

第3章 サンプルングにおける品質統計の考え方・数値的根拠の提示と全梱包同一性確認への対応

サンプルングは全数試験検査できないもの、あるいは試験検査が全数行くと費用が高くなるもの、試験検査が破壊試験の場合などは、サンプルングを行い全体を推定したり保証する。一部を試験するものであるから、100%保証するものではない。100%保証しなければならないものは、可能であれば全数検査を行う。また100%の保証までは必要ないものは全数検査にかかる費用と不良品が市場に出た場合のリスクを鑑みて、全数検査～抜き取り検査のAQL (Acceptable Quality Level) の間で設定することになる。なお、全数検査も100%不良品を検出できる方法とできない方法があるのでその全数検査方法の検出率も把握しておく必要がある。

3-1 医薬品のサンプルングは製造とは独立している

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どうかを確認することは、重要な品質保証の一つである。原料/資材については根拠データ等があれば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。

試験においてはサンプルングから始まっている。このサンプルングを軽視している製造所があるのではないだろうか？医薬品製造はGMPで、造る人(部門)と評価(試験)する人(部門)は別にしてある。つまり、造る部門とは独立している部門が評価を行うことになっている。造った人が自分で評価することを禁じている。

逐条解説、2013年GMP事例集では下記の記載があり、検体の採取は条件付きながら製造部門が行うことも認めている。

逐条解説 11. 第11条(品質管理)関係

(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。
⇒この原則がくせもので、日本語では原則があることにより、例外を認めている。例外を1件でも認めるということは製造所のサンプルングをすべて製造部門で行うことも可能とする。原料・資材のサンプルングを製造部門が行うことはないが、製品のサンプルングを製造部門に任せることは、GMPの基本を否定していることにもなる。

検体の採取

[問] GMP 11-40 (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(GMP

8-16 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。

〔問〕 GMP 11-41 (検体の採取) 品質部門が行う医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 1 号の製品、原料及び資材の検体の採取は、一梱包からの試験検査の所要量の抜取りを指し、その前の複数梱包からサンプリングする行為は含まれないと考えてよいか。

〔答〕 設問の場合の複数梱包からのサンプリングも含まれる。医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 11 条第 1 項第 1 号の製品、原料及び資材の検体の採取は、サンプリング対象物の梱包が複数ある場合に、検体採取を行う梱包を選択するところから、試験検査の所要量を抜き取るところまでを指す。

⇒製造部門がサンプリング行う場合の条件が述べられている。製造部門でサンプリングを行っている製造所はこれを確実にしていることが必須になる。

PIC/S-GMP ガイドラインより；

品質管理

品質管理の基本要件は以下の通り

ii. 出発原料、包材、中間製品、バルク製品及び最終製品の サンプルは品質管理により承認された人員及び方法により 採取されること

⇒PIC/S-GMP ガイドラインでは品質管理がサンプリングを人、方法など管理していることが定められている。

サンプリングを製造現場に任せきりにしていたために起きた事例がある。

日刊薬業 <http://www.yakuji.co.jp/entry18670.html> より一部抜粋

【岐阜県】大洋薬品工業の高山工場に 9 日間の業務停止処分 2010 年 3 月 29 日 (月)

岐阜県健康福祉部薬務水道課は 26 日、大洋薬品工業 (名古屋市) の高山工場 (岐阜県高山市) に対し、薬事法 (第 56 条第 2 号: 承認と異なる医薬品の製造) に基づく医薬品製造業の業務停止命令を出した。期間は同日から 4 月 3 日までの 9 日間。

今回の事態は、高山工場が昨年 2 月 13 日に製造、販売した製品「ガスポート D錠 20mg」の 2 ロットの有効成分含量が、承認規格外のまま逸脱が判明することなく、昨年 4 月から 9 月にかけて市場へ出荷されていたもの。

薬務水道課によると、承認規格外製品が製造された原因は、混合行程で 2 ロット間で有効成分を含有する造粒品の一部と、その他成分の造粒品の一部を取り違えたことによるものという。通常、承認規格からの逸脱は、保存品の品質試験で明らかになるが、出荷判定時試験時には、他のロットのサンプルが意図的に品質部門に提出され、試験が行われたため、市場に出荷されたという。

