

照査のためのデータ選定とトレンド解析の仕方

脇坂 盛雄 (株) ミノファージェン製薬 顧問

1 データの選定

通知／事務連絡から照査すべきデータを確認する。太字の個所が数値データに関係する個所になる。

1.1 平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号

「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」

第2 製造・品質管理業務について

GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。

1.2 GMP事例集（2013年版）より

方法

1. 照査の手順を定め文書化しておくこと。
2. 通例、年1回は実施すること。前回のレビュー結果を必ず考慮する。
3. 照査の結果については評価を行い、是正措置又はバリデーションの再度の実施の必要性を検討すること。
4. 是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び是正措置又は再バリデーションの内容について記録を作成すること。
5. 製品品質の照査は、科学的に妥当な場合には、リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化しても差し支えない。(GMP5-13)

6. 照査は、実施している製造管理及び品質管理に応じて傾向と是正措置、予防措置の妥当性について評価し、現行の規格の適格性、製品が適切に管理された状態で製造できているかどうか、再バリデーションの要否や更なる改善の要否、などを判断できるものとする。

照査項目

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

1.3 事務連絡 平成 26 年 6 月 13 日 監視指導・ 麻薬対策課

「製品品質の照査報告記載例について」

1. 本記載例は、2013 年 8 月に製品品質の照査が我が国の医薬品等 GMP 省令の要求事項として明示されたことを受けて、初めて製品品質の照査を実施する製造業者等に対し、PIC/SGMP ガイドに掲げられた 12 項目に関する照査の報告書の記載の一例を示すことを意図したものである。照査の対象範囲、深さ、解析手法等は、個々の照査対象製品の態様等に応じて熟慮の上で決定されてしかるべきものである。本記載例は、個々の照査の「ひな形」として使用されるべきものではなく、個々の照査をこのとおりに実施することを求めているものでもないこと。

1.4 「医薬品適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」事務連絡 平成 27 年 6 月 18 日独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部

5. 製品品質の照査に関する資料（提出時必要な資料）

代表製品又は調査対象品目について行った直近の製品品質の照査の報告書の概要部分の写し又は当該報告書の概要を別途取りまとめたものを提出してください。これらは、照査対象としたグループ（代表製品とその他の製品をグループ化して照査を行った場合に限る。グループ化を可とした科学的妥当性及び根拠に係る記載を含む。）の名称、照査対象期間、照査の結果及び考察（再バリデーション結果についての考察を含む。）、照査結果に基づき採られた是正処置及び予防措置の概要（計画を含む。）並びに照査した責任者の記名押印又は署名（写しの基となった原本に当該者の記名押印又は署名が付されている場合には、写しに改めてそれを付す必要はありません。）が含まれているものとします。なお、それらの中に以下に掲げる照査の結果が含まれていない場合であって、当該項目について別途照査を行っているときは、その照査結果に関する資料を提出してください。

- (1) 原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果についての照査

- (2) 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果についての照査
- (3) 不適合であった全バッチ及びそれらの調査についての照査
- (4) 是正処置及び予防措置の有効性についての照査
- (5) 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更についての照査
- (6) 安定性モニタリングの結果等についての照査
- (7) 返品、品質情報、回収及びその原因究明調査についての照査
- (8) 工程、装置に対する是正処置の適切性についての照査
- (9) 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
- (10) 委託している場合には、委託先に対する管理についての照査

1.5 試験結果の活用

・試験結果

- ・原料・資材受入れ試験
- ・インプロの物性値（重要工程含む）など
- ・出荷試験

⇒工程能力指数を活用してその製品が安定しているかを確認する。安定していない場合は再バリデーションの必要性を検討する。

2 判断の基準

2.1 原料、製品の品質が安定しているかどうか。

- ・試験結果データのバラツキが規格値の中に入っている。
統計的な手法で判断することになる。その判断の有力なツールとして工程能力指数（Cp/Cpk）がある。

2.2 工程能力指数（Cp, Cpk）の活用

工程能力指数（process capability index）

規格幅に対して、そのデータのバラツキがどの程度

で収まっているかを知る指標である。Cp は計算式に平均値を含まないため、規格幅に対してデータのバラツキ (σ) を見ており、Cpk は規格幅に対して平均値が中心値から偏っているかを加味したものである。データの平均値が規格値の中心値であれば、Cp と Cpk は同じ値になる。平均値が中心値からずれると、Cp の値は変わらないが、Cpk は中心値から離れるほど、値が小さくなる。

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	×
6 σ （片側 3 σ = 3 σ 管理）	1.0	△
8 σ （片側 4 σ ）	1.33	○
10 σ （片側 5 σ ）	1.67	◎

×：管理されていない。規格幅は 2 σ で Cp なら 5%規格から逸脱する

△：工程管理の 3 σ であるが、変動があると 3 σ から逸脱する可能性がある。

○：管理されている。規格幅は 4 σ の余裕

◎：十分管理されている。規格幅は 5 σ の余裕

平均値の場所	Cp	Cpk
真ん中	1.00	1.00
1 σ 上 / 下限	1.00	0.67（平均値が規格上 / 下限まで 2 σ 離れている）
2 σ 上 / 下限	1.00	0.33（平均値が規格上 / 下限まで 1 σ 離れている）

⇒

- Cp/Cpk が 1.0 以下は問題があるのでバラツキの原因を調査する。
- Cp が 1.0 以上で Cpk が 1.0 以下であれば平均値が規格の中心値からずれているので、仕込み根拠を見直す。
- Cp/Cpk が 1.0 以上で 1.33 以下であれば問題はないと考えるが、余裕がない状況なので、1.33 以上をめざすように出来ればバラツキを小さくする。
- Cp/Cpk が 1.33 以上であれば、品質は規格幅に対して十分管理されている。
- Cp = Cpk = 1.00 の場合；平均値は規格幅の真ん中にあり、バラツキ (σ) は規格幅の 6 σ (3 σ × 2) に該当している。
- Cp = 1.00 Cpk = 0.67 の場合；平均値が規格幅の真ん中から 1 σ ずれている、バラツキ (σ) は規格

