

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



滅菌バリデーションによる無菌性保証に欠陥が認められた事例

《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

使用したBI¹⁾菌種の選定根拠やD値情報が不明であった件

<背景>

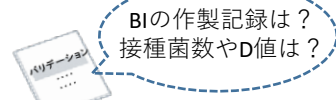
- ◆ GMP省令第13条では、①新たに製造を開始する場合、②製造手順等について製品品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合、③その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合（無菌性保証に係る重要工程の定期的なバリデーション等）に、バリデーションを行うことを規定。
- ◆ 当該製造所は、シリンジ製剤の最終滅菌のバリデーションにおいて、最終滅菌法に関する指針²⁾に記載のある「BI/バイオバーデン併用法」を採用。また、市販の芽胞懸濁液を用いて、製品を担体とするBIを作製。
- ◆ 当該製造所は、滅菌バリデーション計画書の目的に、BIチャレンジテストの結果等をもって、製品の無菌性を担保する旨を記載。

1) BI: biological indicator

2) 最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針の改訂について（平成24年11月9日付 事務連絡）

<確認した事例>

- ◆ 10年以上前に実施した初回の滅菌バリデーションでBIチャレンジテストを実施していたが、当時使用したBI菌種の選定根拠が示されず不明であった。また、製品を担体としたBIのD値等の情報も不明であった。
- ◆ 直近の定期的な再バリデーションではBIチャレンジテストを実施していなかった。いつ、どのような理由で不要としたのか、またその妥当性について文書化されておらず不明であった。



<問題点・リスク>

- ◆ BI/バイオバーデン併用法においては、滅菌対象となる製品のバイオバーデンや製造環境中から得られた最熱抵抗性菌よりも強い熱抵抗性を示す菌種をBIとして用いる必要があるが、BI菌種の選定根拠やD値等の情報がなく、 10^{-6} の無菌性保証レベルを満たせるのか不明であった。
- ◆ また、初回のバリデーション時の状態が適切に維持されていることを確実に担保できている状態ではなく、製品ライフサイクルにおける知識管理やその見直しが適切になされていなかった。

(国内／無菌製剤製造所)

Check Point



3) PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム)

- 滅菌バリデーションで使用するBI菌種は妥当であり、D値等の測定を含む適切な管理がなされているか。
- 日常的にバイオバーデンや環境菌をモニタリングし、無菌性保証への影響がないことを確認しているか。
- 文書化したバリデーションデータは、すべて適切に維持管理されており、データの可用性に支障はないか。

無菌性保証に欠陥がないことを、文書で論理的に説明できていますか？

- ✓ 特に製品を担体とするBIを作製して用いる場合は、BIの作製方法やD値等の測定方法、保管条件等を定め、BIの信頼性を担保することが重要（参考：PIC/S³⁾ Annex 1 8.43）。
- ✓ また、最終滅菌法が無菌操作法かを問わず、日常的に行うバイオバーデンや製造環境のモニタリングは極めて重要。無菌性保証への影響を確認するだけでなく、環境悪化を未然に防ぐために継続的に管理することは、無菌医薬品の製造業者にとっての重要な責務。
- ✓ バリデーションデータは、製造設備、手順、工程等が適切であり、求められる品質の製品が恒常的に得られることを実証するために不可欠。製品のライフサイクルにわたって、バリデーションデータが適切に文書化された状態を維持するとともに、社内の知識管理の徹底を！

