格範囲内である場合、そのようなデータの平均値に頼ることは特に誤解を招きかねない。医薬品や中間製品 (§ 211.22) の合否判定の責任を負う QI による評価および検討のために、試験室は個々の結果をすべて提供することが重要である。

例えば、規格が 90~110% である最終製品の含量試験で、最初の OOS 結果が 89% で、その後の再試験の結果が 90% と 91% であると、平均値は 90% になる。この平均値は規格に適合するが 14、追加試験の結果も当初の結果が OOS であることを確認する傾向にある。しかし、規格が同じである別な状況で、最初の OOS 結果が 80%、追加試験の結果が 85% と 105% となった場合も平均値は 90% となるが、事態はかなり異なってくる。これらの結果は最初の結果の OOS を確認するものではないが、大きな変動を示しているため、信頼性に欠ける可能性がある。いずれの例においても、製品品質の評価には、平均ではなく個々の結果を使用する必要がある。



## 2. Outlier Tests 外れ値検定

CGMP規則では、統計的に有効な品質管理基準に適切な合否判定レベルを記載することが求められている(§ 211.165(d))。まれに、バリデーションが行われた試験方法により得られた値の中に、他のものと著しく異なる値がある場合がある。そのような値は、統計的外れ値とみなされる。外れ値は、所定の試験方法からの逸脱に起因する場合もあれば、試料の変動に起因する場合もある。外れ値の理由が、試験対象の試料が持つ固有の変動性によるものではなく、試験手順の誤りであると推定してはいけない。

外れ値検定は、データの配列から極端なデータを識別するための統計的手順である。どのような場合に外れ値検定を使用する可能性があるかを事前に決定し、データ解釈に関する SOP に記載して、きちんと文書化しておく必要がある。そのSOP には、適用する外れ値検定とともに、事前に特定した関連のパラメータを明記すべきである。そのSOP には、その外れ値検定から統計的に有意な評価を得るために、少なくともどれだけの数の結果が必要であるかも明記すべきである。

高い変動性を有する生物学的定量法については、外れ値検定は統計的に極端な観測結果を識別するための適切な統計分析法となる。USPには、生物学的定量法の設計と分析(USP<111>)の概略を述べた章(general chapter)に外れ値検定についての記載がある。これらの場合、異常な観測値は計算から除外される。USPにはまた、「異常と思われる反応の恣意的な排除または保持は、偏り(バイアス)の深刻な原因となり得る。原因についての調査を行わずに、相対的な大きさのみに基づいて観測値を排除することは、慎重に使用すべき手順である」(USP <111>)と記載されている。

比較的ばらつきの小さいバリデーション済みの化学試験で、試験対象の試料が均質とみなせる場合(例えば、強度を決定するための剤形薬の複合体の含量試験)、外れ値検定は試験と再試験から得られるデータの統計的分析に過ぎない。極端な観測値の原因を特定するものではないので、疑わしき結果を無効とするために用いてはならない。ある結果があるデータ集合と比較してどの程度不一致であるかを理解する上で、外れ値検定が何らかの価値を持つ場合もあるが、外れ値検定は、調査の過程で、結果が平均値からどれだけ離れているかを判断するための情報提供の役割としてのみ(補助的に)使用することができる。



外れ値検定は、含有量の均一性、溶出性、放出速度の決定など、製品のばらつきが評価対象である場合には適用できない。このような目的に使用した場合、外れ値であると認識された値が、実際には不均一な製品の正確な結果である可能性がある。

OOS調査で実施される追加試験でこれらの方法を使用する場合、試験室は複数の結果を得ることになる。試験室がすべての検査結果を提供することは、QUが最終的な処分を決定する際の評価・検討のためにも重要である。さらに、委託試験所による調査16で推定可能な原因が特定されなかった場合には、試験成績書によって、すべての試験結果を顧客に報告すべきである。

## V. CONCLUDING THE INVESTIGATION 調査の終了

調査を終了するには、結果が評価され、バッチの品質判定が行われ、QUによる出荷判定が行われなければならない。関連のSOPに従った上で、この時点に到達すべきである。あるバッチが不合格となった場合、不良の原因を特定して是正措置を講じることができるようにするための追加試験の回数に制限はない。

### A. Interpretation of Investigation Results 調査結果の解釈

QUには調査結果の解釈を行う責任がある。OOSの結果が出たからと言って、必ずしも対象バッチに欠陥があるとして、不合格としなければならないわけではない。そのOOS結果について調査を行うべきであり、そのバッチを評価し、出荷または不合格に関する決定を下すために、再試験結果を含む調査結果を解釈すべきである(§ 211.165)。

調査により原因が明らかになり、疑わしい結果が無効となった場合、その結果をバッチまたはロットの品質評価に使用するべきではない。個別の試験結果の無効化は、OOS結果を引き起こしたと合理的に判断できる試験事象が観察され、文書化された場合にのみ行うことができる。

調査の結果、OOS結果がバッチ品質に影響を与える要因によって引き起こされたことが示された場合（すなわちOOS結果が確定した場合）、その結果をバッチやロットの品質を評価する際に使用すべきである。確定したOOS結果はバッチが確立された基準または規格に適合していないことを示すので、§ 211.165(f)に従ってバッチ不合格とし、適切な処分を行う必要がある。結論の出ない調査、つまり、調査を行っても

(1) OOS試験結果の原因が明らかにならず、

(2) OOS結果を確定できなかった場合、

そのOOS結果はバッチまたはロットの処分決定において十分に考慮されるべきである。

最初のケース(OOSが確定したケース)では、調査をOOS調査からバッチ不適合調査に切り替え、その不適合に関連する可能性のある他のバッチまたは製品に拡大しなければならない(§ 211.192)。

2番目のケース(結論が出ないケース)でも、QUが最終的にそのバッチを出荷することを決定する場合がある。例えば、次のようなシナリオでは、企業は製品の出荷を検討するかもしれない。

ある製品の含量値の許容範囲は、90.0～110.0%である。含量の最初の(OOS)結果は89.5%である。その後、元の検体から調製して再試験した結果は、99.0%、98.9%、99.0%、99.1%、98.8%、99.1%、99.0%である。網羅的な試験室調査(フェーズ1調査)では、ラボエラーがあったかどうかは明らかにならなかった。バッチの製造では、異常や異常なプロセス変動の兆候は見られない。製造プロセスと製品の履歴を確認すると、プロセスが堅牢であることがわかる。7回の再試験の合格結果はすべて適合でかつ既知のばらつきの範囲内に収まっている。工程内モニタリングの結果、および含有量均一性、溶出性などの試験によるバッチ結果は再試験の合格結果と一致していることを示している。徹底した調査の後、企業のQUは、最初の OOS の結果はバッチの真の品質を反映していなかったと結論づけるかもしれない。

このシナリオでは、最初の徹底的な試験室調査では、原因と考えられるものが発見されなかったことが注目される。しかしながら、その後の調査で、OOS結果の原因が製造工程とは無関係の要因であると結論づけられた場合は、試験室の逸脱を検出できなかったこの非典型的な事態に対処し、OOS結果につながった可能性のあるラボエラーの再発を防ぐため、調査に適切なフォローアップと精査を含めることが不可欠となる。

上記の例が示すように、最初のOOS結果が無効でないにもかかわらず、バッチを出荷するという決定は、OOS結果がバッチ品質を反映していないことが完全な調査で示された後にのみ行われるべきである。このような決定においては、QUは常に慎重すぎるほど慎重に対応すべきである。

## B. Cautions 注意事項

### 1. Averaging results from multiple sample preparations from the original sample

元の試料から調整された複数の試料からの結果の平均化

試験手順により一連の含量結果（単一の報告可能な結果を得ることを意図している）が要求され、個々の結果の一部がOOSで、一部が規格内であり、すべてがその試験法の既知の変動範囲内にある場合、合格結果が試料の真の値を表す可能性は、OOS結果よりも高いとは言えない。この理由から、企業は慎重を期して、これらの値の平均が規格範囲内であっても、OOS結果として扱うべきである。このアプローチは、USP の一般通知に概説されている、公定品に公定試験を適用するときには必ず公定規格に適合しなければならないという原則と一致する。したがって、公定試験を適用する場合は、その都度、規格を満たす結果が出ることを期待すべきである。

## 2. Averaging results from same final sample preparation

### 同じ最終試料調製物からの結果の平均化

平均化のセクション(IV.C.1.)で述べたように、試験法によって、ばらつきに対する適切な許容基準と、最終希釈試料液から結果を得るまでのあらかじめ定義された複製回数が規定される場合がある。例えば、HPLC試験法では、ばらつきの許容基準と、同じ試験バイアルからの複数の連続した複製注入によるピーク応答を平均化することで、単一の報告可能な結果を決定することの両方が規定されることがある。このような場合、ばらつきの許容基準が満たされていれば、個々の複製の結果それ自体は、報告可能な結果をOOSとする原因にはならないはずである。

### 3. Borderline results that are within specification

#### 規格内であるが境界線上にある結果

含量結果が低いが規格範囲内である場合にも、懸念が生じる。この結果の原因の一つは、バッチが適切に配合されなかったことと考えられる。バッチは、ラベル表示または設定された有効成分の量の 100 パーセントを下回らないように意図して配合しなければならない(§ 211.101(a))。これは、分析結果が規格を満たしている状況でもあるが、出荷可否の判定には注意を払う必要がある。

医薬品の品質を評価するために実施されるすべての分析試験と同様に、OOS試験結果に関するすべての記録を保存する必要がある。確立された規格及び基準への適合を保証するため、実施されたすべての試験から得られた完全なデータを記録として保存しなければならない(§ 211.194)。



## C. Field Alert Reports フィールドアラートレポート

新薬承認申請や簡易新薬承認申請の対象となっている製品について、規則では、市場に出回っているバッチで、申請書に確立された規格に適合しないものがある場合は、フィールドアラートレポート(FAR)を3営業日以内に提出することが求められている(21 CFR 314.81(b)(1)(ii) )。これらの製品のOOS試験結果は本規則に記載されている「欠陥に関する情報」の一種と考えられている。その出荷済みのバッチのOOS試験結果が無効であることが3日以内に判明しなければ、初期FARを提出しなければならず、OOSの調査が完了した時点で、フォローアップFARを提出する必要がある。

# 11. 代替試験方法使用時の注意事項

- 1) 製造段階の管理値との関係(OOT設定)
- 2) 経年での評価
- 3) 最近のPMDAによる代替試験に関する製品回収
- 4) 代替試験法の原則禁止
- 5) 試験方法の一変事項と軽微変更
- 6) 医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の  
整合性に係る点検後の手続きについて

# 1) 製造段階の管理値との関係(OOT設定)

承認方法/日局方試験法と代々試験との違いを知る

- 代替試験方法がUV吸収法で承認法が分離分析

⇒ 原薬は分離分析、製造工程で分解がないことを  
バリデーションしておく

- 代替試験のバリデーション済

⇒ そのバリデーションで $\beta$ の誤りがあるかも

つまり差があるとは言えない( $\alpha$ の誤り5%)

とのことで同等としたが実は差(1~2%)があった

⇒ 代替試験方法を使用する場合は、規格の範囲よりも内側に設定(OOT管理)をするのがよい

## 2) 経年での評価

代替試験方法を安定性試験で使用する場合

- ・代替試験方法が分解など承認試験よりも特異性がある
- ・承認規格を外れた場合は、承認法で評価する
- ・安全を期して、承認規格よりも内側にOOTを設定しておく
- ・代替試験方法で経年品についても、承認法との対比を実施しておく

### 3) 最近のPMDAによる代替試験に関する製品回収 販売名: ハイバブルバスタブレット **製品回収**

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
J647	2754個	平成28年10月11日
回収理由	平成28年10月18日回収開始	

有効成分の炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)の定量試験において、承認書に記載された試料採取量で試験を行っていないため。

危惧される具体的な健康被害

製造番号: J647については、製造記録から炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)は承認書規定通りに秤量並びに配合されていることを確認しており、重篤な健康被害を生じることはないと考えます。

⇒

こんな理由で製品回収を当局がさせる必要があるのでしょうか？  
やり過ぎだと思えます。

販売名：ダルテパリンNa静注5000単位／5mL「タイヨー」  
製品回収 平成28年12月19日

対象ロット	包装形態	出荷数量(箱)	出荷判定日
17ロット	30,000箱	2014年2月18日～	2016年12月16日

### 回収理由

本製品の原薬ダルテパリンナトリウムの受入試験(定量)について、適切な検証と変更管理を実施せず製造販売承認書に記載されている方法とは異なる試験方法(以下、[本試験法])で実施していたことがわかりました。

そのため、[本試験法]で受入試験を実施し、その原薬を用いて製造した製品については、製造販売承認書からの逸脱と判断し、市場に流通している使用期限内の全ロットを自主回収することといたしました。

⇒

代替試験方法のバリデーションと承認法との比較、並びにGMP管理に不備があったと思われる。

販売名:(1)ホーリット錠20mg (2)ホーリット錠40mg 製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
8ロット	約3万箱	2018年3月15日 ~ 2022年1月28日

回収理由 2022/02/01

本製品の出荷時の試験(定量法)が承認書と異なる方法で実施されていたことが判明したため、使用期限内の全ロットを自主回収することといたしました。

⇒

それにしても代替法での製品回収が頻発しています。

販売名： (1)天好 (2)ネオグルクロンサンDX 製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

(1)天好

4ロット 約1200 2018年 8月22日～2021年11月5日

(2)ネオグルクロンサンDX

2ロット 約10万 2019年 3月29日～2021年11月 4日

回収理由 2021/11/16

当該製品の原薬の受け入れ試験について、承認書に記載された規格で実施していなかったことが判明したため、使用期限内の全ロットを自主回収いたします。

⇒

また受入れ試験が承認書通りに行われていないため回収です。



販売名：レボノルゲストレル錠1.5mg「F」

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期  
28錠 2019年03月 ~ 2021年08月

回収理由 2021/8/30

承認書に定められた方法とは異なる方法にて純度試験を行っていたことが判明したため、当該ロットを自主回収することにいたしました。

危惧される具体的な健康被害

承認書に定められた方法にて純度試験を実施したところ、全てのロットについて承認規格に適合する結果が得られたことから、品質、有効性及び安全性に影響はなく、重篤な健康被害が発生する恐れはないと考えております。また、現在までに本件に関連したと考えられる健康被害の報告は受けておりません。

⇒品質は全く問題ありません。こんなことで回収させる意味はあるのでしょうか？ まだモデルナ製ワクチンの方が異物問題抱えています。

販売名：(1)ナファレリン点鼻液0.2%「F」

(2)ナファレリール点鼻液0.2%（旧販売名）

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

(1)ナファレリン点鼻液0.2%「F」 15 約7万箱 2020年2月～2021年8月

(2)ナファレリール点鼻液0.2%（旧販売名） 13 約6万箱 2019年12月～2020年3月

回収理由 2021/8/23

承認書に定められた含量規格を下回る標準物質を用いて原薬及び製品の定量試験を行っていたことが判明したため、市場にある使用期限内の全ての製品について、自主回収することにいたしました。

⇒

下回る標準物質だと、値は高くなりますが、その結果はどうだったのでしょうか？

販売名:(1)プロクトセディル坐薬 (2)プロクトセディル軟膏 製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

110 多数 出荷時期:2019年2月22日～2020年10月8日

回収理由 2019/09/26

プロクトセディル坐薬ならびにプロクトセディル軟膏について、出荷判定試験の一部が定められた手順どおりに実施されていないことが判明したため、当該品の自主回収を行うことといたします。

⇒

承認書通りで行えば問題ないと思われるのですが、なぜ回収が必要なののでしょうか？

販売名：アンプリット錠10mg 製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
3	約18,000個	2021年2月1日～2022年1月20日

回収理由 2022/01/28

製品出含量試験において製造販売承認書と異なる方法で試験を実施していた荷試験のうち、ことが判明したため、対象のロットを自主回収することと致しました。

⇒

大手製薬企業でもまだこのようなことがあるようです。

販売名:(1)アウトC液(2)アウトCゼリー(3)エルゾンE軟膏(4)カユミックアルファA軟膏  
(5)カンパナス クリーム(6)カンパナス液(7)ギルメサゾンα (8)クールタームC (9)  
シークイン(10)新アウト軟膏 (11)新ヒフエース (12)デートニンUFクリーム(13)ニ  
ッポーデルマP軟膏(14)ハーバーSSクリーム(15)ハーバーSS軟膏(16)ヒフメタUFク  
リーム(17)プレゾαクリーム(18)プレゾα軟膏(19)ペルミナースUF(20)ミナゼリー(21)ヨ  
ノールA軟膏(22)ワントップゲル (23)ワンメインA **製品回収**

**対象ロット**      **数量及**      **出荷時期**

多数                      多数                      使用期限の残っている製品全てor一部

**回収理由** 2022年03月16日

(1)～(4)、(7)～(8)及び、(10)～(23)の製品について**出荷試験の一部で承認書に記載の試験方法と異なる方法で試験を実施していた**ことが判明したため、使用期限内の全ロットについて自主回収することとしました。

(5)～(6)及び(9)の製品について出荷試験の一部で承認書に記載の試験方法と異なる方法で試験を実施していたことが判明したため、使用期限内の一部ロットについて自主回収することとしました。

## 4) 代替試験法の原則禁止

### 代替試験法に係る日薬連品質委員会(改正GMP省令)

日薬連 薬制委員会 副委員長各位 June 20, 2021

下記の如くの、依頼連絡が、品質委員会の副委員長に出されております。 ※正式な、日薬連からの各団体宛の依頼ではなく、**予告的な案内との事**。 急遽、薬制委員長も呼ばれ、監視指導麻薬対策課との打ち合わせに参加しております。

まだ、監視指導麻薬対策課のアクションが最終的には、決まっていないと認識しておりますが、品質委員会の調査(一部の団体での調査)では、代替試験法の利用に関し、**一斉点検の整合性確認時の記載整備及び その後の変更管理が完了していない企業が存在するとの結果を得ておられ、こうした、事前の情報共有がなされました。**

品質委員長より、薬制委員長に、各団体で、混乱の無い様、念のため、薬制委員会の副委員長への情報共有を依頼されましたので、情報共有を申し上げます。

※基本的には、品質委員会ルートでのご案内が良いと考えております。

# 代替試験法について

## 現状

日局等の公定書以外の試験法では、5年ほど前の齧齧点検で「恒常的」な代替試験法はすべて解消し、その後も恒常的な代替試験法は実施していない。その一方で、恒常的ではなく、一時的に代替試験を用いるケースがありうる。例えば、一変申請が間に合わないためや試薬の調達が間に合わない等、それまでの期間に「バリデーション済みの申請中の試験法」を用いる等の対応が想定される。

なお、代替法(第2法)で日常の試験を実施して、承認書等に記載された正規な試験法(第1法)で年に数回試験することは、齧齧点検後に解消され、多くの場合は代替試験法の問題は解消されている状況になっていると認識している。

# 省令の改正

4月28日 厚生労働省令第90号として発令された改正GMP省令の第三条の二として承認事項の遵守という項が追記され、以下のように承認事項に従い製造されることが明文化されている。この「製造」という言葉には規格や試験の実施も含まれると解釈されている。

## 第3条

### (承認事項の遵守)

第3条の2法第14条第1項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第14条第1項若しくは同条第15項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。)又は法第19条の2第1項の承認を受けた事項(以下「承認事項」という。)に従って製造しなければならない。ただし、法第14条第15項の軽微な変更を行う場合においては、同条第16項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。)の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。



また、関連する公布通知(令和3年4月28日 薬生監麻発0428第2号 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について)の第3条の2(承認事項の遵守)関係においても、以下のように同様の承認事項に従って製造することが明記されている。ここから、代替試験法の実施は、承認事項からの逸脱ということになる。

•(2)上記の承認を受けた医薬品又は医薬部外品に係る製品は、その承認事項に従って製造することを要するものであること。なお、承認事項のうち、製品の成分若しくは分量(成分が不明なものにあっては、本質又は製造方法)又は性状若しくは品質が異なる場合には、法第56条(医薬部外品について、法第60条において準用する場合を含む。)の規定に違反することになりうるものであること。

以前に発出された医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集(Q&A)(その3)以下のQ1には、公定書の試験法についてはより精度が高い試験法である根拠を示せば代替試験法と用いることができる旨示されている。

•Q1: 医薬品等の品質等に係る基準(日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等)に定める試験方法を、各基準の通則を踏まえた代替試験法で実施している場合は、どのようにすればよいか。

•A1: 承認書に医薬品医療機器法第41条及び第42条に基づく基準(日本薬局方、放射性医薬品基準及び生物学的製剤基準等)によるとされている品目又は事項については、各基準の通則において、「(各基準に)規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)がある場合は、その方法を用いることができる。」旨の規定があることから、当該通則を満たす代替試験法については承認書と「相違なし」となる。求めに応じ、代替試験法として妥当であることが説明できる資料を社内で準備しておくこと。

一方、上記以外の試験法を恒常的に使用することについては、以下のように承認書の見直しが求められており、代替試験法としては認められないことが示されている。

•Q2: 本QA1.以外について、規格及び試験方法において規定する試験法に代わりうる方法で、それが規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)があることを確認した上で、恒常的にGMP上、適切に管理を行ってきたという実態に係る相違については、どのようにすればよいか

•A2:「相違あり」として報告し、この機会に、承認書と製造実態を合わせるように、試験方法の記載について見直しを図ること。

承認書の変更の手続きを行う場合にあっては、規定の方法以上の真度(正確さ)及び精度(精密さ)があることを確認した試験方法へ変更する場合は記載整備届出とし、それ以外の場合には一変申請を行うこと。なお、一変申請にあたっては、規格及び試験方法に関する資料を添付又は求めに応じ提出できるよう準備すること。

承認書にあわせるように実態を変更する場合は、承認書変更に係る手続きは必要ないが、承認書に記載されている試験方法に関するバリデーシヨンの記録が保存されていることを確認すること。

# お願い

本年8月1日の改正GMP省令の施行に向けて、今一度以下の対応をお願いいたします。

- 代替試験法の実施について、各製造所に確認してください
- 代替試験法が実施されていた場合、速やかに承認書記載の試験法を実施する又は必要な薬事手続きを行ってください
- 個別の事情がある場合は、当局に相談してください

## 今後の対応

監麻課は代替試験法を認めない方向であったが、

(公定書に記載の方法は認める意向)

試験方法の軽微と一変申請の区分できるとの通知を出すにとどめている。

**日局の通則** との齟齬については考慮している。

「14 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。」

⇒2022年GMP事例集はまさにこの通り

代替法は規定の方法以上の真度 & 精度が必要！

## GMP7-26(その他) 2022年GMP事例集

[問]GMP省令第7条の医薬品製品標準書の記載事項としての改正省令公布通知第3の10(3)①ア及びイの(イ)の公定書又は規格集の試験検査法に代わる試験方法の根拠について留意する点は何か。

[答]日本薬局方の通則の規定を参考として、真度、精度、特異性、範囲等についての根拠を、目的に応じて確認する必要がある。例えば、特異性が同一の場合には、平均値に差がなく、標準偏差が同等又はより小さいことを確認する必要がある。

なお、製品の品質に疑義が生じた場合は、合否の判断は、製造販売承認(届出)書に参照している公定書又は規格集に規定の試験方法をもって行われた結果によることを、品質保証に係る業務を担当する組織が確認し、手順書等にあらかじめ明記しておくこと。



- ・試験の齟齬とは一字一句同じであることが前提
  - ・秤取量変更/希釈方法変更も齟齬と指摘される
  - ・ただし(1→10000)は実際不可能なので、  
(1→100)→(1→100)は問題ない。  
ただ、変更管理で問題ないことを説明する。  
3ロットのデータがあれば完璧だが、器具の誤差から  
考察しておくだけでも問題ないと思われる。
  - ・有害試薬の使用に関しては、品質より試験者の安全性  
が優先されるので代替試験法のバリデーション等を行  
い、一変申請を行う。
- ⇒当局はGMP不備のある代替試験法は積極的に製品  
回収をしているように感じる。

# 対策

- 1) 公定書/承認書に戻せるものは戻す
- 2) 戻せない試験については、理由を確認する

(1) 試験ができない

(2) 有害試薬

⇒

(1) 試験のバリデーション

(2) GMP変更管理

(3) 製品標準書などドキュメント管理

(4) 県に相談する

相談するときには、今の方法が問題ないことが説明できていることが望ましい。

## 5) 試験方法の一変事項と軽微変更

医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について 薬生薬審発0730第6号令和3年7月30日

<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210802I0040.pdf>

### 1 変更管理に係る薬事手続きの考え方

規格及び試験方法欄に記載された事項の変更は、全て適切な変更管理が求められるものであり、一部変更承認申請、医薬品医療機器等法第14条の7の2に規定する変更計画に従った変更の届出あるいは軽微変更届出の対象である。一部変更承認申請対象とされる事項及び変更計画に従った変更事項以外の変更については、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがない場合には、軽微変更届出の対象とする。また、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあるものについては、従来どおり一部変更承認申請の対象、又は変更計画に従った変更の届出の対象である。

なお、品質管理に係る試験の試験条件等の変更は、製品品質の低下を検出できなくなる恐れがある等、品質に影響する。規格及び試験方法欄の記載事項の変更については、一部変更承認申請、変更計画に従った変更の届出又は軽微変更届出のいずれの変更においても分析法バリデーション等の分析性能評価、変更管理等が適切に行われていることが前提であること。

2 製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法  
令和3年8月1日以降に承認申請（一部変更承認申請を含む。）する品目の製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法は、従前の例によるほか、以下の通りとする。

（1）承認申請書の規格及び試験方法欄の記載にあたっては、あらかじめ変更時における一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。

(2) 規格及び試験方法欄のうち試験方法については、当該変更が分析性能に影響を及ぼさないと判断できる場合に限り、軽微変更届出対象事項として“ ”(軽微変更届出対象事項であることを示す記号)内に記載すること。なお、当面の間は、別途示す範囲を対象とすることとし、その他の事例については今後も議論し提示する予定である。

### 3 承認申請上の取扱い

(1) 規格及び試験方法欄に軽微変更届出対象事項を提案する場合には、製造販売承認申

請又は一部変更承認申請により審査を受けること。

(2) 軽微変更届出対象事項とされている箇所については、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」(平成23年1月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)別添「CTDにおける標準的なフォーマットについて」の2.品質に関する記載方法に規定する、「承認申請書上の製造方法欄における目標値/設定値等に関する一覧表」を参考に、承認申請書上の記載、製造所(試験室)において使用される試験手順書等の規定、立証された許容範囲、及び承認申請書上での設定理由・根拠を一覧表の形で示すこと。

(3) 軽微変更届出対象事項であっても、変更の際には、当該変更が分析性能に影響しないことを示す合理的な根拠(試験法開発時の検討結果、変更後の分析性能の同等性確認、分析法バリデーション等)が必要であり、当局の求めに応じて資料を提出できるよう適切に保管しておくこと。

(4) 軽微変更届出にあたっては、一部変更承認申請の場合と同様、変更内容を明らかにするための新旧対照表を参考資料として添付した上で、申請者は適切な分析法バリデーション等の分析性能評価、変更管理を実施した旨の宣誓書を提出すること。

## 医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑 応答集(Q&A)(その2)について

事務連絡 令和3年7月30日 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

# 医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る 記載及びその変更等について 薬生薬審発0730第6号令和3年7月30日

## 1 変更管理に係る薬事手続きの考え方

規格及び試験方法欄に記載された事項の変更は、全て適切な変更管理が求められるものであり、一部変更承認申請、医薬品医療機器等法第14条の7の2に規定する変更計画に従った変更の届出あるいは軽微変更届出の対象である。一部変更承認申請対象とされる事項及び変更計画に従った変更事項以外の変更については、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがない場合には、軽微変更届出の対象とする。また、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあるものについては、従来どおり一部変更承認申請の対象、又は変更計画に従った変更の届出の対象である

# 医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について 薬生薬審発0730第6号令和3年7月30日

## 1 変更管理に係る薬事手続きの考え方

規格及び試験方法欄に記載された事項の変更は、全て適切な変更管理が求められるものであり、一部変更承認申請、医薬品医療機器等法第14条の7の2に規定する変更計画に従った変更の届出あるいは軽微変更届出の対象である。一部変更承認申請対象とされる事項及び変更計画に従った変更事項以外の変更については、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがない場合には、軽微変更届出の対象とする。また、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあるものについては、従来どおり一部変更承認申請の対象、又は変更計画に従った変更の届出の対象である



医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について 薬生薬審発0730第6号令和3年7月30日

なお、品質管理に係る試験の試験条件等の変更は、製品品質の低下を検出できなくなる恐れ

がある等、品質に影響しうる。規格及び試験方法欄の記載事項の変更については、一部変更承

認申請、変更計画に従った変更の届出又は軽微変更届出のいずれの変更においても分析法バ

リデーション等の分析性能評価、変更管理等が適切に行われていることが前提であること。

2 製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法  
令和3年8月1日以降に承認申請（一部変更承認申請を含む。）する品目の製造販売承認申請書の規格及び試験方法欄の記載方法は、従前の例によるほか、以下の通りとする。

（1）承認申請書の規格及び試験方法欄の記載にあたっては、あらかじめ変更時における一部変更承認申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項とを申請者自らが区別し、設定しておくこと。

（2）規格及び試験方法欄のうち試験方法については、当該変更が分析性能に影響を及ぼさないと判断できる場合に限り、軽微変更届出対象事項として“ ”（軽微変更届出対象事項であることを示す記号）内に記載すること。なお、当面の間は、別途示す範囲を対象とすることとし、その他の事例については今後も議論し提示する予定である。

### 3 承認申請上の取扱い

(1) 規格及び試験方法欄に軽微変更届出対象事項を提案する場合には、製造販売承認申請又は一部変更承認申請により審査を受けること。

(2) 軽微変更届出対象事項とされている箇所については、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」(平成23年1月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)別添「CTDにおける標準的なフォーマットについて」の2. 品質に関する記載方法に規定する、「承認申請書上の製造方法欄における目標値/設定値等に関する一覧表」を参考に、承認申請書上の記載、製造所(試験室)において使用される試験手順書等の規定、立証された許容範囲、及び承認申請書上での設定理由・根拠を一覧表の形で示すこと。

(3) 軽微変更届出対象事項であっても、変更の際には、当該変更が分析性能に影響しないことを示す合理的な根拠（試験法開発時の検討結果、変更後の分析性能の同等性確認、分析法バリデーション等）が必要であり、当局の求めに応じて資料を提出できるよう適切に保管しておくこと。

(4) 軽微変更届出にあたっては、一部変更承認申請の場合と同様、変更内容を明らかにするための新旧対照表を参考資料として添付した上で、申請者は適切な分析法バリデーション等の分析性能評価、変更管理を実施した旨の宣誓書を提出すること。

医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)(その2)について事務連絡令和3年7月30日

「医薬品等の規格及び試験方法に係る変更等に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年7月26日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

## Q2 (錠剤個数)

規格及び試験方法欄に記載された試験方法の一部である錠剤の定量法において、錠剤の採取個数を変更する場合、軽微変更届出事項としてよいか。

## A2

以下の全ての条件を満たす場合、軽微変更届出事項として差し支えない。

- ・ 製剤の定量法であること。
- ・ 減数した場合であっても、試験に用いる測定サンプルが製造ロットを代表するものであることが保証できること。
- ・ 消費者危険がバリデーション時と比較して低下しないこと(例えば、製造と試験法のばらつきや分布の理解に基づき、サンプリング数から消費者危険を算出し、変更前後で変わらないと説明できるなど)

### Q3 (システム適合性)

規格及び試験方法欄に記載された試験方法の一部であるシステム適合性について、軽微変更届出事項とできる項目はあるか。

#### A3

システム適合性の変更は、一部変更承認申請が必要である。ただし、現時点において、以下の全ての条件を満たす場合、システム再現性の繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)は軽微変更届出事項とすることは差し支えない

- ・ 製剤の定量法であること。
- ・ 分析方法が液体クロマトグラフィーであること。
- ・ システムの再現性について、繰り返し注入の回数の変更に伴い、許容限度値(RSD)を変更する目的であること(※)。
- ・ 第十八改正日本薬局方参考情報 G1.理化学試験関連、システム適合性の2.1.2 の表に示された繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)の組合せで承認を受け、かつ、同表の上下の組合せへの変更であること(※)。

(※) 例えば、システムの再現性の繰り返し注入の回数及び許容限度値(RSD)を「6回、1.0%以下」で承認を得て、繰り返し注入の回数を「5回」に変更しようとするに伴い、許容限度値(RSD)を「0.88%以下」に変更するケース。

### Q3 (システム適合性)

規格及び試験方法欄に記載された試験方法の一部であるシステム適合性について、軽微変更届出事項とできる項目はあるか。

#### A3

システム適合性の変更は、一部変更承認申請が必要である。ただし、現時点において、以下の全ての条件を満たす場合、システム再現性の繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)は軽微変更届出事項とすることは差し支えない

- ・ 製剤の定量法であること。
- ・ 分析方法が液体クロマトグラフィーであること。
- ・ システムの再現性について、繰り返し注入の回数の変更に伴い、許容限度値(RSD)を変更する目的であること(※)。
- ・ 第十八改正日本薬局方参考情報 G1.理化学試験関連、システム適合性の2.1.2 の表に示された繰り返し注入の回数と許容限度値(RSD)の組合せで承認を受け、かつ、同表の上下の組合せへの変更であること(※)。

(※) 例えば、システムの再現性の繰り返し注入の回数及び許容限度値(RSD)を「6回、1.0%以下」で承認を得て、繰り返し注入の回数を「5回」に変更しようとするに伴い、許容限度値(RSD)を「0.88%以下」に変更するケース。



6) 医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る  
点検後の手続きについて 薬生薬審発0401第17号令和4年4月1日  
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T220405I0030.pdf>

今般、日本ジェネリック製薬協会において、医療用後発医薬品における不適正な事案の再発防止に向けた取組みの一環として、当協会会員の医薬品製造販売業者に対して、医療用医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検(以下、「自主点検」という)が行われ、その結果が公表されたところです。**当該自主点検の結果、承認書と製造実態に相違が認められた製品については、別添写しのと通りの対応とすることを日本ジェネリック製薬協会会長あて通知しております。**貴管内の医療用医薬品製造販売業者及び製造業者に対し、この取組みについて周知いただくとともに、必要に応じ各社が自主点検を実施した結果、相違が認められた場合は、厚生労働省または医薬品医療機器総合機構への相談等についてご指導のほどよろしく願いいたします。なお、当該通知における整備届書の提出による対応は認められないので、ご留意願います。 下記のURS [https://www.jga.gr.jp/news/220322\\_004694.html](https://www.jga.gr.jp/news/220322_004694.html)

記者説明会YouTubeライブ配信のご案内「ジェネリック医薬品の信頼回復に向けた取組み ～令和3年度の総括と令和4年度の方針～」

# 1 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請の対象の場合

(1) 自主点検の結果、承認書と製造実態との相違が認められた製品のうち、当該製品の承認を有する医薬品製造販売業者が、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」(昭和 36 年厚生省令第1号。以下「省令」という。)第 47 条各号の趣旨に照らして、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあると判断したものについては、法第 14 条第 15 項に基づき、速やかに医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこと。

(2) 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書の作成にあたっては、備考欄に優先審査コード「19122」を記載すること。なお、以下のウェブページからダウンロードできる電子申請ソフトでは、申請様式E11 の「備考2」のタブで、優先審査入力から「上記以外の通知に基づくもの」を選択し、「優先審査通知番号」欄を選択し、「優先審査通知番号」欄に「122」を記載すること。

ホームページアドレス：<https://web.fd-shinsei.go.jp/download/index.html>

(3) 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書の右肩に「点」(「点」に○(マル)を付ける)の表示を朱書きの上、以下の2点を添付すること。

- ・相違の内容、発生時期が分かる資料
- ・変更に係る試験成績(申請までに試験が行われていた場合に限る)

## 2 軽微変更届出の対象の場合

(1) 自主点検の結果、承認書と製造実態との相違が認められた製品のうち、当該製品の承認を有する医薬品製造販売業者が、1(1)で示した**医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を要する事項が無いと判断したものについては、当該製品の承認ごとに記載整備をするための届書(以下「整備届書」という。)を速やかに提出すること。**

(2) 整備届書に用いる様式は、省令様式第24(医薬品製造販売承認事項軽微変更届書)を用いることとする。作成にあたっては、「変更内容」の「事項」欄に、「整備届」を記載するとともに、備考欄に優先審査コード「19122」を記載すること。なお、1(2)のウェブページからダウンロードした電子申請ソフトでは、申請様式E21の「変更内容」のタブ中の「変更後」「備考2」のタブで、優先審査入力から「上記以外の通知に基づくもの」を選択し、「優先審査通知番号」欄に「122」を記載すること。

(3) 整備届書の右肩に「点」(「点」に○(マル)を付ける)の表示を朱書きすること。ただし「届出等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和4年2月16日付け薬生薬審発 0216第3号・薬生機審発 0216 第3号・薬生安発 0216 第1号・薬生安発 0216 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医療機器審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知)に基づきオンライン提出する場合は不要とする。

(4) 誤記載の場合は、初めて承認書に記載した時期及び誤記載が生じた時点の前後で製造実態に変更がないことを示す資料について求めに応じて提出できるように準備しておくこと。

(5) 現在、承認事項の変更について独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)と対面助言等を受けている、あるいは受ける予定となっている品目については、本通知に基づき整備届書を提出した場合であっても、その後の対面助言の結果に従い、必要な手続きを行うこと

(6) 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請中又は共同開発品目が製造販売承認申請中である製品について、本自主点検により整備届書を提出した際は、提出した旨を機構の審査担当者に遅滞なく連絡すること

### 3 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請又は記載整備届出書の提出方法

本通知に基づく医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書又は整備届書の提出は、オンライン提出又は郵送（信書便による送付を含む。）にて行うこと。また、郵送の際には、封筒の表に「点検結果に基づく申請（届出）」と朱書きすること。

### 4 点検結果の確認

本通知に基づく承認事項変更箇所は、承認書において後日確認が容易になるよう、下線を付しておくこと。

### 5 その他

#### (1) 適用範囲

本取扱いは、今回の日本ジェネリック製薬協会による自主点検の結果明らかとなった事項のみを対象とする。

#### (2) 提出期限

本通知に基づく申請又は届出は、対応が確定した品目から遅滞なく行うこと。

## 12. 日本薬局方改定時の対応

- 1) JP変更時の承認書の手当
- 2) 公定書の代替試験法
- 3) 処方成分の出典の確認
- 4) 添加剤に局方品がある場合の対応

# 1) JP変更時の承認書の手当

- ・日本薬局方の変更(施行後1年半までに対応する)  
1年半の間に、卸から在庫するものは新規薬局方  
対応済み(例;医薬品バルク販売の表記が旧のま  
まで新規に対応していないと在庫(販売)できない)

