

製薬セミナー 11月期

- 製品品質の照査

薬務課振興係

1

製品品質の照査

2

製品品質の照査とは

・GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。

製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。

製品品質の照査の必要性

- ・バリデートされた工程であっても、製造実績を積み上げるに従って、より製品品質を向上させるために改善事項を見出される場合がある。

原料物性の変化による影響

平成10年 バリデーション



粒度分布	規格	%
	150μm On	25.0
	75~150μm	15.0
	75μm Pass	60.0

現在



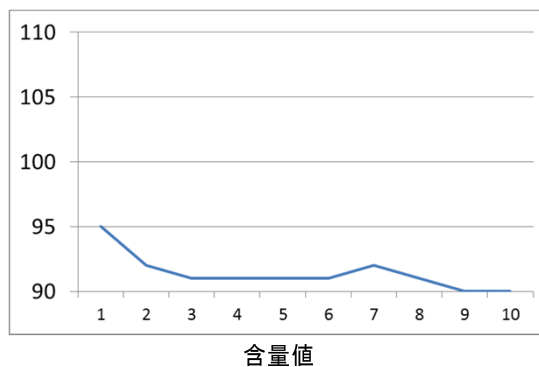
粒度分布	規格	%
	150μm On	0.0
	75~150μm	10.0
	75μm Pass	90.0

粒度分布が変わり、微粉化体が増加してきた。
⇒混合均一性に影響

原料物性の変化等により製造条件等を変更することが望ましい場合

異常・逸脱の傾向、好ましくない傾向

製品品質の照査により、品質管理の結果を照査したところ…



明らかに含量値が
規格下限に近づく
傾向がある。

好ましくない傾向！！

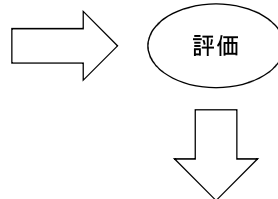
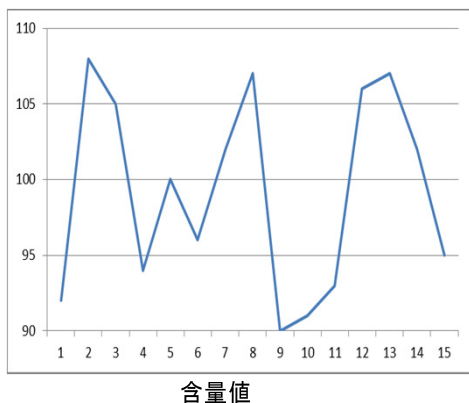
異常・逸脱の傾向又は好ましくない傾向等が認められた場合に、
所要の措置を講ずる必要があるため

製品品質の照査の方法

手順を定め、次の事項に留意して実施

1. 通例、年1回は実施
2. 照査の結果については評価を行い、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。
3. リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化して実施する場合には、科学的な妥当性を示すこと。

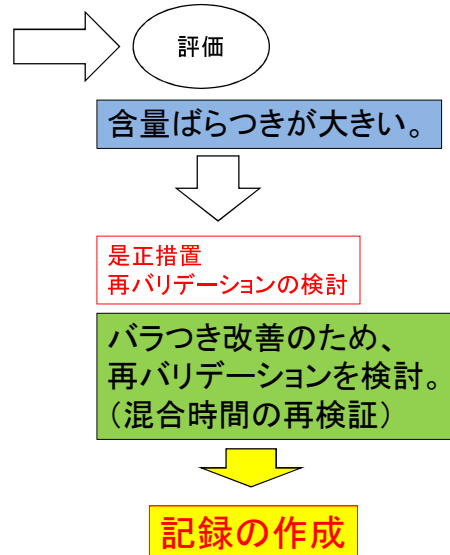
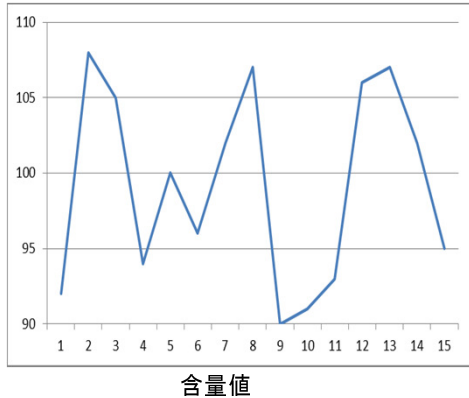
• 2. 照査の結果



