

付、医薬監第 69 号厚生省医薬安全局監視指導課長通知)が制定され、既にパラメトリックリリースやドジメトリックリリースの概念が取り入れられ、実施されている。

今回、最終滅菌医薬品について、ISO の考え方並びに日本薬局方の参考情報をもとに、パラメトリックリリースが適用可能となる条件及びその問題点等を取りまとめた。

(1) 滅菌工程の重要管理項目及びユーティリティ

パラメトリックリリースを適用するには、適正なバリデーションの実施のもとに滅菌工程に影響を及ぼす工程パラメータを特定し、それぞれのパラメータの許容変動域を規定した工程管理手順書を作成することが重要と考えられる。第 13 改正日本薬局方第二追補に参考情報として収載されている「最終滅菌医薬品の無菌性保証」には、パラメトリックリリースを適用するために必要な重要管理項目及びユーティリティの項目が示されている(別紙 1 参照)。製薬メーカーでは高圧蒸気滅菌法が繁用されているので、これらの項目と ISO 11134 に記載されている「高圧蒸気滅菌におけるユーティリティ」(別紙 2 参照)を参考にして、パラメータの具体的な項目及び精度を設定することが可能と考えられる。

(2) GMP 調査の経験を踏まえた問題点と対応策

滅菌工程においては、微生物の生存する確率が少なくとも SAL (無菌性保証水準: Sterility Assurance Level) 10^{-6} 以下となるように保証する必要がある。この水準を満足させるための滅菌条件の設定には、オーバーキル法、BI (生物指標菌: バイオロジカルインジケータ) とバイオバーデン併用法及び絶対バイオバーデン法がある。一般に熱に安定な製品の場合には、オーバーキル法が採用される。しかし、熱に不安定な製品の場合には、このような条件で滅菌することは不可能であり、BI とバイオバーデン併用法または絶対バイオバーデン法を採用することになる。

ここで留意すべき事は、滅菌保証とは、BI の死滅を確認することではなく、製品バイオ

バーデン菌の死滅を確認することである。したがって、オーバーキル法を除いては、バイオバーデン菌の死滅と BI の死滅がパラレルである場合に限って、「バイオバーデン菌の死滅」を「BI の死滅」と置き換えて滅菌サイクルの妥当性を検証することが可能となると考えられる。しかし、BI、培地などは、天然物由来の多くの不確定要素を含んでいる。過去の GMP 調査結果を解析すると、滅菌バリデーションは完了しているが、パラメトリックリリースを適用する条件に達していない事例も散見される。すなわち、BI、培地などのメーカー間、ロット間のバラツキを想定していない場合、また、バイオバーデンの季節的変動(数、種類)を把握していない場合などがある。

現実的な対応方法としては、BI の有効期限は、概ね 1.5~2 年であるので、少なくとも 1.5 年目には、新規ロットに変更せざるを得ない。定期的な再バリデーションで稼働性能適格性を検証する場合には、以前のロットとできるだけ相関のある生物指標(D 値、Z 値)を選択することが重要と考えられる。培地については、日本薬局方の培地性能試験により管理する方法がある。また、バイオバーデンの季節的変動については、オーバーキル法を採用している場合を除き、定期的に調査しておくことが必要である。

また、パラメトリックリリースを適用するには、滅菌工程における滅菌保証の再現性が不可欠となる。したがって、定期的な再バリデーションの実施が重要と考えられ、先に示した工程パラメータの変動や滅菌装置の経時的な変動を考慮し、その範囲及び頻度を定めておく必要があると思われる。「医療用具の滅菌バリデーションに関するガイドライン」には、パラメトリックリリースを導入する際の条件として、年 1 回以上の定期的な再バリデーションの実施が必要とされているので、これを目安にすることができると思われる。

さらに、滅菌装置の稼働性能適格性を評価する場合には、コールドスポット(滅菌最困難部位)の再現性が重要となる。コールドスポ

ロットの場所が再現されなければ、再現されるまで実験を行う必要があるが、実験毎に死滅しないBIの場所が異なる場合には、BIのロット内での性能のバラツキにも留意する必要があると思われる。

(3) 製造記録等による滅菌保証評価

パラメトリックリリースでは、滅菌工程のバリデーションをもとに設定された管理パラメータ（温度、時間、圧力）により、日常の滅菌工程を管理することになる。最も重要なことは、これらの管理パラメータが正しく記録され、また、設定された許容範囲内で稼働していることを確認することである。したがって、これらのパラメータは自動制御されるとともに連続的に記録されている必要がある。また、滅菌装置内の温度分布の均一性、設定温度までの昇温時間、到達後の温度の安定性とそれらの再現性が担保されていなければならない。これらの条件が整って、初めてパラメトリックリリースが可能になると思われる。

高圧蒸気滅菌においては、熱履歴は、最も確実なパラメータと考えられる。そのため、滅菌機のドレイン付近、温度コントローラ付近などコールドスポットが生じ易い部分については、複数の熱電対等の設置が必要となる。また、各種容器のサイズに適用できる市販のコードレス品温測定計等により、滅菌チャンパー内の熱分布測定を行っておく必要がある。さらに、製品の載荷形態/載荷密度は、熱容量、被滅菌物の品温と密接な関係があるので、品目の基本的な載荷形態/載荷密度ごとに温度上昇と品温に関してバリデーションを行い、載荷形態図を完備しておく必要があると思われる。熱容量が変化するような載荷形態をとるときは、変更時の再バリデーションが必要である。また、パラメトリックリリースに向けて、製造記録等による滅菌保証の評価方法の標準化並びに滅菌工程の安定性を評価するため、管理パラメータのトレンド解析なども必要になると考えられる。