- ・表示が変わる場合

日本薬局方新規収載

箱/添付文書に日本薬局方表記

日本抗生物質医薬品基準

⇒日本薬局方外医薬品規格

(日抗基削除漏れ 数社の20数品が製品回収)

## 2) 新規収載申請時の注意点

- ・ 施行後1年半の猶予期間は、在庫調整の期間  
JP18局; 2021年6月施行  
2023年1月以降の販売品は対策済み
- ・ 日局に収載されると、個装箱、添付文書などに、  
日局収載品と記載しなければならない。  
⇒表示が変更になる

過去に日抗規が日局に移った時、表示が変わった。  
数社が猶予期間後に製品回収に



### 3) 公定書の代替試験法

日本薬局方等公定書収載の試験方法、及び国際調和により同意を得ている試験方法は、バリデートされたものとみなす

#### 1. 試験検査についての一般的な留意事項

(1) 試験検査の手順は文書化され、品質部門の承認を受けていること。

(2) 試験方法が公定書に収載されていない場合、分析法のバリデーションが実施されていること。

代替試験方法のバリデーションを行い、公定書の試験方法と目的とする測定において科学的、データの的に問題ないことを確認する。

変更管理により、代替試験方法として製品標準書にファイルし、公定書の代替法として行う。

## 4) 処方成分の出典の確認

### 添加剤の出典

日本薬局方、局外規、添加剤、別紙規格など

日本薬局方などに収載され、規格項目や規格値が変更になる場合があるので確認する

製造所の担当者だけに任せていると漏れが生じる場合がある。

製造所として、Plan-Do-Check-ActionのCheckを行う仕組みを盛り込む

## 5) 添加剤に局方品がある場合の対応

同じ添加剤に日局品があり、食品添加物があり、化学品がある場合がある。

出典が日局になっていて、日局品でない場合は、日局で試験を行い、日局品として使用している。

当局が査察で、日局品があるものについては、日局品を購入するようにしている。

⇒

出来れば日局品の購入に切り替える。

# パンドラの箱

海外製造所の添加剤は、JP/薬添規の保証はされているか？ 注射剤では水は注射用用水に適合しているか？

- ・毎ロット確認
- ・バリデーションでの省略

⇒PMDAの指摘事項で出てきている。  
さらに広がる可能性が大きい

販売名:(1)ネオペリドール注50  
(2)ネオペリドール注100

製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
1)ネオペリドール注50	A0003 1,997	平成30年3月27日～平成30年6月22日
2)ネオペリドール注100	A0003 1,997	平成30年3月29日～平成30年7月9日

回収理由 平成30年10月11日

承認規格である日本薬局方外医薬品規格ではなく、欧州薬局方に基づく試験が実施され、原薬の出荷が行われていることが判明したため、前述の製造番号の製品を対象に回収を実施することと致しました。

⇒

とうとうPMDAは原薬の海外製造所での出荷試験にまで承認規格でないと言われ、これはパンドラの箱を開けたようなものです。

対比データを取っていればそれまでOKだったのですが・・・。

# 13. FDA査察によるWarning Letter/ データインテグリティ 1)FDAの査察

1)FDAの査察

2)Warning Letter

3)欧米のデータインテグリティガイドライン紹介

- ・PIC/SDIガイダンス
- ・FDAガイダンス

# 1) FDAの査察

## 準備と当日の体制

### 準備;

- GMPLレベルをcGMPまで高めておく
  - cGMPの関係者の理解
    - cGMP冊子を作成し配布/研修
- 模擬査察演習
  - 本番の役割を定めて練習を積み重ねる
- 海外のコンサルティングによる査察
  - 査察対応の練習 + 問題点の洗い出し

# 1) FDAの査察

- 過去の逸脱/OOS/苦情
  - 過去の逸脱等を検証し、対応が十分か確認
  - 不十分であれば、追加の研修あるいは根拠に基づいた説明文書作成
- 前回の査察時の対応の再確認と説明資料用意
- 査察のシュミレーション作成
  - 査察の始まりから終わりまで
  - 担当者の役割明文化



# 1) FDAの査察

## 準備と当日の体制

### 前日；

- 空港への迎え/ホテルまで案内

### 当日；

- 工場への案内
- 査察ルーム & 支援ルーム（書類、人が待機）
- 該当品目の設計に関する質問に備え、  
開発者も連絡が付く場所に待機

# 1) FDAの査察

当日;

- 工場長挨拶から始まる
- 対応者 + 記録者
- 通訳を付けると考える時間が確保できるメリットも
- 尋ねられたこと以外は答えない
- 求められた資料以外は見せない

**トリプトファン(0.01%の不純物により健康被害)**

当局面談時に参考に持って行った資料を見られた

- Plant tourでは一人にさせない
- 疑問点があれば明確にする

# 1) FDAの査察

当日；

- Daily Rap Up があれば、そこで疑問点は明確に不備と査察官が判断しているものは、その日の夜の間に対応を行い、翌日に改善を示す。Rap Up が最終日だけの場合もあり、その時は、それまでの質問のやり取りから予測する。

ケース；

”逸脱/OOS ゼロへ“のポスター

逸脱/OOSは報告だから、報告削減を目標すべきでない

# 1) FDAの査察

## システム査察

FDAの査察はシステム査察になり、  
米国向けだけの製品ではなく、その製造所で  
製造している全ての製品が対象

・苦情      ・逸脱 は全てのログの英訳を用意  
そこから質問される。

## 日本向け製品での慢性的な苦情を指摘

- ・糖衣錠の欠け
- ・糖衣錠の薬袋中での湿度の影響で変色

# 1) FDAの査察

## ラップアップミーティングでの対応

- ・査察官はメモを残してくれる。
- ・メモの疑問点は明確にする。
- ・誤解があると思われたら説明する。
- ・答えてくれない場合もあるが、査察を終えて、どのような印象だったかを尋ねる。
- ・夕食の機会が取れるならそこで尋ねる。
- ・査察官が適合を判断するのではないが、査察官の上司へのレポートに左右される。

# 1) FDAの査察

## フォーム483への対応

- ・メモからのままの項目もあれば、削除されてる場合もある。
- ・メモの段階で改善対応案を考え、実施できるものは実施する。
- ・フォーム483の回答案を作成する。  
基本は実施するが、どのレベルの対策を行うかが迷う。  
査察官が納得でき、負荷が大きくないレベルとは

# 1) FDAの査察

フォーム483への回答が不十分な場合

⇒Warning Letterが出される

⇒十分な回答が得られない場合、米国への製品の輸入が止められる。

富田製薬

JAN 14 2008 にWarning Letter受理

- ・30日以内に回答
- ・それまでリストに上がっている製品を承認しない
- ・再査察(改善が終了後)

## 1) FDAの査察 <http://www.it-asso.com/gxp/fda-inspection.html>

FDAが施設の査察を行った結果は「EIR」(Establishment Inspection Report: 施設査察報告書)で報告されます。そして指摘事項は「Form 483」(観察指摘)に記載され、企業側に提出されます。

「Form 483」を受け取った企業は、指摘事項に対する回答をFDAへ提出します。

「Form 483」に対する企業側の対応が不十分である場合、FDAは Warning Letter (警告書) を企業へ送付します。

Warning Letterは全数公開されており、FDAのWEBサイトで閲覧・検索を行うことができます。

「EIR」および「Form 483」は要求により開示されますが、開示要求の多い「Form 483」はFDAのWEBサイトに掲載されています。



## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.it-asso.com/gxp/fda-inspection.html>

### ■ part 11とScope and Application

FDAは1997年8月に21 CFR Part 11 “Electronic Records; Electronic Signatures” を発出し、電子記録および電子署名に対する規則を定めました。その後、Part 11対応に関する混乱が当局および企業側に見られたため、FDAは2003年9月に”Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures ? Scope and Application”を発出しました。このガイダンス「Scope and Application」のポイントは以下の通りです。

Part 11適用範囲を限定

Part 11の1部の要件を執行裁量

電子記録/電子署名に関する指摘は、Part 11ではなく、GLP、GCP、GMPなどのGxP規則、もしくは連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)などの法律に基づき行う

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.it-asso.com/gxp/fda-inspection.html>

### ■ Scope and Application以降のFDAの指摘

ガイダンス「Scope and Application」が発出された2003年9月以降に発行された Warning Letterにおいて、以下のような観点でコンピュータに係わる警告が60件以上行われています。

- ・アクセス管理（セキュリティ）
- ・監査証跡
- ・バックアップ
- ・電子記録の完全性
- ・バリデーション

MS-Excelなどの表計算ソフトのバリデーションに関する指摘が6件あります。

これらの指摘はFDA固有のものではなく、我が国のERES指針対応にも通じる所があります。同様の問題がないか自己点検されることをお奨めします。

# データインテグリティからの注意事項と FDAの指摘事項

Warning Letter <http://www.it-asso.com/gxp/fda-inspection.html>

## ■ Scope and Application以降のFDAの指摘

ガイダンス「Scope and Application」が発出された2003年9月以降に発行された Warning Letterにおいて、以下のような観点でコンピュータに係わる警告が60件以上行われています。

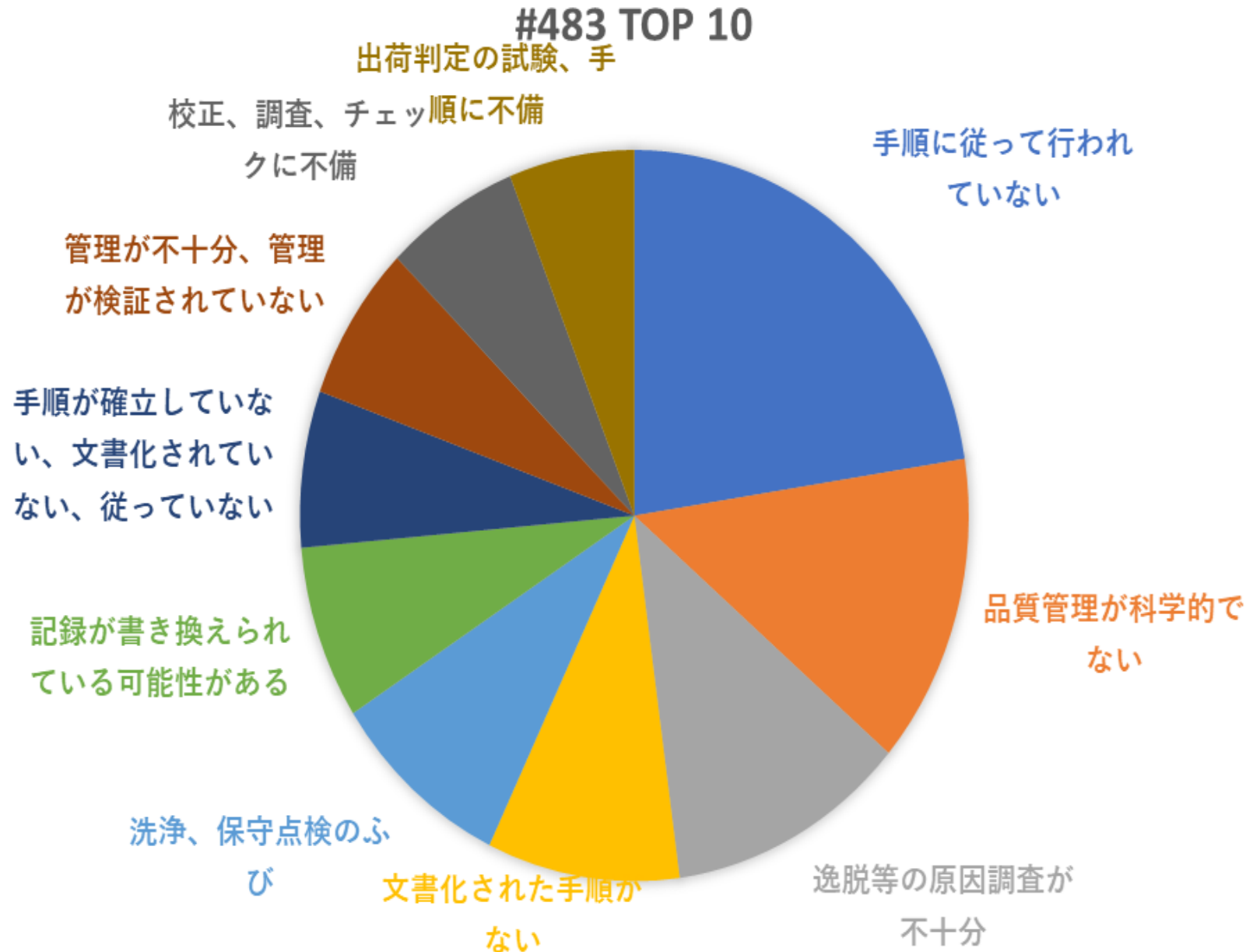
- ・アクセス管理（セキュリティ）
- ・監査証跡
- ・バックアップ
- ・電子記録の完全性
- ・バリデーション

MS-Excelなどの表計算ソフトのバリデーションに関する指摘が6件あります。

これらの指摘はFDA固有のものではなく、我が国のERES指针对応にも通じる所があります。同様の問題がないか自己点検されることをお奨めします。

# 2019年のFDAの査察の傾向とその分析

[https://www.gmp-platform.com/topics\\_detail1/id=18238](https://www.gmp-platform.com/topics_detail1/id=18238)



## 表1 2019年のWarning letter(WL)に記載項目

20件; データの完全性が保証されていない; 品質試験の結果が、変更、削除が承認なしに行われている。試験記録が、別名のfileに保存されている<データ改ざんの疑いあり>

20件; 製造された医薬品が確認、力価、含量、不純物組成を保証するよう設計された製造・管理のための手順書が備えていなかった。

例えば、製造バリデーションを行っていなかった。製造の安定性・均一性を確認する・管理するシステムがない。

19件; 装置や器具類は、公定書やその他の設定要件を逸脱して、製品の安全性や特性、力価、品質、純度を劣化させるような故障や汚染を防止するため、適切な間隔で清浄化し、保守点検し、医薬品の性質によっては殺菌／滅菌することを怠った。

18件; 構成物、容器、ラベル、中間体、最終製品の適合・不適合を判定する適切な品質管理が確立していなかった。

## 表1 2019年のWarning letter(WL)に記載項目

15件；製造記録が適切に照査されていない記録されていない、逸脱が、調査・記録がされていない、製造記録に未記入、事前記入がなされている。

12件；品質異常；逸脱・OOSを適切に管理していない。特にOOSの調査、逸脱の調査は適切でない。根本原因が十分に調査されていない。8件；医薬品の安定性を調べる文書化された試験プログラムを遵守していなかった。

5件；代理店、仲介業者は、原薬・中間体の製造業者から受けた全ての品質又は規制上の情報を顧客に伝達することを怠った。

5件；無菌バリデーションを含む、無菌製造工程での交叉汚染防止が適切に行われていない・文書化が行われていない。

5件；製造された医薬品の各バッチの製造および品質管理に関する情報を含む、バッチ製造および品質管理記録を準備していなかった。

多く見られる項目は、従来の傾向との大差はなく、

- 1、 dataの完全性、
- 2、手順書、規格・文書の未整備、
- 3、交叉汚染の可能性がある
- 4、科学的な根拠に基づかず規格等が設定、
- 5、記録の信ぴょう性、
- 6、逸脱・OOSの調査不足、管理が不適切
- 7、安定性試験が不適切に行われている、行われていない
- 8、ブローカー、代理店が、試験成績書の内容を正しく伝えていない、無菌操作の監視ができていない、無菌操作が、検証・文書化されていない、製造、品質管理の記録の不備の順であった。

どの項目も医薬品の品質・安全性に影響があるcompliance事項である、またこれらの項目の違反が普遍的に、WLの内容となっている。

そもそも、WLは、FDAが製造所を査察したの終了時に、観察された違反事項を#483として指摘、改善を製造所にもとめたが、その回答；是正・予防措置の計画が、FDAに受け入れられない；

1) 是正になっていない、特に多く見られるのが言い訳的な回答、その多くは科学的根拠がない、

2) #483で指摘された事象・違反に対して拡大しての影響調査を行っていない・狭い範囲を対象に改善計画、

3) CAPAが、表面的で、リスクを軽減するとは思われない、等FDAが、CAPAが不十分と判断され、その製造所の製造する医薬品に品質・安全性上のリスクが許容量残存していると判断された場合に、WLは発出される。このため、WLが発出されることは、頻繁にはおきないことにはなっている。。

FDAが重要とする残存リスクで、特に重要視しているのがdataの完全性、もしくはdataの改竄である。



近年、医薬品の品質を保証するために必要な品質試験、製造の記録等のdataの完全性がFDAの査察重要項目としていられている。

またFDAは、Q&Aを含め指針を発出して、品質保書におけるdataの完全性、コンピュータシステムのセキュリティーを製造所に求めているにもかかわらず、20の製造所に対してFDAは、WLを発出して改善指示を出している。個々のWLを受領した製造所には事情に差異はあるが共通して言えることは、無形財産であるdataを軽んじている傾向にあることである。

生dataを物理的に廃棄したり、修正・削除がコンピュータ上容易にできるため、軽々しい気持ち、態度でdataの改竄、廃棄が行われていることが見て取れるが、それ以上に、FDAは、深刻な問題；品質が規格を満足させているかの担保するものがないといった、FDAの苦悩・苦々しさがWLの記述から読み取れる。

Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answer  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM495891.pdf>

## 表2 2019年のWarning letter(WL)に記載(警告項目)

35件;コンサルタントの起用の推奨、CGMP Consultant Recommended

貴社で特定した違反の性質からは、21 CFR 211.34に規定されている資格を持つコンサルタントを雇い、貴社が米国市場向けの医薬品の製造を再開に向けてCGMP要件を満たすよう支援することを強くお勧めします。また、資格のあるコンサルタントがCGMPコンプライアンスのために業務全体の包括的な監査を行い、コンサルタントがFDAのコンプライアンス状況の改善を評価する前に、CAPAの完了と有効性を評価することをお勧めします。

13件;誤ったブランドのホメオパシー薬、Misbranded Homeopathic Drugs

9件;dataの完全性Data Integrity

品質システムは、製造する医薬品の安全性、有効性、品質をサポートする**データの正確性と完全性を適切に保証していません**。CGMP準拠のデータ完全性手順の確立および遵守に関するガイダンスについては、FDAのガイダンス文書「データの整合性と薬物CGMPのコンプライアンス」を参照

## 表2 2019年のWarning letter(WL)に記載(警告項目)

### 7件; 繰り返し、観察事項の発出 Repeat Observations at Facility

これらの観察事項の繰り返されることは、あなたの施設の医薬品製造に対する監督と管理が不十分であることを示しています。FDAは201X年X9月の査察で、あなたの他の製造所で同様のCGMP違反を指摘した。複数のサイトでこれらの違反が繰り返されたことは、経営陣による監視および医薬品製造の管理が不十分であることを示しています。

### 7件; 受託医薬製造者としての責任 Responsibilities as a Contractor

医薬品はCGMPに準拠して製造する必要があります。FDAは、多くの製薬会社が製造施設、品質試験室、包装・表示業者などのCMOを起用していることを認識しています。FDAは、CMOを製造業者の延長とみなしています。登録の保有者との契約に定義されているか否かに関係なく、CMOが製造する医薬品の品質について責任を負います。

## 表2 2019年のWarning letter(WL)に記載(警告項目)

### 5件;品質部門の責務、役割Quality Unit Authority

このWLでの重要な観察事項は、あなたの品質部門がその権限や責任を完全に行使していないことを示しています。貴社は、品質部門に適切な権限と十分なリソースを提供し、その責任を果たし、一貫して医薬品の品質を確保する必要があります。

### 5件;品質システムが不十分 Quality Systems

- ・貴社の品質システムは不十分です。CGMP準拠の品質システムの確立とフォローに関するガイダンスについては、FDAを参照のこと。
- ・貴社の品質システムは不十分です。CGMP規制21 CFRの要件を満たすための品質システムとリスク管理アプローチの実行に関して、FDAのガイダンス文書「医薬品CGMP規制への品質システムアプローチ」を参照ください。

最も多い警告事項は、

- 1、品質システムが未熟と判断され専門家の起用、
  - 2、偽、オメパシーの製造、
  3. dataの完全性の不備、
  - 4、同じ製造所もしくはグループの医薬品製造所で観察事項が繰り返される(CAPAの有効性の問題)、
  - 5、受託者の責務もしくは委託者の責務の不履行であった。
- これは、FDAが、WLに細目での不適合を警告するとは別に、システムでの欠陥を警告していることと判断される。さらに、細目での不適合の警告を意味するWLでは、広範囲での見直し、改善が望めなく、システムとしての欠陥を警告によって広範囲の見直しを要求することを目的していると思われる。

この定型文を添えて#483は、FDA査察官によって手交される。しかし、WLを発出される製造所の多くは、#483に記述された項目のみにCAPAを提出する傾向があり、拡大して調査、照査を行わず、結果的にシステム全体の改善を行わないことにつながる。この狭いCAPAの回答に、FDAは限定された改善計画とそれによるCAPAが不十分と判断し、製造所に品質・安全性上にriskが残るとの判断のもとに、WLを発出することになる。このシステムへの警告は、個々もしくはCFR211の細目への違反は認められたが、単一のCFR211項目に違反はあるが、その違反が他項目にわたる、影響が関連付けられる場合は、よりも広義の違反ととらえ、広範囲の改善、CAPAの要求となる。

“dataの完全性”、“コンピュータのセキュリティー”の欠陥は、電子dataにもならずマニュアルdataを含めた包括的なdataの見直しを要求することになるが、“CFR 211.165(a) and (b)) コンピュータの不正アクセスの防ぐ手段が講じてない”とのWLでは、WLを受け取った製造所は、コンピュータの不正アクセスに対してのみ集中し得CAPAを立案しがちであるからである。

FDAは、査察時に品質試験室のコンピュータ管理を実際に観察して、共通のPWを使用している操作を見て、 #483; “CFR 211.165(a) and (b))”を発出はしている。が、コンピュータ管理に関連して、dataの管理も問題がるのではないかと懸念を示しているのが背景にある。

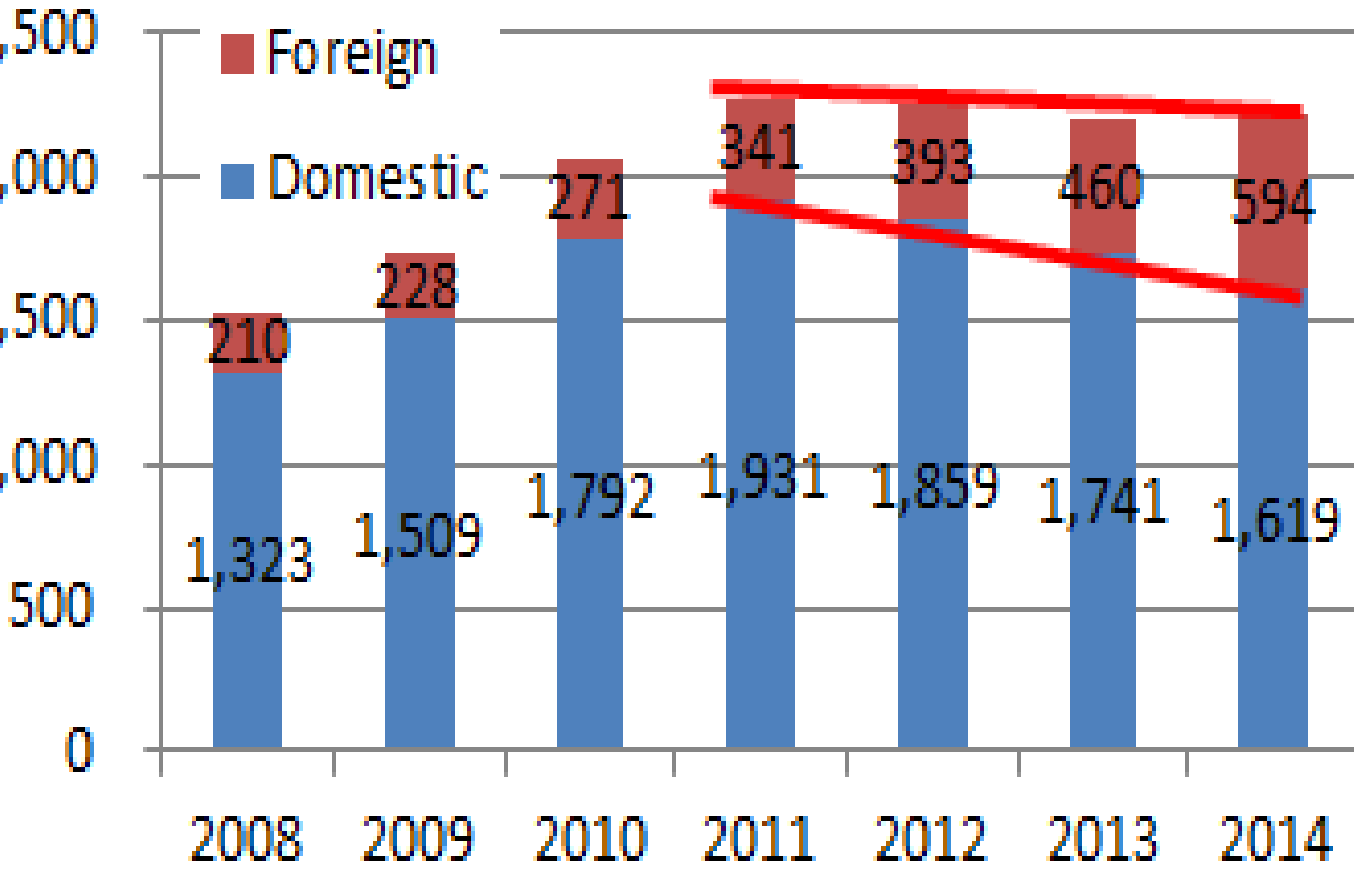
FDAの製造所が提出するCAPAの期待値は、単に#483; “CFR 211.165(a) and (b))”への直接的な改善を期待しているのではなく、dataの完全性を保証できるようにCAPAを行うことを期待している。この警告では、FDAは非常に親切な対応を行っている。Dataの完全性での警告では、短い文章で述べるのではなく、詳細に10項目に渡り行うことを指示している。この中には、従業員への聞き取り、過去の試験室記録の見直しなど具体的な作業が含まれ、非常に実利的というよりdataの完全性を満たすための指針ととれる。



# 米国外の施設への査察の増加

(出典:2014 Annual FDA Medical Device Quality System Data より)

<http://www.medtecjapan.com/ja/news/2016/02/22/1426>



2014年  
 外国施設: 594内訳

①中国	190
②ドイツ	72
③日本	37
④台湾	29
⑤スイス	25

※日本への査察  
 2013年 24  
 2014年 37 急増!

Warning Letter はどういうタイミングで出されるのでしょうか  
<http://www.qualysinnova.com/inspection/qa/000016.html>

**査察中に指摘があると、レポートに指摘が記載されます。指摘があったからと言ってすぐに Warning Letter (警告書) が出されるわけではありません。( 重大は法律、規制違反は別です ) 査察報告書に対する是正計画をまず報告します。( すぐに是正ができなくても是正が完了する期日を宣言します ) 査察官は通常であれば企業が宣言した期日後に再査察を実施し、もし、自己宣言通りに是正していなければ、Warning Letter が出される可能性が高まります。**

**最悪、出荷停止、海外企業については、通関ストップとなります。**

是正計画書で宣言した内容については、真摯に対応するインテグリティが求められます。

Warning Letter (警告書) はFDAのウェブページに掲載され、国民に周知することで社会的な制裁を加えるというペナルティーを科すことになり、このことにより、社会的信用が失墜し、株価が下がり、収益が落ちることは米国ではざらなのです。

# FDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/default.htm>

Letter Issue Date	Company Name	Issuing Office	Subject	Close Out Date
January 24, 2017	<a href="#">Nam &amp; Nam, Inc. t/a Sam Sung Tofu</a> <sup>1</sup>	Baltimore District Office	CGMP/Food/Prepared, Packed or Held Under Insanitary Conditions/Adulterated	<a href="#">Not Issued</a> *
January 20, 2017	<a href="#">Fox Ridge Farm, Inc. DBA Wilsons Orchard</a> <sup>2</sup>	Kansas City District Office	Juice/HACCP/Adulterated	<a href="#">Not Issued</a> *
January 19, 2017	<a href="#">Domestic Tobacco Co.</a> <sup>4</sup>	Center for Tobacco Products	Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act/Misbranding	<a href="#">Not Issued</a> *
January 19, 2017	<a href="#">Porton Biopharma Limited</a> <sup>3</sup>	Center for Drug Evaluation and Research	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredient (API)/Adulterated	<a href="#">Not Issued</a> *
January 18, 2017	<a href="#">CTX Lifesciences Private Ltd.</a> <sup>5</sup>	Center for Drug Evaluation and Research	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredient (API)/Adulterated	<a href="#">Not Issued</a> *

# 最近のFDAの動向分析およびシステム査察にみる 米国製薬企業の問題領域

国際薬制コンサルタント 富田貞毘 日本PDA QAQC委員会

PDA Journal of GMP and Validation in Japan Vo1. 6, No. 2(2004)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/pda/6/2/6\\_2\\_62/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/pda/6/2/6_2_62/_pdf)

2. Warning Letters Warning Letters(警告状)が発給されると、企業の対応によっては、申請の一時差し止めや米国への輸出禁止などの措置につながりかねない。

従来はこのような警告状を地区オフィスが発行することもあったが、新しい方法では、すべての警告状をFDA本省が発行することになった。これにより、すべての警告状はFDA本省の意向を反映したものとなった。警告状を出された場合、企業は15就業日以内に返答しなければならない。また、返答が不適切であれば、事前通告なしに更なる措置を取られる可能性がある。Form483で指摘された時点で、きちんと回答し、必要なアクションを起こし、警告状が出されないようにベストを尽くすことが重要である。

# 最近のFDAの動向分析およびシステム査察にみる 米国製薬企業の問題領域

国際薬制コンサルタント 富田貞毘 日本PDA QAQC委員会

PDA Journal of GMP and Validation in Japan Vo1. 6, No. 2(2004)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/pda/6/2/6\\_2\\_62/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/pda/6/2/6_2_62/_pdf)

2. Warning Letters Warning Letters(警告状)が発給されると、企業の対応によっては、申請の一時差し止めや米国への輸出禁止などの措置につながりかねない。

従来はこのような警告状を地区オフィスが発行することもあったが、新しい方法では、すべての警告状をFDA本省が発行することになった。これにより、すべての警告状はFDA本省の意向を反映したものとなった。警告状を出された場合、企業は15就業日以内に返答しなければならない。また、返答が不適切であれば、事前通告なしに更なる措置を取られる可能性がある。Form483で指摘された時点で、きちんと回答し、必要なアクションを起こし、警告状が出されないようにベストを尽くすことが重要である。

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<https://www.fsz.co.jp/news/archives/255>

FDAは、January 21 to 29, 2016にTeva Pharmaceutical Works Pvt. Ltd..を査察しましたが、その際、重大なGMP違反が観察され、改善計画が不十分と判断され2016年10月13日付けで、FDAはTeva Pharmaceutical. Ltd.. に対してWarning Letterを発出しました

**WLの内容: 要旨; 無菌製剤の完全性に欠陥がある。**

- 1) 無菌試験、media fill(培地充填)試験で欠陥があった
- 2) 無菌試験で陽性が検出したが、十分な調査がされていない
- 3) 微生物の交叉汚染防止の手順が不十分
- 4) 無菌作業が、幼稚
- 5) 無菌環境のモニターが完全ではない
- 6) 無菌試験の規格等の確立が科学的でない
- 7) 微生物の観察に不備がある
- 8) QC labのコンピューターのACCESS管理が不適、  
data integrityが担保されていない
- 9) 試験結果の文書管理が不適
- 10) FDAは、すでに輸入禁止措置を執っている。Alert 66-40 on May 27, 2016<sup>616</sup>

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<https://www.fsz.co.jp/news/archives/255>

FDAは、June 15–18, 2015にZhejiang Medicine Co. Ltd. (浙江医药股份有限公司) Xinchang Pharmaceutical Factory 査察しましたが、その際、重大なGMP違反が観察され、改善計画が不十分と判断され、2016年8月4日付けで、FDAはZhejiang Medicine Co. Ltd.に対してWarning Letterを発出しました。

### 観察事項:

査察時に発出された#483へのCAPA計画は、2015年7月にFDAに連絡されていたが、CAPAの実施性、効果が不十分であるとFDAは判断して、Warning letterが発出した。

### その概要は、

品質試験室管理が不十分; 分析作業・記録において、公式でない分析 (GCによる残留溶媒) が行われ、その結果が、これもまたGMP外とされるR&Dのfolderにその記録が保管されていた。その試験結果には、未知の不純物peakが記録されていたが、調査されていなかった。

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

[http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-](http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/)

[letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/](http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/)

日付: January 6, 2017

対象会社: Suzhou Pharmaceutical Technology Co., Ltd 中国

対象品: API 査察期間: 2016年6月6日～8日

### CGMP違反: 3項目 再包装に関する指摘

1. オリジナルのAPIメーカーから受け取った品質または規制の情報を貴社の顧客に伝えなかった。

オリジナルのAPIメーカーの名前と住所を、顧客向けに発行したCOAの中に入れず、かつオリジナルのバッチ証明書も入れなかった。

複数のAPIに対して、オリジナルのAPIメーカーの分析結果をコピーして貼り付け、自社のレターヘッドで製造元の情報を置き換えてCoAを発行した。貴社は、オリジナルの製造元の名前と住所、試験をしたラボの名前、住所、電話番号などの重要な情報を省略した。



## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

[http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-](http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/)

[letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/](http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/)

2. 分析証明書を含む、品質関連の文書をレビューして承認する責任を有する品質部門を持っていない。

貴社には、品質部門がない。査察中に、品質部門の役割と責任を記述した文書を提出しなかった。貴社は、品質活動に関する手順書を持っていなかった。

営業担当者がCoAに「QC Director」というタイトルで署名をした。営業担当者は、試験することなく、「Tested By」にも署名をした。貴社の回答は、営業担当者がCoAに署名しないというものだった。貴社は、十分詳細な是正処置を提示せず、以前発行されたCoAの有効性にも取り組んでいないので、対応は不適切である。

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

[http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-](http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/)

[letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/](http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/)

### 3. 適切な条件ですべての原材料を保管するのに適した設備を持っていない。

査察中、施設の室温は暖かく湿っていて、窓を開けて温度を下げる必要があった。貴社は温湿度管理システムを持っていなかった。ここで、●の温度まで保管してもよいというAPIの保管条件は文書化されていない。

保管されたAPIには、●が含まれていた。USPモノグラフは、15°Cから30°Cの範囲内でエクスカージョンが許容される25°Cの保存条件を規定している。

APIの再包装、再表示および保管は、API損なわないために、適切なCGMP管理下で実施されなければならない。の純度を

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<https://www.fsz.co.jp/news/archives/255>

コンピュータシステムのsecurityが不備;

- ・階層別access権限が設定されていない
- ・試験者が、データを削除、変更できる

データ完全性が担保されていない

- ・記載されている試験日に差異がある (backdateがみられる)
- ・データの管理、保管は信頼に足るものではない

FDAは、浙江医药股份有限公司の品質管理に不信感を露骨に表していると同時に、査察時に発見された事項は、不正規の試験、OOSの不調査、日付の改竄等、GMP順守にかけると判断している。また、製造所は、非を認めていく、#483への回答は取り繕うことであるとも判断している。

当該の製造所は、下記の通り、日本での外国製造所登録がなされている。また、PIC/Sの不適合の相互通知条項で、日本の登録に影響に及ぼす可能性があります。

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm536811.htm>

佐藤薬品工業; January 6, 2017付 檀原市の製造所

- ・違反が適合するまでは、新規申請 & リストの製品の停止
- ・もし、欠品する場合はCDER'sに相談して欲しい
- ・このレターを受け取ってから15日以内に対応するように。
- ・それができない場合は、遅れることと計画を述べること

### 違反事項;

1. 規格に適合するとの十分なQCの試験データを証明できなかった。
  - ・HPLC不純物試験  
監査証跡を確認すると2回試験をしている。最初のデータを破棄して2回目のデータを判定に使っているが、その根拠が不十分である。
  - ・UVのデータ管理に問題

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm536811.htm>

### 2. データの検証が不十分なまま出荷した。

- ・再試験を実施

化学的検証およびドキュメンテーション化せずに再試験を実施した。過去2年間のデータをレビューした結果、2つのマイナーな製造での逸脱があるだけで、OOSはなかった。

- ・OOS/OOTの運用が不十分であった。  
2つのガイドラインを参照すること。

データインテグリティが不十分なので、資格のあるコンサルタントに相談することを強く推奨する。

- ・調査プロトコールと方法
- ・試験者への聞き取りは第三者
- ・データの不備
- ・資格のある第三者の専門家を

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm536811.htm>

### 追加

- June 27, 2016, response to Form FDA 483  
Observations 3, 4, and 7. 参照して、改善した方法を
- 微生物試験のバリデーションレポートを完成すること
- スワブの回収率の方法のバリデーションレポート
- クリーンホールドタイムを設定する
- タンクの再バリデーションについて実施すること