是正措置
再バリデーションの検討

必要ならば
理由と内容について記録

• 2. 照査の結果














製造頻度が1ロット/年以下の場合

市場出荷後の製品の品質に係る情報

- ①安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
- ②品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査

は、製造頻度にかかわらず行うこと。

①安定性モニタリング

製造時	6ヶ月後	12ヶ月後	18ヶ月後	24ヶ月後	30ヶ月後	36ヶ月後
少なくとも12ヶ月間隔						
						
ビタミンの安定性を確認したいため、測定間隔を短くした						
						

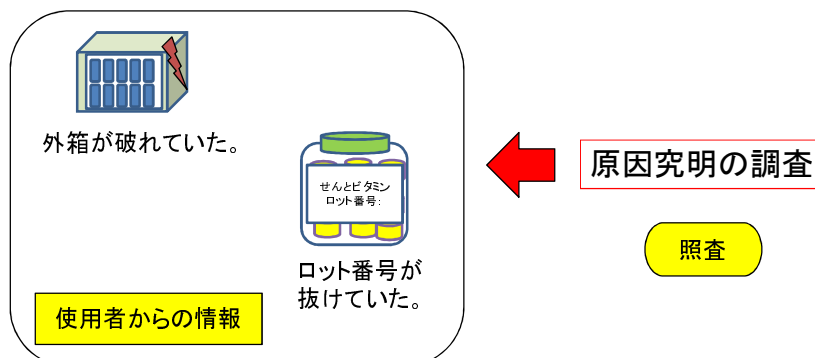
安定性モニタリングは、少なくとも1年間隔でのモニタリングが必要



その年の製造の有無には影響しない

②品質情報等

過去に出荷し、年1回も製造していない場合
であっても、情報は収集される



製造頻度が1ロット/年以下の場合

それ以外の項目は、

- ①あらかじめ照査を行うロット数
- ②①に満たなくても**照査を行う年数**
を製造業者が適切に決定し、手順に明記

なお、①に満たなくても、②を経過する場合は**製品品質の照査を行うこと。**

製造頻度が1ロット/年以下の場合

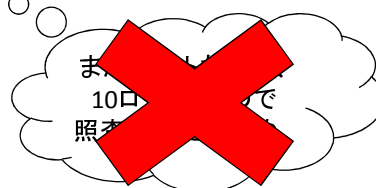
照査ロット数:10ロット集積時

照査年:5年

として設定

1年目	2年目	3年目	4年目	5年目	...
1ロット	0ロット	2ロット	1ロット	1ロット	...

5ロット。



製造頻度が1ロット/年以下の場合

照査ロット数:10ロット集積時

照査年:5年

として設定

照査の実施

1年目	2年目	3年目	4年目	5年目	...
1ロット	0ロット	2ロット	1ロット	1ロット	...

5ロット

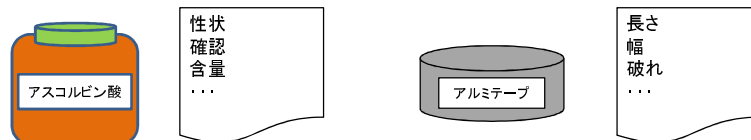
あらかじめ照査を行うロット数に満たなくても、
照査を行う年数を経過する場合は、
製品品質の照査を実施すること。

製品品質の照査項目

照査の対象には、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて製造業者が適切な項目を設定して実施すること。

