

- 21) 製品及び試験項目ごとにロット数を定める
- 22) ロット数は品目による妥当な数、又季節変動も含む。仕様変更時等も考えられる。
- 23) 多ロット製造品については3ヶ月に1回。
- 24) 毎月フルテストをする様ではメリットがないから
- 25) 年間生産ロット数が少ない場合も考慮する必要がある。
- 26) 季節変動を捕らえられるロット数：最低1年分以上
- 27) 回顧バリデーション等妥当なロット数に応じて設定（試験法・規格，製造頻度等が影響）。
- 28) ロットより期間を優先すべき（スキップテスト対象項目による）

6. 無回答 (2) 割合 (2)
 総数 (112)

Q3 スキップテスト対象試験項目は何が適当と考えますか又 Q1 のどれと対応しますか

1. 内服固形剤（例1参照）：（例）微生物限度；Q1-3, Q1-5

Q-	1	2	3	4	5	6	
性状、外観；	(7)	(2)	(9)	(4)	(0)	(0)	22
確認試験；	(5)	(58)	(10)	(21)	(1)	(1)	97
定量法	(1)	(1)	(5)	(1)	(0)	(0)	8
不純物；	(2)	(2)	(10)	(12)	(0)	(1)	27
残留溶媒；	(10)	(4)	(15)	(23)	(3)	(2)	57
投与単位の均一性；	(3)	(10)	(12)	(16)	(2)	(4)	47
溶出性；	(2)	(11)	(7)	(5)	(1)	(3)	29
崩壊性；	(1)	(9)	(4)	(2)	(0)	(1)	17
微生物限度；	(5)	(1)	(17)	(24)	(15)	(2)	64
粒度分布	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	2
純度試験（無機物）	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	2

2. 内用液剤・懸濁液剤（例2参照）：

Q-	1	2	3	4	5	6	
性状；	(0)	(0)	(1)	(4)	(0)	(0)	5
確認試験；	(2)	(48)	(8)	(17)	(1)	(1)	77
定量法；	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	1
不純物；	(1)	(1)	(7)	(9)	(1)	(1)	20
残留溶媒；	(9)	(5)	(22)	(24)	(4)	(2)	66
pH；	(2)	(1)	(3)	(10)	(0)	(0)	16
微生物限度；	(2)	(0)	(13)	(12)	(18)	(1)	41

保存剤の定量；	(2)	(3)	(10)	(10)	(0)	(1)	26
保存効力；	(2)	(23)	(10)	(15)	(6)	(1)	57
最低充填容量；	(1)	(2)	(4)	(13)	(0)	(0)	20
均一性；	(2)	(5)	(6)	(7)	(0)	(2)	22
粒度分布；	(0)	(0)	(3)	(6)	(1)	(1)	11
水分量；	(1)	(0)	(2)	(5)	(0)	(0)	8
再分散性；	(2)	(1)	(3)	(6)	(0)	(1)	13
溶解時間；	(4)	(1)	(5)	(7)	(0)	(2)	19

3. 無菌製剤 (例3参照) :

Q-	1	2	3	4	5	6	
性状；	(0)	(0)	(1)	(3)	(0)	(0)	4
確認試験；	(4)	(52)	(7)	(19)	(0)	(0)	82
定量法；	(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	3
不純物；	(1)	(2)	(10)	(9)	(0)	(0)	22
残留溶媒；	(9)	(5)	(24)	(22)	(3)	(2)	62
pH；	(2)	(1)	(4)	(10)	(0)	(0)	17
異物；	(0)	(0)	(1)	(2)	(0)	(2)	5
モル浸透圧；	(1)	(5)	(11)	(12)	(0)	(1)	30
最低充填量；	(1)	(2)	(7)	(14)	(0)	(2)	26
均一性；	(0)	(3)	(4)	(11)	(0)	(1)	19
粒子径分布；	(3)	(2)	(3)	(5)	(1)	(1)	13
含湿度；	(0)	(0)	(3)	(5)	(0)	(0)	8
保存剤の定量；	(4)	(4)	(9)	(8)	(0)	(1)	26
保存効力；	(2)	(18)	(7)	(9)	(4)	(1)	41
生物学的試験							
無菌試験；	(1)	(2)	(5)	(14)	(6)	(1)	29
発熱性物質；	(0)	(3)	(3)	(4)	(0)	(0)	10
エンドトキシン；	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	2
機能性；	(4)	(1)	(3)	(4)	(0)	(1)	13
溶解性；	(7)	(2)	(8)	(6)	(0)	(1)	24
再分散性；	(3)	(2)	(2)	(4)	(0)	(1)	12

