試験検査室管理室セミナー　試験検査管理で知っておきたい重要項目とその対応策

～具体的事例を交えて～

■セミナー開催主旨＆講座のポイント

　転職や異動でQA/QCに配属された方は、何を学べばよいのか雲をつかむようではないでしょうか？　大学で有機合成をしていて、研究で採用されましたが、配属先は検査部（品質管理部）でした。日局も知りませんでした。書店で品質管理の本を見たら統計・確率の内容でした。医薬品の品質管理は統計だけではありません。

　先ずは、何を知らなければならないかの全体像を知ることです。盛りだくさんになっていますが、チェックリストしてご自分の棚卸をされることです。知っていること/知らないことを把握し、知らないことが分かればそれを学べば良いだけです。読んでいただければよいところは紹介に留め、実際の事例から学んでいただけるようにします。

本セミナーは試験室に関係する重要な項目を理解するために、QCの方、並びにQAの方にはぜひ知って欲しい項目を取り上げています。

QCは試験を行うところと思っている方がいらっしゃいますが、それは「Laboratory」で「Quality Control」ではないことを認識され、QCとはどういうことかを知り、QCの専門家としての知識と誇り持って業務を担っていただきたい。

　小林化工の健康被害の問題、QA/QCが基礎知識と経験があれば簡単に製造の間違いに気付いていました。それが担当者も組織長も出来ていなかったのがとても残念です。健康被害を阻止できていれば今も生産を続けていました。もちろん、どこかで承認書との齟齬解消が必要になりますが。何を知っておけばよかったかも実際の事例から紹介します。

■受講後，習得できること（5項目程度）

・GMP省令が求めるQC業務

・年次安定性試験

・・OOS/OOTの管理運用

・全梱の同一性調査

・データインテグリティ

・日本薬局方

■本テーマ関連法規・ガイドラインなど

PIC/S GMPガイドライン、GMP省令、GMP事例集、日本薬局方

■講演中のキーワード（ネットで検索されそうな単語5つ程度）

無通告査察、年次安定性試験、原料の使用期限、データインテグリティ、OOS

■講演プログラム

１．GMPとは何か

　1)薬機法、GMP省令、日局、通知、事務連絡などの位置づけ

　2)過去問から学ぶ

3)無通告査察報告（監麻課）

4)無通告査察対応

　5)リモート評価（FDAガイダンス）

　6) 2022年GMP事例集の2013年版との相違（主にQA＆QCに関して）

　(1)安定性モニタリング（当面の間の文言）

　(2)代替試験法

(3)OOS

(4)サンプリング

　(5)DI（データインテグリティ）

　(6)洗浄バリデーションのホールドタイム

　(7)MRAによる試験省略

　(8)仕込み根拠

２．公定書を知る

1)日本薬局方（日局）

　2)日本医薬品外規格（局外規）

　3) 医薬品添加物規格（薬添規）　など

３．日本薬局方改訂時の対応

　1)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

4．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）トレーサビリィティ

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

5．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（安定性試験）

　４）F検定＆ｔ検定

　５）分散分析

　６）OC曲線（抜き取り検査）

6．分析法バリデーションのパラメータ(Validation Characteristics)

