

原料・原薬の受け入れ試験実施 およびサンプリングの手法

脇坂 盛雄 (株) ミノファーマーゲン製薬 顧問

1 はじめに

医薬品は原料・原薬の品質に大きく依存しています。製造である一定の大きさの異物はろ過、篩過あるいは除鉄器などで減らすことは出来ますが、不純物や異種品のコンタミ、微生物、エンドトキシンは製剤製造工程では減らすことはできません。もちろんアルコール造粒や高温で乾燥していると微生物は減らすことは出来ますが、それは一部です。

また、受入れ試験はサンプリングですので、全てを保証しているわけではありません。このことを理解して少しでもより良い原料・原薬を入手することになります。

品質管理部は試験を行う部署だと勘違いされている方がいらっしゃいます。試験を行う部署ならそれは外部試験機関と同じです。外部試験機関は与えられたサンプルを与えられた試験方法（日局、製造販売承認書記載方法）で試験を行うところです。もちろん、OOS 含め GMP に対応しておくことが必須です。

品質管理部は試験をするだけでなく、評価を行う部署です。評価はサンプリングから始まっています。サンプリングを適切に行うためには、ロットサイズや製造方法、製造設備、製造環境を把握しておく必要があります。そして均質性は確保されているのか、偏在している箇所はないのかも知っておく必要があります。均質かどうかはバリデーションの問題でもあります。偏在化リスクのあることをサンプリングして問題ないことの確認が必要になります。そして問題ないとのバリデーションを実施後、そのロットが適切に製造されたかどうかをサ

ンプリングして確認します。このサンプリングして確認する作業が受入れ試験になります。受入れ試験に問題ないからロットは適合だと判断することは過ちに繋がることもあります。例えば、ロットを代表しない良い箇所からサンプリングしたものが適合してもそれはそのロットを保証するものではないからです。

多くの製造所が原料・原薬の製造方法を把握せず、一定量をサンプリングして適合としているのは実はリスクがあっても気がつかないだけなのです。もちろん、ランダムサンプリングで多くの実績があれば、仮にロットに対して $n = 1$ のサンプリングであってもロット内バラツキとロット間バラツキを見ていることになります。

GMP 事例集においても、ロットが均質であることを前提としており、その確認を行うことが重要になります。

2 2013 年 GMP 事例集

[問] GMP2-20 (ロットの定義)「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、どの程度の状態のものをいうのか。

[答]「均質性を有するように製造された製品及び原料」とは、均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合をいう。

⇒

$n = 1$ でサンプリングを行っている製造所は、均質であるとの根拠データがあることが前提になります。

[問] GMP2-21 (ロットの定義) 医薬品・医薬部外品
GMP 省令第2条第3項に定めるロット構成の際
の「均質性」は、どれくらいの範囲(バラツキ)
まで認められるか。

[答] それぞれの製品の種類、均質性を確認するための
試験検査の方法の違い等によって範囲が異なりう
るので、一概に決められるものではない。

⇒

SOPに規格幅から考え方を設定し、個別に規定して
おくことになります。規格幅に対してバラツキが大きい
場合は、 $n=1$ ではなく、統計的に基づいたサンプリン
グ数(インクリメント/試料の縮分も含め)を設定しま
す。このサンプリング方法&受入れ試験が何のバラツ
キを見ているかを把握しておく必要があります。

サンプリングが10ドラムの場合、10ドラムから各々
10g(この場合のインクリメントが10g/合計100g)
をサンプリングして均一にした後、そこから試験に決
まっている1gを取る場合と、1ドラムから100gをサ
ンプリングして、均一にして1g(または均一にせず
に1g)では見ているバラツキが異なります。

例えばあるドラムが90%で、別のドラムが110%だっ
た場合、それぞれのドラムから1g取り均一にすると値
は100%になります。一方、1ドラムだけだと、90%
または110%に当たると問題を発見できますが、100%
のドラムからサンプリングしていると問題を発見でき
ません。一般に多くのドラムからサンプリングして試験
を $n=1$ で行う場合は、試料がばらついている場合に
ロット全体を評価したい場合です。例えば、金が含ま
れた岩石全体の金の含有率を知りたい場合は試料によっ
て金の含有率はバラついているので、多くの箇所からサ
ンプリングして均一にします。かつ試験のバラツキが少
ないので試験は $n=1$ で行う場合などです。実際の医薬
品製造では原料1ロットすべて使うことはなく、場合
によっては1ドラムから使います。受入れ試験は90%
と110%を混合して平均化しているので適合、しかし
90%のドラムを使った製剤ロットは不適合になります。
このように試験においてサンプリングはとても重要で
す。

