

19990725

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
厚生科学研究（医薬安全総合研究事業）

国立医薬品食品衛生研究所
青柳伸男

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 最終製品の出荷段階の規格試験の代わりに工程内試験の結果を利用できるようにすべく、利用可能な試験項目、実施条件、実施体制について検討した。利用可能な試験項目は、最終製品に至るまで品質特性が変化しない項目に限られ、工程内試験が十分な信頼性を有していることが前提となる。工程内試験を利用する際は妥当性を示す資料を提示し、製品標準書等にその旨明記する必要がある。利用開始後は、適宜、その妥当性を確認する必要がある。工程内試験の利用は、新薬のみならず既存薬においても可能で、我が国では既に包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の品質保証に利用することが認められているが、中間段階の製品についても利用を拡大することができよう。例として、糖衣錠の含量均一性試験に対する素錠段階での重量偏差試験があげられるが、糖衣を施す前後の錠製について試験を行い、重量偏差試験が利用できることを明らかとした。工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則4項ならびに31項により確立されており、行政的な対応としても、GMPの中で運用可能と判断される。

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

A. 研究目的

医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）で検討されてきた規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、1999年10月、最終合意に達するに至った。このガイドラインでは、GMPの良好な運用をベースとして、製造工程を厳しく管理することにより、出荷時の試験を省略することができるとする 1) 定期的試験／スキップ試験、2) 工程内試験、3) パラメトリックリリースといった我が国の承認・許可制

度でない考え方が導入されている。

ガイドラインが最終合意に達した今、これらの考え方を我が国で実行するため、適用可能な試験項目、適用できる条件を明らかにし、法的・行政的に実施体制を早急に確立する必要がある。本研究は、我が国において、これらの考え方を実施する上で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 製造工程を厳しく管理することにより、最終製品の品質の恒常性が保証できるような場合、出荷時の試験を全製造ロットについて実施するのではなく、例えば、10ロット毎、あるいは2ヵ月おきに実施しようとする考え方である。この考え方を適用し得る例としては、確認試験、重量偏差試験、残留溶媒試験などが挙げられる。

2) 工程内試験 出荷時に行われる試

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、その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。この考え方を適用し得る例としては、包装前の製剤の重量偏差試験、含量試験、液剤のpHの試験などが挙げられる。

3) パラメトリックリリース 通常、無菌試験に適用される考え方で、製造ロットの無菌性を製剤製造の最終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、工程内試験を取り上げ、その結果を最終製品の品質保証に利用できる試験項目、利用できる条件、工程内試験の利用に向けての実施体制について検討した。

B. 研究方法

最終製品の品質を保証する手段として工程内試験を利用できる試験項目、利用できる条件、工程内試験の利用に当たって必要とされる資料、実施上の問題点などについて、法的・行政的、GMPの観点から検討を行い、我が国における実施体制について提言する。

最終製品である7社の市販糖衣錠27ロット(9銘柄の各3ロット)について、含量均一性試験及び素錠段階での重量偏差試験を実施し、糖衣錠の含量均一性試験の代わりに、素錠段階での重量偏差試験が利用できるかどうか検討した。

C. 研究結果

1. 工程内試験の定義

Q6Aガイドラインでは、工程内試験(in process test)は、原薬や製剤の製造工程において実施される試験と定義されている。工程内試験は、原則として品質管理部門の者が実施する試験であり、製造部門の者が実施する工程管理(process control)とは明確に区別しなければならない。

同ガイドラインは、さらに、次のように

述べている：出荷の際に要求されるのと同等の、あるいはそれより厳しい判定基準の下で製造工程中に行われる試験(例えば、溶液のpHの試験)のデータは、その試験項目が規格に含まれている場合には、出荷の際に規格要件を満たしているかどうかを判定するのに用いてもよいであろう。しかしながら、このアプローチを採用するには、試験結果や製剤の機能特性が工程内の段階から最終製品に至るまで変化しないことを示す検証が必要である。

2. 工程内試験が利用可能な試験項目

工程内試験は、

- 1) 規格試験と重複する試験項目
- 2) 工程内試験の方が簡易で合理的な試験項目

における利用が望ましいものと思われる。

Q6Aガイドライン自体は新薬を対象としたものであるが、工程内試験の利用は、新薬のみならず既存薬においても可能と考えられ、下記の2つの条件を満たす試験項目に適用可能と思われる：

- 1) 工程内試験が規格に設定された試験以上の真度や精度を有する試験項目、または製造工程の管理と工程内試験によって品質保証が十分可能な試験項目
- 2) 製造工程の中間段階の製品と最終製品とで品質特性が本質的に変わらない試験項目

具体的には、まず、包装前の錠剤や顆粒についての重量偏差、崩壊試験、含量試験、充填工程直前の注射剤、液剤のpH、比重、含量試験の結果が利用可能と考えられるが、我が国では、既にこれらの一部項目の結果を最終製品の品質保証に利用することが認められている。工程内試験の利用は中間段階の製品についてまで拡大可能で、例として、コーティング錠の含量均一性試験に対する素錠段階での重量偏差試験を挙げられる。実際、利用できるものかどうか、市販糖衣錠27ロットについて、含量均一性試験及び素錠段階での重量偏差試験を実施し検討した。その結果、大部分の素錠の

混合 RSD は 2%以下と小さく、主薬と添加剤の均一性が良好であることが判明した。従って、素錠段階で重量偏差と含量均一性試験を行い、混合 RSD が小さいことさえ確認できれば、素錠の工程内重量偏差試験の結果を含量均一性試験の代わりに用いることが可能と判断される。また、仮に混合 RSD が大きい製剤においても、重量偏差試験の判定基準を適切に厳しく設定すれば消費者危険を増大させることなく、重量偏差試験を含量均一性試験の代わりに用いることができることが判明し、そのための適切な判定基準を構築した。

3. 工程内試験の実施に向けて必要な資料

出荷段階での規格試験の代わりに工程内試験の結果を利用できるようにするには、下記の資料が必要と思われる：

- 1) 該当試験項目の品質特性が最終製品に至るまで変化しないことの検証データ
- 2) 規格に設定された試験と工程内試験の両者の実績データ
- 3) 試験の信頼性を保証するデータ
- 4) 工程内試験の利用の妥当性を示す説明