Q4 スキップする方法はどちらが良いと思いますか

1. 定期的 (31) 割合 (27%)

- 1) 連続生産ならばロット間隔でも良い
- 2) ロット間隔的に最低年1回等が良いと考える。
- 3) 対象項目にもよるが、無菌性に関するような項目

2. ロット間隔的 (66) 割合 (58%)

- 1) 20ロットに1回
- 2) 10ロット以上の生産が無い製品は年に1回
- 3) 比較的短時間に一連で製造した製品は、先頭ロットを試験する
- 4) 生産量が多い場合は定期的にスキップするので良い。
- 5) 生産ロット数により、どちらでも選択できると良い。
- 6) 但し、1との組み合わせも必要かと思う。例えば、6ヶ月に10ロットない場合は6ヶ月で一回実施。
- 7) 但し、製造ロット数が少ない場合等は1の定期的と組み合わせる。
- 8) 生産頻度の少ない品目についてはスキップを行わず、全項目を実施する。(生産頻度1~6個/年)
- 9) 年間生産ロット数量の多いものはロット間隔毎、少ないものは定期的な実施が望ましい。
- 10) ただし、生産数量が少ない場合は1.を適用)
- 11) 管理しやすい)
- 12) 品目によっては生産回数が少なく定期では実質的にスキップのメリットが出ない場合がある
- 13) ただし、生産頻度とも関係するので、1.と2.の組合せを考えるべきである

3. その他の回答 (6) 割合 (8%)

- 1) 分からない、スキップするものによる
- 2) 製造ロット数により決める
- 3) 両者を併用する (2社)
- 4) 6ヶ月に1回又は20ロットに1回のどちらか短い方の間隔
- 5) 基本的にはロット間隔的に行うが、年間の製造ロット数が少ない場合には定期的に実施する。
- 6) 1, 2の組み合わせ。小生産ロットに対応。
- 7) 各製品のロット数により異なるため、6ヶ月に1回もしくは10ロットに1回とし、期間として短い方を採用する。
- 8) 一般的に定期的がよいと思われるが、どちらかに決める必要はなく、実情に応じてどちらかを選択すればよい。
- 9) ケースバイケース
- 10) 1, 2の併用がよい。例えば、10ロット毎或いは1年の短い期間毎
- 11) 年間生産ロット数との関係があり一律には決められない。1回/年 or 20ロット毎の早い方
- 12) どちらでも可

4. 無回答 (7) 割合 (6%)

総数 (113; 1と2の両方に回答あり)

Q5 スキップを承認 (又は許可) をするのは行政と予想されますが何処が承認又は許可するのが適切と考えますか又その理由は何ですか

1. 厚生省の許可 (14) 割合 (13%)

- 1) 新概念の導入と言うことで、行政の長が承認又は許可するのが適切
- 2) 製造承認する省なので
- 3) 統一性をとるため
- 4) 規格及び試験方法の一部と考えるので
- 5) 医療用についてその権限を知事へ委任できるか、また、地方庁間のレベルの統一ができるか疑問である。望ましくは2. or 3. である。
- 6) GMPは法制化されており、当局が承認するのが当然

2. 地方庁の許可 (23) 割合 (21%)

コメント

- 1) 日常より当該製造所のGMPについて審査、指導を行っている為。
- 2) 許可要件との関連。
- 3) 品目許可は地方庁にあり、その品目の試験項目であるから。
- 4) スキップを実施する場合、GMP管理の実態を理解している地方。
- 5) GMP査察の関係もあり、地方庁が承知している事が良いのでは。
- 6) 事務処理の問題を考えた時、厚生省での対応は難しいと考える
- 7) 品質と試験の関係は、バリデーションで検証されるとか考えられ、現在バリデーションを評価しているのは地方庁であるから
- 8) 許可要件との関係から地方庁
- 9) 品目許可は地方庁であり、その品目の試験項目に付いてであるから
- 10) 製造所のGPM実施状況を把握しているため。GPMに関しては、ほとんどの権限が地方庁へ移っているため。実務分担能力がある。
- 11) スキップを承認事項の変更と位置づけると対応が遅れて実際的でない。GMP運用の一環として製造許可権限の一部と見なし地方庁 (大臣許可品目は厚生省) で許可するのが好ましい。また、試作3ロットに基づく許可前査察時の審査が適切と思われる。
- 12) GMP遵守、生産での実績データ、製造方法、製造記録等について、当局が調べる場合、地方庁であれば当該製造所で査察を受けることができやすい。多くの資料の提出はできるだけ避けたい。