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2016/ucm528590.htm>

### Sekisui Medical Co., Ltd. 11/8/16

1. QC試験はAPI規格に適合していることを保証していない

- ・PCのゴミ箱 (recycle bin folder) に多くのデータがあった
- ・査察中にAPIの残留溶媒のデータを求めたが示せなかった。

2. アクセス権限のない人がデータにアクセスできまた変更できる。

- ・監査証跡にあるデータが残っていない。
- ・HPLCシステムをアップグレードするときに、多くの機能を十分確認していない。

3. APIの試験のバリデーションが不十分

- ・微生物試験
- ・分解試験
- ・DI

⇒

- ・15日以内に回答を
- ・それまでは新規申請とリストされた製品を止める

## 2) 最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2016/ucm522801.htm>

### Nippon Fine Chemical Co., LTD 9/26/16

1. 査察中、査察官のアクセスを制限した
2. 苦情の記録のコピーを拒否した
3. 設備の写真を撮ることを拒否した

⇒

- ・15日以内に回答を
- ・承認されるまで米国への輸入を停止する

FDAの査察が決まると県に報告する。

Warning Letterを貰うと県に報告する。



## 参考2 QCの指摘事項

### 1) データの信頼性に関する指摘事項

- ・試験検査指図
- ・試験サンプル量の管理
- ・エクセルの管理

### 2) OOSに関する指摘事項

# 1) データの信頼性に関する指摘事項

## PMDA

### ・試験検査指図

- ・ゴミ箱に試験検査指図書が廃棄されている。
- ・サインがあるが何回発行したかわからない。

### ・試験サンプル量の管理

- ・検体が放置してあり、それを使って試験ができる。
- ・サンプリングした量がわからないため勝手に使うことができる。

### ・エクセルの管理(FDA)

- ・計算式に試験者がアクセスできる。

## 2) OOSに関する指摘事項(PMDA)

- ・OOSの処理の過程でラボエラーが否定された後、製造状況等を十分に調査することなく再試験を行っている
- ・OOS発生時の再サンプリング方法、及び試験結果の取扱い手順を規定していない
- ・OOS処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。

## 2) OOSに関する指摘事項(FDA)

- ・OOSの結果を調査しても根本原因は特定されず、再発を防ぐための効果的な是正措置および予防措置(CAPA)が行われなかった。
- ・OOSの取り扱いが不備: バッチが既に出荷判定されたにもかかわらず、規格に適合していない逸脱を調査していなかった。サンプルの原子吸光分析の結果は、規格外(OOS)であった。さらに再テストの結果もOOSでした。第3のサンプルを採取して再試験し、規格内の結果を得た。適切な理由や文書化された調査を行わずOOSの結果を却下して、適合判定をおこなった。

## 2) OOSに関する指摘事項(FDA)

- ・複数の事例で、貴社は再試験に基づき初回の不適合の結果を無視した。しかし、貴社はその結果に妥当性が無いとする Phase 1 のラボ調査が欠如していた。貴社は可能性ある原因を探るための製造作業を評価するための Phase 2 の調査も、たびたび欠如していた。
- ・失敗、OOS、トレンド外、またはその他の予期しない結果および調査の文書化の処理の詳細については、下記のFDA のガイダンスドキュメントを見るように。

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf>

- ・OOSやその他の許容できない結果を取得した後、再テストまたはデータ操作を実行しました。たとえば、調査 2016-C-023 では、システム適合性テスト (SST) が不適合であり、原材料 (b)(4) の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析に対して「SST 仕様を満たすために一部のデータが操作された」と記載されています。

### 3) 試し打ち (FDA)

HPLCプレコンディショニングにおける試し打ちを隠れ蓑にして、「合格するまでテスト」(Testing into Compliance)、すなわち良いとこ取りをしているのではないかと疑われている。良いとこ取りをしていることが判明すると、信頼のない試験結果に基づき出荷判定を継続してきたとみなされてしまう。良いとこ取りをしているとの疑いをかけられないよう、MHRA(英国医薬品庁)およびFDAは業界に対し以下の指針を示している。

- ▷ 試し打ちの手順を規定すること
- ▷ 試し打ちデータはすべて保存し報告すること
- ▷ 試し打ちに製品サンプルは使用しないこと

試し打ちに検体を注入して、指摘を受けている製造所は多い

⇒ 指摘事項は学校や資格試験の過去問と同じ。

過去問からあるいは類似の問題がよく出題される。

過去問対策を普段からどれだけ行っているか！

## 4) 査察の質疑応答

- ・査察官の名前が分かったら、その査察官が過去に出した指摘事項483Formを入手して対応する。
    - ・直ぐ行えるものは直ぐに行く
    - ・時間がかかるものは回答を用意する
  - ・説明は簡潔に行い、質問を待つ。
  - ・Yes/Noの質問には、Yes/Noで返答する。
    - ・余計な説明は行わない
    - ・しゃべり過ぎない
  - ・知らないことは知らないと返答し、曖昧なことは言わない。
  - ・査察官の査察に協力的に進める。
    - ・査察官も仕事で来ている。それに協力すると印象もよくなる
- ⇒査察のSOPを作成してシュミレーションを行う。

海外当局の査察時の不適合による回収

販売名： パキシル錠5mg,10mg,20mg

パキシルCR錠12.5mg,25mg

製品回収

回収理由 2014年4月2日

当該製品の原薬製造所に対して行われた米国食品医薬品庁(FDA)によるGMP査察におきまして、製造ならびに品質管理上の不備が指摘され、本年3月18日付で警告状が発出されました。

弊社ではFDAから警告状が出されたことを真摯に受け止め、本製造所で製造されたパロキセチン原薬の中で、FDAの指摘に関係する特定の製造番号の原薬を用いて製造した製剤について、念のために自主回収することといたしました。

⇒

海外当局の査察による警告状に関連する原薬を使用した製剤の回収  
PMDAは問題点を見つけられなかったのだろうか？



販売名：(1)ゲムシタビン点滴静注用200mg「ファイザー」  
(2)ゲムシタビン点滴静注用1g「ファイザー」製品回収

**対象ロット、数量及び出荷時期**

(1)ゲムシタビン点滴静注用200mg「ファイザー」

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH501	5969箱	2014年02月07日	2016年10月
J98782	1757箱	2014年12月24日	2016年10月

(2)ゲムシタビン点滴静注用1g「ファイザー」

包装：1バイアル

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH601	1960箱	2014年02月07日	2016年10月
14CH602	1869箱	2014年10月27日	2016年10月

販売名： (1)ゲムシタビン点滴静注用200mg「ファイザー」  
(2)ゲムシタビン点滴静注用1g「ファイザー」 **製品回収**

**回収理由** 2015年3月27日

当該製品は海外の委託製造所にて製造しておりますが、**米国FDAの査察を受けた結果、製造工程の管理に問題があると判断されました。**そのため、海外製造所において保管されている参考品の異物試験を実施したところ、一部のロットから**繊維状の異物が認められました。**出荷済み製品の品質に影響のないことを現時点で保証できないと判断しましたことから、これまでに**出荷した全ロットを自主回収**することといたしました。

⇒

- 1) 海外当局の査察に伴う製品回収
- 2) 参考品に繊維異物が見つかったための製品回収

## FDA査察のWarning Letterに対する当局の考え方の変化

これまでは、その製造所で製造している日本向けの製品を回収させることがあった。

(推測)

あまりにも多くのWarning Letterが出されている。

- ・回収していたら混乱が生じる
- ・全て、PMDAが適合をだしている製造所
- ・EUはFDAのWarning Letterで動かない

⇒

考え方を変えている可能性がある。

FDAのWarning Letterだけでは製品回収を行わない。

### 3) 欧米のデータインテグリティガイドライン紹介

FDAからデータインテグリティに関する下記ガイダンスがパブリックコメント募集用ドラフトとして2016年4月15日に公開された。コメント募集期間は2ヶ月であった。

Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry  
データインテグリティとCGMPの遵守 業界むけガイダンス

#### 表2 ガイダンスの法的拘束力

本ドラフトガイダンスは、最終化された時点において、本トピックに関するFDAの現在の考えを示すことになる。その考えは、何人にも何の権利も定めないし、FDAや公衆を拘束するものでもない。

代替え手法が適用法律や規制の要件を満たすのであれば、代替え手法を採用してよい。代替え手法の相談は、タイトルページに記載された本ガイダンス担当のFDA職員に連絡のこと。

# ガイドライン

1.はじめに      2.背景      3.Q&A(質問と回答)

## 3-1.用語の意味

- a. データインテグリティ      b. メタデータ
- c. 監査証跡      d. 静的記録形式と動的記録形式
- e. § 211.68(b)におけるバックアップ
- f. § 211.68におけるシステム

3-2.どの時点でCGMPデータを意志決定から除外してよいか

3-3.コンピュータ上のワークフローはバリデーションが必要か

3-4.CGMPコンピュータのアクセス制限はどのようにすべきか？

3-5.コンピュータのログインアカウントを共用すると、なぜFDAは気にするのか？

3-6.記入前の記録用紙はどのように管理すればよいか？

3-7.監査証跡はどの程度の頻度でレビューしなければならないか？

3-8.監査証跡は誰がレビューすべきか？

3-9.電子コピーを紙記録もしくは電子記録の正確な複製としてよいか？

# ガイドライン

- 3-10. FT-IRのようなスタンドアロンコンピュータ化ラボ機器において、オリジナル電子記録の代わりにプリントアウトもしくは静的記録を維持することでよいのか？
- 3-11. 製造管理記録を手書き署名ではなく電子署名してよいのか？
- 3-12. 電子データはいつCGMP記録になるのか？
- 3-13. システム適合性、テスト、前処理、平衡化において実サンプルを使用すると、FDAはなぜウォーニングレターに引用するのか？
- 3-14. ラボのクロマトグラフィを再処理した場合、その最終結果だけを保存することでよいのか？
- 3-15. データ改ざんになりうる品質課題の内部告発があった場合、CGMPの品質システム対象外としてGMP外で処理してよいのか？
- 3-16. データインテグリティ課題を検出するように所定のCGMP教育において職員を教育しなければならないか？
- 3-17. FDA調査官は個人の電子記録を見ることが許されているのか？
- 3-18. 査察、ウォーニングレター、あるいは他の規制措置において認識されたデータインテグリティ問題に対し、どのように取り組むことをFDAは推奨するか

# ガイドライン

## ▷ データインテグリティに関するCGMP要件の例

- § 211.68  
「バックアップデータは正確かつ完全であること」 および「改変、うっかり消去、あるいは喪失に対し堅牢であること」を求めている
- § 212.110(b)  
「データは劣化や喪失を防ぐよう保存されること」を求めている
- § 211.100 、 § 211.160  
「作業は実施時点で文書化すること」、および  
「ラボの管理は科学的に適切であること」を求めている
- § 211.180  
記録を「オリジナル記録」「真のコピー」あるいは別の  
「オリジナル記録の正確な複製」として維持することを求めている
- § 211.188、 § 211.194、 § 212.60(g)  
「完全な情報」「全てのテストから得られた完全なデータ」  
「全てのデータの完全な記録」および「実施した全てのテストの完全な記録」を求めている

# ガイドライン

- ▷ データインテグリティの意味  
データが完全で一貫性があり正確であること
- ▷ データインテグリティ要件
  - 帰属性があり (Attributable)
  - 判読性があり (Legible)
  - 同時記録され (Contemporaneously)
  - オリジナル記録もしくは真のコピーであり (Original or True Copy)
  - 正確であること (Accurate)

ALCOA



# ガイドライン

## ▷ ALCOA

帰属性 (Attributable)、判読性 (Legible)、同時性 (Contemporaneously)、オリジナル性 (Original)、正確性 (Accurate) の頭文字をとってALCOAという。

- **帰属性 (Attributable) とは**  
データの記録者が明確であること。データを観測、記録、訂正した個人を特定しできること
- **判読性 (Legible) とは**  
誰もが間違いなく簡単に読み取ることができること
- **同時性 (Contemporaneously) とは**  
データが生成もしくは観察された時点で速やかに記録すること
- **オリジナル性 (Original) とは**  
最初に記録した原本か、原本の内容と意味を維持した真のコピーであること
- **正確性 (Accurate) とは**  
誤りがなく完全であること

## C. 監査証跡

### ▷ 監査証跡の意味

- ・監査証跡とは、確実に、コンピュータが生成し、タイムスタンプが<sup>○</sup>ついた電子記録であり、電子記録の生成・変更・削除に関する一連の事象を再構築できるものである。
- ・監査証跡は、「誰が、何を、何時、なぜ」を時系列に記録したものである。
- ・たとえば、HPLC(高速液クロマトグラフィ)を走らせたときの監査証跡は、ユーザー名、日時、使用した積分パラメータ、および再処理の詳細を含み、その再処理における変更理由を含むこともある。

## ▷ 監査証跡のタイプ

電子監査証跡には次の2つのタイプがある。

- ・データを生成・変更・削除した場合の履歴

データの生成・変更・削除とは、処理パラメータや処理結果などを生成・変更・削除することである。

- ・記録の操作やシステムレベルの操作を行った場合の履歴

記録の操作やシステムレベルの操作とは、システムへアクセスしようとしたり、ファイル名称を変更しようとする操作である

## ▷ CGMPに適合した記録管理の効果

- ・CGMPに適合した記録管理により、データが失われたり不確かになるのを防止できる

( § 211.160(a)、 § 211.194、 § 212.110(b)を参照)

- ・監査証跡を含む電子記録管理であれば、これらのCGMP要件を満たすことができる。

# FDAのPAI(新製品の事前査察)での指摘

## 造粒乾燥工程の終点確認

当時のバリデーションは温度と時間を決めていた  
ただ、終点確認は顆粒の水分を測定して、水分値  
が一定の値以下でなければ、さらに乾燥を\*分間  
行い再度乾燥する。とのSOPであった。

⇒

## FDAの指摘

これはバリデーションされているとは言わない。  
一定の時間乾燥して、それが一定の値にはいる  
ことがバリデートされていることになる。

## VAL結果に対するFDA483

「バリデーション計画書の中に設定された許容基準は、バリデーションバッチの製造中に、必ずしも満たされていなかった。概要報告は、バリデーション部及びQC部門の管理者によって署名されていて、そのプロセスはバリデートされたと考えられると述べていた・・・」

⇒

QAがVALに対し、何を持って確認・承認サインをするかなどのことをSOPに詳述しておく。

# FDA483 例1

割り当てられた規格に失敗したバリデーション調査は、プロセスや成分の変更の提案を裏づけとしてFDAに提出された→「これは、プロセスVAL不適に対し、“バリデーションが通るように規格変更した”という事例で、これは絶対に欧米では認められない。

こういうことができるのは、最適化実験までである。  
もしこれがPVで発生したなら、再PVになる。

日本の会社では、これが時々あるが、欧米では絶対に認められない。

日本販売品では、説明が十分であれば認められている。

## FDA483 例2

充填機の適格性確認報告書は、製品接触面がテフロンまたは不動態化処理したSS316Lに制限されるという計画書で宣言されていた要件について、述べていなかった。

→「計画書で“やる”って書いてあったことが、  
やっていた事例」

→こういう事例は、承認者は機器VALで見つけて差し戻す。

# FDAワーニングレター 例1

QA部門は、バリデーションバッチに関する逸脱が無かったことを記述したPV報告書を承認した。バリデーション対象となったBPRのレビューで、バリデーションバッチの逸脱を申請していることが見つかった。

→「VALに逸脱無しって書いてあって、BPRには逸脱ありと書いてあった事例」

→こういう不整合は、出来る限り確認する。



# FDAワーニングレター 例2

査察中にFDA査察官に提示された試験結果は、次の点で正しくなく、誤解を招くおそれがあった。

① 運転時適格性確認の計画書に記録された試験結果を出したと報告された実際の試験は、実施されていなかった。実際の結果ではなく、期待される結果が記録されていた。

② 適格性確認計画書は、試験結果、最終報告書の管理者レビューは、問題の予防も問題の検出さえもしなかった。

→①については、OQ計画でやるといっていたことがやられておらず、書かれていたのは単なる「期待される結果」であった。

→②については責任者が十分レビューせずに「ノールック・サイン」をした。

注)

プエルトリコの子会社に2000年11月に出されたワーニングレターの抜粋

# 当局の指摘事項

## FDAのシステム査察のポイント

- ①試験室作業に適当な人員配置
- ②分析機器と装置の校正と保守プログラム
- ③CPU化されたプロセスのバリデーション
- ④標準品管理(Reference St.との同等性)
- ⑤クロマトのSystem Suitability ⑥サンプリング方法
- ⑦承認された分析法の遵守
- ⑧分析方法のバリデーションと検証 ⑨OOSの調査
- ⑩全試験検査記録と結果のサマリー
- ⑪生データの質と保存 ⑫保存サンプルの試験の文書化
- ⑬安定性試験プログラム

# Warning Letter に見るFDAに指摘事項

- 1) OOS発生時に試験者や責任者が何をすべきかSOPに具体的に記載されていない。
- 2) OOSがラボエラーの原因はHPLCカラムの劣化とされているが、それを証明する何の記録もない。
- 3) UV法を用いた含量検査でばらつきが大きく、OOSが発生したが、サンプルの不適切な取り扱いということで、検査値が無視された。しかしFDAの調査で、測定はUVのキャリブレーションレンジ外のところで測定されていることが判明、また、直線性試験も行っていなかった。
- 4) 4つのOOSの内、一つしか再試験されていない。しかも、その結果は平均化され、もとの試験結果に足されていた。

## Warning Letter に見るFDAに指摘事項

- 5) 市販後の複数品目の長期安定性試験結果で規格外れが発生したにも関わらず、FDAに通報しなかった。
- 6) 安定性試験でのサンプリングから検査日までの許容期間が定められているにも関わらず、それを無視して検査が行われていた。
- 7) PQ3バッチ目の微生物検査値でOOSが見られたにも関わらず、4バッチ目を行い、しかも微生物試験のみしか行わないでPQ成立と判断した。
- 8) PQでバリデートした方法とは異なる方法で実生産が行われていた。

# Warning Letter に見るFDAに指摘事項

- 9) 不適の原因究明が終わっていないにも関わらず、また、再加工することの品質への影響、品質の評価方法などをバリデーションすることなく、簡単に再加工を行なった。
- 10) 中間製品を包装するまでの保存期間に関して、安定性が確認されないままに長く保管されている。
- 11) 試験法の変更が変更管理上決定されているにもかかわらず、古い分析法を用いていた。
- 12) PQ3ロットの実施で1ロットが含量均一性試験で不適となったが、その後、その理由が検討されることも無く、次の3ロットを製造し、PQ承認とした。

# PIC/Sガイダンス データインテグリティ

このガイダンスを翻訳

cmPlusのGMPplatformのメルマガに掲載中

このガイダンスを読み、ようやくデータインテグリティ  
がよく分かった。

データマネジメント(いわゆるデータインテグリティ:DI)のPIC/Sガイドライン最終版が2021年7月1日に発行されました。

このガイドラインは実際にデータを扱う現場だけの問題だけでなく、上級経営者がデータガバナンスの視点から理解することや実践すべきことまで言及しています。ぜひ法令遵守に関するガイドラインの責任役員の方にも読んでいただきたいです。一度目を通すことでDI/データガバナンスのことを正しく理解する一助になります。現場でGMP不備が起きるか起きないかは、上級経営者の考え方&実践に大きく左右されます。日本電産創業者永守重信氏の言葉「会社がおかしくなるのは経営者の考え方が間違っているからである」があります。このガイドラインはGMP & GDPのデータを扱う現場だけでなく、上級経営者のDIIに関する適切な考え方を得るのにも役立つものです。

改正GMP省令は2021年8月1日から施行されます。いくつかの新しい要求事項があります。その一つにDI対応が盛り込まれています。日本では欧米のようなDIのガイドライン発行は今のところ予定されていません。日本のDIIは下記の3点(一～三)だと言われています。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること
- 三 他の手順書等又は記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。
- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。
- 五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務

これらは、GMPで当たり前のことです。今回それをあえてGMP省令で強調することで、今後のGMP適合性調査や無通告査察で記録を念入りに確認されるのではないのでしょうか。

PIC/S GMP加盟国の日本もPIC/S GMPガイドライン実践する上においても、このガイドラインを参考に少しでも早くシステム構築と実践を行うことがよりよい結果を生み出します。そして、現場の作業者、試験検査の一人ひとりの実践が求められます。そのためには、マネジメント層が正しく理解することも重要です。

具体的な項目については、FDAのDIIに関する指摘事項を“過去問”として位置付けて、未対応で容易にできることは早めに対応していくことがよりよいDII対応構築につながると思います。それが昨今起きているGMP不正防止の一助にもなります。また、このガイドラインを読み合わせすることにより、DIIについての理解も促進されると思います。その活動こそが、DIIに関する教育・訓練にもなります。

この和訳がそれらに少しでも貢献できると嬉しく思います。不明な点は原文をご確認ください。なお、翻訳にあたっては、鈴木理絵子さんにご協力いただきました。



## 本文の目次

1 文書の歴史

2 序論

3 目的

4 範囲

5 データガバナンスシステム

5.1 データガバナンスとは？

5.2 データガバナンスシステム

5.3 データガバナンスに対するリスクマネジメントアプローチ

5.4 データの重要性

5.5 データリスク

5.6 データガバナンスシステムのレビュー

## 6 データインテグリティマネジメントを成功させるための組織的影響

### 6.1 一般事項

### 6.2 組織的価値、品質、スタッフの行動及び倫理に関する方針

### 6.3 品質文化      6.4 医薬品品質システムの近代化

### 6.5 パフォーマンス指標(品質指標を含む)の定期的なマネジメントレビュー

### 6.6 資源配分

### 6.7 社内で発見されたデータインテグリティ問題への対応

## 7 一般的なデータインテグリティの原則と実現手段

## 8 紙ベースのシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な検討事項

### 8.1 医薬品品質システムの構造と白紙フォーム／テンプレート／記録の管理

### 8.2 記録を管理することの重要性

### 8.3 テンプレート記録の生成、配布及び管理

### 8.4 記録の生成、配布及び管理に期待すること

### 8.5 ポイントオブユース(使用場所)にある記録の使用と管理

### 8.6 記録の記入      8.7 記録の修正      8.8 記録の検証(二次チェック)

### 8.9 電子システムからの直接プリントアウト

### 8.10 文書保持(記録保持要件の特定と記録のアーカイブ化)

### 8.11 記録原本または真正コピーの廃棄

## 9 コンピュータ化システムにおけるデータインテグリティに関する具体的な検討事項

9.1 医薬品品質システムの構造及びコンピュータ化システムの管理

9.2 コンピュータ化システムの適格性確認及びバリデーション

9.3 バリデーションとびメンテナンス

9.4 データ転送

9.5 コンピュータ化システムのシステムセキュリティ

9.6 コンピュータ化システムの監査証跡

9.7 コンピュータ化システムにおけるデータの取り込み／入力

9.8 コンピュータ化システムにおけるデータのレビュー

9.9 電子データの保管、アーカイブおよび廃棄

9.10 ハイブリッドシステムの管理

## 10 アウトソーシング活動におけるデータインテグリティに関する考慮事項

10.1 サプライチェーンに関する一般的な考慮事項

10.2 定期的な文書検証

10.3 サプライチェーンにおけるデータインテグリティを評価するための戦略

## 11 データインテグリティに関する調査結果に応じた規制対応

11.1 不備の参照

11.2 不備の分類

## 12 データインテグリティ障害の修正

12.1 データインテグリティに関する重大な問題への対応

12.2 改善の指標

13 用語集

14 改訂履歴

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/PICSDI.pdf>

上記のWebサイトに全訳を掲載

## 2 INTRODUCTION／序文

2.1 PIC/S参加機関は、医薬品の適正製造(GMP)および適正流通(GDP)の原則を遵守しているかどうかを判断するため、定期的に原薬および医薬品の製造業者および流通業者の査察を行う。これらの検査は通常、現場(オンサイト)で行われるが、遠隔またはオフサイトで証拠書類の評価を行うこともあり、その場合にはデータを遠隔でレビューすることの限界を考慮する必要がある。

2.2 これらの査察プロセスの有効性は、査察官に提供される証拠の信頼性、そして最終的には、その基礎となるデータの完全性によって決定される。査察官が提示された証拠や記録の正確性と完全性を判断し、それらを十分に信頼できることが、査察プロセスにとって重要である。

2.3 データ管理(マネジメント)とは、データを取り扱う際に行われるすべての活動を指し、データに関する方針、文書化、品質およびセキュリティを含むが、これらに限定されない。優れたデータ管理の実践は、製造者が生成・記録するすべてのデータの品質に影響を与える。これらの実践により、データの帰属性、可読性、同時期性、原本性、正確性、完全性、一貫性、永続性、利用可能性が確保されなければならない。この文書では、主にGMP/GDPにおいて期待される事項に焦点を当てているが、ここに記載された原則は、原薬や製剤の管理戦略および仕様の設定根拠である登録書類に含まれるデータなど、より広い文脈での優れたデータ管理においても考慮すべきである。

2.4 優れたデータ管理の実践は、医薬品品質システムのすべての要素に適用され、ここに記載された原則は、電子および紙ベースのシステムによって生成されたデータに等しく適用される。

2.5 データの完全性(インテグリティ)は、「データが完全であり、一貫性があり、正確であり、信頼性があり、かつデータのこれらの特性がデータのライフサイクルを通じて維持される度合い」<sup>1</sup>と定義される。これは、医薬品が要求された品質であることを確実にする、効果的な医薬品品質システムの基本要件である。データインテグリティの欠如を招く慣行や脆弱性は、記録や証拠の質を低下させ、最終的には医薬品の品質を低下させる可能性がある。

2.6 データマネジメントおよびデータインテグリティに関する優れた実践の責任は、査察を受ける製造業者や販売業者にある。データマネジメントシステムに潜在的な脆弱性がないかどうかを評価し、データの完全性を確実に維持するために優れたデータガバナンスを設計・実施するための手段を講じる全責任と義務がある。

### 3 PURPOSE／目的

3.1 この文書は、以下を目的として作成された。

3.1.1 優れたデータ管理および査察の実施に関連し、GMP/GDP要求事項の解釈について、査察チームにガイダンスを提供する。

3.1.2 PIC/S GMPガイド<sup>2</sup>およびGDPガイド<sup>3</sup>に記載されている、データの有効性、完全性、信頼性に関する既存の要求事項を、現代の業界慣行やグローバル化したサプライチェーンの中で実施できるようにする、リスクベースの管理戦略に関する統合的で例示的なガイダンスを提供する。

3.1.3 GMP/GDP査察の日常的な計画と実施に対して、優れたデータマネジメントの要素を効果的に導入することを促進し、GMP/GDP査察を調和させるためのツールを提供し、データの完全性に関する期待事項に関して、査察の質を確保する。

3.2 このガイダンスは、査察チームの備忘録などのリソースと合わせて、査察官が査察時間を最適に活用し、査察中にデータインテグリティの要素を最適に評価できるようにするものである。

3.3 ここに記載されているガイダンスは、優れたデータ管理の実践に関するリスクベースの査察を計画する際に、査察チームの助けとなるものである

3.4 優れたデータ管理は、常にGMP/GDPの不可欠な要素と考えられている。したがって、このガイドは、規制対象となる企業に新たな規制上の負担を課すことを意図したものではなく、むしろ、現在の業界のデータ管理慣行に関連する既存のGMP/GDP要求事項の解釈に関するガイダンスを提供することを意図したものである

3.5 データ管理と完全性の原則は、紙ベースのシステム、コンピュータ化されたシステム、およびハイブリッドシステムに等しく適用され、新しい概念や技術の開発や採用を制限するものであってはならない。ICH Q10の原則に従い、このガイドは継続的な改善による革新的な技術の採用を促進するものである。

3.6 「医薬品品質システム」という用語は、品質目標を管理し達成するために使用される品質管理システムを示すために、この文書で主に使用される。「医薬品品質システム」という用語は、主にGMP規制対象企業で使用されているが、このガイダンスの目的上、GDP規制対象企業で使用されている「品質システム」という用語と互換性があるとみなされるべきである。

3.7 このガイドには、法律に基づく義務や強制力はない。このガイドは、医薬品および活性物質（原薬）の製造業者および販売業者のデータインテグリティ要件に関する国内法を制限したり、置き換えたりすることを意図していない。データインテグリティの不備については、国内法、またはPIC/SのGMPもしくはGDPガイダンスの関連パラグラフを参照する必要がある。

## 4 SCOPE／範囲

4.1 このガイダンスは、製造（GMP）および流通（GDP）活動を行っているサイトの現場査察に適用するために作成された。このガイドに記載された原則は、製品のライフサイクルのすべての段階に適用される。このガイドは、査察の際に考慮すべき分野を全て網羅したものではないと見なされるべきである。

4.2 このガイダンスは、製造（GMP）および流通（GDP）活動を行っているサイトの遠隔（机上）査察にも適用されるが、これはデータガバナンスシステムの評価に限定される。データの検証および業務上の手順遵守の証明のためには、通常、現場での評価が求められる。

4.3 この文書は上記の範囲で作成されているが、ここに記載されている優れたデータ管理の実践に関する多くの原則は、規制対象である医薬品およびヘルスケア産業の他の分野にも適用できる。

4.4 このガイドは、鑑識の専門知識が必要となるような重大なデータインテグリティの脆弱性が検出された後の「原因追求のための追加（for-cause）」査察について、特定のガイダンスを提供することを意図していない。



## 5 DATA GOVERNANCE SYSTEM／データガバナンスシステム

### 5.1 What is data governance?／データガバナンスとは？

5.1.1 データガバナンスとは、データの完全性を保証するための取り決めの全体である。これらの取り決めは、データが生成され、記録され、処理され、保管され、検索され、使用されるプロセスやフォーマット、技術にかかわらず、データのライフサイクルを通じて、記録の帰属性、可読性、同時期性、原本性、正確性、完全性、一貫性、永続性および利用可能性を保証するものである。データガバナンスシステムの導入は法律上の要件ではないかもしれないが、このシステムを構築することにより、製造業者はデータインテグリティに関するリスクマネジメント活動を一貫した方法で定義し、優先順位をつけて、伝達することができる。データガバナンスシステムがないことは、データインテグリティシステムが整っていないことを意味し、管理措置にギャップが生じる可能性がある。

5.1.2 データライフサイクルとは、データがどのように生成、処理、報告、確認され、意思決定に使用され、保存され、最終的に保存期間の終了時に廃棄されるかを意味する。製品またはプロセスに関するデータは、ライフサイクルの中で様々な境界を越えることがある。これには、紙ベースのシステムとコンピュータ化されたシステムとの間、または異なる組織境界（製造とQC・QAの間などの内部境界、およびサービス提供者間、または委託者と受託者の間などの外部境界の両方）の間のデータの移動が含まれる。



## 5.2 Data governance system／データガバナンスシステム

5.2.1 データガバナンスシステムは、PIC/S GMP/GDPに記載されている医薬品品質システムに不可欠である。データガバナンスシステムの構築においては、ライフサイクルを通じたデータ所有権に対応し、情報の意図的・非意図的な変更および削除の管理を含むデータインテグリティの原則を遵守するためのプロセスおよびシステムの設計、運用および監視を考慮する必要がある。

5.2.2 データガバナンスシステムは、適切に設計されたシステムの組み込み、技術およびデータセキュリティ対策の使用、ならびにデータの管理および完全性が確実に効果的に制御されるようにするための特定の専門知識に依存する。規制対象企業は、データガバナンスシステムの設計、開発、運用および監視において、システムの複雑さ、運用、およびデータの重要性和リスクに見合った適切なリソースが確実に利用可能かつ適用されるようにするための手段を講じるべきである。

5.2.3 データガバナンスシステムは、品質リスクマネジメントの原則に見合った、データライフサイクルに対する管理手段を確保するものとする。これらの管理手段は以下のとおりである。

## - 組織的なもの

- 手順(例:記録の記入や記入済み記録の保管に関する指示)。
- 従業員の教育訓練およびデータの生成と承認に関する文書化された権限
- データがどのように生成、記録、処理、保管および使用され、リスクまたは脆弱性が効果的に管理されているかを考慮した、データガバナンスシステムの設計。
- 日常的な(例:毎日の、バッチまたは作業に関連した)データ検証。
- データガバナンスシステムの有効性を検証するための自己点検プロセスなどの定期的な監視。
- データセキュリティ対策の専門知識を含む、データ管理および完全性に関する専門知識を有する人材の活用。

## - 技術的なもの

- コンピュータ化されたシステムのバリデーション、適格性確認、および制御。
- 自動化、または
- データ管理および完全性に関してより高度な制御を実現する技術の使用。

5.2.4 効果的なデータガバナンスシステムは、適切な組織文化と行動（セクション6）の組み合わせ、ならびにデータの重要性、データリスクおよびデータライフサイクルの理解の必要性を含む、効果的なデータガバナンスの実践に対する上級管理者の理解およびコミットメントを実証する。また、失敗を報告する権限と改善の機会を確実に与えるようなやり方で、組織内のすべての階層の人々に対して、期待される事柄を伝達していることを示す証拠がなければならない。これにより、データを改ざんしたり、変更したり、削除しようとする動機が減少する。

5.2.5 データガバナンスに関する組織の取り決めは、医薬品品質システムの中で文書化され、定期的に見直されるものとする。

5.3 Risk management approach to data governance／データガバナンスに対するリスクマネジメントアプローチ

5.3.1 上級管理者は、ICH Q9の原則を用いて、データの完全性に対する潜在的风险を最小化するためのシステムおよび手順を実施し、残存リスクを特定する責任を負う。委託者は、ベンダー保証プログラムの一環として、受託者のデータ管理方針および制御戦略のレビューを行うべきである。このようなレビューの頻度は、リスクマネジメントの原則（セクション10参照）を用いて、受託者が提供するサービスの重要性に基づいて決定されるべきである。

5.3.2 データガバナンスに割り当てられる労力および資源は、製品品質に対するリスクに見合うものでなければならず、また、他の品質資源の需要とのバランスをとるべきである。GMP/GDPの原則に従って規制されているすべての事業者（製造業者、分析機関、輸入業者、卸売販売業者を含む）は、データ品質のリスクに基づく許容可能な管理状態を提供するシステムを設計し、運用するべきであり、またそのシステムは、裏付けとなる根拠とともに文書化されていなければならない。

5.3.3 望ましい管理状態を達成するために長期的な措置が特定されている場合には、リスク軽減のために暫定措置を実施し、その有効性を監視すべきである。暫定措置またはリスクの優先順位付けが必要な場合は、残存するデータインテグリティリスクを上級管理者に伝え、常に見直しを行うものとする。自動化、コンピュータ化されたシステムを紙ベースのシステムに戻しても、データガバナンスの必要性がなくなるわけではない。このような逆行的アプローチは、管理上の負担とデータリスクを増大させ、3.5項で言及されている継続的な改善の取り組みを妨げる可能性が高い。

5.3.4 すべてのデータや処理ステップが、製品の品質および患者の安全性に対して同じ重要性を持つわけではない。個々のデータや処理ステップの重要性を判断するために、リスクマネジメントを活用すべきである。データガバナンスに対する効果的なリスクマネジメントアプローチでは、以下を考慮する。

- データの重要性（意思決定や製品品質への影響）および
- データのリスク（データが変更されたり、削除される機会、その製造業者の日常的なレビュープロセスによって変更が検出されたり、可視化される可能性）。

これらの情報から、リスクに応じた管理策を実施することができる。後続のセクションでリスクマネジメントアプローチに言及しているが、それらのセクションにおける「リスク」とは、データのリスクとデータの重要性の概念を組み合わせたものを指している。

## 5.4 Data criticality／データの重要性

5.4.1 データが影響を与えるような意思決定の重要性は様々であり、意思決定に対するデータの影響度も様々である。データの重要性について考慮すべき点は以下のとおりである。

- そのデータはどの意思決定に影響を与えるか？

例えば、バッチリリースの決定を行う場合、重要な品質特性に遵守しているかどうかを決定するデータは、通常、倉庫の清掃記録よりも重要である。

- そのデータは製品の品質や安全性にどのような影響を与えるか？

例えば、経口錠剤の場合、原薬の含量のデータは、一般的に錠剤の摩損度のデータよりも製品の品質や安全性に大きな影響を与える。

## 5.5 Data risk／データのリスク

5.5.1 データの完全性の要件はすべてのGMP/GDPデータに関するものであるが、データの重要性の評価は、組織がデータガバナンスの取り組みに優先順位をつけるのに役立つ。この優先順位付けの根拠は、品質リスクマネジメントの原則に従って文書化されるべきである。

5.5.2 データリスクの評価においては、不本意な変更、削除、消失（偶発的またはセキュリティ障害による）または再作成もしくは意図的な改ざんに対するデータの脆弱性、およびそのような行為が検出される可能性を考慮するものとする。また、災害時に完全かつタイムリーにデータを復旧させることも考慮しなければならない。不正行為を防止し、可視性や検出性を高める管理措置を、リスク軽減策として使用することができる。

5.5.3 データ障害のリスクを増大させる要因の例としては、複雑なプロセス、一貫性のないプロセス、自由で主観的な結果を伴うプロセスなどが挙げられる。一貫性があり、明確に定義され、客観的なタスクを持つ単純なプロセスは、リスクの低減につながる。

5.5.4 リスク評価では、単に情報技術(IT)システムの機能性や複雑性を考慮するのではなく、業務プロセス(製造、QCなど)に焦点を当て、データフローやデータの生成・処理方法を評価するものとする。考慮すべき要素には以下が含まれる。

- プロセスの複雑さ(例: 多段階プロセス、プロセスまたはシステム間のデータ転送、複雑なデータ処理)。
- データの生成、処理、保存、アーカイブの方法、およびデータの品質と整合性を保証する能力。
- プロセスの一貫性(例: 生物学的製造プロセスや分析試験は、低分子化学に比べてより高度な変動性を示す可能性がある)。
- 自動化の程度／人の介入
- 結果の主観性(すなわち、プロセスが自由であるか、明確に定義されているか)。
- 電子システムのデータと手動で記録されたイベントを比較した結果(例: 分析レポートと生データの取得時間の間に明らかな不一致がある場合)、および
- システムまたはソフトウェアに組み込まれた固有のデータインテグリティ制御手段。



5.5.5 コンピュータ化されたシステムについては、リスク評価プロセスにおいて、ITシステムとの手動によるインターフェースを考慮するものとする。コンピュータ化されたシステムのバリデーションを単独で実施した場合、特に、ユーザーがバリデーション済みのシステムからのデータの報告に影響を与えることができる場合や、システムのバリデーションがこの文書のセクション9に概説されている基本的な要求事項に対応していない場合には、データインテグリティのリスクが低下しない可能性がある。完全に自動化され検証されたプロセスと、人の介入を許さない、または人の介入を最小限に抑える構成とを組み合わせる設計は、データインテグリティのリスクを低下させるので望ましい。技術的な理由から統合的制御が不可能な場合は、適切な手続的制御を導入し、検証する必要がある。

5.5.6 査察官は、制御およびレビューの手順が望ましい結果を効果的に達成しているかどうかを判断するために、批判的思考スキルを用いるものとする。データガバナンスの成熟度を示す指標は、残存リスクに対する組織の理解と受容であり、これによって行動の優先順位が決まる。データの完全性が損なわれる「リスクはない」と信じている組織は、データのライフサイクルに内在するリスクを適切に評価していない可能性が高い。したがって、データのライフサイクル、重要性およびリスクの評価に対するアプローチを詳細に検討する必要がある。これにより、査察中に調査可能な潜在的な故障モードが示される可能性がある。