4. 工程内試験の利用を製品標準書、品質管理基準書に明記する

工程内試験の結果を最終製品の品質保証に利用する際には、製品標準書や品質管理基準書にその旨を明記する必要がある。

5. 工程内試験の検証

工程内試験の結果の利用が認められた試験項目については、利用を開始した後も、適宜、適切に機能しているかどうか、検証を行うべきである。この点は、最終製品の品質を保証する上で、重要と思われる。

6. 法的対応

工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則 4 項ならびに 31 項により確立されており、新たな法的対応は必要ないと思われる。

1) 通則 4 項： 製造工程のバリデーションあるいは品質管理の試験検査に関する記録により品質が日本薬局方に適合することが保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。

(本規定は、平成 11 年 12 月公布の第 13 改正日本薬局方第 2 追補において追加された。)

2) 通則 31 項： 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

7. 行政的対応

工程内と規格試験が本質的に同じ試験であり、製品の品質特性が変わらないならば、工程内試験は実質的には規格試験を行っているに等しい。

我が国では、これまでも包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の試験結果と見なしてもよいとされてきており、工程内試験の利用が、一部ではあるが、既に GMP の枠内で認められてきた経緯がある。こうしたことから、こうした工程内試験の利用を製造工程の中間段階の製品にまで拡大したとしても、現行の GMP の運用の枠内で対応可能と思われる。

D. 考察

医薬品の品質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、製造工程の管理や工程内での試験なども合わせて、総合的に保証されるべき性格のものである。我が国では、これまで規格に設定された試験項目については、出荷の際に全て実施しなければならないとされてきたが、最終製品の品質が、製造工程の管理や工程内での試験などによって十分に保証されるのであれば、そうした必然性はない。ICH の Q6A 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 3 種の合理的な概念の試

験が記載されているが、本年度は工程内試験を取り上げ、利用の可能性、実施体制について検討を行った。

工程内試験は、1) 規格試験と重複する試験項目、あるいは 2) 工程内試験の方が簡易で合理的な試験項目における利用が望まれる。これに関して、我が国では、包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の試験結果に利用することを既にGMPの枠内で認めてきた経緯がある。検討すべき課題は、どのような中間段階の製品にまで工程内試験の結果の利用を認めることができるかであるが、工程内試験が規格として設定された試験の目的と合致しており、中間段階の製品の試験結果で評価しても問題がない場合には、利用可能と思われる。例として、コーティング錠の含量均一性あるいは重量偏差試験に対する素錠段階での重量偏差試験を挙げることができる。その理由は、それら試験の目的は、個々の製剤中の主薬含量の変動を製剤重量の変動から評価しようとするものであり、コーティング膜の有無は本質的に関係ないと判断されるためである。実際、市販糖衣錠についてコーティング前後の製剤を対象に含量均一性及び重量偏差試験を行い、混合ESDが求められれば、それに基づいて適切な判定基準を設定し、素錠段階の工程内重量偏差試験が利用できることを明らかとした。

Q6Aガイドラインは、新薬を対象としたものであるが、工程内試験を利用して最終試験の負担を軽減するという考え方は、既存薬にも適用できるものである。

工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則4項ならびに31項により確立されており、行政的な対応としても、GMPの中で運用可能と判断される。

E. 結論

工程内試験が利用できる試験項目は、最終製品に至るまで品質特性が変化しない項目に限られ、利用しようとする工程内試験が十分な信頼性を有していることが前提となる。工程内試験は、中間段階の製品にまで利用を拡大することが可能と考えられ

る。例として糖衣錠の含量均一性試験に対する素錠段階での重量偏差試験について検討を行い、混合RSDが小さいことを確認することによって、工程内重量偏差試験が利用できることを明らかとした。工程内試験の利用に際しては、その妥当性を示す資料を提示し、製品標準書等にその旨明記する必要がある。また、利用を開始した後も、適宜、その妥当性を確認する必要がある。工程内試験の利用は、新薬のみならず既存薬においても可能と考えられ、我が国では、既に包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の品質保証に利用することが認められている。工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則4項ならびに31項により確立されており、行政的な対応としても、GMPの中で運用可能と判断される。

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

糖衣錠の含量均一性、重量偏差試験の工程内試験に関する研究

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 糖衣錠の含量均一性試験に対して、コーティング前の素錠に対する工程内重量偏差試験が適用可能かどうか、市販糖衣錠を対象に検討した。素錠の混合のばらつきは大部分の製剤で十分に小さく、工程内重量偏差試験の結果を最終製品の含量均一性試験の代わりに利用できることが分かった。また、混合のばらつきが大きい場合でも、重量偏差試験の判定基準を適切に厳しく設定すれば消費者危険を増大させることなく、工程内重量偏差試験を利用できることが判明し、統計的に妥当な判定基準を構築することができた。

協力研究者
香取典子 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部主任研究官
鹿庭なほ子 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部主任研究官
森原元彦 国立医薬品食品衛生研究所
流動研究員

A. 研究目的

医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）で検討されている規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、昨年、10月、最終合意に達するに至った。そのガイドラインでは、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今、これら試験の実施体制を早急に整えなければならない。本研究の目的は、それに備え実施上の具体的問題点を明らかにし、実施体制の確立を目指すものである。

昨年度スキップ試験に続き、本年度は工程内試験について検討を行った。現在、工程内試験については、一部の項目の試験結果を最終製品の品質保証に用いることは、

錠剤バルク等に対して認められている。しかし、品質が変わらない限り、中間製品に対してまで工程内試験を認めることは可能であり、品質の特性によってはむしろ中間製品の工程内試験の方が簡易で合理的な場合も想定される。その例として、糖衣錠の含量均一性試験があげられ、工程内で糖衣を掛ける前に実施される重量偏差試験の結果を、含量均一性試験の代わりに利用できる可能性が考えられる。そこで、工程内での重量偏差試験の妥当性について理論的に検討するとともに、市販の各種糖衣錠について、コーティング前の重量偏差、最終製品の含量均一性試験を実施し、それらの実測データを基に理論の正当性を検証した。さらに、実際に工程内試験を適用することを想定して、望ましい重量偏差試験の判定基準について検討した。

B. 研究方法

糖衣錠の糖衣層重量および核錠の重量が正規分布すると仮定し、コーティングと重量偏差の関係を検討した。また、含量均一性試験および重量偏差試験に対するOC曲線はモンテカルロシミュレーションにより作成し、その検査特性について検討した。最終製品である7社の市販糖衣錠27ロット