[問] GMP2-22 (ロットの定義) 原薬に係る製品につい
てロットを割り当ててる場合、ロット内の「均質性」
についてどの程度まで求められるのか。

[答] それぞれの原薬に係る製品の種類、均質性を確認
するための試験検査の方法の違い等によって求め
られる均質性は様々であり、一概に決められるも
のではない。なお、GMP2-32の混合の前提条件
に反しない限り、均質性を高めるため適切に混合
することも一つの方法である。

⇒

求める均質性のバラツキは規格幅及び、求めるバラツ
キの範囲から決めます。試験のバラツキ及びロット内バ
ラツキから考慮してサンプリング数と試験数を設定しま
す。均質で試験のバラツキも問題ない場合のみ $n=1$ の
サンプリング $n=1$ の試験になります。

3 ロットの均質性確認方法

均質データを取得するには、原料メーカーに均質の
データを持っているか尋ね、あれば入手することです。
なければ製造所で1~3ロットについて均質性データ
を取得します。それぞれの製造所が均質性データを取
得することは負担が大きいので、できれば原料メーカ
ーが均質データを提供して欲しいです。もう一つの方法
は受け入れロット数が多ければ、受け入れ試験時のデー
タを解析することです。サンプリングがランダムに行わ
れていれば、ロットのサンプリングが $n=1$ であっても、
ロット内バラツキが大きいと受け入れ試験時のデータは
そのバラツキの大きさを反映していることになります。
そのバラツキが小さければ、ロット内、ロット間のバラ
ツキが小さいことの証明にもなります。10~30ロッ
トの受け入れ試験時の工程能力指数を求め、 $Cpk \geq 1.33$
であれば安定していることになり、それが均質の根拠に
なります。SOPに「受け入れ試験の10ロット以上の結果
の工程能力指数を求め、 $Cpk \geq 1.33$ であればその原料
は規格幅に対して均質である」と定めておくことです。

もう一点均質性において確認しておくべき点は、ロッ
ト内に偏在している箇所がないかどうかの確認です。製
造作業中に装置に付着した粉をハンマーで叩いたり、掻

き落とし棒で掻き落としている場合があります。その粉がその後混合される場合は問題にならないが、混合されることがなく、使われるとバラツキの原因にもなります。そのためには、不均一になるような製造作業がないかの視点で確認しておくことが重要になります。

4 PIC/S GMP ガイドライン Annex8 より

4.1 原料及び包材のサンプリング

原則

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。

⇒

サンプルがロットを代表していることの証明が必須になります。

4.2 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。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補償できる、バリデーション済みの手順が確立されている場合には許される。

⇒

全梱包の全梱の同一性確認の実施が求められています。ただ、この全梱包の同一性確認は PIC/S GMP ガイダンスと日本の GMP のギャップの一つですが、通知で実施を求められていません。ただ、日本は PIC/S に加盟していますので、PIC/S GMP ガイダンスに準ずるのが本来の姿です。当局は大きなギャップだった6つについては通知、そして今回の改正 GMP 省令（2021 年 8 月 1 日施行）に盛り込んでいます。このギャップにつ

いては、今のところ、GMP 適合性調査で質問はされているようですが、PMDA の指摘事項として求めているわけではありません。しかし、各製造所の対応状況を見ながら対応を行っていくのが適切かと思われます。

4.3 PIC/S GMP ガイドライン Annex8

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

- ・製造者及び供給者の業態及び状況、医薬品業界の GMP 要件に対する理解
 - ・出発原料の製造者の品質保証システム
 - ・出発原料を製造し、管理している製造条件
 - ・出発原料の性質及びそれらを使用する医薬品の性質
- そのような条件の下、出発原料の各入荷容器について確認試験を免除するバリデーション済みの手順を実施することが、以下に記す出発原料について容認される
- ・単一製品製造業者又は工場から入荷する出発原料
 - ・製造業者から直接納入されるか、又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを購入者（医薬品の製造業者）又は公的認証機関が定期的に監査していて、製造者の封緘された容器にて入荷する出発原料