問題点；

- ・現場でサンプリングをする仕組みであった。サンプリング者も品質管理部門により管理されていなかった。
- ⇒QC以外の人が行う場合、サンプリング者の認定/教育、SOPや指示書をだす。
- ・製造トラブルがあり、含量が下回ると知り違うロットからサンプリングした。

GMPのサンプリングの仕組みをGMPの基本に従って取り組んでいたら、異なったサンプルを品質部門に提供することも出来なかった。サンプリングから試験が始まっていることを品質部門、製造所が重視していたらこのようなことは防げた。確かに問題を起こした人が悪いことには違いないが、このようなことをできる仕組みにした品質管理部門の責任者、製造所の責任者ならびにそのようなことをさせた企業文化に問題があったものとする。

GMPの仕組みは性悪説に基づいて悪いことが出来ない品質保証の仕組みを構築し、実践は性善説に基づいて運用することである。

3-2 サンプルはロットを代表している

サンプルがロットを代表していないと、ロットが問題ないかの評価にならない。サンプリングがn=1で行っている場合、ロットがどこからサンプリングされても均質だとの前提があって初めてn=1のサンプリングが認められる。

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」

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。

⇒ロットがどのような単位になっているかを知っておくことが前提になる。例えば以下のことを経験したことがある。

- 1) 糖衣錠で混合/造粒はロット全量を行い、打錠機は1台で行っていたが、糖衣工程は数台の自動糖衣機で行っていた。糖衣錠には溶出試験が製造販売承認書に規定されていた。溶出試験は糖衣作業に影響される。このような時、含量はn=1でよいが、溶出試験はn=1で行うと自動糖衣機の数台の1台の結果を評価していることになる。
- 2) 顆粒の造粒/乾燥をフローコーター（流動層造粒・乾燥・微粒子コーティング装置）で、最後粉を取り出す時、装置の壁に付着した顆粒を掻き落としている場合がある。少しでも収量を多くしたいためである。その掻き落とした個所が均質でないとその個所の含

量等が試験に適合していないかもしれない。

- 3) 注射剤の不溶性異物は初流（最初の充填）部分に多いことが経験上わかっている。そのためバリデーションで初流の廃棄量、あるいは再度タンクに戻してろ過する量を定める。この観点のバリデーションが行われていない、不溶性異物試験結果がロットを代表していない場合がある。
- 4) 微生物はロット内で均一になっていない場合が多い。そのため、 $n=1$ でサンプリングしてもロットを保証していることにならない。PIC/S-GMP ガイドラインの 6 つのギャップの一つに年次安定性試験が必須になった。微生物試験が製造販売承認書に記載されている場合、その保証をしていないと、出荷時のサンプルは適合したが、年次安定性のサンプルは微生物が不適合になる場合がある。

⇒サンプリングを行う場合、総合的観点から品質保証を行うこと、そのためにサンプリングをどうするかを定める必要がある。そのためには以下の観点からサンプリングを定める。

- 1) そのロットの製造方法/設備/操作を知っておく。
- 2) 製剤の粒度別含量を知っておく。
- 3) サンプリングの基本的な方法を知っておく。
- 4) 抜き取り検査の統計的な視点を知っておく。

参考品が均質でなかったために製品回収が起きた事例（PMDA の製品回収の HP より）

販売名： (1)ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ファイザー」

(2)ゲムシタビン点滴静注用 1g 「ファイザー」

対象ロット、数量及び出荷時期

(1) ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ファイザー」

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH501	5969箱	2014年02月07日	2016年10月
J98782	1757箱	2014年12月24日	2016年10月

(2) ゲムシタビン点滴静注用 1g 「ファイザー」

包装：1バイアル

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH601	1960箱	2014年02月07日	2016年10月
14CH602	1869箱	2014年10月27日	2016年10月

回収理由 2015年3月27日

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。

⇒繊維状の異物は初期からあったものと思われる。全数検査の見逃しと思われる。製品苦情があった場合、参考品を確認することになっている。参考品に問題がないことが前提になる。参考品で製品苦情と同じ品質問題があると製品回収のリスクにもなる。