(4) 環境モニタリング及び製造用水の微生物

管理

パラメトリックリリースを適用するためには、バイオバーデンの数及び種類のトレンドを定期的に把握することが大切であり、欧米のGMP査察においてもその重要性が繰り返し指摘されてきた。バイオバーデンを調査するために可能な限り適切な培養条件（培地、培養温度）を選択したとしても、存在するすべての微生物を補足することは困難と考えられる。そのため、実際にはバイオバーデンが低めになることは避けられない。自然環境中の細菌の多くは、これまで開発されてきた培地上ではほとんどがコロニーを形成せず、非常に純培養が難しいことが分かってきている。環境モニタリング及び製造用水の微生物管理にあたっては、新たな視点に立った手法の必要性が指摘されている。その一つとして蛍光染色剤を用いて、細菌を培養することなくシングルセルレベルで検出・解析する新たな方法がある。この方法は操作が簡便であり、かつ結果が短時間に得られるため、培養が困難な細菌の解析のみならず、多くの分野で迅速な細菌検出法として利用可能であると思われる。また、計測を自動化することにより、細菌のリアルタイムに近い検出に加え、バイオバーデンのトレンドを回顧的に管理できる可能性がある。

(5) 行政制度面での整備

パラメトリックリリースを適用するためには、規制当局に製品の滅菌工程が適正にバリデートされていることを示す必要がある。さらに、パラメトリックリリースを適用した後も一定の期間毎に再バリデーションを行い、滅菌工程が恒常的にバリデートされていることを示す必要があると思われる。過去のGMP調査結果を解析すると、製薬メーカーの滅菌条件は様々であり、パラメトリックリリースの適用にあたっては、滅菌条件の再評価が必要と考えられる。

製造承認書の整備としては、「製造方法」欄および「規格試験法」欄に滅菌方法並びに無菌試験等に関する記載を追加する必要があると考えられる。また、第14改正日本薬局方の製剤通則では、ある一定の条件の下で

は出荷時の試験において無菌試験を省略することができる旨の記載が行われ、パラメトリックリリースの適用が可能になるように法的整備が整えられる予定である。

D. 考察

パラメトリックリリースは、滅菌機構が解明され、また滅菌工程における重要管理項目も特定されており、かつ適切なBIを用いて滅菌工程を微生物学的にバリデートできるときに適用できる方法と考えられる。国際動向としても無菌性保証にSAL 10^{-6} 以下を達成できるシステムを構築することができれば、無菌試験の実施は不要としている。すなわち、無菌性保証にSAL 10^{-6} 以下を達成できる滅菌工程のパラメータ管理が可能となれば、SAL 10^{-2} 程度しか無菌性を保証できない無菌試験の実施は省略できるものと考えられる。むしろ、滅菌工程におけるバリデーションが適正に行われている場合には、パラメトリックリリースを推進すべきであると思われる。

パラメトリックリリースでは最終製品の試験結果によるのではなく、滅菌工程の管理パラメータ及び製造記録等に基づいて出荷の可否を判断することになる。したがって、滅菌工程の再現性が不可欠となるので、予め定められた管理パラメータの変動や滅菌装置の経時的な変動を考慮し、定期的な再バリデーションの実施が重要となる。また、その範囲及び頻度を合わせて定めておく必要があると思われる。そのためには製造記録等による滅菌保証の評価方法の標準化並びに滅菌工程の安定性を評価するため、管理パラメータのトレンド解析など内部監査体制を構築しておくことも必要であると考えられる。

また、自然環境中の細菌の多くはこれまで開発されてきた培地上では、コロニーを形成しない場合が多く、非常に純培養が難しいことが分かっている。したがって、パラメトリックリリースを適用する際の一つの対応策としては、前述したように、蛍光染色剤を用いて細菌を培養することなくシングルセルレベルで検出・解析する方法も、環境モ

ニタリング及び製造用水の微生物管理のためには有効な手段であると考えられる。

E. 結論

国際動向としても無菌性保証にSAL 10^{-6} 以下を達成できるシステムを構築することができれば、無菌試験の実施は不要としている。

わが国においても適正なバリデーションの実施に加え、一定の要件が整備されていれば、パラメトリックリリースの適用は可能と考えられる。

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

H. 参考文献

- 1) 佐々木次雄, 川村邦夫, 水田泰一, ISO規格に準拠した無菌医薬品の製造管理と品質保証, 日本規格協会, 東京, 284, 2000.
- 2) 新谷英晴, 滅菌バリデーション実施と諸問題の解決法について, PHARM TECH JAPAN, 15, 541 (1999).
- 3) 厚生省, 第十三改正日本薬局方第二追補, 1999.
- 4) 谷 佳津治, 山口進康, 那須正夫, 蛍光染色によるシングルセルレベルでの細菌の検出, 衛生化学, 43, 145 (1997).

