

ORANGE Letter

< GMP/GCTP調査事例速報 >

* 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3)

《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)

指導事例

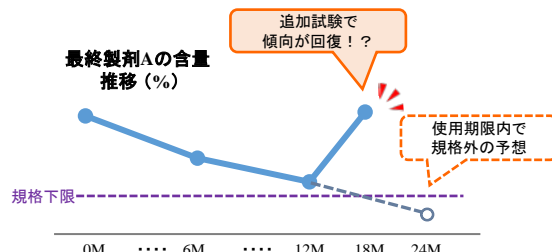
分析法バリデーションの欠陥が安定性モニタリングに影響した事例

<背景>

- ◆ GMP省令では、安定性モニタリングとして、当該医薬品の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及びOOSとなった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を選定し、適切な間隔で試験検査を実施することを要求している。また、その結果から品質への影響を評価し、OOS又はそのおそれがある場合には、製造販売業者への連絡を含め、所要の措置を講じることを要求している。

<確認した事例>

- ◆ 最終製品の安定性モニタリングにおいて、複数品目/複数の試験項目で好ましくない傾向が認められていた。しかし、使用期限内に規格を逸脱する可能性の評価や試験頻度を増やすなどの対応、原因究明等がなされていなかったためGMP調査において指摘事項とした。
- ◆ 指摘事項の対応として、製造所は傾向分析により予測値を算出し、使用期限内に予測値が規格を逸脱する可能性がある品目を特定。特定した品目に対して、次の測定時点までの中間点で、追加の試験検査を実施。追加試験の結果、前回測定までの傾向から大きく外れた測定結果が複数認められたが、その点の考察はなかった。



<その後の対応>

- ◆ 追加の原因調査を行ったところ、製造工程においては、収率のトレンド、工程パラメータと試験結果の相関性等を踏まえると、承認時からの企図しない変化はなく、安定して製造できていると考察できた。
- ◆ しかし、試験検査において、安定性モニタリングの追加試験の結果は、分析法バリデーションで得られたばらつき(精度)の範囲を超過していたことが判明。異なる傾向の結果が得られた原因は、当該分析法バリデーションで変動要因として考慮されなかった試験者間の試料調製操作のばらつきと推測。分析法バリデーションで検討が必要な変動要因が網羅できていなかったとして、あらためて試料調製操作を含めた分析法バリデーションを実施することを計画。

Check Point



(国内／製剤製造所)

- 安定性モニタリングにおいて、1つの測定時点のみならず経時的に傾向を評価しているか。また、規格の範囲内であったとしても、傾向を評価しているか。
- 分析法バリデーションにおいて、実際の試験運用を踏まえた必要十分な変動要因を設定しているか。また、検証により試験結果に影響を与える操作を特定した場合には、誰でも同じ操作を行えるよう、具体的に手順書等に規定しているか。

信頼できる試験検査をもとに“結果”だけでなく“傾向”の評価を！

- ✓ 安定性モニタリングで規格の範囲外/上下限に近づいた場合には注意が向きやすい。一方、規格の範囲内の場合には前回測定までの傾向と大きく異なっても、当該ロットの品質に問題がないと判断してしまいがち。経時的に品質を判断することが重要。
- ✓ 試験結果の信頼性の根幹となる分析法バリデーションは非常に重要。あらためて検証範囲が適切か確認を！