5.6.1 データインテグリティを制御する手段の有効性は、自己点検（内部監査）またはその他の定期的なレビュープロセスの一環として定期的に評価されるものとする。これにより、データのライフサイクルに関する制御が意図したとおりに機能していることを確認すべきである。

5.6.2 日常的なデータ検証チェック(例:毎日の、バッチまたは作業に関連した)に加えて、自己点検活動を、以下のような制御措置を対象としたより広範なレビューに拡大して実施すべきである。

- 患者を保護するという観点から、優れたデータ管理の実践を従業員が継続的に理解しているかどうか、また、品質と問題を隠さずに報告することを重視した職場環境が維持されているかどうかの確認(例えば、優れたデータ管理の原則と期待事項に関する継続的な教育訓練のレビューによる)。

- 報告されたデータや結果が生データと一致しているかどうかを確認すること。これによって、(リスクに基づく理由付けがなされた上で)日常のデータ検証チェックに含まれていないデータや過去に検証されたデータのサンプルを検討し、日常的なプロセスの継続的な有効性を確保することができる。

- GMP/GDP活動に関連する情報が正確に報告されていることを確認するための、コンピュータシステムのログや監査証跡のリスクベースのサンプル。これは、日常のコンピュータ化システムのデータが手動でレビューされている場合や、検証された「例外報告書」4によってレビューされている場合に関連する。

- データガバナンスの有効性の指標ともなる品質システム指標(すなわち、傾向)のレビュー。

5.6.3 データガバナンスシステムの効果的なレビューは、企業の行動と組織的・技術的制御との相互作用の重要性に関する理解がなされていることを実証する。レビューの結果は、上級管理者に伝えられ、データインテグリティの残存リスクの評価に使用されるべきである。

# 6 ORGANISATIONAL INFLUENCES ON SUCCESSFUL DATA INTEGRITY MANAGEMENT / データインテグリティマネジメントの成功に組織が与える影響

## 6.1 General / 一般事項

6.1.1 組織の行動に関する査察の不備について報告するのは不適切、あるいは不可能かもしれない。(i)データの修正、削除、または改ざんを行う動機や、(ii)データの完全性を確保するために設計された手続的制御の有効性に対して、行動がどのような影響を与えるかを理解すれば、査察官はリスクに関する有用な指標を得て、それについてさらに調査を行うことができる。

6.1.2 査察官は、文化が組織の行動に与える影響に敏感でなければならず、本セクションに記載されている原則を適切に適用しなければならない。効果的な「品質文化」とデータガバナンスは、場所によってその実施形態が異なるかもしれない。しかし、文化的なアプローチがデータインテグリティの懸念につながっていることが明らかの場合、査察官は、これらの懸念を効果的かつ客観的に組織に報告し、是正されるようにすべきである。

6.1.3 文化に応じて、組織は以下のようなやり方で管理される。

- 開放的(上層部に対して部下が異議を唱えることができ、組織的または個人的な失敗を全て報告することが業務上、期待されている場合)。
- 閉鎖的(失敗の報告や階層への異議申し立てが文化的に困難である場合)。

6.1.4 「開放的」な文化における優れたデータガバナンスは、医薬品品質システムを通じて問題を特定し報告する権限を従業員に与えることによって促進される。「閉鎖的」な文化では、望ましくない情報を伝達することに社会的障壁があるので、同等の管理レベルを達成するためには、監視および二次レビューをより重視する必要があるだろう。このような状況では、上級管理者への内密のエスカレーション（報告して、対応を委ねる）プロセスを利用できることも重要であり、これらの取り決めは、報告を行うことが、上級管理者によって積極的に支持され、奨励されていることを明確に示すべきである。

6.1.5 データインテグリティに関する経営者の知識と理解の度合いは、組織のデータインテグリティマネジメントの成功に影響を与える。経営者は、データインテグリティの欠如を発生するのを防ぎ、万一発生した場合にはそれを検知するという、法的および道徳的な義務（すなわち責務と権限）を認識しなければならない。経営者は、紙のシステムおよびコンピュータ化システム（ハイブリッドシステムと電子システムの両方）のワークフローのデータインテグリティリスクについて、十分な可視性と理解を持つべきである。

6.1.6 データの完全性の欠如は、不正行為や改ざんに限らず、意図しないものであってもリスクとなり得る。データの信頼性が損なわれる可能性は、適切な管理手段を実施するために特定し理解すべきリスクである(セクション5.3～5.5参照)。直接的な管理手段は通常、文書化された方針や手順の形をとるが、従業員の行動に対する間接的な影響(不当な圧力、工程能力を超える生産性へのインセンティブ、データを危険にさらす機会、従業員による否定的行動の合理化など)についても理解し、対処する必要がある。

6.1.7 データインテグリティの侵害は、いつでも、どの従業員によっても発生する可能性があるため、管理者は、問題の検出に注意を払い、欠如が見つかった場合にはその理由を理解して、問題の調査と是正・予防措置を実施できるようにする必要がある。



6.1.8 データインテグリティの欠如は、患者の安全に直接影響を与え、組織とその製品に対する信頼性を損なうなど、様々な利害関係者（患者、規制当局、顧客）に影響を与える結果となる。このような結果を従業員が認識し、理解することは、品質を優先する環境を醸成するのに役立つ。

6.1.9 経営者は、データインテグリティの侵害を防止、検出、評価および是正するための管理手段を確立するとともに、それらの管理手段がデータインテグリティを保証するために意図されたとおりに機能していることを検証するものとする。セクション6.2から6.7では、データインテグリティを成功させるために経営者が取り組むべき主要項目の概要を示している。

6.1.10 上級管理者は、適切な組織文化および行動（セクション6）と、データの重要性、データのリスクおよびデータのライフサイクルの理解との組み合わせの必要性を含め、効果的なデータガバナンスの実践に対する適切なレベルの理解とコミットメントを持つ必要がある。また、失敗や改善の機会を報告する権限を保証するような方法で、組織内のすべての階層の人々に対して、期待される事柄を伝えている証拠が必要になる。これにより、データを改ざん、変更、または削除する動機が減少する。



## 6.2 Policies related to organizational values, quality, staff conduct and ethics／組織の価値観、品質、従業員の行動および倫理に関する方針

6.2.1 従業員の行動、品質へのコミットメント、組織の価値観および倫理に対する適切な期待事項は、組織全体に明確に伝達されるものとし、適切な品質文化の実施および維持を支援するために方針が利用できるものとする。方針は、品質に関する経営者の哲学を反映すべきであり、すべての個人が患者の安全と製品の品質を確保することに責任と説明責任を持つ、信頼の環境を構築する意図で作成されるべきである。

6.2.2 経営者は、従業員に対して、データ品質の確保における従業員自らの役割の重要性、および製品品質の保証と患者の安全性の保護に対する従業員自らの活動の影響を認識させるものとする。

6.2.3 方針においては、正直さなどの倫理的行動が期待されていることを明確に定めるものとする。このことは、すべての従業員に伝達され、よく理解されるべきである。この伝達は、要件を知らせることに限定して行うべきではなく、なぜその要件が設定されたのか、および要件を満たせなかった場合の結果も知らせるべきである。

6.2.4 意図的なデータの改ざん、不正な変更、データの破壊など、データの品質を損なう望ましくない行動には、速やかに対処するものとする。望ましくない行動および態度の例は、会社の方針において文書化すべきである。望ましくない行動への対応措置を文書化すべきである。ただし、(懲戒処分などの)対応措置が、特定されたデータの完全性の問題に関するその後の調査を妨げないように注意する必要がある。例えば、厳罰が与えられる場合、他の従業員が調査に価値のある情報を開示するのを妨げる可能性がある。

6.2.5 データ管理および完全性に関する優れた実践に適合した行動を示すことは、積極的に奨励され、適切に認識されるべきである。

6.2.6 会社の方針および手順に裏付けられた内密のエスカレーションプログラムが存在し、方針に反する可能性がある事例を上級管理者に知らせることを従業員に奨励するものとする(知らせることによって、情報提供者／従業員が影響を被ることはない)。上級管理者による方針違反の可能性も認識されるべきであり、そのような場合に適切に報告を行うためのしくみも利用可能であるべきである。

6.2.7 可能であれば、経営者は企業方針の意図と要件をデフォルトで(既定的に)維持する制御機能を備えたシステムを導入すべきである。

## 6.3 Quality culture／品質文化

6.3.1 経営者は、透明で開放的な職場環境(すなわち品質文化)の構築を目指すものとする。これは、データの信頼性に関する潜在的な問題を含め、失敗やミスを自由に伝えることを従業員に奨励し、是正・予防措置を講じることができる環境である。組織の報告体制は、すべての階層の人々間の情報の流れを可能にするものでなければならない。

6.3.2 データの品質と完全性を保証するための品質文化の構築に貢献するのは、経営者、チームリーダー、品質担当者、および全ての従業員が一貫して示す価値観、信念、考え方、および行動の集合体である。

6.3.3 経営者は以下の方法により品質文化を醸成することができる。

- 期待される事柄が確実に認識され、理解されるようにすること(価値・倫理規範、行動規範などによって)。
- 模範を示して導くこと。経営者は、自らが期待する行動を示すべきである。
- 行動と決定(特に委任された活動)に責任を持つこと。
- 事業の運営に継続的かつ積極的に関与すること。
- 従業員にプレッシャーを与える限界値を考慮しつつ、現実的な期待値を設定すること。
- 業務上の要求と期待に応えるために、適切な技術的および人的資源を割り当てること。
- データの完全性を確保するための良好な文化的態度を促進するような、公平で公正な結果と報酬を実施すること。
- 規制の動向を把握し、「学んだ教訓」を組織に適用すること。

## 6.4 Modernizing the Pharmaceutical Quality System／医薬品品質システムの近代化

6.4.1 現行の医薬品品質システムに近代的な品質リスクマネジメントの原則および優れたデータマネジメントの実践を適用することは、複雑なデータの生成に伴う課題に対応するためのシステムの近代化に役立つ。

6.4.2 企業の医薬品品質システムは、データの完全性の欠如につながる可能性のあるシステムまたはプロセスの弱点を防止、検出、修正できるものとする。企業は、データのライフサイクルを把握し、生成されるデータが有効かつ完全に信頼できるものとなるように、適切な管理手段と手順を統合するべきである。具体的には、以下の分野において、このような管理手段や手順の変更が必要となる。

- 品質リスクマネジメント。 - 調査プログラム。 - データレビューの慣行(セクション9)。
- コンピュータ化されたシステムのバリデーション。 - ITインフラ、サービス、セキュリティ(物理的および仮想的)。 - ベンダー／請負業者の管理 - 教育訓練プログラム(データガバナンスに対する自社のアプローチおよびデータガバナンスSOPを含める)。
- 分散型／クラウド型のデータ保管、処理、および転送活動を含む、作成済み記録の保管、処理、転送、および検索。
- データの完全性に関する期待に応えるように設計された要件(例:ユーザー要求仕様書(URS))を組み込んだGMP/GDP重要機器およびITインフラストラクチャの購入に関する適切な監督(セクション9.2参照)。
- 自己点検プログラム(データの品質および完全性を点検対象に含める)、および
- 業績評価指標(品質尺度(quality metrics))と上級管理者への報告。

## 6.5 Regular management review of performance indicators (including quality metrics)／業績評価指標(品質尺度を含む)の定期的なマネジメントレビュー

6.5.1 データの完全性に関連するものを含め、業績評価指標の定期的なマネジメントレビューを行うものとし、それによって重要な問題を特定し、上位者の指示を仰ぎ、タイムリーに対処する。重要業績評価指標(KPI)を選択する際には、データの完全性が軽視される文化を不用意に生まないように注意する必要がある。

6.5.2 品質部門の責任者は、上級管理者が高い意識を持って、問題に対処するためのリソースを割り当てることができるよう、リスクを直接伝えるために、上級管理者に直接アクセスすることができるものとする。

6.5.3 経営者は、独立した専門家に、自社のシステムおよび管理手段の有効性を定期的に検証させることができる。

## 6.6 Resource allocation／資源(リソース)の配分

6.6.1 経営者は、優れたデータインテグリティマネジメントを支援し維持するために、適切なリソースを割り当て、データ生成および記録保管の担当者の作業量やプレッシャーによって、エラーの可能性やデータインテグリティを意図的に損なう機会が増えることがないようにするものとする。

6.6.2 組織の業務に見合った十分な数の人員を、品質および管理の監督、ITサポート、調査の実施、教育訓練プログラムの管理のために配置するべきである。

6.6.3 問題となっているデータの重要性に基づき、そのニーズに適した機器、ソフトウェア、およびハードウェアを購入するための規定があるべきである。企業は、ALCOA+5の原則へ



## 5 EMA guidance for GCP inspections conducted in the context of the Centralised Procedure

### 中央審査方式におけるGCP査察に関するEMAガイダンス

の遵守を向上させ、データの品質と完全性に関する弱点を緩和する技術的ソリューションを導入すべきである。

6.6.4 従業員は、適切な職務分掌の下で、優れた文書化の実践 (GdocPs) の重要性を含め、各自の職務に対する資格認定と訓練を受けるものとする。電子データレビューなどの重要な手順に関する教育訓練については、その効果を示す証拠があるべきである。優れたデータマネジメントの実践という概念は、ITやエンジニアリングなどの分野を含め、GMP/GDPにおいて役割を果たすすべての機能部門に適用される。

6.6.5 データの品質と完全性については、誰もが熟知しているべきであるが、様々な階層のデータ品質専門家 (SME、監督者、チームリーダー) に、調査の実施／支援、システムギャップの特定、改善の実施の推進のために協力するよう求めてもよい。

6.6.6 データ管理者など、優れたデータマネジメントに関連する組織内の新しい役割の導入が検討されてもよい。

## 6.7 Dealing with data integrity issues found internally / 社内で発見されたデータインテグリティ問題への対応

6.7.1 データインテグリティの欠如が発見された場合は、医薬品品質システムに従い、逸脱と同様に対処するものとする。問題の程度およびその根本原因を判断し、問題を完全に修正し、予防措置を実施することが重要である。これには、追加の専門知識や見解を得るために第三者を利用することも含まれ、システムの弱点を特定するためにギャップアセスメントを行うこともある。

6.7.2 患者の安全および製品品質への影響を考慮する場合、導き出された結論は確かな科学的証拠によって裏付けられたものとする。

6.7.3 是正措置には製品リコール、顧客への通知、規制当局への報告が含まれる。是正処置、是正処置計画およびその実施は記録され、監視されるものとする。

6.7.4 Further guidance may be found in section 12 of this guide.

6.7.4 このガイドのセクション12には、さらにガイダンスが記載されている。



# 7 GENERAL DATA INTEGRITY PRINCIPLES AND ENABLERS / 一般的なデータインテグリティの原則と実現手段

7.1 医薬品品質システムは、原薬および医薬品のライフサイクルの様々な段階を通じて実施されるべきであり、科学およびリスクベースのアプローチの使用を奨励すべきである。

7.2 十分な情報に基づいた意思決定を行い、情報の信頼性を確認するためには、その意思決定について情報を提供した事象又は行為を十分に文書化する必要がある。このように、優れた文書化の実践は、データの完全性を確保するための鍵であり、適切に設計された医薬品品質システム(セクション6で説明)の基本的な部分である。

7.3 GdocPsの適用は、データの記録に使用される媒体(すなわち物理的記録であるか電子的記録であるか)によって異なる場合があるが、原則はどちらにも適用できる。このセクションでは、これらの重要な原則を紹介し、次のセクション(8と9)では、紙ベースと電子ベースの両方の記録管理における文書化に関連して、これらの原則について詳説する。

7.4 GdocPs のいくつかの重要な概念は、ALCOA (Attributable: 帰属性、Legible: 判読性、Contemporaneous: 同時性、Original: 原本性、Accurate: 正確性) という頭字語にま

とめられている。次のような属性を加えることもできる。Complete: 完全性、Consistent: 一貫性、Enduring: 永続性、Available: 利用可能性 (ALCOA+6)。これらの期待事項により、イベントが適切に文書化され、そのデータが十分な情報に基づいた意思決定に使用されることが保証される。

## 7.5 Basic data integrity principles applicable to both paper and electronic systems (i.e. ALCOA +) / 紙のシステムと電子システムの両方に適用される基本的なデータインテグリティの原則(すなわちALCOA +)

データインテグリティの属性                      要件

### 帰属性

記録されたタスクを実行した個人またはコンピュータ化されたシステムを特定でき、そのタスクがいつ実行されたのかを特定できなければならない。これは、誰がいつ、何のために変更を行ったのかを知ることが重要な、修正、削除、変更など、記録に加えられた変更にも適用される。

### 判読性

すべての記録は判読可能でなければならない。つまり、情報は、理解可能で有用であるためには、読みやすく、明確でなければならない。これは、オリジナルの記録や記入事項を含め、完全とみなされることが求められるすべての情報に適用される。電子データの「動的」な性質(検索、照会、傾向分析などが可能であること)が記録の内容と意味にとって重要である場合、適切なアプリケーションを使用したデータとの相互作用(インタラクション)が可能であることが記録の「利用可能性」にとって重要である。

## 同時性

行動や事象、決定の証拠は、それらが行われたときに記録されなければならない。この文書は、何が行われたか、何が決定されたか、そしてその理由、すなわちその時の決定に何が影響したかを正確に証明するものでなければならない。

## 原本性

オリジナルの記録とは、紙に記録されているか(静的)、電子的に記録されているか(システムの複雑さにもよるが、通常は動的)を問わず、最初に取得された情報と表現することができる。もともと動的な状態で取得された情報は、その後もその状態で利用可能でなければならない。

## 正確性

記録が正確であるためには、事実を忠実に表現している必要がある。記録の正確性の確保は、強固な医薬品品質システムの多くの要素によって達成される。これには次のようなものがある。

- 適格性評価、校正、メンテナンス、コンピュータバリデーションなどの機器関連要素
- 手続上の要求事項の遵守を確認するためのデータレビュー手順を含む、行動と行為を制御するための方針と手順
- 根本原因分析、影響評価、CAPAを含む逸脱管理
- 訓練を受けた有資格者で、確立された手順に従い、自らの行動と決定を文書化することの重要性を理解している者。

これらの要素を組み合わせることで、製品の品質に関する重要な意思決定に使用される科学的データを含む情報の正確性を確保することを目的としている。

## 完全性

ある事象を理解しようとする際には、その事象を再現するのに重要となる情報はすべて重要になる。情報が失われたり削除されたりしないことが重要である。ある情報集合が完全であると見なされるために必要な詳細度のレベルは、その情報の重要性に依存する(セクション5.4データの重要性参照)。電子的に生成されたデータの完全な記録には、関連するメタデータ(データについてのデータ、つまりデータの付帯情報)が含まれる(セクション9参照)。

## 一貫性

情報は、定義された一貫性を持つ論理的な方法で作成、処理、保存されなければならない。これには、データの管理や標準化に役立つ方針や手順が含まれる(例:時系列の順序、日付の形式、測定単位、数字の丸め方、有効数字など)。

## 永続性

記録は、それが必要とされる可能性のある全期間にわたって存在するような方法で保管されなければならない。これは、記録保存期間中、消去不能で/耐久性のある記録として、そのままの状態アクセス可能である必要があることを意味する。

## 利用可能性

記録は、必要とされる保存期間中、いつでも閲覧できるようにしておく必要がある。また、日常的な出荷判定、調査、傾向分析、年次報告書、監査、査察などの目的で、記録を閲覧する責任のあるすべての該当する担当者にとって、読みやすい形式で、かつアクセス可能であるようにしておく必要がある。

7.6 これらの要素が、医薬品品質システムの他の支援要素とともに、GMPおよびGDP関連活動のすべての適用領域に適切に適用されるならば、医薬品に関する重要な決定を行うために使用される情報の信頼性は十分に保証されるはずである。

## 7.7 True copies／真正コピー

7.7.1 オリジナルの紙の記録（例：分析サマリーレポート、バリデーションレポートなど）のコピーは、一般的に、例えば異なる場所で活動する企業間のコミュニケーションの目的では非常に有用である。これらの記録は、そのライフサイクルにわたって管理するものとし、別のサイト（関連会社、請負業者など）から受け取ったデータについては、必要に応じて「真正コピー」として維持するか、または「真正コピー」の要件を満たさない場合には「サマリーレポート」（例：複雑な分析データの要約）として使用するものとする。

7.7.2 静的な記録が元のデータの完全性を維持することが正当化できる場合、電子的手段で生成された生データを許容可能な紙又はPDF形式で保存することが考えられる。しかしながら、データ保存プロセスにおいては、医薬品の品質のあらゆる側面に直接または間接的に影響を与えるすべての活動に関するすべてのデータ(メタデータを含む)を記録しなければならない(例えば、分析の記録には、生データ、メタデータ、関連する監査証跡および結果ファイル、各分析実行に固有のソフトウェア/システム構成設定、および特定の生データセットの再構築に必要なすべてのデータ処理実行(方法および監査証跡を含む)が含まれる)。

また、印刷された記録が正確に表現されていることを検証するための文書化された手段も必要となる。GMP/GDPに準拠した記録を実現するために、このアプローチに基づいて管理を行うのは、負担が大きいと思われる。



7.7.3 多くの電子記録は、データとのインタラクションを可能にするため、動的形式を保持することが重要である。データを動的な形式で保存することが、データの完全性や後の検証にとって重要な場合は、動的な形式で保存すべきである。データを動的形式で保存すべきかどうか、またどのくらいの期間保存すべきかを裏付け、理由付けるためには、リスクマネジメントの原則を利用すべきである。

7.7.4 受入サイトでは、これらの記録(真正コピー)は、紙または電子フォーマット(例:PDF)のいずれかで管理され、承認されたQA手順に従って管理されるものとする。

7.7.5 手書き又は電子署名の使用などの文書の真正性を容易に検証できる方法で、または真正コピーを作成するための検証済みのプロセスに従って作成された文書が、「真正コピー」として適切に認証されるよう、注意を払うものとする。

項目 「真正コピー」はどのようにして発行し、管理すべきか？

1. Creating a “true copy” of a paper document.

紙文書の「真正コピー」の作成。

真正コピーを発行する会社では、

- コピーする文書の原本を入手する。
- 原本の情報が失われないように、原本をコピーする。
- コピーされた文書の真正性を確認し、「真正コピー」として、新しいハードコピーに署名し、日付を記入する。

これで、この「真正コピー」を目的の受信者に送信することができる。

電子文書の「真正コピー」の作成。

電子記録の「真正コピー」は、必要なメタデータをすべて含めて、電子的手段(電子ファイルのコピー)で作成する必要がある。メタデータが失われる可能性がある場合、電子データのpdf版を作成することは禁止すべきである。

これで、この「真正コピー」を目的の受信者に送信することができる。

発行された全ての「真正コピー」(ソフトコピー/ハードコピー)の配布リストを維持すべきである。

## 記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・真正コピーの作成手順を確認し、作成方法が適切に管理されていることを確認する。
- ・発行された真正コピーがオリジナルの記録と同一(完全かつ正確)であることを確認する。コピーされた記録は、オリジナルの文書記録と照合し、スキャン画像の改ざんがないことを確認する。
- ・データの完全性を確保するために、スキャンまたは保存された記録が保護されていることを確認する。
- ・紙の記録をスキャンし、「真正コピー」の作成を確認した後
  - 真正コピーが顧客への送付などの配布目的で作成された場合(訳注: Where true copies are generated for distribution purposes, e.g. to be sent to a clientが原文では繰り返されていますが、誤りと思われます。)、スキャン画像の元となったオリジナル文書は、記録の所有者がそれぞれの保存期間中、保持する必要がある。
  - 真正コピーが文書の保管を支援するために作成された場合、スキャン画像が作成された元の記録文書の代わりに、そのコピーを保管することが可能な場合がある。

## 2. At the company who receives the true copy:

真正コピーを受け取った会社では、

- 紙版、スキャンされたコピー、または電子ファイルは、優れた文書管理の慣行に従って確認し、ファイルする。

文書には、それがオリジナルの記録ではなく真正コピーであることを明確に表示する必要がある。

記録をレビューする際の具体的チェックポイント

- ・受け取った記録がチェックされ、適切に保管されていることを確認する。
- ・「真正コピー」の真正性を検証するシステム(署名者が正しいことの確認など)を導入すること。

7.7.6「真正コピー」の作成と転送、およびデータインテグリティの管理に関する責任を取り扱うために、品質協定を設けるものとする。「真正コピー」の発行および管理のためのシステムは、そのプロセスが堅牢であり、データインテグリティの原則を満たしていることを保証するために、契約の委託者と受託者によって監査されるべきである。

## 7.8 Limitations of remote review of summary reports / サマリーレポートの遠隔レビューの限界

7.8.1 サマリーレポート内のデータの遠隔レビューは一般的に必要とされるものであるが、データの完全性を適切に管理するには、遠隔データレビューの限界を十分に理解する必要がある。

7.8.2 データのサマリーレポートは、物理的に離れた場所にある製造施設、医薬品市販承認取得者およびその他の利害関係者の間で提供されることが多い。しかし、重要な裏付けデータやメタデータが含まれていないことが多く、そのため元のデータをレビューすることができないという点で、サマリーレポートは本質的に限定された性質のものであることを認識する必要がある。

7.8.3 したがって、サマリーレポートはデータ移動のためのプロセスの一つの要素に過ぎないと考え、利害関係者および査察チームがサマリーレポートのデータのみ依存しないようにすることが重要である。

7.8.4 サマリーデータを受領する前に、サプライヤーの品質システムおよびデータインテグリティ原則の遵守への評価を確立するものとする。データインテグリティの原則を遵守しているかどうかを机上または同様の評価で決定することは、通常認められず、また不可能である。

7.8.4.1 外部機関については、品質リスクマネジメントの観点から重要と考えられる場合、これ(=データインテグリティの原則を遵守しているかどうか)を現地監査により決定するものとする。監査では、会社が作成したデータの信憑性を保証するものとし、サマリーデータや報告書を作成・配布するために使用されるメカニズムの審査を含むものとする。

7.8.4.2 サマリーデータが同一組織の異なる事業所間で配布されている場合、供給元の事業所(がデータインテグリティの原則を遵守しているかどうか)の評価は、別の手段(例:会社の手順書を遵守していることの証拠、内部監査報告書など)を用いて判断することができる。

7.8.5 サマリーデータは、合意された手順に従って作成され、供給元の事業所の権限を有する従業員によってレビューおよび承認されるものとする。サマリーには、サマリーが真正で正確である旨を記載し、権限を有する責任者(Authorized Person)が署名した宣言書を添付するものとする。サマリーレポートの作成、転送および検証のための取り決めは、品質/技術協定の中で取り扱われるべきである。

## 8 SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR PAPERBASED SYSTEMS／紙ベースのシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な考慮事項

／医薬品品質システムの構造および白紙の書式／テンプレート／記録の管理

8.1.1 紙ベースの文書を効果的に管理することは、GMP/GDPの重要な要素である。したがって、文書システムはGMP/GDPの要求事項を満たすように設計し、文書と記録がその完全性を維持するように効果的に管理されることを確実にする必要がある。

8.1.2 紙の記録は管理すべきであり、データのライフサイクルを通じて、帰属性、判読性、同時性、原本性と正確性、完全性、一貫した永続性(消去不能性/耐久性)、および利用可能性(ALCOA+)を維持しなければならない。

8.1.3 優れた文書化の実践および文書管理の取り決めに概説した手順が、医薬品品質システムに含まれていなければならない。これらの手順は、以下のようなデータのライフサイクルを通して、データの完全性を維持する方法を規定するものとする。

- ・マスター文書や手順書の作成、レビューおよび承認。
- ・データ(マスター、ログなど)を記録するために使用されるテンプレートの作成、配布および管理。
- ・記録に関する回収および災害復旧プロセス。
- ・日常使用するための文書の作業コピーの作成。特に、文書(SOPや白紙の書式など)のコピーは、管理された追跡可能な方法できるように、発行し、照合すること。
- ・紙ベースの文書への記入。個々の作業者の識別方法、データ入力形式、記録の修正、および正確性、真正性、完全性をチェックするために定期的なレビューを行うことを規定すること。
- ・記録のファイリング、検索、保管、アーカイブ、廃棄。



## 8.2 Importance of controlling records／記録を管理することの重要性

8.2.1 記録はGMP/GDPの運用に不可欠であり、そのため、以下を確保するための管理が必要である。

- ・実施された作業の証拠。
- ・GMP/GDP要求事項および会社の方針や手順、作業指示を遵守していることの証拠。
- ・医薬品品質システムの有効性。
- ・トレーサビリティ(追跡可能性)。
- ・プロセスの真正性と一貫性。
- ・製造された医薬品の品質属性が良好であることの証拠。
- ・苦情やリコールが発生した場合、調査目的で記録を使用する可能性がある。
- ・逸脱や検査不合格があった場合、効果的な調査の完了のために記録は不可欠である。

## 8.3 Generation, distribution and control of template records／テンプレート記録の作成、配布および管理

8.3.1 マスター文書の管理および制御は、誰かが「通常的手段」(すなわち、専門的な不正技術を必要としない手段)で記録を不適切に使用したり、改ざんしたりするリスクを、許容可能なレベルまで確実に低減するために必要である。記録されたデータのリスクと重要性を考慮し、品質リスクマネジメントのアプローチを用いて、以下に挙げる期待される事柄への対応がなされるべきである(セクション5.4、5.5参照)。

## 8.4 Expectations for the generation, distribution and control of record／記録の作成、配布および管理について期待されること

### 項目 作成

#### 1. Expectation／期待されること

すべての文書は特有の識別子(バージョン番号を含む)を持ち、チェックされ、承認され、署名され、日付が記入されていること。

管理されていない文書の使用は、現場の手順によって禁止すること。紙切れなどを用いて一時的な記録を行うことは禁止すること。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・管理されていない文書は、追跡不可能な状態で、廃棄または破棄される可能性があるため重要なデータの漏れや損失の可能性が高まる。さらに管理されていない記録は重要なデータを正しく記録するように設計されていない可能性がある
- ・管理されていない記録は改ざんが容易である可能性がある。
- ・一時的な記録を行うと、データの漏れが発生する可能性があり、このような一時的なオリジナルの記録は、保存対象に指定されていない。
- ・管理されずに記録を作成することや、そのような記録にアクセスすることが可能な場合、発生した時点で事象が記録されない可能性がある。
- ・バージョン管理や発行の管理が行われていない場合、更新前の書式を使用するリスクがある。

## 2. Expectation／期待されること

文書は、データを手入力するための十分なスペースを設けたデザインであること。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・データ入力のためのスペースが十分な大きさにない場合、手書きデータは不明瞭で判読不能となる可能性がある。
- ・文書は、コメントのための十分なスペースを設けたデザインとすべきである。例えば、転記ミスの場合には、作業者が間違った個所に線を引いて消し、イニシャルと日付を記入して、必要な説明を記入するのに十分なスペースが必要である。
- ・完全な文書化を実現するために文書のページを追加した場合には、追加したページの数と追加した旨を記録本体のページに明確に記録し、署名すること。
- ・すべての必要なデータを追加できるよう、文書フォーマットには十分なスペースを設けるべきである。また、記録用ではない、印刷されたページの裏面（訳注：recording on the reverse of printedが原文では繰り返されていますが、誤りと思われます。）に記録することを避けるなどの目的で、データを無造作に文書に記録してはならない。

### 3. Expectation／期待されること

文書はどのようなデータが入力されるかを明確に示すようなデザインであること。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・曖昧な指示は一貫性のない/間違っただデータの記録につながる可能性がある。
- ・優れたデザインは、すべての重要なデータが確実に記録され、記入内容が明確に、同時的かつ永続的に(消えないように/耐久性があるように)記入されることを保証する。
- ・また、重要なデータを不用意に省略してしまうリスクを最小限にするため、文書は、業務プロセスや関連するSOPと同じ順序で情報を記録するように構成されていること。

### 4. Expectation／期待されること

文書は、適切なバージョン管理が確実に行われるような方法で保管すること。

マスター文書には、不用意な使用を防ぐために色紙やインクを使用するなど、マスターとコピーを区別するための特徴的なマーキングを施すこと。

(電子形式の)マスター文書の無許可または不注意による変更を防止すること。

例えば、電子的に保存されたテンプレート記録については、以下の予防措置が講じられていること。

- マスターテンプレートへのアクセスを管理する。
- バージョンの作成と更新のためのプロセス管理の手段を明確に定め、実際に適用して検証する。
- マスター文書は、無許可による変更を防止するようなやり方で保存する。

## 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・不適切な保管条件は、無許可による変更、期限切れ文書やドラフト文書の使用を可能にしたり、マスター文書の紛失を引き起したりする可能性がある。
- ・実施のプロセス、および必要に応じて実施前に適切な教育訓練を行うことによる効果的なコミュニケーションは、文書と同様に重要である。

## 項目 配布および管理

### 1. Expectations／期待されること

更新されたバージョンは、タイムリーに配布すること。

旧バージョンのマスター文書やファイルはアーカイブ化し、アクセスを制限すること。  
発行済みで未使用の物理的文書はすべて回収し、照合するものとする。

品質部門が許可した場合、回収した文書コピーを破棄することができる。ただし、承認された文書のマスターコピーは保存すること。

## 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・旧バージョンが使用可能な場合、誤って使用してしまうリスクが考えられる。

## 2. Expectation／期待されること

### 文書の発行は、以下の管理手段を記載した手順書で管理すること。

- 誰がコピーを発行したか、いつ発行されたかの詳細。
- 承認された文書コピーを区別する明確な手段(例:セキュアスタンプ、作業エリアでは用いられていない紙のカラーコード、または他の適切なシステムを使用すること)。
- 最新の承認済みバージョンのみが使用可能であるようにすること。
- 発行された白紙の文書それぞれに特有の識別子(ユニークID)を割り当て、各文書の発行を登録簿に記録すること。
- 配布されたすべてのコピーに番号を付け(例:コピー 2/2)、製本されたものには発行ページに連番を付けること。
- 白紙のテンプレートを追加で発行する必要がある場合は、再発行に関する管理されたプロセスに従って、配布されたすべてのコピーを管理し、追加コピーが必要となった理由とその承認の事実を記録する必要がある(例:「オリジナルのテンプレート記録が破損したため」)。
- GMP/GDP上重要な白紙の書式(例:ワークシート、実験ノート、バッチ記録、管理記録)は、記録の正確性と完全性を保証するために、使用後に照合すべきである。
- 記録以外の文書(手順書など)のコピーが参照用にのみ印刷される場合、文書の作成時にタイムスタンプが押され、効力が短期間である旨が文書に記されていれば、照合は必ずしも必要ではない。

## 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・セキュリティ対策を行わない場合、テンプレート記録をコピーまたはスキャンした後に、データの書き換えや改ざんが行われるリスクがある(ユーザーは別のテンプレートコピーを使用することになる)。
- ・旧バージョンは、意図的にまたは誤って使用される可能性がある。
- ・異常なデータが入力された記入済みの記録が、新たに書き直されたテンプレートに置き換えられることが考えられる。
- ・すべての未使用の書式は、その所在を確認し、汚して破棄するか、安全なファイリングのために返却する必要がある。
- ・文書の参照用コピー(使用する場合)には、作成日、有効期間、および参照用であって正式なコピーではないことの明確な表示(例:「印刷時に管理されていない」との表示)があることを確認する。

8.4.1 承認された全てのマスター文書(SOP、書式、テンプレートおよび記録)の索引を医薬品品質システムに含めて、管理するものとする。この索引には、テンプレート記録の種類ごとに、少なくとも次の情報が記載されていなければならない。タイトル、バージョン番号を含む識別子、場所(例:文書データベース、発効日、次回レビュー日など)。

8.5.1 記録は、作業者がその場で利用できるものとし、これらの記録を管理するために適切な管理手段が講じられているものとする。これらの管理は、記録の損傷または紛失のリスクを最小化し、データの完全性を確保するために実施されるべきである。必要に応じて、記録が汚れないように(例:何かの物質で濡れたり、しみが付いたりしないように)保護する方策を講じるべきである。



8.5.2 記録は、これらのエリアにおいて、決められた者またはプロセスにより、手順書に従って適切に管理されるものとする。

## 8.6 Filling out records／記録の記入

8.6.1 記録が適切に記入されていることを保証するために、以下の表に示す項目を管理するものとする。

### 項目 記録の記入

#### 1. Expectations／期待されること

手書きの記入は、記入される作業を実行した人が行うこと7。

文書内の未使用の空欄は無効にし(例:斜線で抹消する)、日付を記入し、署名する  
手書きの記入は、明瞭で読みやすい文字で行うこと。

日付欄の記入は、現場で定義された曖昧でない形式で行うこと。例:日/月/年または月/日/年。

#### 期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・同一人物が記入したものについては、筆跡が一貫していることを確認する。
- ・記入内容が読みやすく明確であること(曖昧さがなく、「同上」を意味する「"」マークなど、一般的でない記号や略語が含まれていないこと)を確認する。
- ・記録されたデータが完全であるかどうかを確認する。
- ・記録のページ番号が正しいこと、およびすべてのページが存在することを確認する



作業に関連する記録は、その場で完了すること8。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・ 記録の使用場所のすぐ近くに、記録があることを確認する。すなわち、査察官は、作業の現場において、逐次的な記録が可能であることを期待するはずである。記録用紙が使用場所で利用できなければ、作業者は、発生時に記録をつけることができない。

3. Expectation／期待されること

記録は永続的な(消えない)ものであること。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- 記録が消すことのできないインクで書かれており、(保存期間中に)にじんだり薄れたりしないことを確認する。
- 記録が、ペンを使う前に鉛筆で記入されていないこと(上書きされていないこと)を確認する。
- なお、システムから出力された紙の中には、感熱紙のように時間の経過とともに色あせてしまうものもある。これらについては、消えない署名と日付の入った真正コピーを作成して、保管する必要がある。

#### 4. Expectation／期待されること

記録には、作成者に帰属する一意の識別手段を用いて署名し、日付を記入すること。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・ 管理された最新の署名とイニシャルのログ(登録簿)があり、標準化された印刷された文字だけでなく、一意的な例が使用されていることを確認する。
- ・ すべての重要な入力項目に署名と日付が入っていることを確認する。特に、複数の段階を経て、時間をかけて行われるプロセスについては、ページやプロセスの最後だけに署名がされているのではないことを確認する。
- ・ 個人の印鑑の使用は一般的に推奨されていないが、使用する場合には、印鑑のアクセス管理をする必要がある。ある個人とその個人の印鑑との間のトレーサビリティ(追跡可能性)を明確に示すログがあるべきである。個人の印鑑の使用は、(所有者が)日付を記入することで、許容される。

