『医薬品の原材料における

(全数)受入試験・サンプリング基準・均質性確認とサンプリング数根拠』

～PIC/S-GMPのサンプリング要求事項とFDAの抜取検査要求(√n-1の代用)～

＜主旨＞

医薬品の品質は原料/資材の品質に大きく依存しています。極論すれば、医薬品は原料を混ぜてその剤型にして、資材の容器に入れ包装していると言えます。実際、原材料の品質問題で健康被害/製品回収が起きています。その例も紹介します。医薬品の品質を確保するには原料/資材の品質を確保することが大前提です。原材料メーカーの品質保証と（全数）受入試験の両面があっての上になります。PIC/SのGMPガイドラインで全梱包の同一性確認が求められている中、受入試験・サンプリングがますます重要になってきています。サンプリング方法、サンプリング数の統計的考え方についても統計の考え方から説明します。  
◆講習会のねらい◆  
・原材料の品質問題による健康被害/製品回収の事例を知る  
・PIC/SのGMPガイドラインのサンプリング要求事項を知る  
・原材料メーカーの品質保証を確認する  
・受入試験/サンプリングの基本を知る  
・サンプリングの統計的考え方  
・サンプリングの数の基準

＜項目＞

**１．原材料の問題による医薬品の品質問題**  
　　　1.1 ヘパリン＆グリセリンによる健康被害  
　　　1.2 原薬の出発物質変更による経年での注射剤の不溶性異物析出  
　　　1.3 添加剤の変更後の安定性モニタリングで溶出試験規格外による製品回収  
　　　1.4 資材メーカーのコンタミによる製品回収  
　　　1.5 中国原薬メーカーの異物選別時の品質トラブル

**２．PIC/SのGMPガイドラインのサンプリング要求事項**  
　　　2.1 PIC/S-GMPガイドラインとその位置づけ  
　　　2.2 全梱包の原料同一性確認の要求  
　　　2.3 製造所のPIC/S GMPガイドライン対応方針例  
         2.4 全梱包の同一性の確認  
　　　　　・ラマン分光 ・近赤外  
  
**３．原材料メーカーなどの品質保証**  
　　　3.1 相手先製造所の品質保証体制の確認   
　　　　・GMPシステムの監査  
　　　　・ロット構成と作業方法  
　　　　・均質性の確認  
　　　　・均一性と均質性の違い  
　　　　・物性値の評価  
　　　　・粒度別含量（製剤）  
　　　　・作業方法（かきとり作業などの特殊な作業把握）  
　　　　・表示資材の管理  
　　　　・洗浄バリデーション  
　　　3.2 流通段階の保証  
　　　　・カンターフェイト（偽造薬）

・中国の偽造薬防止策  
　　　　・EUのGDPの要求事項  
  
**４．抜取試験の統計的考察**  
　　　4.1 抜取試験における確率の考え  
　　　4.2 ２項分布  
　　　4.3 OC曲線  
　　　4.4 JISZ9015  
　　　4.5 FDAの抜取検査の要求（√n－１の代用）  
  
**５．受入試験、サンプリング方法と全数検査**  
　　　5.1 サンプリングとロット均質性の関係  
　　　5.2 抜取試験と全数検査  
　　　5.3 微生物の保証（製造販売承認書/に微生物規格が入っている場合）  
　　　5.4 エンドトキシンの保証  
　　　5.5 ラインでの全数検査による保証  
  
**６．サンプリングの実際**  
　　　6.1 第三者によるサンプリング  
　　　6.2 サンプリングの方法  
　　　6.3 サンプリング時の注意事項  
　　　6.4 サンプリング数  
　　　6.5 サンプリングと試験のタイミング  
　　　　・先行サンプル  
　　　　・添付サンプル  
　　　　・中間製品での出荷試験代用  
　　　6.6 サンプリングの削減について  
　　　　・メーカーのCOA活用  
　　　　・MRA/MOU活用時の注意事項  
　　　　・データに基づくサンプリング数削減

７．原材料/委託先メーカーの指導例

7.1ポリ袋メーカーの毛髪対策

　　7.2ポリ容器メーカーの毛髪対策

7.3注射剤バイアル瓶メーカーの異物対策

　　7.4海外注射剤の粉末充填委託先の不溶性異物対策

　　7.5海外注射剤アンプル（委託先）のカットできないとの苦情対応

　　7.6 表示資材（添付文書/ラベルなど）のクロスコンタミ対策　　など

以上