



医薬品品質管理ラボの コンプライアンス・バイ・デザイン

FDA 警告書からの考察

改訂版

入門書

The Measure of Confidence



Agilent Technologies

内容

はじめに.....	3
品質管理ラボの品質とコンプライアンス.....	5
コンプライアンスの概要.....	5
各ワークフローステップのコンプライアンス.....	6
すべてのワークフローステップのコンプライアンス.....	7
医薬品ラボ全体の品質保証とコンプライアンス.....	7
コンプライアンスのための QC ラボの設計 - 査察結果のレビュー.....	8
品質システム.....	9
文書化と手順.....	10
ベンダー、サプライヤ、サービスプロバイダの適格性評価.....	11
担当者の適格性評価.....	12
標準物質.....	13
分析手順のバリデーション.....	14
ラボ機器の適格性評価.....	18
ラボのコンピュータシステムのバリデーション.....	22
サンプリングとサンプル処理.....	24
試験と試験結果の報告.....	25
規格外やトレンド異常の結果が出た場合の取り扱い.....	27
データの完全性とセキュリティ.....	28
参考文献.....	31

著者

Dr. Ludwig Huber
Chief Advisor for Global FDA Compliance, Labcompliance
ludwig_huber@labcompliance.com

Ludwig Huber 博士は、バリデーションとコンプライアンスのグローバルなオンラインリソースである www.labcompliance.com の執筆者です。また、「Validation and Qualification in Analytical Laboratories」と「Validation of Computerized Analytical and Networked Systems」という書籍の著者でもあります。Huber 博士は、主に GLP/GMP、21 CFR Part 11、バリデーションに関するプレゼンテーションを世界中で行っています。この中には、米国の FDA、中国の CFDA、韓国の MFDS、シンガポールの HSA、ISPE、日本の PDA、PIC/S、およびその他数か国の国立医療機関でのセミナー、ワークショップ、プレゼンテーションが含まれます。詳細については、Huber 博士の Web サイト (www.ludwig-huber.com) を参照してください。

免責事項

アジレントは、情報提供のみを目的としてこの文書を共有しています。この入門書に含まれる情報や資料は変更される可能性があり、また完全ではない場合があります。この文書を参照する場合は、自社のレギュラトリー担当チームと相談して、内容を適用するかどうかを判断してください。

はじめに

米国食品医薬品局 (FDA) および同種の国際機関の使命は、連邦食品医薬品化粧品法や同種の国際法に基づいて、消費者の健康と安全を守ることです。これらの機関は、この使命を達成するため、次の2つの基本戦略を構築しました。

- 流通している製品のサンプリングや分析などの監視活動による、製品品質の監視。
- 工場査察による、製品の開発、製造、試験、梱包、ラベリング、保存の状態の評価。

適合性査察のプロセスと導入は、ほとんどの規制機関で非常に似ていますが、**US FDA の文書が非常に優れています**。これが、この入門書が US FDA の査察に特化している理由の1つです。もう1つの理由は、**FDA 査察によって影響を受ける会社の数が、他の機関による査察より多い**ことです。

FDA は2年ごとに工場をルーチンモニタリングすることになっています。また何らかの理由で、上市している医薬品のルーチン監査で見つかった低品質な医薬品や、FDA に通告された重大な健康リスクの結果を受けて、「原因調査」が開始される場合もあります。

FDA は、製品の承認前に承認前査察を実施します。承認後に承認後査察を実施する場合もあります。また、企業が製品製造プロセスを変更した場合は、FDA に通知する必要があります。FDA が、新しいプロセスのコンプライアンス準拠について査察する場合もあります。

プロファイルクラスの従来の査察は、リスクベースのシステム査察に変更されています。FDA の主な関心事は、患者と消費者の安全です。従来の査察の一環として、FDA 査察官は特定の製品に対するコンプライアンスを検証するために、異なる部門やシステムが携わっている製造工程全般、例えば、製造所、倉庫、試験施設などに対するチェックを実施してきました。FDA は2003年以降、**リスクベースのシステム査察アプローチを推進**しており、次の6種類のシステムが定義されています。

- 1. 品質システム** - cGMP や内部手順への全体的なコンプライアンス準拠を保証します。品質保証部門は品質システムの一部として、変更管理、マネジメント管理、是正措置と予防措置 (CAPA: Corrective Action and Preventive Action) あるいはその他の重要な品質エレメントと共に、品質システムを構成します。
- 2. マテリアルシステム** - 最終製品、中間体、原料あるいは容器などを管理する手段や作業が含まれます。コンピュータ化された在庫システムのバリデーションは、これらのシステムの一部です。
- 3. 生産システム** - 原薬・医薬バルクや医薬品製品の製造を管理する手段や作業が含まれます。製造手順のプロセスバリデーションとプロセス開発は、これらのシステムの一部です。
- 4. ラボ管理システム** - ラボの手順やプロセス (サンプリング、試験、ラボの記録の保管など) に関連する手段や作業が含まれます。
- 5. 包装とラベリングのシステム** - 医薬品の梱包とラベリングを管理する手段や作業が含まれます。梱包とラベリングの操作のバリデーションは、これらのシステムの一部です。
- 6. 施設と機器** - 医薬品製造に適切な物理的環境とリソースを提供する手段や作業が含まれます。製造機器とクリーニングバリデーションの適格性評価は、これらのシステムの一部です。

品質システムは、常に査察対象です。この入門書の対象は、**品質システムとラボ管理システムの査察**です。FDA は査察中に、企業の手順やプロセスが FDA の GxP 規制 (GLP (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準)、GCP (医薬品の臨床試験の実施の基準)、GMP (医薬品適正製造基準) など) に準拠していることを確認します。FDA 査察で規制からの逸脱が見られた場合、FDA は **483 フォーム** を使って査察指摘事項を発行します (「483s」や査察所見とも呼ばれます)。FDA は逸脱の深刻度、所見の回数、企業の 483 への対応などに応じて、483 からの一部またはすべての逸脱を記載した、FDA 警告書と呼ばれる正式な書面を発行する場合があります。

通常、規制やガイドラインは何年も変更されないものですが、その解釈、査察、実施方法は頻繁に変更されるため、定期的に監視する必要があります。警告書、施設査察報告書、483s (公開されている場合) によって、査察官による特定の時期の査察内容を把握できます。また FDA のプレスリリースによって、FDA の最新の査察方針を知ることができます。

この 2 年間、FDA から 483 査察所見や警告書を受け取る企業の数が増えています。FDA は、ほとんどの警告書と一部の 483s および製造所レポートをインターネットで公開しています。^{1,2} 欧州医薬品庁 (EMA) も査察結果の情報を Web サイトで公開しており、³ これによって、あなたの会社のコンプライアンス違反が顧客や競合他社、ビジネスパートナーに知れ渡ってしまうことになります。

この入門書の目的は、読者に必要な規制やガイドラインの詳細情報を提供することではありません。この入門書の「品質管理ラボの品質とコンプライアンス」の章では、最も重要なテーマの概要を説明しています。詳細については、より詳しい文献 (GLP や GMP に関する 120 ページの入門書など) があります。⁴

「コンプライアンスのための QC ラボの設計 - 査察結果のレビュー」の章では、**FDA 査察で見つかった、引用頻度の高いコンプライアンス逸脱について説明**しています。数百件もの GMP 関連の警告書と査察レポートを分析しました。読者はこれらの情報を使って、**FDA 査察官の現在の考え方や、他社の過去の誤りとその回避方法を学ぶ**ことができます。これらの引用からの情報に基づき、品質管理ラボのレギュラトリーコンプライアンスの設計に役立つ特定のベストプラクティスも含まれています。

この入門書では、FDA 警告書からの引用の概要と、査察で見つかった逸脱を適切に改善するためのアドバイスを提供していますが、FDA やその他の規制当局、および個人の執筆者による多くの有用なリソースも利用できます。これらのリソースでは、次のような追加の詳細情報を提供しています。

- FDA Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories - この入門書のトピックに最も関係の深い文書です。⁵
- Drug Manufacturing Inspections Program.⁶ ラボ固有ではありませんが、QC ラボに役立つ情報を提供しています。
- PIC/S Guide: Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories.⁷ QC ラボの査察準備用として、PIC/S 査察官向けに作成されたガイドです。
- FDA, Investigations Operations Manual, version 2014.⁸ FDA 査察に関する非常に詳細な情報が含まれる文書です。FDA 査察官を対象としています。規制対象の業界や他の査察官にも役立つ情報です。
- FDA 警告書の Web サイト^{1, 2, 9}

より詳しく理解するための
その他の参考文献

品質管理ラボの品質とコンプライアンス

適合性査察の主要な目的は、(1) 品質管理ラボで測定したデータに信頼性があり正確であることを確認することと、(2) 安全で有効な医薬品のみを市場向けに認可し、製品として出荷することです。QC ラボは、出荷前の医薬品の品質を確認する最終ステップである場合があるため、高リスクな分野と考えられています。このため、QC ラボは GMP 規制に従って製品の品質とデータの整合性を示す必要があります。コンプライアンス準拠は、FDA 査察が成功する前提条件です。この章では、医薬品の QC ラボの GMP 要件の概要を簡単に説明します。