#### 8.7 Making corrections on records／記録の修正

記録の修正は、完全なトレーサビリティが維持されるような方法で行わなければならない。

項目 記録はどのように修正すべきか？

## 1 Expectation／期待されること

変更すべき箇所は一本の線で消すこと。

必要に応じて、訂正の理由を明確に記録し、重大な場合は検証すること。

変更した箇所にイニシャルと日付を入れること。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・元のデータが判読可能であり、不明瞭でないことを確認する(例:修正液の使用によって不明瞭になっていないこと、上書きは許されない)。
- ・重要な記録データの記入に変更が加えられた場合は、変更の正当な理由が記録されているか、また、変更の裏付けとなる証拠があるかを確認する。
- ・記録に説明のつかない記号や記入がないか確認する。

## 2. Expectation／期待されること

訂正は消せないインクで行うこと。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- 記入された内容は、消せないインクで書かれており、(保存期間中に)にじんだり薄れたりしないことを確認する。
- 記録が、ペンを使う前に鉛筆で記入されていないこと(上書きされていないこと)を確認する。

## 8.8 Verification of records (secondary checks)／記録の検証(二次チェック)

項目 いつ、だれが記録を検証すべきか？

### 1. Expectation／期待されること

バッチ記録内の重要工程などの重要な工程の記録は、

- 作業が発生した時に独立した決められた者が立ち会い、記録をレビューし、

- 品質部門に送付する前に、製造部門内の承認された者がレビューし

- 製造されたバッチの出荷または配送前に、品質部門(例:権限を有する責任者(Authorised Person)/有資格者(Qualified Person))がレビューし、承認すること。

重要でない工程のバッチ製造記録は、通常、承認された手順に従って、製造担当者がレビューする。

検査工程の試験記録も、試験が完了した後に、決められた担当者(例:第二分析担当者)によってレビューされるべきである。レビュー担当者は、データインテグリティの原則に従って、すべての記入事項、重要な計算を確認し、試験結果の信頼性について適切な評価を行うことが期待される。

重要な試験の解釈を一人で行う場合(例:寒天プレート上の微生物コロニーの記録)は、追加の管理を検討すべきである。リスクマネジメントの原則に基づき、二次レビューが必要となる場合がある。場合によっては、このレビューをリアルタイムで行う必要があるかもしれない。データの写真画像を撮影して保存するなどの、重要なデータを検証するための適切な電子的手段は、代替手段として容認される場合がある。

この検証は、製造に関連する作業および活動を行った後に実施し、適切な人物が署名またはイニシャル、および日付を記入すること。

書面による文書のレビューのプロセスを記述したその製造所のローカルSOPが作成されていることが望ましい。

## 記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- 加工エリア内での製造記録の取り扱いプロセスを検証し、その記録に関連した作業の担当者が作業を行う際に、すぐに利用できるようになっていることを確認する。
- 加工中に行われる二次チェックが、適切な資格を持った独立した人物(製造監督者やQAなど)によって行われたことを確認する。
- 作業の完了後、製造担当者、品質保証担当者の順で文書がレビューされたことを確認する。

## 2. Expectation／期待されること

現行の(承認された)テンプレートを使用してすべての欄が正しく記入されていること、およびデータが受入基準と厳格に比較されていることを確認する。セクション8.6の項目 1、2、3、4、および セクション8.7の項目 1、2 を確認する。

### 記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・ 査察官は、手書きデータのレビューに関する会社の手順を確認し、プロセスの妥当性を判断する。
- ・ 二次チェックの必要性和範囲は、生成されるデータの重要性に基づき、品質リスクマネジメントの原則に基づくものとする。
- ・ データの二次レビューには、使用された計算の検証が含まれていることを確認する。
- ・ 元のデータ(可能な場合)を見て、正しいデータが計算のために転記されたことを確認する。

## 8.9 Direct print-outs from electronic systems／電子システムから直接印刷されたもの

8.9.1 天秤、pHメーター、またはデータを保存しない単純な処理装置などの非常に単純な電子システムは、直接印刷された紙の記録を生成する。このようなタイプのシステムや記録では、(再)処理や電子的な日付／時間スタンプの変更によってデータの表示に影響を与える機会が限られている。このような状況では、記録の原本に、記録を作成した人の署名と日付を入れ、サンプルID、バッチ番号などのトレーサビリティを確保するための情報を記録するのがよい。これらのオリジナルの記録は、バッチ処理または試験の記録に添付するものとする。

8.9.2 これらの記録が永続的なものとなるように配慮するものとする(セクション8.6.1参照)。

## 8.10 Document retention (Identifying record retention requirements and archiving records)／文書の保存(記録保存要件の特定と記録のアーカイブ化)

8.10.1 各種の記録の保存期間は、(最低限)GMP/GDP 要求事項で指定された期間を満たすものとする。地域または国の他の法令がより長い保存期間を規定している場合は、それを考慮するものとする。

8.10.2 記録は、社内で保管することもできるし、品質協定に基づいて外部の保管サービスを利用することもできる。この場合、データセンターの所在地が特定されている必要がある。保管システム／設備／サービスが適切であること、および残存リスクが把握されていることを実証するために、リスク評価を行う用意がなければならない。

項目 記録はどこで、どのようにアーカイブ化されるべきか？

## 1. Expectation／期待されること

記録をアーカイブ化するためのさまざまな手順(保管ボックスの識別、ボックスごとの記録のリスト、保存期間、保管場所など)を記述したシステムがあること。

記録の保管、アクセス、回収の管理についての指示があること。

GMP/GDPに関連するすべての記録が、GMP/GDPの要件を満たす期間、確実に保管されるようにするシステムがあること。

### 記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・ 保管された記録を検索するために導入されたシステムが効果的であり、追跡可能であることを確認する。
- ・ 記録が整然と保管されているか、  
および容易に識別可能であることを確認する。
- ・ 記録が定められた場所に保管されており、適切に保護されていることを確認する。
- ・ 保存された記録の完全性を確保するために、保管された文書へのアクセスが許可された担当者に制限されていることを確認する。
- ・ 記録へのアクセスと返却の記録があるかどうかを確認する。
- ・ 使用される保管方法は、必要なときに文書を効率的に取り出せるものでなければならない。



## 2. Expectation／期待されること

すべての品質記録のハードコピーは、以下に従って保管すべきである。

- 簡単に追跡でき、検索できるような方法、および
- 記録の保存期間中の耐久性を確保できるような方法で、
- 損傷や紛失を防げる安全な場所に保管する。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- 外部委託されたアーカイブ保管業務について、品質協定が締結されているか、保管場所が監査されているかを確認する。
- 文書がアーカイブとして保存される期間中も読みやすく、利用可能であることを保証するために、何らかの評価が行われていることを確認する。
- 印刷物が永久的でない(例:熱転写紙)場合は、検証された(「真正の」)コピーが保管されていること。
- 使用されている保管方法が、必要なときに文書を効率的に取り出せるかものかどうかを検証する。

## 8.11 Disposal of original records or true copies／オリジナルの記録や真正コピーの廃棄

8.11.1決められた保存期間後に、正しいオリジナルの記録や真正コピーが確実に廃棄されるようにするため、記録の廃棄について文書化されたプロセスを構築されているべきである。このシステムでは、現行の記録が誤って破棄されたり、歴史的な記録が誤って現行の記録の流れに戻されたり(歴史的な記録が現行の記録と混同／混合されるなど)することがないようにするものとする。

8.11.2使われなくなった記録が、現地のやり方に従って、適切かつタイムリーにアーカイブ化または廃棄されていることを実証する記録簿／登録簿がなければならない。

8.11.3 誤った文書を削除するリスクを低減するための対策が講じられているべきである。記録の廃棄を許可するアクセス権は管理され、少数の者に限定されている。

## 9 SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS／コンピュータ化されたシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な考慮事項

9.1.1 企業は、多くの業務活動を支援するために、多種多様なコンピュータ化システムを使用している。これらは、単純な独立システムから大規模な統合された複雑なシステムまで多岐にわたっており、その多くが製造される製品の品質に影響を与えている。すべてのコンピュータ化システムを十分に評価・管理し、GMP10およびGDP11の要求事項に従って管理することは、各規制対象企業の責任である。

9.1.2 組織は利用しているコンピュータ化システムの性質および範囲を十分に認識し、各システム、その意図された使用および機能、ならびに操作される可能性のあるデータインテグリティリスクや脆弱性を説明する評価を実施するものとする。特に、製品の品質に関わるコンピュータ化システムおよび関連データの重要性を判断することに重点を置くべきである。

9.1.3 製品の品質に影響を与える可能性のある全てのコンピュータ化システムは、偶発的又は意図的な操作、変更、またはデータの品質と完全性に影響を与える可能性のあるその他の活動からシステムが確実に保護されるように設計された医薬品品質システムの下で効果的に管理されるものとする。

9.1.5.2 メタデータの取り扱いにおいては、一部のメタデータは事象の再現において不可欠であり(例:ユーザー識別、時間、重要工程パラメータ、測定単位)、それらは完全に捕捉して管理すべき「関連するメタデータ」とみなされる。しかし、システムエラーのログや重要でないシステムチェックなどの重要でないメタデータは、(完全な捕捉や管理を行わないことが)リスクマネジメントにより正当化される場合には、完全な捕捉と管理を必要としない。

9.1.6 データの脆弱性やリスクを判断する際には、コンピュータ化されたシステムを、業務プロセス内での用途を考慮して検討することが重要である。例えば、統合されたコンピュータインターフェースを利用する分析方法によって生成された結果の完全性は、試料の準備、システムへの試料重量の入力、データを生成するためのシステムの使用、およびそのデータを使用した最終結果の処理/記録によって影響を受ける。データフローマップの作成と評価は、コンピュータ化されたシステム、特にインターフェース化されたシステムのリスクと脆弱性を理解するのに役立つものと思われる。

9.1.7 システムやソフトウェアに組み込まれている固有のデータインテグリティ管理手段、特に現代のデータ管理要件を満たすように設計されたより近代的なシステムよりも悪用されやすいものについて、考慮するものとする。脆弱性を持つ可能性のあるシステムの例としては、手動記録システム、旧式のセキュリティ対策が施された古い電子システム、ネットワーク化されていない電子システム、ファイアウォール(外部からの不正アクセスからネットワークを守るしくみ)や侵入検知・防止システムなどの使用による追加のネットワークセキュリティ保護を必要とするシステムなどがある。

9.1.8 コンピュータ化されたシステムの査察において、査察官は評価の際に被査察企業の専門知識を活用することが推奨される。企業の代表者に、アクセスとナビゲーションを容易にするよう依頼・指示することは、システムの査察の助けになる。

9.1.9 このガイダンスは、コンピュータ化されたシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な考慮事項を提供することを意図している。コンピュータ化システムに関する優れた実践に関する更なるガイダンスは、PIC/Sの規制対象の「GxP」環境におけるコンピュータ化システムに関する優れた実践(PI 011)に記載されている。

9.1.10 ここに記載された原則は、コンピュータ化システムの提供を外部に委託する場合にも同様に適用される。このような場合、規制対象企業は、外部委託されたサービスがGMP/GDPの要求事項に従って管理・評価されていること、また、適切なデータ管理や完全性の管理を双方が理解し、効果的に実施していることを保証する責任を有する。

## 9.2 Qualification and validation of computerized systems / コンピュータ化システムの適格性確認およびバリデーション

9.2.1 コンピュータ化システムの適格性確認およびバリデーションは、関連するGMP/GDPガイドラインに従って実施するものとする。コンピュータ化システムにおいて優れたデータガバナンスが実践されるようにするための、具体的な期待事項を下表に明記する。

9.2.2 バリデーションだけでは、生成された記録が必ずしも適切に保護されていることを保証するものではなく、バリデーションされたシステムは偶発的または悪意のある手段による損失や改ざんに対して脆弱である可能性がある。従って、バリデーションは、適切な管理および物理的制御、ならびにユーザーの教育訓練によって補完されるべきである。

## 9.3 Validation and Maintenance／バリデーションとメンテナンス

### 項目：システムのバリデーションとメンテナンス

#### 1. Expectation／期待されること

規制対象企業は、システム調達初期段階、およびシステムとデータのライフサイクル全体を通じて、データ管理と完全性の要件が考慮されていることを保証するために、適切な管理を文書化し、実施しなければならない。規制対象となるユーザーに対しては、機能仕様書(FS)やユーザー要求仕様書(URS)において、データ管理および完全性の要件を適切に取り扱うべきである。

GMP/GDPに不可欠な機器を購入する際には、購入前にデータインテグリティの管理についてシステムが適切に評価されていることを確認するため、特に注意を払う必要がある。

レガシーシステム(使用中の既存システム)は、既存のシステム構成や機能が、適切なデータ管理と完全性の実践に従ったデータの適切な管理を可能にするかどうかを判断するために評価すべきである。これらのシステムの機能または設計が適切なレベルの管理を提供しない場合、追加の管理を検討し、実施する必要がある。

#### 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

DI要件の検討が不十分な場合、データ管理・完全性に関する期待を満たすために必要な基本機能を含まないソフトウェアシステムを購入してしまう可能性がある。

査察官は、新しいシステムの導入が、DIの原則を十分に考慮したプロセスに従っているかどうかを確認する必要がある。



レガシーシステムの中には、データ管理のための適切な制御手段が含まれていないものがあり、これにより、検出される可能性の低いデータ操作が可能になっている場合がある。

- ・既存システムの評価が入手可能であるべきであり、その評価は脆弱性の概略を示し、データの完全性を保証するために実施された追加的な制御手段を列挙したものでなければならない。追加の制御手段としては以下のようなものが考えられるが、いずれも適切に検証されていないといけない。

- システムソフトウェアがユーザー権限を制御するための管理的制御を含んでいない場合に、オペレーティングシステムの機能(例えば、Windows Active Directoryグループ)を使用して、ユーザーとそのアクセス権限を割り当てること。

- データファイルの変更／削除をシステムソフトウェアで制御できない場合に、オペレーティングシステムのファイル／フォルダのアクセス許可をファイルの変更／削除を防止できるように設定すること。

- 生成されたデータの制御を行うためのハイブリッドシステムまたは手動システムの導入。

## 2. Expectation／期待されること

規制対象ユーザーは、使用中のすべてのコンピュータ化システムの一覧リスト(台帳)を持つべきである。このリストには、以下の事項への言及が含まれるべきである。

- ・各コンピュータ化システムの名称、設置場所、および主な機能。
- ・システムおよび関連データの機能および重要性の評価(例:GMP/GDPへの直接的な影響、間接的な影響、影響なし)
- ・各システムの現在のバリデーション状況、および既存のバリデーション文書への参照。

リスク評価は各システムに対して実施すべきであり、特にデータの完全性を確保するために必要な制御手段を評価しなければならない。データの完全性を確保するための制御レベルおよびバリデーションの範囲は、システムやプロセスの重要性および製品品質に対する潜在的なリスクに基づいて決定すべきである。例えば、出荷判定に用いるデータを生成または管理するプロセスやシステムは、一般的に、重要性の低いデータやプロセスを管理するシステムよりも大きな制御を必要とするであろう。

また、災害、誤動作、またはシステムが機能しなくなる状況が発生する可能性が高いシステムについても考慮する必要がある。

評価では、重要な構成設定に対する不注意による変更や不正な変更、あるいはデータの操作に対するシステムの脆弱性についても検討する必要がある。すべての制御手段は文書化され、その有効性が検証されるべきである。



## 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

設置されているすべてのコンピュータ化システムを十分に把握していない企業は、システムの重要性を見落とし、その結果、データのライフサイクルの中に脆弱性を生み出す可能性がある。

台帳は、設置されているすべてのシステムとその重要性を明確に伝える役割を果たし、これらのシステムへの変更や修正が確実に管理される。

重要な処理装置およびデータ収集システムについて、リスク評価が実施されていることを確認する。システムへの影響が十分に評価されていないと、適切なバリデーションやシステム管理が行われないう可能性がある。確認すべき重要なシステムの例としては、以下のようなものがある。

- 製品や材料の購入および状態を管理するためのシステム。
- 重要な製造工程の制御およびデータ取得のためのシステム。
- バッチの品質を決定するために使用されるデータを生成、保存、または処理するシステム。
- バッチの加工や包装の記録に含まれるデータを生成するシステム。
- 製品の出荷判定プロセスに使用されるシステム。

### 3. Expectation／期待されること

新規システムについては、各コンピュータ化システムのバリデーション概要報告書(附属書15の要求事項に従って作成され、承認されたもの)が整備されており、少なくとも以下の項目が記載されている(または参照先が示されている)必要がある。

重要なシステム構成の詳細と、構成および変更点へのアクセスを制限するための管理(変更管理)。

現在承認されているすべての通常ユーザーおよび管理ユーザーのリスト(ユーザー名およびユーザーの役割を明記)

監査証跡およびシステムログのレビューの頻度。

○ 新しいシステムユーザーの作成。

○ 既存のユーザーの権限の修正または変更。

○ 各システムのパスワードの組み合わせまたはフォーマットの定義。

○ ユーザーのレビューおよび削除

○ バックアップのプロセスおよび頻度

○ 災害復旧

○ アーカイブ化されたデータへのアクセスと読み取りの手順を含む、データのアーカイブ保管(プロセスと責任)。

○ データ保存場所の承認。バリデーション概要報告書には、オリジナルデータが関連するメタデータとともに、製造工程や分析作業が再現できるような形式で、どのように保存されているかが説明されている必要がある。

既存システムについては、上記の要求事項を明記した文書が入手可能であるべきであるが、バリデーション概要報告書の形をとる必要はない。これらの文書は、規制対象となるユーザーが必要に応じて維持・更新すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

バリデーションシステムおよび報告書において、GMP/GDP の要求事項に従い、また ALCOA の原則を考慮して、データインテグリティの要求事項が具体的に対応されていることを確認する。

システム構成および職務分掌(例: データを生成する権限とデータを検証する権限は別であるべきである)はバリデーションに先立って定め、テストの際に有効であることを確認すべきである。

システムへのアクセスに関する手順が、システムの修正や変更を制限するものとなっており、変更管理の対象であることを確認すること。

システム管理者のアクセス権が権限のある者に限定され、日常業務に使用されていないことを確認する。

コンピュータ化システムへのアクセスを許可、変更、削除するための手順を確認し、これらの活動が管理されていることを確認する。ユーザーのアクセスログや権限レベルが最新であることを確認する。システムに未承認のユーザーがいないこと、およびアクセスアカウントが最新の状態に保たれていることが望ましい。

また、ユーザーが監査証跡機能を修正したり、データファイルを保存するために事前に定義されたディレクトリパスを変更したりすることを防ぐための制限を設ける必要がある。

#### 4. Expectation／期待されること

企業は、コンピュータ化されたシステム、ならびにそのシステムおよび関連するデータの完全性に関する具体的な方針とバリデーション要件を含むバリデーションマスタープランを実施する必要がある。

コンピュータ化システムのバリデーションの範囲は、リスクに基づいて決定されるべきである。コンピュータ化されたシステムのバリデーション要件の評価に関する詳細なガイダンスは、PI 011に記載されている。

システムを日常的に使用する前に、受入基準への適合性を確認するためのテストを行うべきである。

コンピュータ化システムの予測的バリデーション(PV)を実施することが期待される。既に使用されているシステムについては、適切なバリデーションデータを入手できること。

コンピュータ化システムのバリデーションは、必要に応じてURS、DQ、FAT(Factory Acceptance Testing; 工場受入試験。設備メーカーが出荷前に行う。)、SAT(Site Acceptance Testing; 現地受入試験。設備を設置する際に現場で行われる。)、IQ、OQおよびPQ試験を実施し、GMP 附属書15に基づいて設計されるべきである。

適格性確認試験の方法は、バリデーション対象の特定のシステムに合わせて調整されるべきであり、規制対象となるユーザーによって正当化されるべきである。適格性評価には、設計適格性評価(DQ)、設置適格性評価(IQ)、運用適格性評価(OQ)、および性能適格性評価(PQ)が含まれる。特に、データの品質や完全性が危険にさらされている分野については、特定のテストを設計する必要がある。

企業は、コンピュータ化されたシステムが意図された用途に適合していることを確認しなければならない。したがって、企業は、ベンダーの適格性評価パッケージのみに依存してはならない。検証作業には、通常の使用および意図された使用を反映した操作中にデータの完全性が維持されることを確認するための特定のテストを含めるべきである。

テストの数はリスク評価によって決定されるべきであるが、重要な機能は少なくとも特定され、テストされるべきである。例えば、基本的なアルゴリズムやロジックセットに基づく特定のPLCやシステムでは、機能テストによってコンピュータ化システムの信頼性が十分に保証される可能性がある。重要なシステムやより複雑なシステムについては、IQ、OQ、PQの段階で詳細な検証テストが必要になる。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

**バリデーション文書にデータインテグリティに関する具体的な規定が含まれていることを確認する。**バリデーション報告書は、データインテグリティの原則を具体的に取り上げ、適切な制御が行われていることを設計とテストによって実証する必要がある。

バリデーションが行われていないシステムは、ユーザーのアクセスやシステム構成によってデータの修正が可能となるため、データの完全性に関して重大な脆弱性をもたらす可能性がある。

エンドユーザーテストには、ソフトウェアがベンダーの要求事項を満たしているだけでなく、意図した用途に適合していることを実証するために設計されたテストスクリプトが含まれていることを確認する。

## 5. Expectation／期待されること

### 定期的なシステム評価

コンピュータ化されたシステムは、データインテグリティ管理に関する要件を継続的に遵守していることを確認するために、定期的に評価されるべきである。評価には、逸脱、変更(変更の累積的影響を含む)、アップグレードの履歴、パフォーマンスおよびメンテナンスを含み、これらの変更がデータ管理および完全性の管理に有害な影響を与えていないかどうかを評価する必要がある。

再評価の頻度は、前回のレビュー以降にシステムに加えられた変更の累積的影響を考慮し、対象であるコンピュータ化システムの重要性に応じたリスク評価に基づくべきである。実施された評価は、文書化すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

コンピュータ化システムの再検証レビューの概略がバリデーションスケジュールに記載されていることを確認する。

システムが定期的にレビューされていること、特にデータの完全性に関する潜在的な脆弱性に関する検証が行われていることを確認する。

現行のソフトウェア/ハードウェアの限界などの問題が特定された際には適時に対処し、是正措置、予防措置や暫定的な管理を計画・実施することで、特定されたリスクを管理しなければならない。



## 6. Expectation／期待されること

オペレーティングシステムおよびネットワークコンポーネント(ハードウェアを含む)は、ベンダーの推奨に従って適時に更新すべきであり、古いプラットフォームから新しいプラットフォームへのアプリケーションの移行は、システムで生成されたデータの管理および完全性に影響を与える可能性があるサポートされない状態にプラットフォームが到達する前に、事前に計画し、実施すべきである。

データのセキュリティを維持するため、オペレーティングシステムおよびネットワークコンポーネントのセキュリティパッチは、ベンダーの推奨に従い、管理された方法でタイムリーに適用すべきである。セキュリティパッチの適用は、変更管理の原則に基づいて行う必要がある。

サポートされていないオペレーティングシステムが維持されている場合、すなわち、ベンダーのサポートが終了した後も古いオペレーティングシステムが使用されていたり、サポートされているバージョンであってもセキュリティパッチが適用されていないような場合は、そのシステム(サーバ)をネットワークの他の部分から可能な限り切り離す必要がある。残りのインターフェースや他の機器とのデータ転送については、サポートされていないオペレーティングシステムに起因する脆弱性が悪用されないように、慎重に設計・設定を行い、適格性を認定するべきである。

サポートされていないシステムへのリモートアクセスは、固有の脆弱性リスクがあるため、慎重に評価する必要がある。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

システムの更新が管理された方法でタイムリーに行われていることを確認する。古いシステムについては、適切なデータインテグリティ制御手段が統合されているかどうか、あるいは(統合的制御が不可能な場合)適切な管理的制御が実施され、かつ有効であるかどうかを判断するために、批判的にレビューすべきである。

## 9.4 Data Transfer／データの転送

### 項目：データの転送と移行

#### 1. Expectation／期待されること

正しく完全なデータの転送を保証するために、バリデーションの際にインターフェースを評価し、対処すべきである。

データインテグリティリスクを最小化するため、インターフェースには、データの正確かつ安全な入力および処理のための適切な組み込みチェックを含めるべきである。検証には、以下を用いることが考えられる。

- 安全な転送
- 暗号化
- チェックサム(誤り検出符号の1つ)



該当する場合、システム間のインターフェースは、GMP/GDPデータの自動転送を含むように設計され、適格でなければならない。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

コンピュータ化システム間のインターフェースには、転送プロセス中にデータが不注意で失われたり、修正されたり、誤って転記されたりするリスクがある。

データが安全な場所／データベースに直接転送され、(改ざんされる可能性のある)ローカルドライブから単にコピーされることがないことを確認する。

最終的な保管場所またはデータ処理場所に移動する前に、ローカルのコンピュータ化システム(機器のコンピュータなど)に一時的にデータを保管すると、データが削除または操作される可能性がある。これは「スタンドアロン」(非ネットワーク型)のシステムの場合に特に危険である。データを最初に保存する環境において、適切なDI管理が行われていることを確認する。

適切に設計され、適格性が確認された自動データ転送は、人間が行う手動のデータ転送よりもはるかに信頼性が高い。

## 2. Expectation／期待されること

システムソフトウェア(オペレーティングシステムを含む)をインストールまたは更新する場合、ユーザーは、既存のデータおよびアーカイブされたデータが新しいソフトウェアで読み取り可能であることを確認すべきである。必要な場合には、既存のアーカイブされたデータを新しいフォーマットに変換することが求められる。

新しいソフトウェアの新しいデータフォーマットへの変換が不可能な場合は、古いソフトウェアを維持する必要がある。例えば、1台のコンピュータまたはその他の技術的ソリューションにインストールし、調査の際にアーカイブされたデータを読む機会を持てるように、バックアップメディアとしても利用できるようにしておく。

期待が満たされないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

データのライフサイクルを通じて、データが元の形で読めることが重要である。従って、ユーザーはデータの判読性を維持する必要があり、そのためには古いソフトウェアへのアクセスを維持する必要もあり得る。

あるシステムから別のシステムへのデータの移行は、文書化されたプロトコルに従って、管理された方法で実行されるべきであり、データの完全な移行の適切な検証を含むべきである。

### 3. Expectation／期待されること

レガシーシステムのソフトウェアがサポートされなくなった場合、データのアクセシビリティを確保する目的でソフトウェアを維持することを考慮しなければならない(そのデータの保存要件にもよるが、可能な限り長期間)。これは、仮想環境でソフトウェアを維持することで実現できる。

レガシーデータの年代が上がるにつれて、データの「真正コピー」属性を可能な限り保持する代替ファイル形式への移行が必要になる場合がある。

元のデータの機能を完全に維持したまま移行することが技術的に不可能な場合は、リスクと時間経過に伴うデータの重要性に基づいて、他の選択肢を評価する必要がある。移行先のファイル形式は、長期的なアクセシビリティと動的なデータ機能(データ照会、トレンド、再処理など)の低下の可能性との間のリスクバランスを考慮して選択されるべきである。また、リスク評価では、重要な設定に対する不注意または不正による変更やデータ操作に対するシステムの脆弱性を検討する必要がある。リスクを軽減するためのすべての制御手段を文書化し、その有効性を検証しなければならない。アクセシビリティを維持する必要性から、一部の属性や動的なデータ機能を失ったファイル形式への移行が必要となる場合があることは認める。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ソフトウェアが仮想環境で維持されている場合、ソフトウェアを管理するための適切な手段(バリデーションの状態、権限のある者によるアクセス制御など)が実施されていることを確認する。すべての管理策は文書化され、その有効性が検証されていなければならない。

## 9.5 System security for computerized systems / コンピュータ化システムのシステムセキュリティ

項目: システムセキュリティ

### 1. Expectation / 期待されること

データへの不正なアクセス、変更、および削除を禁止するために、ユーザーのアクセス制御が設定され、実施されること。セキュリティ管理の程度は、コンピュータ化されたシステムの重要性に依存する。

例えば、以下のようなものがある。

特定の電子システムへのアクセスおよび利用を必要とするすべての従業員に対して、個別のログインIDおよびパスワードを設定し、割り当てるべきである。ログイン認証情報を共有すると、アクティビティ(作業、業務、操作など)を実行した個人への追跡ができない。このため、パスワードの共有は、たとえ経済的な節約のためであっても、禁止されるべきである。ログインプロファイル、構成およびパスワードの形式が明確に定義され、意図されたとおりに機能することを確実にするため、電子システムのバリデーション中にログインパラメータを検証すべきである。

データの入力およびコンピュータ化された記録の変更は、権限を与えられた者のみが行うべきである。企業は、使用中の各電子システムについて、権限を有する者とそのアクセス権のリストを維持すべきである。

システムが効果的に保護されていることを保証するために、パスワードの形式と使用に関して適切な管理を行うべきである。

システムへのアクセスが最初に許可された時点で、システムは、ユーザーが通常のパスワード規則に従って、新しいパスワードを作成できるようにすべきである。

システムは、様々なユーザーのアクセスロール(レベル)をサポートし、ロール(役割)の割り当ては、最小権限の規則(すなわち、あらゆる職務に対して、必要最小限のアクセスレベルを割り当てること)に従うべきである。単純なシステムでは、最低限、通常ユーザーと管理者ユーザーを設けるべきであるが、複雑なシステムでは、アクセス制御を効果的にサポートするために、通常、より多くのレベルのユーザー(例えば、階層)が必要となる。

GMP/GDP にとって重要なアプリケーションを実行するためのコンピュータ化されたシステムおよびインフラに対する管理者アクセス権の付与は、厳密に管理されなければならない。管理者アクセス権は、そのシステム上の通常のユーザーに与えてはならない(すなわち、職務の分離)。

通常のユーザーは、システムクロック、ファイル削除機能など、コンピュータ化システムの重要な側面にアクセス可能であってはならない。

システムは、そのシステムに実際にアクセスできるユーザーのリスト(ユーザーの識別と役割を含む)を生成することができなければならない。ユーザーリストには、特定の個人の識別を可能にする名前または一意の識別子が含まれるべきである。このリストは、定期的なユーザーレビューの際に使用されるべきである。

システムは、以下を含む、成功したログイン試行と失敗したログイン試行のリストを生成することができなければならない。

- ユーザーの識別
- ユーザーのアクセス役割
- ログイン試行の日付と時刻(現地時間または現地時間から追跡可能なもの)。
- 成功したログインについては、セッションの長さ

ユーザーのアクセス制御は、厳密な職務の分離を保証するものでなければならない(すなわち、システム上で通常の作業を行っているすべてのユーザーは、通常のアクセス権のみを持つべきである)。通常、上位のアクセス権を持つユーザー(管理者など)は、システム上で通常の作業タスクを行うべきではない。

システム管理者は通常、タスクを実行するユーザーから独立しているべきであり、電子システムで生成された、または利用可能なデータの結果に対して、関与または利害を持つべきではない。例えば、品質管理部署のスーパーバイザー(班長、係長など)やマネージャー(課長、部長など)を、各自の試験室の電子システム(HPLC、GC、UV-Visなど)のシステム管理者に割り当てるべきではない。一般的には、品質および生産部門以外の者(情報技術管理者など)がシステム管理者を務め、強化された権限レベルを持つべきである。

小規模な組織では、品質部門または生産部門で指名された人がシステム管理者としてアクセス権を持つことが許容される場合がある。しかしこのような場合、管理者アクセス権は日常業務の実行に使用すべきではなく、ユーザーとしての日常業務の実行のために、第二の制限されたアクセス権を持つべきである。このような場合、実施されたすべての管理者としての活動は、品質システムの中で記録され、承認されなければならない。

新たなユーザーやユーザーの新たな権限の要求は、適切な担当者(ラインマネージャーやシステム所有者など)によって承認され、標準的な手順に従って追跡可能な方法でシステム管理者に転送されるべきである。



- GMP/GDP上重要なデータや業務へのアクセスを可能にするコンピュータ化されたシステムは、アプリケーションまたはオペレーティングシステムのレベルで、事前に定義された時間を超えて活動していないユーザーをログアウトさせる非アクティブ(非活動時)ログアウト機能を持つべきである。この時間は長くするよりはむしろ短くすべきで、通常はシステムへの不正アクセスを防ぐために設定する。非アクティブログアウトが有効になると、システムは、そのユーザーの再ログイン時に通常の認証手続を要求する。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

使用中のコンピュータ化システムが安全であり、故意または不注意による変更から保護されていることを保証するために、会社があらゆる合理的な手段を講じていることを確認すること。

物理的・管理的にセキュリティが確保されていないシステムは、データの完全性に問題が生じやすい。査察チームは、システムセキュリティを管理する検証済みの手順が存在し、コンピュータ化システムが有効な状態で維持されており、操作されないように保護されていることを確認すべきである。

個々のユーザーのログインIDが使用されていることを確認すること。システム構成上、個別のユーザーログインIDの使用が可能な場合は、これを使用すること。

レガシーのコンピュータ化システムの中には、単一のユーザーログインまたは限られた数のユーザーログインしかサポートしていないものがあることが認められている。適切な代替となるコンピュータ化システムが利用できない場合、同等の管理をサードパーティ(第三者)のソフトウェアによって提供するか、追跡可能な紙ベースの方法(バージョン管理を含む)によって提供することができる。代替システムが適切なものであることの理由付けを行い、文書化しておかなければならない。ハイブリッドシステムでは、データのレビューを強化することが必要であると思われる。

査察官は、システムが適切なパスワード規則を実施し、強力なパスワードを必要とすることを保証するために、パスワードポリシーが実施されていることを確認すべきである。重要なデータを生成または処理するシステムには、より強力なパスワードを使用することを検討すべきである。

新しいパスワードをユーザーが変更することができず、管理者が作成することしかできないシステムは、パスワードの機密性を維持できないため、データインテグリティと相容れない。

ユーザーのアクセスレベルが適切に定義され、文書化され、制御されていることを確認すること。システム上で単一のユーザーアクセスレベルを使用し、すべてのユーザーにこの役割(定義上は管理者の役割となる)を割り当てることは認められない。

システムが権限チェックを使用して、許可された個人のみがシステムを使用したり、記録に電子的に署名したり、操作やコンピュータ化システムの入力装置や出力装置にアクセスしたり、記録を変更したり、手元の操作を実行したりできるようにしていることを確認する。



## 2. Expectation／期待されること

コンピュータ化されたシステムは、偶発的な変更や意図的な操作から保護されなければならない。企業は、最終的にデータの完全性に影響を与える可能性のある、有効な設定に対する不正な変更を防止するため、システムとその設計を評価しなければならない。以下の点を考慮すべきである。

### - コンピュータ化システムのハードウェアの物理的セキュリティ

- サーバーの設置場所およびサーバーへのアクセス。
- アクセスパネルをロックするなどして、PLC(製造設備などを自動的に制御する装置。Programmable Logic Controller)モジュールへのアクセスを制限する。
- コンピュータやサーバー、メディアへの物理的なアクセスは、許可された個人に制限されるべきである。システム上のユーザーは、通常、サーバーおよびメディアへのアクセス権を持つべきではない。
- ネットワークシステムのローカルおよび外部からの攻撃に対する脆弱性。
- ベンダーによるネットワークシステムの自動更新など、リモートでのネットワークの更新。
- システム設定、構成および主要データのセキュリティ。システムの重要なデータや動作パラメータへのアクセスを適切に制限し、権限のある担当者による変更管理プロセスを通じて設定/構成の変更を制御すること。
- オペレーティングシステムのクロックは、接続されているシステムのクロックと同期させ、すべてのクロックへのアクセスは、権限のある担当者に制限すること。
- 侵入防止および検知システムを含む、適切なネットワークセキュリティ対策を適用すること。

- 重要なデータやオペレーションを保護するために、ファイアウォールを設定すること  
ポートオープン(ファイアウォールのルール)は、最小権限ポリシーに基づき、ファイアウォールのルールを可能な限り厳しくすることで、許可されたトラフィックのみを許可するようにすべきである(特定のポート番号のみアクセス可能とする。)

規制対象となるユーザーは、ネットワークセキュリティ対策の継続的な適切性と有効性について定期的なレビューを行い(例えば、潜在的なセキュリティ上の弱点を特定するためにITインフラストラクチャのネットワーク脆弱性スキャンを使用するなど)、オペレーティングシステムが最新のセキュリティ対策で維持されていることを確認する必要がある。

期待を満たさないことによる潜在的リスク/チェックすべき項目

ハードウェアおよびソフトウェアへのアクセスが適切に保護され、権限を持つ者に制限されていることを確認する。

適切な認証方法が実施されていることを確認する。これらの方法にはユーザーIDとパスワードが含まれるべきであるが、他の方法も可能であり、場合によっては必要となる。ただし、ユーザーを確実に識別できることが不可欠である。

インターネット経由で利用可能な重要データを含むシステムへのリモート認証については、パスコードトークンや生体認証の使用など、追加の認証技術が採用されていることを確認すること。

システムの主要な動作パラメータへのアクセスが適切に制御されていること、および必要に応じて、GMP/GDP上重要な一連の工程におけるイベントおよびパラメータについて、正しい順序がシステムによって強制されていることを確認すること。

### 3. Expectation／期待されること

#### ネットワークの保護

ネットワークシステムのセキュリティには、データに対する潜在的な脅威を検出し、防止するための適切な方法が含まれるべきである。

実施するネットワーク保護のレベルは、データのリスクの評価に基づくべきである。

不正なアクセスを防止するためにファイアウォールを使用し、そのルールが必要に応じて制限的に設定され、許可されたトラフィックのみを許可することを保証するために、仕様に照らして定期的なルールの見直しを行うべきである。この見直しは文書化すべきである。

データやコンピュータ化システムを未遂の攻撃やマルウェアから保護するために、適切なウイルス保護システムや侵入防止/検出システムで、ファイアウォールを補完すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ネットワークセキュリティが不十分な場合、不正なアクセス、誤用、改変などによるシステムの脆弱性に関連するリスクがある。