3. 行政（地方庁） （66） 割合（59%）

コメント

- 1) 1では審査に時間がかかる。スキップは企業の責任において実施するとの事で良い。
- 2) スキップの可否は製造設備により異なってくると考えられることから、業許可を認める地方庁が妥当。ただし、地方庁による判断基準に差が無い事が必要である。
- 3) 品目許可と連動して許可をする。
- 4) 行政、企業双方にとって対応迅速、効率的。
- 5) 品質保証はメーカーの責任であり、根拠データ届け出で許可できるレベル。
- 6) 手続きが簡便で、期間も短くてすむ。
- 7) 実施の責任はメーカーにあるため届出で充分。
- 8) スキップについては最終的に企業が責任をもつものであるから、企業の責任を前面に出す上でも届出でよいと考える。
- 9) 査察の際、指摘され、正当化の評価が分かれるため。
- 10) 品目に関する許可権限を有しているため、届け出では不十分で、十分な審査が必要とかなえる
- 11) 業許可の権限を有するため
- 12) 地方庁により許可基準に差が出ない様に厚生省による指導が必要
- 13) 短時間で承認又は許可が可能
- 14) ガイドラインを設定することで企業の自主管理性を持たせ、許可までの時間短縮を図る
- 15) 基本的にはメーカー責任で判断することであるから
- 16) 煩雑な手続きは好ましくない
- 17) 見直し手続きが簡単である
- 18) 一定期間内に自動的に許可、許可しない時は一定期間内に行政はコメントを出す
- 19) スムーズな実施のため、スキップは製造業者自身の責任のもとに行うのであるから、届出が適当である。また承認・許可の手続きを取ると審査期間が長くなり、メリットがなくなる。
- 20) ただし、国としての統一又は整合が図られること、申請が地方委譲されている品目は地方庁で良い。
- 21) スキップは工程管理が大切であり、その状況を把握しているのは地方庁である。
手続きの簡素化
- 22) 厚生省だと時間がかかりすぎる。（スキップが前進しない可能性が高い）
- 23) 承認時には統計処理に必要なロットが揃わない。
- 24) 事務処理の迅速性
- 25) 現状のスキップテストの考え方から延長すれば厚生省又は地方庁であろうが、規制緩和の方向からすれば責任は企業が持つこととし行政への届出でよいと考える。ただ、スキップを許可することで新たな承認を必要とするのであれば逆に規制強化につながる恐れがある。
- 26) 許可前査察等で地方庁は製造所のGMP実態を把握している。

4. その他 (6) 割合 (5%)

コメント

- 1) 定められた試験項目は3 地方庁、それ以外の項目は4 その他と考える。
- 2) 3の届出先を厚生省とする。各地方庁の差を無くすため厚生省に届出る。
- 3) 製品標準書などへの記載、GMP 対応、品目追加査察時確認などで十分な根拠を付けて明記説明する
- 4) 行政が一定の基準を作り、あとは企業の自主判断とすることが適当と考える
- 5) 厚生省では承認に時間がかかる。地方庁許可とすると県により扱いがばらつく。届け出し、企業の自主性を尊重する。
- 6) GPM上の製造管理者
- 7) 自社の判断で行うべきであるので承認又は許可は不要と考える

5. 無回答 (3) 割合 (3%)

総数 (1 1 2)

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として必要な内容は次のどれが適当ですか (複数回答可)

1. 試験実績データ

必要 (9 8) 割合 (8 8%)

コメント

- 1) 判断するのに良い
- 2) 確認試験の場合。
- 3) 許可判断に必要である為。

不要 (2) 割合 (2%)

無回答 (1 2) 割合 (1 1%)

総数 (1 1 2)

2. 工程試験データ

必要 (4 8) 割合 (4 3%)