QC ラボのコンプライアンス要件は、次の 2 つのカテゴリに分けられます。

- 1. 社内のすべての管理対象となる作業に適用すべき一般的な **品質システム要件** (文書管理、内部監査、担当者の適格性評価の管理など)。これらは品質システム要件と呼ばれており、通常は品質システム査察の対象です。ほとんどは、ラボに固有のものではありません。
- 2. QC ラボで実施する特定の作業に対して要求される、QC **ラボ固有の技術要件** (例：分析メソッドのバリデーション、公定書メソッドの検証、機器の適格性評価、コンピュータシステムのバリデーション、サンプリング、レビュー、試験報告書の承認など)。

医薬品ラボに対する規則の全体的な影響については、サンプルとデータのワークフロー全体 (図 1) を参照してください。図の上の部分には、サンプルおよび試験データの一般的なラボのワークフローと、その下に主要な要件を示しています。中央部分には、サンプルやデータのワークフロー全体に適用できる GMP コンプライアンス要件を示しています。下の部分には、規制対象ラボだけでなく、企業内の他の部門にも適用できる一般的な品質保証要件を示しています。

コンプライアンスの概要

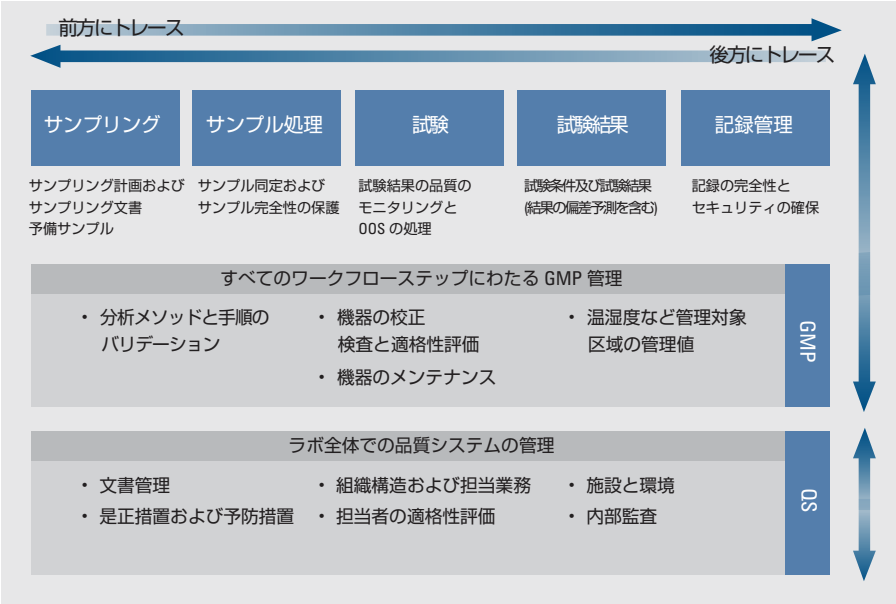


図 1. 品質システムとコンプライアンス (サンプルおよびデータワークフロー付き)

各ワークフローステップの コンプライアンス

図 1 の各ワークフローステップにはすべて、固有の要件があります。

例えば、次のようなものがあります。

・ サンプルング

試験のための試料、資材・試薬、製品のサンプルングは、文書化された手順に従う必要があります。サンプルングシステム、サンプルング方法、およびその実行者の説明を含むサンプルング計画を用意する必要があります。サンプルングデータ (使用したサンプルング手順、場所、サンプル採取担当者の ID、サンプルングに使用した機器、環境条件など (関連する場合)) は記録する必要があります。

・ サンプルハンドリング

ラボは、サンプルを取得してから廃棄するまで、サンプルを適切に識別し保管する必要があります。受領、識別・管理、保管、処理、保存、廃棄については、手順に記載する必要があります。この手順には、分解、紛失、または輸送中、処理中、保管中の損傷から保護するための対策が含まれる必要があります。

・ 試験

試験の手順では、バリデーション済みのメソッドのみを使用し、機器の適格性を確認し、システム適合性試験を十分に実行しておく必要があります。規格と許容の基準は、試験対象のサンプル用に定義する必要があります。試験の手順とパラメータは文書化する必要があります。GMP では、あらかじめ指定した許容基準を逸脱する試験結果が見られた場合には、調査が必要となります。これには、原薬製造工程の工程分析、原材料、最終製品のラボ試験など、cGMP 規制の適用対象となる全ての範囲の試験が含まれます。

・ 試験結果

試験結果は、分析者がサインして、別の人 (分析者の上司や QA スタッフのメンバーなど) がレビュー、承認する必要があります。

・ 記録管理

試験に関連するすべての記録は、保管する必要があります。このような記録には、分析証明書 (COA: Certificate Of Analysis)、機器およびメソッドパラメータ、裏付け情報 (サンプルクロマトグラムやスペクトル、機器の適格性評価の記録など) が含まれます。保管期間は各規制によって定義され、6 ~ 15 年、またはそれ以上になる可能性があります。保管期間全体にわたって記録のセキュリティ、完全性、可用性を維持できるように管理する必要があります。電子記録については、特に注意が必要です。電子記録には、ALCOA 特性があります。ALCOA とは、Attributable (帰属性 = 誰が生成したか)、Legible (判読性 = 読めるかどうか)、Contemporaneous (同時性 = リアルタイムに記録されたかどうか)、Original (オリジナル = 変更されていないか確信が持てるか)、および Accurate (正確であるかどうか) です。

すべてのワークフロー ステップの コンプライアンス

一部のコンプライアンス要件は、すべてのワークフローステップに適用できます。これらの要件は図 1 の中央のセクションに一覧表示されており、次のようなものがあります。

・ 分析メソッドと手順のバリデーション

GMP では、分析メソッドと手順をバリデーションして、用途への適合性を示す必要があります。メソッドバリデーションプロセスの最終的な目的は、そのメソッドを高い正確性、信頼性、再現性で用途に利用できる証拠を示すことです。バリデーション対象のメソッド特性は通常、量の精度、再現性、特異性、直線性、真度、堅牢性、定量下限、検出下限です。

・ 機器の校正と適格性評価

規制対象作業に影響を与えるすべての機器の適格性を評価し、コンピュータシステムをバリデーションする必要があります。この目的は、機器やコンピュータシステムが用途に適している証拠を示すことです。

・ 機器のメンテナンス

機器が問題なく動作するよう、メンテナンスする必要があります。ハードウェアの予防的定期点検の手順を用意して、分析データに悪影響が出る前に、問題を検出して修正する必要があります。

・ 環境条件の管理

温度や湿度などの環境条件を管理、監視して、機器や資材・試薬のパフォーマンスに悪影響を与えないようにする必要があります。環境要件は通常、機器や資材・試薬のサプライヤから提供されます。

医薬品ラボは、次のような品質保証規制に従う必要があります。

・ 文書管理

GMP では、規制文書の作成、承認から配布、保存、破棄まですべて管理する必要があります。一般的な文書としては、ポリシー、品質計画、マスター計画、標準操作手順書、記録 (分析試験やトレーニングの記録など) があります。

・ 組織の構造と責任

部門間の利害の不一致によってデータの品質やコンプライアンスに悪影響が出ないように、組織を構成する必要があります。例えば、財務部門や QA 部門は、ラボの業務からは独立して機能する必要があります。タスクと責任は、ジョブごとに定義する必要があります。

・ 担当者の適格性評価

割り当てたタスクに対する、担当者の適格性を評価する必要があります。適格性は、教育、業務経験、トレーニングに基づいて判断します。トレーニングの成果は、検証して文書化する必要があります。

・ 施設と環境

ラボでは、施設や環境の条件によって、サンプルハンドリング、機器、機器の校正と適格性評価、分析試験に悪影響が出たり、これらが無効になったりしないようにする必要があります。

・ 内部監査

内部監査は、あらゆる品質システムの主要要素です。内部監査の目的は、作業と既存の文書を評価して、社内外の所定の標準や規制への適合性や、顧客要件への対応を確認することです。

医薬品ラボ全体の 品質保証と コンプライアンス

コンプライアンスのための QC ラボの設計 - 査察結果のレビュー

FDA 警告書は、規制の解釈に関する FDA の現在の特定の見解に対する考察を提供し、コンプライアンスプログラムを開発、改善、導入するための重要情報を提供できます。この章では、さまざまなトピックに分類した警告書からの引用を、ベストプラクティスを交えて紹介し、ラボマネージャや分析者がコンプライアンスプログラムを導入できるようにします。コンプライアンスからの逸脱が見られた分野は、次のとおりです。

- 品質システム
- 文書化と手順
- ベンダー、サプライヤ、サービスプロバイダの適格性評価
- 担当者の適格性評価
- 標準物質
- 分析手順のバリデーション
- ラボ機器の適格性評価
- ラボのコンピュータシステムのバリデーション
- サンプルングとサンプルハンドリング
- 試験と試験結果の報告
- 規格外やトレンド異常の結果が出た場合の取り扱い
- データの完全性とセキュリティ