照査項目①

- 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査



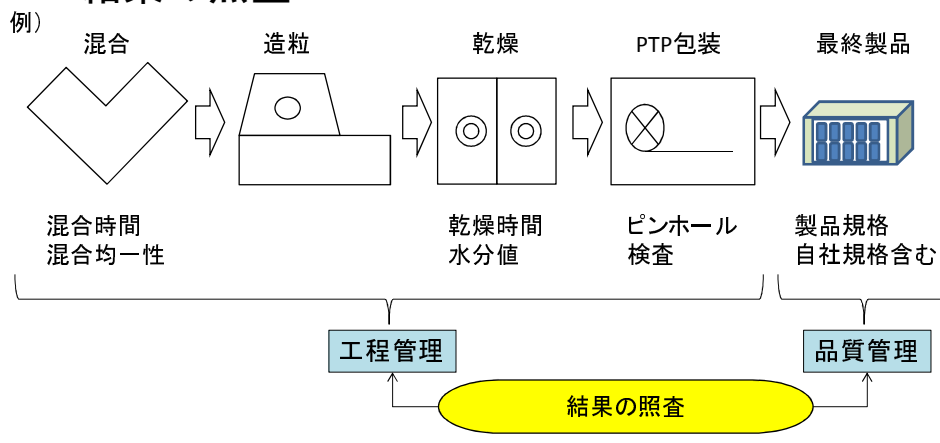
対象範囲は、通例、

製剤の場合は、出荷される製品(中間製品を含む。)に含まれる原料及び資材(製品品質に影響を及ぼす資材)が対象

原薬(中間体を含む)の場合は、重要な原料及び資材が対象
対象となる項目は、手順書に記載することが望ましい。

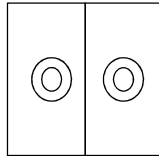
照査項目②

- 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査



照査項目③

- 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査



乾燥工程

規格値：水分値が1.0%以下

製造実績：

ロット番号：AAA 測定値：2.0%

不適合



照査と調査

照査項目④

- すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防処置の有効性についての照査



錠剤に
金属片混入

重大な不適合



混合機
顆粒機
打錠機
包装機

原因の調査

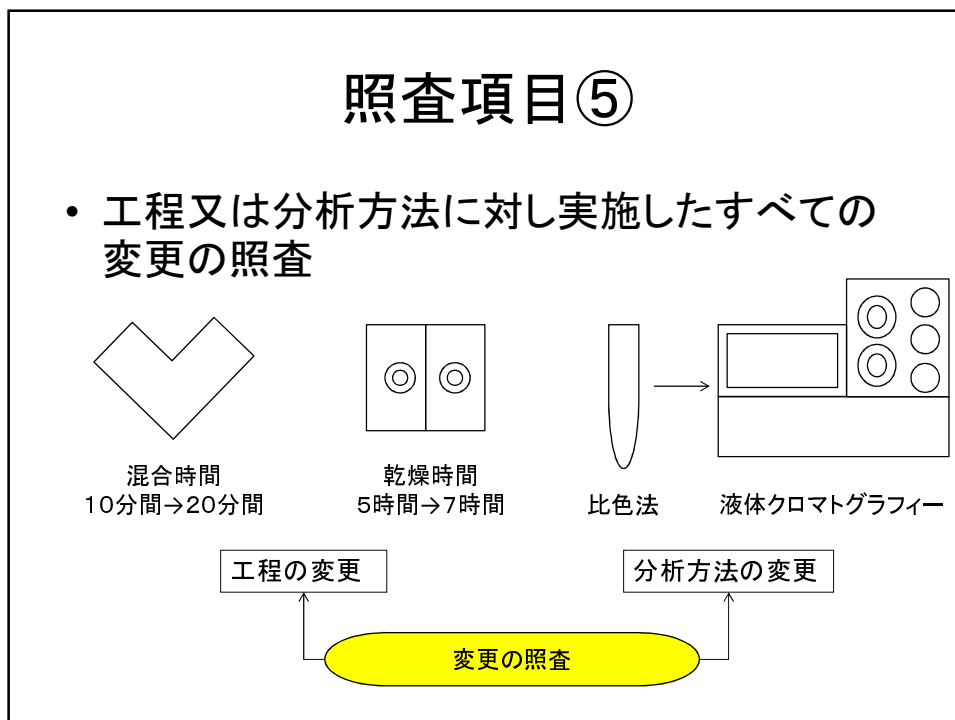
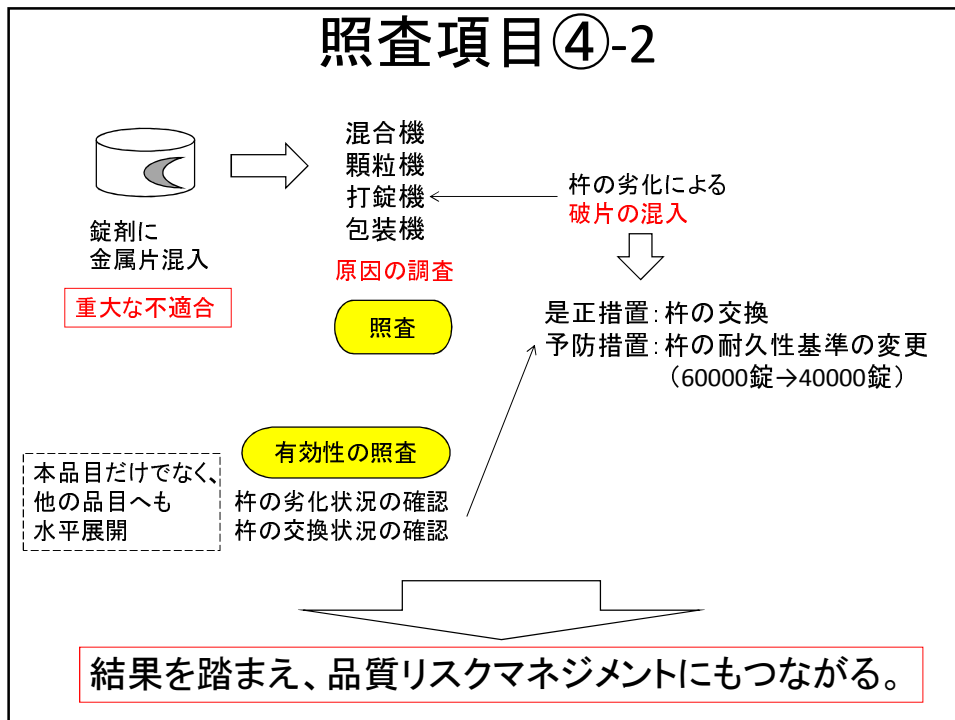
照査

杵の劣化による
破片の混入



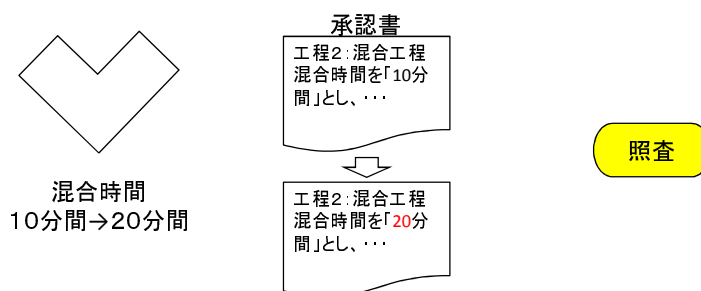
是正措置：杵の交換
予防措置：杵の耐久性基準の変更
(60000錠→40000錠)

有効性
の照査



照査項目⑥

- 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更(輸出届事項の変更を含む。)についての照査



※製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。

照査項目⑦(必須)