《別紙1》

「最終滅菌医薬品の無菌性保証」(第13改正日本薬局方第二追補 参考情報)

ア. 重要管理項目

- a) 熱履歴 (通例、 F_0 値で表示)
- b) 温度
- c) 圧力
- d) 時間
- e) 製品の载荷形態/载荷密度
- f) その他、必要な事項

イ. ユーティリティ

- a) 使用する蒸気の品質
- b) 滅菌器の中に圧戻し等のため導入する空気の品質
- c) 冷却のため用いる水の品質
- d) 温度制御装置の精度
- e) 圧力制御装置の精度
- f) 時間制御装置の精度
- g) その他

《別紙2》

「高圧蒸気滅菌におけるユーティリティ」(ISO 11134)

ア. 温度制御装置

- a) デジタル又はアナログ
- b) 50～150°Cの範囲で±1%の精度を有すること
- c) 滅菌温度で±0.5°Cに調節されること
- d) 温度計破壊保護装置を有すること
- e) 装置の分解をせずに鍵、コード又は器具の使用で調整できること

イ. 圧力制御装置

- a) デジタル又はアナログ
- b) 0～5気圧の範囲で±1.6%、あるいはこれより精度がよいこと
- c) 圧力計破壊保護装置を有すること
- d) 装置の分解をせずに鍵、コード又は器具の使用で調整できること

ウ. 時間制御装置

- a) 5分以内の時間の場合は、±1%以内
- b) 5分以上の時間の場合は、±2.5%以内

エ. 蒸気の品質

- a) 乾燥度：0.95以上
- b) 非凝縮気体：3.5% (v/v) 以下
- c) 過熱：5°C以下
- d) 蒸気圧変動：滅菌機減圧弁前の蒸気圧力変動は10%を超えず、減圧比は2対1以下
- e) 滅菌蒸気及びボイラーの給水基準値 (ISO 13683 に記載)
 - 蒸留残渣 (mg/L)：<15
 - シリカ (mg/L)：<2.0
 - 鉄 (mg/L)：<0.2
 - 塩素 (mg/L)：<3.0
 - リン (mg/L)：<0.5
 - カドミウム (mg/L)：<0.005
 - 鉛 (mg/L)：<0.05
 - 他の重金属 (mg/L)：<0.1
 - 電気伝導度 (μS/cm)：<50
 - pH：6.5～8
 - 外観：無色透明
 - 沈殿物：なし

オ. 導入空気の品質

- a) 0.3μm以上の粒子を99.5%以上捕捉する能力を有するフィルターを通過
- b) 液体を含まない
- c) 油量は1m³当たり0.5mg以下

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
 -地方から見たパラメトリックリリース-

分担研究者 鈴木 英世 富山県薬事研究所

研究要旨 富山県にある注射剤と点眼剤の製造所を対象として、滅菌方法、出荷判定法、パラメトリックリリース導入等についてのアンケート調査をした。ほとんどのメーカーでは、滅菌方法として、ろ過法を採用しており、設備面ではパラメトリックリリース完全対応までになっていなかった。今後パラメトリックリリース導入のためには、明確な指針の発表、技術の確立、資金等の手当が必要である。

A. 研究目的

今年度は、中小製薬企業の多い富山県の無菌製剤製造所が、パラメトリックリリース(PR)導入についてどのように感じているかを知るためにアンケート調査を行った。

B. 研究方法

県内にある注射剤製造所7カ所と点眼剤製造所5カ所の医薬品製造管理者宛にアンケート用紙を郵送して協力をお願いした（回収率100%）。

C. 研究結果

Q1. 貴社で製造概要について

1) 貴社の県内製造所の従業員数は？

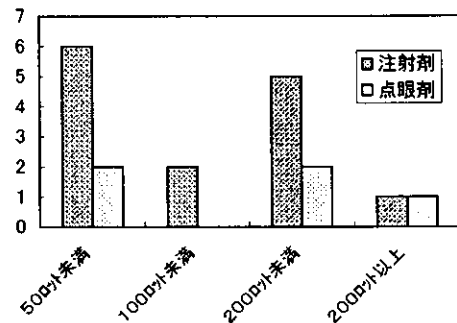
従業員数	注射剤	点眼剤	合計
50人未満	1	1	2
100人未満	1	1	2
200人未満	1	1	2
200人以上	4	1	5

2) 県内工場での製造剤型は？

剤型	注射剤	点眼剤	合計
液体	11	5	16
粉体	4	0	4

[1カ所は注射剤と点眼剤とも製造]

3) 年間製造ロット数は？



富山県では、無菌製剤として主に注射剤と点眼剤が製造されている。年間総生産ロット数200ほどの製造所もあるが、概して生産規模は小さい。製品として配置用、一般用、医療用のものがあり、最近ではそれらの委託製造が増えている。

Q2. 滅菌方法はどのようにされていますか？

滅菌方法	注射剤	点眼剤	合計
ろ過	10	5	15
ろ過+高圧蒸気又は高周波	2	0	2
高圧蒸気	2	0	2
その他	1	0	1

高圧蒸気滅菌を行っている製剤は少

なく、ろ過滅菌が主流であった。一部の注射剤では高圧蒸気や高周波の利用が見られた。

Q3. 滅菌条件はどのように決めていますか？

滅菌条件	注 射 剤	点 眼 剤	合 計
局方微生物殺滅法（滅菌法）	1	4	5
バイオバーデンと BI 併用	2	0	2
オーバーキル法	2	0	2
バイオバーデンから	0	0	0
その他	1	0	1
無回答	2	1	3

