

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
総括研究報告書

医薬品の品質保証基準及び品質判定システムに関する研究

主任研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第1室長

**研究要旨** スキップ試験を我が国で実施する場合に備え、実施の可能性、適用試験項目、実施体制等について、製薬企業へ質問調査を行うと同時に GMP の観点から検討した。そして、GMP が施行されている今日では、スキップ試験の導入は可能であること、行政上も地方庁への届け出で対応可能であることを明らかとした。また、スキップテストについて統計学的に検討を行い、質的試験は統計的根拠のみによってスキップテストを採用するのは容易でないこと、量的試験のスキップ試験への移行は管理図に基づいて行うことが望ましいことを示した。一方、溶出試験、漢方エキス試験の代替試験について検討し、崩壊試験、吸光度法の有用性を明らかにした。

**分担研究者**

小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所  
薬品部長

岩上正蔵 大阪府公衆衛生研究所  
主任研究員

鈴木英世 富山県薬事研究所長

計的手法、実施体制等について検討する同時に、溶出試験及び漢方製剤のエキス含量の代替試験について検討を行った。

**B. 研究方法**

定期的試験／スキップ試験の実現性の検討： GCP の観点、及び国内の製薬企業に質問調査を行う等して、スキップ試験が適用可能な試験項目、適用条件、行政上の課題、実施法について検討した。統計学的検討：スキップ試験の採用、中断を適切に進めるための方法を、二項分布、管理図を基に検討した。代替試験：溶出試験の場合、溶解形サリチル酸錠を用いて崩壊試験と攪拌強度を比較し、代替試験の可能性を検討した。漢方製剤のエキス含量の試験では、重量法が公定試験法となっている。11 種類のエキス製剤を用いて、吸光度法の代替試験としての有用性について検討した。

**A. 研究目的**

各国間の医薬品規制の違いを解消すべく、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織されている。そこで基本的合意が得られている規格及び試験方法のガイドラインには、規格試験を省略するための 1) 定期的／スキップ試験、2) パラメトリックリリース、3) 工程内試験といった我が国の承認・許可制度にない試験、概念が導入されている。ガイドラインが最終合意に達したとき、これら試験の実施が求められる。本研究の目的は、それに備え実施上の問題点を明らかにし、実施手順の確立を目指すものである。

本年度は、定期的試験／スキップ試験について適用条件、可能な試験項目、統

**C. 研究結果**

1. スキップ／定期的試験の適用条件

GMP が施行されている今日、規格の全項目の試験を実施しなければならないと

いう必然性はなく、不必要と思われる試験は省略あるいは簡略化するのが望ましい。スキップテストについて製薬企業のアンケート調査を実施したところ、1)他の試験項目からみて保証可能な項目、2)統計的にみて不適合となる可能性はない項目、3) GMP を遵守していれば保証可能な項目、4)有効性・安全性から重要度が低い項目、5)試験に長時間を要する項目については、スキップテストが望ましいとの回答が得られた。製造工程の管理等で品質保証が可能ならば、効率的なスキップテストの採用を検討すべきであろう。

## 2. スキップ試験が可能な試験項目

固形製剤では、1)確認試験、2)微生物限度、3)残留溶媒、4)含量均一性、5)溶出試験、内用液剤・懸濁液剤では、1)確認試験、2)残留溶媒、3)保存効力、4)微生物限度、5)保存剤の定量、無菌製剤では、1)確認試験、2)残留溶媒、3)保存効力、4)モル浸透圧、5)無菌試験が、スキップ試験の対象になり得るとの回答が製薬企業から寄せられた。

代替試験を適用する際は、本試験と代替試験との関連性（評価パラメータの相関性、良品と不良品の識別性、データの再現性）について検討し、適合基準を適切に設定する必要がある。溶出試験の代替としての崩壊試験について検討を行ったところ、崩壊試験（30cpm）は汎用される溶出試験であるパドル法 50rpm に比べ、攪拌強度が 2 倍程強いことが分かった。同程度の攪拌強度を得るには崩壊試験のストローク数を 10cpm まで低下させる必要があることが分かった。また、漢方エキス製剤のエキス含量は重量法による測定が公定法となっているが、抽出液の濃縮、恒量化等に相当の時間を要する。簡易な吸光度法で代替できないかどうか検討を行ったところ、吸光度法は製剤中の添加剤成分の影響を受けにくく代替試験として有用であることが分かった。

## 3. スキップテストと定期的試験の選択

スキップ/定期的試験に移行する際、一定数のロット毎（例えば、20 ロット）に

行うスキップテストと、一定期間毎（例えば、1ヶ月）に行う定期的試験のいずれがよいか製薬企業に質問調査したところ、回答は 2 分した。いずれを選択するかは、ロットの製造速度、品質に及ぼす製造時期の影響を考慮し定めるべきで、多数のロットが連続して製造される場合はスキップテストを適用し、製造時期によって品質が異なってくるおそれがある場合は、定期的試験を選択すべきであろう。

4. スキップテストの統計的手法 スキップテストへ移行するかどうかは、統計的観点からも検討する必要がある。質的試験（確認試験のように色等の特性で適否を判定する試験）について、スキップテストの移行条件を二項分布により計算したところ、300 ロット以上が連続して試験に合格しなければならないことが分かった。一方、クロマトの面積値等の計量値を用いる量的試験の場合、スキップテストへ移行するには管理図の使用が有用であることが分かった。但し、管理図上で平均値が増加又は減少の傾向をとっているときには工程は安定しているとは言えず、スキップテストへの移行は増減傾向がなくなるまで保留すべきである。含量均一性試験のように平均値と同時に標準偏差もロットの特性値として得られる場合は、標準偏差についても管理図を作成する必要がある。その場合、 $\sigma$  の安定度からみてスキップテストに移行するには少なくとも 20 ロット以上の試験は必要と思われる。