⇒

全梱包の同一性確認はバリデーションによって省略できるとなっています。これを活用することです。毎ロット全梱包の同一性確認を行っている製造所もありますが、品質にほとんど貢献していません。バリデーションを行うことです。このバリデーションの実際の事例としては、日本製薬工業会の 2016 年 GMP 事例研究会第 43 回の「PIC/S GMP Annex8 全梱包確認試験の課題と事例」アステラスファーマテック株式会社が参考になります。

http://www.jpma.or.jp/information/quality/pdf/161006_2.pdf

バリデーション実施し全梱包の同一性確認を省略後は、統計的手法に基づいて n 数を定めています。ただ、均質性が確認できれば、n = 1 も選択肢ではないでしょうか。

4.4 PIC/S GMP ガイドライン Annex8

手順について十分にバリデーションを実施することは、以下の場合困難である。

- ・ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合
- ・注射剤に使用する出発原料

⇒

注射剤に使用する出発原料についてはバリデーションでは省略できないとなっています。日本ではPIC/S GMP ガイダンスは事務連絡で出されています。ですので、強制力はありません。当局がどう判断されるかになります。PIC/S GMP ガイダンスをどこまで当局が求めるかに左右されますが、PMDA の指摘事項として求められるまでは、バリデーションを行い省略することも選択肢ではないでしょうか。注射剤の原料の全梱包の同一性確認を行うことよりも、原料の製造所の品質保証が一定のレベル以上であることを確認する方が、限られたリソースをより有効に品質保証に費やしていると考えます。

4.5 PIC/S GMP ガイドライン Annex8

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。確認試験用に採取されたサンプルはこの目的に使用できる。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。複合サンプルを形成するための個々のサンプル数もまた、原料の性質、供給者の知識及び複合サンプルの均質性を考慮して規定すること。

⇒

SOP にて、最初は統計的に基づいたn数により試験を行い、実績を積み重ねてn = 1 への変更も可能にしておくのも選択肢です。

4.6 PIC/S GMP ガイドライン Annex8

6.11. サンプル採取は、以下の内容が記述された、承認され文書化された手順に従い行われること：

- ・サンプリング方法
- ・用いられる装置
- ・採取サンプル量
- ・必要な全てのサンプルの小分けについての指示
- ・用いるサンプル容器のタイプ及び状態
- ・サンプル採取された容器の識別
- ・特に無菌又は有毒原料のサンプリングに関し、遵守すべき全ての特別な注意事項
- ・保管条件
- ・サンプリング装置の洗浄及び保管についての指図

6.12. 参考品サンプルは、それらが採取された原料または製品のバッチを代表するものであること。その他に工程で最もストレスのかかる部分（例えば、工程の始めまたは終わり）をモニターするためのサンプルを採取しても良い。

6.13. サンプル容器には、バッチナンバー、サンプリング日及びサンプルが採取された容器とともに内容物についての情報を表示したラベルを貼付すること。

6.14. 最終製品の各バッチから採取された参考品サンプルは、有効期限後1年まで保存されなければならない。最終製品は通常最終包装形態で、推奨条件下で保存されなければならない。出発原料（溶媒、ガス及び水以外）のサンプルは、安定性が保持されるのであれば、少なくとも製品の出荷後2年間保存されなければならない。この保存期間は、安定性がより短い場合には、短くしても良い。原料と製品の参考品サンプルは、少なくとも全項目の再試験を実施するのに十分な量でなければならない。

⇒

このような要求事項を手順書に含めます。どのように行うかは各社の判断になります。

5 サンプルング手順書の例

1) 目的

サンプルが適切に採取され、取り扱われることを確保するための基準を定める。

2) 適用範囲

サンプルの採取と取り扱いに関与している試験室及びその関連施設に適用する。

3) 責任

製造所の／品質管理責任者は、この基準が遵守され、適切に実施されることの責任を負う。

4) 定義

サンプルング計画；原材料／中間製品／製品の各ロットから採取すべきサンプルの数及び量をあらかじめ決めておくための計画を言う。

5) 基準

A. 全般的事項

- (1) サンプル採取及びサンプルの取り扱い全般について記載した手順を作成する。必要により下記の項目を含む。

- ・サンプル採取方法
- ・サンプルの採取器具及び容器
- ・サンプルング箇所
- ・サンプル量
- ・サンプル採取における注意事項
- ・保管条件
- ・サンプル採取器具の洗浄／保管方法