- 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査

<参考:安定性モニタリング>

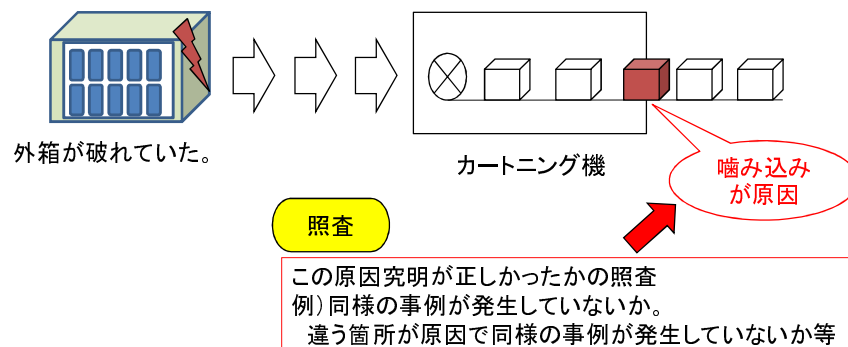
	製造時	6ヶ月後	12ヶ月後	18ヶ月後
チアミン塩化物 塩酸塩	110%	108%	105%	102%
...

それぞれの測定時期におけるモニタリング結果をもとに長期の安定性を監視する。

照査

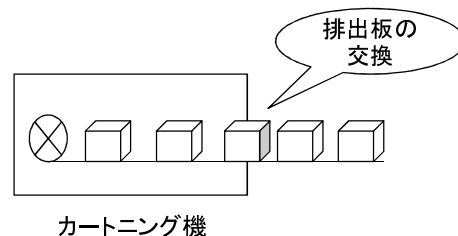
照査項目⑧(必須)

- 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査



照査項目⑨

- 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査

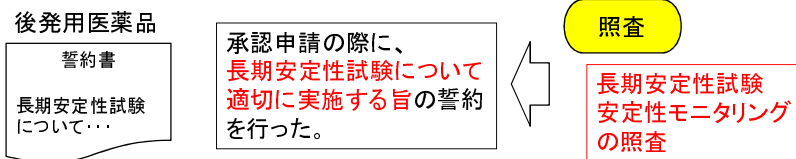


噛み込みの是正措置として、カートニング機の排出板を新しい材質に交換した

適切性について照査

照査項目⑩

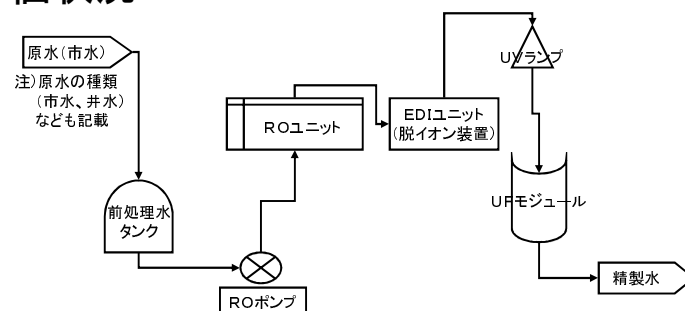
- 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査



※製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。

照査項目⑪

- 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況



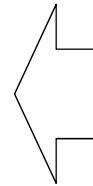
製造設備及び空調、製造用水設備等の製造支援システムを対象とし、それらシステムの**日常点検・定期点検・試験の結果**に基づいて稼働状況の**照査**を行うことである。なお、対象とする製造設備は、その種類、特性、使用目的、使用頻度等により、製品の品質へのリスクを勘案し、製造業者等として定めておくこと。

例：精製水製造装置

日常点検
 活性炭ろ過機の圧力
 イオン交換後の導電率確認
 (インライン)
 UVランプの点灯有無

定期点検
 活性炭ろ過機の圧力、交換
 導電率計の点検、校正
 ...

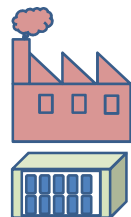
試験検査
 日局精製水試験



稼働状況
 の
 照査

照査項目⑫

- 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査



安定性モニタリングを
 外部試験機関に委託



外部試験機関

照査

委託先の管理

具体的な照査項目の事例

- 照査は、実施している製造管理及び品質管理に応じて傾向と是正措置、予防措置の妥当性について評価し、現行の規格の適格性、製品が適切に管理された状態で製造できているかどうか、再バリデーションの要否や更なる改善の要否などを判断できるものとする。