滅菌には主に局方の微生物殺滅法で行われているが、その条件設定に滅菌前のバイオバーデンまで含めて検討した製造所は極めて少ないようであった。

Q4. 滅菌医薬品の出荷判定はどんな方法で行っていますか？

判定方法	注 射 剤	点 眼 剤	合 計
無菌試験結果	5	4	9
無菌試験と BI の結果	1	0	1
その他	1	0	1
無回答	0	1	1

承認書の規格を無菌試験適合としていること、及びろ過滅菌実施をしていることから、無菌試験適合判定を採用している。

Q5. 滅菌前に行う製品及び環境中のバイオバーデンの測定頻度はどの位ですか？

測定頻度	製 品		環 境	
	注 射 剤	点 眼 剤	注 射 剤	点 眼 剤
年 1 回未満	1	0	0	0
年 1 回以上	3	2	2	1
年 4 回以上	1	0	1	0
月 1 回以上	1	1	2	1
週 1 回	0	0	1	0
ロット毎	0	1	0	2
無回答	0	1	0	1

測定頻度は、年 1 回未満よりロット毎まであり、各製造所で異なっていた。この測定頻度も指針中で目安が示される必要がある。

Q6. PR を導入して無菌試験を省略することを考えている品目はありますか？

導入の計画	注 射 剤	点 眼 剤	合 計
有る	0	0	0
無い	4	3	7
社内的に検討していない	3	2	5

現在、PR を本格的に検討している品目はなかったが、将来的には導入を考えている回答もあった。

Q6. 現在行っている滅菌バリデーションで、PR に移行することは可能ですか？

移行の可能性	注 射 剤	点 眼 剤	合 計
可能	0	0	0
データの上乗せで可能	3	1	4
不可能	4	4	8

現在の滅菌バリデーションで、PR 移行は可能とする意見はなかった。ただ高圧蒸気滅菌を行っている製剤については、条件を付加して PR への移行が可能と考えている。

Q7. PR 導入の問題点を上げて下さい。
(複数回答)

問題点	注射剤	点眼剤	合計
無菌操作による製造しかできない	3	4	7
要件が厳しい	2	5	7
パラメーター管理に不安	2	3	5
要求されるレベルの製造環境、支援システム導入が負担	1	1	3
無菌試験適合製品で十分	1	1	
今の滅菌装置ではパラメーター管理が難しい	0	1	1
ユーザーからの要求がない	0	1	1
その他	0	1	1

現在の製造設備で PR に対応することができないようである。また導入の問題点として、要件やパラメータの管理の難しさが指摘されていた。

Q7. 無菌製剤の今後の方向はどうあるべきと考えますか？（複数回答）

今後の方向	注射剤	点眼剤	合計
無菌試験適合医薬品と無菌性保証医薬品に大別される	2	4	6
最終滅菌法による無菌製剤は、PR に移行する	2	3	5
高度な無菌製造法による無菌製剤についても無菌性保証がされる	3	1	4
現在の水準の滅菌バリデーションで対応していく	3	1	4
更に高レベルの滅菌バリデーションで求めていく	0	1	1
その他	0	1	1

無菌性保証のためには、PR への移行が望ましいことを各社ともよく理解しているようであった。だが可能な

限り、無菌試験適合医薬品の製造継続を望んでいる。

D. 考察

製造品目中、代表的な 1~2 のものについて回答したものや、一括りにして回答したものなどがあつた。また回答数が多くないため、数値的に正確に把握できるとはいえないが、地方の無菌製剤製造所における生の意見を聞くことができた。

点眼剤では、ろ過滅菌が主流であることから、PR 導入よりも高度な無菌操作によって無菌性保証がされるようになることを期待している傾向が見られる。一方、注射剤で高圧蒸気滅菌を行っているものについては PR 候補品目と考えられた。

PR の導入ができない理由として、パラメータ管理や許可要件を上げているところが多い。装置面では、温度、圧力、時間、滅菌熱量などの測定及び管理並びに高圧蒸気の品質維持が問題である。また医薬品容器では、密閉性や安定性（特にキャップ栓やプラスチック容器）の保証が問題である。その他の理由として、要求水準の不明確さを上げているところも多く、PR の実施に当たっては、行政側で明確な指針を示す必要があるといえる。

E. 結果

富山県にある注射剤と点眼剤のメーカーに対して、滅菌方法、出荷判定法、PR 導入等についてアンケート調査を行った。大手も中小もほとんどの滅菌方法はろ過を採用しており、PR 対応の高圧蒸気滅菌の設備はされていないようであった。これまでは、製剤の滅菌性が問題になる事例は極めて少なく、また県内製造所は国内向け製品を小規模で製造しているところが多く、最高水準の基準が話題になることに戸惑っているようであった。現在多くの製造所では、バリデーションに立

った GMP の遵守により、間違いのない品質の製造をめざすことを考えている。今後 PR の導入のためには、明確な指針の発表、技術の確立、資金的な手当等の条件が揃わねば難しい。また都道府県の行政当局が PR に関与するする場合、地方毎で対処方法が不揃いにならないよう、職員研修の機会もつくって欲しい。

F. 研究発表

鈴木英世、横田洋一、津野敏紀、富山県における工程内試験成績の出荷試験への利用調査と考察、富山県薬事研究所年報、2000、第 27 号：114-116.

