

ゼロから踏み出す！ 統計的思考への入口

医薬品品質保証で理解しておきたい統計／確率

第6回

Step forward from zero! Entrance to statistical thinking
—Statistics / Probability you want to understand
with Pharmaceutical Quality Assurance— PART VI

株式会社ミノファーゲン製薬 顧問

脇坂盛雄

MORIO WAKISAKA

Minophagen Pharmaceutical Co., LTD. Advisor

1. 医薬品製造での官能検査

官能検査は医薬品製造所ではあまり重要視されていないのではないかと思います。官能検査は人の五感による検査であり、注射剤の異物検査では、特に人の管理が重要になります。ドリンク剤であれば、味／匂い／色が重要な品質特性になります。

測定機器はキャリブレーションが必須です。官能検査は人が測定機械の役割を担っています。では、人のキャリブレーションとは何でしょうか？ その人の提供する検査結果が信頼できるかを管理することになります。

人の五感を活用する方法なので以下の点が必須になります。

- 1) 検査員の教育訓練と認定
- 2) 標準見本／限度見本の設定と判定基準の明確化
- 3) 検査環境の整備
- 4) 検査方法の標準化

私は入社2年目に注射剤の異物（不溶性異物と不溶性微粒子）の試験方法設定を担当しました。日本薬局方製剤総則の注射剤に異物試験が設定されたので、その試験方法で製造所の注射剤の試験ができるかを検討しました。

不溶性微粒子試験は顕微鏡法で注射剤をフィルターにろ過して、フィルター上の異物を顕微鏡で観察する方法でした。この方法は試験中に異物汚染させなければ、ほとんど人による差はありませんでした。一方、不溶性異物試験は、人が見て異物があるかないかを見る試験方法で、判定はたやすく／明らかに認める異物がないかを人が判断します。そのため、人によるバラツキが大きくなります。

この異物試験方法を見て、

- 1) 人のバラツキはどう管理するか？
- 2) 観察時間はどうするか？
- 3) 観察環境はどうするか？
- 4) 観察方法はどうするか？

が何も明確になっていないことに気がきました。2)～4)は最適な条件や方法を見出して標準化できますが、人のバラツキはどう管理するのだろうか？と思いました。

人による検査＝官能検査と思い、手に入る官能検査の本を読み漁りました。

当時の本；

- ・「官能検査入門」佐藤信 著
- ・「工場技術者のための官能検査入門」野呂影勇 著
- ・「官能検査ハンドブック」日科技連官能検査委員会 編

新しいことを始めるにはやはり知識を持つことが重要だと思います。職場には官能検査のことを知っている人がいなかったため本から学ぶことにしました。

たまたま、2日間の官能検査に関する研究発表のセミナーがあったので、上司にお願いして参加させてもらいました。それらにより官能検査で注意すべき点を学ぶことができました。そのときの知識と経験はその後の品質保証業務でとても役立ちました。以下の事例もその1つです。

2. 匂いの苦情で官能検査が力を発揮

クリーム製品の匂いがおかしいとの苦情が1件ありました。そこで、苦情品を製造所に送付して評価してもらいました。評価結果は、保存サンプルも問題ない、苦情品も通常の匂いで問題がないとの報告でした。

匂いの苦情は数件／年間ありました。クリームのため、何度も使っていると他の匂いを付けてしまうことがあったため、今回もそのようなものかと思いました。

ところが、数日後にまた匂いの苦情(2件目)がきました。再度、製造所で調査したところ、同じく問題ないとの回答でした。

おかしい？ と疑問を抱きました。それは確率の視点からでした。年間数件の苦情が1週間以内に2件もあることは、何か問題が起きている可能性が高い確率になります。もちろん年間数件ある苦情ですが、偶然1週間以内にくることもありえます。

また数日後に苦情がきました。この時点で、これは何か問題が起きていると思いました。製造所の匂いの官能検査員の結果がおかしいのではないかと疑いました。そして、組織メンバーに「官能検査ハンドブック」(必須の本と思い購入していました)を渡し、官能検査員を評価する試験方法を考えるように指示しました。一方、製造所からきた3回目の匂い苦情の回答は同様に問題なしとの報告でした。

組織メンバーが官能検査員の評価方法を作ってくれました。とても適切な方法だったので、それでもって製造所の匂いの官能検査員の評価を行ったところ、これまで「問題なし」と評価した検査員は「問題あり」だったのです。微妙な匂いの違いを検出できませんでした。その微妙な匂いの違いを検出できる検査員で官能検査手法により評価したところ、匂いの苦情がきたロットは保存サ