## 5. スキップテストの中断と再開

スキップテストへ移行した後、試験結果が管理限界へ接近する場合は、全ロット試験に戻る必要がある。不幸にして、試験結果が規格に適合しなかったときは、スキップテストの信頼性が失われたことを意味するので、原則としてそれまでスキップの対象とした全ロットを市場から回収し、スキップテストの問題点を明らかにする必要がある。妥当性が検証されたならば、再度、スキップテストに移行することができよう。

6. 行政的対応 スキップ/定期的試験を我が国で実行するには、法的、行政的対応が必要となる。法的には、日局通則でスキップ/定期的試験を認めることの改正が必要である。スキップ試験をどのように許可すべきか企業に意見を求めたところ、スキップテストの妥当性を示す資料（製造工程の管理、回顧的バリデーション等）を地方庁に提出し、一定期間内（例えば 60 日）に特別の指摘がなければ、企業責任でスキップ試験に移行できる行政システムを望む声が圧倒的に高かった。スキップテストの採用の可否は基本的には企業責任で決定すべきもので、地方庁への届け出制とするのが現実的と思われる。

#### D. 考察

医薬品の品質保証において、製造承認書に定められた規格は重要な役割を果たすが、品質はそれのみで保証されるものではなく、適切な製造工程の管理、工程内試験等により総合的に保証されるべき性格のものである。現在、我が国では規格に定められた試験項目は全て実施しなければならないが、GMP が施行されている今日、規格の全項目の試験を全生産ロットについて実施しなければならないという理由は薄れてきている。GMP、規格試験を含めた効率的、効果的な品質保証の枠組みを構築すべきで、GMP、関連する他の試験項目、統計的観点等から品質保証が可能ならばスキップテストの採用を検討すべきである。

スキップ/定期的試験の対象となる試験項目としては、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、残留溶媒等があげられるが、製造工程の管理、工程内試験等によりどの程度まで品質保証ができるかどうか見極めた上でスキップテストを採用すべきであろう。

代替試験を適用する際は、本試験と代替試験との関連性を検討する必要がある。溶出試験の場合、代替として考えられる崩壊試験は攪拌強度が強いことが分かっ

た。場合によってはストローク数を 10cpm 程度まで下げて試験することも必要と思われる。漢方エキス製剤のエキス含量試験には、吸光度法は作業の省力化に役立つので、代替試験として有用と思われる。スキップテストへの移行は、統計的に検討することも必要であるが、確認試験のような質的試験の場合、統計的根拠のみに基づいてスキップテストに移行するのは容易でないことが判明した。関連する他項目の試験、GMP による品質保証を活用しスキップテストに移行すべきと思われる。量的試験の場合、管理図を利用することができるので質的試験に比べスキップテストへ移行しやすいが、それでもなほ、GMP による品質保証手段を積極的に活用すべきであろう。類縁物質等の限度試験においても、定量値が得られるならば同様に管理図を使用すべきと思われる。

スキップ試験を行政的にどのように認めていくかは重要な問題であるが、スキップテストの採用の可否は基本的には企業責任において判断すべきもので、地方庁への届け出制で対応を図るのが現実的と思われる。

#### E. 結論

GMP が施行されている今日、規格の全試験項目を全製造ロットについて行う必然性はない。製造工程の管理等により当該品質を保証できるならばスキップ試験の採用を検討すべきである。スキップテストは統計的観点から検討することも必要で、管理図等を使用し、スキップテストへの移行、中断を決定するのが望ましい。スキップ試験を実行に移すには、法的根拠を与えるため日本薬局方の通則でスキップ/定期的試験を認めることの改正が必要である。スキップテストの採用の可否は基本的には企業責任で決定すべきもので、地方庁への届け出制とし、一定期間内に不相当との回答がなければ自動的に許可されるという方法が現実的と思われる。

F. 研究発表  
なし

G. 知的所有権の取得情報  
なし

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

溶出試験の代替試験法及びスキップテストの統計学的手法に関する研究

分担研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨 溶出試験の代替試験である崩壊試験法について攪拌強度の面から検討を行い、崩壊試験はパドル法より攪拌強度が強いことを明らかとした。代替として用いるには、ストローク数を10cpmまで下げることが必要と思われる。また、スキップ試験の統計学的手法について検討を行い、確認試験のような質的試験の場合、統計的根拠のみに基づいてスキップ試験を採用するのは難しいこと、計量値を用いる量的試験のスキップテストへの移行には、管理図の使用が有用であることを示した。

#### A. 研究目的

各国間の医薬品規制の違いを解消すべく、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織されている。そこで基本的合意が得られている規格及び試験方法のガイドライン（Q6A ガイドライン）には、規格試験を省略するための 1) 定期的／スキップ試験，2) パラメトリックリリース，3) 工程内試験といった我が国の承認・許可制度にない試験、概念が導入されている。ガイドラインが最終合意に達したとき、これら試験の実施が求められる。本研究の目的は、それに備え実施上の問題点を明らかにし、実施手順の確立を目指すものである。