品質システム

警告書からの引用	ベストプラクティス
堅牢な品質システムが導入されていません。	管理および技術的なコンプライアンスからの逸脱の一般的な原因は、品質システムがなかったり不適切であったりすることです。企業経営者は、薬品の品質と安全性の確保に責任があります。企業経営者は、ICH Q10 の「医薬品品質システム」を参考にして、包括的な品質システムの導入を積極的に推進する必要があります。また、ラボの運用管理者は、ISO/IEC 17025 の管理のセクションも参考にするをお勧めします。
マネジメントレビュー手順が構築されておらず、その日付と結果も文書化できていません。	マネジメントレビューは品質システムの一部です。経営者はマネジメントレビューを定期的を確認して、品質システムが継続的に改善されるようにする必要があります。このレビューでは、品質ポリシーとその他のポリシー、重要手順、管理者や監督者のレポート、OOS: Out Of Specification 規格外の結果の数と種類、是正措置と予防措置、社内外の監査結果、ラボ間の技能試験、顧客からのフィードバックや不満について確認する必要があります。
構築した品質ポリシーが組織のあらゆるレベルで理解、導入、維持されるようにするための管理を、幹部が行っていません。幹部が品質システム要件の効果的な構築、維持に努めていません。	企業の品質部門が会社全体のトレーニングプログラムを立ち上げて、関連する従業員全員が品質システム要件を理解できるようにする必要があります。品質システムを導入して継続的に維持するには、ローカルの品質部門がランダムチェックや定期監査で検証する必要があります。
品質データのソースを分析して、不適合品やその他の品質上の問題の既存原因や潜在的原因を特定するための、是正措置や予防措置の導入手順が構築されていません。	是正措置と予防措置 (Corrective and Preventive Actions = CAPA) は、品質システムの重要な部分です。品質上の問題の原因を特定する方法についての SOP を作成して、問題を修正したり、まだ表面化していない潜在的な問題を予測したりする必要があります。手順の一部では、是正措置や予防措置の有効性を検証する方法について説明する必要があります。
重要な点 - 企業経営者は、堅牢なグローバル品質システムを導入する責任があります。 - ICH Q10 と、ISO/IEC 17025 をある程度使用して、ラボの運用における品質システムを構築できます。 - 企業全体のトレーニングと内部監査プログラムによって、すべてのレベルで品質システムを理解、導入、維持できます。	

文書化と手順

警告書からの引用	ベストプラクティス
査察時に、調査員が規格外 (OOS) のラボの結果調査の開示を要求したところ、これらの調査は行ったが文書化していないと言われました。	文書化は、すべての規制対象分野で重要です。文書化されていない規制対象作業は、規制機関にとっては「行われていない」と同じです。このため、文書化が必要なすべての規制対象作業について、明確に説明した手順を用意する必要があります。
文書を管理 してすべての古い文書を迅速に利用対象から除外し、誤使用を防ぐための適切な手順が構築、維持されていません。	上記の手順には、公式文書の作成開始、編集、レビュー、承認、配布、定期的レビュー、更新の方法を記載する必要があります。また、新規手順や更新された手順に関するユーザーのトレーニング方法や、 旧バージョンの文書を削除する (または有効期限などによって古い文書であることを示す) 方法についても説明する必要があります。
SOP (標準操作手順書) から逸脱した場合の影響を評価する リスク評価 が実行されていません。	SOP から何らかの逸脱があった場合、その逸脱は、逸脱の状況を説明する SOP (逸脱を承認する必要がある人、逸脱の文書化の方法、悪影響を与える可能性があるイベントのリスク評価、およびその発生可能性、深刻度、リスク軽減手順など) に従っている必要があります。
ラボの管理が不十分です。 あなたの会社では、規格外(OOS)のサンプルの分析試験結果と規格値内の別のサンプル結果との平均化処理を許してしまう手順を作成しています。	現在の規制と公式ガイドラインに従って、(ラボの管理の) 手順が正しいことを確認します。この場合は、FDA ガイドの「Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production」に従ってください。
QC 担当者が、GC 校正 の実行時に手順通りに実施していませんでした。	この問題については、トレーニングの欠如、時間の不足、手順の難解さなど、いくつかの原因が考えられます。企業はこの警告書に基づき、その正しい理由を理解して文書化し、適切な是正および予防計画を立てる必要があります。
記録文書が、書面による確認手順なしで記録保管庫から出庫されています。	日常業務に使用されない文書はすべて、保存期間中は保管に移行されます。一時的な利用 (FDA 査察の準備や科学的評価など) のために文書が必要な場合、出庫と返却については SOP に従う必要があります。この手順では、文書へのアクセス、出庫と返却の記録手順、返却された文書の整合性の確認方法について説明します。

重要な点

- ・ **文書化されていない**規制対象作業は、当局に対しては「行われていない」と同じです。
- ・ 文書の作成、配布、保管からの削除については、SOP に従う必要があります。
- ・ すべての規制対象作業は、書面による手順に従う必要があります。手順はタスクに適したものである必要があります。また、トレーニングを完了し、手順に従い、手順が遵守されていることを確認する必要があります。

ベンダー、サプライヤ、サービスプロバイダの適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
サプライヤが満たすべき要件を作成、継続運用していません。例えば、企業において、サプライヤの品質要件の指定、承認済みサプライヤのリストの管理、合格品質要件に関するサプライヤの評価方法を説明した書面による手順の開発などが行われていません。	製造所のコンプライアンスマスター計画に、機器や資材のサプライヤの要件を含めます。これらの要件には、 サプライヤの明確な選択基準 を含める必要があります。最も重要なのは、サプライヤの品質要件を定義することです。これらの要件を満たすサプライヤのみが、認証済みのサプライヤとなります。特定のサプライヤを選んだ理由を、答えられるようにしておいてください。
企業が、サプライヤの試験結果を適切な間隔で適切に検証して、サプライヤの分析証明書 (COA) の信頼性を構築しているという保証がありません。企業にサプライヤの適格性評価の SOP がありません。また、適格性評価を文書化して実施していません。	サプライヤから提供された原料・資材が、規格に適合していることを確認します。これは基本的に、次の 2 つの方法で実行できます。(1) 提供されるすべての資材を試験して、その結果をサプライヤが提供する分析証明書 (COA) と比較します。(2) サプライヤ監査でサプライヤが示す品質契約や資材の試験方法の一環として、規格への準拠を確認します。通常は、1 と 2 を組み合わせて品質を確認します。試験に労力、時間をかけることになっても、検証と文書化に一貫性があれば、サプライヤの試験結果の信頼性が上がっていき、提供される資材の試験頻度が下がる可能性があります。このプロセスは、SOP に従う必要があります。
有望なサプライヤや契約者を評価できていません。	サプライヤの選択と適格性評価は、手順に従う必要があります。この手順には、要件と許容基準の表が含まれる必要があります。選択基準としては、企業の実績と規模、そのサプライヤとの過去の取引経験、市場での評価、サポートなどです。
企業で純水の試験のサービスプロバイダを利用してきましたが、この契約先ラボの監査がまったく実施されていませんでした。	サービスプロバイダ向けの適格性評価プログラムを開発します。プログラムは、適格性評価契約によってサポートされます。双方の役割と責任は、明確に定義する必要があります。この契約によって、サービスプロバイダに対し、試験手順と品質確認方法をすべて明示することを義務付けます。

ベンダー、サプライヤ、サービスプロバイダの適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
企業が、契約先の試験ラボからすべての 生データ を受け取っておらず、全レビューもしていません。	契約先ラボが契約した試験の生データをすべて提出する必要があるという条項を、品質契約に含めます。発注元の企業と同じ方法で、受領したすべての生データをレビューする手順を開発します。
企業にベンダーや契約先ラボの適格性評価の SOP がありません。また、適格性評価を文書化して実施していません。外部契約者が実施する校正が検証されていません。	ベンダーや委託業者の適格性を評価する SOP を作成して導入します。SOP には、委託業者の業務が GMP 規制に準拠する必要がある旨を記載する必要があります。重要な作業（コンピュータシステムの校正、適格性評価、バリデーションなど）については、作業が GMP 標準に準拠するよう検証する必要があります。

重要な点

- 重要な資材・試薬と機器のサプライヤ（および委託業者）との**品質契約**を用意する必要があります。
- **委託ラボ**との契約によって、自社のレギュラトリーコンプライアンスと品質要件に従って作業が行われるようにします。
- サプライヤ、サービスプロバイダ、委託ラボの選択は、文書化された手順に従い、正当化できる必要があります。
- 提供される資材・試薬が、あらかじめ書面によって合意した仕様に従っていることを確認するプロセスが必要です。

担当者の適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
正式なトレーニングプログラムが cGMP (最新の医薬品適正製造基準) に対応しておらず、適切ではありません。	企業のトレーニングプログラムは、コンプライアンスマスター計画や別のトレーニングマスター計画で文書化する必要があります。この計画では、トレーニング対象の担当者を指定する必要があります。計画には、運用タスクだけでなく、GMP に関するトレーニングも含まれます。
品質に影響する作業を管理、実行、評価する従業員が、企業の品質部門のメンバーとして適切にトレーニングされていません。品質保証担当の従業員が、苦情調査、是正措置や予防措置、設計、内部監査、リスク分析、文書レビューなどを適切に実施していません。	企業のトレーニングマスター計画で、部門固有のトレーニング要件を定義します。例えば、品質部門のマネージャとスタッフは、品質部門固有のタスク（苦情調査、是正措置と予防措置、設計、内部監査、リスク分析、文書のレビューと承認など）についてのトレーニングを受ける必要があります。
企業のトレーニングプログラムで、従業員向けの継続的な cGMP トレーニングが必須とされていないことがわかりました。この企業は、最初に cGMP トレーニングを実施しただけで、医薬品の製造にたずさわるすべての従業員を対象とした定期的な cGMP トレーニングを実施していませんでした。監督者や指導者の cGMP トレーニングのリファレンスがありません。	トレーニングは 1 回実施すれば良いというものではありません。規制や技術、分析メソッドなど、時間の経過とともに変わる可能性があるものについては特にそうです。再トレーニングの種類、頻度、期間については、トレーニングマスター計画で文書化する必要があります。例えば、「GMP 再研修は毎年実施する事とする。またその時間は最低半日以上と規定する。」などの記述です。

