

ORANGE Letter

< GMP/GCTP調査事例速報 >

* Observed Regulatory Attention / Notification of GMP Elements

無菌試験の不適合を契機に明らかになった重大な欠陥について【前編】

《関連するGMP省令**条項：第十一条の五、第十三条等》

** 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（国内／無菌製剤製造所）

PVロットにおける無菌試験不適合の原因として、充填機のパルプ制御シーケンスの設計ミスにより、充填送液ライン上のバルブが一定時間開いていた問題や、外部委託したIQ/OQ作業における確認漏れなどが判明した事例

<背景>

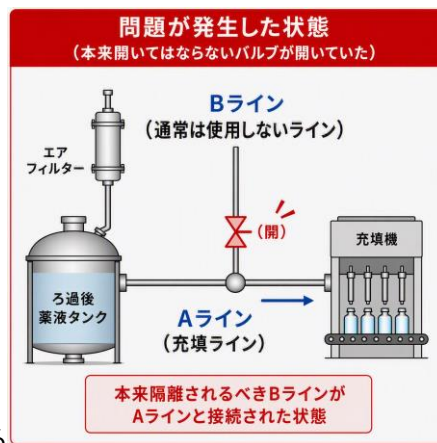
- ◆ GMP省令第十三条では、製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合に、バリデーションを行うこと、すなわち製造設備や製造工程等が、期待される効果を与える旨を検証することが求められている。
- ◆ GMP省令第十一条の五では、製造・品質関連業務の一部を外部委託業者に委託する場合においては、当該外部委託業者と取決めを締結し、当該外部委託業者の適性及び能力について確認することなどが求められている。
- ◆ 当該製造所は、新製品の製造開始にあたり、一連の設備の適格性確認後にPVを行ったところ、無菌試験の結果が不適合となった。検出された微生物はグラム陰性桿菌であり、特に充填初期の検体で菌数が多いことが判明していた。無菌ろ過前のバイオバーデンや、アイソレーター内環境、直接容器の無菌性に異常は認められていなかった。

<確認した事例>

- ◆ PV直前の試運転ロットにおいて、薬液圧送用の圧縮空気のエアフィルターとして、本来0.2μm孔径を用いるべきところ、誤って5μmのフィルターを装着した逸脱が発生していた（誤装着の経緯や原因については後編で解説予定）。
- ◆ さらなる徹底的な原因調査の結果、AラインとBラインの境界（右図参照）に設置しているバルブが、充填開始直前の送液ステップで一定時間開いていることが判明した。充填送液中にこのバルブが開くことは無菌性保証の破綻を意味するため、充填機のパルプ制御シーケンスの設計ミスであることは自明であった。
- ◆ 当該製造所は、試運転ロットで5μmのフィルターをすり抜けた菌が薬液に混入した可能性があり、さらに充填開始時に問題のバルブが開放することでBライン側に汚染薬液が滞留し、PVロットの汚染を引き起こしたものと推察していた。

<問題点・リスク>

- ◆ 当該製造所は、充填機導入時の適格性確認（IQ/OQ）で、バルブ制御シーケンスの設計ミスを検出できなかった。充填機のIQ/OQの実施は充填機メーカーへ委託していたが、委託先業者から受領した制御シーケンスの設計資料には漏れがあることが判明した。そのため、問題となったバルブの動作について、書面確認及び実機での動作確認の対象に含まれず、当該製造所による確認は行われなかった。



イメージ図

Check Point



- 自社の製造プロセスに合わせて開発した、PLCなどのカスタムソフトウェアを有する製造設備について、コンピュータ化システムとしての適正な管理（開発・検証・運用）がなされているか。
- 汚染リスクを低減するための設備機器の設計思想が明文化されており、要求仕様書に漏れなく反映されているか。
- 設備機器の設計やバリデーションを含むエンジニアリング業務を委託する外部業者を適切に管理しているか。

外部業者へ委託した作業に、本当に目が行き届いていますか？

- ✓ 本事例では、幸い商業生産前の段階で重大な欠陥に気づき、製品回収ないし危害の発生を未然に防ぐことができたが、仮にフィルター装着のエラーが発生していなかったら、異なる結末を迎えていたかもしれない。最新鋭のアイソレーターや充填機を導入したとしても、決して微生物汚染リスクを侮ってはならない。
- ✓ バリデーション業務の外部委託は昨今珍しいことではないが、IT化、DX化で制御システムが複雑化する中で、設備機器の設計や各種検証がベンダー任せになっていないか、重大なブラックボックスがないか、今一度振り返っていただきたい。