粒度別含量が大きく異なる顆粒剤の対応事例

粒度別含量とは、顆粒の粒子径の大きさによって含量が異なっているかを確認すること。粒子の小さい顆粒含量が高く粒子の大きい顆粒含量が低ければ、サンプリングの方法、サンプリングの量、サンプルの縮分の方法、試験時の試験方法などを把握しておく必要がある。

ある顆粒剤の特徴；

- ・粒度別含量が異なり、粒子が小さいものが含量が高く、大きいものは含量が低い
- ・サンプリングバラツキが大きい
- ・秤量時の操作でもバラツク

OOS (Out of Specification) が導入される前

合格するまで試験を実施 →良き時代

OOS が導入された後

合格まで試験実施は許されない→厳格な時代

顆粒は胃腸剤で作用が弱い薬剤であったが、OOS の GMP 対応並びに当局による収去での試験での不適合の可能性を考慮し、バラ包装を中止し分包のみとした。分包なので、含量はその分包を全量試験することで OOS の可能性は無くなった。医療機関での調剤バラツキもなくすこともできた。

3-3 サンプリングの方法

代表的なサンプリング例

1) ランダムサンプリング

ロット全体の各部分がサンプリングされる機会が同じになるようなサンプリング方法。製剤のサンプリングは多くの場合、ランダムサンプリングで行っている。

2) 二段サンプリング

ロット全体が多数の部分集団に分かれている場合のサンプリング方法。アンプルの製造は一週間連続生産して、その一週間生産全体を1ロットにしている場合がある。このようなケースではランダムサンプリングではなく、5日連続生産であれば、ランダムに3日を選んで一部を試験する。5日全てから一部試験を行うと次の送別サンプリングになる。

3) 層別サンプリング

ロット全体が異質成分から構成されている場合、その異質成分からのサンプリング方法。自動糖衣機では自動糖衣機全てからサンプリングして、それからそれぞれ一部を試験する。GMP 事例集で連続生産のロットを1ロットにすることができる。この場合は異質な2つの

母集団（従来の GMP では 1 ロットにすることは認められなかった）からそれぞれにサンプリングして必要な試験項目を確認することになる。

・系統サンプリング

ロット全体の生産初めからサンプリングしてその後は一定間隔（インターバル）で系統的に行うサンプリング方法。打錠機で打錠する場合、一定間隔でサンプリングして品質を確認する。含量均一性試験ではランダムサンプリングよりも、この系統サンプリングで行って評価する方が問題があった場合には発見できる。

サンプリングを実施する前の大前提

1) ロットは同じ母集団であるか？

- ・違う母集団のものが入っていない
- ・何か製造の単位 一回/一日の仕込み単位、

2) ロット内は均質であるか？

- ・製造段階で均質にしている根拠有無
- ・ロット構成（どのような製造方法になっているか）

3) 原料メーカーとの取決め事項にロット構成を明記する

3-4 統計的な根拠（抜き取り検査の考えと運用）

統計/確率についての知識が品質保証/品質管理を行う場合には必須である。物事は 100% 問題ない、100%問題があるようなことはほとんどない。50%の確率で判断しなければならない場合も多い。そのためには統計/確率についての知識を身に付けておくことである。

統計/確率を知るためにいくつかクイズを出したい。

抜取試験における確率の考え クイズ 1 （新婚さん いらっしやいより）

赤/黄/緑/青の箱が 4 つあり、その中には、たわしたこ焼き一年分/10 万円/ヨーロッパ旅行がそれぞれ入っている。どの箱に入っているかはわからない。

- ・あなたは 1 つ選んだ（緑を選んだ）とする。
- ・桂三枝さんが、あなたが選んだ緑以外の箱の中から青を開けた。ら、10 万円だった。
- ・あなたは、緑から赤又は黄に変えることができます。変更しますか？