- 1) 試験実績データで足りる
- 2) 工程試験を実績データと考えるならば必要であるが
- 3) 不要であるが場合により、必要に応じて、根拠にする場合のみ必要
- 4) 社内で整備保管する
- 5) 重要な工程は必要
- 6) スキップの重要な根拠になる場合は必要であるが通常は不要
- 7) 無菌試験スキップの際は必要

- 8) 工程試験でも測定 (pH 等)
- 9) スキップする項目による。
- 10) 工程試験で代用できる場合
- 11) スキップするリスクを製造工程のチェックで保証する必要があるため。

不要 (34) 割合 (30%)

- 1) 工程試験データを根拠としている場合は必要

無回答 (20) 割合 (18%)

総数 (112)

3. ロット毎の製造記録

コメント

- 1) 必要な情報は少ないと考える
- 2) 不要ではあるが、製造法と試験実績との関係を考察する上では必要
- 3) 試験データのみで充分と考える
- 4) 必要に応じて
- 5) 企業秘密が含まれる
- 6) 必要と考えられる所のみ出す

必要 (30) 割合 (27%)

コメント

- 1) スキップする項目による。
- 2) スキップを行うリスクを製造工程で保証する必要があるため。
- 3) スキップ項目による。

不要 (45) 割合 (40%)

コメント

- 1) 確認試験スキップの際は不要
- 2) チェック仕切れない。

無回答 (21) 割合 (33%)

総数 (112)

4. スキップ正当化の考察

コメント

- 1) ICHによる検討をして欲しい
- 2) 原理的に他の試験方法で確認できる項目 (特に製剤) か、製造工程との関係から充分妥当性が得られるなどの考察

必要 (97) 割合 (87%)

コメント

- 1) 回顧的バリエーションによる。
- 2) 主体的考察は不可欠。
- 3) 許可判断に必要であるため。
- 4) ヒ素については原料ロットが同一。
- 5) 回顧的バリエーションのデータを使用。

不要 (3) 割合 (3%)

無回答 (12) 割合 (11%)

総数 (85)

5. 製造方法の詳細

コメント

- 1) 製造承認書程度で充分、承認書どおり、承認された方法
- 2) どのような製造方法かを明文化する必要がある
- 3) 一般に不要であるが必要に応じて
- 4) 企業秘密が含まれる
- 5) スキップテストの根拠となる場合は必要

必要 (30) 割合 (27%)

コメント

- 1) 試験項目による。
- 2) 概要で可と考える。
- 3) 変更があれば再検討が必要。

不要 (45) 割合 (40%)

コメント

- 1) 確認試験スキップの際は不要。
- 2) 少なくとも概要は必要。
- 3) 工程改善ができなくなる。
- 4) 承認申請資料で対応すればよいため。

無回答 (22) 割合 (33%)

総数 (112)

6. その他：必要と考えられる資料は何ですか (具体的に：開発段階における検討結果)

コメント

- 1) 回顧的バリデーショndata及び統計的処理をして考察を付ける。
- 2) 回顧的バリデーションの報告書
- 3) プロセスバリデーション
- 4) 内部担保としての試験成績データ
- 5) スキップテストを実施した場合、行政当局への定期的報告、又は定期的 GMP 査察時のチェック等の必要性を検討して下さい。
- 6) 1 から 5 の資料を必要に応じて準備、承認のための根拠資料として保管する
- 7) バリデーション記録として自社に保存しておけば良いと考える。提出は不要
- 8) 上記の他に関連するバリデーション文書
- 9) スキップテスト正当化のために 1, 2, 3, 5 の必要な部分又はレビューを資料とする
- 10) バリデーション記録
- 11) バリデーショndata (2社)
- 12) 原料 (主薬を含む) の試験データ
- 13) 内用液剤, 懸濁液剤の保存効力試験に関する資料,
- 14) 無菌製剤 (最終滅菌のある) の滅菌バリデーションに関する資料

Q7 スキップした試験項目の試験成績書への記載方法として、どれが適切と考えますか

1. スキップと書く (101) 割合 (86%)

コメント

- 1) 分り易い
- 2) 又は省略記号
- 3) スキップと書いて、次回試験予定を記入。例えば、1年毎、次回〇〇年△△月実施予定。
- 4) 横線、空欄は未試験と混同される
- 5) スキップと書き、備考欄に前回の測定結果及び次回の測定予定を書く
- 6) 規格欄に「スキップテスト (6ヶ月に1回)」などと記載