担当者の適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
トレーニング、適格性評価、不適格性評価を定めた手順書がありません。無菌製造エリアの製造要員に対して、彼らが規定された微生物限度値を超過した場合における、トレーニング、適格性評価、不適格性評価、適格性再評価の実施判定を定めた手順書がありません。	担当者のタスク、適格性評価の要件、知識、結果的なギャップ、トレーニングの必要性、トレーニングによるギャップの解消方法を定義する手順で、担当者固有のトレーニング要件を定義します。また、SOP でも更新トレーニングの種類と頻度を定義する必要があります。
センター長が、コンピュータシステムの高セキュリティレベルのデータを持っているに関わらず、このコンピュータシステムのトレーニングを受けたことはありません。	システムを使用する人は全員、機器やコンピュータシステムの使用に関するトレーニングを受ける必要があります。トレーニング対象には、管理者レベルとあらゆる職種の人（パートタイムのスタッフを含む）全員が含まれます。
管理職 が、分析作業を実施している担当者に対し、どの担当者に対しても彼らが実施する分析作業に対する適格性評価について文書化していませんでした。	トレーニングマスター計画に、管理者が担当者が実施できる分析作業を文書化することを規定し、また、担当者の適格性の要件とその適合方法（教育、実務経験、トレーニングなど）について同様に定義します。
教育訓練計画は、SOP を読むことに限定されており、実際の業務の手順の習熟度の検証を求めています。	トレーニングマスター計画には、トレーニングの記録手順と、トレーニングの効果の確認および記録手順についても記載する必要があります。例えば、分析担当者がこれから担当する実際の試験サンプル分析業務で用いる機器と同じ機器及び手順に基づいて、品質管理用サンプルの分析を行い、問題なく実行できたことを確認することによって、トレーニングの有効性を検証することができます。

重要な点

- ・ 企業全体の**トレーニングマスター計画**を開発します。この計画では、トレーニングを受ける人とその内容、種類、期間、トレーニングの頻度、トレーニングの文書化の方法、およびトレーニングの効果の検証方法について定義します。
- ・ 従業員の正しい適格性評価の方法について、手順（SOP）を開発します。最初のステップとして、担当者に割り当てられるタスクと適格性の要件を文書化する必要があります。これを、その担当者が教育や実務経験から得た知識と比較します。要件と知識の間のギャップは、トレーニングプログラムで解消する必要があります。
- ・ 品質部門は内部監査によって、トレーニングマスター計画および手順が問題なく導入されたことを確認する必要があります。

標準物質

警告書からの引用	ベストプラクティス
企業に、標準物質や分析化学物質の受領と保管に関するシステムがありません。	「標準物質」という SOP を作成します。この SOP には、提供される資材・試薬の品質確認方法と、その資材の品質と整合性を維持する方法について記載します。例えば、標準物質の保管方法や、ラボでの使用時に光を当てないようにする方法、不要になった場合の廃棄方法などを記載する必要があります。
期限切れの標準物質が、機器の校正で使用されていました。標準物質の有効期限の延長の根拠となるデータはありません。	必ず、有効期限内の標準物質を使用してください。例外的に標準物質の有効期限を延長できる場合は、安定性やその他の必要な実験をして、標準物質の品質を維持してください。
試験 (USP 一次標準に対する試験など) を行わずに、ラボ標準を二次標準として認定しています。使用しているリファレンスの二次参照標準品の適格性については、評価されていません。	二次標準や実用標準は、品質が一次標準や認定済みリファレンス標準と比較済みである場合にのみ使用できます。この比較は、試験手順について記載した SOP に従う必要があります (比較にはバリデーション済みメソッドを使用する必要があるなど)。
ラボの実験ノート で、実用標準が適切にラベリングまたは文書化されていませんでした。	実用標準と二次標準の場合、一次標準については同じ情報を使用できる必要があります。また、実用標準を準備した人の名前、準備した場所、準備方法の手順も含める必要があります。

重要な点

- 提供される標準物質の品質の確認方法と、整合性と品質の維持方法に関する SOP が必要です。
- 標準物質の有効期限を延長する場合は、その品質が維持されていることを試験によって確認する必要があります。
- 一次標準とラベリングを使って適切に適格性を評価した後、二次標準を準備できます。

分析手順の バリデーション

警告書からの引用	ベストプラクティス
メソッドバリデーションで、真度、感度、直線性、検出下限、定量下限、特異性などが評価されませんでした。	不純物定量などの各種分析タスクや下限および同定試験のバリデーションパラメータの選択については、ICH Q2 の「Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology」に従ってください。多くの場合、ここに記載されているバリデーションパラメータやその他の FDA 引用では不十分です。ICH Q2 には、試験手順に関する推奨事項も含まれます。 メソッドバリデーションのあらゆる側面の包括的な概要については、入門書として「Validation of Analytical Methods」¹⁰ を参照してください。
検出の直線性と下限が、試験の下限より大きくなりました。	直線性、定量下限、検出下限、範囲など、実際の試験のすべての下限が、バリデーションパラメータの下限の対象となっていることを確認します。例えば、サンプル濃縮の下限が 0.1% の場合、定量化の下限は 0.05% 以下で指定する必要があります。
すべてのメソッドに、システムの適切な動作を確認するためのシステム適合性試験が含まれていません。	システム適合性試験は、USP の 621 章で必須となっています。この章には、最小限の試験パラメータが記載されています。特定の用途向けに、追加パラメータが推奨されています。例えば、不純物の定量試験の場合、HPLC 検出器のベースラインノイズは定期的に確認する必要があります。メソッドの堅牢性について非常に詳細な情報がある場合、試験の正確なパラメータと頻度は、メソッドの開発時に決定する必要があります。サンプルシーケンスの実行内の試験の頻度は、SOP で正当化して文書化する必要があります。
試験で採用した構築済みメソッドの変更記録が、完全には保持されていません。	メソッド変更に必要な記録は、メソッドの変更者、メソッドの変更理由、日付、新旧のパラメータです。コンピュータを使用してメソッドパラメータを入力すると、上記の情報と時刻が監査証跡の表に記録されます。

分析手順の バリデーション

警告書からの引用	ベストプラクティス
現在の USP メソッドと同じであることが示されないまま、代替メソッドが使用されました。	米国の食品医薬品化粧品法では、 できるだけ USP 手法に従うように 定められています。USP の一般条項では、代替メソッドの使用が許可されています。代替メソッドはバリデーションして、試験によって USP の手法と同じであることを示す必要があります。バリデーションの場合、ベストプラクティスには ICH Q2 への準拠が含まれます。また同等性試験の場合、ベストプラクティスでは、十分に特性解析された試験サンプルを使用した、すべての直線範囲を対象とする比較試験を使用します。会社が代替メソッドを使用するサンプルを FDA に提出し、提出した試験を検証する場合、FDA は USP の手法に従うことにご留意ください。試験間でずれが生じる場合、会社が USP メソッドがエラーの原因であることの主張に苦勞することになります。
公定試験のメソッドベリフィケーションが実行されていません。	FDA 21 CFR Part 211 では、公定メソッドを含め任意のメソッドが実際の使用条件下で適切であることを検証すべきであるが要求されています。USP の総則章 1226 が公定メソッド検証のガイドラインとして使用されることが必要です。
試験メソッドは、実際の使用条件下での適合性を確保するためには検証されていません。特に、会社は API の製造に適用する USP 公定試験メソッドを適切に検証できませんでした。公定手順の検証である USP 1226 では、試験対象の品目に公定の手順が適切でないことが示されない場合、日常的に実行される基本的な公定試験手順に検証が必要でないと述べられていると主張しています。会社が使用する USP 試験メソッドでは検証が必要ないという主張には同意できません。	メソッドが実際の条件下で目的の用途に適していることを証明するために何も試験しないのは、適切ではありません。ベストプラクティスは、USP 1226 に準拠すること、最もクリティカルと思われる 2 つの検証実験によってサポートされるシステムの適合性試験により メソッドの適合性を実証 することです。
会社は製品分析に USP メソッドを使用していますが、USP メソッドを変更しても検証が実行されていません。	USP は 621 章により GC および HPLC のパラメータの変更が 621 章で指定された制限値以内であれば、さらにシステムがシステムの適合性の試験に合格した場合は、再バリデーションなしにパラメータを変更できることを許可しています。USP 621 に従って、分析メソッドのタイトルを「変更 (change) と調整 (adjustment)」とした SOP を作成することが適切です。