ネットワークアクセスを制御するための適切な手段が実施されていることを確認すること。アクセスの承認、監視、削除のためのプロセスが整備されていない。

システムは、脅威を防止し、ネットワークへの侵入の試みを検出するように設計され、これらの対策がインストールされ、監視され、維持されている必要がある。

ファイアウォールのルールは通常、サーバーのメンテナンスなどにより一時的にポートが開かれるなど、時間の経過とともに変更される。見直しを行わなければ、ファイアウォールのルールは陳腐化し、望ましくないトラフィックや侵入を許してしまう可能性が生まれる。

手書き署名の代わりに使用される電子署名については、その真正性と電子署名を行った特定の人物へのトレーサビリティを確保するための適切な管理を行うべきである

電子署名は、恒久的に個々の記録と関連づけられていなければならない。すなわち、署名された記録に後から変更が加えられた場合、その記録には変更内容が表示され、署名なしと表示されるものとする。

電子署名を用いる場合、電子署名の機能により、署名が適用された日時が自動的に登録されるようにすべきである。

高度な形式の電子署名の使用が一般的になってきている(例:生体認証の使用が企業に浸透してきている)。高度な形式の電子署名の使用を奨励すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

電子署名が適切に検証されていること、従業員への発行が管理されていること、および電子署名が常に個人に容易に帰属することを確認すること。

電子署名が付与された後にデータに変更があった場合、データを再度確認して再署名するまで署名は無効となる。

5. Restrictions on use of USB devices/USBデバイスの使用制限について  
システムセキュリティの観点から、GMP/GDPに関わる重要なデータが保存されているクライアントやサーバーにおいて、USBメモリや記憶装置が使用されても脆弱性が生じないようにコンピュータ化システムを設定すべきである。必要があれば、ポートを承認された目的のためにのみ開放し、すべてのUSBデバイスを使用前に適切にスキャンするようにすべきである。

GMP/GDPに関わるデータを保管する会社のコンピュータのクライアントおよびサーバーにおける私用のUSBデバイス（フラッシュドライブ、カメラ、スマートフォン、キーボードなど）の使用や私用のコンピュータにおける社用のUSBデバイスの使用は、セキュリティ違反防止のために取り締まるべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

これは、USBデバイスがキーボードなどの他の外部デバイスのふりをしてコンピュータを騙し、実行可能コードを含んで起動することができるというオペレーティングシステムの脆弱性が知られている場合には特に重要である。

このようなデバイスの使用を許可されたユーザーに限定するような管理手段を実施し、使用前にUSBデバイスをスクリーニングする措置を行う必要がある。

## 9.6 Audit trails for computerized systems/コンピュータ化システムの監査証跡

### 項目： 監査証跡

#### 1. Expectation／期待されること

コンピュータ化システムを購入・導入する際には、データの管理と完全性に関する要件を考慮する必要がある。企業は、適切な電子監査証跡機能を含むソフトウェアを選択すべきである。企業は、古いシステムを購入してアップグレードする際には、電子的な監査証跡機能を備えたソフトウェアを導入するよう努めるべきである。

非常に単純なシステムの中には、適切な監査証跡を持たないものがあるが、その場合は、管理手順や二次的なチェックと制御など、データの真実性を確認するための代替手段を実施すべきである。ハイブリッドシステムに関しては、セクション9.10に追加のガイダンスがある。

監査証跡の機能は、各手動操作に関連する重要なデータのすべての変更および削除が記録され、ALCOA+の原則を満たしていることを確認するために、システムのバリデーションの際に検証されるべきである。

規制対象ユーザーは、システム内の監査証跡の性質と機能を理解すべきであり、各監査証跡の GMP/GDP への関連性を判断し、GMP/GDP に関連した重要なデータについて監査証跡を正しく管理・設定するために、適格性評価の際に様々な監査証跡の評価を行うべきである。この作業は、定められた頻度でレビューを行うにあたり、どの特定の証跡および証跡内のどの項目が重要であるかを判断するために重要である。



例えば、このような評価に基づく監査証跡のレビューでは、以下の点に焦点を当てることができる。

- データの変更や修正に関連する記録の入力やデータを特定し、レビューする。
- 例外的なレビュー: 異常な活動や不正な活動に焦点を当てる。
- パラメータ/データの変更を可能にする制限があるシステム、または活動が修正可能なままになっているシステム
- 注: パラメータ/データの変更を防止する権限設定や、構成設定の変更を防止するアクセス制限を持つ、よく設計されたシステムでは、関連する監査証跡を詳細に調査する必要がない場合がある。

監査証跡の機能は常に有効であり、ロックされていて、機能の停止、削除、変更ができないようにすべきである。管理者ユーザーが監査証跡機能を無効化、削除、または修正することが可能な場合は、監査証跡にそのようなことが行われた旨が自動入力されるべきである。

企業は、監査証跡で必要とされるデータを決定するための方針およびプロセス、ならびにリスクマネジメントの原則に従った監査証跡のレビューを概説した手順を実施しなければならない。各操作に関連する重要な監査証跡は、操作に関連する他のすべての記録と一緒に、重要なデータおよびその変更が許容されることを確認するために、操作の完了のレビューの前に(例えば、バッチリリースの前に)独立してレビューされるべきである。このレビューは、起点となる部門が行うべきであり、必要に応じて、自己点検や調査活動などの際に品質部門が検証する。

重要でない監査証跡のレビューは、事前に定義された頻度で、システムレビュー中に実施することができる。このレビューは、起点となる部門が実施すべきであり、必要に応じて、バッチリリース時や、自己点検または調査活動の際に品質部門が検証する。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

バリデーション文書は、監査証跡が機能していること、およびシステム内のすべての活動、変更、およびその他のトランザクション(情報処理)が、関連するすべてのメタデータとともに記録されていることを示すべきである。

監査証跡が(品質リスクマネジメントの原則に従って)定期的にレビューされ、不一致についての調査が行われていることを確認する。

電子的な監査証跡システムが存在しない場合は、完全な監査証跡機能を持つシステム(統合されたシステム、または有効なインターフェースを使用した独立した監査ソフトウェア)が利用可能になるまでの間、データの変更が行われたことを示す紙ベースの記録が許容される場合がある。このようなハイブリッドシステムは、PIC/S GMPガイドの附属書11に記載されているような統合された監査証跡と同等のものを実現する場合には認められる。

監査証跡が適切にレビューされていないと、品質部門や権限を有する責任者(Authorised Person)が、操作されたデータや誤ったデータを受け入れてしまう可能性がある。

どのデータが重要で、どのような変更や削除を(監査証跡に)記録すべきかについて、明確な詳細を文書化すること。



## 2. Expectation／期待されること

電子ベースのシステムの監査証跡機能が利用可能な場合は、これを評価し、監査目的のために、データの取得、削除、上書き、変更に関連する重要な活動が記録されるよう、適切に設定すべきである。

監査証跡は、重要なデータに関連する手動で開始されたプロセスをすべて記録するように設定すべきである。

システムは、電子記録を作成、変更、または削除するようなデータ入力および操作（アクション）が行われた日時を独立して記録するために、コンピュータで生成された安全なタイムスタンプ付きの監査証跡を提供する必要がある。

監査証跡は、以下のパラメータを含むこととする。

- アクションを行ったユーザーの詳細。
- どのようなアクションが発生し、変更されたか（変更前後の値を含む）。
- アクションがいつ行われたか（日付と時間を含む）。
- アクションがなぜ行われたか（理由）、および
- データの変更または修正の場合は、変更を許可した人物の名前。

監査証跡は、電子記録の作成、変更、または削除に関連するイベントの経過を再構築できるものでなければならない。

システムは、監査証跡の電子コピーを印刷して提供することができなければならない。また、オンラインのシステム内で閲覧する場合も、ハードコピーで閲覧する場合も、監査証跡は意味のある形式で利用できなければならない。

可能であれば、監査証跡は、コンピュータ化されたシステムに見られる動的な機能（例：検索機能、表計算ソフトなどへのデータのエクスポート機能）を保持するべきである。

注：監査証跡を、PQS に基づいて変更を適切に管理・承認する必要のある変更管理システムと混同してはならない（訳注：changes may needed to は changes may need to be の誤りと思われる）。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

監査証跡の形式を検証し、すべての重要かつ関連する情報が確実に捕捉されていることを確認する。

監査証跡には過去のすべての値が含まれるべきであり、記録の変更によって過去に記録された情報が上書きされたり不明瞭になったりしてはならない。

監査証跡の記録は、活動が実際に行われた時間を反映した真の時間で記録されるべきである。複数の連続した活動に対して同じ時間を記録するシステムや、すべての活動が完了した後にのみ監査証跡を記録するシステムは、特に各個別の作業やその順番が重要である場合（例えば、4つの原料を攪拌槽に添加することを電子的に記録する場合）に、データの完全性に対する期待を満たしていない可能性がある。添加の順番が重要工程パラメータ（CPP）である場合、それぞれの原料の添加は、タイムスタンプ付きで個別に記録されるべきである。添加の順番がCPPでない場合は、4つの原料を全て添加したことを1つのタイムスタンプ付きのアクティビティとして記録することができる。

## 9.7 Data capture/entry for computerized systems / コンピュータ化システムにおけるデータの取り込み / 入力

項目: データの取り込み / 入力

### 1. Expectation / 期待されること

システムは、手動で取得されたデータも自動で取得されたデータも、正しく取り込むように設計されるべきである。

For manual entry / 手動入力の場合

重要なデータの入力は、権限のある者のみが行うべきであり、システムは入力の詳細、入力を行った人物、および入力が行われた日時を記録すべきである。

データはソフトウェアによって制御される指定の形式で入力されるべきであり、バリデーション活動によってシステムが無効なデータ形式を受け入れないことが確認されているべきである。

重要なデータを手動で入力した場合は、必ず、第二の作業者による検証、またはバリデーション済みのコンピュータによる検証のいずれかが行われること。

入力内容の変更は、監査証跡に記録し、適切な権限を持つ独立した人物が確認すること。

／自動的にデータが取り込まれる場合 (表 9.3 も参照すること)

データの正確性を確保するため、発信元のシステム、データ収集・記録システム間のインターフェースが検証されていること。

システムによって取り込まれたデータは、操作、紛失、変更に対する脆弱性がない形式でメモリに保存されるべきである。

システムのソフトウェアには、取得したデータに抜けがないこと、およびデータに関連するメタデータを確認するための有効なチェック機能が組み込まれていること。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

コンピュータ化されたシステムに重要なデータを手動で入力する際には、適切な二次チェックが行われるようにすること。

自動データ取得機能を用いるシステムについては、バリデーション記録をレビューし、データの検証およびデータの完全性を確保する方策が実施されており、有効であることを確認する。例えば、自動保存機能が検証されているかどうか、また、ユーザーがこの機能を無効にして、未報告のデータを作成することができないことを確認する。

2. Expectation／期待されること

データの変更が必要な場合は、承認された手順に従って変更が許可され、管理されるべきである。

例えば、検査結果の手動波形処理および再処理は、承認され、管理された方法で行うべきである。会社の品質部門は、データの変更が必要な場合にのみ、決められた者によって行われることを確実にするための手段を確立すべきである。オリジナルの（変更されていない）データは、元の状況で保持すべきである。

生データの変更および修正については、必ず、完全に文書化を行い、1人以上の適切な訓練を受けた有資格者がレビューし、承認するものとする。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

データの修正または再処理を管理するための適切な手順が存在することを確認する。提案された変更を正式に承認する適切なプロセスがあること、変更が管理され/制限され/定義されていること、および行われた変更について正式なレビューが行われていることの証拠が必要である。

## 9.8 Review of data within computerized system / コンピュータ化システム におけるデータのレビュー

項目：電子データのレビュー

### 1. Expectation / 期待されること

規制対象ユーザーは、コンピュータ化システムで生成されるGMP/GDP関連の電子データをすべて特定し、そのデータの重要性を特定するためにリスク評価を行うべきである。重要なデータを特定したのち、規制対象ユーザーはそのデータを監査し、操作が正しく行われたか、および変更(修正、削除または上書き)が行われたか、関連する未報告のデータが生成されていないかを判断する必要がある。すべての変更は正式に認可されていなければならない。

SOPには、データが第二の作業者によってチェックされるプロセスを記述すべきである。これらのSOPは、レビューされる重要な生データ、データサマリーのレビュー、関連するログブックおよびハードコピー記録のレビューについて概説し、これらのレビューがどのように実行され、記録され、承認されるかを説明するものとする。

監査証跡のレビューは、承認プロセスにおける日常的なデータレビューの一環として行われるべきである。

監査証跡のレビューの頻度、役割および責任は、コンピュータ化されたシステムに記録されたデータのGMP/GDPに関連する価値に応じたリスク評価に基づくべきである。例えば、医薬品の品質に直接影響を与える可能性のある電子データの変更については、バッチリリースなどの重要な決定を行うためにデータに依存する時点よりも前に、監査証跡をレビューすることが期待される。



規制対象のユーザーは、監査証跡をレビューする方法、何を探すべきか、どのように検索を実行するかなどを詳細に記述したSOPを確立すべきである。監査証跡レビューの担当者が従うべきプロセスを詳細に定めた手順が必要である。監査証跡のレビュー活動は、文書化して記録すべきである。

監査証跡のレビュー中に、期待される結果から大きく異なる事柄を発見した場合は、完全に調査し、記録すべきである。監査証跡のレビューにより、医薬品の品質やデータの完全性に影響を及ぼす可能性のある重大な問題が特定された場合に取りべき行動を、手順書に記載しておくべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

電子データがその重要性(製品の品質や意思決定への影響)に基づいてレビューされるようにするためのローカルな手順を確認する。各レビューの証拠を記録し、査察官に提示できるようにすべきである。

内部または外部への報告のためにデータサマリー(データの概要報告書)が使用されている場合は、そのようなサマリーが生データと同様に検証されていることを示す証拠が入手可能であるべきである。

規制対象の当事者が、二次レビューおよび監査証跡レビューの実施手順と、レビューの過程で問題が発見された場合にとるべき手順を概説した詳細なSOPを持っていることを確認する。

グローバルシステムが使用されている場合、日時の記録に、記録の同時性を証明するためにタイムゾーン(どの地域の標準時であるか)を記録することが必要となる場合がある。

データに対して行われた既知の変更や修正、削除が、監査証跡機能によって実際に記録されているかどうかを確認する。

会社の品質管理部門は、現行の制御手段が効果的に実施されていることを検証し、潜在的なコンプライアンス違反の問題を検出するための、監査証跡の重要性とシステムの複雑さに基づく継続的なレビューを行うプログラムとスケジュールを確立すべきである。これらのレビューは、会社の自己点検プログラムに組み込まれるべきである。

監査証跡の不一致に対処し、調査するための手順が整備されているべきであり、その手順には、必要に応じて上級管理職や国家機関に通知するためのエスカレーションプロセス(下位の者が問題を解決できないときに、上位の者に関与を引き上げること)を含めるべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

自己点検プログラムの中に、既存の管理手段の有効性と、データのレビューに関する社内手順の遵守を検証する目的で、監査証跡のチェックが組み込まれていることを確認する。

監査証跡のレビューは、無作為(偶然性に基づいて選択される)に行うものと、対象(重要性またはリスクに基づいて選択される)を絞って行うものの両方が必要である。

## 9.9 Storage, archival and disposal of electronic data／電子データの保管、アーカイブおよび廃棄

項目：電子データの保管、アーカイブおよび廃棄

### 1. Expectation／期待されること

データの保管においては、安全で検証されたプロセスを用いて、オリジナルデータ全体と関連するすべてのメタデータ(監査証跡を含む)を保管すべきである。

データがバックアップされているか、またはそのコピーが作成されている場合、データへの不正なアクセス、変更、削除、またはそれらの改変を禁止するように、バックアップやコピーにも適切なレベルの同じ管理が行われている必要がある。例えば、データを携帯用ハードディスクにバックアップしている会社は、ハードドライブからデータを削除することを禁止する必要がある。データの保存とバックアップについて、さらに考慮すべき点は、以下のとおりである。

**動的な電子記録の真正コピーは、元の記録の内容全体(すなわち、すべてのデータと関連するすべてのメタデータが含まれている)と意味が保存されているものとして、作成することができる。**

保存されたデータは、完全に読み取り可能なフォーマットでアクセス可能でなければならない。企業は、電子的に保存されたデータのバックアップやコピーに保存期間中にアクセスするために、適切なソフトウェアやハードウェアを維持する必要があるかもしれない。



定期的なバックアップコピーは、災害時に備えて遠隔地（物理的に離れた場所）に保管すること

バックアップデータは、ソフトウェアの新しいバージョンが更新されたり、より性能の良いものに代えられたりした場合でも、定められた規制上の保管期間のすべての期間において読むことができる必要がある。

システムは、メタデータや監査証跡を含むすべてのデータのバックアップと復元が可能でなければならない。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

データの保管やバックアップ、アーカイブ化のシステムが、すべてのデータと関連するメタデータを取り込むように設計されていることを確認すること。これらのシステムが検証され、確認されたことを文書化した証拠があるべきである。

メタデータの取得範囲は、リスクマネジメントの原則に基づいて決定されるべきであり、ユーザーは活動やプロセスの再構築に重要なメタデータがすべて取得されていることを確認する必要がある。

更新前のシステムに関連したデータも適切に管理され、アクセス可能であることを確認すること。

## 2. Expectation／期待されること

記録保存の手順書には、メタデータを保存するための規定を含めるべきである。これにより、将来の問い合わせ対応や調査の際に、バッチに関連して行われた活動を再構築することができる。

## 3. Expectation／期待されること

データは定期的にバックアップし手順書に従ってアーカイブ化すべきである。アーカイブコピーは、バックアップおよびオリジナルデータが保存されている場所から離れた遠隔地に、物理的に(または必要に応じて仮想的に)安全保管すべきである。データは、アーカイブ保管期間の全期間中、アクセス可能かつ読み取り可能で、完全性が維持されること。

調査が必要な場合に備えて、アーカイブされたデータを復元するための手順を定めておくこと。アーカイブされたデータを復元するための手順は、定期的にテストすべきである。

アーカイブ化プロセスのために施設が必要な場合は、故意または不注意による改ざんや損失から記録を確実に保護するために、特定の環境管理を行い、許可された者のみがアクセスできるようにする必要がある。データへの長期的なアクセスに関する問題が想定されるため、施設内のシステムを廃棄しなければならない場合は、アーカイブされたデータの可読性を継続的に保証するような手順を踏むべきである。例えば、データを別のシステムに移すことを決めることも考えられる。

## 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

アーカイブされたデータは、ソフトウェアアプリケーションの更新や機器の老朽化により、データへのアクセスや可読性が失われるリスクがある。会社がアーカイブされたデータへのアクセス権を持っていること、およびアーカイブされたデータのレビューを可能にするのに必要なソフトウェアへのアクセスを維持していることを確認すること。データのアーカイブ化に外部または第三者の施設を利用する場合、これらの業者は評価の対象となり、すべての責任は品質技術契約に記録される。契約書および評価記録を確認し、アーカイブされた記録の完全性を確保するために十分な配慮がなされていることを検証すること。

## 4. Expectation／期待されること

コンピュータ化されたシステムで生成されたすべてのデータ(メタデータを含む)について、読みやすく意味のある記録を印刷できること。

記録に変更が加えられた場合、元のデータがいつ、どのように変更されたかを示す記録の変更も印刷できるべきである。

## 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

システムが読みやすく完全な記録を作成できるかどうかの検証が行われていることを確認するために、システムバリデーションの文書を確認する。

プリントアウトのサンプルを確認してもよい。

## 5. Expectation／期待されること

電子的に保存されたデータの廃棄のプロセスを記述した手順を整備すること。これらの手順には、データの評価および保存期間の割り当てに関する指針、および不要になったデータの処分についての説明を含める必要がある。

### 期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

手順書にデータの廃棄条件が明確に規定されていること、およびデータのライフサイクル中に必要なデータが不用意に廃棄されないような配慮がなされていることを確認する。

## 9.10 Management of Hybrid Systems／ハイブリッドシステムの管理

### 項目：ハイブリッドシステムの管理

ハイブリッドシステムは、複雑であり、データ操作に対する脆弱性が高くなる可能性があるため、特定の追加的な管理を必要とする。そのため、ハイブリッドシステムの使用は推奨されずそのようなシステムは可能な限り置き換えるべきである。

ハイブリッドシステムの各要素は、上述の手動およびコンピュータ化されたシステムに関するガイダンスに従って、適格性が確認され、管理されるべきである。

システムに適用される管理手段の有効性を評価、定義、実証する際には、適切な品質リスクマネジメントの原則に従うべきである。

システムのすべての主要な構成要素、各構成要素の機能、データ管理と完全性のための管理、およびシステム構成要素がどのように相互作用するかを概説した、システム全体の詳細なシステム記述が入手可能でなければならない。

手動システムと自動システムの間インターフェース特に以下に関連する手順を管理し、適切に制御するための手順書と記録が利用可能でなければならない。

- 手動で生成されたデータのコンピュータ化されたシステムへの手動入力。
- 自動化システムで生成されたデータの紙の記録への転記(手動による転記を含む)
- 印刷されたデータの自動検出とコンピュータ化システムへの転記。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ハイブリッドシステムが明確に定義され、識別されていること、およびシステムの各構成要素が検証されていることを確認する。

手動システムとコンピュータ化システムの間インターフェースに注意を払うべきである。査察官は、システム間で手作業による転記が行われる場合、適切な管理と二次的なチェックが行われていることを確認する。

ハイブリッドシステムは、通常、コンピュータ化されたシステムと手動システムの組み合わせで構成される。以下については、特に注意を払って確認する必要がある。

○ コンピュータ化されたシステムの適格性や妥当性の程度、および

○ 手動プロセスを一貫して適用することは困難であるので、ハイブリッドシステムの手動要素の管理に適用される制御手段の堅牢性。

ハイブリッドシステムで生成されたデータのレビューを管理するために、電子データと紙ベースのデータに関する評価と承認のプロセスを明確に定めた手順を整備する必要がある。手順には以下を含むものとする。

記録を完全なものにするために、電子データと紙ベースのデータをどのように関連づけるかに関する指示。

各システムについての、出力されるデータの承認に関する期待事項。

ハイブリッドシステムにおいて特定されるリスク。特に制御手段が効果的に適用されているかどうかの検証に焦点を当てる。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ハイブリッドシステムのデータのレビューに関する指示が実施されていることを検証する<sup>768</sup>

# 10 DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR OUTSOURCED ACTIVITIES／アウトソーシング活動におけるデータインテグリティに関する考慮事項

## 10.1 General supply chain considerations／サプライチェーンに関する一般的な考慮事項

10.1.1 現代のサプライチェーンは、医薬品の安全かつ継続的な供給を確保するために、複数のパートナー企業が協力して構成されることが多い。典型的なサプライチェーンには、原薬メーカー、製剤メーカー、分析機関、卸売および流通組織が関与し、多くの場合、異なる組織や場所からの参加を必要とする。これらのサプライチェーンは、しばしば、外部委託サービス、ITサービス、インフラ、専門知識やコンサルティングサービスを提供する組織によって支えられている。

10.1.2 データの完全性は、サプライチェーンのセキュリティおよび完全性を確保する上で重要な役割を果たす。サプライチェーンのパートナーから提供される信頼できない、または改ざんされたデータや資料によって、契約委託者が行うデータガバナンス対策が著しく弱められる。この原則は、原料サプライヤー、製造委託先、分析サービス、卸売業者、契約サービス提供者、コンサルタントなど、すべてのアウトソーシング（外部委託）業務に適用される。

10.1.3 サプライチェーンパートナーおよび外部委託業務の適格性確認、および定期的な再確認においては、データインテグリティのリスクおよび管理手段の適切性を検討するものとする。



10.1.4 組織にとっては、サプライチェーンから得られる情報(記録の要旨やコピー／プリントアウトなど)のデータの完全性に関する限界や遠隔で監督することの困難さを理解することが重要である。これらの限界は、このガイダンスのセクション8.11で述べたものと同様である。これによって、品質リスクマネジメント手法を用いたデータの完全性の検証と監督にリソースを集中させることができる。

## 10.2 Routine document verification／日常的な文書検証

10.2.1 サプライチェーンは、ある組織から別の組織に渡される文書やデータの利用に依存している。契約委託者が、報告された結果に関連するすべての生データを確認することは、多くの場合、現実的ではない。品質リスクマネジメントの原則を用いて、外部委託のサプライヤーおよび請負業者の適格性認定をしっかりと行うことに重点を置くべきである。

## 10.3 Strategies for assessing data integrity in the supply chain／サプライチェーンにおけるデータインテグリティを評価するための戦略

10.3.1 企業は、サプライチェーンおよびアウトソーシング活動のリスクレビューを定期的に行い、その中で必要とされるデータインテグリティの管理の範囲を評価するものとする。このようなレビューの頻度は、リスクマネジメントの原則に則り、契約受託者が提供するサービスの重要性に基づいて定められるべきである。(注: using risk management principlesのあとがピリオド(.)でなくコンマ(,)になっているので、原文が不完全である可能性が考えられます。レビューの頻度はrisk management principlesの基本の下、criticality of the services providedの重要性に基づいて、と解釈しました。)リスクレビューにおいて検討される情報には以下のようなものがある



## データガバナンス対策に焦点を当てた現地監査の結果

データの完全性およびセキュリティに関する国際規格またはガイドラインに適合していることの証明

日常的なレポートで提出されたデータのレビュー。例えば、以下が考えられる。

### レビューの対象範囲

契約業者またはサプライヤーから報告された分析データと、社内で同じ原材料を分析したデータとの比較

### 根拠

データの不一致があれば、偽装の可能性が考えられる。

10.3.2 製造業者と原料サプライヤー、サービス提供者、製造受託機関(CMO)および(流通の場合)医薬品の供給者との間で、サプライチェーン全体でデータの完全性を確保するための具体的な規定を含む品質協定(または同等のもの)を結ぶものとする。これは、データガバナンスに関する期待事項を設定し、契約の受託者が委託者に対して透明性のあるエラーや逸脱の報告を行うことで実現できる。また、受託者の事業所で確認されたデータインテグリティの欠陥は、委託者に通知しなければならないとする要件も必要である。

10.3.3 製造者(または製造者に代わる第三者)が行う原薬のサプライヤーやメーカー、重要な中間体のサプライヤー、一次包材や印刷済み包装材料のサプライヤー、製造委託先やサービス提供者の監査には、契約組織(契約受託者)におけるデータインテグリティ対策の検証を含むものとする。データの完全性および管理の原則の遵守状況を評価および実証できるようにするため、契約の受託者には、委託者のために作成されたデータへの合理的なアクセスを、監査中に提供することが期待される。

10.3.4 監査および定期的な監視には、品質リスクマネジメント手法を用いた、契約委託者の品質部門による電子生データおよびメタデータの適切な検証を含むものとする。これは、以下のような手段により実現することができる。

### **現地監査**

契約受託者の組織の行動、およびデータガバナンス、データのライフサイクル、リスクおよび重要性への理解をレビューする。

### **原材料試験と試験成績書(CoA)の対比**

分析試験の結果とサプライヤーが報告した試験成績書を比較する。正確さ、精度、純度試験の結果の不一致について調査する。これは、原材料やサプライヤーのリスクに応じて、日常的、定期的、または抜き打ちで行われる。必要に応じて、サンプルを用いた定期的な試験所技能試験の実施を検討する。

### **遠隔データレビュー**

契約委託者は、委託先の工場やサプライヤーに(ワイドエリアネットワーク(WAN)上に配置された)自社のハードウェアやソフトウェアシステムを、バッチ製造および検査において使用させることを検討してもよい。そうすれば、委託者は、委託先の工場の従業員が作成したデータの品質や完全性をリアルタイムでモニタリングすることができる。

このような状況では、委託者によるデータの監視によって、受託者が作成したデータが修正されることがないように、職務を分離する必要がある。

## 品質モニタリング

品質およびパフォーマンスのモニタリングは、データ改ざんの誘因となる可能性がある(例:原料に規格ぎりぎり合格と判断されるケースが頻出する場合など)。

10.3.5 契約委託者は、受託者と協力して、顧客に関するすべての機密情報が確実に暗号化され、顧客が特定されないようにすることができる。これにより、受託者の事業所において、他の顧客に対する守秘義務を破ることなく、電子生データおよびメタデータのレビューを容易に行えるようになる。そうすれば、より多くのデータセットをレビューできるようになるので、受託者のデータガバナンス対策をより確実に評価することができる。また、データセットの繰り返しや期待される変動を示さないデータなどの、データインテグリティの欠陥の指標を探することができるようになる。

10.3.6 提供された文書の真正性および正確性の確認に注意を払うべきである(セクション8.11参照)。契約業者やサプライチェーンの適格性を判断する際には、「真正コピー」のデータと「サマリーレポート」のデータとの間の、データの完全性およびトレーサビリティのリスクの違いを考慮する必要がある。

お読みいただきありがとうございます。欧米のガイドラインは外国語であるため、なかなか目を通すことができません。特に、DIIに関しては日本ではガイドライン作成の動きはありません。このガイドラインを読んで、DIの理解が進みました。これは現場の一線で製造や品質管理、品質保証に取り組まれている方々にもぜひ読んで欲しいと思って和訳しました。鈴木理絵子さんにわかりやすい訳にさせていただきました。

これを読んで私自身、とても勉強になりました。また新しく知ることたくさんありました。それを一部紹介します。

## 1) **quality metrics**

一般に“品質指標”と訳されていますが、今回、“品質尺度”と訳しました。FDAがquality metricsの数値が良いと査察頻度を下げること考えていることから、指標より尺度の方が、意味が近いと思いました。

## 2) **escalation process**

増大するプロセスでは意味がわかりません。これはビジネス用語だと知りました。つまり自分たちに与えられている権限では対応しきれない場合、もっと権限を持っている上司者に解決を委ねることを意味しています。このエスカレーションプロセスは、実際の品質問題が発生したとき、とても重要なことです。自分で抱え込まないことです。

### 3) 権限を与える(または得る)こと(empowerment)

6.1.4「開放的」な文化における優れたデータガバナンスは、医薬品品質システムを通じて問題を特定し報告する権限を従業員に与えることによって促進される。Empowermentは力を与えるとの意味ですが、それだけでなくその与えられた力を発揮していくとのニュアンスもあります。つまり、報告する権限があるのに報告しないということは責任放棄につながるのです。与えられた力を発揮するとは報告する義務が伴っていると理解しました。

### 4) アーカイブ

用語集にも定義があり、最終保管場所と言う意味ですが、IT用語ではそのデータにアクセスするためにはアクセス権限が必要とありました。誰でも見れるような保管ではないと理解すると、アーカイブの意味がよくわかりました。日本語にはできない言葉です。

### 5) proficiency testing of samples

技能試験(proficiency testing)と訳されています。しかし、技能試験では意味が入ってきませんでした。これは原料メーカーと受入れ側で同じように試験が行われているかどうかを確認するための試験の意味で使われていることを知りました。COAと受入れ試験で差異があったりしたとき、あるいは別の試験サイトを評価するときなど、お互いの試験結果を確認するための評価試験だと知るとよく分かりました。そこで“試験所技能試験”と訳しています。

誤解あるいは、さらによりよい言葉や解釈がありましたら、筆者までご連絡いただけますと幸いです。「人が創る品質」検索 Webサイトにご意見投稿欄がございます。また、感想や要望事項も歓迎です。

# 14. PMDAの無通告査察で指摘される前にQCの試験法などについて確認したいこと

- 1) 試験の齟齬による回収
- 2) 齟齬確認のポイント

# 1) 試験の齟齬による回収

販売名 (1)花王ソフティ薬用ボディシャンプーc

(2)花王ソフティ薬用ボディシャンプーa (3)花王メディケイティッドソープ **製品回収**

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

(1)花王ソフティ薬用ボディシャンプーc

a) 10L 対象ロット: 令和2年2月15日までに出荷したすべてのロット(328ロット)

数量: 168,048本 出荷時期: 平成21年8月5日～令和2年2月15日

b) 2L 対象ロット: 令和元年12月26日までに出荷したすべてのロット(152ロット)

数量: 58,698本 出荷時期: 平成23年1月20日～令和元年12月26日

(2)花王ソフティ薬用ボディシャンプーa

a) 10L 対象ロット: 平成21年3月26日までに出荷したすべてのロット(55ロット)

数量: 26,412本 出荷時期: 平成19年10月22日～平成21年3月26日

b) 4L 対象ロット: 平成19年10月19日までに出荷したすべてのロット(56ロット)

数量: 86,133本 出荷時期: 平成17年4月14日～平成19年10月19日

(3)花王メディケイティッドソープ

対象ロット: 平成30年3月22日までに出荷したすべてのロット(37ロット)

数量: 91,980本 出荷時期: 平成17年6月15日～平成30年3月22日 099AGI

販売名 (1)花王ソフティ薬用ボディシャンプーc  
(2)花王ソフティ薬用ボディシャンプーa (3)花王メディケイティッドソープ 製品回収

回収理由 2020年4月6日

承認書において原料規格の誤記載が判明したため、自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

医薬部外品において十分な使用実績のある成分のみを配合したものであるため、使用されたとしても、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えております。

⇒

誤記載であれば、それは承認書の誤記なので、従来は製品回収までさせていなかったのですが・・・。

品名のご記載なら消費者に間違った情報提供なので製品回収ですが、原料規格であれば、正しい規格で行えばよいので。

詳細な情報開示が他の会社にも参考になるのですが。



# 販売名 レナトップ<sup>®</sup>乳剤 製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
21	約32,000	2017年5月15日～2019年5月14日

回収理由 2020年3月31日

出荷時の定量分析が承認試験方法のカラム分離度を満たしていないことが判明し、承認記載内容との差異が認められたため、当該ロットを自主回収することと致しました。

⇒

再試験すれば適合です。しかし、GMPに拘って回収させています。和歌山県の山本化学工業のアセトアミノフェンでは、MF違反、GMP違反、製造販売承認書違反でも回収させませんでした。かつ、在庫の原薬を日局で試験して適合したから使ってよいと言って使いました。おかしくないでしょうか？

販売名：バラシクロビル錠500mg「CHM」

製品回収

対象ロット 数量及 出荷時期

7Z02 1429 c/s 2018年2月～2019年10月

回収理由 2019/10/23

当該ロットの製品に使用された原薬の受入試験において、製造販売承認書に記載の規格及び試験方法と実態に相違があることが判明したため、自主回収いたします。

⇒

試験の齟齬での回収が多くなっています。どのような齟齬なのでしょう？ PMDAの査察での回収だと思われませんが、PMDAが公開して多くの会社が対策できるようにすることではないのでしょうか？ それが良い製品につながります。

それとも回収させることを目的にしているのでしょうか？

販売名：トランサミンカプセル250mg

製品回収

対象ロット	数量及	出荷時期
FYA1928	17,654	2018/03/16～2018/05/14
FYA1929	17,645	2018/03/27～2018/05/18
FYA1930	17,640	2018/04/04～2018/05/18

回収理由 2019/04/17

承認規格には適合しているものの、溶出規格において当社で規定した自主基準に逸脱した製品ロットが流通していることが判明したため自主回収することといたしました。

⇒

こんな回収があるのでしょうか？

だったら、自主基準など設定しなければよいことになります。

また、何で自主基準など設定したのでしょいか？

販売名: (1)ゴールドウエルブリーチn (2)トップシック 6Knt (3)トップシック 9Nnt (4)トップシック 6Gnt  
(5)トップシック 11MMnt (6)トップシック 6RKnt (7)トップシック 10Gnt (8)トップシック 7Nnt  
(9)トップシック 10Knt (10)トップシック RMnt (11)トップシック 10RKnt (12)トップシック 8GGnt  
(13)トップシック 6ORnt (14)トップシック 13RKnt (15)トップシック 4Nnt (16)トップシック GMnt  
(17)トップシック 6GGnt (18)トップシック 11RKnt (19)トップシック 8Gnt (20)トップシック 8Knt  
(21)トップシック VMnt (22)トップシック 11BePnt (23)トップシック 8RKnt 製品回収

## 対象ロット 数量及 出荷時期

これまで製造販売したすべての製品

回収理由 2019/04/18

海外製造所において承認書に記載されている規格と異なる原料を使用したことが判明した為、自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

国内製造所において、すべてのロットについて製品規格に適合することを確認のうえ出荷している為、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えております。

⇒海外製造品で、添加剤の規格が異なっていたのかもしれない。

販売名:(1)ネオペリドール注50  
(2)ネオペリドール注100

製品回収

対象ロット

出荷数量(箱)

出荷時期

1)ネオペリドール注50	A0003	1,997	平成30年3月27日～平成30年6月22日
2)ネオペリドール注100	A0003	1,997	平成30年3月29日～平成30年7月9日

回収理由 平成30年10月11日

承認規格である日本薬局方外医薬品規格ではなく、欧州薬局方に基づく試験が実施され、原薬の出荷が行われていることが判明したため、前述の製造番号の製品を対象に回収を実施することと致しました。

⇒

とうとうPMDAは原薬の海外製造所での出荷試験にまで承認規格でないとNoとされました。これはパンドラの箱を開けたようなものです。

対比データを取っていればそれまでOKだったのですが・・・。

販売名：ダルテパリンNa静注5000単位／5mL「タイヨー」 製品回収

対象ロット	出荷数量(箱)	出荷時期
17	約22,000本	2014年2月18日～2017年12月16日

回収理由 2017年12月19日(回収着手日)

本製品の原薬ダルテパリンナトリウムの受入試験(定量)について、適切な検証と変更管理を実施せず製造販売承認書に記載されている方法とは異なる試験方法(以下、[本試験法])で実施していたことがわかりました。そのため、[本試験法]で受入試験を実施し、その原薬を用いて製造した製品については、製造販売承認書からの逸脱と判断し、市場に流通している使用期限内の全ロットを自主回収することといたしました。

⇒

試験のバリデーション/代替試験法評価とGMP変更管理に問題があるとの指摘でしょう。承認書で保存サンプルを試験すれば問題はないので、品質は問題ないが、GMP不備でのPMDAの指摘による回収と思われます。和歌山県山本化学工業のアセトアミノフェンでは①MF記載なし、②GMP省令違反、③製造販売承認書記載なしの重大な違反でも回収させませんでした。この矛盾を感じます。

販売名：ハイバブルバスタブレット

製品回収

対象ロット 出荷数量(箱) 出荷時期

J647 2754個 平成28年10月11日

回収理由 平成28年10月18日回収開始

有効成分の炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)の定量試験において、承認書に記載された試料採取量で試験を行っていないため。

危惧される具体的な健康被害

製造番号：J647については、製造記録から炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウム(無水)は承認書規定通りに秤量並びに配合されていることを確認しており、重篤な健康被害を生じることはないと考えます。