具体的な照査項目の事例

- ①原薬、添加剤、品質に影響を及ぼす容器や包材については、対象品目ごとの受入れのロット数と不合格ロット数(逸脱の発生したロット数)及びその理由(調査結果)。実施したCAPAの内容と効果の確認結果。
- ②製品については、対象品目ごとの製造ロット数と不合格ロット数(逸脱の発生したロット数)及びその理由(調査結果)。実施したCAPAの内容と効果の確認結果。

①原薬等



アスコルビン酸	
受入れロット数	35
不合格ロット数	0



アルミテープ	
受入れロット数	12
不合格ロット数	1
理由 一部破損(破れ)が発生していたため。	

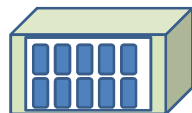
照査

効果の確認：
破損が発生していないか。



是正措置：
自社での資材保管庫の積み方確認
資材メーカーでの出荷管理の確認
予防措置：
資材保管庫での二段積みの削除
資材メーカーの変更

②製品



〇〇カプセル	
製造ロット数	5
不合格ロット数	0



せんとビタミン	
製造ロット数	15
不合格ロット数	1
理由 錠剤の割れが散見されたため。	

照査

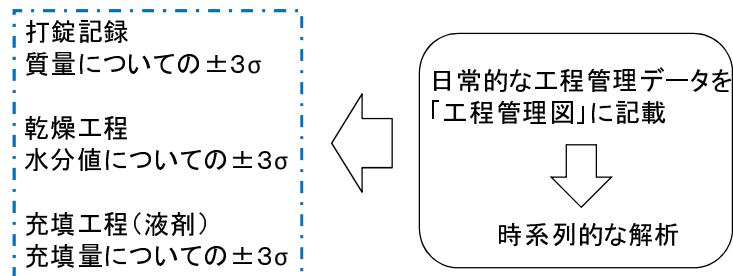
効果の確認：
錠剤の割れが発生していないか。



是正措置：
打錠機の臼、杵の確認
前後の製造ロットの再確認
予防措置：
打錠機の杵の交換頻度の変更

日常使用の工程管理図の扱い

- 「工程管理の照査」の実施においては、過去に製造したロットについて、工程内管理データ、試験検査データ等を工程管理図に記入し、時系列的な解析を行うことも一つの方法



製造ロット数が多数の場合

- 実施方法は、**製造業者等として適切に設定しておくことで差し支えない。**
 例えば、一定期間の全ロットを対象とする方法、年間を通じて多数ロットを生産しているような場合にはランダムに抽出(抽出方法は工程管理の照査の目的(例えば**季節変動の評価確認等**)に見合ったものであること)を行う等により製造工程の変動要因が許容条件内にあることを検証する方法等がある。