分析手順の バリデーション

警告書からの引用	ベストプラクティス
ある施設でバリデーションされ別の場所に 移転されたメソッド が、メソッド変換または再バリデーションプロトコルなしに使用されています。	移転先のラボの目的の用途にメソッドが適していることを証明するデモンストレーションを伴った分析法の技術移転のプロセスは、USP 1224 章に文書化されています。この章では移転（移管）に関して、比較試験、部分的または全体的な再バリデーション、コバリデーション、何もしないの 4 つの選択肢を説明しています。しかし、何もしないことは規制環境において最適な助言ではありません。最も高い頻度で適用される選択肢は、比較試験です。十分に特性解析されたサンプルが移転先のラボで試験され、試験結果があらかじめ定義されていた承認基準内にある場合にメソッドは正式に移転されます。
製品の安定性を分析するために使用されるメソッドで製品の分解を検出することができることを示すバリデーションデータを会社が持っていないという点で、21 CFR 211.166(a) で要求される文書化された安定性試験プログラムに従っていません。	安定性試験に使用されるメソッドは、バリデーションして安定性を示す必要があります。バリデーションパラメータ、試験、承認基準は、かなりの部分で他の分析メソッドと同じです。主な目的は、メソッドにより、原薬からのすべての分解物を互いに分離できることを確実にすることです。最も重要なことは、現実的なサンプルと、分解物の濃度を見出すことです。サンプルは強制的に分解することによってラボで作られることが必要です。原薬は、温度、湿気、光照射の上昇の下で処理され、サンプルの 5 % と 20 % の間での加速分解試験で条件が選択されます。最も重要なバリデーションパラメータは特異性で、スペクトル検出器（質量分析法など）が標準の HPLC 機器とともに使用されなければなりません。

重要な点

- ・ 規制対象分野で使用されるすべての分析メソッドは、実際の使用条件の用途に適している必要があります（つまり、バリデーションする必要があります）。
- ・ 分析メソッドのバリデーションのグローバル標準は、ICH Q2 ガイドです。
- ・ 公定書のメソッドの適合性は **USP の 1226 章** に従い、2 つのラボ間でのバリデーション済みメソッドの移管は、**USP の 1224 章** に従います。
- ・ メソッドの変更は文書化し、変更後にメソッドを再バリデーションする必要があります。コンピュータを使用してメソッドパラメータを入力する場合、変更内容が監査証跡に記録される必要があります。
- ・ HPLC および GC ベースの公定書メソッドは、USP 621 で定義されている制限内で変更される場合、メソッドがシステム適合性試験に合格すれば、再バリデーションは不要となります。
- ・ 安定性試験に使用されるメソッドは、バリデーションして安定性を示す必要があります。試験サンプルは、強制分解で生成されます。

ラボ機器の適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
API の品質が適切に適格性評価され校正されていることを保証するために使用される分析機器および試験機器が目的の用途に適合することを、品質管理ユニット/ラボが確認していません。	規制環境で使用されるラボのすべての機器のリストを含めた包括的な機器適格性評価マスター計画から開始することが必要です。USP 1058 章を分析機器の適格性評価のためのフレームワークとして使用してください。すべての機器を 3 種類の USP カテゴリ A、B、C のいずれか 1 つに割り当ててください。カテゴリごとに開発されるハイレベルの適格性評価のステップおよびドキュメントを定義してください。機器の全体または一部を、自社または外部サービスプロバイダ経由で適格性評価するかを決定してください。 USP 1058 の手法と実装についてすべてのことを学習するには、入門書「分析機器の適格性評価およびシステムバリデーション」 で学習してください。
検出器の直線性、インジェクタの再現性、カラムヒーターの温度設定の真度が含まれていないため、HPLC システムの校正手順は不適切です。	詳細な校正および適格性評価の手順および判定基準を機器カテゴリごとに定義して適格性評価を実行するための SOP を作成してください。
検査時に、会社は HPLC および GC システムの性能バリフィケーションのための SOP を提供していません。システムのバリフィケーションのサービスは契約されており、契約者 SOP が採用されています。各契約者が、比較されてない異なるタイプの試験を含む、異なる SOP を持っています。会社は、すべての GC システムのために特定の方向性および要件を提供して、均一性を保証する手順を確立することが必要です。また、HPLC システムにも適用します。	機器のメーカーからもサービスの提供者からも独立して、特定の機器のタイプの適格性評価のために同一の統一した手順を使用してください。さもないと、同じ機器になぜ異なる手順が使用されているかが議論に上がります。これは、さまざまなベンダーからの機器を適格性評価できるサービスプロバイダによって、容易に実現できます。
化学天秤が指定された範囲外で使用されています。	各機器の動作範囲を要件仕様書の中で定義してください。適格性評価範囲が、目的の分析手順で必要であると指定された動作範囲を含むことを確実にしてください。
機器の特定、校正日、校正実施者、次回校正日について文書化されていません。	最新および次回の適格性評価日、適格性評価を実行した担当者、機器の資産番号に関する情報が記載されたラベルを貼り付けてください。適格性評価されていない機器に「適格性評価されていません。使用禁止」のラベルを貼る必要があります。あるいは、機器をラボから別の場所に移動することが必要です。

ラボ機器の適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
会社は、ラボ機器の 再適格性評価 および校正に関連する生データを維持していません。査察中、検査者には会社のラボ機器（例えば、高速液体クロマトグラフィー、GC、旋光計、化学天秤）の年間の再適格性評価および校正について報告されました。しかし、機器の適格性評価および校正に関する生データやドキュメント、契約者によって実行された作業を貴社の品質部門がレビューして承認したことを実証するデータを提供できませんでした。	適格性評価作業の承認前のレビューの間に、適格性評価の記録がすべてあることを確認してください。各機器の完全な記録を構成するものを定義する SOP を作成してください。例えば、生データ、サンプルクロマトグラムおよびスペクトルなどのサポートデータ、適格性評価の実施エンジニアの署名、レビュー者の署名です。適格性評価がサービスプロバイダによって実行される場合、ユーザー会社の代表者は、適格性評価がユーザー会社の手順に従って実行されたことを検証し署名することが必要です。実行される適格性評価作業（試験、設定値、制限値など）は、作業が実行される前に承認されることが必要です。このレビューは、実行済みの適格性評価および会社の手順との間のあらゆる違いに対処している必要があります。これは共同のプロセスです。サービスプロバイダによって実行された適格性評価は、科学的に同等ですが、あらかじめ実行されていたものとは異なります。
会社が、医薬品の安全性、同一性、強度、品質を変える可能性がある汚染を防ぐための、適切なインターバルでの 機器の洗浄 およびメンテナンスを履行していません。	「機器のメンテナンス」に関する SOP を作成してください。SOP には、機器の洗浄および予防保全活動のためのステップ、タスク、タイムテーブルが含まれていることが必要です。SOP には、すべての洗浄およびメンテナンス作業を文書化するための表も含まれているか言及していることが必要です。
20 mg 以上の質量を図るために使用していた化学天秤が、天秤測定の不確かさの USP 0.1% の要件には適合していません。	機器の適格性評価および校正のための USP 手法を利用できる場合、手順を現行バージョンの章に確実に準拠させてください。天秤に関する現行の必須の章は 41 です。
ラボ機器の故障に関連する逸脱が調査されていません。HPLC および GC ユニットのサービスレポートログブックのレビュー中に、逸脱として文書化されていない機器の問題を原因とする多数の点検サービス事例を調査員が見つけました。	品質管理試験に影響を与える可能性のある機器の不具合は、適切に記録され調査されることが必要です。故障の発生時または発生前の試験結果の品質に悪い影響がある場合、調査には評価が含まれることが必要です。
ガスクロマトグラフの校正不履行の根本原因を突き止めるための調査が実施されたことを示す文書がありません。さらに、会社は、再発防止のための適切な是正処置を取っていません。	機器の校正および適格性評価が実行されなかった場合の根本原因は特定されることが必要です。根本原因が特定されると、この機器の特定の問題を解決するための是正処置を開始することが必要です。例えば、正しくない SOP が根本原因であると分かった場合、SOP を修正し、機器を再度適格性評価し、再適格性評価基準を合格した後で更新された SOP を同じタイプの他のすべての機器で使用する必要があります。

