

製造（医薬品管理）

1 医薬品の評価

医薬品の原料・資材・製品を試験して規格に適合しているかを確認することは、重要な品質保証の一つである。図1に固形剤の受入から医薬品の出荷の流れを示したが、その中で原料・資材は根拠データ等があれば試験の省略は認められているが、製品の出荷試験の省略は認められていない。

評価はサンプリングから始まるが、このサンプリングを軽視している製造所があるのではないだろうか？ Good Manufacturing Practice (GMP) に従って、医薬品製造では造る人（部門）と評価（試験）する人（部門）は別にしていく。つまり、造る部門とは独立した部門が評価を行い、造った人が自分で評価することを禁じている。サンプリングは評価の重要な一部であり、現場の人ではどうしても良いものをサンプリングしてしまう。偏ったサンプルをいくら正確に試験しても、その結果はロットを代表していない。

2 GMP 省令と Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) GMP ガイドライン

医薬品のサンプリングは、GMP 省令、通知、事例集、PIC/S GMP ガイドラインなどが関係しているため、まずはそれを理解することが必要である。

2-1 厚生労働省施行通知（薬食監麻発 0830 第 1 号 平成 25 年 8 月 30 日）¹⁾

この通知では以下のとおり、医薬品を造る部門と独立した品質部門がサンプリングすることを定めている。

“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の取扱いについて”

・GMP 省令第 11 条（品質管理）

(2) 第 1 項第 1 号でいう検体の採取は、原則として品質部門の者が行うものであること。”

2-2 GMP 事例集（2013 年版）²⁾

以下では無菌的に行うなどの品質部門でサンプリングできない事例を挙げているが、これ以外の事例でも要所ごとに“など”と表記しているため、それを拡大解釈した運用に繋がっている。造る人と評価する人を分けることが GMP の基本であり、評価はサンプリング計画から始まっているといっても過言ではない。

“[問] GMP11-40（検体の採取）医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 1 号の検体の採取は製造部門の者が行ってよいか。

[答] 検体の採取は、品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合等、合理的な理由がある場合には、品質部門は、その責任において、その承認した適切な方法（GMP8-16 を参照）により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指

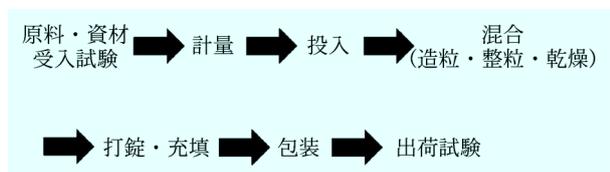


図 1 固形剤の受入から出荷までの製造の流れ

定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。”

2-3 PIC/S GMP ガイドライン³⁾

品質システム及び GMP 基準の世界的な調整を行っている PIC/S による GMP ガイドラインにおいても、以下のとおり品質管理が製造から独立していることは品質管理の業務に必須であること、そしてサンプリングが重要であることを述べている。

“第 6 章 品質管理 原則

品質管理は、サンプリング、規格及び試験、ならびに必要に関連する試験が実施され、原料又は製品の品質が満足できると判断されるまでは原料が使用のため出庫許可されず、また製品が販売又は供給のため出荷許可されないことを保証する、組織、文書化及び出荷許可手順について取り扱う。…中略。品質管理が製造から独立していることは品質管理の満足すべき業務に必須であると考えられる。

・PIC/S GMP ガイドライン アネックス 8
原料及び包材のサンプリング

サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。”

3 サンプリング時に考えるべきこと

3-1 ロットの代表性

サンプルがロットを代表していないと、ロットが問題かどうかの評価ができない。サンプリングを $n=1$ で行う場合は、前提としてロットのどこからサンプリングしても均質であることが条件である。その根拠なしに $n=1$ でサンプリングを実施している製造所は、形式的に試験をしているだけで、ロットの評価になっていない。

3-2 製造方法

医療用の糖衣錠では、糖衣工程の影響を受ける溶出試験が製造販売承認書に規定されている。この糖衣錠の製造では、1 台の打錠機で打錠していたとしても、糖衣工程を複数の自動糖衣機で行っていた場合、その検査はロット全体で行う必要がある。具体的に述べると、含量の検査は $n=1$ で良いが、溶出試験を $n=1$ で行うと複数ある自動糖衣機の中の 1 台の結果しか評価していないことになる。たとえ事前に全部の自動糖衣機のバリデーションを行っていたとしても、予期せぬばらつきが発生する可能性があるため、糖衣機ごとにサンプリングして溶出試験を実施する必要がある。問題がある自動糖衣機で製造された糖衣錠がサンプリングされず、その後の安定性モニタリングの溶出試験で規格外となった場合、製品回収の事態になり得る。

3-3 ロットの均質性

粒子の大きいものと小さいもので含量に差がある場合、混合が難しくなりばらつきが大きくなる可能性があるため、均質性を把握するためには粒度別含量を調査しておくのが良い。粒度別含量に大きな差がある場合、混合性、サンプリング方法、サンプリング量、粉碎方法、秤取量などを十分考慮しなければならない。一方、粒度の大きさが含量に影響していない場合、含量に関して混合性の影響をそれほど気にしなくても良い。

3・4 不均一化の特殊な作業有無

流動層造粒などでは、壁に付いた粉を掻き落とししたり、叩いて落とししたりしている場合がある。現場に掻き落とし棒や木づち（叩いて壁の粉を落とす）があれば、その作業が疑われる。それらの落とした粉が均質でない場合、その不均一な粉から打錠・充填された製品が安定性モニタリングで不適合になり、製品回収の事態になり得る。

