テーマ

GMP教育訓練　《GMP事例集2022をふまえた》製造管理／品質保証担当者の質を高めるための教育訓練／文書管理における逸脱防止のノウハウ

～企業における品質文化の醸成～～教育訓練の実効性評価の具体的な方法について～（仮）

2022年4月28日にGMP事例集がでました。GMP事例集は事務連絡なので、強制力はありません。GMP省令はこれを守ることが医薬品製造所では義務付けられており、GMP適合性調査や無通告査察でも遵守が確認されます。GMP省令だけでは、具体的にどうすればよいかが明確にわからない箇所も多いため、GMP逐条解説が通知でもって、GMP省令でいう＊＊＊はこう言うことですとより詳しく説明しています。そしてGMP事例集ではさらに具体的なやり方についてのQ&Aとして例が出ています。

2022年GMP事例集では2013年掲載されていた事例が削除されていたり、回答の説明内容が微妙に変わっています。それについて追加のGMP事例集が出ています。

GMP事例集は「参考に」との位置づけですが、他の選択肢を選んでいると説明が難しくなったり、当局の査察官がそれに賛同してもらえるかは個人差もあり難しいです。GMP事例集通りであれば、当局の指摘もありません。

改正GMP省令の逐条解説を参考に先ずは実践する。そして2022年GMP事例集で2013年と変わった点や新たに追加された項目を実施することが必要になります。100点満点は求められません。先ずは80点以上の対策を目指して実施することです。

本セミナーでは、GMP事例集で特に変わった重要な６項目について実際の事例から理解していただきます。また昨今各社で検討されている“Quality Culture）の醸成についても説明します。それ以外の2013年GMP事例集から変わった点、2022年GMP事例集で新たに追加された主な項目について説明と場合によってはその背景の説明を行い、対策の案を紹介します。2022年GMP事例集で逐条解説にもないことを求めています。その多くはそれまでの製品回収に関係するGMP課題のレベルUpです。

１．承認事項の遵守　⇒3の2-1

　１）遵守の留意事項を説明

　２）通知の理解

　３）承認書齟齬の方法と歯止め

　４）齟齬があった場合の対応事例

　　①違う製造所で製造していた

　　②他社のGMP適合性調査で齟齬があった。

　　③保管場所の漏れ

２．逸脱の管理　⇒15-2,3,4

１）「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。

　２）逸脱を逸脱と理化していない事（例

　　①カラム理論段

　　②注射剤の不溶性異物試験（SOPより先輩の指示に従う）

　　③SOP違反と気づかず行っている

　３）CRM訓練

３．CAPAについての説明　⇒2022年版2-44

１）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ことが追加されている。CAPAを行うときに気をつけるポイントについても説明する。

　２）原因究明（経年での不溶性異物発生）

　３）大学病院の不溶性微粒子試験で不適合で新製品が納入されない

４．DI　⇒8-18

１）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。

２）PIC/S DIガイダンスの和訳の紹介

　３）PIC/S DIガイダンスのレベルをPMDAが指摘事項で求めている。

　４）どこまでDI対応を行うか

５．OOS　⇒11-59、60、61

　１）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。

　２）FDAのOOSガイダンスが2022年5月に最終版が出ており、その和訳を紹介する。

　３）OOS対応事例などの失敗で会社が倒産（小林化工）事例から学ぶ

６．教育訓練　　⇒19-5、6

　１）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。

　２）経営陣のリソースの提供

　３）製造管理／品質保証担当者の質を高めるための教育訓練

　　　他社の失敗事例から学ぶ

４）文書管理における逸脱防止のノウハウ

７．企業における品質文化の醸成

　１）イソップ寓話「北風と太陽」から学ぶ

　２）JR西福知山脱線事故から学ぶ「意図しないミスに罰則は禁止！」

３）「心理的安全性」

８．その他のGMP事例集で気を付けたい点（変わった点など）

１）医薬品品質システム⇒3の3-1～13

　留意事項を説明

２）品質リスクマネジメント　⇒3の4-1～3

３）品質部門　⇒4の1～3

　品質保証組織の説明

４）規格及び試験方法　2013年GMP7-19⇒7-10

　説明が異なっている。

５）中間製品　⇒7-14

６）製造方法及び製造手順　⇒7-17

　回収溶媒について追加

７）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？

８）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。

９）その他（製造販売業者との取り決め）　⇒7-30

10）標準品等⇒8-17

　試薬試液の管理について

11）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

12）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

13）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。

14）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

15）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。

16）試験検査の一部省略等　11-2、11-16⇒11-4、11-21　追加

　下記の注意事項が追加されている。

　ただし、承認事項として規定された受入試験については当該承認事項に従って実施すること。

　４．供給者において、製造業者等による受入時の試験検査と同一の試験方法により実施されている項目であること。

５．利用する試験検査が行われた後の輸送等による影響がないことが確認されている項目であること。

７．製造業者等が、当該原料等の品質に影響を及ぼす又はそのおそれのある変更について、原料等の供給者又は製造販売業者との取決め等の適切な方法により把握の上、ＧＭＰ省令第１４条の変更管理の対象とすること。

５．他方の製造所は、試験検査を省略する項目について、当該製造所の検体採取記録及び試験検査記録を共有していること。なお、当該記録については、他方の製造所において写しを保管することでも差し支えない。

17）試験検査の一部省略

2013年版のGMP11-7、GMP11-13、GMP11-15、GMP11-24の2、GMP11-30など、これまで許容されてきた試験省略の記載については削除となっているものが多い。

18）その他（試液）　⇒11-32

　手順書等に使用期限を記載する。

19）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。

　また、本来の品質部門の独立性が確保されている場合に限って現場でのサンプリングを認めており、厳しくなっている。新たに36～39,41が追加されている。

　PMDAが指摘していた検体量の出納管理が追記された。

20）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。

21）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。

　また、試験機器を備えなくてもよくなった。

22）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。

取決めにおいては、委託先と相互の連絡方法、安定性モニタリングの委託に関し必要な技術的条件及び採取した検体の運搬時における品質管理の方法等、必要な事項について取り決めておくこと。

23）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

24）原料等の供給者の管理　⇒11の4-2,3,7,8

　追加

25）外部委託業者の管理　⇒GMP11の5-1～6

　追加

26）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。

27）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。

28）洗浄バリデーション　⇒13-56

　安全性基準の考え方が導入されている。

29）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。

30）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。

31）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。

32）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。

33）文書等の管理　⇒20-3,4

　DIを求めている。

34）原薬たる医薬品の参考品保管　⇒21-3

　追加

35）2022年GMP事例集の追加

以上