2. 試験すれば適合 (6) 割合 (5%)

コメント

- 1) スキップしたことが判ればよい。
- 2) 2. の表現は必ずしも適切とは言えないが、どれか1つを選ぶならば2. である

3. 横線を引く (5) 割合 (4%)

4. 何も書かない (1) 割合 (1%)

5. その他 (2) 割合 (2%)

コメント；

- 1) 次回実施時期。例えば、「'99年8月」、「4ロット後」とか。
- 2) 製造国のデータがあるものはその値を書く（輸入品目）
- 3) 項目の実施区分管理を品質管理基準等に明記し、例えば、「省略・区分Ⅱ」と記載する。

6. 無回答 (2) 割合 (2%)

総数 (117; 1と2に両方に回答、3社あり)

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

GMPに関する監視指導の経験を踏まえたスキップ
テストの可能性に関する考察

分担研究者 岩上正藏

大阪府立公衆衛生研究所薬事指導部

研究要旨 GMPに関する監視指導の経験をもとに、スキップテストの適用が可能な試験項目についての検討を行った。医薬品の有効性、安全性及び品質の評価に影響を与えることが少ないと思われる試験項目については、バリテーション等の合理的な根拠のもとにスキップテストの適用が可能であると考えられた。

A. 研究目的

従来から我が国では、承認書に規格が設定された試験項目については、出荷時にすべての試験を行う必要があるとされてきた。一方、医薬品に関する規制等の国際調和を目的としたICHにおいては、現在「規格及び試験方法に関するガイドライン (Q6A)」が合意に向けて検討されており、その中には現在の日本の医薬品の承認及び許可制度には見られない定期的試験/スキップテスト、工程内試験、パラメトリックリリースなどの考え方が示されている。この考え方は、製造工程の厳しい管理こそが医薬品の品質保証にとって最も重要であり、製造工程の管理が十分であれば、一定の条件のもとで出荷時の試験の一部を省略してもよいというものである。

本研究の目的は、このガイドラインがICHで最終合意された後、我が国において実施される段階で様々な問題や混乱が生じることがないように、あらかじめ実施にあたっての問題点とその対応策を検討しておくことにある。

B. 研究方法

GMPに関する監視指導の経験をもとに、医薬品の有効性、安全性及び品質に与える影響などの面から考えて、スキップテストを適用することが可能であると思われる試験項目

とその条件等について検討した。

C. 研究結果

(1) 確認試験

種々の示性値あるいは純度試験のような試験項目と比較して、品質に対してそれほど鋭敏な感度をもっているというわけではないので、品質保証という観点から言えば重要度は低く、そのためもっともスキップテストを適用しやすい試験項目であると思われる。

- a) 当該成分の定量法に、標準品を用いたクロマトグラフ法 (HPLC法など) のように、特異性のある定量法が用いられている場合、
- b) 原料の受入試験成績において、確認試験が行われていること、
- c) この原料の使用が製造記録によって確認できること、

以上の条件が満たされている場合には、スキップテストの適用が可能であると考えられる。

ただ、個々の製剤においては、当然定量法についてのバリテーションが行われ、当該成分の特異性が確認されていると考えられるため、必ずしも特異性の高い定量法が用いられていない場合であっても、スキップテストを適用することができるのではないかとと思われる。

なお、生薬成分のように、承認書の規格に確認試験しか設定されていないものについて

は、スキップテストの対象とすることは望ましくないとと思われる。

(2) 溶出試験

当該成分の溶解性が高く、素早く崩壊、溶出する製剤（例えば、75%又は80%の溶出率が30分以内の製剤）の場合は、スキップテストの適用が可能であると思われる。

一方、上記のように非常に溶出が早い製剤を除いては、溶出試験はロット間でかなりのばらつきを生じることがあるため、溶出プロフィールを必要とする徐放性製剤へのスキップテストの適用はかなり難しいと考えられる。

(3) 含量均一性試験

含量均一性試験については、混合工程、造粒工程での均一性及び錠剤中の成分含量と錠剤の重量との相関性が保証されれば、重量偏差試験に代えられられると思われる。

現在、許可要件としてのバリデーションは、均一性を大きな目標にしていると言っても過言ではない。したがって、通常のバリデーションや回顧的バリデーションの結果、含量均一性が得られるならば、一剤ごとの重量を測定することのみでスキップテストを適用してもよいのではないかと考えられる。