幅の 6 σ (3 σ × 2) に該当している。

- Cp は規格幅に対するバラツキの指標で、Cpk は Cp に平均値の規格幅の中心値からのズレを反映したもの。

3 安定性モニタリングの結果の判断

安定性モニタリングで値の変化の有無を確認する。その変化が品質保証期間中を十分保証する範囲内であることを確認する。この場合も規格の上／下限に対して工程能力指数と同じ考え方を用いて考察する。品質保証期間が 3 年の場合、3 年目の値のバラツキが規格の上／下限に対して 3 σ の余裕 (Cpk が 1.0 以上) があることを確認する。それを下回っていると、ロットのバラツキ、試験のバラツキにより安定性モニタリングの結果で規格の範囲から逸脱する可能性がある。試験には OOS (Out of Specification) の仕組みがあり簡単にデータが棄却できない。

安定性モニタリングでの品質保証期間が切れる時点のデータの Cpk が 1.0 以下の製品は製品回収のリスクが高いので、Cpk が 1.0 以上になるように改善を行う。製品回収では該当ロットだけでなく、他のロットは問題がないとの根拠データを当局に示すことが出来なければ、品質保証期間内の全てのロットに広がる可能性がある。また、倉庫の在庫品、製造所の中間製品も同じリスクを抱えていると欠品のリスクを引き起こすことになる。実際、全てのロットの製品回収が現実的に増加して来ている。

4 溶出試験のデータの見方

溶出試験は、最初 6T (C) 取り試験を行う。1T 判定値を超えると、さらに 6T 試験を行う。判定値を超えるのが 2T までは適合と判定する。

著者の経験では、設計・開発部署は 12T の試験まで行って適合すれば問題ないと考えていた。しかし、生産の品質保証では統計的に考えている。つまり、2/12T が判定値を越えているとすると、いつ 3/12T になるかわからない。年次安定性で起きると回収になる。また該当ロットだけとの根拠データが示せない全てのロット

に広がる可能性がある。実際、溶出試験による全てのロットの回収が増えている。

2/12Tの場合;不良率 1/6 (p), 良品率 5/6 (q; 1 - p)
適合する場合; 不良は 2 個までよい

$${}_{12}C_0p^0q^{12} = 1 \times (1/6)^0 \times (5/6)^{12} = 0.112$$

$${}_{12}C_1p^1q^{11} = 12 \times (1/6)^1 \times (5/6)^{11} = 0.264$$

$${}_{12}C_2p^2q^{10} = 66 \times (1/6)^2 \times (5/6)^{10} = 0.264$$

合格する確率 = 0.64 64% (不合格は 36%)

1/12Tの場合; 不良率 1/12 (p), 11/12 (q; 1 - p)
適合する場合; 不良は 2 個までよい

$${}_{12}C_0p^0q^{12} = 1 \times (1/12)^0 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_{12}C_1p^1q^{11} = 12 \times (1/12)^1 \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_{12}C_2p^2q^{10} = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192$$

合格する確率 = 0.93 93% (不合格は 7%)

1/12 の場合でも 7% 不適合になる。14 ロットに 1 ロット不適を意味している。

出荷時に、規格幅を 1T 外れているものがあっても最終的な試験 12T で合格していると判断していると、いつ安定性モニタリングで規格不適合になり、全てのロット回収ということが起きる。問題を先送りせずに今改善を行うことである。このように統計確率でデータの判断を行う。

5 その他のデータの判断

5.1 OOS が多い製品の対応

OOS がよく起きている製剤は、製剤のバラツキ (粒度別含量に差がある)、製造方法でのバラツキ (不均一な個所がある)、試験のバラツキのどれかあるいはいくつかの問題を抱えている。その製品は今の時点で改善の検討を行うことである。出荷試験時の OOS では出荷しないだけでよいが、安定性モニタリングでの OOS であれば、これもまた全てのロットの製品回収のリスクを抱えていることになる。

5.2 逸脱/苦情が多い製品の対応

逸脱、苦情が多い製品も何らかの改善が必要になる。

洗浄バリデーションの逸脱が出ているようだと、再度洗浄バリデーションにより洗浄を確実にしておく。

5.3 製造の重要工程のデータの管理

必要なデータの工程能力指数は自動的に計算させるなど効率を図る。それぞれの製品の持っている特徴を把握し、どの製品が製品回収のリスクが高いかを把握し対策を行う。

溶出試験では錠剤により打圧コントロールが必要な製品もあることから、打圧の上限/下限が規格幅に対して余裕があるかを十分見ておく必要がある。

また、水分が安定性に影響する製品もあることから水分の上限/下限で、製剤の安定性が規格幅に対して余裕があるかも注意が必要な項目である。

水分に影響する製剤の包装はアルミピロー包装が使われているが、そのアルミピローのシール性のバリデーションも重要な項目であるので、そのような逸脱については 1 件でも注意が必要である。

5.4 注射剤の不溶性異物の安定性モニタリングサンプル

PMDA の製品回収 HP より 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。

⇒注射剤の不溶性異物はどうしても見逃しがある。不良率が高い場合は、安定性モニタリングや参考品にも見逃した不良品が紛れ込む可能性がある。不良率が高い製品は不溶性異物削減の取り組みがこのような製品回収のリスクを下げる。