赤/黄/緑/青の箱にヨーロッパ旅行が入っている確率は下記になる。

赤 25% 黄 25% 緑 25% 青 25%

ここで青がなくなった。赤/黄/緑 この箱のどれかにヨーロッパ旅行が入っている。

それぞれの確率は 33%? ⇒ No

最初、緑は 25% だった。残りの赤と黄と青の合計は 75% だった。その内青がヨーロッパ

旅行でなかった。ことになり、赤と黄のどちらかがヨーロッパ旅行の確率は75%になる。

⇒緑25%、赤37.5%、黄37.5%

さらに赤を開けたら、たこ焼き1年分。緑から黄に変更しますか？

⇒緑25%、黄75%

ご理解いただけただでしょうか？

抜取試験における確率の考え クイズ2 (ルーレット)

奇数と偶数が同じ確率で生じると仮定する。

奇数50% 偶数50% (実際は0と00)

1回目；奇数、2回目；奇数、3回目；奇数

さあ、あなたは次はどちらにかけますか？

⇒

新しい出現の確率は毎回同じなので、次回、奇数でるのは50%と変わらない。

抜取試験における確率の考え クイズ3 (宝くじと競馬)

一回だけ買うとするとどちらを買いますか？

宝くじ/競馬

⇒

還付率 (戻るお金)； 宝くじ45%、競馬75%

一回だけ買うなら競馬の方が戻るお金が大きい。

	1回目	2回目	3回目	4回目
宝くじ	45%			
競馬	75%	56.3%	42.2%	31.6%

(0.75)² (0.75)³ (0.75)⁴

競馬は3回までだと宝くじとほぼ同じ還付率になる。

では何故損が大きくなるか？

⇒4回以上、何度も買うからです。

ゴルゴ13のマンガより；

ゴルゴ13は使用するライフルの弾の品質保証を行っていた。

- ・信用置ける業者 (人) を選んでいた
- ・100弾の内、99弾を溜め仕打ちして、99弾とも問題ないとき、残りの1弾を使う
(=毎回抜取試験実施)

⇒ある時、その1弾が不発であった。

確率的に 1/100 不発弾が入っている場合

99 弾の試験後に合格する確率

$$=99/100 \cdot 98/99 \cdot \dots \cdot 2/3 \cdot 1/2=0.01 \quad 1\% (1/100)$$

ゴルゴ 13 は 3 σ の 3/1000 (0.3%) ではなかった。

抜取検査は全数を保証するものではない。抜取検査は一定の不良率を容認する方法である。

ゴルゴ 13 は 1% の不良率をまで確認していた。ゴルゴ 13 はどうすればよかったか？

抜き取り検査をどうすればよかったかをこれから説明します。

抜き取り検査の考え方を知る前に、2 項分布を知っておく必要がある。

1 枚の硬貨を 5 回投げるとき、表 (良品) が 5 回でる確率は？

$$\text{○○○○○} \Rightarrow (1/2) \times (1/2) \times (1/2) \times (1/2) \times (1/2) = (1/2)^5 = 0.0313 \quad (3.13\%)$$

表か裏なのでそれぞれ 50% の確率

1 回の試行で事象 A の起こる確率が p のとき、この試行を n 回行って事象 A が k 回起こる確率は、 $q = 1 - p$ として下記になる

$${}^n C_k p^k q^{n-k} \quad ({}^n C_k = n! / ((n-k)! \times k!))$$

例えば $n=3$ $k=1$ の場合

$$3 \times 2 \times 1 / ((2 \times 1) \times 1) = 3 \quad (\text{○○●} \quad \text{○●○} \quad \text{●○○} \quad \text{の 3 通り})$$

500 個の基石の中に白石が 450 個あり、黒石が 50 個あり黒石を不良品仮定する。

1 個だけ抜き取り、白石であれば合格とすると合格する確率は？ $\Rightarrow 450/500$ (90%)

2 個抜き取り、白石であれば合格とすると合格する確率は？ $\Rightarrow (450/500) \times (449/499)$ (81%)