⇒

こんな理由で製品回収を当局がさせる必要があるのでしょうか？  
やり過ぎだと思えます。

## 2) 承認書齟齬のポイント

PMDAの無通告査察で指摘される前にQCの試験法などについて確認したいこと

QCは承認書との齟齬はあまり関係がないと思っていましたが、今試験の齟齬についてPMDAがとても関心を持って確認されているように感じています。ぜひ自己チェックをされ、問題があるかを確認され、対応されることを推奨します。



## 1. 承認書/日局と違う代替試験法を使っている

代替試験法は日局や通知で認められていますが、代替試験方法の分析バリデーション不備、GMPの変更管理不備、書類の不備などがあると、製品回収になっています。保存サンプル品を試験すれば適合ですが、GMP不備を問題にされています。

## 2. MFと承認書に記載されている原薬試験に齟齬がある

MFに書いてある試験と承認書に書いてある試験が異なっているが、承認書に書いてある試験が製剤輸入などで原薬の試験データがない場合などは承認書での原薬の保証データがありません。

### 3. 海外製造所の出荷試験が承認書と違う

日本で試験が行われていると問題はないように思うのですが、承認書との齟齬があると海外製造所の不備を指摘されています。

## 4. 海外製剤製造所の製剤の添加剤が承認書の出典通りに試験していなかった

グローバルな海外製造所は米国、EU,日本に製剤を製造/出荷しています。その製剤の添加剤の出典はそれぞれUSP/EP/JPの局方ですが、海外製造所の多くはUSPとEPは実施しJPは実施していません。そのため承認書の添加剤の保証がされていません。せめてバリデーションを行っておくことです。そして年1回確認しておくことがリスクを減らします。

5. 原料メーカーの試験が承認書/日局と異なっていたが、原料メーカーのCOAを利用して受入試験を省略していた

試験の省略は同じ試験(または代替試験だがそれについては1参照)で行っていることが前提になっています。

6. 原料メーカーのCOAを利用して受入試験省略を行っていたが原料メーカーが全てのロット試験を行わず一部のロット試験だけだった

原料メーカーが全ロット、全試験項目を行っていないケースが散見されています。そうすると省略の根拠がなくなり、試験を実施していないこととなります。

## 7. 原薬メーカーの原料試験が実施されていなかった

製販は原薬メーカーの原料の試験方法がMFだとわかりません。MFに書いてある原料の受入試験がMF通りに試験されていないことが起きています。

8. 資材の受入試験は承認書には記載されていないが、日局ゴム栓試験やガラス容器試験、プラスチック試験は、承認書に日局\*\*に適合する資材を使うとあるとその確認が必要になる

輸液用ゴム栓試験には細胞毒性試験が含まれています。それは通常外部に試験を出しています。毎ロット試験することは費用も掛かり大変です。

まずは3ロット以上の対比データを取り、資材メーカーのCOAと同等であることを確認します。

そして年1回確認します。それをSOPで定め記録を残すことになります。



## 9. MRAを活用してEUの製造所のCOAでの試験省略する場合の不備が指摘されている

EUと日本MRAは相互の無駄をなくしようとの意図で、相互にGMP査察をすることを止める/輸出国側の製造所の試験を活用し受入試験や出荷試験のダブルで行うことを止めることを目的にしています。しかし、試験を省略するためには下記の確認と実施が必要になります。

- ・3ロット以上のCOAと受入試験結果で差がない、差があっても問題がないこと。
- ・輸送中に変化がないこと
- ・GMP変更提案で試験の省略を行う
- ・年1回は受入試験で確認する
- ・上記をSOPで規定し、記録を残す

## 10. GMP監査での最近指摘されている項目

最近、PMDAの指摘で繰り返し指摘されているものがあるようです。

- ・試験のサンプリング量の管理(最初の量/試験で使った量/廃棄した量)する。
- ・試験検査指図記録書が試験者が勝手に印刷したりコピーできない仕組みにする。そのために指図者が確認しまた発行した回数も記録に残す。
- ・無菌試験結果をダブルで確認する。
- ・TLCの写真を残す。
- ・洗浄バリデーションが水虫薬の原薬製造所での農薬コンタミの恐れがあるとのことでの回収以降、洗浄バリデーションの査察が厳しくなっている。

“他山の石“として、他社で起きている問題はいつ自社で起きるか分からないと思って事前に確認されることです。それが”運任せの品質保証“から”少しでもリスクを減らす品質保証“になります。

試験の齟齬や問題があっても保存サンプルを試験すれば製品の品質に問題ありません。しかし、PMDAや監麻課は結果として製品回収をさせています。実際は自主回収ですが、回収しないで済ますことができない状況が生まれています。試験方法の齟齬やGMPの軽微な問題点は製品の品質に問題はありませんが、GMP違反は品質に問題がある可能性があります。すなわち医薬品は試験だけでなくGMPに適合していることが必須だからです。

PMDAはさらに一生懸命無通告査察を実際されているようです。日医工は無通告査察の結果かと。改ざんしていないか。隠蔽していないか。承認書との齟齬はないか。

# 15. 試験者の教育訓練と認定

1) 認定制度

2) 試験方法のノウハウ集(研修資料)

## 改正GMP省令の要件に関連する査察での指摘事例

2022/10/07 <https://ptj.jiho.jp/article/149580>

### ●改正GMP省令と事例集の改訂

2021年8月施行となった改正GMP省令は、PIC/S GMPとの整合やICH Q10「医薬品品質システム」の取り込みなどを念頭に、国際整合性の確保が改正の趣旨となっており、それによって患者保護を第一に据えた国際的に通用する製造管理、品質管理を実現することが目的とされている。

主な改正点として、これまで通知として発出されていた品質リスクマネジメントや原料等の供給者管理等の要件を省令に取り込むほか、承認事項の遵守に係る条文の追加、QA部門の設置の義務化、**データインテグリティ概念の導入**、交叉汚染防止や外部委託業者の管理の新設など、幅広い要件が含まれることとなった。そして改正されたGMP省令を受け、4月28日付でGMP事例集が2022年度版として新たに事務連絡され、製造業者等がGMPを適正に運用するにあたって参考となる具体的な事例が示されている。事例集は旧版では計494件のQ&Aだったものが、2022年度版では計516件へと増加しているが、嘉藤氏は省令改正の内容や背景と事例集の内容を紹介しながら、注意が必要な点を明示するために関連する査察での指摘事例を示した。

## ●第3条の2「承認事項の遵守」に関する要件と査察での指摘事例

承認事項の遵守に関する要件が省令に盛り込まれたのは、2015年に発生した国内血液製剤メーカーによる不正製造問題をきっかけに行われた承認書と製造実態の齟齬についての一斉点検で、約7割で相違がみられたことなどが背景にある。その中には適切に変更管理が行われていなかったというケースも見られるため、承認事項の変更に伴う薬事手続きは製造販売業者が主体であるものの、「製造業者が承認事項を把握し、製造・試験方法の変更による承認事項への影響評価・製造販売業者への連絡は不可欠」であることを鑑み、承認事項遵守における製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示することが意図されている。

事例集ではGMP3の2-1として、「承認事項に従って製造するにあたり、どのようなことに留意する必要があるか」との質疑が設けられており、「承認内容と製造実態の相違を生じさせないよう、承認情報入手を含む製販との連携や、MF利用時の留意点を明示」、「製造業者が最新の承認事項を把握し、医薬品製品標準書等に適切に反映する仕組み、および承認事項に影響を及ぼす可能性のある変更を行う際に、事前に製造販売業者の確認を得る仕組みの構築」が重要であるとされている。

関連する査察での指摘事例としては、特に海外の事例が多くなっているが、

▽試験に使用するHPLCのカラムの内径がMFの記載と異なっている、

▽試験方法がMFの記載と異なる、

▽精製水の規格がMFと異なる、

▽リテスト期間がMFと異なるといった事例が認められているという。

これらの原因として嘉藤氏は、「製造所側が最新のMFの情報を把握していないこと、手順の規定に違反して事前に薬事部門の確認や薬事手続の完了を確認する前に変更をクローズしてしまっているといったことが原因」と説明したうえで、「承認事項の遵守にあたっては、製造所においても最新の承認事項を適切に把握した上で、薬事手続きの要否を含めて変更に係る手順を規定するだけでなく、それを適切に遵守する体制を構築するといったことも重要となる」と、省令で規定されている要件を改めて強調した。

## 第4条「製造部門及び品質部門」に関する要件と査察での指摘事例

今般の省令改正において、新たに品質部門の中に品質保証に係る業務を担当する[QA組織]と、試験検査に係る業務を担当する[QC組織]を設置することが求められている。事例集ではQA組織が品質保証を担う機能として客観性を有し、また第三者的に業務を遂行する組織であることが求められる旨が示されており、組織体制の1例として、品質部門の下にQA組織とQC組織を設置する形態と、QA組織とQC組織が独立して設けられる例が図示されているが、このほかにも製造部門との独立性が確保される限りにおいて、QA組織をQC組織より上位の組織とすることや、製造部門より上位の組織と定めることも想定されると嘉藤氏は補足した。

またそれぞれの組織の責任者はなるべく兼務を避けることが望ましいとされているところではあるが、会社の規模等によって兼務せざるを得ない場合には、その責務等を文書に明記の上、各組織の責任者としての業務を明確に区別して実施することとされている。



QA組織の設置等組織体制に関する査察での指摘事例としては、  
▽手順上の規定がないままQA業務とQC業務を兼任していた、  
▽原料等の不備についてQA組織が把握する仕組みがなかった、  
▽製造指図原本を品質保証部門が確認していなかった、  
▽手順書違反に係る逸脱事例の再発防止策として講じた措置が文書化されておらず、品質保証部門がその内容を把握していなかった  
—といった不備がある。

嘉藤氏は「品質保証に係る業務を担当する組織には、原料、製品等の規格や、製造手順等が承認事項と相違することなく、一貫して製品の品質が確保されていることを客観的立場から保証することが求められるため、その観点からQA組織の業務が適正なものとなっているかどうかについても、確認いただきたい」とした。

## ●データインテグリティに関する省令上の要件

データインテグリティ(DI)に関しては、「文書化して記録を残すこと」というGMP活動の根幹にかかわる部分の信頼性(完全性)に係わる内容であり、今般の省令改正で取り込まれることになったものの、その考え方自体は新しい要件というわけではない。ただ、昨今査察等で指摘も多く、重要な要件であることから省令にもその概念が明記され、事例集でも記録の信頼性を継続的に確保するための留意事項等が記されている。

具体的には、紙／電子媒体のいずれにもALCOA+の要件が適用されることや、GMPにおいて使用する電子システムについて監査証跡機能、データの改ざんを防止をする機能等を有し、バリデートされていることが必要となる旨が明示されている。

## ●データインテグリティ関連の指摘事例

嘉藤氏はALCOA+の具体的な要件を概説した後に、DI関連の査察での指摘内容について、電子データ・紙データそれぞれの事例を以下のように紹介した。

### ・電子データに関する事例

共有サーバーに保管された製造指図記録書の原本ファイルは上書き制限がかけられておらず内容を書き換えることのできる状況であった。電子的に得られたデータは印刷した紙媒体のデータを「生データ」と定義していたが、「生データ」の根拠となる電子データについて管理手順を定めていなかった。HPLCシステムの監査証跡において、データを削除したログが残っていたことを認めたものの、それらのデータが削除された理由・妥当性が確認できなかった。なお、その後の社内調査で、不適切なデータ削除、複数回分析・解析、時刻の操作等、不適切な取り扱いが多数の品目で判明した。HPLCの試験データの取り扱いやコンピュータシステムへのアクセス制限について不備があった。例えば、その試験データの削除が可能な権限を試験的に与えている、データのバックアップを取っていないなど。

## ・紙データに関する事例

製造指図記録書原本の写しを現場に複数保管しており、記録後に廃棄して容易に差し替えることが可能な状態となっていた。

工程で発生した異常の内容を、正式な記録ではない別の用紙に下書きした上で、その内容を編集して製造記録に転記していた。オリジナルな下書きは廃棄していたことが認められた。

複数日にまたがる作業を実施中の作業室で記録を確認したところ、前日分の作業について記録用紙は空欄のままだった。

まだ作業中であるにもかかわらず、すでにこの作業後の点検記録が記入されていて、責任者の押印をされていた。

こうした不備事例を踏まえ嘉藤氏は、ALCOA+の要件を意識し、電子か紙かにかかわらず適切に記録を取り扱うことの重要性を訴えた。

# 1) 認定制度

どこまで詳細な試験方法とするか

(1) 規格 & 試験方法 (製造販売承認書通り)

(2) + 試験方法のSOP (GMP管理)

(3) + 試験方法のSOP + 自前ノート (各自作成)

⇒ 自前ノートはGMP文書でないため適切でない

そのためある程度の試験の理解が必要

⇒ 教育訓練と認定制度

その試験が適切に行えるかどうか

# 自前ノート的位置づけ

品質管理室(QC lab)を査察していると、時々、自前のノートを見ながら試験を行っている人を見かける。

⇒

そのノートは登録されておらず管理されていない  
管理されていないものを見ながら試験を行っている

自前ノートを見て試験を行わない

試験のSOPと間違われないようにする

必要なら研修資料と名称を付ける

# SOP作成の深さについて

品質管理室(QC lab)で、試験に従事する人のレベルは様々である。

A)製造販売承認書の試験方法を見て試験できる人

B)A)に補足などの説明や計算式を記載した試験方法を見て試験ができる人

C)B)よりもさらに詳細なSOPを見て試験ができる人

D)C)を見ても分からないので、手書きで補足が必要な人

A~Dのどのレベルの人に合わせSOPを作成するか  
製品毎のSOP並びに測定機器のSOPを作成

# 認定制度

品質管理室(QC lab)で、試験に従事、それを管理する人員は試験量を鑑みて十分な人数を確保せねばならない。

試験に従事する人員は、十分なGMP教育、試験を遂行するために必要な知識、技能の教育訓練を受け、認定されてなければならない。認定は定期的に再検定、再教育訓練が要求される。



# 認定制度

特に、未経験者を品質管理室(QC lab)にて、試験業務を開始させるには充当する教育訓練期間を確保せねばならない。認定を行った後、試験に従事させるか、十分な時間経験者の指導のもとに試験に従事することが望まれる。

また、教育訓練を行う訓練者も必要な訓練・認定を受けねばならない。

# 認定制度

- 1) 試験者の教育訓練が必要になる。
  - 2) 事前に教育訓練計画を作成する。
  - 3) 計画に従い教育訓練を行い記録する。
  - 4) 試験者に認定制を導入する。
  - 5) 例えば、品目毎と試験装置毎に認定を行う。
  - 6) 訓練後、既知製品/原料を試験し、  
正しい値であることを確認する。
  - 7) 訓練できる人も同様に認定する。
  - 8) 定められた人がその人を認定する。
- ⇒ どの検査員がどの製品の試験可能かの一覧表

# 認定制度

## 試験者認定制度(例)

①分析機器毎に認定

②品目毎に認定

⇒①&②の両方があるって初めて試験ができる

・机上での学習

・OJTで実施

・一人で試験を行い評価(既知の該当品の試験)

⇒認定する(なお認定する人の認定も行う)

⇒品目毎の認定された試験者のマトリックス表作成

## 2) 試験方法のノウハウ集

知識不足 & 未整備によるラボエラーによる製品回収の例

### 凍結乾燥製剤の製品回収(2005年)の事例

- ・OOTの導入
  - ・規格幅より内側に管理値を設定
  - ・COAと受入試験結果の差が\*以上あればOOT
- ・換算原料の試験はn数は複数(標準品含め)
- ・試験者の認定制の導入
- ・品目ごとのノウハウ集(研修用)
  - ・重要な項目記載
  - ・過去の重大な逸脱/苦情を記載
  - ・研究部門からの重要な引継ぎ事項記載
  - ・試験の注意事項

- 1) GVPとGQPの連携
- 2) 普段ないピークの報告
- 3) OOS処理の妥当性
- 4) 習慣性医薬品の保管
- 5) データの見方
- 6) 化血研の一斉点検での対応

# 富山県の製薬企業で約90品目回収の

## 第三者委員会報告から学ぶ

当社に対する行政処分について 日医工(株) 2021年3月3日  
調査報告書 TMI 総合法律事務所 2021年2月16日

### 1. OOSロットの不適正な救済措置等に係る調査結果

#### 類型 A 手順書上認められない再試験等

OOSの管理に関する手順書に反して、初回試験結果(OOS)を棄却し、初回試験と同一サンプルを用いた再試験又は別のサンプルを用いた試験(以下「再試験等」という。)の適合結果を採用して出荷した事例

⇒OOSのSOPを守っていなかった。

QC長 & QA長が違反を見逃したか率先して実施していた。

三菱自動車のリコール隠しと同じ(責任者自ら違反行為！)

## 類型 B 再加工処理

OOSロットに対して、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷した事例

⇒錠剤を粉碎して再度打錠は製造販売承認書違反  
(軽微変更 & 一部変更申請のルールを理解していない)

## 類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかったOOSロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例

⇒社内規格であっても原則出荷は禁止で出荷する場合はSOPに記載する(PMDAの考え方?)

## 類型 D 良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不適合となったカプセル剤OOSロットにつき、ウェイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適合品として出荷した事例

⇒最終試験は最終製品(薬機法の個装箱)を試験する。

もし、中間品(錠剤/カプセル等)の試験結果で出荷する場合は中間製品と最終製品に差がないことの実際のデータ並びに包装工程でダメージを与えないことを説明するバリデーションが必要になる。

ウェイトチェッカーは製剤製造行為であり、それが終わった製品の試験が必要であるとの認識不足？



# 16. 人が創る品質/Quality Cultureの醸成

- 1) SOPの認識
- 2) ヒューマンエラーと故意との違い
- 3) 認定制度
- 4) ノウハウ集
- 5) 違反ができないGMP仕組みが人を守る
  - ・現場でのサンプリング
  - ・食品会社の取り組み(農薬混入から)
- 6) CRM(Cockpit Resource Management)の業務への取り込み
- 7) 割れ窓理論の実践による大きなリスク回避(ハインリッヒの法則)
- 8) 一人ひとりが品質保証
  - ・感性による品質保証
  - ・人を生かす取り組み

# 1) SOPの認識

## ❁ 基本の考え

### 1. 行う作業を明文化する

書かれていない作業は行わない。

独自の判断で変更しない

### 2. 行った作業は記録する

定められた作業手順に従ったことが、

後でもトレースできるようにする

原料/資材/日時/作業者/量/時間/出来高/データ

不滅インクで記録し、変更時は日時/人/理由など

# SOPに対する軽視

## ・包装工程の生データの認識

子会社の非常勤取締役になり、午後の取締役会に出るため、朝から行き、包装工室でブラブラしていた。ラインでは製品を包装していたが、壁際の机でカートンに個装を詰めていた。そこで、作業者に「何をされているのですか？」と尋ねた。「昨日の製品でカートンが不足して、今日出庫されたので、詰めています」。そこで、「記録は？」。「記録は昨日で終わっています」。

⇒

生データとは？ 記録の偽造にあたる。

前から行っており、誰も疑問に思っていない。

部長クラスは知らなかった。

## 2) ヒューマンエラーと故意との違い

・水に溶かして使うことができる原料は溶かして、フィルターを通していた。

メトセルを水に溶かし(一部溶けない)て、金属フィルターを通して異物除去行っていた。

ある日、いつも通り作業していたら、  
残渣の量がいつもより多い どうするか？

⇒“普段と違う” この気づきが重要

⇒逸脱報告⇒残渣を分析⇒エトセル(処方にない)

この作業者の感性が製品回収のリスクを救った

# GMPの順守 ミスと違反の違い

各ドラムバーコード管理

バーコードで異種品確認 の仕組み導入

ところが守らずに、

作業効率を考え、ドラムが複数あり、一つのラベルを剥がし、そのバーコードを読ませた。



❀ 間違っって違う添加剤を持ってきていた。

❀ 違う添加剤を計量、仕込

→これはヒューマン・ミス？

やるべきことをやってのミスと守らないミスは違う

# 二次的な間違いは絶対しない 特に意図したSOP外の行為はしない

計量の作業者は計量後、間違いに気付いた。  
そこで、翌日早朝に再度計量を行っていた。  
ところがエトセルはメトセルと同じ外観なので、  
十分除去出来ていなかった。

- ・間違いに気付いた時点で逸脱報告を出す。
- ・製造指図 & SOP以外の行為は絶対行わない。
- ・自分で手直しはしない ⇒ **ミスではなく犯罪行為**  
**ミスには寛容に、犯罪には厳しく対処する**

# ある会社の出来事

駐車場の車の向き 生垣に排気ガスが当たらない  
ルール化されているが守られない

→ルールを守れない人は辞めて貰うと宣言

→ルールを守れなかったので辞めて貰った

→全員がルールを守るようになった

ルールを守れない人がSOPを守れるか

# 3H-5H教育

品質トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)の時に起きることと日本科学技術連盟の松田講師に教えていただいた。

過去の大きな品質トラブルを振り返るとまさにすべてが該当していた。この3Hに**犯罪**と**普段と違う**を加えた5Hが品質トラブルが起きやすいように感じている。

品質トラブルが発見された時の鉄則は、”起きた問題より大きくしない”ことにつきる。そのためには**以下の行為は品質トラブルをそれ自体よりもさらに大きな品質トラブルになり会社の経営にも影響する。**

1. 知らなかったことにする
2. 先送りする
3. 適切な対応を行わない
4. 隠す
5. 偽証する → 怠慢や意図した違反外を評価の対象外に



## 3) 認定制度

### 作業者認定制度

- 製造/試験に携わる人の認定
  - 補助でできる/一人で出来る/指導できる
- 認定できる人の認定も行う
- SOPに規定
  - 机上での学習
  - OJT
  - 評価

# 試験者の認定

作業者の認定と同じであるが、試験の場合は補助で行うがなく、一人で行う/指導できるの認定になる。

実例；

分析機器の認定 × 製品の試験項目の認定

つまり、A製品の含量試験がHPLCであれば、

HPLCを使えるとの認定があり、それにプラスして、製品の含量試験について学び、実際に行い、問題なかったことでの認定になり、初めてその製品の含量試験が一人で実施できる。

## 責任者の認定

責任者においても、SOPに資格要件を定め、認定する。製造所であれば、医薬品製造管理者、製造販売業であれば品責が一括で認定するなどの方法で行う。

認定する前に、それぞれの責任者に必要な研修を行う。

## 市場出荷者の認定

品質管理業務その他これに類する業務に三年以上

製造所出荷は以前は医薬品製造管理者(薬剤師)に限定されていたが、経験を三年以上あれば、できるようになった。

製造所に市場出荷を委託する場合は、資格を満足する人のGMP履歴を貰い、その人を品責が認定する。製販で市場出荷する場合も同様に認定する。

# 4) ノウハウ集

SECIモデル 野中郁次郎

暗黙知 = 体験知

形式知 = 文書化

【共同化】Socialization

• 暗黙知から暗黙知へ

【表出化】Externalization

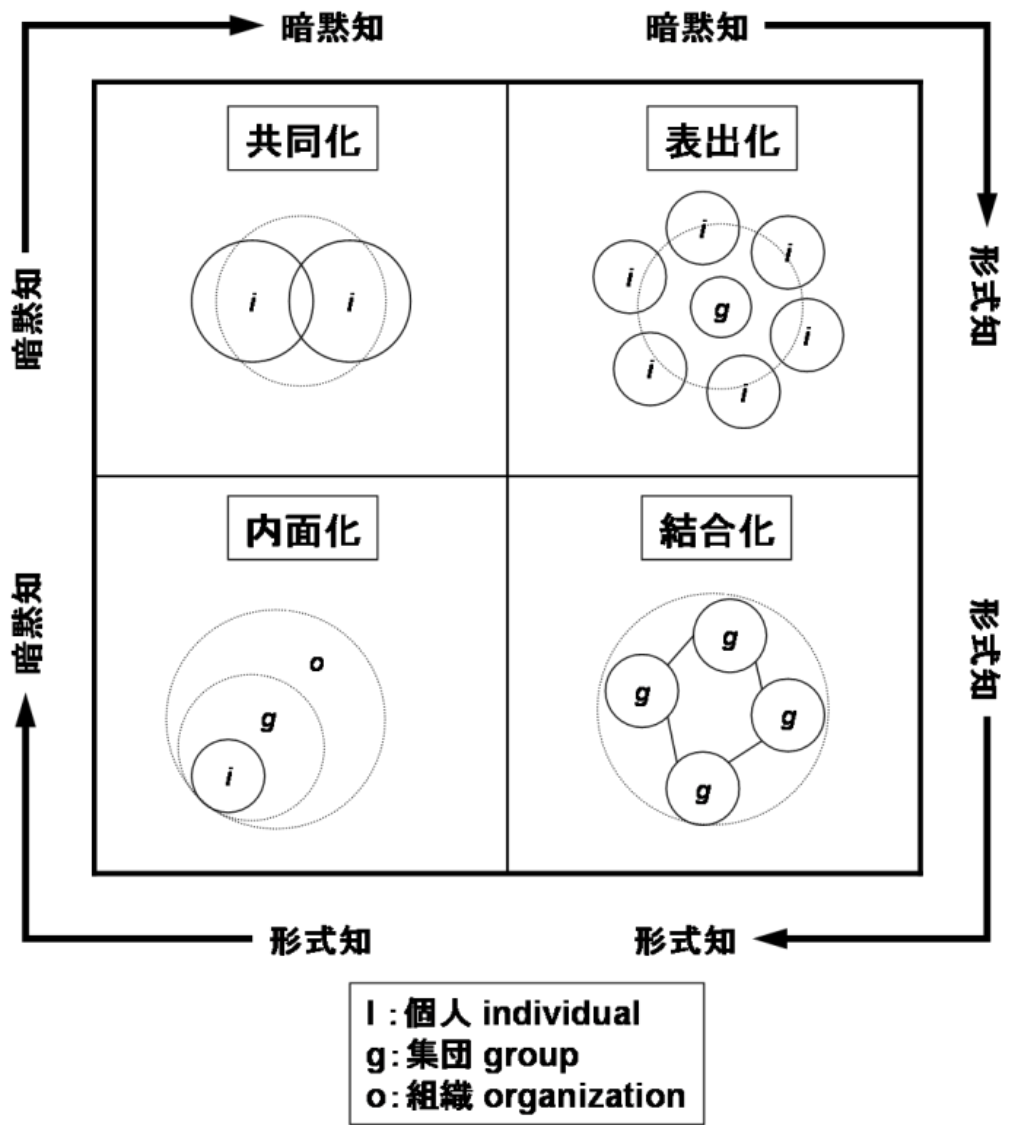
• 暗黙知から形式知へ

【連結化】Combination

• 形式知から形式知へ

【内面化】Internalization

• 形式知から暗黙知へ



# 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)

- 通知などをわかりやすく、要点を抽出
- 社内のルールを追加
- 責任部署と手順を明確化
- 注意事項や過去の例を掲載
- 原薬/化学品製剤の記載方法  
    工程管理の例
- MFで申請する場合の注意事項
- 錠剤/カプセル/細粒・顆粒/注射剤/凍結剤の記載例
- 製剤機械の呼称統一を定める

# 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)

## I. 承認申請書整備の手順

- 1) はじめに
- 2) 本手引きの範囲
- 3) 原案作成の主体部署

## II. 原薬

1. 製造所の記載方法
2. 製造方法の記載方法
3. 記載例

# 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)

## Ⅲ. 化学品製剤の記載方法

### 1. 製造所の記載方法

### 2. 製造方法の記載方法

#### 1) 製造方法の記載内容

#### 2) 製造方法に関する一変申請/軽微変更届の区別

#### 3) 製造方法に関する一変申請対象事項

#### 4) 承認書申請書記載例

#### 5) 製造方法の記載例

#### 6) 工程内管理項目及び管理値の記載例

#### 7) 製造方法の流れ図

### 3. 記載例



# 製造方法記載の手引き(SOP兼研修資料)

## IV. 別紙

### 別紙1. 製剤用重要工程・重要項目例

- 1) 錠剤
- 2) ハードカプセル
- 3) ソフトカプセル
- 4) 細粒・顆粒剤
- 5) 注射剤(溶液)
- 6) 凍結乾燥製剤

### 別紙2. 製剤機械の呼称

- 1) 固体剤用機械
- 2) 固体剤用充填機・包装機
- 3) 注射剤

## 5) 違反ができないGMP仕組みが人を守る

- 現場でのサンプリング
- 食品会社の取り組み（農薬混入から）

# 意図的な異物混入事件とその防止

## 中国

- ・ヘパリンの問題（試験に合格するタンパクを添加）
- ・エチレングリコールにグリセリンのラベル
- ・冷凍餃子等に農薬混入
- ・マクドナルドの鶏肉の問題

## 日本

- ・マルハニチロ群馬工場での農薬混入

⇒防止はどうか？

# 試験関係 サンプルングが意図的に違うサンプル 人に邪念を惹起させる仕組み

- ・現場がサンプルングする仕組み  
仕組み上、過ちを犯し易い方法になっていた  
自分で造って自分でサンプルング  
原則品質部門がサンプルング、それ以外の場合  
はSOP作成し恣意が入らないようにする。
- ・ミスを報告すると賞与に反映する仕組み  
収去で発覚(収去は3～5年に該当品が1ロット)  
わからないと判断していた。⇒犯罪

# マルハニチロ群馬工場の対応

朝日新聞デジタル2014年8月1日 & 8日

同社は、第三者検証委員会の提言に基づき実施

▽監視カメラの増設 5台⇒120台(⇒172台予定)

▽ICカードやタグで従業員の担当区域外への  
立ち入りを制限

▽持ち物検査を実施、などの再発防止策をとった。

▽契約社員を異動のない地域限定の正社員に  
積極登用し、時給の上限もなくすといった  
人事制度改革

社員の多様化；

正社員⇒正社員、契約社員、派遣、アルバイト、<sup>839</sup>パート

## 6) CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

CRM訓練で強調されること 今はCockpit⇒Crew

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える

# 「ジャンボ機長の状況判断 —失敗しない決断と行動—」 坂井優基著

ジャンボジェット機の実ミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認する。

特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ない。

## 逸脱の考えにも通じる

逸脱でもなくてもいつもと違うおかしいと思ったら、報告したり周りに尋ねる、その感性が大きな問題を防ぐ。

# 7) 割れ窓理論 アメリカの犯罪学者ジョージ・ケリング

「建物の窓が壊れているのを放置すると、誰も注意を払っていないという象徴になり、やがて他の窓もまもなく全て壊される」

治安が悪化するまでには次のような経過をたどる。

- ❁ 建物の窓が壊れている。
- ❁ ゴミのポイ捨てなどの軽犯罪が起きるようになる。
- ❁ 住民のモラルが低下して、地域の振興、安全確保に協力しなくなる。それがさらに環境を悪化させる。
- ❁ 凶悪犯罪を含めた犯罪が多発するようになる。

したがって、治安を回復させるには、

- ❁ 一見無害であったり、軽微な秩序違反行為でも取り締まる(ごみはきちんと分類して捨てるなど)。
- ❁ 警察職員による徒歩パトロールや交通違反の取り締まりを強化する。
- ❁ 地域社会は警察職員に協力し、秩序の維持に努力する。



# NYの凶悪犯罪撲滅 元ジュリアーニ市長

- ❁ 「路上での強請の問題」を取上げた  
橋やトンネルの近くでとりわけ悪質な強請が行われていた
- ❁ 交通規則を無視した道路の横断を取り締まる  
車道に出ただけで交通違反切符を切り、その段階で相手の素性や逮捕状が出ているかの有無を調べた
- ❁ 1か月もしないうちに強請は激減した

具体策:

- ❁ 警察に予算を重点配備し、警察職員を5,000人増員して街頭パトロールを強化
  - ❁ 落書き、未成年者の喫煙、無賃乗車、万引き、花火、爆竹、騒音、違法駐車など軽犯罪の徹底的な取り締まり
  - ❁ 歩行者の交通違反やタクシーの交通違反、飲酒運転の厳罰化
  - ❁ 路上屋台、ポルノショップの締め出し
  - ❁ ホームレスを路上から排除し、保護施設に收容して労働を強制する
- ↓
- ❁ 殺人事件が2/3、全体の犯罪件数57%、発砲事件は75%減少し、全国水準より低く抑えた。

# 元ジュリアーニ市長

- ❁ 最初から大きな一歩を踏み出す必要はない
- ❁ 解決策を出しやすい小さな問題が望ましい
- ❁ 解決策が示されれば、希望が生まれ、有権者や部下、さらに批判的だった者までが、口先だけでなく現実に行動が起こされ、はっきりした変化が生まれていることに気づく。

# 品質ヒヤリハット

🌸 危険予知トレーニング (KYT)

🌸 品質における品質危険予知を知ること

## ハインリッヒの法則

重大事故の陰に29倍の軽度事故と、  
300倍のニアミスが存在する

## 8) 一人ひとりが品質保証

- 感性による品質保証 **感性を磨く**
  - ①仕事に対する意識、自負、思いの形成
  - ②頃の教育・訓練の実践
  - ③関連する情報の提供並びに取得の推進
  - ④品質を良くしたいあるいは自己研鑽の風土醸成
- 人を生かす取り組み **人が品質を創っている**

# 一人ひとりが品質保証の推進

❁ 「製品の品質が悪いと言うことは人の質も悪い(技術・能力が無い)」と言われても

❁ どれだけ自分の仕事を知っているか

知らない為に、品質保証レベルが低下

❁ 一人ひとりが担当する範囲の品質保証担う

➡ 映画「動脈列島」の警察庁(田宮二郎)の一言

❁ 自分の質(知識・技能・感性など)を高めることをしていますか

➡ NEC熊本工場の女性社員の感性

# Spiritual5Sの勧め      現場の5S

- ❁ 現場にゴミが落ちている  
拾う気持ちがあるかどうか
- ❁ 現場に不要なものがある  
棚、引き出し
- ❁ 虫が飛んでいてもそのまま  
どう対処するかで虫に関する意識がわかる
- ❁ ライン下に錠剤があってもそのまま  
逸脱報告をだすか？

上記のような現場では品質不良が起きて当然

# 新5S(心づくりによる新5S活動)

整理・整頓・清掃・清潔・躰



躰+(整理・整頓・清掃・清潔)

- 1) 人づくりは“躰”から
- 2) ”躰”は、整理・整頓・清掃・清潔の基本
- 3) ”躰”は、人間形成をしていく上での基礎
- 4) 凡事徹底(簡単なことを徹底的に実施)
- 5) 人の気持ちを変える

# Spiritual5S (精神/整理・整頓・清掃・清潔)

## 1. ロゴセラピー (ヴィクトル・フランクル「夜と霧」著者)

精神 ⇔ 心 + 身体

心や身体が病んでいても精神が健全であれば  
人生に意味を見出すのではなく、

人生が自分に問うて来る

⇒ 受け容れ価値を創りだす

## 2. 躰？ 人を躰けるとの発想は上から下

## 3. 精神は、その人が自らの判断/選択から

どれだけ多くの人が良い製品を造りたいか。

それができる工場にしたいか。



# 工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

NEC熊本工場は半導体の製造を行っていました。

半導体製造に置いては、歩留りがコストを左右するために、工場一丸になって不良率低減に取り組んでいました。

しかし、どれだけ取り組んでも、他のNEC半導体工場に比べ不良率が高い状態で、熊本工場の存続が議論されるほどでした。

ある朝、入社して数年の若い女性がいつもより少し遅く家を出たため、自宅と工場との間の踏切で電車待ちにあいました。

工場は電車から1kmほど離れた場所にありました。電車が通った時、かなりの振動を感じました。

彼女は仕事をしながら、今ちょうど電車が通る時間だと思い電車の振動を感じるかどうか静かに立っていましたが振動は感じませんでした。

何故なら、研修で半導体の製造では振動が悪さをして不良品を増やすと教わっていました。

# 工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

また、工場が不良率低減に向けて一丸となって活動していることも知っていました。

彼女は、朝の踏み切りで振動を感じたこと、工場内では振動を感じなかったことをリーダーに伝えました。

リーダーは「僕はよくわからないけど、あなたがそう思うなら一緒に工場長のところに行って話をしましょう」と言って工場長のところに行きました。

工場長は女性の話を聞き、途中で思わず女性の手を取り「ありがとう」と伝えました。

工場長は直ぐにわかったのです。電車が通った時の振動が工場の設備にも伝わり、不良率を高めていることを。

そこで線路側に側溝を掘り水を貯え、振動を吸収するようにしました。水が振動を和らげる良い方法だからです。

# 工場を救った一人の女性の感性（半導体の製造所）

その結果、熊本工場の不良率は劇的に下がり、他の半導体を製造する工場より不良率が下がりました。

これまでの取り組みもあったからです。ただ振動が不良率を大きく高めていました。

若い女性社員が工場を救った事例ですが、彼女だけでなく、普段からきちんと研修を行っていた。

リーダーも、彼女の意見を取り入れて工場長のところまで一緒に行った。リーダーが「気にしすぎ、仕事に戻って」と言っていたら改善はありませんでした。

そして、工場長がよく問題を知っていたこと、何よりも社員が気楽に工場長のところに話に行ける風土を醸成していたからだと思います。

どれだけ普段からやるべきことを行い、一丸となって取り組むことが大切かとの事例だと思います。

# 映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

## 新幹線の騒音が社会問題！ それを取り上げた映画

名古屋地区の騒音が大きな問題になっていました。

主人公の近藤正臣は新幹線の騒音で苦しんでいる人を何とか助けたいと思い、陳情しますが取り扱って貰えません。

そこで、JR(当時国鉄)に名古屋の市街地を通る時は新幹線のスピードを落とさないと事故が起きると脅しのレターを出します。JRは新幹線はスピードがいのちなので速度を下げません。

近藤正臣は実力行使に走ります。スピードを下げないと新幹線を止めると宣言し、実際に新幹線を止めてしまいました。

それでもJRはスピードを下げません。近藤正臣が宣告したことはことごとく成功し、警察は防ぐことが出来ませんでした。<sup>854</sup>

# 映画「動脈列島」 一人ひとりが品質保証を担う

それでもJRはスピードを下げません。ついに\*月\*日の新幹線\*号を大破させると宣言します。止めて欲しければスピードを下げるようにと。JRはスピードを下げない判断をし、警察は東京から新大阪までの全線に300mごとに警察官を貼り付けました。不審者が近づくのを防ぐために警察官を配備しました。