本年度は、スキップ試験を取り上げ、スキップ試験の適用対象となり得る溶出試験について、崩壊試験が代替試験となる得るかどうか、攪拌強度の面から検討を行った。また、スキップ試験への移行について統計学的な観点から検討すると同時に、スキップ試験の採用、中断を判定する統計手法の構築を行った。

#### B. 研究方法

溶出試験：試料として USP カリブレーである溶解形サリチル酸錠を用い、pH7.4

の試験液中、日局パドル法、及び崩壊試験装置を用いて溶出試験を行った。溶出薬物量は吸光度法で測定した。溶出の初速度を算出し、それに基づいてパドル法と崩壊試験装置の攪拌強度を比較した。統計学的手法：確認試験等の質的試験について、スキップテストに移行するに必要とされる合格ロット数を二項分布により算出した。一方、量的試験について、管理図を用いたスキップテストへ移行法を構築した。

#### C. 研究結果

1. 溶出、崩壊試験の攪拌強度 崩壊しない溶解形サリチル酸錠の溶出速度は、試験液の攪拌強度に依存する。本錠剤を用いて汎用される溶出試験であるパドル法（50rpm）及び崩壊試験法（30cpm）で溶出速度を測定し、攪拌強度を比較した。その結果、標準的条件では崩壊試験法の方が攪拌強度が強いことが分かった（Fig. 1）。崩壊試験のストローク数を10cpmまで下げ、溶出速度を測定したところ、パドル法、50rpmと同程度の溶出速度を示した。

2. スキップテストに関する統計学的手法 スキップテストの採用は、統計的面から

も検討することが望ましい。最終製品の規格試験は、1) 質的試験（確認試験のように色等の特性で適否を判定する試験）、2) 量的試験（吸光度、クロマトの面積値等、計量値によって適否を判定する試験）に大別されるが、それぞれについてスキップテストへ移行するための条件を統計学的に検討した。

#### 1) 質的試験の場合

n 回、連続して適合となる製品の真の不良ロット率は二項分布を用いて推定することができるが、n 回適が続く確率と不良ロット率(f)の関係は Fig 2 のように表される。ここで消費者危険を 5%、即ち n 回適が続く確率を 0.05 とし、不良ロット率 1% 以下をスキップテストへの移行条件とするならば、少なくとも 300 回続けて合格しなければならないことになる。この結果は、質的試験の場合、単に統計的根拠のみに基づいてスキップテストに移行するのは容易でないことを示している。

#### 2) 量的試験の場合

スキップテストへ移行するには、統計的に十分な数のロットから総平均とロット間の標準偏差を求め、 $3\sigma$  法により設定された管理限界よりスキップテストの適否を判断することができる (Fig.3)。工程の管理限界が規格の十分内側にあるならば、スキップテストを適用できよう。一般に工程能力指数 (process capability index) が 1.33 以上の場合に、規格に対し工程能力は十分と考えられているのでそれを目安にすべきであろう (工程能力指数=規格の巾 $\div 6\sigma$ 、JIS Z-9041)。但し、管理図上で平均値が増加又は減少の傾向をとっているときは工程は安定しているとは言えず、スキップテストへの移行は増減傾向がなくなるまで保留すべきである。含量均一性試験のように平均値と同時に標準偏差もロットの特性値として得られる場合は、標準偏差についても管理図を作成する必要がある。管理図の作成には信頼の高い $\sigma$ の値を用いる必要があるが、推定される $\sigma$ の信頼区間は 20 ロット以上試験したときにほぼ一定の値に近

づくので、その程度のロット数は必要であろう。

スキップテストに移行した後、試験結果が管理限界に接近する場合、全ロットの試験に戻す必要がある。目安としては、管理限界が  $3\sigma$  のときは  $2.0-2.5\sigma$  が適当と思われる。

#### D.考察

崩壊試験を溶出試験の代替試験として用いるには、両者の試験結果にある程度の相関がみられ、溶出試験で不適とする製剤を崩壊試験でも不適とできる識別能力がなければならない。しかしながら、崩壊試験、30cpm はパドル法、50rpm より識別能力が劣ることが多い。機械的破壊力、攪拌強度が強いためと思われる。それを明らかにすべく、溶解形サリチル酸錠を用い、その溶出速度から攪拌強度を比較した結果、崩壊試験はパドル法より攪拌強度がはるかに強く、パドル法と同程度の攪拌強度とするには、ストローク数を 10cpm まで下げなければならないことが分かった。この結果は、崩壊試験を溶出試験の代替として用いるには、場合によっては 10cpm の条件で崩壊試験を行わなければならないことを示している。

スキップテストへ移行できるかどうかは、統計的観点から検討することも必要である。実生産ロットが不適となる確率が極めて低いならば、スキップ試験へ移行できると考えられるが、質的試験の場合、統計的根拠のみに基づいてスキップテストとするのは、簡単ではないことが判明した。統計的手段にのみ頼るのではなく、関連する項目の試験、GMP による品質保証等を活用しスキップテストに移行すべきと思われる。量的試験の場合、管理図を利用することができるので質的試験に比べ統計的にスキップテストへ移行しやすいが、それでもなほ、GMP による品質保証手段を積極的に活用すべきであろう。類縁物質等の限度試験においても、定量値が得られるならば同様に管理図を使用するのが望ましい。