G. 知的所有権の取得情報

なし

H. 謝辞

本研究に多大な協力を頂きました当研究所医薬品試験課の寺崎さち子主任研究員に感謝いたします。

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

スキップ試験・定期的試験の具体的実施法に関する研究

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 定期的／スキップ試験を具体的に実施するための方法について検討を行い、1)単純にスキップする方式、2) 代わりの試験を立ててスキップする方式、3) サンプル数を減らした試験を適用してスキップする方式が考えられることを示し、スキップ試験適用に至るまでの原則案、適用例を作成した。また、スキップ試験の実施、中止、再開の規則案を作成した。個別適用試験項目として含量均一性試験を取り上げ、主薬濃度 RSD が 2%以下であれば質量偏差試験を代わりの試験として使用できること、市販製剤の大部分は主薬濃度 RSD が 2%以下でスキップ試験を適用できる可能性が高いことを明らかとした。また、判定係数を変えることにより、サンプル数を減らした含量均一性試験を代わりの試験として用いることができること、主薬濃度のばらつきが大きい製剤に対しても質量偏差試験を使用し得ることを明らかとし、カプセル剤では殻の質量が分かっているならばカプセル総質量を用いた質量偏差試験を適用し得ることを示した。

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

も多くの障害が予想される定期的／スキップ試験を取り上げ、それを具体的に実施するための方法について検討を行った。更に、個別の試験項目として、スキップ試験適用の要望が高く、またスキップ試験が最も効果的に機能すると考えられている含量均一性試験を取り上げ検討を行った。

A. 研究目的

ICH の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A ガイドライン）には、規格試験の省略を可能とする 1)定期的／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、これら試験の実施上の問題点を明らかにし、実施体制を整える必要がある。前年度までは、1), 2)の試験の実施に関して、総論的な検討を行った。最終の今年度においては、実施する上で最

B. 研究方法

定期的／スキップ試験を具体的に実施するためのルール、基準を確立すべく、スキップ試験の方式、スキップ試験を開始、中止、再開するための条件、スキップできるロット数等について統計学的要素も考慮に入れ検討を行った。また、含量均一性試験をスキップ試験とし、代わりの試験として質量偏差試験あるいはサンプル数を減らした試験を用いるとき求められる条件、即ち許容される主薬濃度のばらつき、適正な判定係数などについて OC 曲線を作成し、

検討を行った。また、主薬濃度のばらつきの大きい製剤に質量偏差試験を適用する場合の判定係数について検討を行った。更に、カプセルの質量偏差試験の簡易な実施法について統計学的観点から検討を加えた。

C. 研究結果

1. 定期的試験・スキップ試験の方式

定期的試験・スキップ試験（以下、支障がない限りスキップ試験と称す）の実施の方法には次の3つの方式が考えられる。

- a. 単純にスキップする方式
- b. 代わりの試験を立ててスキップする方式
- c. サンプル数を減らした試験を適用してスキップする方式

単純にスキップする方式とは、スキップしたロットについて試験を全くしない方式で、工程が極めて安定していて変動要因がよく管理されており、規格への適合が確実視できる試験項目に適用できる。しかしながら、リスクを完全に回避できるとは限らないので、含量試験、類縁物質試験等のように、当該医薬品の有効性又は安全性と密接に関係する試験項目に本方式を適用することは避けるべきであろう。

代わりの試験を立ててスキップする方式とは、規格に設定された試験をスキップする代わりに、スキップしたロットに対して適当な試験を実施する方式をいう。例えば、溶出試験の代わりに崩壊試験を使うとか、含量均一性試験の代わりに質量偏差試験を使うようなケースが想定される。

サンプル数を減らしてスキップする方式とは、スキップするロットに対して規格に設定されたよりも少ない数のサンプルを用いて試験する方式をいう。

2. スキップ試験適用の一般原則

スキップ試験の適用は、原則として、例えば月産2ロット以上というように製造頻度が多く、常に一定の品質の製品を製造し得る保証があるときに限られるべきで、安易な適用は避けるべきであろう。単純にスキップする場合と代わりの試験を立てて

スキップする場合の、スキップ試験適用に至るまでの基本的流れを図1、図2に示した。また、それらの適用例を図3、図4、図5に示した。他の試験項目にスキップ試験を適用する際も、この原則に従って適用することが望まれる。

3. スキップ試験の実施、中止、再開
スキップ試験の実施上の規則について検討し、以下のように要約した。

1) スキップ試験の実施

- i. 製造が月産2又は3ロットの場合は、3ヶ月毎に規格に設定された試験を実施する。月産4ロット以上の場合、原則として、10ロット毎に規格に設定された試験を実施するが、月産10ロットを超える場合は、1ヶ月毎又は20ロット毎に規格に設定された試験を実施することができる。
- ii. スキップ試験の開始後は、前記で定めたロット数毎あるいは期間毎に規格に設定された試験を実施し、スキップ試験継続の判定基準（限度値がある場合は、その3/4とする）あるいは適否の判定基準（その他の場合）に適合することを確認する。