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）

7．分析方法の原理を知る

　１）滴定

　２）比色反応

　３）誘導体の作成

　４）分離分析

　　・GC

　　・HPLC

　５）結晶径の違いを知る

　　・TG　・DSC　・X線回折

　６）異物の同定

　　・FTIR（顕微鏡IR）　・X線マイクロアナライザー

　　・ラマン分光

8．OOS/OOT管理

1)OOS/OOTの考え方

2)ラボエラー

3)製造の確認

4)リテスト実施時の注意事項

5)リサンプリングの注意事項

6)EU＆FDAのOOSガイドラン

　7）山口県の製造所の第三者委員会報告から学ぶこと

8）福井県の製造所の第三者委員会報告から学ぶこと

9）富山県の製造所の第三者委員会報告から学ぶこと

　10）徳島県の製造所の第三者委員会報告から学ぶこと

11) 兵庫県の製造所の第三者委員会報告から学ぶこと

9．サンプリング室の管理

　　ハード面とソフト面

10．サンプリングの考え方と方法

　 1)サンプリングの基本的な考え方

　　・現場を知る

　　・製品を知る

　　・統計を知る

2)サンプリングのSOP

　 3)サンプリング者の研修

　 4)サンプリングの記録

　 5)試料の縮分

　 6)サンプリングを製造現場に任せる場合

11．生データ/記録/ログ管理

1)生データと記録

　 2)測定装置のログ管理

12．試験検査のレビュー

　1)試験検査結果のミスを防ぐ仕組み

　2)ミスの事例とその対処

13．安定性モニタリングの実施と問題点

1)要求事項（GMP施行通知）

2)室温なりゆきと25℃×60％の対応違い

　3)安定性モニタリングで規格外の場合の対応（25℃×60％）

14．原料及び資材メーカーの管理

1)評価（新規・変更時・日常）

2)取り決め事項

　3)原料及び資材メーカーの監査

15．製品品質照査の内，試験検査に関する項目について

　1)試験結果の活用

　2)経年低下、バラツキを工程能力指数（Cp/Cpk）＆95%信頼区間からOOT管理を

　3)溶出試験のOOT管理活用による製品回収回避

16．試験の委託時の取決め事項作成

　1)試験の外部機関への委託

　2)製造所と製造販売業者との試験委託先に対する対応

17．試薬/器具/標準品の管理

　1)試薬の管理（購入試薬・調製試液）

　2)標準品の管理（国の標準品とのトレーサビリティ/二次標準品設定）

　3)器具の管理（キャリブレーション/洗浄バリデーション）

18．試験検査者の教育訓練/認定制度とSOP

　1)自前ノートの位置づけ（PMDAの指摘事項から）

2)SOP作成の深さについて

　3)認定制度

19．保管方法（必要によりミニチュアの作成）

1)保管量の確認とSOP化

　2)ミニチュアの作成

3)保管場所の確保

4）無駄な保管の廃止

20．ハード面のポイント

1)保管検体の増加対応

2)安定性試験室のスペース拡大対応

3)保管室の温湿度管理（温度マッピングの確認など）

4)毒薬/劇薬/向精神薬/麻薬のハード面

21．全梱包の同一性確認

　1)相手先製造所の品質保証体制の確認

　2)均質性の確認

　3)流通段階の確認

　4)受け入れ時の保証

22．均質性の確認

　1)原料/製剤の均質性評価

　2)受け入れ時のロット毎の均質性確認

　3)縮分による均質性の確認

23．確認試験の簡便法

　1)ラマン分光

　2)近赤外

　3)ラマン分光と近赤外の比較

　4)種々の問題点への対応（アルミ包装/先行サンプル/添付サンプル）

24．PIC/Sのサンプリング数増加対応への具体策

　1)具体策の作成（計画）

　2)実施

　3)省略

25．PMDA等によるGMP適合性調査によるGMP不備（試験絡み）

　1)OOT管理不備による製品回収

　2)代替試験法バリデーション不備による製品回収

　3)試験漏れによる製品回収

　4)原料の使用期限管理不備による製品回収

　5)処方成分にない原料使用による製品回収

　6）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

26．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の確認事項

1)承認書/日局と違う代替試験法実施時の注意

2)MFと承認書に記載されている原薬試験に齟齬

3)海外製造所の出荷試験が承認書と異なる

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未実施

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

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のみ。

7)原薬メーカーの原料試験未実施

8)ある製販で24製品の回収

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

10)GMP監査での最近指摘されている項目

27．データインテグリティ対応

　1) GMP省令で求めるレベル

　2) PMDAのGMP適合性調査等で指摘していること

　3）PIC/S DI（データインテグリティ）ガイダンス和訳の紹介

28．FDAのWarning Letter/データインテグリティ

　1) Warning Letterからの指摘事項

2) データインテグリティの注意点

3) データインテグリティのガイドライン

29．QCの役割

　1)試験するところだけでない/QCの使命を理解する

　　・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品作成

　　・効率のよい試験データ

　　・OOT管理

　　・資材検査の省略

　　・不溶性異物試験の試験本数削減

30．人が創る品質/Quality Culture（FDA）

1) Quality Culture（FDA）

2) 人が創る品質

以上