(9 銘柄の各 3 ロット) について、含量均一性試験及び重量偏差試験、被覆前の素錠段階での重量偏差試験は各製造会社で実施し、それらのデータを集積して解析した。

C. 研究結果

1. 理論的背景

含量の均一性試験の目的は個々の製剤の薬物含量が表示量から許容域を超えていないということを保証することにある。仮に、薬物と賦形剤が均一に混合しており、個々の製剤の重量の偏差が含量の偏差と同等とみなせるときは重量偏差試験を含量均一性の代わりに用いることができる。薬物を含む核錠の周囲に糖衣、フィルム層が施されたコーティング錠では、錠剤重量のばらつきは核錠の重量のばらつきとコーティング層重量のばらつきを加えたものとなる。それぞれの重量が正規分布すると仮定すると、コーティング錠の重量の分散は核錠重量の分散とコーティング層重量の分散の和となる。

$$\sigma_w^2 = \sigma_N^2 + \sigma_s^2 \quad (1)$$

このとき、 σ_w 、 σ_N 、 σ_s はそれぞれコーティング錠の重量、核錠重量および被覆層重量の母標準偏差である。したがって、被覆層重量の占める割合が大きい糖衣錠に重量偏差試験を適用すると裸錠に適用するより糖衣重量のバラツキが加わるため、全体のばらつき (σ_w) は大きくなり、同じ判定基準の下では試験に適合しにくくなると考えられる。重量偏差試験のバラツキは総重量の RSD (相対標準偏差) で表され、それに対する糖衣層重量のばらつきの影響は次式で示すように、糖衣層/素錠の重量比に関係してくる。

$$RSD_w = \sigma_w / \mu_w = \sqrt{(\sigma_N^2 + \sigma_s^2) / (\mu_N + \mu_s)} \quad (2)$$

式 2 の糖衣の重量比と重量偏差試験の RSD の関係を表 1 に示した。

糖衣錠の重量偏差 RSD_w は糖衣の重量比が大きいほど、また糖衣の重量 RSD が大きいほど大きくなることが示された。しかし、糖衣の重量 RSD が小さい場合には、核錠の重量

RSD より最終製品の方の RSD が逆に小さくなることを示された。これは、式 2 の右辺から理解されるように、糖衣層の平均重量が分母にくるため、糖衣重量の分散より平均重量の方が大きくなると糖衣錠の RSD_w が素錠の RSD より小さくなることによる。

2. 市販糖衣錠の重量偏差試験

市販糖衣錠の糖衣を施す前後の重量偏差試験を比較すると 9 銘柄の計 27 ロットのうち、最終製品の RSD の方が素錠の RSD より小さいかほぼ同等だったものが 1 銘柄 3 ロットで、他はすべて糖衣後の最終製品の RSD が大きく、糖衣をかけることによって明らかに重量偏差 RSD が増大することが示された。(図 1)。これは表 2 に示すように、糖衣重量比が平均 42% と大きく、また、糖衣重量 RSD も平均 7.2% と核錠重量 RSD の 1.1% を大きく上回わり、糖衣部分の重量のばらつきが製剤全体の重量のばらつきにかなり寄与しているためである。このことは図 2 に示したように、総重量のばらつきが糖衣層重量のばらつきとよく相関していることから理解される。

3. 被覆前の核錠の混合のばらつき

上記のように糖衣錠の重量 RSD から混合 RSD の算出は困難である。しかし、コーティング前の素錠を用いれば、混合 RSD の算出は可能で、その値が十分小さいことを確認できれば、工程内重量偏差試験の結果を含量均一性試験の代わりに利用できる。そこで被覆前の核錠について、重量偏差と含量均一性試験を行い、混合 RSD を求めた。その結果、大部分の核錠の混合 RSD は 2% 以下と小さかった (図 3)。したがって、糖衣錠においても、多くの場合、工程内重量偏差試験を含量均一性試験の代わりに使用できるものと思われる。

4. 重量偏差試験の規格設定

JP13 の重量偏差試験の判定基準は、重量を含量に換算することを除けば含量均一性試験と全く同じ判定基準を用いている。しかし、含量の不均一性は、重量偏差と、主薬と賦形剤の混合の不均一性 (主薬濃度の不均一性) の両者のバラツキを加えたものとなる。したがって、含量均一性試験と重量偏差試験に同じ判定基準を適用した場

合、混合の不均一性が大きいとき、重量偏差試験の方が相対的にゆるい試験法になってしまうことが考えられる。

そこで、重量偏差試験が含量均一性試験と同等の試験特性を実現できるような判定基準を確立すべく、混合の不均一性と重量偏差試験の特性との関係について検討した。

製剤重量のバラツキ、主薬含量のバラツキおよび薬物混合のバラツキの関係は、次のような式で近似される¹⁾

$$\sigma_D^2 = \sigma_w^2 \mu_c^2 + \sigma_c^2 \mu_w^2 \quad (3)$$

このとき、 σ_D 、 σ_w 、 σ_c はそれぞれ薬物含量、製剤重量および薬物濃度（単位重量当たりの薬物量）の母標準偏差であり、 μ_c および μ_w は薬物濃度および1製剤の重量の母平均である。ここで、母集団の薬物含量、製剤重量および薬物濃度の相対標準偏差は次の式で求められる。

$$RSD_D = \sigma_D / \mu_D \quad (4)$$

$$RSD_w = \sigma_w / \mu_w \quad (5)$$

$$RSD_c = \sigma_c / \mu_c \quad (6)$$

このとき、 RSD_D 、 RSD_w 、 RSD_c はそれぞれ薬物含量、製剤重量および薬物濃度の母相対標準偏差であり、 μ_D は薬物含量の母平均である。3式の両辺を

$$\begin{aligned} & \mu_c^2 \mu_w^2 \text{で割ると} \\ & \sigma_D^2 / \mu_c^2 \mu_w^2 = \\ & \quad \sigma_w^2 / \mu_w^2 + \sigma_c^2 / \mu_c^2 \quad (7) \end{aligned}$$

