

# サンプリングを最小限にする 試験検査室管理の工夫

脇坂 盛雄 (株) ミノファージェン製薬

〒

住所

Tel :

Fax :

E-mail :

## 1 はじめに

7月1日に日本のPIC/S加盟が認められました。

PIC/S-GMPと日本のGMP省令のギャップについては既に日本の省令等に対応がなされています。PIC/S-GMPガイドラインに全梱包から同一性確認が明記されていることからサンプリング数の増加が懸念されています。また、含量などの試験においても、統計的な観点からのサンプリングによる試験が海外の要求として求められています。

そのため、サンプリング数が限りなく多くなり、その時間と費用が問題となっています。いかに本来の目的を達成し、効率よく運用するかが企業の判断になりますが、薬事法の国民の健康を願う主旨の下、一つの考え方を紹介します。

## 2 PIC/S-GMP ガイドラインの位置づけ

「PIC/S-GMP ガイドラインについては法的拘束力のない参考もしくは推奨例として位置づけるもので、GMP省令を踏まえ、製造業者等の対応において許容できないリスクがあると判断された場合は、必要な指導にあたりPIC/SのGMPガイドラインにある手法を求める場合もあることから、品質確保の観点から、PIC/SのGMPガイドラインを踏まえ、製造業者の自らの手法においても同等以上の品質が確保される根拠の妥当性について十分に確認しておく必要がある」と説明されている。この同等以上が曲者で、根拠の妥当性を行うなら、PIC/S-GMPガイドラインに準じて行う方が負担が少なく、GMP適

合性調査時の説明もしやすいとの製造所側の判断になることもあるであろう。

## 3 全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

PIC/S-GMP ガイドラインのAnnex8に下記の記述がある。

「出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。」

この記載が全梱包からの確認試験実施に繋がっている。

多くの製造所は確認試験を含め受け入れ試験を $n = 1$ でサンプリングして行っている。同一性は確認試験だけでなく他の試験項目も含めての対応である。確認試験以外の試験については全梱包ではなく統計的な根拠に基づいたサンプリング数による試験が求められるのではないだろうか。従来 $\sqrt{n} + 1$ で欧米向け製品の原料の受け入れ試験などでは行われていたが、統計的な根拠がないことから、統計的な根拠に基づいた方法が求められている。統計(Mil-STD105E  $\Rightarrow$  ANSI ASQ 1.4 : 2003)は日本ではJIS Z 9015として登録されている。

## 4 製造所の実施状況とPIC/S GMP ガイドライン対応方針

日本も7月にPIC/S加盟したことにより各社では、全梱包からの確認試験を実施することを検討中あるいは既に開始しているところなど取り組み状況が異なってい

と思われる。

日本ではガイドラインの運用の文言通り、要求されているものではないが、“製造業者等の対応において許容できないリスクがあると判断された場合は、必要な指導にあたり PIC/S の GMP ガイドラインにある手法を求める場合もある”と当局の査察官の判断に委ねられている。また、今後の GMP 適合性調査においても、PIC/S GMP の対応状況を確認されるものと思われる。

現段階では、PIC/S GMP ガイドラインを今後どのように GMP に盛り込んで行くかが重要になって来る。未実施のところは、どうするかの方針を立て、計画に落とし込んで行く青写真が今求められており、GMP を監査する立場の行政もこの青写真に関心があると思う。また、これからは業界団体が研修会などで先駆的な事例発表などが増えてくるものと思われるので、それらを参考にしながら進めて行くのもよい。

---

## 5 全梱包の同一性の確認

---

海外ではカウンターフェイトドラッグの問題も同一性確認を行う背景にもなっている。そのため流通段階の品質保証である GDP を欧州では強化している。よって、同一性確認においては下記の点からの総合的な評価が重要になる。その一つが全梱包に確認試験でもある。

### 1. 相手先製造所の品質保証体制の確認

- ・異種品混入のリスク防止

異種品混入はなくなる課題であり中国において発生した、意図的に試験に合格する違う物質を混入させたヘパリンの問題や、表示を偽造したグリセリンの問題などもある。直近の食品の例だが、マクドナルド／ファミリーマートの中国の鶏肉の問題は医薬品業界においても十分考慮すべき課題である。マクドナルドも査察を行っていたが通常の査察で見抜くことはできなかった。ヘパリンのケースでは FDA は現地に事務所を設置し、抜き打ちで査察できるようにした。さらに、異種品を検出できる試験方法に変更した。

- ・封緘／ラベル／数量などの管理

輸送中の偽造を見つけるために、手が加えられない

包装、手が加わったらそれがわかる包装にすることが偽造への防御機能を高めることになる。ホログラムはその選択肢の一つである。また、出荷時の情報を製品とは別に提供することは途中の改ざん防止に効果がある。

### 2. 流通段階の保証

- ・流通業者の管理

流通業者がさらに別の流通業者に委託する場合もあることから、委託先の流通業者も含めての管理が必要になる。

- ・輸送中の一時保管場所での管理

保管場所が輸送中の一時保管なのか、それとも倉庫としての保管なのかも把握しておく。倉庫であれば申請書への記載事項になる。

- ・輸送全体の品質保証

温度に影響を受けるものは温度管理がより一層重要になる。部分的に温度管理に逸脱が生じると一部のサンプルでの試験では品質の状況を把握することはできない。

### 3. 受け入れ時の保証

- ・全梱包の確認と含量試験など

製造所で行うことは、どうしてもこの全梱包の確認試験に目が行ってしまいが、これまで述べて来たことについても取り決め事項の中に盛り込み品質保証として管理して行くことが、PIC/S GMP のガイドラインの主旨に繋がる。また欧州の GDP の対応、いずれ日本でも求められる対応を行うことにもなる。