ラボ機器の適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
安定性試験室の再適格性評価を履行していません。	機器の適格性評価は、1 度のみ実行されるものではありません。FDA は定期的な再適格性評価を要求しています。試験および判定基準は、最初の適格性評価と同じであることが必要です。再適格性評価の頻度は機器に固有です。FDA 当局者は、通常、機器メーカーが最も経験を備えているため、機器メーカーに問い合わせることを推奨しています。ベストプラクティスは、正当化されドキュメント化されたリスク評価がより短期または長期のサイクルを示していない限り、 毎年クロマトグラフ機器を再度適格性評価 することです。
HPLC の性能の適格性評価において、サンプルエネルギー（光源の強さ）およびランプの使用時間がありません。	性能の適格性評価は、機器が日常的に問題なく動作することを保証する必要があります。検出や定量の下限値に直接影響を与える重要なパーツ（例えば、ランプ）の機能の解析などの測定をシステムに含めます。ランプの使用時間は重要な要素ですが、点灯中のランプエネルギーの測定はより意味があります。 クロマトグラフ機器の場合、適格性評価中に実行された作業と日常的な使用中での試験との関係が明確に理解されることが必要です。例えば、機器の性能のいくつかの面は測定器が使用されるごとに評価されますが、その他の面は適格性評価中に評価されます。
ラボでは、外部契約者による校正が完了し、確立された SOP「高速液体クロマトグラフィーのメンテナンスと稼動時適格性評価」に従って履行されたことを検証していません。この SOP では、稼動確認のために、電源投入、診断、真度、再現性と直線性の 4 種類の試験を要求しています。再現性と直線性の試験が履行されていません。	機器の適格性評価がサービスプロバイダに外部委託される前に、サービスプロバイダは作業を実行するために会社から承認される必要があります。通常、承認プロセスには、使用した手順が品質システムの中で適切な開発、検証、承認のライフサイクルプロセスに準拠したことを確認するための、サービスプロバイダによって守られる品質システムのハイレベルのレビューが含まれます。サービスプロバイダの承認プロセス中に、適格性評価作業と会社の要件との違いに取り組む必要があります。場合によっては、会社の手順が更新されたり、規制項目がある場合にはサービスプロバイダがラボの要件に適合するように適格性評価を設定することができます。あるいは、いかなる違いも文書化して正当化できます。

ラボ機器の適格性評価

警告書からの引用	ベストプラクティス
分析機器および試験機器の適切な適格性評価を履行していません。例えば、API を試験するために使用される残留溶媒試験メソッドでは、クロマトグラフ (GC) の初期オープン温度は 100 °C 以下です。会社の GC オープン温度の現行の適格性評価には、100 °C 以下の温度が含まれていません。	FDA は多くの場合、アプリケーション固有の機器の適格性評価の設定値を要求しています。ベストプラクティスは、適格性評価が実際のサンプル分析に使用される機器の設定をカバーすることです。また、これはユーザー固有の機器の設定値の調節において、サービスプロバイダの柔軟性を要求します。

重要な点

- 機器の適格性評価のマスター計画を開発します。この計画には、適格性評価の対象となるすべての機器と、機器の適格性評価の方法について記載します。
- 機器の適格性評価のフレームワークとしては、**USP の 1058 章**を使用します。
- 各機器の試験手順を定義するには、科学的に合理的な文献情報を使用します。
- 同じ種類の機器については、サプライヤに関係なく、同じ適格性評価手順と許容基準を使用します。
- 適格性評価の状態によって、機器をラベリングします。サンプル分析には、必ず適格性のある機器のみを使用します。
- 適格性評価試験の生データはすべて保存します。
- 機器の定期的なクリーニングとメンテナンスを行います。
- USP の校正や適格性評価の手法がある場合は、必ず最新バージョンを使用します。
- 校正の実行が失敗した根本原因を調査します。
- QC ラボが適格性評価作業を外部委託した場合でも、適格性評価の責任は QC ラボにあります。
- 適格性の定期的な再評価のスケジュールを作成して、これに従います。

ラボのコンピュータ システムの バリデーション

警告書からの引用	ベストプラクティス
目的の用途に適したコンピュータソフトウェアの十分なバリデーションを実施していません。	ソフトウェアとコンピュータシステムのバリデーションは、規制項目に準拠するための ライフサイクルアプローチ を採用することが必要です。仕様書要件に適合するバリデーションプラン、リスク評価、ベンダー評価、インストールおよび確認試験から開始します。変更管理、再バリデーション、レビューなどの手順を作成し実施してバリデーションされた状態でシステムを維持します。詳細については、アジレントの入門書「 分析機器の適格性評価およびシステムバリデーション 」の第 4 章および関連参考文献で学習できます。 ¹⁾ また、FDA のソフトウェアバリデーションの一般原則 (業界および FDA スタッフ向けの最終ガイダンス、2002) を参照してください。
ユーザー要求仕様書に記載している“システムがさまざまなアプリケーションを平行して同時に実行できること”を立証するための、 高負荷状態のコンピュータ が試験されていません。	ラボコンピュータシステムは、ユーザー要求仕様書 (URS) に準拠して日常的な/容易な条件下だけでなく高負荷条件下でも試験されることが必要です。例えば、コンピュータ化された質量分析システムがドキュメント管理システムを平行して実行することを URS が指定する場合、試験には両方のシステムを同時に実行することが含まれる必要があります。あるいは、URS がコンピュータ化された HPLC システムで最大 4 台の HPLC を制御できることを指定する場合、1 つの試験にはそのコンピュータシステムで制御される 4 台の HPLC が使用されたシナリオが含まれる必要があります。
以前は従業員教育として記録されていたデータベースソフト バリデーションのトレーニングが不十分です。試験手順ではバリデーションプロトコルを実施したことが示せませんでした。承認されたプロトコルで指定された 5 つ以上の試験が実行されなかったようです。	稼動時適格性評価の一環として、試験の目的、判定基準、試験のステップが含まれる試験プランを試験結果の予想される文書化とともに開発することが必要です。試験を実行する前に、試験プランが品質保証およびシニアバリデーションエンジニアによって承認されることが必要です。試験後、試験プロトコルは試験エンジニアによって署名され、QA は試験プランに従って試験プロトコルが実行されたことを署名し承認することによって検証して確認する必要があります。
すべての他のネットワークプログラムインタフェースを示す完全な図とテキスト記述が、メンテナンスされていないあるいはオリジナルの設計の仕様から更新されていません。	ネットワーククライアントサーバーラボデータシステムのような複雑なシステムの場合、サンプルやデータフローを説明するために使用できる理解しやすいシステム図が作成される必要があります。これらの図は規制されたドキュメントで、システムが変更される場合はバージョンが管理され更新されることが必要です。

ラボのコンピュータ システムの バリデーション

警告書からの引用	ベストプラクティス
会社がベンダーサイトで実行されるコンピュータシステムバリデーションのみに依存していました。ユーザーサイトでは試験は実行されていません。	バリデーションプランの一部として、リスク評価を基に、システムがユーザーサイトで確実に機能していることを示す試験プランを開発してください。少なくとも、ユーザーサイトで設定されたすべての機能が試験される必要があります。例えば、システム、監査証跡、ネットワーク構成の設定への制限付きおよび認定されたアクセスです。さらに、すべてのクリティカルな機能を実行するシステム試験を実行します。クロマトグラフィーデータシステムのクリティカルな機能には、機器コントロール、データ取り込み、ピーク積分などのデータプロセッシングステップ、レポート作成、アーカイブ、データの検索が含まれます。
会社の人間が一人も、サードパーティの試験結果をレビューしたり承認したりしていません。	QC ラボがソフトウェアおよびコンピュータシステムのバリデーションを 外注に出す 場合、QC ラボはバリデーションに依然として責任があります。したがって、ベストプラクティスは QC ラボがバリデーションレポートをレビューし承認することです。
製造過程および完成済みの製品の分析計算に使用されるコンピュータ化された スプレッドシートの適切なバリデーション手順 を持っていません。	スプレッドシートアプリケーションのバリデーションと使用に関する SOP を作成してください。手順は、スプレッドシートで作成された結果が正しいこと、任意の計算のために使用される式が文書化されていること、スプレッドシートが厳格な変更管理の下に置かれることを検証することが必要です。また、SOP は、ラボがデザインしたスプレッドシートのテンプレートをユーザーのみが使用することおよび使用されたそのスプレッドシートが結果出力の一部として文書化されることを保証することも必要です。
ハードウェアまたはソフトウェアの変更の後でシステムの適切な機能を担保するために必要な試験の程度を決定するための SOP がありません。	ソフトウェアおよびコンピュータシステムの変更管理のための SOP を作成してください。手順では、任意の変更の開始、承認、実施、バリデーション、文書化の方法を説明することが必要です。

ラボのコンピュータ システムの バリデーション

警告書からの引用	ベストプラクティス
システムで取り込まれたデータが、製品の純度と有効性を決定するために正確で信頼できるものであることを保証するためのソフトウェアプログラムの定期的な再バリデーションおよびソフトウェア変更時の SOP がありません。	ソフトウェア自体が長い期間に変化することがなくても、周辺のハードウェア機器やネットワークインタフェースが頻繁に変化します。このため、全体の操作についての再適格性評価またはシステムの定期的なレビューによって、設置された環境でソフトウェア機能が正常に動作していることが立証されることが必要です。
システムにはこれまでに、IQ、OQ、PQ のいずれも実行されていません。バリデーションレポートは過去に作成されていません。	バリデートされていないソフトウェアとコンピュータシステムは FDA 規制環境で使用されないことが必要です。使用している場合、システムを直ちに使用するのを止め、新しいシステムと同じ原則に従ってシステムを回顧的バリデーションすることが必要です。検討の一部としてバリデートされていないシステムによって生じた試験結果のシステムへの影響の評価が必要です。

重要な点

- FDA の規制環境で使用するソフトウェアおよびコンピュータシステムは、バリデーションする必要があります (21 CFR Part 11 Section 11.10a)。
- ソフトウェアおよびコンピュータシステムのバリデーションは、**ライフサイクルアプローチ**に従って、規制項目に準拠する必要があります。
- バリデーション計画の一部として、許容基準と試験に必要なすべてのステップが含まれる試験計画を開発します。クライアントサーバー・ネットワークのような**複雑なシステムの場合は、システム図**を用意します。
- ベンダーのサイトで開発および試験されるソフトウェアの場合は、引き続き、ユーザーのサイトでの機能試験が必要です。
- **Excel スプレッドシート**アプリケーションはバリデーションする必要があります。
- コンピュータのハードウェアとソフトウェアの変更は、管理する必要があります。
- ソフトウェアおよびコンピュータシステムには、定期的なレビューや再バリデーションが必要です。

