■セミナータイトル■

医薬品における受入れ試験、サンプリング・計数抜取検査～統計的な考え方も含め～

■主旨■

サンプリンは評価の一番重要な点である。サンプリングは良いものを購入する。良い状態で製造されていることを確認する手段であるが、サンプリングだけに頼っていたのでは良いものは得られない。  
　PIC/S加盟により、6つのギャップが通知でだされその一つが原料資材の供給者管理である。原薬や資材の品質確保があって初めて医薬品の品質を確保できる。また製造委託が増えており、それもグローバルで増加している。品質は製造の現場で造り込まれている。製造所の品質リスクの確認は品質問題を未然に防ぐための重要であり、サンプリングはそれを評価するための重要な手段になる。30年品質保証してきた観点から注意点を説明する。特に問題となる海外製造所の対応について事例で紹介する。  
　PIC/S加盟により6つのギャップ以外にPIC/S GMPガイドラインで求められているのに、全梱包からの同一性確認である。これを実施するとサンプリングと確認試験で多大な負荷がかかる。その負荷に見合うだけの品質へのメリットはない。この要求事項をどのように負荷をかけずに対応するかについて紹介する。  
　サンプリングの基本のOC曲線、JISZ9015のAQLの設定の仕方に関係する基礎知識を学ぶ場として、QCとQAの人にはぜひ知っておきたい。事前のご質問を歓迎します。

＜学ぶ項目＞  
供給者管理、品質契約、GMP監査/査察、PIC/S-GMPガイドラインの全梱同一性確認、原料/資材メーカーの品質管理、製造委託先の品質管理、JISZ9015、AQL、α/βの誤り

■項目■

**１．原材料の問題による医薬品の品質問題**  
　　1) ヘパリン＆グリセリンによる健康被害  
　　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  
　　3) 添加剤による溶出試験への影響  
　　4) 資材メーカーのコンタミによる製品回収  
  
**２．PMDAの最近の動向**  
　  1) 韓国原薬メーカーのGMP不備に伴う、製品回収と改善命令  
  　2) 日本の製造所のGMP不備に伴う製品回収と指摘内容  
  　3) 他社の新製品のGMP適合性調査不備の自社への影響

4）和歌山県の山本化学工業の事例と無通告査察  
  
**３．サプライヤー管理の要求事項と重要性**  
 　 1) PIC/S-GMPガイドラインのサプライヤー管理  
  　2) GQPの原薬製造所管理  
  　3) GQPの製造委託先管理  
  　4) 原料/資材メーカーの品質トラブルによる製品回収/承認取得遅延例  
     　・原料に毛髪混入　　　　　　     　・原薬のMFに齟齬  
     　・資材メーカーでの異種フリップキャップ混入による製品回収 など  
  
**４．海外製造所の問題点とその対策**  
  　1) 異物/外観の問題点とその対策  
     　・異物による製品回収  
     　・注射剤の異物の海外とのギャップ

・異物/外観不良を削減の取り組み事例

・注射剤の外観不良＆不溶性異物不良削減

・注射剤の不溶性微粒子削減  
  　2) レギュレーション（製造販売承認書）との齟齬と齟齬を起さない対策  
  　3) 変更管理の難しさとその対応  
  
**５．海外との品質契約の締結の注意点**  
　  1) 売買契約と品質契約のすみ分け  
  　2) 品質契約で注意事項  
  　3) 製造所の監査が行える(&品質トラブル時に製造所に監査が行える)  
  　4) 受入れ時に適合しなかった場合の返品の可能性  
  　5) 日本で外観選別した時の不良品の費用の負担  
  　6) 変更時の連絡と承認  
  　7) 製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱確認  
  　8) 研究開発段階での外国製造所認定/GMP適合性調査資料提出の契約  
    　 ・研究開発段階で注意すべき点  
  　　・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる（ソフトカプセル）  
  
**６．GMP監査項目**  
  　1) 製造販売承認書との整合性  
  　2) 取り決め事項との整合性  
  　3) 変更管理状況の確認  
  　4) 逸脱/ OOSの確認  
  　5) サンプリング方法の確認

6）類似の原料/資材の確認と受入れ試験で検出可能かの確認

7) 洗浄バリデーションのサンプリングがワーストケースかの確認  
  
**７．PIC/S-GMPガイドラインの位置づけ**  
  　1) PIC/S-GMPガイドライン Annex８「サンプリング」  
  　2) 全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査  
  　3) 製造所の実施状況とPIC/S GMPガイドライン対応方針  
  
**８．全梱包の同一性の確認**  
  　1) 相手先製造所の品質保証体制の確認  
  　2) 流通段階の保証（GDPの視点も含め）  
  　3) 輸送中の一時保管場所での管理  
  　4) 受け入れ時の保証  
  
**９．均質性の確認**  
  　1) 原料/製剤の均質性評価

・n=1のサンプリングは均質性が前提  
  　2) 受け入時のロット毎の均質性の確認  
  　3) 縮分による均質性の確認  
  
**10．確認試験の簡便法**  
  　1) ラマン分光  
  　2) 近赤外  
  　3) アルミピロー/金属容器など、非破壊検査ができない包装形態品の対応  
  
**11．まとめ（製造所の実際の方法案）**  
 　1) 計画案の作成  
  　2) ラマン分光/近赤外での検討  
  　3) 均質性データの確認  
  　4) 査察による製造所のコンタミ防止策確認  
  　5) 輸送業者、方法の確認と取り決め  
  　6) サンプリングの削減について  
  
**12．サンプリングの取り方と注意事項**  
 　 1) サンプリングのSOP  
  　2) サンプリング者の研修  
  　3) サンプリングの記録  
  　4) 試料の縮分

5）サンプリング計画のための必要な知識

・製造方法の確認　　　　　　　　・不均一工程/作業の有無確認

・バラツキの確認（粒度別含量）

・現場でのサンプリングはフィルターがかかっている  
  
**13．サンプリングと計数抜取検査**  
  　1) ゴルゴ13の銃弾の受け入れ試験  
  　2) サンプリングに必要なバラツキについての基礎知識  
  　3) 第一種の過誤と第二種の過誤（良品巻き込み＆残存不良）  
  　4)外観不良/異物は全工程（QCの抜き取り試験含め）で保証  
  
**14．JISZ9015**

1. **考え方**
2. **ＯＣ曲線の概念を身に付ける**
3. **AQL**
4. **JISZ9015抜取り試験**
5. **並み検査をきつく、ゆるくする意味**
6. **外観で異物が見つかった時、AQLをいくらにするか**

**15．サンプリングのアラカルト**  
　　1) MRA/MOU国からの輸入品の受け入れ試験省略  
　　2) √ｎ＋１の妥当性  
　　3) サンプリングを製造現場に任せたことによる会社へのダメージ  
　　4) OOS発生時のリサンプリングの問題  
　　5) サンプリングのタイミングと試験(巡回検査と定位置検査)  
　　6) サンプリング不備によるクロスコンタミ  
　　7) 出荷試験時のサンプリングを中間製品で代用する場合  
　　8) 溶出試験結果とサンプリング（製品回収の視点）

**16．人が創る品質/Quality Cultureの醸成**

以上