3・5 トレーサビリティ

サンプリングを行った箇所を記録し、サンプリングした原料・資材の包装にもその記録を表記する。そうすることで、サンプルに何か問題が発見されたとき、再サンプリングの場所を容易に特定できる。例えば、どのドラムの中のどの場所からサンプリングしたかなどを記録しておく。

4 サンプリングで知っておきたい統計・確率

含量試験は20錠および20カプセルを取り、均一に粉砕し、その100mgを秤取して試験を行うのが一般的であり、製造販売承認書や日本薬局方に規定されている。しかし、それらには試験の n 数は規定されていない。なぜなら、どこからサンプリングしても適合しなければならないことを意味しているからである。その適合は20錠および20カプセルの保証であり、1錠および1カプセルの保証は含量均一性試験で保証している。試験結果が規格値および管理値を外れた場合、Out of Specification/Trend (OOS/T) に従って対応する。

抜取試験のため計量値のばらつきを把握する上で、標準偏差、信頼区間、工程能力指数などを理解しておく必要がある。また、原料をサンプリングするドラム数、資材や外観検査などの計数値については、抜取検査 JIS Z 9015 を活用する⁴⁾。抜取試験では良いロットでも不適合になる確率、悪いロットでも適合する確率があることを理解し、項目によって Acceptable Quality Level (AQL) をいくらにするかを設定して抜取数を定める。従って、抜取試験では Operating Characteristic Curve (OC 曲線)・検査特性曲線の概念を理解しておくことが必須である。

5 目的に合った試験法とサンプリング

評価することが目的であり、その評価の最初がサンプリングになる。何を評価するための試験法であるのか、それはどのような原理なのかなどを総合的に考え、その一環としてサンプリング計画を定める。サンプリング計画では、すべての原料、資材、製品に対して、科学的および統計学的な根拠を元にサンプリング箇所、サンプリング量、サンプリング方法を設定する。

例えば、微生物やエンドトキシンの評価であれば、菌やエンドトキシンに汚染されないサンプリングで行う。また、サンプリングと試験のタイミングが重要となる製品の包装試験などもある。包装試験を定位置検査で行っている製造所では、包装が終わってから包装試験を行うので試験が不都合だと包装品を解体して再包装が必要になるが、包装試験を巡回検査（包装の現場で行う）でかつ生産の開始時に行っている製造所では、包装試験結果を早い段階で生産にフィードバックできるため、手直しの程度も軽微で済む。

6 全梱包の同一性確認

以下のガイドラインのとおり、全梱の同一性確認は、バリデーションを行うことで免除される。その免除の詳細な必要条件は、ガイドラインの原文を読んで欲しい。また、品質確認におけるサンプリングでは統計的な根拠が求められおり、項目ごとに AQL を定める必要がある。“PIC/S GMP ガイドライン アネックス 8 出発原料

2. 出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプル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のみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取を行うことは、出発原料の容器の内、1つも不適正にラベル表示されていないことを保証できる、バリデーション済の手順が確立されている場合には許される。

3. このバリデーションは少なくとも以下の側面を考慮すること…中略。

4. 出発原料バッチの品質は、代表的なサンプルを採取し試験することにより評価できる。…中略。代表的なサンプルを準備するため採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。”

7 サンプリング・受入れ試験の省略

原料は公定書または製造販売承認書に定められた試験を行う。一方、日本薬局方でゴム栓、ガラス容器、プラスチック容器の試験が設定されているが、それ以外で資材には特に規定はない。それらの原料・資材の試験は下記の事例集のとおり省略が可能であるが、製品に対する試験の省略はできず、全項目行う必要がある。例えば、ゴム栓の細胞毒性などの試験は負担が大きいため、メーカーからの Certificate of Analysis (COA) を活用して省略の根拠を明確にし、1回/年の実施に省略している場合がある。その他にも、下記の事例集の [問] の [答] を引用した内容を盛り込んだ Standard Operating Procedures (SOP) を作成することで、試験の省略または簡略化を行っている。

“GMP 事例集 (2013 年)

[問] GMP11-7 (試験検査の一部省略等) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 2 号の規定に関し、製剤に係る製品の製造業者等が原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合があれば、事例を示してほしい。”

8 GMP におけるサンプリングの注意事項

製品の試験は最終製品で行うことになっているが、無菌試験や理化学試験は二次包装する前(中間製品の段階)に行っている製造所も多い。その時は中間製品と最終包装品に間に差がない根拠データが必要であり、その根拠がない場合、最終製品で試験を行っていないことになるので注意が必要である。

医薬品製造において、サンプリングしただけで保証された気になるのは間違いで、しっかりと評価をすることが重要である。また逆に、サンプリングや試験量などを把握せずに、試験結果を評価するのは危険である。それらを踏まえ、自社だけでなく取引先の製造所での原料・資材のサンプリングのタイミングや頻度などを確認し、品質評価を行うことが、医薬品製造全体の評価において重要である。

一方、受入試験による品質管理には限界がある。そこで、篩過工程や除鉄器の設置、頻繁なサンプリングにより、万が一異物があっても発見し除去できる仕組みを現場に導入し、製造ラインでのフェールセーフ機構による全数保証を行うことも必要である。

文 献

- 1) 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の取扱いについて、厚生労働省施行通知 薬食監麻発 0830 第 1 号 (平成 25 年 8 月 30 日)。
- 2) GMP 事例集 (2013 年版) について、厚生労働省 (平成 25 年 12 月 19 日)。
- 3) PIC/S の GMP ガイドライン、厚生労働省 (平成 24 年 2 月 1 日)。
- 4) 計数値検査に対する抜取検査手順、日本工業規格 JIS 9015-1 (2006)。

(株)ミノファージェン製薬 脇坂盛雄