サンプリングと サンプルハンドリング

警告書からの引用	ベストプラクティス
サンプリングメソッドが目的の用途を確実に満たし、サンプリングプランが有効な統計的原理に基づいて記述されるための手順の確立および維持ができていません。	サンプリングプランを開発してください。このプランには、サンプリングのメソッド、統計的原理を基に試験されるバッチごとのユニットの数、使用される機器、取られるサンプル量、代表的なサンプリングが保証される方法のドキュメント、サンプルの任意の必要とされる細分化の説明、使用されるサンプル容器のタイプと条件、サンプリングツールの洗浄および保管の説明書が含まれることが必要です。

サンプリングと サンプルハンドリング

警告書からの引用	ベストプラクティス
成分と医薬品容器の各ロットの出荷ごとに、検査または試験用の代表サンプルが採取されていません。	製品検査用に出荷ごとの代表サンプルを収集する SOP を作成してください。サンプリングされる容器の数と、各容器から採取される資材・試薬の量は、適切な基準に基づいていなければなりません。適切な基準としては、成分のばらつき、信頼度、求められる精度のレベル、および分析に必要な数量と予備サンプルに必要な数量に対する統計的な基準などがあります。
サンプルの完全性の特定の要素については SOP で対処していますが、サンプルの検査全体にわたってサンプルの完全性を維持するように明示的に要求する手順がありません。	使用される期間全体でサンプルの完全性を確保する手順を作成してください。それには、検査品目の運搬、受領、取り扱い、保護、保管、保持、廃棄のうちの一部または全部の手順が含まれます。
医薬品の予備サンプルが、医薬品に必要なすべての検査を実行するために必要となる 数量の 2 倍以上 の数量で構成されていません。	ベストプラクティスとして、必要なすべての検査を実行するために必要となる数量の 2.5 倍の数量から成る予備サンプルを用意することをお勧めします。
医薬品の代表サンプルのロットまたはバッチから取り出した予備サンプルに分解の兆候があるかどうかを調べる目視検査を、1 年に 1 回以上実施していません。	FDA GMP 21 CFR 211 では、その他の GMP 規制と同様に、予備サンプルで固体資材の沈殿、色の变化、または揮発性液体の蒸発による容積減少などの分解の兆候が見られるかどうかを、少なくとも 1 年に 1 回は目視で調べる必要があります。分解の兆候があるかどうかを調査し、検査および調査の結果を、医薬品に関するその他の安定性データと共に文書化してください。
医薬品の予備サンプルが、市販されている製品に使用されているものと同一の直接容器施栓系か、または基本的に同じ特性を持つ容器施栓系に保管されていません。	対応する製品バッチの有効期限から少なくとも 1 年経過するまでは予備サンプルを保存します。サンプルは、市販された医薬品の保管に使用されたものと同一の容器施栓系または基本的に同じ特性を持つ容器施栓系のいずれかで、市販された製品と正確に同じ条件のもとで保存する必要があります。

重要な点

- ・ サンプリングはサンプリング計画に従う必要があります。
- ・ サンプリング計画では、必ず代表的なサンプルを使用します。
- ・ 使用中はサンプルの整合性を保つようにします。
- ・ 予備サンプルのサンプルサイズは 2.5 倍にします。
- ・ 予備サンプルは、市販製品と同じ条件で保管します。
- ・ 予備サンプルは、毎年視認で検査します。

試験と試験結果の報告

警告書からの引用	ベストプラクティス
各有効成分の同定および効力を含め、医薬品の最終規格に十分に準拠していることを判断するために、発売の前に医薬品の各バッチに対してラボでの検査を実行しませんでした。	製品が規格に準拠しているかどうかを判断するために製品の各バッチを検査する必要があるという高レベルの記述を、コンプライアンスマスタープランに含めます。このような検査を実行するための手順を作成します。その手順では、受け入れ基準を設定し、使用された装置が適格性評価済みであることを分析者が確認し、検査方法が正当であることを確認します。
査察中に面談した QC オペレータは、分離ピークが「良好」になるまで積分が実行され、再実行されると述べていましたが、積分が実行される方法について説明できませんでした。	分離ピークをマニュアルで積分および再積分する方法について SOP を作成します。手順には、再積分が許可される場合と許可されない場合の例と、再積分の承認を受ける必要があるかどうかの例が含まれるようにしてください。それぞれの再積分ステップを、再積分の理由、再積分の方法、および再積分の結果と共に記録する必要があります。そのステップは、監査証跡で記録する必要があります。
クロマトグラフィーの生データに、最終分析結果を生成するために使用する解析メソッドが含まれていません。検査用に受け取ったサンプルの説明や識別情報、サンプルが採取された日付、サンプルを検査用に受け取った日付、および検査から得られたデータが、常にラボの記録に含まれているわけではありませんでした。	GMP で必要とされるすべての情報を用意してください。必要な情報には、クロマトグラフィー解析メソッドや、生データを最終結果に変換するために使用される計算、サンプリングと検査サンプルに関する情報が含まれます。必要なラボの記録の一覧を示す FDA 21 CFR 211.194 を参照し、それに従って SOP を作成します。検査結果のレビュー担当者が使用するチェックリストを SOP に含めるか、または SOP でそのチェックリストを参照する必要があります。 FDA は、工程日誌、バッチ記録、ラボの文書、およびその他のすべての文書内のすべての項目が、操作を実行した担当者によって署名されていることを前提とします。監督者の署名があっても、同じレベルの説明責任が果たされるわけではありません。 重要な記録は、それぞれ、その記録を生成した担当者が署名するようにしてください。例えば、分析検査の結果には、検査を実行した分析者の署名が必要です。

試験と試験結果の報告

警告書からの引用

元の記録が 2 人目の担当者によって適切にレビューされたことを示す、2 人目の担当者のイニシャルまたは署名が、書き込まれていない場合があります。

ベストプラクティス

重要な記録は 2 人目の担当者がレビューする必要があります。例えば、分析者が分析検査の結果に署名した後で、レビュー担当者もその結果をレビューしてから署名して承認する必要があります。FDA では、レビュー担当者の職務権限を規定していませんが、通常、レビュー担当者が独立した存在であることを推奨しています。そのため、QA に属する担当者の方が、ラボの監督者よりも独立していると見なされます。レビュー担当者の作業を SOP で定義する必要があります。作業がその性質上、専門的である場合 (例えば積分マークに基づいて適正な分離ピーク積分を評価する場合)、レビュー担当者は、ラボで勤務したバックグラウンドを持つ QA のスタッフでなければなりません。

重要な点

- 各製品のバッチを試験して、製品が規格に従っていることを判定します。
- マニュアル積分と再積分**は、文書化された手順に従う必要があります。
- 各サンプル分析に使用できる記録については、FDA 21 CFR 211.194 を確認してください。
- 試験結果は、分析者が署名する必要があります。
- 試験結果は、レビュー担当者 (できれば QC ラボの経験がある QA 担当者) が署名する必要があります。

規格外やトレンド異常の結果が出た場合の取り扱い

警告書からの引用

規格外 (OOS) の検査結果を反映したクロマトグラフによる検査データが、ラボの実験ノートに記録されていませんでした。代わりに、新しいサンプル前処理が、監督者の承認を受けることなく、同じクロマトグラフィーサイクルで開始されました。

特定の失敗や逸脱に関連していた可能性のあるその他のバッチにまで、調査の範囲が及んでいませんでした。

ベストプラクティス

OOS 結果が得られた場合、その結果は SOP に従って調査し、文書化する必要があります。この手順には、データの分析、問題の程度と原因の評価、是正措置の作業の割り当て、および結論を含めるようにしてください。手順の草案作成に備えて、FDA の資料「Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production」をお読みください。

OOS の調査を成功させるために、以下の 3 つのステップを実行します。(1) エラーの根本的な原因を特定します。(2) エラーを是正します。(3) OOS に関する調査の範囲を広げ、その問題が他のバッチでも発生する可能性があるかどうかを調べます。その可能性がある場合は、影響を受けている可能性のあるすべてのバッチにも是正措置を実施する必要があります。

規格外やトレンド異常の結果が出た場合の 取り扱い

警告書からの引用	ベストプラクティス
常に、異常な HPLC ピークはオートサンブラの汚染であると説明しており、それ以上調査することはありませんでした。	根本的な原因を特定し、問題を是正し、正常に是正されたことを確認するまで、異常な HPLC ピークなどの特殊な結果について調査してください。
貴社ではサンプルの結果の傾向分析を実施していませんでした。	トレンド異常 (OOT: Out Of Trend) の結果を処理するための SOP を作成します。サンプル実行の約 5 % を品質管理サンプルとして実行し、アラート限度と OOT 限度を含めた品質管理チャートを生成します。アラート限度を超える結果を生成する品質管理サンプルは、OOT 結果であり、調査の必要があります。
結果がアラート限度を超えており、問題が未修正のまま継続していることの現れである可能性があります。それに関わらず、問題の根本的原因と考えられる事項を特定するための調査が実施されませんでした。	傾向分析中にアラート限度が生成された場合、アラートの根本的な原因を調査して是正しなければ OOS 結果が発生します。それを回避するために、調査を開始する必要があります。
許容できる結果が得られるまでバッチサンプルが再検査されたことが、査察によって明らかになりました。	OOS 結果を処理するための SOP を作成します。手順の草案作成に備えて、FDA の資料「Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production」を理解してください。この資料には、OOS の状況になった後に失敗の調査を開始する必要があり、検査を停止する必要があることが明記されています。