また、規格試験の結果を管理図にプロットし、許容域を超えていないことを確認する。

- iii. 再試験に備えて製品の一部を保存する。

2) スキップ試験の中止

以下のケースにおいては、スキップ試験を中止してロット毎に規格に設定された試験を行うとともに、適切な措置を取る。

- i. バリデートされていない要因の変更を行った場合。この場合、スキップ試験適用の妥当性を再検証する。
- ii. 試験結果がスキップ試験の判定基準に適合しなかった場合。不適合の原因の究明を行うとともに、これまでにスキップしたロットについて保存検体を用いて規格に設定された試験で検査し、規格値に適合しているかどうかを確認する。規格値に適合していないロットが見出された場合、直ちに販売されて

いる当該ロットを回収する。

3) スキップ試験の再開

スキップ試験を再開するためには、スキップ試験の中止の原因が究明されることが必須の要件である。原因が特定され、常に一定の品質の製品を製造できることがバリデーションされる場合は、再度、スキップ試験を適用できる。

4. 含量均一性試験とスキップ試験

実際の試験項目にスキップ試験を適用するにおいては、個別に適用ルールを具体化しておく必要がある。そこで、適用の要望が高く、またスキップ試験が最も効果的に機能すると考えられる含量均一性試験を取り上げ、適用条件、代替りの試験等について検討を行った。

1) 変動要因と工程管理 含量均一性試験の場合は、含量のバラツキに影響を及ぼす変動要因、例えば原薬及び添加物の特性、混合条件（機種、仕込み量、混合の回数、混合速度、混合時間等）を明らかにし、それら要因を管理工学などの手法を用いて適正にコントロールすることが重要である。含量均一性試験の場合、平均値だけでなく標準偏差もロットの重要な特性パラメータであるので、平均値と標準偏差の管理図を描き、また工程の特性を知るために、主薬含量だけでなく製剤質量や主薬濃度（付録1）も同時に管理する必要がある。管理限界を設定するために必要なパラメータは分散分析により求められるが（付録2）、数ロットのデータからでなく、なるべく多くのロット、少なくとも10以上のロットを試験して得られたパラメータを用いることが望ましい。

2) スキップするロットの品質保証

i. 代替りの試験 含量均一性試験は有効性、安全性に密接に関係しているので、スキップ試験とするには代替りの試験を立てる等、何らかの保証手段が必要となる。代替りの試験として質量偏差試験があげられるが、質量偏差試験が使用できるのは製剤質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、即ち主薬と賦形剤の混合が十分で主薬濃度（主薬量/1個

の製剤質量）の変動が小さい場合に限られる（主薬濃度 RSD の求め方については付録1および付録2を参照）。どの程度の主薬濃度のばらつきが許容されるか、OC 曲線を基に検討した。その結果、図6に示したように、主薬濃度 RSD が2%以下であれば、主薬含量が95%と偏っていても質量偏差試験と含量均一性試験の OC 曲線はほぼ等しく、質量偏差試験が代替りの試験として使用できることが判明した。市販錠剤について主薬濃度 RSD をしらべたところ、素錠、フィルムコート錠、カプセル共、主薬濃度 RSD が2%以下の製剤が多いことが判明した（図7）。したがって、含量均一性試験に関しては、多くの錠剤、カプセルでスキップ試験を適用できる可能性は高いと思われる。また、糖衣錠においても、コーティング前の素錠（核錠）の主薬濃度のばらつきは一般に小さく（図7）、核錠に対して質量偏差試験を適用すれば、糖衣錠の含量均一性試験をスキップできる可能性は高い。

ii. サンプル数を減らす試験 代替りの試験として質量偏差試験を立てる以外に、サンプル数を減らして含量均一性試験を行い、品質保証を行うという手法も考えられる。そこで、サンプル数を減らしてスキップ試験を適用できる可能性、条件について検討を行った（付録3）。試験個数が小さくなれば得られる結果の信頼性も低くなる。含量均一性試験の場合、平均値に比べ標準偏差の推定に対するサンプルサイズ減少の影響が大きい。含量均一性試験の判定値を計算する上でバラツキを規定しているのが判定係数 k である。日局の含量均一性試験では1段階目のサンプルサイズは10、判定係数 k は2.2である。もし、サンプルサイズを小さくし、なおかつ保証できる含量のバラツキの上限を同じに保とうとするならば、許容される標準偏差の上限を小さくしなければならず、そのためには判定係数 k を変える必要がある。 n を3から9まで変えのときの判定係数 k を付録3の表6に示した。これより、試料数を5個に減らして含量均一性試験しても、判

定係数を 3.2 にすれば元の 10 個を用いた試験とほぼ同等の品質が保証できることが分かった。また、試料数を 3 個とした場合は、更に判定係数を 5.9 と厳しくすれば、同じレベルの品質保証が可能なが分かった。