一般的に $A=0.05$ (5%)、 $\beta=0.10$ (10%) とする。

抜き取り検査の型式

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html より一部抜粋

① 規準型

合格・不合格としたい品質を設定し、サンプルサイズと合格判定基準を定める。

② 選別型

不合格ロットは全数検査。

③ 調整型

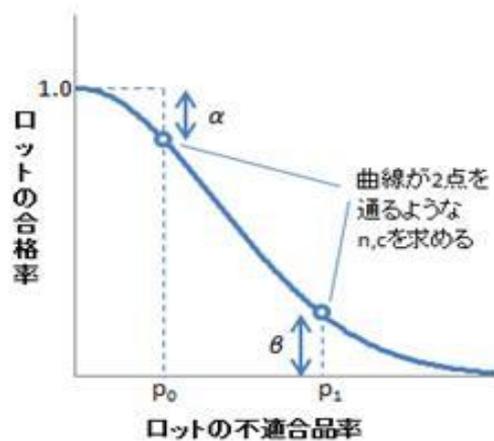
実績に応じて、ゆるい・なみ・きつい検査を適用する。

連続したロットを継続的に検査する場合に用いる。

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

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.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る。それを図にしたのが OC 曲線である。

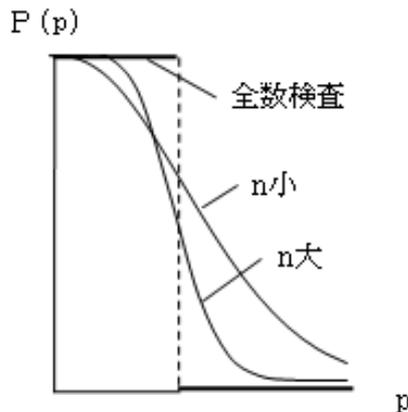
抜き取り検査は合格とさせたいロットに含まれている最大不良率 P_0 とこれ以上の不良率は避けたい最大不良率 P_1 を定める。そのため抜き取り検査とはある程度の不良品は許容するとの考え方である。不良品を認めない考え方は、全数検査をして不良品を除くしかない。よって抜き取り検査で不良品を入れないとの考えでなく、その原料・資材の品質をモニターし、良いロットはできるだけ合格させ、悪いロットはできるだけ不合格にするものである。悪いロットが多いと、不合格になる確率が高まり、製造業者に品質を良くしなければならぬとのインセンティブを働かせるものである。

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 として定める。 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者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) だと言ってしまふ誤りのことを言う。

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) をうっかりして不良品 (ロット不合格) に気付かず、見逃してしまふ良品 (ロット合格) だと言ってしまふ誤りのことを言う。

<http://kogures.com/hitoshi/webtext/stat-nukitori-kensa/index.html> より一部抜粋



⇒ n 数が小さくなると OC 曲線の傾きは寝てくることになる。合格させたいロットの不合格率が増え、不合格にさせたいロットが合格する確率が高くなる。

抜き取り検査は OC 曲線に基づいている

- ・抜き取り検査は全数を保証する方法でない。
- ・抜き取り検査はある一定の不良率を容認する方法で、容認できない不良は 100% 検出出来る方法で全数検査が必要になる。
- ・抜き取り検査には第一種の過誤 (α の誤り) と第二種の過誤 (β の誤り) がある。
- ・良い (合格にしたい) ロットも不合格になる確率があり、悪い (不合格にしたい) ロットも合格する確率がある。前者を 5% (α)、後者を 10% (β) と定めているのが抜き取り検査である。
- ・抜き取り検査表にはその該当する OC 曲線も紹介されているので見ておくとよい。
- ・抜き取り数を増やせば増やすほど不良を発見できやすくなるが試験検査コストがかかるので、試験検査コストと不良の影響度を考えて設定する。

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/qanda.html> より一部抜粋

質問； サンプルング数について

PIC/S GMP ガイドラインにかぎらないが、入荷原料の受入試験の際のサンプルング数(容器数)で、一時期でた“ $\sqrt{n+1}$ ”の根拠はあるのか？ 原料の種類、容器数が多い中で、合理的な試験を実施したいが、原料メーカーよりロット内均質性のバリデーションデータを入手し、実地に製造方法を確認してロット内均質性について問題ないと判断した場合は、1 容器からのサンプルング ($n=1$) で評価できるのではないかと考えている。