- (2) サンプルの受け入れを記録する仕組み、サンプルの使用及び廃棄の経緯が分かる仕組みを確立する。

- (3) サンプルはトレースができるようにする。

- ・採取された品目の名称／ロットナンバー
- ・サンプルが採取された梱包 No
梱包にもサンプルングされたことが分かる表示
- ・サンプル採取日
- ・サンプル採取者
- ・中間製品であれば、どの時点のサンプルか

- (4) サンプルの試験は定められた時期までに完了する。

B. サンプルング計画

- (1) ロット全体の判定に用いられるサンプルは、そのロットを代表するものである。
- (2) サンプルング計画はその品目の特性、受入れ試験結果等に準じて統計的な基準に基づいて定める。
- (3) サンプルングの簡略化は下記の場合を十分満足している場合に認められる。
- ・製造所の品質保証が良好である
 - ・過去に品質問題を起こしていない
 - ・表示ラベルの管理が十分行われている
 - ・製造所から直接入荷し、封緘が改ざん防止である
- (4) 同一ロット内の複数個所からのサンプルングした検体を縮分して一つあるいはサンプルング数より少なく行う場合は、ロット内のバラツキ、並びに縮分バラツキを十分把握して、縮分が問題ないことを確認して行うことができる。

C. サンプル採取者

- (1) サンプルングは原則として品質部門に所属する者が行う。やむをえず製造部門が行う場合は、それを定め、サンプルング者は品質管理部門のサンプルング者と同様の教育訓練を受け認定された者だけが行える。
- (2) サンプルング者はサンプルングに関する研修を受け、認定される。

D. サンプルの採取、取扱い及び保管

- (1) SOP 並びにサンプルング指図書に従い、混同や交差汚染に注意してサンプルングし、取り扱われ、保管される。
- (2) 試験等により容器からだされた試料は元の容器に戻してはいけない。
- (3) サンプルングは定められた環境下で定められた作業着で行い、元梱包に汚染等の影響を与えない。
- (4) サンプルング容器は洗浄されており、使用前に確認する。
- (5) 微生物試験用のサンプルングは微生物汚染を防止する方法で行う。
- (6) サンプルングはラベルが表示された容器に入れ

るが、それができない場合はサンプリング後ただちに表示を行う。

- (7) サンプルの物性に注意（吸湿性、遮光等）し、取扱い、保管される。

E. サンプリング記録

検体名、ロット No、採取梱包 No、（採取位置）、採取年月日、採取者、採取量の記録を残す。検体には検体名、ロット No、採取梱包 No（複数時）、採取年月日など必要な事項を表示する。サンプルが採取された梱包にもサンプリングされたことが分かる表示をする。

F. サンプリング者の研修

- ・サンプリング SOP 学習
- ・サンプリング方法
- ・汚染／コンタミ防止（交差汚染防止／微生物のサンプル／有害物質の扱い）
- ・OJT
- ・サンプリングした梱包にはサンプリングしたことがわかるようにラベルを貼付する。
- ・サンプリング容器には事前にラベルを貼付し、その貼付済みの容器にサンプルを取得する。
- ・サンプリング前と後で、サンプリングの備品類の種類と数を確認し、サンプル備品類を置き忘れないようにする。
- ・サンプリングの順番は、生理活性のない添加剤の後に原薬を。飛散しにくい物を最初にサンプリングする。

6) 本手順書の改訂方法

7) 改訂履歴

- ・改訂 No
- ・発行日／提案者
- ・改訂内容
- ・承認日／承認者

6 検体の採取（GMP 事例集より）；

〔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もよい。

〔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定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。

⇒

原則品質部門のものが行うとなっていますが、事例集で「合理的な理由ある場合」には製造部門にてサンプリングすることも認めています。GMP は性悪説で品質保証の仕組みを作っています。評価はサンプリングから始まっています。現場で良いものをサンプリングして、品質部門が完ぺきな試験をすれば適合するのは当たり前です。現場で良いものをサンプリングすること自体、ロットを代表していません。恣意的なサンプリングになります。

サンプリングはやはり製造に携わった人とは違う人が行わないと、どうしても製造した人がサンプリングできると良いものをサンプリングしてしまいます。人は魔が差することがあります。GMP の仕組みは悪いことができない仕組みを構築することです。魔が差しても悪いことが出来ない仕組みが作業者を守ることにもなります。原料・資材メーカーでサンプリングがどの部署が行っているかを確認することも、サンプルがロットを代表しているかどうかの指標の一つになります。