重要な点

- FDA ガイドの「Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production」に従って、OOS の結果を調査する必要があります。
- 類似のバッチまで調査を拡大します。
- 異常な HPLC ピークなど、特殊な結果をすべて調査します。
- 是正措置によって傾向を分析し、OOS が発生しないようにします。

データの完全性と セキュリティ

警告書からの引用	ベストプラクティス
その企業では常に、分析法バリデーション担当者、ケミスト、およびラボの監督者を、HPLC データ取り込みシステム内の生データファイルを変更および削除できるシステム管理者として設定していました。	分析者と監督者が生データファイルやその他の重要な記録を変更したり削除したりすることができないように、管理者と技術コントロールを作成します。分析者と監督者が生データファイルやその他の重要な記録を変更および削除できないようにする管理者と技術コントロールを作成し、実装して、運用します。
クロマトグラフィーシステムの 監査証跡機能 が、査察の時点で無効になっていました。	監査証跡機能をオフに切り替えることができないソフトウェアか、システム管理者のみが監査証跡機能をオフにすることができるソフトウェアを使用してください。
その企業では、いくつかの機器を更新する必要がありました。主に、使用中の古い HPLC で、記録紙レコーダに相当するものをまだ使用していました。	ユーザーが 21 CFR Part 11 に準拠できるようにする機能を持つクロマトグラフィーデータシステムを選択し、購入し、インストールして、検証してください。

データの完全性とセキュリティ

警告書からの引用	ベストプラクティス
リリース試験および安定性試験の裏付けに使用されるデータが、適切に積分されたクロマトグラムから得られたかどうかを判断するための、過去のクロマトグラフィーデータの監査が、会社の回答に含まれていませんでした。	データの完全性 に関連する是正措置には、完全性の問題が過去のデータに影響を与えた可能性があるかどうか、およびどの程度の影響を与えたかについての評価が常に含まれていなければなりません。
その企業では、 バックアップデータ の劣化または欠損を防ぐことができませんでした。	データバックアップシステムを物理的に保護してください。あるいは、例えば電子セキュリティを通じてデータへのアクセスを制限してください。
監査証跡 が、担当者の識別情報を忠実に反映していません。個人が別の人のアカウントでシステムにログオンして、変更を加えることができました。その変更は、最初の個人に対する監査証跡に出現することになります。	個別のユーザーに固有のユーザーおよびパスワードの管理を通じてシステムおよびデータにアクセスできるように、手順と技術コントロールを作成します。すべてのユーザーに対して、新しいプロセスに関するトレーニングを実施します。監査証跡機能の記録で、特定のユーザーが加えた変更がそのユーザーの名前の下に報告されていることを確認してください。予防措置として、ラボ内のすべての規制対象システムに、同じプロセスとソフトウェア機能を実装してください。
その企業によるラボのデータのレビューには、承認されていない変更が加えられたかどうかを判断するための監査証跡やリビジョン履歴が含まれていません。	承認済みの変更と未承認の変更のリストを作成します。未承認の変更は厳重に禁止されていること、すべての変更は監査証跡によって記録されること、および QA が監査証跡の記録をレビューすることについて、QA がシステムのすべてのユーザーに周知させます。QA データレビューチェックリストに、「未承認の変更の監査証跡をレビューする」という項目を追加してください。
ラボ内のコンピュータが タイムアウト になりません。ある従業員がコンピュータからログオフするのを忘れてその場を離れた場合、他の人が容易にその従業員のアカウントでコンピュータにアクセスできます。	一定期間ユーザーによるシステムの操作がなかった場合に自動的にシステムがタイムアウトする SOP を作成して実装します。リスク評価に基づいて、指定された無操作期間の妥当性を示し、文書化します。リスクの高いシステムの場合は、無操作期間を短くする必要があります。リスク評価の基準には、患者さんの安全のためにシステムの記録がどれだけ重要であるか、およびシステムにアクセスできるユーザーの数などがあります。
プロジェクトとデータに対するアクセス、変更、修正、作成、および削除の権限に関するユーザーの役割と担当範囲を記述するための、データセキュリティプロトコルが規定されていません。	システムにアクセスしたりデータを作成または削除したりするためのユーザー権限を定義して実装する手順を作成します。ラボマネージャは品質保証と連携して、個別の担当者の役割と担当範囲に基づいて権限を定義する必要があります。
HPLC および UV/Vis 分光光度計に接続されたパソコン (PC) からデータをバックアップする手順がありません。	規制対象のデータを定期的にバックアップする一般的な手順を作成します。IT 部門は、検証済みの自動バックアッププログラムをセットアップし、ユーザーに対して使用方法 (作業用 PC で失われたデータを取り出す方法を含む) のトレーニングを実施する必要があります。予防措置として、他のすべての規制対象システムで同じ手順を実装します。

データの完全性とセキュリティ

警告書からの引用	ベストプラクティス
機器の制御、データの生成、計算の実行、および原材料や最終製品の検査から得られたデータの保管に使用されるラボのソフトウェアを検証したところ、 十分なセキュリティ を備えていることを実証できませんでした。	検査プロトコルを使用して、すべてのセキュリティ機能が正しく作動していることを確認するバリデーション手順を作成してください。例えば、システムおよびデータへのアクセス制限（すなわち権限を持つ個別のユーザーのみを許可）に関連する手順を確認する必要があります。
2013 年 9 月 18 日付けのワークシートで、「サンプル重量が誤って取得されました。」と報告されています。ただし、このロットの安定性データシートに対する訂正では、サンプルの重量測定を 2013 年 8 月 10 日に実行したことになります。	データの日付として以前の日付を記入したり、補足する文書を添付せずに結果を作り直したりすることを禁止して、分析者が常にデータを同時に記録するように、文書化の慣行のための SOP を作成して施行します。それに従って、すべての分析者と管理者に対してトレーニングを実施します。
その企業では、API の品質を保証するために実行した検査で得られた生データを完全な形で保持していませんでした。具体的には、米国市場で発売されたすべての API 製品の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）検査を裏付けるすべての生の電子データを削除していました。	HPLC 分析およびさらに複雑な手法については、元の電子ファイルを生データとして定義してください。査察中の生データのレビューを可能にするため、生の電子データファイルを、監査証跡およびアプリケーションソフトウェアと共に保存するように、手順と技術コントロールを作成します。適宜、分析者に対してトレーニングを実施します。予防措置として、すべての規制対象 HPLC および類似のシステムにこの手順を実装してください。

重要な点

- QC ラボで勤務する**担当者が生データを削除できないように**する管理規制および技術規制を作成します。
- 必ず**監査証跡機能**を実装して検証し、常にオンにしてください。
- 独立したレビュー担当者が監査証跡表をレビューするようにします。
- **データを毎日バックアップ**します。バックアップと検索の手順を検証します。
- 表示の無操作タイムアウトのための自動化プログラムを実装します。
- システムへのアクセスと、データの作成、変更、修正、または削除の権限を実装します。
- すべてのセキュリティ機能が正しく作動していることを確認します。
- 分析者が常にデータを同時に記録するようにします。
- 元の電子ファイルを HPLC 分析用の**生データとして定義**して保存します。

参考文献

1. Warning Letters Published by the FDA' s Office of Regulatory Affairs (ORA).
<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm250720.htm>
2. Warning Letters Supplied by the CDER Freedom of Electronic Information Office.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>
3. Inspectional Information Published by EMA.
<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do>
4. Agilent Technologies: Good Laboratory Practice and Current Good Manufacturing Practice, P/N 5988-6197EN, 2002.
<http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/59886197.pdf>
5. FDA Inspection Guide:Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories 1993.
6. FDA Compliance Guide:Drug Manufacturing Inspections Program 7356.002.2002。
7. Pharmaceutical Inspection Convention/Cooperation Scheme, Aide Memoire, Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories, 2007.
http://www.picscheme.org/pdf/14_pi-021-3-2-inspection-of-quality-control-laboratories.pdf
8. FDA Investigations Operations Manual, Version 2014.
<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>
9. Excerpts from over 300 GxP-Related FDA Warning Letters, with keyword search.
www.fdawarningletter.com
10. アジレント・テクノロジー: 「分析メソッドのバリデーション」、P/N 5990-5140JAJP, 2010。
<http://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1003394>
11. アジレント・テクノロジー: 「分析機器の適格性評価とシステムのバリデーション」、
P/N 5990-3288JAJP, 2009.
<http://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1003394>

詳細情報

www.agilent.com/chem/jp

カスタマコンタクトセンタ

0120-477-111

本資料記載の情報は予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2015

Printed in Japan July 31, 2015

5991-5456.JAJP



Agilent Technologies