#### E. 結論

溶出試験の代替試験について検討した結果、崩壊試験の標準的な条件である 30cpm は、代表的な溶出試験であるパドル法、50rpm より攪拌強度が強いことが判明した。崩壊試験を溶出試験の代替として用いるには、場合によっては 10cpm の条件で崩壊試験を行うことが必要である。

また、スキップテストの採用を統計的観点から検討した結果、確認試験のような質的試験の場合、統計的根拠にのみ基づいてスキップテストへ移行するのは容易でないことが判明した。関連項目の試験、GMP による品質保証手段を活用すべきと思われる。量的試験の場合、スキップ試験への移行に管理図の使用が有用であることが分かった。類縁物質等の限度試験においても、定量値が得られるならば同様に管理図を活用すべきと思われる。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得情報

なし

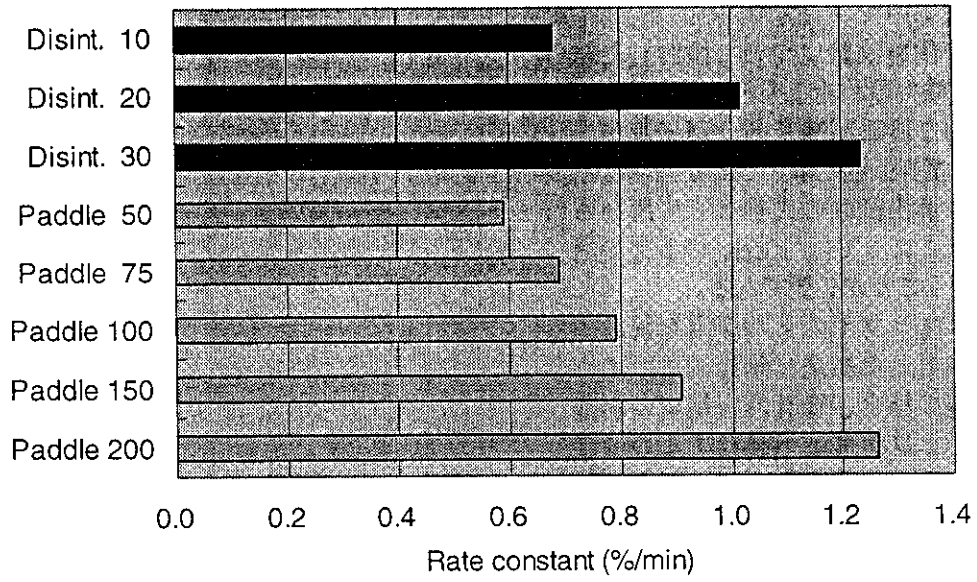


Fig. 1. Dissolution rate constants of salicylic acid tablet by paddle and disintegration methods

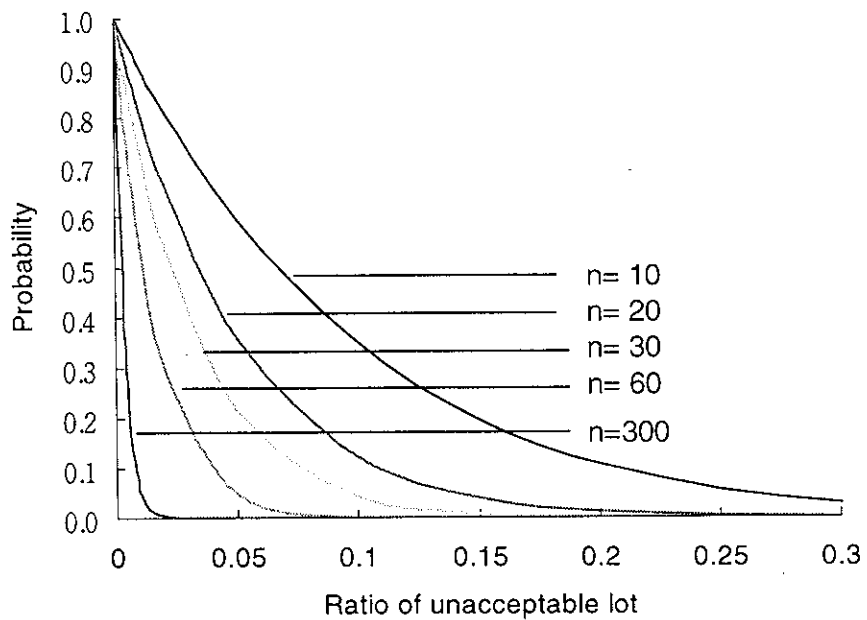


Fig. 2. Probability of successively passing the tests of  $n$  times



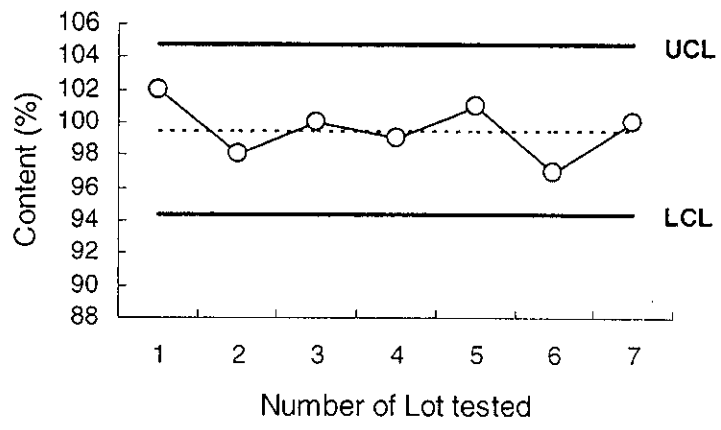


Fig. 3. Control Chart with  $3\sigma$

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

医薬品の品質保証基準及び品質判定システムに関する研究  
－スキップテストの実施に関する研究－

分担研究者 小嶋 茂雄 国立医薬品食品衛生研究所

**研究要旨** スキップ試験を我が国で実施する場合に備え、企業に質問調査等を行い、実施可能な試験項目、実施体制等について検討した。GMPが施行されている今日、スキップ試験の導入は十分可能で、行政上の許可も地方庁への届け出でよいと判断される。