$\mu_c \mu_w = \mu_D$ であるので7式は

$$\begin{aligned} & \sigma_D^2 / \mu_D^2 = \\ & \quad \sigma_w^2 / \mu_w^2 + \sigma_c^2 / \mu_c^2 \quad (8) \end{aligned}$$

これに4・6式を代入すると

$$RSD_D^2 = RSD_w^2 + RSD_c^2 \quad (9)$$

となる。

いま、含量のバラツキについて許容できる上限を L_D とし、これを

$$RSD_D \leq L_D \quad (10)$$

の様に表すと、9式から次の関係が導き出される。

$$\sqrt{RSD_w^2 + RSD_c^2} \leq L_D \quad (11)$$

11より重量偏差の許容できる上限を求めると、

$$RSD_w \leq \sqrt{L_D^2 - RSD_c^2} \quad (12)$$

のようになり、重量偏差の許容できる上限を L_w とすると、

$$L_w = \sqrt{L_D^2 - RSD_c^2} \quad (13)$$

ということになる。

したがって、混合の不均一性 (RSD_c) が大きいときは重量偏差の許容値 L_w は含量均一性の許容値 L_D に比べ小さい値を取る必要があることが分かる。したがって、ある製品についてロットの RSD_c があらかじめ判っていれば、含量均一性の許容値 L_D に見合った重量偏差の許容値 L_w を設定することができる。仮に L_D を 10% としたときの L_w を表 3 に示した。

日本薬局方の重量偏差試験では試験は以下のような合格判定値を用いて行われ、判定値は通常 15.0% を超えないことが要求される。

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks \quad (14)$$

このとき、 M は表示量、 \bar{X} は含量平均、 s は標準偏差、 k は合格判定係数である。

左辺の $|M - \bar{X}|$ は平均含量の表示量からの偏りを表し、 ks は重量のバラツキを規定している。したがって、許容される s が小さければ小さいほど k を大きくしなくてはならない。したがって、重量偏差試験の k と含量均一性試験の k の比をそのロットの RSD_c に見合った L_D と L_w の比と等しくすることによって含量の許容レベルを保つことができると考えられる。ここでは、JP 13 の含量均一性試験の消費者危険に相当する品質 $RSD_{10\%}$ を含量均一性の許容値 L_D と仮定して重量偏差試験の k を計算した。

(表 4)

また、表 4 に示された混合の RSD_c が 4% の時の $k=2.4$ (1回目)、 2.1 (2回目) を用いて重量偏差試験を行ったときの OC 曲線を、含量の母標準偏差 σ_D を横軸にとり図 3 に示した。現行の $k=2.2$ 、 1.9 を用いた重量偏差試験の OC 曲線が含量均一性試験に比べ右にシフトし、緩くなっているのに対し、 $k=2.4$ 、

2.1 の新基準では消費者危険に相当する $\sigma_D = 10\%$ の品質のロットの合格率が含量均一性試験とほぼ等しい程度に低下し、消費者危険が増大しないことが示された。

D. 考察

含量均一性試験の代替として重量偏差試験が使用できるのは、基本的には製剤重量のばらつきから含量のばらつきを正しく推定できる場合に限られる。糖衣錠は、フィルムコーティング錠と比べ、薬物を含有しない被覆層の重量比が大きいため、正しい推定はできず重量偏差試験は適用できない。このため、糖衣錠に対しては通常、面倒な含量均一性試験が適用される。しかし、コーティング前の素錠であれば重量から含量の推定ができ、工程内重量偏差試験の結果を含量均一性の品質保証に利用できる可能性がある。

先ず、糖衣錠と被覆前の素錠について重量偏差試験の RSD を比較した結果、糖衣重量が 20% を境に、糖衣錠の RSD は核錠より大きくなり、全体の変動が糖衣の変動に依存してくることが分かった。これは、実際、市販製剤で確認され、糖衣錠の重量偏差試験は意味がないことが再確認された。次に、被覆前の素錠について重量偏差と含量均一性試験を行い、混合 RSD を求めたところ、大部分の混合 RSD は 2% 以下と小さかった。これより、素錠段階で混合 RSD が小さいことが確認できれば、工程内重量偏差試験を糖衣錠の含量均一性試験の代わりに使用できるものと思われる。また、混合のばらつきが大きくて、重量と含量の比例性が余りよくない場合でも重量偏差試験の判定値を厳しくすれば、重量偏差試験は含量均一性試験の代わりに利用できると考えられる。これについて検討し、混合 RSD が 2% 以下では判定係数を変える必要はないが、2% を超えたときは判定係数を大きくすることにより、消費者危険を損なうことなく、含量均一性試験の代わりに重量偏差試験を使用できることが分かった。これらが明らかにされたことにより、糖衣錠の工程内重量偏差試験は広く利用で

きるようになると思われる。

E. 結論

1. 糖衣錠の重量偏差 RSD は、糖衣層の占める重量によって異なり、20% を超えると糖衣層のばらつきに依存するようになり、素錠の RSD より大きくなる。
2. 糖衣錠の含量均一性試験においては、素錠段階で重量偏差と含量均一性試験を行い、混合 RSD が小さいことが確認できれば、素錠の工程内重量偏差試験の結果を含量均一性試験の代わりに用いることができる。
3. 混合 RSD が大きい製剤においても、重量偏差試験の判定基準を適切に厳しく設定すれば消費者危険を増大させることなく、重量偏差試験を含量均一性試験の代わりに用いることができることが判明し、統計的に妥当な判定基準を構築した。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得情報

なし

表1. 糖衣錠の重量偏差に与える糖衣重量の比率とばらつきの影響

糖衣の重量比(%)	重量RSD (%)		
	核錠	糖衣層	糖衣錠
10.0	2.0	7.0	1.65
20.0	2.0	7.0	1.99
30.0	2.0	7.0	2.48
40.0	2.0	7.0	3.05
50.0	2.0	7.0	3.67
40.0	2.0	2.0	1.46
40.0	2.0	4.0	2.01
40.0	2.0	6.0	2.69
40.0	2.0	8.0	3.42
40.0	2.0	10.0	4.18

表2 糖衣錠市販製品の重量偏差試験

会社数	7
銘柄数	9
ロット数	27
核錠が重量偏差試験適用基準 (25mg/25%) を満たすロット	11
核錠の混合RSDが2%以下のため重量偏差試験を適用できるロット	9
核錠の重量(mg)*	94.4 ± 31
糖衣錠の重量(mg)*	168.1 ± 63.1
核錠の重量RSD(%)*	1.07 ± 0.83
糖衣錠の重量RSD(%)*	3.14 ± 1.48
コーティングの重量比(%)*	42.48 ± 9.87
コーティングの重量RSD(%)*	7.21 ± 3.46