返答；

1 梱包 ($n=1$) からのサンプルングは多くの企業が採用している。本来これはロット内は均質との根拠データがあって成り立っている。

また、 $\sqrt{n+1}$ は従来、海外向けによく用いられた抜き取り数である。 $\sqrt{n+1}$ “の根拠は、具体的にはないが、統計的な根拠を持たせる意味で使われているのではないか。昔はこの抜き取り数で米国の FDA の査察では特に問題とされなかったが、その後の FDA の査察で、 $\sqrt{n+1}$ は統計的な根拠に基づいていないとの指摘を受け、JIS Z 9015 に変更した。米国の軍用規格であった Mil-STD105E は廃止され、ANSI ASQ 1.4:2003 になった。それが、日本では日本工業規格 JIS Z 9015 に、国際標準化機構 ISO 2859 規格として制定された。よって、JIS Z 9015 はグローバルな規格の位置付けである。

確認試験（ガイドラインでは同一性）と含量等受入れ試験に分けて考えるのが良い。確認試験については、全ロットからのサンプリングが求められていると解釈される。ただ、PIC/S GMP ガイドラインでは根拠があれば必ずしも全梱包からサンプリングしなくても良いとなっている。含量試験においては統計的な根拠を定めて抜き取り数/試験数を定めることになる。

JISZ9015（計数規準型抜取検査）の手順

<http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html> より一部抜粋

検査水準の選択

検査水準は、ロットサイズと抜取のサンプルサイズ（サンプリング数）の関係を決定するために必要な水準であり、抜取検査を行う上であらかじめ設定する。

JISZ9015 の抜き取り検査水準は、3 種類の通常検査水準（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）と 4 種類の特別検査水準（S-1、S-2、S-3、S-4）

- ・通常検査水準（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）
- ・特別検査水準（S-1、S-2、S-3、S-4）

通常検査水準は、最も使用される水準であり、他の水準が規定された場合意外は、通常検査水準Ⅱを使用する。

通常検査水準では、Ⅰ < Ⅱ < Ⅲ の順番でサンプリングサイズが多くなる
特別検査水準は、サンプリングサイズを小さくしなければならない場合

ロットサイズと検査水準を選択することで、下記表 JSZ9015-1 サンプル（サイズ）文字の指定された一覧表からサンプル文字（英字）を確認

ロットサイズ			特別検査水準				通常検査水準		
			S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	～	8	A	A	A	A	A	A	B
9	～	15	A	A	A	A	A	B	C
16	～	25	A	A	B	B	B	C	D
26	～	50	A	B	B	C	C	D	E
51	～	90	B	B	C	C	C	E	F
91	～	150	B	B	C	D	D	F	G
151	～	280	B	C	D	E	E	G	H
281	～	500	B	C	D	E	F	H	J
501	～	1,200	C	C	E	F	G	J	K
1,201	～	3,200	C	D	E	G	H	K	L
3,201	～	10,000	C	D	F	G	J	L	M
10,001	～	35,000	C	D	F	H	K	M	N
35,001	～	150,000	D	E	G	J	L	N	P
150,001	～	500,000	D	E	G	J	M	P	Q
500,001	以上		D	E	H	K	N	Q	R

次に検査の3つの水準から検査を選択

①なみ検査 (Normal inspection)

ロットの工程平均がAQLより良い場合に生産者に高い合格の確率を保証するようにした
 抜取検査方式を使用する検査

※「工程平均」とは、工程が統計的な管理状態にあるときの不良率と解釈できる

②きつい検査 (Tightened inspection)

対応するなみ検査よりもきびしい合否判定基準をもつ抜取検査方式を使用する検査

③ゆるい検査 (Reduced inspection)

対応するなみ検査よりは小さいサンプルサイズをもつ抜取検査方式を使用する検査

選択されたサンプル文字とAQL (合格品質限界) をもとに、抜取表から抜取数と合格判定
 数を決定する。検査の厳しさにより、下記の3つの表を使い分ける。

例えば、なみ検査の1回抜取方式 (主抜取表) を選択して、サンプル文字Hで、AQL=0.25%
 を選択したときには、サンプルサイズ50個を抜取り、判定は、Ac (合格判定数) = 0、Re
 (不合格判定数) = 1 ということがわかるので、抜き取った50個の中で、不良が1つで
 もあったときには、不合格ということになる。不良が0で全て50個良品であれば、抜取検
 査合格ということになる。