7 サンプリングにおける統計的な基礎知識

サンプリングでは生産者危険（第一種の過誤）と消費者危険（第二種の過誤）、並びに OC 曲線を理解していることが前提になります。それを知った上でサンプリング数を規定することになります。グローバルな抜き取り基準である JISZ9015 では AQL（Acceptable Quality Level；合格品質水準）の理解も必要になります。

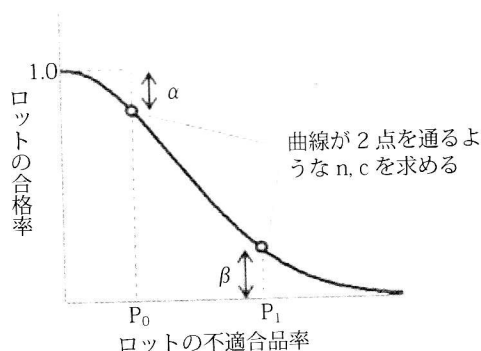


図1 OC (Operating Characteristic Curve) 曲線
(検査特性曲線)

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_sampling_inspection.html より一部抜粋
ロットの不良品の含有率に対する、ロットの合格率を示す。

この不良率に対して、サンプル抜き取り数 n と n の中で許容する不良品数 c を定めると、ロットの合格率が決まります。それを図にしたのが OC 曲線です。

抜き取り検査は合格とさせたいロットに含まれている最大不良率 P_0 とこれ以上の不良率は避けたい最大不良率 P_1 を定めます。そのため抜き取り検査とはある程度の不良品は許容するとの考え方です。不良品を認めない考え方は、全数検査をして不良品を除くしかありません。例えば表示資材で資材メーカーで異種品が数枚コンタミした場合は、抜き取り試験では見つけることはほとんど不可能です。宝くじに当たるようなものです。このような場合はラインで全数保証する仕組みの構築が必須になります。

よって抜き取り検査で不良品を入れないとの考えでなく、その原料・資材の品質をモニターし、良いロットはできるだけ合格させ、悪いロットはできるだけ不合格にするものです。悪いロットが多いと、不合格になる確率が高まり、製造業者に品質を良くしなければならないとのインセンティブを働かせるものです。

合格させたい最大不良率 P_0 のロットが意に反して不合格になる確率を α とし、一方これ以上の不良率は避けたい最大不良率 P_1 のロットを合格させてしまう確率を β として定めます。

α ; 生産者危険率 (抜き取り検査では通常 5% とする)
／第一種の過誤 α は α に似ていることからアワテの誤りとも言われている。良品 (合格させたいロット) を慌てて不良品 (ロット不適合) だと言ってしまう誤りのことを言う。

β ; 消費者危険率 (抜き取り検査では通常 10% とする)
／第二種の過誤 β は β に似ていることからボンヤリ者 (昔はウに似ていることからうっかり者) の誤りとも言われている。不良品 (不合格にしたいロット) をボンヤリして不良品 (ロット不合格) に気付かず、見逃してしまい良品 (ロット合格) だと言ってしまう誤りのことを言う。

よって、品質リスクの大きさにより抜き取り数を定めます。重大な品質であれば全数検査が望ましいが、全数検査も 100% の検出力を持った試験方法でないことを理解しておくことです。

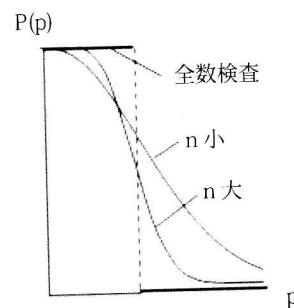


図2 抜取数の影響

このグラフは抜取数 n により、OC 曲線がどう変わるかを示しています。抜取数が少なくなると、グラフの線は寝てきます。すなわち、生産者が合格させたいロットでも不合格になる確率が増え、消費者が不合格にさせたいロットの合格する確率が増えます。

検査に要するコスト、 P_0 、 P_1 をいくつにするかなどを考えながら抜取数を定めます。このように、抜き取り検査は絶対的な評価方法ではなく、確率に左右されている方法であるということです。ですので、全数保証が必要な場合はラインで全数保証の対策が必須になります。抜取試験はこのように確率の事象に影響されますが、ロットを積み重ねることにより、悪いものは抜取検査で