糖衣錠をはじめ、コーティングを施す錠剤で、工程中に素錠の含量均一性試験を行っているものについては、糖衣やコーティングを行っても含量に変化がないという合理的根拠のもとにスキップテストの適用が可能であると考えられる。

なお、成分含量の少ないもの（局方解説書では1mg以下）や、作用の強いものへのスキップテストの適用は、安全性の観点からも慎重な対応が必要であると考えられる（但し、バリデーションの達成状況によっては重量偏差試験に代えることも可能であると考えられる）。

(4) 残留溶媒

クラス3の溶媒については、安全性からみてもスキップテストが適用できると考えられる。

また、クラス2の溶媒の場合でも、通常のバリデーションや回顧的バリデーションの結果が、例えば許容限度値の0.5%以下などとい

うように、十分な安全域をもって限度値以下であると確認できる場合は、製造工程の管理で十分スキップテストを適用することができると考えられる。

(5) 微生物限度試験

a) 原料の微生物の値が、限度値よりも十分小さいこと、

b) 製造工程において、微生物汚染の恐れがないことが確認できること、

以上の条件が満たされる場合は、スキップテストの適用が可能であると考えられる。

通常、微生物の汚染源としては、原料、使用する水、製造工程で使用する機械や容器等の汚染が考えられるが、GMPで製造工程の管理を行ってれば、その結果をもとにスキップテストを適用することができると思われる。

特に原料については、天然物から加工したものもあるため、多くのロットのデータの集積と、原料の製造業者の製造方法とその管理方法をチェックし、何らかの取り決めしておく必要があると考えられる。

なお、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の内服固形剤の微生物限度試験については（現在はすべて自主規格として実施されており、承認書に記載されているわけではない）、微生物の値がゼロでないにしても、製剤設計の段階で市場での流通を考えて安定性試験を行い、合わせて包装容器や仕様も安定性を保てるように配慮されていることを考えると、使用期限内に水分を吸って微生物が増殖するとは考え難い。したがって、スキップテストの適用が可能であると考えられる。

(6) 残留農薬（現在では、人参等の限られた生薬だけに適用されている試験項目である）

残留農薬については、製造工程において混入の恐れはないと考えられるので、原料の粉末生薬又はエキス中の含量レベルを把握しておけば十分であろう。また、産地の栽培方法や収穫時期にも留意する必要がある。

この試験項目は、測定に用いる標準品の保管や廃棄が難しいため、積極的にスキップテストを適用してもよい試験項目であると思われる。

D. 考察

厚生省では、製品の品質に及ぼす影響の大きい製造工程を「重要工程」として位置づけ、この「重要工程」においてはバリケーション基準に基づき、有効性と安全性の観点から、無菌製剤では無菌性と含量均一性に、内服固形製剤では含量均一性と溶出性に、その他の製剤でも含量均一性に適合するように求めている（別紙1参照）。

また、GMP事例集によれば、現状においてもすでに確認試験等にスキップテストの概念に近い考え方（S3-70；別紙2参照）が導入されていると言える。

したがって、我が国においても、スキップテストを実施するための基本的な条件は整いつつあると考えられる。

承認書との関係でスキップテストを考えた場合、メーカー側は現在の我が国の制度では一変申請をして承認を得る必要があると理解しており、そのためスキップの許可が出るまで長い期間を要すると懸念しているようである。しかし、医薬品は最終的には承認書に設定された試験項目のすべてに適合することが求められるため、スキップテストの適用そのものが直ちに承認書の一変に結びつくとは考え難い。スキップテストは承認書に設定されたある特定の試験項目を、連続した何ロットかについて、単にその実施を省略するだけにすぎず、承認書の規格内容自体に変更があるわけではないと捉えるのが妥当である。したがって、一変ではなく、むしろ運用上の問題として対処し、簡単な手続きで処理できる方法を検討するのが現実的であると考えられる。

ただ、スキップテストを適用する場合、製造方法が一定であるということが大前提であることから、承認書への製造方法の記載が非常に簡単である我が国の場合、どのようにして製造方法を担保するのかという根本的な問題があるように思われる。