A. 研究目的

各国間の医薬品規制の違いを解消すべく、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織されている。そこで基本的合意が得られている規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）には、規格試験を省略するための1）定期的／スキップ試験，2）パラメトリックリリース，3）工程内試験といった我が国の承認・許可制度にない試験、概念が導入されている。ガイドラインが最終合意に達しとき、これら試験の実施が求められる。本研究の目的は、それに備え実施上の問題点を明らかにし、実施手順の確立を目指すものである。

1) 定期的試験／スキップ試験 製造工程の管理等で最終製品の品質が保証できるような場合、規格試験を全製造ロットについて実施するのではなく、10ロット毎、あるいは2ヵ月おきに実施しようとする試験である。この試験を適用し得る例として、溶出試験，残留溶媒試験などが挙げられる。

2) 工程内試験 出荷前に行われる試験の一部としてではなく、原薬あるいは製剤の製造工程において行われる試験のことで、それら試験結果を最終製品の品質保証に利用しようとするものである。糖衣錠の場合の裸錠の段階における硬度／摩損度の試験や液剤の場合のpHの試

験などが例として挙げられている。

3) パラメトリックリリース 通常、無菌試験に関連した考え方で、ロットの無菌性を製剤製造の滅菌工程での適切なパラメータ、例えば、温度や圧力をモニターした結果に基づいて保証するものである。この考え方が適用されるには、その工程が適切にバリデートされていることが前提となる。

本年度は、スキップ試験を取り上げ、製薬企業に質問調査等を行い、実施条件、実施可能な試験項目、実施体制について検討した。

B. 研究方法

スキップテストを実施するに際し、それに対する医薬品企業の考え、要望を把握すべく、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会の協力を得て、国内医薬品企業147社に質問調査を行った。113社から回答を得、意見の収集、解析を行った（別紙参照）。これを参考にスキップ試験の実施条件、対象試験項目、実施上の問題点、実施体制について検討し、我が国における対応策を構築した。

C. 研究結果

1. スキップ／定期的試験の適用条件

GMPが施行されている今日、規格の全項目の試験を実施しなければならない

という必然性はない。GMP、規格試験を含めた効率的、効果的な品質保証の枠組みを構築すべきで、不必要と思われる試験は省略あるいは簡略化するのが望ましい。スキップテストについて国内製薬企業のアンケート調査を実施したところ、1)他の試験項目からみて保証可能な項目、2)統計的にみて不適合となる可能性はない項目、3)GMPを遵守していれば保証可能な項目、4)有効性・安全性から重要度が低い項目、5)試験に長時間を要する項目については、スキップテストが望ましいとの回答が得られた。

## 2. スキップ試験が可能な試験項目

固形製剤では、1)確認試験、2)微生物限度、3)残留溶媒、4)含量均一性、5)溶出試験、内用液剤・懸濁液剤では、1)確認試験、2)残留溶媒、3)保存効力、4)微生物限度、5)保存剤の定量、無菌製剤では、1)確認試験、2)残留溶媒、3)保存効力、4)モル浸透圧、5)無菌試験が、スキップ試験の対象になり得るとの回答が製薬企業から寄せられた。

## 3. スキップテストと定期的試験の選択

一定数のロット（例えば、20ロット）毎に行うスキップテストと一定期間（例えば、1ヶ月）毎に行う定期的試験のいずれが望ましいか、企業に対し調査したところ、58%はスキップ、27%は定期試験が望ましいと回答してきた。

## 4. スキップテストの許可に必要なデータ

スキップテストの許可を得るため行政側に提出すべき資料について、大多数の企業は、1)試験実績データ、2)妥当性の説明は必要と回答した。また、3)工程試験データは4割が必要、3割が不要、4)ロット毎の製造記録、5)製造法の詳細は3割が必要、4割が不要と回答してきた。その他、必要と考えられる資料として、バリデーション記録（回顧的、プロセス）があげられる。また、スキップテストを採用する際、何ロットについて試験実績データを得るべきか調査したところ、半数の企業は20ロットと回答してきた。

## 5. 行政的対応

スキップ/定期的試験を我が国で実行するには、法的整備、行政的対応が必要不可欠である。法的には、日本薬局方の通則でスキップ/定期的試験を認めることの改正が必要である。スキップ試験をどのように許可すべきか企業に意見を求めたところ、スキップテストの妥当性を示す資料を地方庁に提出し、一定期間内（例えば60日）に地方庁から特に指摘がなければ、企業責任でスキップ試験に移行できる行政システムを望む声が圧倒的に高かった（80%）。また、スキップした試験項目の試験成績書への記載方法については、86%がスキップと記載すべしと回答した。