3) 難しい製剤へのスキップ試験の適用

i. 主薬濃度の変動の大きい製剤 質量偏差試験は基本的には上に述べたように主薬濃度のばらつきが小さい製剤に適用される試験である。しかし、主薬濃度のばらつきが大きくても工程が安定していれば、判定値を厳しくすることにより質量偏差試験を適用できることも考えられる。そこで、OC 曲線を作成し、適用の可能性について検討した結果、主薬濃度 RSD が 2% 以上であっても含量均一性試験の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、質量偏差試験を使用できることが分かった (図 8、付録 4)。

ii. 硬カプセル剤 現行の日本薬局方 (JP13) では、硬カプセル剤はカプセル殻込みの質量で質量偏差試験を行っているが、国際調和の進展にともない今後は内容物について質量偏差試験を行うことになる予定である。しかし、カプセル殻を除いて質量を量る方法は煩雑であり、代替りの試験として質量偏差試験が要求される限り、カプセル剤の含量均一性試験をスキップ試験とするメリットは小さい。カプセル全体の総質量で評価できる簡易な質量偏差試験法が望まれる。しかし、総質量で質量偏差試験を行うとカプセル内容物のバラツキが過小評価される。そこで、カプセル総質量で質量偏差試験法を実施できないかどうか検討した。その結果、あらかじめカプセル殻質量の母平均と母標準偏差が分かっているならば、あるいはカプセル殻の質量のバラツキが非常に小さいならば、カプセル殻の質量に応じた補正を行うことにより、カプセル総質量を用いた質量偏差試験を行うことが可能であることが判明した (付録 5)。したがって、カプセル殻の質量のバラツキが予め分かっているとき、カプセル総質量を用いた簡易な質

量偏差試験を代替りの試験とし、使用できるものと思われる。

D. 考察

定期的試験・スキップ試験は一種の間引き試験で、両者の違いは、試験を省略するのに期間を選定するか、ロット数を選定するかにある。実施の方式について検討し、1) 単純にスキップする方式、2) 代替りの試験を立ててスキップする方式、3) サンプル数を減らした試験を行いスキップする方式が考えられることを示した。代替りの試験を立ててスキップする方式で用いられる「代替りの試験」は、規格に設定された試験と同等以上の精度を有する「代替法」(ICH Q6A ガイドラインの 2.7 項、あるいは第 14 改正日本薬局方の通則 32 項) と区別する必要があり、「代替りの試験」は、規格試験と精度が同等以上でなくても差し支えない。

欧米におけるスキップ試験の実施状況をみると、EU 行政当局はスキップ試験を認めているが、FDA はなかなか認めないようである。EU では、スキップ試験を導入する際、製造工程あるいはシステムが過去の多くのデータによりバリデートされていることを示さなければならず、スキップ試験に対する行政当局の要求は厳しい。これら欧米の実施状況を考えるとき、スキップ試験は決して安易に認められる性格のものではない。しかし、不要と思われる試験は省略することが望ましく、バリデーションデータ及び蓄積された試験結果からして、ほとんど間違いなく合格するような試験項目に関してはスキップ試験の適用を検討すべきであろう。

スキップ試験の適用に至る流れを図 1、図 2 に示したが、適用に際しては、1) 実生産スケールで該当試験項目の品質に影響を与える主要な変動要因 (原薬、添加剤の性質、製法、処方の変動、滅菌法など) を明らかにし、2) 次いで、製造工程を GMP で適切に管理し、良好な品質の製品が安定的に製造されていることを確認することが重要で、それらの前提条件が満たされて

適用が可能となる。製造工程が安定しているかどうかの確認は管理図等を用いて行うことができ、一般に、工程能力指数（process capability index）が 1.33 以上と、管理限界が規格の十分内側にあるならばスキップ試験の適用が可能と考えられている。但し、工程能力指数が満足する値であっても、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、スキップ試験への移行は増減傾向がなくなるまで保留すべきである。管理図の作成には信頼の高い σ の値を用いる必要があるが、推定される σ 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。

単純にスキップする方式の具体的な適用例として残留溶媒試験、スキップしたロットに代わりの試験を立てる方式の適用例として含量均一性試験、溶出試験を取り上げ、スキップ試験適用に至るまでの経路を図 3、図 4、図 5 に示した。この中で含量均一性試験は、スキップ試験適用の要望が高く、またスキップ試験が最も効果的に機能すると考えられている。そこで、含量均一性試験を対象にスキップ試験適用の条件を検討し、主薬濃度 RSD が 2% 以下の製剤の場合、質量偏差試験は含量均一性試験と同程度の精度を有することを明らかにすることができた。したがって、主薬濃度 RSD を 2% 以下に維持することができるならば、質量偏差試験は含量均一性試験を実施しているに近いので、図 5 の脚注に示したようにスキップするロット数は多くても差し支えなく、データが安定していれば質量偏差試験への変更も可能であろう。実際、市販錠剤、カプセルの大部分は、主薬濃度 RSD が 2% 以下であり、質量偏差試験を代わりの試験として含量均一性試験をスキップすることは可能と思われる。また、薬濃度のばらつきが大きい製剤であっても、工程が安定していれば、判定係数を大きくすることにより質量偏差試験を使用し得るものと思われる。また、代わりの試験としては質量偏差試験に限らず、

サンプル数を減らした含量均一性試験をも用いることができよう。

カプセル剤は質量偏差試験が面倒な試験であるが、予めカプセル殻の質量が分かっているならば、カプセル総質量を用いた質量偏差試験を代わりの試験として使用できるものと思われる。