ンプルも同じ匂いの問題を抱えていました。とても微妙なわずかな違いだったのです。苦情を出された方は愛用者であり、かつ微妙な違いがわかる優れた官能検査員だったのです。

保存サンプルをその違いがわかる官能検査員で評価したところ、あるロットからだったため、原料ロット、資材ロット、製造方法の変更／逸脱を調査した結果、クリームの上に乗せるパーチメント紙とキャップに糊付けしている糊に問題がありました。その糊の使用期限の管理をしていなかったために、糊が劣化して匂いを出していたことがわかったのです。残念ながら糊のロット管理ならびに製造記録に糊のロットを記載していませんでした。

クリームは季節商品のために、物流に数十ロットがありました。出荷してよいかどうかの判断が求められます。物流より、すべてのロットから1カートン取り寄せ、微妙な違いがわかる官能検査員だけで官能検査の評価を行ったところ、不幸中の幸いで在庫としている数十ロットは匂いに問題がありませんでしたので、その評価結果に基づいて出荷しました。出荷したロットの匂いの苦情は0件でした。まさに、官能検査員の認定を確実に行ったこと、そして評価方法も官能検査の統計手法を活用したことにより、適切に原因分析／評価を早期に実施できた例です。官能検査の知識を持っていたからできたことだと思います。

【官能検査員を評価するのに用いた官能検査の3点識別法】

2つの試料を識別するために、どちらか一方を2個、他方を1個、合計3個を検査員に提示して、異なる1個を当てさせる方法です。

組み合わせの作り方には、次の2つの方法があります。

(1) (A ・ A ・ B)

3つのなかから同じものを2つ選ぶ

(2) (A ・ B ・ B)

3つのなかから同じものを2つ選ぶ

これをn=5~7個のセットを作って行います。

AとBを苦情のあったロットと、苦情のなかったロットで行いました。

そうすると“違いあり”と統計的にいえる官能検査員が見つかりました。

一方、苦情品の匂いの違いを検出できなかった官能検査

員は、このテストで匂いの違うものを検出できませんでした。

製品AとB(事実)	官能検査員	
	能力がある	能力がない
匂いが同じ	I 差が出ない	II 差が出ない
匂いが異なる	III 差が出る	IV 差が出ない

製造所の判断はIVだったために、問題があっても差を検出できなかったのです。βの誤りだったのです。

- 1回目当り 確率 1/2 (0.5)
- 2回目当り 確率 (1/2)²(0.25)
- 3回目当り 確率 (1/2)³(0.125)
- 4回目当り 確率 (1/2)⁴(0.063)
- 5回目当り 確率 (1/2)⁵(0.031)⇒ 3.1%
- 6回目当り 確率 (1/2)⁶(0.016)⇒ 1.6%
- 7回目当り 確率 (1/2)⁷(0.008)⇒ 0.8%

5回連続で偶然正解する確率は3.1%です。それはその検査員が検出する能力がなくても検出できる誤り(αの誤り)になります。つまり、αの誤りが3.1%のリスクがあるが、その試験に合格した官能検査員を複数で評価することにしました。

匂いの苦情品が数ロットあった場合、(ロット内が同じとの前提で)ロット間で匂いの強さに差があるかを検出する方法としては以下の方法があります。

【順位検定】

該当ロットが5ロットあった場合、匂いを識別できる官能検査員にそれぞれのロットのサンプルを匂いの強い順に並べる。匂いに差がなければ順位はバラツキます。

ロット	官能検査員(または回数)*表内は匂いの強い順番						合計点 /6人
	1	2	3	4	5	6(人目)	
A	1	3	2	2	1	2	11
B	2	1	1	1	2	1	8
C	5	2	4	4	3	5	23
D	4	4	3	3	4	3	21
E	3	5	5	5	5	4	27

1位にくる確率は1/5になります。

(1+2+3+4+5)×6人=90 90/(5ロット×6人)=3

3点を中心値と見なして、そこからどれだけ離れてい

るかをみます。離れている数値が大きいほど違いがある確率が高くなります。色の強さを簡易に見る場合にも使うことができます。

3. 官能検査結果を高めるために

注射剤の不溶性異物試験(目で見て異物の有無を確認する)で実際の例で紹介します。

実際の不良品(異物あり)で異物サイズ(長径)を測定したサンプル(異物は1個だけ)で検出率を求めました。

訓練を受けた検査者で、1分をかけて観察した場合、50μm(長径)の異物だと、検出率は約50%
80μm(長径)の異物だと、検出率は約80%
100μm(長径)の異物だと、検出率は約100%程度でした。