## D. 考察

医薬品の品質の保証に規格試験は重要な役割を果たすが、品質は規格試験のみで保証されるものではなく、適切な製造工程の管理、工程内試験等により総合的に保証されるべき性格のものである。現在、我が国では規格に定められた試験項目は全て実施しなければならないが、GMP、他の試験項目、統計的にみて品質が保証できるならばスキップテストを採用すべきと思われる。製薬企業の質問調査においても、スキップテストの採用を望む声は大きい。スキップ/定期的試験が可能な試験項目としては、確認試験、微生物限度、残留溶媒、含量均一性、溶出試験等、GMP等により品質保証が可能な試験項目があげられる。

スキップテストと定期的試験のいずれを選択すべきかは、ロットの製造スピード、品質に及ぼす製造時期の影響を考慮し定めるべきで、多数のロットが連続して製造される場合はスキップテストを適用し、製造時期によって品質が異なってくるおそれがある場合は、定期的試験を選択すべきとであろう。

スキップテストの許可に必要なデータ、提出資料は試験項目によって異なってくると思われる。しかしながら、1)試験実績データ、2)妥当性を説明する資料は少

なくとも必要であろう。スキップテストを採用する際、何ロットについて試験実績データを得るべきかは、試験項目、統計的妥当性等から定めるべきであろう。スキップ試験を行政的にどのように認めていくかは重要な問題であるが、スキップテストの採用の可否は基本的には企業責任において判断すべきもので、地方庁への届け出制で対応を図るのが最も現実的と思われる。

#### E. 結論

GMP が施行されている今日、規格試験を全製造ロットについて行う必然性は少なくなってきており、工程の適切な管理等により当該品質を保証できるならばスキップ試験を採用できると思われる。実行に移すには、法的根拠を与えるため日本薬局方の通則でスキップ/定期的試験を認めることの改正が必要である。スキップテストの採用の可否は基本的には企業責任において判断すべきもので、地方庁への届け出制とし、一定期間内に不相当との回答がなければ自動的に許可されるという方法が現実的と思われる。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得情報

なし

(別紙1)

厚生科学研究「医薬品の品質保証基準及び品質判定システムに関する研究」

1.スキップテストの実施に関する研究 - アンケートの要約

ICHで現在検討中の「新原薬及び新製剤の規格：試験方法と判定基準に関するガイドライン」の中に、日本には今までなかった概念として、ペリオディック/スキップテスト、パラメトリック・リリース等が提案されている。本年度はこれら新規概念のうち、スキップテストを日本で採用するための可能性を厚生科学研究として検討することとなった。

スキップテストとは「出荷時の特定の試験を、ロット毎ではなく、予め定められたロット毎に、あるいは予め定められた期間毎に行うこと」である。現在の日本では製品出荷時の試験項目の省略は認められないことから、全ロット、承認書記載の試験項目を実施している。しかし、国際調和の進む中で、規格及び試験方法の中にGMPに係る項目も試験項目として採用されるようになり、スキップテストの適用は有意義と考えられ、既にEUでは採用されている。

今回、東西の技術委員会はスキップテストに対する医薬品業界の考え方について所属の会社にアンケート調査を行ったのでその結果を報告する。

調査を行ったアンケート（別紙1）と集計結果（別紙2）を添付した。

東京医薬品工業協会関係： 依頼；90社 回答；85社

大阪医薬品協会関係： 依頼；57社 回答；28社

アンケート結果

Q1. スキップ対象試験項目の選定基準

スキップ対象試験項目の選定基準のうち、優先すると考える順序は下記のとおりであった。

- 1) 他の試験項目からみて保証可能な項目
- 2) 統計的にみて不適合となる可能性はない項目
- 3) GMPを遵守していれば保証可能な項目
- 4) 有効性・安全性から重要度が低い項目
- 5) 試験に長時間を要する項目

Q2 試験実績を統計処理してスキップテスト項目とする時、何ロットが適切と考えるかについては下記の順位であった。

- 1) 20ロット (約半数の会社が支持)
- 2) 6~20ロット (ケースバイケース)
- 3) 6ロット
- 4) 21ロット以上
- 5) 3ロット

Q3 スキップテストの対象と考えられる試験項目の順位とその理由は下記のとおりである。

① 内服固形剤

項目：

- 1) 確認試験
- 2) 微生物限度
- 3) 残留溶媒
- 4) 含量均一性
- 5) 溶出試験

理由：

- 1) GMPを遵守していれば保証可能な項目
- 2) 他の項目から見て保証可能な項目
- 3) 統計的に見て不適合になる可能性がない項目

② 内用液剤・懸濁液剤

項目：

- 1) 確認試験
- 2) 残留溶媒
- 3) 保存効力
- 4) 微生物限度
- 5) 保存剤の定量

理由：

- 1) GMPを遵守していれば保証可能な項目
- 2) 統計的に見て不適合になる可能性がない項目
- 3) 他の項目から見て保証可能な項目

③ 無菌製剤

項目：

- 1) 確認試験
- 2) 残留溶媒
- 3) 保存効力
- 4) モル浸透圧
- 5) 無菌試験

理由：

- 1) GMPを遵守していれば保証可能な項目
- 2) 統計的に見て不適合になる可能性がない項目
- 3) 他の項目から見て保証可能な項目

Q4 スキップする際の方法は

- |                        |       |     |
|------------------------|-------|-----|
| 1) ロット間隔的の方が良い         | _____ | 58% |
| 2) 定期的の方が良い            | _____ | 27% |
| 3) 分からない、どちらとも言えない、無回答 | _____ | 15% |