* 平均±SD

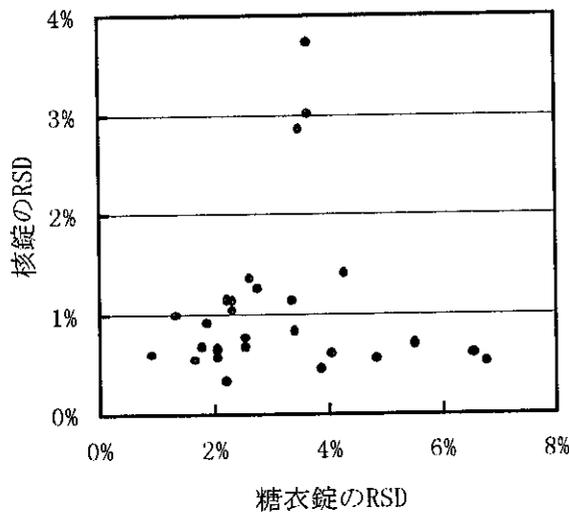


図1. 糖衣錠と核錠の重量 RSD

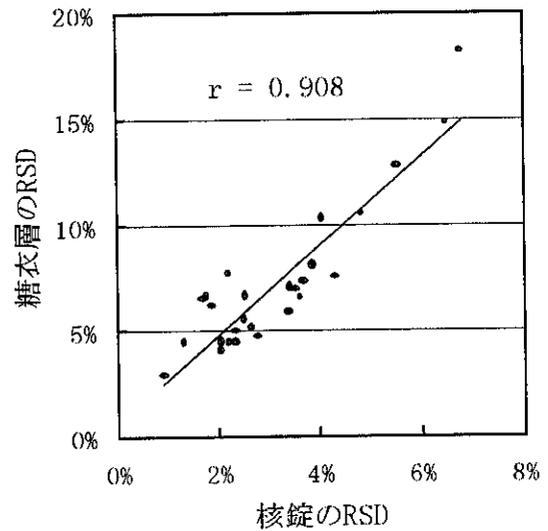


図2. 核錠と糖衣層の重量 RSD

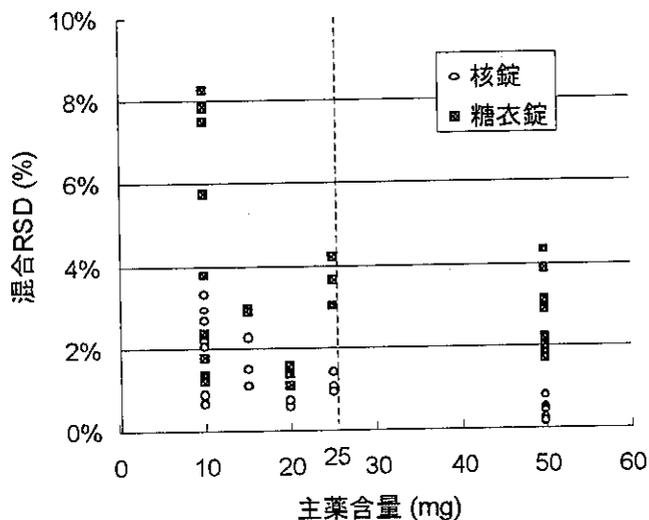


表3 重量偏差の許容値に対する混合の不均一性の影響

RSD _c (%)	L _D (%)	L _w (%)
1.0	10.0	9.95
2.0	10.0	9.80
3.0	10.0	9.54
4.0	10.0	9.17
5.0	10.0	8.66
6.0	10.0	8.00
7.0	10.0	7.14
8.0	10.0	6.00
9.0	10.0	4.36

図3. 核錠と糖衣錠の混合RSDと主薬含量

表4. 混合RSDに見合った重量偏差試験の判定係数(k)の算定

RSD _c (%)	L _D /L _w 比	判定係数(k)			
		含量均一性試験		重量偏差試験	
		1回目	2回目	1回目	2回目
1.0	1.01	2.2	1.9	2.2	1.9
2.0	1.02	2.2	1.9	2.2	1.9
3.0	1.05	2.2	1.9	2.3	2.0
4.0	1.09	2.2	1.9	2.4	2.1
5.0	1.15	2.2	1.9	2.5	2.2
6.0	1.25	2.2	1.9	2.8	2.4
7.0	1.40	2.2	1.9	3.1	2.7
8.0	1.67	2.2	1.9	3.7	3.2
9.0	2.29	2.2	1.9	5.0	4.4

1回目(n=10)、2回目(n=30)

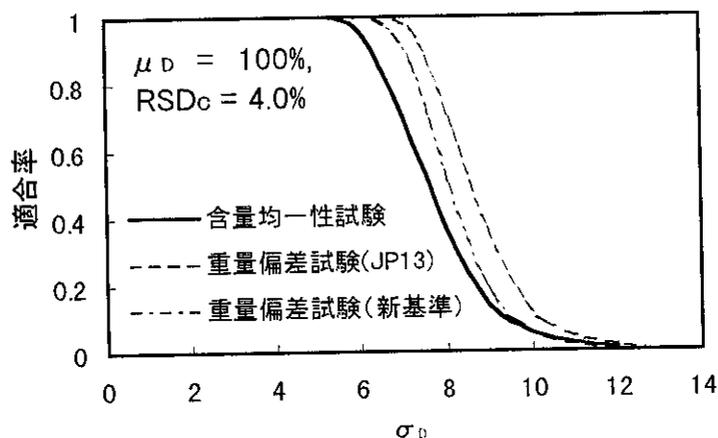


図4. 含量均一性試験および重量偏差試験の〇〇曲線

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
－工程内試験を利用可能とするための体制整備に関する研究－