E. 結論

スキップテストは人手、時間、コスト等の軽減といった試験業務の効率化を目的としている。一方、医薬品の有効性、安全性及び品

質の保証は、何にも優先して確保されなければならないのは当然である。

したがって、スキップテストの実施にあたっては、医薬品の有効性、安全性及び品質の評価に影響を与えることが少ないと思われる試験項目について、原料の受入試験成績、製造工程の管理、回顧的バリケーションのデータ等の合理的な根拠のもとに、スキップテストの対象とすべきであると考えられる。

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

別紙1

「重要工程」の例

剤型/品質特性		無菌性	含量均一性	溶出性	純度及び結晶形
無菌製剤	最終滅菌製剤	滅菌工程	溶解工程 混合・溶解工程 充填工程		
	無菌操作製剤	無菌操作工程 ろ過滅菌工程 無菌充填工程 凍結乾燥工程	溶解工程 混合・溶解工程 充填工程		
固形製剤			混合工程 造粒工程 打錠工程 充填工程	打錠工程 造粒工程	
液剤			溶解工程 混合・溶解工程 充填工程		
軟膏剤, 坐剤, ハップ剤			練合工程 充填工程 展延工程		
原薬					最終精製工程
無菌原薬		滅菌工程 無菌操作工程			最終精製工程

GMP事例集 S3-70

【問】
製品の試験検査を省略又は簡略化することは認められるか。

【答】
原則として認められない。但し、例えば、以下のような場合で、一方の試験検査を実施することにより、他方の試験検査を実施したことになる根拠があり、製品標準書等に明記されている場合には、一方の試験検査を実施すれば他方の試験検査は実施したこととなる。

- ① 定量試験を行うことにより、同じ原理による確認試験が省略できる可能性がある場合

(例) 定量試験	—————	確認試験
UV吸収	—————	UVスペクトル
比色	—————	呈色
ガスクロマトグラフィー	—————	retention time (保持時間)
液体クロマトグラフィー	—————	retention time (保持時間)
原子吸光	—————	スペクトル
蛍光	—————	スペクトル

- ② 原料又は中間製品を加工することなく小分けし、製品とする場合で、当該製造所で実施した原料又は中間製品の試験成績をもって製品の試験成績として利用できる場合
- ③ 中間製品についての試験検査成績を利用できる場合
- ③ 承認書記載の試験方法との相関性を確認した上で、他の試験方法を用いる場合
(例) 官能基の確認試験として、呈色試験に代えて赤外吸収スペクトルを用いる場合

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

分担研究者 鈴木 英世

富山県薬事研究所

研究要旨 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として、漢方エキス製剤の製造におけるスキップテストについて検討した。時間を要するエキス含量試験を簡便な吸光度法に代替する品質管理試験の軽減化の可能性を調べた。

A. 研究目的

本研究事業では、中小の製薬企業の多い富山県で問題になる医薬品の品質保証を中心に検討している。富山県では、伝統薬や漢方エキス製剤を製造しているメーカーが多く、本年度はそれら製造時のスキップテストについて取り上げる。

我々は、以前より漢方製剤の【エキス含量測定法】について検討を進めており、この度その代替法として【吸光度試験法】が適用できないか、その可能性を検討する。もし代替法が提案できれば、製造工程や製品試験で規格されたエキス含量試験は、一定ロット毎または一定期間毎に実施し、その間は代替法を用いることが考えられる。

エキス含量測定法として日局生薬試験法に各種定量法が規定されており、生薬の定量的品質確保の一手段として使用されている。最近になり生薬中の成分定量法が多少見られるようになったが、生薬では成分定量法が設定できないものが未だ多い。そこでやむなく、手間の掛かるエキス含量試験法が、品質評価法として現在も実施されている。本試験は、本来生薬のみのエキス含量を規定したものであるが、漢方製剤においても局方の方法に準じて、承認規格にエキス含量の項を設定することが行われている。

製剤におけるエキス含量は配合原料で

あるエキス末の量を定量的に測定する方法として規定されるべきと考えられるが、賦形剤などの医薬品添加物も含まれ、実施上難しい。そこで従来のエキス含量測定法に代えて製剤の溶媒液について吸光度を測定する方法が適用できないかと考えた。今回その可能性を検討するために葛根湯エキス剤をモデルに選んで、エキス含量測定法と吸光度法の比較に関する基礎実験を行った。