Q5 スキップの承認（又は許可）は何処が行い、どのようにするのが適当と考えるか

- |            |       |     |             |
|------------|-------|-----|-------------|
| 1) 地方庁への届出 | _____ | 59% |             |
| 2) 地方庁の許可  | _____ | 21% | <u>80%</u>  |
| 3) 厚生省     | _____ | 13% |             |
| 4) その他     | _____ | 5%  | (企業の自主判断など) |

Q6 スキップテストの許可を得るために当局に提出する資料の必要な内容は

	必要 (%)	不要 (%)	無回答 (%)
1) 試験実績データ	88	2	11
2) 工程試験データ	43	30	18
3) ロット毎の製造記録	27	40	33
4) 正当化の考察	87	3	11
5) 製造方法の詳細	27	40	3

その他、必要と考えられる資料は：バリデーション記録（回顧的、プロセス）

Q7 スキップした試験項目の試験成績書への記載方法

- |                |     |
|----------------|-----|
| 1) スキップと書く     | 86% |
| 2) 試験すれば適合又は横線 | 9%  |

#### まとめ

1. スキップ対象試験項目の選定基準としては下記の3点である。

- 1) 他の項目から見て保証可能な項目

2) 統計的に見て不適合になる可能性がない項目

3) GMPを遵守していれば保証可能な項目

具体的な試験項目としては

内服固形剤では；確認試験、微生物限度、残留溶媒、含量均一性が、  
内用液剤・懸濁液剤、無菌製剤では；確認試験、残留溶媒、保存効力が対象として  
考えられる。

2. スキップするための資料としては；

20ロットの試験実績データとスキップを正当化する考察が必要で、具体的には、20  
ロット毎に省略項目を実施することが考えられる。

3. スキップを許可する方法としては、正当化する資料を地方庁へ提出し、地方庁から特に  
指摘がなければ（届け出）、企業責任で実施可能とする制度の可能性について検討して  
頂く様、行政にお願いする。



## スキップテストに関するアンケート集計結果

## Q1 スキップ対象試験項目の選定基準はどれを優先しますか

(複数回答可；順位をつけて下さい)

- |                         |          |          |
|-------------------------|----------|----------|
| 1. 有効性・安全性から重要度が低い項目    | A (35)   | 割合 (31%) |
|                         | B (40)   | 割合 (36%) |
|                         | C (15)   | 割合 (13%) |
|                         | 無回答 (22) | 割合 (20%) |
|                         | 総数 (112) |          |
| 2. 他の試験項目からみて保証可能な項目    | A (93)   | 割合 (83%) |
|                         | B (13)   | 割合 (12%) |
|                         | C (3)    | 割合 (3%)  |
|                         | 無回答 (3)  | 割合 (3%)  |
|                         | 総数 (112) |          |
| 3. 統計的にみて不適合となる可能性はない項目 | A (43)   | 割合 (38%) |
|                         | B (36)   | 割合 (32%) |
|                         | C (14)   | 割合 (13%) |
|                         | 無回答 (19) | 割合 (17%) |
|                         | 総数 (112) |          |
| 4. GMP を遵守していれば保証可能な項目  | A (41)   | 割合 (41%) |
|                         | B (40)   | 割合 (36%) |
|                         | C (14)   | 割合 (13%) |
|                         | 無回答 (12) | 割合 (11%) |
|                         | 総数 (112) |          |
| 5. 試験に長時間を要する項目         | A (6)    | 割合 (5%)  |
|                         | B (10)   | 割合 (9%)  |
|                         | C (52)   | 割合 (46%) |
|                         | 無回答 (44) | 割合 (39%) |
|                         | 総数 (112) |          |
| 6. その他                  |          |          |

## コメント

- 1) 原薬の品質
- 2) 製造工程の結果から見て不適合となる可能性の無い項目 (A)
- 3) 工程管理で規格を定めている項目は A
- 4) 工程管理によって保証可能な項目は A
- 5) 製造工程の結果からみて不適合となる可能性はない項目は A
- 6) P T P 等の包装前の結果
- 7) 同一原料を使用した製品の純度試験 (ヒ素、重金属等)
- 8) 開発段階で蓄積された経験とデータに基づく項目は B
- 9) 薬物特性や製剤特性などがあげられる
- 10) スキップすることがバリデートできる項目
- 11) 前工程で確認されている原料の受入試験、滅菌温度等の項目
- 12) 主薬の溶解度：溶出→崩壊、主薬の含量：含量均一→重量偏差
- 13) 有効性・安全性から重要度が低い」は妥当性の立証が困難ではないか。
- 14) 異常毒性否定試験なども対象と考えられる。

Q2 試験実績を統計処理してスキップテスト項目とする時何ロットが適切か又その理由は何ですか

### 1. 3ロット (5) 割合 (4%)

#### コメント

- 1) 統計処理しうる最小のロット数
- 2) 3ロット程度でも統計的な推定は可能と思われる。
- 3) 承認規格試験項目としての設定要否は申請時の実測3ロットを参考に判断するため、スキップ可能かどうか3ロットでよいと考える。
- 4) バリデーション基準において3ロットが基本となっており、それにより製造工程の恒常性が確認できるとされている。(原則として3ロットとし、データの分散によりロット数を増す)