新聞記者が警察の責任者(田宮二郎)に、「これまで犯人のやることを防げなかったが、今回は防げるのか？」と尋ねました。

責任者は言いました。近藤正臣が大破する場所に選んだところに配備された警察官は良い人で近藤正臣の困っている演技を見抜けず通してしまいました。映画は結局、一人を新幹線の線路の中に入れたことが本部の調べでわかり、ヘリコプターで留めることができました。

品質トラブルはどこで起きるかわかりません。起きた個所の担当者がしっかりしていると防ぐことができます。しっかりしている担当者をどれだけ多くするかが、強い現場と言えるのではないのでしょうか。

もう一点、モニタリングをしっかりしていました。

# 英国のダグラス少佐

(海軍の英国式の指導者)

「日本帝国の栄光と威厳は、一個の海軍士官にかかっている。言葉をひるがえせば、一個の海軍士官の志操、精神、そして能力が、すなわち日本のそれにかかっている」



- 🌸 まさに、品質保証は私達一人ひとりの志操、精神、そして能力にかかっている
- 🌸 会社が品質保証をしているのではなく、それに携わっている一人ひとりが日々の一つひとつの課題を先送りせずに着実に実践する

# 「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

“大事は皆小事より起こる”

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

あの孔子が、『国が危難に陥って滅びそうだというのに、だれも救おうとしない。これでは、なんのための重臣なのか』と語っている。

まことに臣下たる者は、君臣の義として、君主に過ちがあれば、これを正さなければならない。わたしはかつて書を繙(ひもと)いたとき、夏の桀王が直言の士、関竜逢を殺し、漢の景帝が忠臣の晁錯を誅殺したくだりまでくると、いつも読みかけの書を閉じて、しばし嘆息したものだ。どうかそちたちは、おのれの信ずるところをはばからず直言し、政治の誤りを正してほしい。わたしの意向に逆らったからといって、みだりに罰しないことを、あらためて申し渡しておく。

# 「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

ところで、近ごろ、朝廷で政務を決裁するとき、法令違反に気づくことがある。この程度のことは小事だとして、あえて見逃しているのであろうが、およそ天下の大事はすべてこのような小事に起因しているのである。小事だからといって捨ておけば、大事が起こったときには、もはや手のつけようがない。国家が傾くのも、すべてこれが原因である。隋の煬帝は暴虐の限りを尽くしたあげく、匹犬の手にかかって殺されたが、それを聞いても嘆き悲しんだ者はいなかったという。

どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された関竜逢や晃錯の二の舞いはさせないつもりである。こうして君臣ともに終りをよくするなら、なんと素晴らしいことではないか。



# 「人生の教養が身につく名言集」出口治明著

中国・唐の時代、第2代皇帝・太宗(李世民)に仕えた名臣に魏徴という人がいます。彼はもともと、太宗の父である唐の初代皇帝・高祖の長男、皇太子(李建成)の教育係でした。

ところが、この皇太子はおっとりしていて、皇帝になるにはどうも頼りない人物。一方、その弟である李世民は野望も能力も兄をしのぐものがありました。

そのことを十分に承知していた魏徴は、毎日のように皇太子に対して、「今のうちに弟を殺しなさい。さもないとあなたが殺されます」と助言し続けます。しかし、李建成は行動に移せない。案の定、「玄武門の変」(626年)で弟・李世民によって殺害されてしまいます。

その後、李世民は太宗として即位。そうなると、魏徴は罪人となります。兄の李建成の側近であり、しかも、李世民を殺せと言いつづけたのですから。

彼は、太宗の前に引き立てられます。

太宗は魏徴に対して問います。

「私の兄に、私を殺せと毎日言い続けたのは、お前か」

魏徴はこう答えました。

「あなたのお兄さんはアホな人でした。私はこうなることがわかっていたから、早くあなたを殺せと言い続けたのです。あなたのお兄さんがもっとものわかりがよく、私の助言を実行してくれていれば、私はこのように罪人にならず、首を切られることもありませんでした。楽しい人生を送れたはずです。

あなたのお兄さんが愚かで、私の言うことを聞かなかったばかりに、私は今殺されようとしているのです」

ところが魏徴は殺されませんでした。

太宗は、

「お前は今後、俺のそばを片時も離れず、俺の悪口を言い続けてくれ」

と言って、彼を自分の参謀にするのです。

そして魏徴が死んだとき、それを嘆いて太宗はこう言います。

「人を鏡としてはじめて、自分の行為が当を得ているかどうかわかるものだが、私は鏡とする人物を失った。もう二度と自分の本当の姿を見ることはできないのだ」

⇒

優秀なトップは諫言してくれる部下を持つ

愚鈍なトップは自分の意見に反対する人を左遷させる

# 一人ひとりが品質保証の推進

- 🌸 一人ひとりの生産への思いと誇り
- 🌸 感性を磨く／知識を高める／行動を起こす
- 🌸 自分の担当領域は自分が品質保証
- 🌸 10分／1日 **考える** → **行動**  
例えば、万が一自分がミスしても発見されるか

# 誇りの品質

## 🌸 ガンジーの言葉

自分から誇りを投げ棄てない限り、誰もあなたの誇りを奪い取ることはできない

品質は重要；誰も口にする。否定する人はいない。

会社が品質にどう思っているかは言葉より行動でわかる。そこで自分がどうするか。

仕事に、品質保証にいのちを込めるか込めないかは自分の選択肢。

# 言志四録

❀ 少にして学べば、

❀ 則ち壯にして為す」とあり。

❀ 壯にして学べば、

❀ 則ち老いて衰へず。

❀ 老いて学べば、

❀ 則ち死して朽ちず。

GMP→+上乘せ基準→+感性→+祈り、悟り

感性による品質保証に加え、祈りの品質保証を

- 🌸 GMPの仕組み ⇒
- 🌸 製造で造りこむ品質保証(上乘せ基準) ⇒
- 🌸 感性による気づき(自分の感性を高める; 質・熱意・考え)



🌸 祈りによる品質保証

祈るとは自分でできることを行い、その後祈る  
自分が考え、そしてできることをする

🌸 悟りの品質保証

物を造ることは品質問題が伴う。その為に私がいる。

知る(気づく)、対処する、確実に行う力  
本[生き方]より 稲盛和夫氏

結果 = 考え方 × 熱意 × 能力

一番大切なのは考え方

自分たちの工場、製品をどうしたいか  
= 自分たちの仕事、職場を守ること

二番目は熱意

時間とお金を何に使っているかを見ると、  
その人がどんな人かわかる



# JAL再生 稲盛和夫氏

行ったことは2つ

- ・コストの見える化
  - ・どの路線が利益/損失をだしているか不明
  - ・損益が出るのに3か月かかる
  - ・各部署が利益を上げているのかどうか
- ・社員/幹部/役員の方を変える

# どうすれば品質問題を防止できるか

- ❁ 3ゲン(現場、現物、現実) 5ゲン(+原理、原則)
- ❁ PDCA Plan Do Check Action 品質サイクル
- ❁ MBWA Management By Wandering Around
- ❁ 3H(変化、初めて、久しぶり)、5H(+犯罪、普段と違う)  
品質課題が生じやすい
- ❁ 10分/1日仕事が終わってから振り返る(考える)  
感性による品質保証(今)⇒祈りによる品質保証
- ❁ 先送りしない(先送りしても問題が起きない場合も)  
目の前の品質課題を一つひとつ解決する→**行動する**
- ❁ 一人ひとりの総合力であり結果が今の品質、会社の実力

『トヨタ物語 強さとは「自分で考え、動く現場」  
を育てることだ』野地秩嘉著

トヨタ生産方式とは考える人間を作るシステム

考えることを楽しいと思う作業者には向いている。

「あなたは試験しているのですか？評価しているのですか？」

試験ならSOP通りに行うこと。

評価なら、考えながら行うこと。

- ・普段と違うことはないか？
- ・値はいつもと変わらないか？
- ・試験は正しく行われたか？ など

その気づきが、大きな品質問題を未然に防ぎます。

そのためには、分析とそのデータ評価の基礎知識を高める！

# 危機において運気を引き寄せるリーダー七つの心得

田坂広志氏 <https://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/e/ae6722763a39ce691fd7136a63cddb7a>

第一の心得、「無邪気である」

「目の前の危機を『絶対肯定』の想念で見つめる」

第二の心得、「死生観を定める」

第三の心得、「天が導いていると信じる」

第四の心得、「リーダーの無意識はメンバーの無意識に  
必ず伝わることを知る」

第五の心得、「危機のときこそ社員や部下に『使命感』を語る」

第六の心得、「天の導きは『一直線』ではないことを知る」

第七の心得、「危機において起こる『シンクロニシティ』に  
注意を向ける」

そして日々「祈る」

## 感性の3要素 柏木哲夫氏の講演から

- 1) 気づく ⇒ そのためには知識、過去問を知る
- 2) 感動 ⇒ 興味を持って調べる
- 3) 行動 ⇒ 改善し必要なCAPA実施

## 逸脱/OOS報告

3H(初めて、変更、久しぶり)、5H(犯罪行為×、普段と違う)

おかしいな、普段と違うなと思ったら報告(CRM実践)

まずは、報告すること。

女神の微笑みに気付くこと

# いま生きている命こそ貴い 「夕オ 老子」加島祥造著

政治のリーダーとも人間の頭脳とも、取っていいのだが、とにかく、「頭」が、身体から、やたらに税金を取り立てると、ボディは飢えはじめる。ボディのほうでは、どうにもできない。

頭があれこれの欲望に駆られて、ボディを、やたらこき使うと、ボディはもう死んでも構わんと思うようになる。

とにかく頭が快樂や野心に熱中すると、ボディは死にたくなるんだよ  
こうなる前に、頭という領主の酷使から、ボディを守ってやらねばなら  
んのだ。 どうしたらいかって？

それはね、ボディ内にある命の声に耳をすますことだ。

人生を、あまり犠牲にしないことだ。

なんといっても、いま生きている命こそ、貴いのだからね。

政治のリーダーもまずこれを、第一に考えるべきなのだ。

⇒製造販売承認書齟齬防止にはトップの頭が大きく影響する。

# ご質問

## 11.試験検査のレビュー

HPLCなど照査証跡のついているものに対してのレビューは、どのような観点で実施したら良いでしょうか。

どこまでレビューを行うか迷うところです。

PCのゴミ箱まで見る必要があるかどうか？視点は2つあるかと思います。

1) 性善説で、意図しないミスをチェックする

2) 性悪説で、ごまかしていないかまでチェックする

私は教育訓練でデータ・インテグリティの重要性を説明し、

1)の確認をすることを選択します。

- ・記録不備
- ・試料取り間違え
- ・計算ミス

## 14.原料及び資材メーカーの管理

①原料(添加物も含める)の管理を始める際に、取決め以外(GQP文書以外)どのような書類があるとよいでしょうか。  
(例えば、製造許可証等)

- ・**売買契約書**
  - ・定期/緊急時の査察が可能
  - ・不適時は受入れ試験結果で返品できる
  - ・海外からの外観不良品は購入しない(良品分だけ支払う)
- ・**品質取り決め(GQP)**  
これにさらに何を追加するか
  - ・GMP製造所であれば、許可書の写し
  - ・ロット構成/ロットサイズ
  - ・荷姿やラベル、輸送中の包装形態
  - ・輸送方法/温度管理(温度ロガー有無) など



## 14.原料及び資材メーカーの管理

②取決めを行っていない、重要度が低い原料等(資材を含む)に関してはどのように管理するのが望ましいでしょうか。

製剤の場合、原料は製品に含まれるので、基本、品質取り決めを行うのが基本スタンスと考えます。

資材も製品になるものも同じ考えです。

さらに、製造中に直接接するポリ袋やフィルターについても、品質取り決めまで求めなくても、品質保証書を取り交わします。

同じく、初めての企業は購入前に査察を行います。

定期は重要度に準じて定めます。

過去に、査察を拒否した添加剤メーカー(韓国)があり、査察できない企業から購入できないと拒否をしたら、査察可能になりました。

## 14.原料及び資材メーカーの管理

③取決め書をより充実させるためには、GQP省令の取決めに記載されている内容以外に推奨される取決め内容等がありますでしょうか。

- 受け入れ試験結果で返品できる。  
納入後、受け取りの返信は30日以上 of 試験が間に合う期間を設ける。
- 逸脱/OOS/苦情など製造で問題あった可能性がある時は緊急で査察ができる。
- 日本で外観選別を行い、良品だけ購入する。  
(基準は取り決めておく)
- 公定書以外に上乘せ基準(異物、微生物)を設定する。
- 輸送中の責任を明確にする。

## 14.原料及び資材メーカーの管理

④どのような管理をするとPIC/S GMPとのギャップを埋められでしょうか。例がありましたらお伺いしたいです。

「PIC/S GMPとのギャップを埋める」との発想は持ちません。日本はPIC/Sに加盟していますので、PIC/S GMPを遵守する発想で取り組みたいです。

どこまで行うかは、PMDAの指摘事項(PIC/S GMPと日本とのギャップ事項の指摘状況)対応(リスク対応)と自社のリソースを鑑みながら、ギャップ対応を行います。

15.製品品質照査の内、試験検査に関する項目について  
①OOTの管理値を算出するにあたり、データはどこの期間を用いるのでしょうか。1年分のデータのみを用いるのでしょうか。

ロット数、変更が行われたかどうかなどによって判断が変わります。変更が行われたなら変更後のデータを活用します。十分なロット数があり、変更がなければ、製品品質照査でのデータを活用されてはいかがでしょうか？  
多くの製造所は1年を単位に製品品質照査をされています。

15.製品品質照査の内、試験検査に関する項目について  
②製剤の年次安定性試験の試験項目はどのように考えて  
決めるとよいでしょうか。

基本は製造販売承認書の規格項目になります。  
初期の値が変化しない項目については、中間はスキップす  
ることも可能です。  
初期は出荷時のデータを活用します。  
もし、自社規格として追加があればそれも対象になりますが、  
自社規格と言えども、規格外になったときには製品回収のリ  
スクもありますので、慎重に判断することになります。

## 17.試薬・器具の管理

購入試薬の使用期限はどのように決めるとよいでしょうか。また、その担保をとるには、どのようなことを行うべきでしょうか。

- 1) メーカーの使用期限を優先する。
- 2) 使用期限がない場合、不安定なものを除き、
  - ・未開封1年
  - ・開封後半年と一律で定める。
- 3) 不安定な試薬は個別に定める
- 4) 試薬/試液/標準液等の安定性については、1998年医薬品研究「日本薬局方の試薬・試液、緩衝液等の安定性の調査」が参考になる。

## 19.試験検査者の教育訓練/認定制度とSOP

弊社では原料受入れ試験の品目が多く、試験も多岐に渡り、試験の頻度も様々なのですが原料受入れ試験の認定制度はどのような項目を設定し実施するのが好ましいのか。

認定制度は、試験者がその試験をミスせずに行えるかどうかになります。そのためには、知識と技能が必要になります。

### 知識

- ・その試験の基本的な知識
- ・注意事項

### 技能

- ・実際に操作が一人で完結する
- ・データが目的とした値である  
が基本になります。



人が創る  
品質

一九九九年九月  
宇佐株式会社  
内藤 晴夫



# 2022年GMP事例集 2013年度との比較(抜けているかもしれません)

・1. CAPAについての説明 ⇒2022年版2-44

再発等のリスクが許容可能な水準まで低減されていることを確認するの文言追加されている。

2. 承認事項の遵守 ⇒3の2-1

遵守の留意事項を説明

3. 医薬品品質システム⇒3の3-1～13

留意事項を説明

4. 品質リスクマネジメント ⇒3の4-1～3

5. 品質部門 ⇒4の1～3

品質保証組織の説明

6. 規格及び試験方法 2013年GMP7-19⇒7-10

説明が異なっている。

7. 中間製品 ⇒7-14

8. 製造方法及び製造手順 ⇒7-17

回収溶媒について追加

9. 標準的仕込み量 7-32⇒7-19,20,22

2013年には安定性の言葉があったのが2022年にはなくなっている。

経年低下で追加することへの歯止め？

## 10. 代替試験 7-25⇒7-26

代替試験は可能のようですが、トーダウンしている。

日局の通知に代替法を認めているので、ダメとは言いにくいかが日局にないものまで求めている。しかし、相変わらず代替試験での回収が続いており、どう対応するか。

## 11. その他(製造販売業者との取り決め) ⇒7-30

## 12. 標準品等⇒8-17

試薬試液の管理について

## 13. DI ⇒8-18

DIについて追加

査察では紙が原本であっても電子機器にデータが残っていると、メタデータとして管理しなさいと、PIC/SDIガイダンスの要求事項をGMP監査で指摘している。

## 14. 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等 ⇒9-13

より厳しく管理が追加

## 15. 設備の共用 ⇒9-18～22,29,30

農薬と明言はされていないが兼用禁止

## 16. 製造用水に関する構造設備 ⇒9-33

水道水基準が若干緩和されている。

## 17. 保管 ⇒10-26

福井県の製造所の問題により、習慣性医薬品についての保管が追加

## 18. その他(原薬篩過&ろ過工程の追加) 10-37

承認書記載なくてもできたが、製販に連絡して確認を取るとなっており、承認書記載を求めているようにニュアンスであり、記載していない会社はどうするか。

## 19. その他(試液) ⇒11-32

手順書等に期限を記載する。

## 20. 検体採取(サンプリング)8-16~19&11-34~40⇒11-40~43

現場に任せる場合は、それが正しく行われていることを確認することが追加されている。

## 21. 参考品・保存品保管 ⇒11-57

1. 出納管理を行うこと。使用の都度、使用年月日、使用者、使用目的、使用量等を記録し、トレーサビリティを確保すること。
2. 使用後の実際の残量と理論的な残量を比較し、説明できない過不足のないことを確認すること。
3. 保管期間を経過した残量について適切に廃棄したことを記録すること。

## 22. OOS ⇒11-59、60、61

OOSが具体的に入ってきた。

GMP省令にはOOSの言葉はなかったが、逐条解説にはあり、事例集でより具体的に説明している。

## 23. MRA 11-61~64⇒11-63~71

PMDAがMRA活用するときに指摘していた条件は記載がない。

そのため1回/年も不必要になるのか。

## 24. 安定性モニタリング 11-69 ⇒11の2-5

予定通り”当面の間”が削除されている。実際は申請時のデータと同じでよくなっている。

## 25. 製品品質の照査 ⇒11の3-2～5

下記が追加

品質保証に関わる業務を担当する組織が製品品質の照査のすべての活動を実施する必要はなく、製造部門や試験検査に係る業務を担当する組織などが傾向分析を行った上で品質保証に関わる業務を担当する組織が最終的な照査承認を行うことでも差し支えない

## 26. 原料等の供給者の管理 ⇒11の4-2,3,7,8

追加

## 27. 外部委託業者の管理 ⇒GMP11の5-1～6

追加

## 28. プロセスバリデーション ⇒13-30

下記が追加

希少疾病医薬品に指定されている医薬品については、コンカレントバリデーションを採用し、GMP適合性調査実施前までに1ロットで商業生産スケールでの確認を実施し、承認取得後に残りの2ロットの商業生産スケールでの確認を行うことで差し支えない。ただし、コンカレントバリデーションを実施する合理的な根拠及びロット構成について、バリデーション計画書にあらかじめ明記しておくこと。

## 29. 洗浄バリデーション ⇒13-55

これまで明確に求めていなかったホールドタイムが、事例集で求めている。

### 30. 洗淨バリデーション ⇒13-56

安全性基準の考え方が導入されている。

### 31. 変更時のバリデーション ⇒13-68 14-2,3,5

変更時に承認書の手当の確認が明記されている。

### 32. 錠剤やカプセル剤のSP包装又はPTP包装の充填から包装までの工程におけるバリデーション ⇒13-76

包装工程のバリデーションが具体的に示されている。

### 33. バリデーション(その他) ⇒13-90

下記が追加

承認時において供給する予定がない製造元の原薬について、例えば、結晶多形の存在、溶媒の違い等、製造方法の違い等を踏まえ、製剤の同等性や、製剤化の製法・規格等に及ぼす影響を、ラボスケールでの検証、PQ 等により確認している場合等においては、調査時点においてプロセスバリデーションを要しない。

### 34. 逸脱の管理 ⇒15-2,3,4

「逸脱の原因次第では、逸脱が発生した製造ロットのみならず、過去に製造した同一品目のロットないしは他品目の製造ロットにも影響が及ぶ可能性がある。」

該当ロットだけでなく他のロット、他の製品への影響を検証することが求められている。

またCAPAの実施も求めている。

35. 品質情報等 ⇒16-1,4,5,8

苦情においてもそれが製造に関するときはCAPAを求めている。

品質情報に関して製造販売会社への報告が求められている。

36. 教育訓練 ⇒19-5、6

改正GMP省令で「定期的に評価」を求ており、事例集で具体的な対応について説明している

37. 文書等の管理 ⇒20-3,4

DIを求めている。

38. 原薬たる医薬品の参考品保管 ⇒21-3

追加

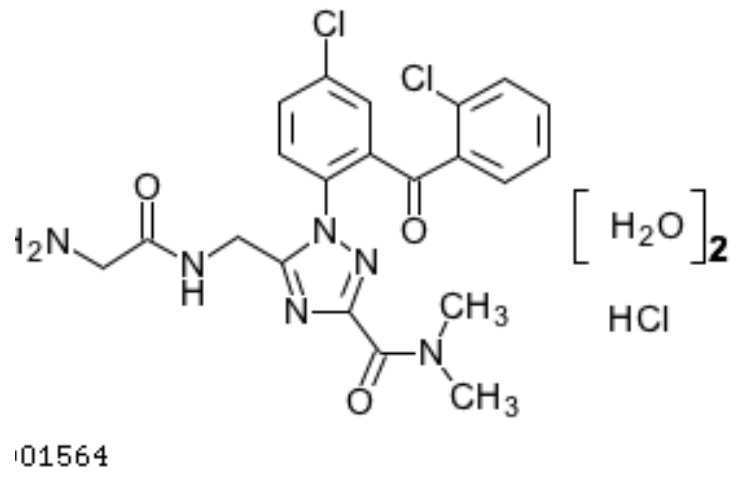
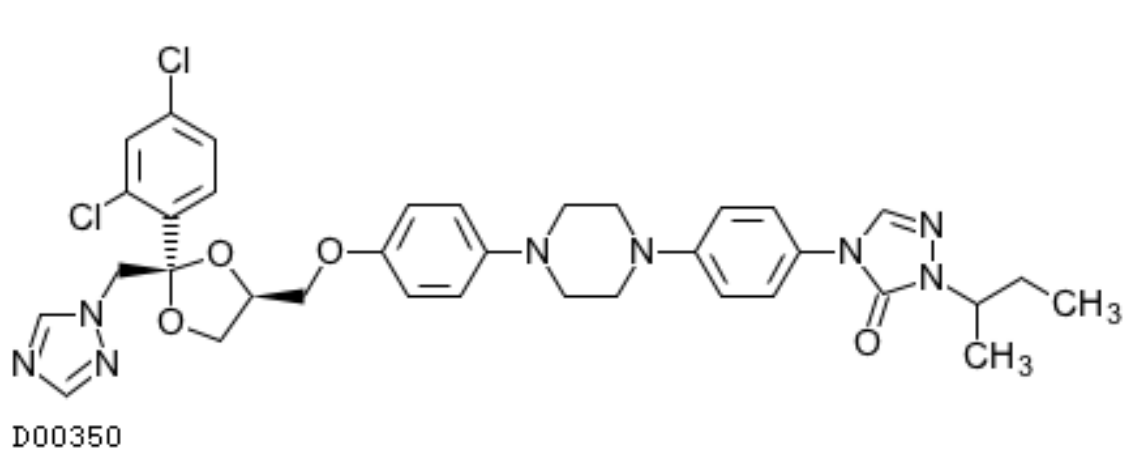
# 小林化工 別の薬剤コンタミ

イトラコナゾール錠50『MEEK』に「リルマザホン塩酸塩水和物」が1錠あたり5ミリグラムの睡眠導入剤成分混入

- ・品質試験による確認を精査すると、(混入に気付くことができた)可能性がある。
- ・試験者が気付いて上司に報告したがそのままだった。

HPLC測定波長;

263nm	イトラコナゾール	50mg
254nm	リルマザホン塩酸塩	5mg



原薬の性状; (試験に使う溶媒への溶解度が記載されている)

## イトラコナゾール

N, N - ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。

## リルマザホン塩酸塩

メタノールに極めて溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくくアセトニトリル又はアセトンに溶けにくい。

⇒HPLCの移動相が異なる可能性が高いので、同時にピークが出ない可能性もある。インタビューフォームの4液性(pH1.2、4.0、6.8、水)の溶出試験ではイトラコナゾールはpH1.2でしか溶出されない。界面活性剤を添加すると他の液性で少し溶出する。一方、リルマザホン塩酸塩はどの液性でも溶出している。

しかし、ピークが認められたとのこと。試験者が気付かれたのは素晴らしい。一方上司は????。今回の件、上司が対応していたら防げた。雪印乳業の一般細菌不適合⇒殺菌⇒適合出荷と同じで、基礎知識と基本的なマネジメントスキルがあれば防げた。



# 吸光係数 <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/ishijima/Absorbance-04.html>

$$I(x)/I_0=10^{-A}$$

$A=\epsilon c x$  となりました.

ここで,

$\epsilon$  : 分子吸光係数

$A$  : 吸光度 と呼びます.

つまり, 吸光度は溶液の濃度( $c$ )と溶液層の厚さ( $x$ ; セルの光路長)に比例し, その比例定数( $\epsilon$ )は測定光の波長と物質の化学的性質だけによって決まります.

この定数,  $\epsilon$ , のことを吸光係数と言うのです.

⇒化合物によって吸収の強さが異なる。

## 試験の原理を知ると考察ができる(3ゲン、5ゲン原理原則)

試験検査で”普段と違う”があったようですが、それに気づく感性&能力と報告が行われているか？

・測定波長は263nmと254nmとほぼ同じなので、ピークは検出できているかと。

構造式から見ると共役(二重結合など)があるので吸光係数も同じくらいではないか。

濃度は50mgに対して5mgなので1/10なので、ピークとすると含量のピークに対して低めに見ても1/10~1/20だったかと。

そうすればHPLCチャートや面積値に普段と違うものが出ていたはずである。試験者も気づいた。なぜ、上司はHPLCチャートを見なかったのか？ 拡大するなど調査すればわかるはず。

CRM訓練はまさにOOE/OOTだけでなく、3H(初めて/変更/久しぶり),5H(犯罪行為はしない/普段と違うと報告する)は大きな品質問題の発見する機会である。

質問； 自動分析装置の試薬変更、装置変更等におけるバリデーションでの注意点や重視しなければならない点

回答；

自動分析の場合、最初から最後まで値が保証されているかが重要になる。

- ・システムシュータビリティの確認（これも自動化させるか）
- ・標準品を定期的（最初と最後含む）に入れて確認する
- ・溶液の安定性を確認する
- ・温度管理（測定装置、移動相など）

試薬変更/装置変更時の確認

- ・装置については適格性を確認する
- ・試薬については、その自動化中は変更しない など

質問；

私共では旧来より、ある製品（食品素材）を製造・販売しておりますが、一部のユーザー様におかれては、私共の素材を医薬原料として使用することもあり、GMPベースでのユーザー査察を受けることもあります。

この中で、過去からずっと実施してきた純度分析（ガスクロマトグラフィー）について「バリデーションは行われているのか？」と問われました。

ところが、バリデーションの実施報告も見当たらなかったことから私共が過去より実施してきた分析法（20年以上は実施している実績があります）で製品の純度は確実に担保されているのか？

というと、試験条件が必ず適切なのか？この分析で検出し得ない何らかの物質がまだ残っているのか？は私共にも判断が付きません。

また、製造している品物は、原料規格（医薬部外品原料規格）に記載されているものでもありますが、オフィシャルな純度規格は特に設定されておらず、過去からの弊社規格に即した形でユーザー様への個別対応にて規格を設けております。

このようなケースでは、分析法のバリデーションはどのように組み上げてゆけば良いのかを知りたく、今回セミナーを受講させて頂こうと考えておりました。

経緯は上記の通りであり、最も当方で学びたい事項は「既に何年もその方法で実施されている分析（オフィシャルな方法は公的な文書に記載されていない）の妥当性を検証する方法」となります。

回答； 先ずは品質保証書で医薬品原料として保証されているかどうか。かつ、保証されている規格にこの純度が盛り込まれているかどうか。保証しており、盛り込まれているのであれば、次はお客様のニーズにどこまで応えるかになる。

次にお客様の製造販売書の添加物は出典がなにか、公定書にあるかないか。

公定書にあれば、その純度試験があるかどうか。

公定書にない。お客様の製造販売承認書に純度試験が記載されているとの前提

⇒

古い試験方法でも試験方法のバリデーションがされていないのなら、されるのがより適切である。

公定書にあればバリデーション済み。

製造販売承認書に添加剤の別紙規格にその純度試験がなければ上乘せの自主規格の位置づけであり、必ずしもバリデーションは必要ないがあればなおさらよい。

# QCの役割

## 1)試験するところだけでない

- 原料/資材で問題を起さない(原薬の粒子径管理など)
- 製品を正しく評価する(統計知識が必要)
- 試験結果がどう生かされるか/生かすかを知る

## 2)SOPで試験できれば良いのではなく試験原理を知る

## 3)効率化の視点も持つ

- 原料試験の省略
- EUのMRAを活用した試験の省略
- 日局標準品の二次標準
- 効率のよい試験データ
- OOT管理
- 資材検査の省略

# 1)試験するところだけでない

- 原料/資材で問題を起さない(原薬の粒子径管理など)
  - 溶ける溶媒で造粒していないあるいは滑沢混合だけで、原薬の結晶形や粒度分布が含量/溶出試験に影響する場合、その原薬の物性を確認しているか。
  - 原薬の品質保証書で保証項目にしているか。
- 類似の原料を識別できるか
  - ヘパリン原薬への意図的な類似物質混入は、ヘパリンの受入試験では確認することができなかった。
  - 原料の粒度別銘柄があった場合、受入試験で確認できるか。
  - 類似のものがあることを確認する。

# 1) 試験するところだけでない

- ・製品を正しく評価する(統計知識が必要)
  - ・試験することが目的でなく、評価することが目的。
    - サンプルはロットを代表しているか？
    - 正しくサンプリングされたか？
    - ⇒現場でサンプリングしているとフィルターがかかる。
  - ・ $n=1$ でサンプリングなら、どこからとっても同じだとの均質性の根拠があって成り立つ。では根拠データはあるか？



# 1)試験するところだけでない

- ・試験結果がどう生かされるか/生かすかを知る
  - ・換算原薬であれば、計量に影響する。
  - ・COA(試験成績書)との比較
  - ・バラツキを小さくするために、標準品&検体数は複数に

⇒「適切な原料/資材を受入れるための組織であり、試験はその一部である」との認識を持つ。

⇒評価の妥当性を高める(データ・インテグリティ向上)。

## 2)SOPで試験できれば良いのではなく 試験原理を知る

- ・試験の原理を知っておく。

何を評価しているかを知っておく。

⇒ そうしないと何か問題が起きたとき、その試験値が何を評価しているかを知らないと、十分な考察が難しい。

- ・品質トラブル時、そのトラブルを評価する試験方法を確立する。

⇒ 適切な評価方法があれば、問題は早期に解決する。

評価方法が不適切だと、現場の改善は

“暗闇に鉄砲を撃つ” ようになる可能性がある。

### 3) 効率化の視点を持つ

- 原料試験の省略と削減
- EUのMRAを活用した試験の省略
- 日局標準品の二次標準品作成によるコスト削減
- 効率のよい試験データ
- OOT管理の不必要な管理による報告作業の削減
- 資材検査の省略

# 原料/資材の試験省略と削減

GMP事例集に原料試験省略の場合の注意事項が記載されている。

- ・原薬製造所の品質保証
- ・対比データ
- ・原薬メーカーのCOA

⇒

- ・SOPに定める
- ・1回/年受入試験を実施

資材については、日局で規定している資材以外は受入試験が必須ではない。品質トラブルを起こさない。

## EUのMRAを活用した試験の省略

EUとのMRAで相互の試験活用ができるようになった。  
ただし、PMDAの指摘では下記を行うこととされている。

- 輸送中に変化がないことの確認
- 対比データの確認
- 1回/年受入試験を行う
- 上記をSOPにして記録する

# 日局標準品の二次標準品作成によるコスト削減

日局標準品には二次標準品を設定する場合の注意事項がある = 二次標準品を設定してよい

- ・原薬でデータの分かっているロット  
受入試験 & メーカーのCOA
  - ・原薬の経年でのデータ
  - ・ $n=3$ の対比データ
- ⇒ 換算係数を求める

## 効率のよい試験データ

製造所によっては、試験検査指図書をチェック項目が多く、チェックすることにエネルギーが奪われているところもある。

チェックあるが、実際ではできていないとか。

そうするとその逸脱を出したりしている。

試験を正しくかつ効率よくやることが目的であるのに、記録が優先され本末転倒になっている。

チェックリストは必要最小限に留めることである。

# OOT管理の不必要な管理による報告作業の削減

多くの製造所ではOOTに3 $\sigma$ 管理を導入している。本来1/330回にOOTがでるのに、1/10回OOTが出ている。 $\sigma$ が適切でないからである。「OOTが出ても様子を見る」として何度も繰り返している。これはGMPとしても問題である(何もしていない)。工程能力指数のCpkが1.67以上あれば、3 $\sigma$ にせずに4 $\sigma$ にしてもよい。工程の管理の問題と規格に入っているかは別の問題である。

- ・工程は安定しているが規格が狭く不適合なる
- ・工程は不安定であるが規格が広くて適合になる



## 資材検査の省略

日局に収載されている資材（輸液用ゴム栓、注射用ガラス容器、プラスチック）は日局に適合していることが必須であり、受入試験等で確認が必要になる。

それ以外の資材については、承認書に試験方法の記載がないので、品質に問題を来さなければ無試験でも問題ない。

不必要な資材検査は簡略化し、

- ・資材名と型番
- ・表示資材は品名と版No

を見ているだけでよい。

# 試験検査指図記録の発行など

- 1) 試験検査指図書(データシート含む)の  
QA or QC発行について
- 2) HPLCチャートの貼布時の割り印(サイン)について

# 1) 試験検査指図書(データシート含む)の QA or QC発行について

QAで発行するようにとの指摘を製販から頂いた。

QAが発行しているのに、すぐに発行してくれない、修正があってもすぐにやってくれないので困っている。

⇒(どちらでも今のGMPではよい)

QAは本来どういう業務なのでしょうか？

QAは製造とQCの仕事が適切に正しく行われていることを保証して、製品は問題ないという部署だと思います。

QAが試験検査書を発行作業していたら、それに不備があったら誰が文句を言うのでしょうか？

QAは製造と試験に関係する実作業はしてはいけないと考えます。試験検査指図書のSOPはQAが承認していますので、それに基づいて行えばよく、QAが発行する必要はないと。

## 2) HPLCチャートの貼布時の割り印(サイン)について

チャートを記録紙に貼布して、割り印(サイン)が手間がかかるので省略できないか？

⇒) 記録が偽造されない観点からでは、割り印(サイン)は望ましい作業です。GMPは日付も重要です。

ただ、効率よくやる方法があります。

記録紙にロットごとに切断して貼布するよりも、ロールのままにしてトレーサビリティをしっかりとればよいのです。

ロールの方が偽造の疑いが少ないです。

切断されていると、抜けがないかどうかをFDAの査察官は見ています。

# 官能検査の手法(一対比較法)

<http://www.mac.or.jp/mail/120701/02.shtml> より

## 1対2点識別法

2つの試料AとBを識別するのに、AまたはBを1つ標準品Sとして提示して、別にAとBを提示して、どちらがSと同じかを当てさせる方法である。

2点識別法と同様に、パネルに識別能力(違いを見分ける能力)があるかどうか、あるいは、2つの試料間に差異があるかどうかを調査するときに用いる方法である。この試験方法は、あらかじめ、着目する差異を特定できないような試料の識別に用いられる。

# 官能検査の手法（一対比較法）

<http://www.mac.or.jp/mail/120701/02.shtml> より

## 3点識別法

2つの試料を識別するために、どちらか一方を2個、他方を1個、合計3個をパネルに提示して、異なる1個を当てさせる方法である。

組合せの作り方には、次の2つの方法がある。

(1) ( A ・ A ・ B ) 3つの中から同じものを2つ選ぶ

(2) ( A ・ B ・ B ) 3つの中から同じものを2つ選ぶ

～

(6) ( A ・ B ・ B ) 3つの中から同じものを2つ選ぶ

これをn=5～7個のセットを作って行う

AとBが違っている時は、官能検査員の選定に使う。

官能検査員が匂いを識別する能力がある時は違いの有無を確認する

# 官能検査の手法(一対比較法)

## 官能検査員

製品AとB(事実)

能力がある

能力がない

匂いが同じ

I 差がでない

II 差が出ない

匂いが異なる

III 差が出る

IV 差が出ない

1回目当り 確率 $1/2$ (0. 5)

2回目当り 確率 $(1/2)^2$ (0. 25)

3回目当り 確率 $(1/2)^3$ (0. 125)

4回目当り 確率 $(1/2)^4$ (0. 063)

5回目当り 確率 $(1/2)^5$ (0. 031) 3. 1%

6回目当り 確率 $(1/2)^6$ (0. 016)

7回目当り 確率 $(1/2)_6$ (0. 008) 0. 8%

# 官能検査の手法(その他の手法;順位検定)

匂いの苦情品が数ロットあった場合、  
ロット内が同じとの前提で  
ロット間で匂いの強さに差があるかを出す方法

## 順位検定

該当ロットが5ロットあった場合

匂いを識別できる官能検査員にそれぞれのロットのサンプルを匂いの強い順に並べる。

匂いに差がなければ順位はバラツキ



# 官能検査の手法(その他の手法;順位検定)

ロット	検査員(又は回数)					表内は匂いの強い順番		
	1	2	3	4	5	6人目	合計点	合計点/6人
A	1	3	2	2	1	2	11	1.8
B	2	1	1	1	2	1	8	1.3
C	5	2	4	4	3	5	23	3.8
D	4	4	3	3	4	3	21	3.5
E	3	5	5	5	5	4	27	4.5

1位に来る確率は1/5

$$(1 + 2 + 3 + 4 + 5) \times 6人 = 90 \quad 90 / (5ロット \times 6人) = 3$$

3点を中心値と見なして、そこからどれだけ離れているか?

離れているとは違いがある確率が高い