B. 研究方法

(1) 葛根湯エキス製剤

葛根湯処方は、カッコン(4g/8g)、ケイヒ・シャクヤク(各 2g/各 3g)、カンゾウ (2g/2g) マオウ・タイソウ(各 3g/各 4g)、シヨウキヨウ(1g/1g) [市販製剤には、二処方あり、配合量の記載が前のものが 17g 処方、後のものが 25g 処方である] で構成されており、そのエキス製剤は、処方の熱水抽出で製した原料エキス末に賦形剤その他の添加物を混ぜ、顆粒剤とされている。今回の実験では、原料エキス末は 9 種類、漢方エキス製剤は 11 種類を用いた。

(2) 各溶媒によるエキス含量及び吸光度の測定

葛根湯エキス製剤及び原料エキス末について、試料量をそれぞれ原料エキス末 1 g に対応する量を採取し、70mL の溶媒を

加えて、日局に準じて抽出した。検討した抽出溶媒として酢酸エチル、メタノール、エタノール、希エタノールを用いた。抽出は、溶媒を加えて4時間加熱還流して、抽出液を得、それよりエキス含量及び吸光度を測定した。各試料溶液の吸光度は、適宜抽出溶媒と同じ溶媒で希釈して、262 nmにおける吸光度を測定した。

(3) 抽出方法がエキス含量に及ぼす影響

抽出溶媒としてメタノール又はエタノールを用いて、4種類の方法：日局法（5時間時々振り混ぜて16～20時間放置）、水浴中4時間加熱還流する方法、超音波を1時間照射する方法、振とう2時間する方法、のそれぞれについて比較検討した。

(4) 各種医薬品添加物のエキス含量測定法と吸光度法

前述の葛根湯の原料エキス、ブランク試料、製剤の比較でエキス分と吸光度に影響を与える可能性のある賦形剤（乳糖、D-マンニトール、白糖）や保存料（デヒドロ酢酸、サリチル酸、カラメル）について検討した。

C. 研究結果

(1) 原料エキスや製剤の抽出では、極性のある希エタノールを用いたときにエキス含量も吸光度も多く、次にメタノール、エタノール、酢酸エチルの順であった。しかし酢酸エチルによる抽出量は低く、これを用いる品質評価法は意義が少ないと判断された。

(2) 製剤の溶媒抽出量比較では、加熱還流による場合が最も高く、日局法、超音波抽出法、振とう法によるときはやや少なかった。

(3) 原料エキスではエキス含量測定法と吸光度法の強い相関性が見られた。一方、製剤では両者の相関性は小さかった。

(4) 製剤のエキス含量測定法では、賦形剤の影響を大きく受けるが、吸光度法では賦形剤やその他の医薬品添加物の影響は少なかった。

D. 考察

漢方製剤のエキス含量試験においては、添加物が同時に抽出されて正確なエキス含量の測定ができないことが多い。あえて実施するとすれば、1)使用する溶媒は医薬品添加物の溶出の少ないものから選ぶ、2)原料エキスの配合量に比べ製剤のエキス含量が極端に少ない溶媒を避ける、3)原料エキスを同様に処理した場合にほぼ同等のエキス含量が得られる溶媒を選定する、などの工夫が考えられる。

一方、漢方製剤の吸光度法では、どの溶媒を用いて抽出液を調製しても、賦形剤の影響は少ない。この際、保存料が抽出されていても、配合量は少なく、吸光度値に加算されることは少ない。また操作時間を比較した場合は、エキス含量測定法に比べ1/5程度になる。

E. 結論

多種類の同一処方製剤の定量的品質評価法として吸光度法を実施する際、選択した溶媒や抽出方法によって測定値が変わることが考えられるが、各企業が製造する漢方製剤では処方内容が分かっているので、エキス含量測定法に代えて吸光度法を用いることが可能と考えられる。通常実施されるエキス含量試験では、抽出液の濃縮や乾燥後の恒量化に時間が掛かるが、吸光度法はその部分の時間が割愛され、作業の省力化に役立つ。この考えを受けて、漢方製剤の製造工程や製品試験で実施されるエキス含量試験は、一定ロット毎または一定期間毎に実施し、その間は代替法を用いるようなスキップテストが可能と思われる。

F. 研究発表

鈴木英世ら「医薬品添加物と抽出溶媒の種類が漢方製剤のエキス含量に及ぼす影響」

医薬品研究 25(10) 868～873 (1994)

G. 知的所有権の取得情報

なし