製造ロットが多数の場合

- 一定期間の全ロットを対象とする方法

1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット

一定期間の全ロットを対象
この場合は、「20ロット」

製造ロットが多数の場合

- ランダムに抽出する方法

1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット

季節変動も考慮し、1月、4月8月、12月を選定

季節変動: 糖衣、コーティング工程の溶剂量等にて調整されている場合など。

製造ロットが多数の場合

- ランダムに抽出する方法

1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット	5 ロ ット

1月、2月、4月を選択

季節変動: 糖衣、コーティング工程の溶剂量等にて調整されている場合など。

生薬、漢方エキス等

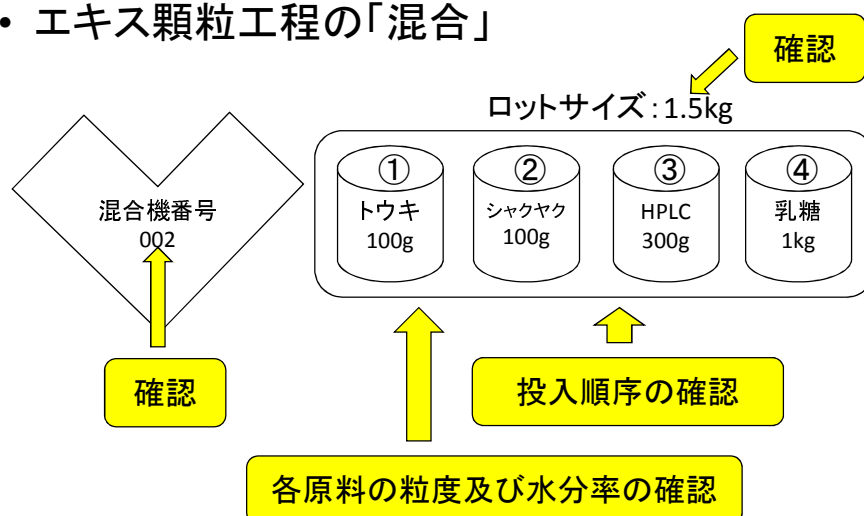
- 乾燥エキス粉末、軟エキス等に係る製品の各製造工程(抽出、濃縮、スプレードライ等)において、定められた設備を用い定められた製造条件において作業されたことを製造記録等から確認し、**工程内管理値の変動が定められた範囲内にあることが確認されている場合**には、ロット間の平均値 $\pm 3\sigma$ の管理によらなくても、指標成分、エキス含量、乾燥減量等から必要な項目をあらかじめ選定し、対象ロットが承認規格の範囲内にあることを確認する等の方法によることで差し支えない。

漢方エキス製品製造工程管理項目

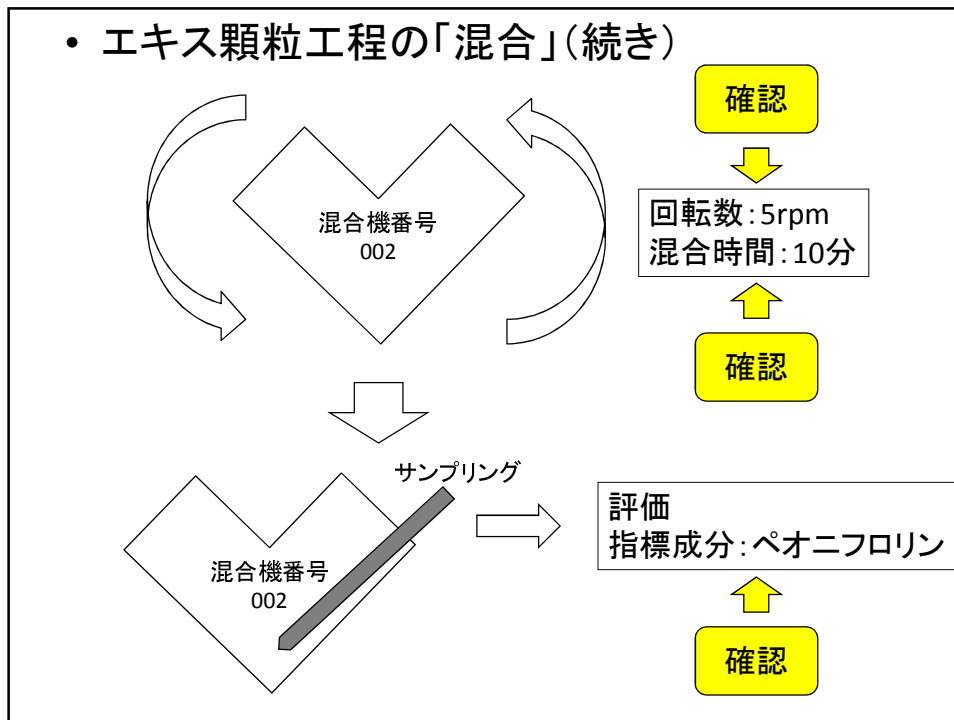
- 例示内容は、GMP5-20に記載された表にて、
「乾燥エキス製造工程」
「エキス顆粒製造工程」
に分けて、記載されています。

漢方エキス製品製造工程管理項目

- エキス顆粒工程の「混合」



• エキス顆粒工程の「混合」(続き)



ご清聴ありがとうございました。