

# PMDA

## 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

### 安定性モニタリングに関する試験結果の取扱いについて(その2)

≪ 関連するGMP省令\*\*条項：第十一条の二第一項第四号 ≫

\*\* 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 品質への影響評価が不十分であった事例

##### <背景>

- ◆ GMP省令第11条の2では、医薬品の品質リスクに基づき、規格に適合しない場合に当該医薬品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目等について試験検査項目として選定し、適切な間隔で試験検査を行うことを規定。また、その結果に基づき、当該医薬品の品質への影響を評価することを規定。

##### <確認した事例>

- ◆ 製剤に関する安定性モニタリングの6か月時点において、力価が承認規格下限を下回る規格外(OOS: Out of Specification)が発生。
- ◆ 再試験を行ったところ、6回中3回の結果がOOSとなったが、試験値のばらつきを考慮すると0か月時点から品質変化はないと考え、特段の措置は不要と判断。
- ◆ 12か月時点においても、力価のOOSが発生。再試験を行ったところ、6回中4回の結果がOOSとなったが、6か月時点と同様に、特段の措置は不要と結論。
- ◆ 同一品目の他ロットへの影響もないと判断。

経過月数	試験	測定値
0	初回	40
	初回	38
6	再試験	39
	再試験	40
	再試験	39
	再試験	40
	再試験	40
	再試験	39
12	初回	37
	再試験	38
	再試験	37
	再試験	40
	再試験	41
	再試験	38
	再試験	37

規格：40以上

##### <問題点・リスク>

- ◆ OOSや経時変化の可能性について、合理的根拠をもって否定できない状況であれば、製品品質への影響も否定できないため、一連の判断は不適切。
- ◆ 当該試験結果には一定のばらつきが認められることから、規格値付近で適合の結果が得られたとしても、所期の品質を満たしていない医薬品が流通するリスクが存在。

(国内/生物学的製剤製造所)

#### Check Point



- 都合のよい結果を恣意的に採用していないか/都合の悪い結果を恣意的に除外、軽視していないか
- 傾向の異常を検知した場合に、モニタリングポイントを追加する等の措置を検討する、製造販売業者へ速やかに連絡する等の体制が整っているか
- その他、ORANGE Letter No.3 及び No.9 の Check Point を参照のこと

#### 重要なデータに対して、合理的根拠に基づく意思決定を行っていますか？

- ✓ 規格は有効性及び安全性並びに分析法及び製造に起因するばらつきを踏まえて設定されるものであるため、「分析法のばらつき」を理由に品質影響なしと判断するのは、合理的とは言えません！
- ✓ 生物学的製剤に係る試験においては試験結果がばらつくことがありますが、安易に「ばらつき」と解釈するのではなく、外れ値の検定を行う等、得られた結果が真値であるかどうかを客観的に評価する必要があります。
- ✓ 分析法に起因するばらつきが、分析バリデーション当初から変わっていないかを確認することも重要です。本事例のような問題を解決するには、根本原因を探り真因を解消する技術力が不可欠です！