分担研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 出荷に当たって最終製品が規格の要件を満たしているかどうかを判定するのに工程内試験の結果を利用できるようにすべく、利用可能な試験項目、利用できる条件、実施の体制について検討した。工程内試験が利用できる試験項目は、最終製品に至るまで品質特性が変化しない項目に限られ、利用しようとする工程内試験が十分な信頼性を有していることが前提となる。工程内試験の利用に当たっては、その妥当性を示す資料を提示し、製品標準書等にその旨明記する必要がある。また、利用を開始した後も、適宜、その妥当性を確認する必要がある。工程内試験の利用は、新薬のみならず既存薬においても可能と考えられ、我が国では、既に包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の品質保証に利用することが認められている。工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則 4 項ならびに 31 項により確立されており、行政的な対応としても、GMP の中で運用可能と判断される。

A. 研究目的

医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）で検討されてきた規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、昨年 10 月、最終合意に達するに至った。このガイドラインでは、GMP の良好な運用をベースとして、製造工程を厳しく管理することにより、出荷時の試験を省略することができるとする 1) 定期的試験／スキップ試験、2) 工程内試験、3) パラメトリックリリースといった我が国の承認・許可制度にない考え方が導入されている。

ガイドラインが最終合意に達した今、これらの考え方を我が国で実行するため、適用可能な試験項目、適用できる条件を明らかにし、法的・行政的に実施体制を早急に確立する必要がある。本研究は、我が国において、これらの考え方を実施する上で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 製造工程を厳しく管理することにより、最終製品の品質の恒常性が保証できるような場合、出荷時の試験を全製造ロットについて実施するのではなく、例えば、10 ロット毎、あるいは 2 ヶ月おきに実施しようとする考え方である。この考え方を適用し得る例としては、確認試験、重量偏差試験、残留溶媒試験などが挙げられる。

2) 工程内試験 出荷時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、その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。この考え方を適用し得る例としては、包装前の製剤の重量偏差試験、含量試験、液剤の pH の試験などが挙げられる。

3) パラメトリックリリース 通常、無菌試験に適用される考え方で、製造ロットの無菌性を製剤製造の最終滅菌工程での

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、工程内試験を取り上げ、その結果を最終製品の品質保証に利用できる試験項目、利用できる条件、工程内試験の利用に向けての実施体制について検討した。

B. 研究方法

最終製品の品質を保証する手段として工程内試験を利用できる試験項目、利用できる条件、工程内試験の利用に当たって必要とされる資料、実施上の問題点などについて、主として法的・行政的観点から検討を行い、我が国における実施体制について提言する。

C. 研究結果

1. 工程内試験の定義

Q6A ガイドラインでは、工程内試験 (in process test) は、原薬や製剤の製造工程において実施される試験と定義されている。工程内試験は、原則として品質管理部門の者が実施する試験であり、製造部門の者が実施する工程管理 (process control) とは明確に区別しなければならない。

同ガイドラインは、さらに、次のように述べている： 出荷の際に要求されるのと同等の、あるいはそれより厳しい判定基準の下で製造工程中に行われる試験 (例えば、溶液の pH の試験) のデータは、その試験項目が規格に含まれている場合には、出荷の際に規格要件を満たしているかどうかを判定するのに用いてもよいであろう。しかしながら、このアプローチを採用するには、試験結果や製剤の機能特性が工程内の段階から最終製品に至るまで変化しないことを示す検証が必要である。

2. 工程内試験が利用可能な試験項目

工程内試験は、

- 1) 規格試験と重複する試験項目
- 2) 工程内試験の方が簡易で合理的な試

験項目

における利用が望ましいものと思われる。

Q6A ガイドライン自体は新薬を対象としたものであるが、工程内試験の利用は、新薬のみならず既存薬においても可能と考えられ、下記の2つの条件を満たす試験項目に適用可能と思われる：

- 1) 工程内試験が規格に設定された試験以上の真度や精度を有する試験項目、または製造工程の管理と工程内試験によって品質保証が十分可能な試験項目
- 2) 製造工程の中間段階の製品と最終製品とで品質特性が変わらない試験項目

具体的には、まず、包装前の錠剤や顆粒についての試験 (重量偏差試験、崩壊試験、含量試験など) の結果が利用可能と考えられるが、我が国では、既にこれらの結果を最終製品の品質保証に利用することが認められている。次に、中間段階の製品についての試験の結果が利用可能な例として、コーティング錠の素錠段階での重量偏差試験を挙げるができる。

3. 工程内試験の実施に向けて必要な資料

出荷に当たって最終製品が規格の要件を満たしているかどうかを判定するのに工程内試験の結果を利用できるようにするには、下記の資料が必要と思われる：

- 1) 該当試験項目の品質特性が最終製品に至るまで変化しないことの検証データ
- 2) 規格に設定された試験と工程内試験の両者の実績データ
- 3) 試験の信頼性を保証するデータ
- 4) 工程内試験の利用の妥当性を示す説明

4. 工程内試験の利用を製品標準書、品質管理基準書に明記する

工程内試験の結果を最終製品の品質保証に利用する際には、製品標準書や品質管理基準書にその旨を明記する必要がある。

5. 工程内試験の検証

工程内試験の結果の利用が認められた試験項目については、利用を開始した後も、適宜、適切に機能しているかどうか、検証を行うべきである。この点は、最終製品の品質を保証する上で、重要と思われる。

6. 法的対応

工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則 4 項ならびに 31 項により確立されており、新たな法的対応は必要ないと思われる。

1) 通則 4 項： 製造工程のバリデーションあるいは品質管理の試験検査に関する記録により品質が日本薬局方に適合することが保証される場合には、出荷時の検査等において、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。

(本規定は、平成 11 年 12 月公布の第 13 改正日本薬局方第 2 追補において追加された。)

2) 通則 31 項： 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。

7. 行政的対応

工程内試験の利用は、出荷時に最終製品について規格に規定された試験を行う代わりに、遡って製造工程の中間段階での製品についての試験の結果を最終製品が規格の要件を満たしているかどうかを判定するのに利用するものであり、品質特性が変わらない限り、実質的には規格に規定された試験をしているのと同様である。

我が国では、これまでも包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の試験結果と見なしてもよいとされてきており、工程内試験の利用が、一部ではあるが、既に GMP の枠内で認められてきた経緯がある。こうしたことから、こうした工程内試験の利用を製造工程の中間段階の製品にまで拡大したとしても、現行の