不合格になる確率が高いため、モニタリングしての機能を持っています。製品品質照査で不適合になる頻度が多いものは、原因究明あるいは品質改善を図ることが必須になります。

8 受入れ試験の妥当性

公定書／製造販売承認書に規定された試験を実施していれば十分とは限りません。原料メーカーに類似のものがあつた場合、今の受入れ試験でそれを識別できるかどうかです。類似のものを間違えてメーカーが出荷したが、受入れ試験でわからなかったため、その原料を使ったロットが出荷試験不適合あるいは安定性モニタリングで不適合になり製品回収というリスクもあります。そのためには原料メーカーに類似のものがあるかどうか、そしてそれが今の受入れ試験で識別できるかどうかを確認しておく必要があります。

9 結晶形や粒子径／粒度分布

公定書では含量や純度などを確認していますが、物性の規格はほとんど入っていません。原料の物性（結晶形、粒子径／粒度分布）が製剤の安定性や溶出試験に影響を及ぼす場合があります。

- ・原薬の結晶形が変わったために経年での安定性が低下する。
- ・結晶形の変化や粒度分布の変化が溶出にも影響する（原薬が溶ける溶媒で造粒していない場合や、滑沢剤での混合だけの場合）。

製品出荷時は規格に入っていたのが、経年でその変化の影響を受けて規格外になることがあります。QC の受入試験で結晶形や粒度分布を確認しているのでしょうか。確認していないとそのリスクは神頼みになってしまいます。製造所でどのように結晶形や粒度分布を確認しているかを実際に訪問して尋ねます。また類似の原料がないかどうかの確認も重要な項目になります。なぜなら QC の受入試験では類似品を識別できないリスクがあります。

10 コンタミや表示間違いのリスク

原料製造所でコンタミリスクがないかどうか。同一ラインで高薬理活性やアレルギー物質を造っていないか。いまでは、ドーピング薬の製造を行っていないかも確認事項になります。洗浄バリデーションやラベル管理をどうしているかなども重要な確認事項になります。資材製造所でも同じリスクがあります。もし原薬メーカーで製造しているなら、コンタミしていないかの評価も必要になります。

11 エンドトキシン

注射剤の場合エンドトキシンはろ過滅菌では除くことができません。原料製造時のエンドトキシンプリーの水を使うことになります。受入試験でエンドトキシン適合であっても、それはたまたまかもしれません。あるいはサンプリングした箇所以外に不適合な箇所があるかもしれません。微生物やエンドトキシンでは受入れ試験での保証には限界があります。原料の製造工程での保証になります。その製造工程の確認が必須になります。受入れ試験はその確認です。

微生物もろ過あるいは滅菌していればよいとはなりません。多くの微生物があつた場合など、微生物が毒素を出している可能性があります。そのため微生物も一定限度以下に抑えておくことが必須になります。

12 海外原料・資材で注意する点

12.1 異物

海外の原料で問題になるのは異物です。海外では異物はほとんど問題にならないので異物に関しては対応が不十分です。なので、海外から新規原料を購入する場合は、数 Kg を 3 ロット評価すること、また原料製造所の異物対策がどうなっているかを確認します。篩過工程があるか、その時の篩の目の大きさはいくらか。溶液であればろ過工程は含まれているか。かつ、ラインでの異物の評

価をどのような頻度で行っているか。その時のサンプル量はいくらか。異物限度見本の大きさはいくらかなどの確認を行い、そしてある程度の量での試験を行い、問題ないことを確認します。これは通常の受入れ試験ではなく、異物評価として行います。異物はQCの受入れ試験ではなかなか発見できません。製造現場の計量や仕込み工程の作業者の確認が実際の受入れ試験になっているということです。

12.2 試験方法 & 規格

海外メーカーの試験方法が公定書または承認書記載の試験方法と同じかどうか重要になります。試験方法が違っていると、今問題になっている製造販売承認書との齟齬になる場合もあります。また、値が異なってくる場合も出てきます。

例えば、取引規格を日本薬局方の規格値にしている場合、規格ギリギリの値だと、受入れ試験でOOSが発生する場合があります。今OOSの取り扱いはとても難しくなっています。富山県や福井県の製薬製造所でのOOS不備による製品回収や健康被害発生がありました。OOSが発生する原料については、公定書の規格より内側に設定することも必要になります。どの程度内側に設定が必要かは受入れ試験のパラツキから判断します。

13 ガラスアンプル／バイアル (生地管加工品)