JISZ9015 に従って AQL を決めて行う。

3) 原料のドラム

海外向けは $\sqrt{n+1}$ でドラム数からサンプリングを決めていた。JISZ9015 表からドラム数が9～25ドラムであれば、3～8ドラムからサンプリングしておく。

3-5 全梱包同一性確認への対応

1) 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。ここで問題は、“許容できないリスク”の判断は当局に委ねられていることである。“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”をしておくことが求められている。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。

2) 製造所の実施状況と PIC/S GMP ガイドライン対応方針

昨年7月に日本も 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ると思われる。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。

全梱包から同一性確認を行うことが品質保証ではなく、品質保証の重要な一つである。そのため、PIC/S-GMP ガイドラインでもバリデーションすることで確認試験を免除することが認められている。注射剤の原料では PIC/S-GMP ガイドラインでは免除は認められていないが、日本では要求事項になっていないことから、同様にバリデーションにより品質保証を行っていれば問題がないと考える。

3) 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（取り決め書/アンケート/実査察により）
 - ・異種品混入のリスク防止

異種品混入はなくなるという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

製造段階での

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うが、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。

(4) 均質性の確認

- ・メーカーより、均質性のデータを入手する

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。3ロットのデータが望ましいが、1ロットでもデータがあると根拠になる。

- ・入手できないときは、自製造所で取得する

全ドラムから、かつドラムの上/中/下からサンプリングして均質性を確認する。できれば

3ロットについて行うが、1ロットでもデータがあると根拠になる。

・過去の受け入れ試験データを活用する

受け入れ試験が $n=1$ であっても、受け入れロット数が多く、これまでランダムサンプリングで行ってれば、そのデータの工程能力指数を求めることで、ロット内のバラツキのデータになる。

工程能力指数 (Cp、Cpk) ;

$Cp = \text{規格幅} / 6\sigma$ ($\sigma = \text{標準偏差}$)

$Cpk = (\text{上限規格} - \text{平均値}) / 3\sigma$ または $(\text{平均値} - \text{下限規格}) / 3\sigma$ の小さい値

なお、平均値が規格幅に入らないと $Cpk < 0$ となる。

工程能力指数の解釈 ;

規格幅 (上限と下限の幅)	工程能力指数	管理状況
4 σ (片側2 σ)	0.67	× (管理されていない)
6 σ (片側3 $\sigma = 3\sigma$ 管理)	1.0	△ (管理が十分でない)
8 σ (片側4 σ)	1.33	○ (管理されている)
10 σ (片側5 σ)	1.67	◎ (管理が十分である)

1.0とは規格幅に対して3 σ 管理されていることになる。管理図での管理と同じレベルになる。管理図は通常バラツキに対して、異常な値が出ているかの観点なので3 σ 管理を行っている。工程能力指数では、3 σ では何か変動が生じると規格を外れる可能性があることから、工程能力指数では1.33以上を管理されていると考える。

平均値 $\pm 1\sigma$ にデータが入っている確率は68% (70%と覚えておく)

平均値 $\pm 2\sigma$ にデータが入っている確率は95%

平均値 $\pm 3\sigma$ にデータが入っている確率は97.7% (3/1000と覚えておく)

・事前に品質取決め書にて、ロット構成を確認する

- ・均質工程の有無
- ・バッチ仕込み/連続製造
- ・掻き落としなどの均質でない作業有無
- ・粒度バラツキ (粒度バラツキが大きいと原薬では溶出試験に影響する可能性がある)

・品質に影響ある項目の確認

含量以外にも、粒度分布、異物、微生物、エンドトキシン (注射剤原料) 等の均質性を評価しておく

(5) 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。

（6）種々の問題点への対応案

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

a) 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する。

b) 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。

c) まとめ（製造所の実際の方法案）；

- ・ラマン分光で確認ができるものは、全梱包確認を行う。
- ・ラマン分光で確認できないものは、近赤外などで行う。
- ・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。
- ・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。
- ・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。