GMP の運用の枠の中で対応可能と思われる。

D. 考察

医薬品の品質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、製造工程の管理や工程内での試験なども合わせて、総合的に保証されるべき性格のものである。我が国では、これまで規格に設定された試験項目については、出荷の際に全て実施しなければならぬとされてきたが、最終製品の品質が、製造工程の管理や工程内での試験などによって十分に保証されるのであれば、そうした必然性はない。

工程内試験が信頼できるものであるならば、それを有効に活用することにより、出荷時の試験の負担を軽減することができる。工程内試験は、1) 規格試験と重複する試験項目、あるいは 2) 工程内試験の方が簡易で合理的な試験項目における利用が望ましいものと思われる。

我が国では、これまでも包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の試験結果と見なしてもよいとされてきており、既に GMP の枠内で工程内試験の利用が認められてきた経緯がある。

検討すべき課題は、どのような中間段階の製品の試験結果を工程内試験として利用できるかであるが、工程内試験が規格として設定された試験の目的と合致しており、中間段階の製品の試験結果で評価しても問題がない場合には、利用可能と思われる。中間段階の製品についての試験の結果が利用可能な例として、コーティング錠の重量偏差試験に対する素錠段階での重量偏差試験を挙げることができる。その理由は、重量偏差試験の目的は、個々の製剤中の主薬含量の変動を製剤重量の変動から評価しようとするものであり、コーティング膜の有無は本質的に関係ないと判断されるためである。

Q6A ガイドラインは、新薬を対象としたものであるが、工程内試験を利用して最終試験の負担を軽減するという考え方は、既存薬にも適用できるものである。

工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則 4 項ならびに 31 項により確立されており、行政的な対応としても、GMP の中で運用可能と判断される。

E. 結論

工程内試験が利用できる試験項目は、最終製品に至るまで品質特性が変化しない項目に限られ、利用しようとする工程内試験が十分な信頼性を有していることが前提となる。工程内試験の利用に当たっては、その妥当性を示す資料を提示し、製品標準書等にその旨明記する必要がある。また、利用を開始した後も、適宜、その妥当性を確認する必要がある。工程内試験の利用は、新薬のみならず既存薬においても可能と考えられ、我が国では、既に包装前の錠剤や顆粒についての試験結果を最終製品の品質保証に利用することが認められている。工程内試験の利用の法的根拠は、日本薬局方の通則 4 項ならびに 31 項により確立されており、行政的な対応としても、GMP の中で運用可能と判断される。

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

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 ——工程内試験成績の最終製品試験への利用に関する考察——

分担研究者 岩上正蔵

大阪府立公衆衛生研究所薬事指導部

研究要旨 GMPに関する調査等をもとに、工程内試験の試験結果を最終製品試験の成績として利用することが可能な試験項目と、その条件についての検討を行った。スキップテストとは異なり、製造工程のいずれかの工程で実際に実施した試験成績を利用するため、最終製品試験との相関についての科学的かつ合理的な根拠があれば特に問題はないと考えられる。

A. 研究目的

平成 11 年 10 月の医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）において、「規格及び試験方法に関するガイドライン」（Q6A）が最終合意に到達した。このガイドラインには、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。

一方、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実施することが求められてきた。しかし、平成 11 年 12 月 21 日に公布された第十三改正日本薬局方第二追補では通則の一部改正が行われ、必要に応じて出荷時の試験の一部を省略することができることになり、このガイドラインの実施に向けた条件整備が本格的に動き出したと言える。

本研究の目的は、このガイドラインが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。平成 10 年度のスキップテストに続き、平成 11 年度は工程内試験の適用の可能性について検討した。

B. 研究方法

GMPに関する調査等をもとに、最終製品試験として利用することが可能であると考えられる工程内試験の試験項目とその条件等について検討を加えた。

C. 研究結果

(1) 顆粒剤

顆粒剤では篩過整粒後の顆粒を採取し、製剤の粒度の試験を行っている。また、嵩密度についても、顆粒の高が充填重量の精度を左右するため、篩過整粒後に工程内試験を実施している。さらに、充填量については、工程管理で上限及び下限の管理値を設けて機械の調整を行い、充填量を管理しているのが普通である。その他、篩過整粒後の顆粒については崩壊試験なども実施される。

基本的には、篩過整粒後の顆粒はそのまま小分け充填、包装工程に移る中間製品である。医薬品GMP事例集によれば、このような中間製品の場合には、その後の小分け充填、包装工程で、品質に変化を生じないという科学的かつ合理的な根拠があれば、中間製品の試

験結果を最終製品試験の成績として利用することができる（別紙S4-61参照）。

なお、単回使用の分包剤では、充填機の稼働性能適格性の確認を行い、1包ごとの充填精度の管理を行っている。これらの重量データは最終製品で行う抜き取り検査より一層確実な保証となると考えられる。このデータを利用して薬局方の重量偏差試験の一部として使用可能かどうか、あるいはその条件等について議論する必要がある。

以上、顆粒剤では小分け充填工程前後に実施する粒度、崩壊試験などが工程内試験の試験項目として利用することが可能であるし、事実利用されていると考えられる。また、含量測定についても同様の取り扱いが可能ではないかと思われる。なお、重量偏差試験は現行の薬局方では含量測定結果を用いて計算するため、その利用については若干の議論が必要である。

(2) 錠剤

錠剤の製造工程では、錠剤のもとになる打錠用顆粒を製造するところまでは顆粒剤の製造とほぼ同じであり、この顆粒を打錠して素錠を製造する。

素錠の段階で行われる工程内試験は、素錠の重量、厚さ及び径、硬度、摩損度、水分、崩壊試験、重量偏差試験などが主なものである。この中で最終製品の規格に関連するものとしては崩壊試験、重量偏差試験などがある。

崩壊試験については、通常打錠工程の初期、中期、終期の3ポイントにおいて採取した中間製品について実施しており、その後の工程において崩壊性が変化しないことをバリデートしておけば、最終製品の試験結果の一部として使用することができる。一方、重量偏差試験については、顆粒剤の場合と同様に議論が必要である。

また、素錠の段階での含量均一性や含量測定の結果も、その後の工程において変化しないことが確認されれば、最終製品試験の成績として利用されてもよいのではないかと思われる。このことは、糖衣をはじめコーティングを施す錠剤すべてについて言えることであると考えられる。