---

## 6 均質性の確認

---

### 1. 原料／製剤の均質性評価

均質性データのバリデーションの評価が必要であり、相手先から入手するか、得られない場合は自ら確認する。

### 2. 受け入れ時のロット毎の均質性の確認

サンプリング 1 梱包を少なくとも複数にしていくことが必要になる。欧米輸出用製剤の受け入れ試験時のサンプリングに採用されていた  $\sqrt{n} + 1$  は統計的

な根拠に基づいて (Mil-STD105E ⇒ ANSI ASQ 1.4 : 2003) n 数を決めて行く。これまで述べた評価結果並びに初回のロットなのかなどから、初めはきつい検査基準で行い、問題がない、あるいは他の評価が高くなったなどの情報からなみ検査基準、ゆるい検査基準へと変更する。

### 3. 縮分による均質性の確認

確認試験などでサンプリングしたものを縮分することで、試験の n 数を減らすこともできる。仮に 2 か所のサンプルを混合してそれを試験すると、一方に含量として 6% の低下があれば、試験結果は 3% の低下として表れる。OOT (Out of Trend) の管理幅を規格の幅より狭くすることにより、問題があった場合にも n 数を減らしても検出することができる。

## 7 確認試験の簡便法

近赤外分光法は日本薬局方 (JP) に収録されており、ラマン分光法は米国薬局方 (USP) 及びヨーロッパ薬局方 (EP) に収録されている。ラマン分光は非破壊で確認ができることから、海外の製薬大手企業のほぼ全てが受入原材料の識別にラマン分光法を採用している。

ラマン分光；(散乱光；官能基毎に異なることより定性試験等)

ラマン分光法では可視または近赤外レーザー光が使われており、試料にある波長の光を照射したときに試料で散乱される光を測定している。

長所；

- ・短時間 (数秒) で測定が可能
- ・開封せずにプラスチックやポリ袋、ガラス容器の上からでも測定可能
- ・ハンディタイプ
- ・溶液でも測定可能

短所；

- ・ラマン散光が弱い試料
- ・蛍光の影響が強い試料
- ・可視または近赤外レーザー光で分解または燃焼する資料

ラマン分光が使用できないものは近赤外での測定などにより確認試験を行える場合もあるが、お互い一長一短があり原料により選択する。

## 8 種々の問題点への対応案

### 1. ラマン分光においてはアルミ袋では非破壊検査ができない

#### 1) 計量時の確認

アルミ袋に入っているものは吸湿性のものである。サンプリングでアルミ袋を解封し、サンプリング後に再度シールをするが、サンプリング中の吸湿の影響、シールの不完全が品質リスクを高める。全梱包確認試験をすることが目的ではなく、その梱包が表示通りのものでかつ品質が適合しているかを確認することが目的である。よって、これまで述べた対策のレベルを高めることにより受け入時の全梱包の解封によるサンプリングを行わないことも選択肢である。

さらに確認レベルを高める方法として、計量時に新しい梱包を解袋して行う時に、ラマン分光あるいは近赤外で確認することもあってもよいと考える。GM の基本思想は適合を確認する前に先の工程にすすめることを禁じている。それは先に進めてから後で問題がわかると、人は判断において何とか救おうとの気持ちが入ってしまい正しく判断できないためである。

計量時に問題があれば逸脱の調査をすることで全梱包の同一性を確認する目的は達成できるものと考えられる。

#### 2) 添付サンプルによる確認

添付サンプルが許される場合は限られている。吸湿性が高い場合は十分考慮される方法と考える。ただ、添付サンプルが正しいかどうかの受け入れ側での評価が必要である。かつ相手側において添付サンプル作成の手順書、その記録など、添付サンプルがその梱包と同じものであるとの管理が求められる。その管理方法について査察等において評価しておくことが必須である。

---

## 9 まとめ（製造所の実際の方法案）；

---

1. ラマン分光で確認ができるものは、全梱包確認を行う。
2. ラマン分光で確認できないものは、近赤外などで行う。
3. アルミ袋などサンプリング時の解封により品質へのリスクが高まるものについては、総合的な評価と計量時での確認などにより行う。
4. 均質性のサンプリングの n 数はベンダー査察の結果、原料の受け入れ試験の実績、ベンダーの製造サイトの状況（工場によっては一品目しか製造しておらず、コンタミの心配がいない場合もある）に応じて統計に準じ行い、相手先と受け入れ側の評価により削減する。
5. 総合的な評価により、サンプリング数を減らす。なお、サンプリング数は一時的に増えることから、効率のよりサンプリング方法も検討課題になる。自動倉庫に隣接したサンプリング室（該当ロット / ドラムを自動呼出し）設置やサンプリング室の工夫などが合わせて求められる。

---

## 10 追加；製造時のサンプルの保管

---

### 1) 検体

ラベルにはサンプリング日、品名、ロット No. サンプリング者名を記載する。コンタミが起きないように起き場所を定め、使用後は必ずそこに戻す。

### 2) 参考品

試験の 2 倍量を保管する。大入り包装の場合は、品質に影響しない包装単位で必要量を保管する。

### 3) 保存品

市場にある製品との同一性を確認するためのサンプルで、最終製品のロットから採取したものであること。参考品／保存品は両方を満足する量を確保することで手順書にその旨明記しておけば、分けてサンプリングする必要はない。