よって、目視では多くの人は50μm以下の異物の検出ができないと思われます。海外では見える異物の大きさは100μm以上と文献で報告されています。この差が、海外で注射剤を製造している場合に、大きな品質問題になります。すなわち、海外で注射剤の異物が見つからなかったロットが、日本では医療現場から異物苦情になってくるのです。一般的に「日本の外観や異物の基準が厳しすぎる、そこまでやらなくてもよい。そんな苦情を出すのは日本だけで、日本がクレージーだ」と海外でよくいわれました。そのとき以下のように返答していました。

「そのとおり、クレージーだと思う。しかし、実際に苦情になるので、それに対応する必要がある。異物を減らすノウハウを持っているので、そのノウハウを伝授しながら一緒に改善したい。改善するとそのノウハウを手に入れ、日本製品の受託を受けることもできる」と工場長、製剤部長、QC/QA長を説得しました。理解してくれれば改善が進みます。

海外の官能検査員の異物を検出できる感覚が違うことを認識する必要があります。認定されていない官能検査員の結果は信頼できません。またその認定基準を確認しないと、その官能検査員の出した結果を正しい結果と評価すると間違った結果を招くリスクがあります。

【実際の例】

プエルトリコ(粉末充填)の製造所に注射剤の異物低減のための指導を行いました。日本の要求レベルを理解してもらえませんでした。無菌粉末充填の注射剤に繊維を含め多くの異物が認められました。

製造所を訪問し、現場を確認したところ、製造所側はラインに対して十分な洗浄を行っていると主張しました。そこで、ラインの洗浄後、再度ラインに洗浄水(異物のないフィルターを通して水)を流し、そのリンス液を確認しました。

目視したところ、50~80 μ mの異物が多数見つかったためそれを現地の官能検査員に見てもらいましたが、現地の人には見えませんでした。

そこで、次回訪問したときは、バイアル観察機(下から数万Luxの光を当て、バイアル瓶を回転させて気泡を消して、異物に光が当たった散乱を見る装置)をエアードで送付して、再度先ほどのリンス水を見てもらいました。現地の人も田舎の夏の夜空のようにキラキラ光る多くの異物を簡単に見ることができました。それから、こちらをお願いする異物削減と一緒に取り組んでくれました。

海外だけでなく、同じ会社内でも官能検査員の認定をしっかりとしておく必要があります。治験薬の注射剤の異物検査による不良率が10%だった例があります。この例では官能検査員の認定をしていなかったために十分異物を検出できていませんでした。製造所の認定されている官能検査員で後日行ったところ、50%の不良率でした。このように人が行っている検査は正しくない情報を与えるリスクがあることを理解しておく必要があります。

【回収の例：回収理由 2015年3月27日(PMDAのHPより)】

当該製品は海外の委託製造所にて製造しておりますが、米国FDAの査察を受けた結果、製造工程の管理に問題があると判断されました。そのため、海外製造所において保管されている参考品の異物試験を実施したところ、一部のロットから繊維状の異物が認められました。出荷済み製品の品質に影響のないことを現時点で保証できないと判断しましたことから、これまでに出荷した全ロットを自主回収することといたしました。

⇒1) 海外当局の査察に伴う製品回収

2) 参考品に繊維異物が見つかったための製品回収

異物は経年で析出したのではなく、見逃しだったと思います。再度製品を念入りに見ると見逃した異物を見つけてしまう可能性があります。海外の異物の官能検査員は異物が見えていないので、海外で注射剤の異物の参考品を保存してそれを観察することはリスクがあります。

日本でも保存品、参考品を残す場合は異物のない製品をとっておく必要があります。すなわち、製造での良品を再度よく見て、異物の見逃しが無い製品を保管しておく必要があります。

【訓練用／認定用のサンプルの作成】

- ・ アンプルに大きさがわかっている異物が1個入っている不良品を用意する。
- ・ 異物の種類：白ゴミ、有色ゴミ、ガラス、金属、繊維など
- ・ 異物のサイズは30~200 μ m、繊維は100~500 μ m(測定は実体顕微鏡で非破壊の状態の外から測定する)
- ・ 異物のまったく入っていない良品も用意する。
- ・ 良品10本、不良品40本の計50本に通し番号を付ける。
- ・ リストに1~50番を付番したアンプルにどんな異物があるかを記載しておく。