フィルムコーティング錠では、素錠の工程内試験以外にコーティング終了時に錠の重量、厚さ及び径、崩壊試験を行うため、結局出荷時の試験と同じであると考えられる。したがって、この場合の崩壊試験は最終製品の試験結果の一部として使用可能である。

なお、承認書の規格に溶出試験が設定されている場合は、素錠と剤皮を施した場合の相関性のデータが必要と思われる。

糖衣錠については、糖衣を均一に掛けるのが非常に難しく、したがって崩壊試験は最終製品での試験が必要であると考えられる。

(3) 液剤

液剤の調製は一連の流れの中で行うため、工程内試験は液剤が調製された後の充填工程直前に実施するのが普通である。したがって、この段階での工程内試験の試験結果は最終製品試験の成績として利用することができる。一般的にはpHや比重などであるが、含量測定にも適用可能であると考えられる。また、充填工程における実容量試験などにも適用可能ではないかと思われる。

(4) クリーム剤

液剤と同様、一連の流れの中で調製まで行うので、液剤の場合と同じ考え方で取り扱うことができると思われる。

(5) 注射剤

注射剤の場合も、注射液調製までは一連の流れの中で行われるため、その後に実施する工程内試験の成績を最終製品試験の成績として利用することができる。特に、pHや含量測定などには適用可能であると思われる。また、充填工程における実容量試験や検査工程における不溶性異物試験などにも適用できると考えられる。

凍結乾燥注射剤の場合も、ほとんどが中間製品での試験結果を利用しており、pH、含量測定などが対象となると思われる。また、充填工程における重量偏差試験への適用も考えられる。

最後に、それぞれの製剤においては、承認書に規格が設定されている試験項目以外にもいくつかの試験項目を設けて工程内試験が実施されているようであるが、ここではそれら

については触れなかった。

D. 考察

医薬品GMP事例集にもあるように（別紙参照）、小分け充てん、包装工程直前に行われる工程内試験の試験結果は、バリデーションデータ等の科学的かつ合理的な根拠に基づいて、これらの工程で製品の品質に変化が起らないことが確認されれば、工程内試験の試験結果を最終製品試験の成績として使用してもよいとされてきた。したがって、工程内試験は現在、わが国においてもすでに可能な範囲で広く実施されていると思われる。

素錠については、打錠工程において重量偏差試験や崩壊試験を行うことによって製造工程を管理している場合、それらの試験が品質管理責任者の指示で実施されておれば、その試験成績を最終製品試験の成績として使用することが認められている（別紙S4-67参照）。さらに、注射剤の充てん工程において、実容量試験や実重量試験を行って製造工程を管理している場合も同様である（別紙S4-64参照）。

従来、医薬品GMPでは品質管理部門と製造部門の独立性が謳われてきたが、医薬品GMP事例集によれば、品質管理責任者の指示のもとに実施されれば、製造管理のために行う製造工程での試験結果も最終製品試験の成績として使用できるわけで、Q6Aの実施に向けての条件整備が整いつつあると考えられる。

ただ、同じ工程内試験であっても、重量偏差試験のように薬局方の大改正に伴って、その考え方と試験方法が変更された試験項目については、その取り扱いについての議論が必要である。

E. 結論

工程内試験はスキップテストとは異なり、製造管理のために、毎回の製造時にいずれかの工程で必ず実施される試験である。したがって、合理的な根拠に基づいて、工程内試験を行った後の工程で製品の品質変化が起らないことを確認することができれば、工程内試験の試験結果を最終製品の試験結果の一部

として使用することに全く問題はないと思われる。むしろ、最終製品での試験の軽減化や効率化、また省力化、省資源化といった立場からも積極的に採用すべき試験であり、現在でもすでに承認書の規格よりも厳しい規格を設けるなどして工程内試験が利用されているため、その実施に当たっても問題や混乱を生じることはほとんどないと考えられる。

敢えて実施にあたっての問題点を挙げるとすれば、品質管理部門と製造部門の独立性を求めている医薬品GMPとの整合性などであるが、工程内試験適用の可否は科学的かつ合理的な議論に基づいて進められるべきであり、また将来、適用できる試験項目の範囲を拡大する可能性を残すためにも、既存の枠にとらわれることなく、現行の法律や基準の弾力的な運用が望まれる。

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

医薬品GMP事例集 (1999年版) S4-61

【問】

最終製品の試験検査のかわりに、中間製品の試験検査結果を用いてもよい場合を示されたい。

【答】

最終製品の試験は、小分け充てん、包装工程で品質変化が起こらないことが確認されている項目については、引き続き小分け充てん、包装が行われる場合には、その直前の中間製品の試験結果を最終製品の試験結果の一部として差し支えない。

医薬品GMP事例集 (1999年版) S4-62

【問】

試験検査を行うための検体採取は製品からの検体採取ではなく、包装直前（たとえば、粉砕後、あるいは包装途中）の検体採取でもよいか。

【答】

製品の試験検査は、原則として包装・表示工程を含む全工程を終えたものを検体とすべきであるが、合理的な根拠があり、かつ品質管理基準書等に成文化されている場合には、最終包装にいたらない中間製品・中間体を検体として差し支えない。ただし、最終製品でしか行えない表示確認等の検査は別途行うこと。

医薬品GMP事例集 (1999年版) S4-63

【問】

原末で受入れ試験を行い、そのものをバイアル等に充てんし、製品とする場合、原末の受入れ試験の項目と共通の試験項目は、製品の試験より省略することはできるか。

【答】

充てん工程その他で、品質変化が起こらないことが確認されている項目については製品試験を行ったものとみなすことができる。

ただし、製品標準書、品質管理基準書等に明記しておくこと。

医薬品GMP事例集 (1999年版) S4-64

【問】 注射剤の充てん工程において実容量、実重量試験を行い製造工程を管理している場合、その成績を最終製品の成績として使用することは認められるか。
【答】 品質管理責任者の指示で実施されている場合には認められる。ただし、その旨を製品標準書又は品質管理基準書等に記載しておくこと。

医薬品GMP事例集 (1999年版) S4-67

【問】 錠剤（製品が素錠の場合）の打錠工程において重量偏差試験、崩壊試験を行い製造工程を管理している場合、その成績を最終製品の成績として使用することは認められるか。
【答】 品質管理責任者の指示で実施されている場合には認められる。ただし、その旨を製品標準書又は品質管理基準書等に記載しておくこと。