■セミナータイトル■

「PIC/S GMPをふまえた医薬品サンプリングと原薬・原料資材及び製造委託の品質確保」

～供給業者との品質契約にあたっての注意事項／海外製造所におけるGMP監査～

■主旨■

QCの使命はよい原料/資材を現場に提供する＆お客様によい製品を提供することである。そのための基本はサンプリングから始まっている。受入れ試験合格したが、原料・資材に問題があり、製造工程トラブル、製品回収を来していると本来の役割をはたしていないことになる。

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。今回の改正GMP省令、GMP事例集ではサンプリングは品質部門の独立性が確保されていることと基本に立ち戻っている。

サンプリングに関する基本的な知識を身につけてQCの受入試験をより質の高いものにしていく必要がある。また、サンプリングは全数保証するものでなく、OC曲線に基づいた品質保証になる。この統計的な知識を活用することで確率に基づいた品質保証が実践できる。

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ものに、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。品質に問題がない原料/資材を入手することが目的であり、全梱包の同一性確認はそのための一手段にすぎない。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とそれに関係する知識を把握し実践することで、良い品質の確保と検証が可能となる。  
  
＜修得できる内容＞  
サンプリング、OC曲線、JISZ9015、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、供給者管理、品質契約、GMP監査/査察、海外製造所の異物/外観問題

■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) 原薬に発がん性物質混入による製品回収  
　　3) 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  
　　4) 添加剤による溶出試験への影響  
　　5) 資材メーカーのコンタミによる製品回収

6）トリアゾラム原薬の製造所虚偽の事件について。

7）製造所のドーピング薬製造確認

8）発がん性（ジメチルニトロソアミン）対応

9）原薬に不溶性異物混入

10）原薬の中間体のレギュレーション対応  
  
**２．PMDAの最近の動向から原料/資材の購入の課題を知る**  
　  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）和歌山県山本化学工業の原薬製造所の事例と無通告査察

5）愛知県の生薬製造所の事例と製販に求められる対応

6）福井県小林化工の製造所の問題点（第三者委員会報告より）

7）富山県日医工の製造所の約100品目の製品回収で起きていること

（第三者委員会報告より）

8）徳島県長生堂製薬の製造所の製品回収（齟齬など）

9）富山県北日本製薬の製造所の製品回収と改善命令

10）兵庫県共和薬品の改善命令

11）石川県辰巳化学の改善命令

12）無通告査察による結果（1箇所承認書齟齬/46製造所）  
13）PMDAのGMP適合性調査時のサンプリングに関する指摘事項

（検査の方法、サンプルの数又は頻度を決定する際には、過去の受入検査の履歴、その物品に起因する製品の不適合又は苦情の発生状況などを考慮することが望ましい。）

**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**  
  　1) 異物/外観の問題  
     　・異物による製品回収  
     　・注射剤の異物の海外とのギャップ  
  　2) レギュレーション（製造販売承認書）との齟齬  
  　3) 変更管理の難しさ  
  
**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

8）サンプリング場所/方法の確認  
  
**７．サンプリングに関する考え方**

**1) 改正GMP省令**

**2) GMP事例集（2022年版）**

**3) サンプリングの考え方**

**4) 現場にサンプリングを任せる場合のリスク**

**5) サンプリング品のラインへの戻し**

**6）欧米のガイドラインのサンプリング部署**

**８．受入れ試験の役割**

**1)倉庫での外装確認**

**2)サンプリングの内装確認**

**3)類似原料/資材がチェックできるか**

**4)品質問題を防ぐための追加の受入れ試験項目（原薬の物性）**

**5)原薬変更時の受入れ試験の確認事項（不純物プロファイル）**

**6)受入れ試験で確認できない項目の確認（アレルギー物質のコンタミ）**

**９．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  
  
**10．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  
  
**11．均質性の確認**  
  　1) 原料/製剤の均質性評価  
  　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  
  
**12．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  
  
**13．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

7）全梱の同一性確認の実施例

・アステラスファーマのGMP事例研究会報告

・ラマン分光での実施例  
  
**14．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/試料調製

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（ロット構成）

・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  
  
**15．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) ＯＣ曲線の概念を身に付ける  
  　5) AQLについて

6) JISZ9015抜取り検査の理解と活用方法  
  　7) 外観不良/異物は全工程（QCの抜き取り試験含め）で保証  
  
**16．受入試験の省略バリデーションの実践**

**1）GMP事例集から**

**2）試験の省略方法**

**3）資材受入検査について**

**4）サンプリング数の削減**

**5）サンプリングと試験について誤った実施例（失敗事例）**

**6）サンプリング後の封について（失敗事例）**

**7）思いもかけない盲点**

**・原薬メーカーが承認書/公定書で実施していなかった**

**・原料メーカーが毎ロット試験していなかった**

**17．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（JISZ9015との比較）  
　　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）

　　9）サンプリングに関するガイドライン(セクション４－６)紹介

　　10）疫学の父　ジョン・スノウ（外科医）　コレラ対策

　　11）「ナイチンゲールは統計学者だった！」

　　12）責任者は自製造所のサンプリンを把握しているか？

**18．人が創る品質/Quality Cultureの醸成**