訓練時は、そのリストを見ながら異物が見えるか、異物はどのような動きをするかを観察して練習を積み重ねます。

認定時は、認定する側で番号をランダムにして、どのアンプルにどのような異物が入っているか、入っていないかはわからないようにします。被試験者には、「異物が入っているかもしれないし、入っていないかもしれません。このSOPに従って、1アンプル／1分で異物の有無を確認してください。異物の種類も記載してください」と記載した指示書により50本のアンプルを50分で観察してもらいます。

評価は α と β の誤りの両面から検査者を認定します。認定用のサンプルを用いて2回確認します。人の五感(目)を使う方法であり、個人差が大きいことを実感しました。

Aさん：30 μ mの異物を見つけ、かつ異物のないものを100%異物なしと2回とも正しく判断されました(α の誤り0%、 β の誤り0%)。

Bさん：異物のないものを50%異物ありと判断し、50~80 μ mの異物のサンプルを50%異物ありと判断されました(α の誤り50%、 β の誤り50%)。

このお二人は両極端の方で、両者とも品質管理部の注射剤異物検査員でした。Bさんはまったく異物を検出できていませんでした。

第1種の過誤(α の誤り：あわてものの誤り=良品を不良品と判断)、第2種の過誤(β の誤り：ほんやりものの誤り=不良品を良品と判断)。判定基準は両方の規定を設けます。例えば、 $\alpha \leq 5\%$ $\beta \leq 10\%$ (異物のサン

プルにより値は変更して設定する)とします。

4. 製薬企業は味、匂いには鈍感？

ドリンク剤を販売することになりました。それまで医薬品の安定性評価では含量が変化していないか、不純物が増えていないか、溶出は低下していないかなど、その薬の安全性と有効性を確保するための品質面が重視されており、外観は、苦情がくるような外観変化がないかどうかでした。ドリンク剤は有効成分が確保されていても、味が変わった、色が変わった、香りが変わったなどがあると品質が確保されているといえません。かつ苦情になります。そのような大切な官能面(味／香り／色)の研究開発部門からの加速試験結果がたった1行で、「変化はなかった」でした。これでは、

・ 官能検査員は大丈夫？

・ 方法は大丈夫？

などの疑問があります。そこで研究開発部門に対し、「報告は1行ではなく、せめて1ページに詳細な報告(何人で、どのような方法で、など)をしてほしい」と指示しました。かつ自分で加速試験のサンプルを自ら官能検査(担当者にランダムサイズしてもらい)を行って確認しました。そして本当に「変化はなかった」のかを自分でも確認しました。そうすると、わずかな変化があるのに、報告は「変化はなかった」になっていました。この変化がわからない官能検査員が行っていることが問題です。「わずかな変化があった。しかし、問題となる変化ではなかった」と報告してほしいと指示しました。

兼用ラインやラインがとなり同士だと、洗浄の影響やとなりのラインからの移り香も考慮しなければなりません。香りは微妙なので、理化学試験では問題なくても、製品品質として問題になります。製品切り替え後の最初の製品の味・香りがきちんと評価される仕組みになっているか、となりのラインの影響を確認できる仕組みになっているかなど、官能検査が重要な役割を果たします。味・香りが重要な品質特性であるドリンク剤を製造している製造所、製造販売会社のQAの方は、ぜひ官能検査についての基礎的な知識を持たれると良いと思います。

5. 官能検査と代用特性(錠剤の変色事例)

匂いや色は代用特性を装置である程度数値化できるようになってきています。白色の裸錠が変色したとの苦情

がたびたび寄せられました。単独で見るとそれは性状の項に記載されている白色なのですが、新鮮なロットと比較すると少し経年した(数カ月経過)ロットは白さが乏しく変色したように見えて苦情がきていました。古い(少し経年した)ロットと新しい(製造してすぐ)ロットを同時に使う場合はどうしても比較してしまうので、古いロットは変色したように見えました。

この錠剤の過去の苦情品を色差計で測定しました。そうすると、色差計での測定値の値がいくらかいになると苦情がくるかがわかりました。1.5以上になると苦情が出る場合があり、2.0以上だと苦情になることがわかりました。このように数値化できることによって、品質管理が行いやすくなります。安定性試験での微妙な外観変化も数値化することで、1.5以上だと要注意(錠剤の種類によっても異なる)の目安になります。

固形剤は開封後(アルミピローから取り出す、PTPを箱から取り出すなど)と無包装状態(PTPから取り出し一包化するなど)の温湿度と光の影響を確認します。そのような場合の外観の目安としても、判断基準の参考値として活用できます。

人が行う官能検査の医薬品製造での注意点をご理解いただけたでしょうか。その官能検査も統計・確率を考えて活用します。今は本を読まなくても、ネット上に官能検査に関する情報があります。ぜひ、活用されることを推奨します。