日本製の生地管を加工してアンプル／バイアルを製造している場合、フレークス（ガラス表面からの剥離）を心配することはほとんどありませんが、海外製の場合は注意が必要です。なぜなら、日本は注射剤の不溶性異物に敏感だからです。公定書は3局共通になっていますが、日本では医療機関でより厳しく見ているため、不溶性異物が問題になることがあるからです。経年でフレークスが発生しないことの確認が必要になります。

ある会社が使っていたアンプルから滅菌により、ヒ素が日局の規格を上回ったことがありました。その時、日本の生地管メーカーは「自社品は問題ありません」と外部試験機関の証明書を添付して説明していました。その

ことから、海外製の生地管を加工したアンプルと思われます。この製薬メーカーは最終滅菌前にヒ素試験を行っていたため、ヒ素が規格を超えていることに気が付きました。

14 外装 & 内装の確認

原料メーカーと輸送の包装形態及びラベルについて事前に取り決めておきます。かつ改ざん防止機能を付けます。受入れ試験のサンプリング時は、取決めした包装形態通りか、何か改ざんされていないかなど確認します。それは受入れ試験時の確認だけでなく、計量工程で開梱した時にも取決めした包装になっているかを確認します。

受入れ試験が適合しているから原料・資材の品質は問題ないとの判断は品質問題を見逃す可能性があります。製造所の品質保証があった前提で、それが正しく機能していることをモニタリングする目的が受入れ試験でもあります。評価はサンプリングから始まっていること、そしてサンプリングの統計的な視点でデータを評価することが重要になります。

15 実際の試験データの見方

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書（概要版）
2021年4月16日

https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf

第三者委員会の調査報告（概略版）が公表されました。試験においてデータを見る場合に重要な視点があることを学ぶ事例がありました。

- 1) 普段ないピークの報告
- 2) OOS処理の妥当性
- 3) データの見方

1) 普段ないピークの報告

ロット番号 TOEG08 の定量試験における液体クロマトグラフィー試験の結果を確認したところ、他のイトラコナゾール錠 50mg では認められない不純物のピークが存在することが確認されました。

報告書引用

初回試験を実施した試験者は、含量が逸脱したことに気を取られ、異常なピークの存在には気付いていないが、初期調査及び再試験を実施した試験者は、異常なピークの存在に気付いていた。

しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任者は、

①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、

②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 TOEG08 は定量試験に合格した。

⇒

ピークは小さいので微量であると思われたとのことだが、物質は UV 吸収の感度が違うので、微量かどうかは不明です。GC で検出器が FID であれば、物質の燃焼を見ているのでほぼ分子量に比例するが HPLC の UV 吸収では比例しません。試験の原理を少しでもわかっていたら、微量と安易に判断しなかったのです。フォトダイオードアレイ検出器があれば、UV スペクトルを測定できそのスペクトルからリルマザホンと推定することもできたはずですが。

⇒

すべての検体で普段と違うピークが出ているのです。そのこと自体が「普段と違う」のです。

⇒

試験実施責任者は上司に報告しなかったようです。いつもと違うとのこととは、品質異常報告書は出されていなかったのでしょうか。文書で報告していると品質管理責任者および QA の確認もできたはずですが。

2) OOS 処理の妥当性

報告書から

承認書記載 実際の手順

イトラコナゾール

溶解・噴霧造粒工程 『5kg』 『5.35kg』 注 1)

後混合工程 — 『0.5kg』 注 2)

⇒

注 1)

5.0kg を量り、データをプリントアウトした後、追加の 0.35kg を量っていました。

注 2)

該当ロットでは割り増し量として 0.85kg を量っていました。50mg/1 錠なので、実際 58.5mg/1 錠になります。17% も割り増し仕込みが行われていました。

報告書引用

	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験 (バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドフラン +移動相
初回試験 (包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドフラン +移動相
初期調査(バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドフラン
初期調査(バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドフラン
再試験(バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドフラン

※含量の規格値は 95% ~ 105%

⇒

OOS の SOP に従い、試験室エラーの可能性があり、再試験検査 (n = 2) が行われています。

報告書引用

・ロット番号 TOEG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒

経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになります。それは SOP に忠実に行ったからでしょう。

・SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく。」といったものであった。

⇒

承認書の試験方法で評価するのが当たり前です。試験に問題があってもその試験方法で承認されているのです。承認書の重みを理解されていません。

⇒

試験実施責任者だけでなく、品質管理責任者、QA の責任者はこの OOS の結果を検証されなかったのでしょうか。報告書（概要版）ではそこが記載されていません。何のために品質管理責任者、QA が存在しているのです。厳しいようですがこれを検証していないとすると存在価値のない、形だけの QA だったことになります。改正 GMP 省令でも品質部門から QA を独立させています。欧米の品質保証に近づけたとのこと。逸脱、OOS は QA が責任を持って確認と判断を行う役目を担っています。

・なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉碎機を使用し、またテトラヒドロフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されたとの結果が確認されている。

・このように、「（試験室エラーの可能性はあるが）製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。

・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者として

も自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

・もっとも、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。

当委員会がヒアリングを行った試験者の中には、学術的なバックグラウンドや他の製薬会社で品質管理試験業務に従事した経験を有する者もあり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もあり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

⇒

明確なラボエラーの根拠がなければ、製造工程の調査を行うのが一般的な OOS の手順です。ところが製造工程の調査をされずに、QC の試験だけでラボエラーと判断されました。OOS の手順書に問題があったのか、それとも運用に問題があったのかと思います。

⇒

初期調査は試料を再度別の方法（乳鉢⇒粉碎機）で粉碎し、別の溶媒で抽出しています。

- (1) なぜ最初に乳鉢で試験した試料を試験されなかったのでしょうか
- (2) なぜ製造工程の調査をされなかったのでしょうか
- (3) 別の溶媒で抽出するということは、別の試験法です。OOS の再試験で別の方法で試験することはありえないことです。
- (4) なぜ再度サンプリングを何か所かから行って調査されなかったのでしょうか
- (5) ラボエラーなら HPLC チャートに普段ないピークが出ていることをもっと調査されなかったのでしょうか

仕込みから工程での失活／飛散がなければ、50mg に対し 58.5mg 含まれている製造方法になりますが、100%ほどしかでないということは、試験方法が適切でなく、十分抽出できていない承認方法だったようです。申請時の分析バリデーション不備がもたらした問題でもあると言えます。抽出溶媒を変更したことで、通常の試験より高く出たために、規格に入り「問題ない」と判断されたのでしょう。

試験の原理に関する知識が低いこと、OOS の理解が低いこと、そしてかつ原因調査する力不足なのか意欲が低かったものと思われます。QC において、責任者において、一番大切なことは“異常／逸脱”，“OOS”が起きた時に行動することです。通常の値であれば任せていけばよいのです。この危機意識の弱さが、問題を発見できる千載一遇の多くのチャンスを逃したようです。QC の力不足は筆者が多くの製造所で実感していることです。

上司から不適切な指示を言われても、自分の知識と誇りを持って実践していた試験者がいたことは小林化工のこれからの希望の芽のように思います。彼らのように、行動しますか？とのことが私たちに問われています。

3) データの見方

報告書引用

・上記のとおり、ロット番号 TOEG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。

もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかなるべきであったと思われる。

⇒

該当ロットの前の 9 ロットのデータ（エクセルのデータ分析で即求められます）

100.7	98.9	101.6	100.6	100.1	98.9	99.0
100.0	98.5	(単位%)				
平均	99.81					
標準偏差	1.047					

該当ロットの値 97.4

該当ロットの出現確率

$$(99.81-97.4) / 1.047 = 2.3 \text{ (}\sigma\text{)}$$

正規分布表から

<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>

$$97.4\% \text{以下が出現する確率} = 0.010724 \Rightarrow 1.07\%$$

つまり、93 回に 1 回しか起きないことが起きているのです。つまりこのデータを問題ないとしたのは、1/93 が正しいデータにかけたことになります。ちなみにそれまでに低かった値 98.5 では、98.5 以下が出現する確率 = 0.11507 $\Rightarrow$ 11.5% になります。98.5 と 97.4 ではたった 1.1% の違いでたいしたことないと判断されたのかもしれませんが、統計的に約 10% も出現する確率が違うのです。

QC とは Quality Control (品質管理) です。書店で品質管理の本を見ると統計・確率について説明しています。試験実施責任以上の責任者はこの程度のバラツキについての基礎知識を持ちたいものです。普段からこのような判断の土台の基礎知識を習得あるいは研修を行っていたら、このデータの示している意味を理解できて、さらなる調査を行い、すぐに問題発見につながったと思います。