### 2. 6ロット (16) 割合 (14%)

#### コメント

- 1) 統計的処理が可能な6ロット以上で可と考える。
- 2) 統計的に考察できる必要最小数
- 3) 統計処理の最低数、妥当な数である
- 4) ロット数は多いに超した事はありませんが、生産頻度との兼ね合いでこの程度が下限ではないでしょうか。
- 5) GMPを遵守していれば、この程度でも統計的処理可と考える。(統計的といえれば20ロット以上も考えるが)

- 6) GMP 管理下、統計的にも十分な量と考える。
- 7) バリデーシオンにて生産の安定化を確認しているため。
- 8) 統計学的な標本数としては少ないが、生産ロット数との関係から6ロットが適当。
- 9) 新規に製造工程を行う場合、6ロットの試験実績があればスキップテストが可能か推測できるのではないかと。統計処理上必要
- 10) 定期的試験の位置づけから、年間生産量が6ロットに達しない場合は、その年に製造するロットの最終ロット（少なくとも年1回は承認規格項目全てを実施する）。
- 11) 特に6ロットの根拠はないが、規格設定根拠に使用するロット数に合わせる。

### 3. 20 ロット (57) 割合 (51%)

#### コメント

- 1) 統計的に意味のあるロット数を用いると20ロット。
- 2) 統計処理として立証可能な母集団数
- 3) 統計処理をするのに十分なロット数
- 4) 統計処理しうる最小のロット数
- 5) 統計処理に必要な量として回顧的バリデーシオンに準ずる
- 6) 試験項目によっても異なるが、信頼性の確保を重視した。
- 7) 統計処理の信頼性を考慮して20ロットは必要と考える。
- 8) 回顧的バリデーシオンの平均的ロット数(8~25ロット)から。
- 9) 回顧バリデーシオン対象20ロットであり、バリデートの基準(2社)
- 10) 回顧的バリデーシオンを実施する上で、一つの指標とされている数値であるため。
- 11) 回顧的バリデーシオンで20ロットを用いているから。
- 12) 1年間の実績データの収集、統計的に意味のあるロット数、回顧的バリデーシオンへの対応などを考慮すると、20ロット程度が妥当と考える。(2社)
- 13) 原料・資材の考えと同様にする
- 14) 統計的にスキップの妥当性を立証するためには、データ数を多くする必要がある。
- 15) 自由度(n-1)としてn=20位あればという程度
- 16) 場合によってはシーズンファクターを考慮して統計的に処理する必要もあろう。
- 17) データは多い方が良いが最近の状態を確認しながらとなると、20程度が良いと考える。
- 18) または10ロット。ただし、生産ロット数による。
- 19) 管理できにくいパラメータもあるので
- 20) 製品のロットによるバラツキを極力抽出する必要がある。
- 21) 工程能力が評価可能である
- 22) 大阪府の指導を参考にした。(2社)

### 4. 21 ロット以上 (8) 割合 (7%)

#### コメント

- 1) 回顧的バリデーシオン
- 2) 統計的、経験的な見地から

- 3) 管理図設定時に望ましい n 数を確保する必要があると考える
- 4) 回顧的バリデーションにて統計処理されるため
- 5) 統計的に工程が安定しているということには最低 20 ロット以上必要であり、多いほど好ましいから。
- 6) 社内の回顧的バリデーションのロット数に合わせた。ただし、試験項目によっては実生産規模での確認等のバリデーション結果により、十分に説明できれば、3 ロットの結果でも可能だと考える。

5. その他 (24) 割合 (21%)

コメント

- 1) 3 ロット以上。試験項目、試験成績による。
- 2) それぞれの項目によって異なる。定量法が HPLC であれば確認は 3 ロットで良いが、不純物は製造工程との関係が重要なので 3 ロット以上必要と思う。
- 3) 四季毎に 3 ロット以上、最低 12 ロット以上 [季節による変動を考慮するため]
- 4) 性状/外観等目視検査的項目 (但し、注射剤の異物検査は除く) : 5 ロット
- 5) 6~10 ロット。統計処理には最低 5 ロット以上が必要。スキップ数が多いとリスクが増大する。
- 6) 6~20 ロット。測定値が安定していて、規格値の内側に大きくかたよっている場合は 6 ロット程度で良いと考える。
- 7) 10 ロット
- 8) 10 ロット程度
- 9) 10 ロット; 統計に信頼性のある解析が出来るデータ数
- 10) 10 ロットかつ 1 年以上の製造期間; 季節変動要因の有無と原体・副原料のロット違いの影響を調べるため
- 11) 10 ロット以上
- 12) 15 ロット。当社の全製品の中で過去 3 年間の実績として 15 ロット以上生産しているものが 4~5 割である。  
数値で表せる項目: 10 ロット (統計的処理するためにはこの程度のデータが欲しい)
- 13) 20 ロットに 1 回又は年 1 回
- 14) 20 ロット以上のデータを基に、統計的処理をして考察を付ける。
- 15) 一般的には 20 ロットが最も適切であろうが、試験項目によっては 6 ロットでも可。
- 16) 試験による。安全性に関する項目は 20 ロット、他の試験で保証できるものは 6 ロット
- 17) 通常統計では最低でも 20 ロット以上、しかし、ロット数だけでなく、ロットの変動要因の各々に付いて考慮すべきで、すべて統一的に決めるのは無理がある。各社の判断とすべきと考える。
- 18) 品目によって製造頻度が異なるのでロット数で規定するか、Q4 の考え方でいくか、ケースバイケースだと思います。
- 19) ケースバイケース [統計処理によって適切なロット数は判明する]
- 20) 検証に十分なロット数: 項目により異なる。