



GMP指摘事例速報

< ORANGE* Letter >

(独)医薬品医療機器総合機構

* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements



リスクに応じたバリデーション計画の立案について

《関連するGMP省令**条項：第十三条》

** GMP省令：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号)

指摘事例

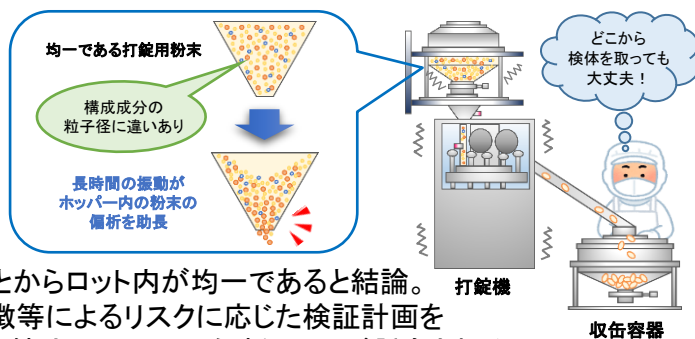
バリデーション時に必要なリスク評価が不足していた事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、製造所で新たに医薬品の製造を開始する場合等に、バリデーションを行うことを要求。また、バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合は、所要の措置をとることを要求。
- ◆ 商用生産時、出荷試験に使用する検体は、ロット内の任意の1か所から採取。

<確認された事例>

- ◆ 打錠工程のPV (Process Validation)において、含量、製剤均一性等を、初期(打錠開始時)、中期(打錠50%終了時点)及び終期(打錠90%終了時点)の3時点で検証し、基準を満たしたことからロット内が均一であると結論。
- ◆ しかし、製品の特性、製造方法、製造設備の特徴等によるリスクに応じた検証計画を立案しておらず、当該品目(低含量製剤、直接打錠法)について、偏析リスクが懸念される打錠終了間際(打錠90%終了時点から打錠終了時点まで)の錠剤に関する均一性の評価が未実施。



<問題点・リスク>

- ◆ 打錠終了間際で所定の品質を有する均一な錠剤が製造できているかが不明。
- ◆ 打錠用粉末の均一性が保証できている場合、打錠後の錠剤のロット内均一性が保証できない場合、出荷する製品全体の品質を保証できないリスクが存在。
(国内・海外／非無菌製剤製造所)

Check Point



- バリデーションを実施する前に、製品の処方、製造方法、製造設備、製造スケール等を考慮したリスク評価を実施し、均一性に影響を及ぼす要因を特定した上で、必要な検証を実施しているか
- ロット内均一性を適切に検証できるようなサンプリング計画(場所、頻度、手法等)が立てられているか

“不均一”となる要素は、全て洗い出せていますか？

- ✓ 粉体を扱う錠剤、顆粒剤等の製造では、粉体特性(粒子径、流動性等)、製造方法のみならず、設備的な要素(設備の振動等)、製造時間、製造スケール、粉体のハンドリング(粉体の搬送、投入、排出等)等が「偏析」を助長。
- ✓ 上記の要素を勘案した検証を行い、均一性に悪影響を及ぼす要因があれば、それを解消するための設備変更、作業方法の変更、不均一になる部分のカットオフ等、ロット内を均一化するための工程設計が重要!
- ✓ ロット内均一性の検証が不十分であることにより、実際に、安定性モニタリングでの規格逸脱等も発生。固形製剤の製造における不均一化リスクの低減は、市場流通後に対処が必要となる事例発生リスクの低減に直結!