E. 結論

1. 定期的／スキップ試験を具体的に実施にするための方法について検討を行い、1) 単純にスキップする方式、2) 代わりの試験を立ててスキップする方式、3) サンプル数を減らした試験を適用してスキップする方式が考えられることを示し、スキップ試験適用に至るまでの原則案、適用例を作成した。
2. スキップ試験の実施、中止、再開の規則について検討し、スキップ試験継続の判定基準（限度値がある場合は、その 3/4 とする）、等を定めた。また、バリデートされていない要因の変更を行った場合、スキップ試験の判定基準に適合しなかった場合、スキップ試験を中止し、ロット毎に規格に設定された試験を行うとともに、適切な措置を取る必要があること、再開するにはスキップ試験の中止の原因が究明されることが必須の要件であること等を示した。
3. スキップ試験適用のメリットが大きい含量均一性試験について検討を行い、主薬濃度 RSD が 2% 以下であれば質量偏差試験を代わりの試験として使用できること、大部分の市販錠剤の主薬濃度 RSD は 2% 以下でスキップ試験を適用できる可能性が高いことを明らかとした。また、判定係数を変えることにより、代わりの試験としてサンプル数を減らした試験を適用できること、主薬濃度のばらつきが大きい製剤に対しても判定係数を変えることにより質量偏差試験を使用し得ること、カプセル剤では条件次第でカプセル総質量を用いた質量偏差試験を適用し得ることを明らかとした。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得情報

なし

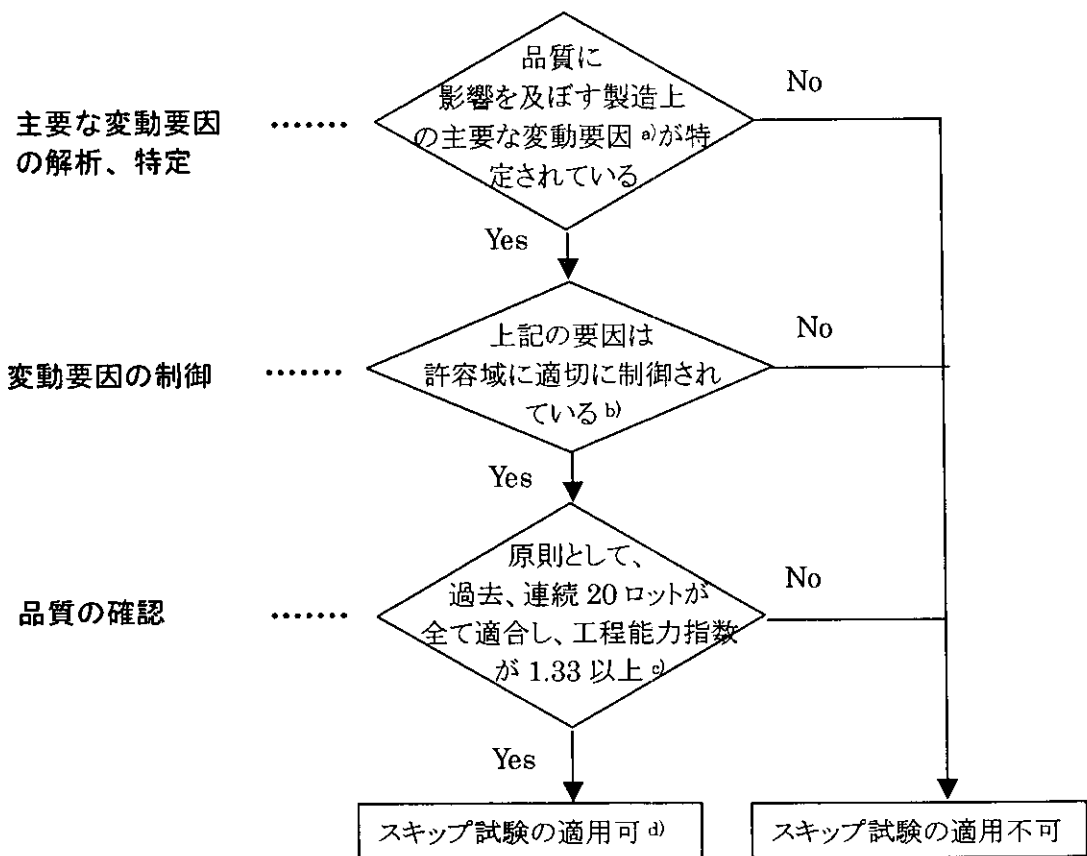


図 1. 単純にスキップする方式

- a) 実生産スケールでの主要な変動要因を指し、原料の要因（粒子径、ロット差等）も含む。変動要因の経時的推移も十分に検証する必要がある。スキップ試験の実施中にバリデートされていない要因の変更を行った場合は、スキップ試験を中止し、スキップ試験適用の妥当性を再検証する。
- b) 管理図等を使用し、測定値に増加又は減少傾向がないことを確認する。
- c) 工程能力指数＝規格の巾／ 3σ （片側規格の場合）。工程能力指数が 1.33 以上は十分な品質で、検査の簡略化が可能と考えられている。
- d) スキップ試験の開始後は、予め定められたロット数毎あるいは期間毎に規格に設定された試験を実施し、スキップ試験継続の判定基準（限度値のある場合は、その 3/4 とする）あるいは適否の判定基準（その他の場合）に適合することを確認する。

適用例：経口固形製剤の残留溶媒試験（図 3 参照）

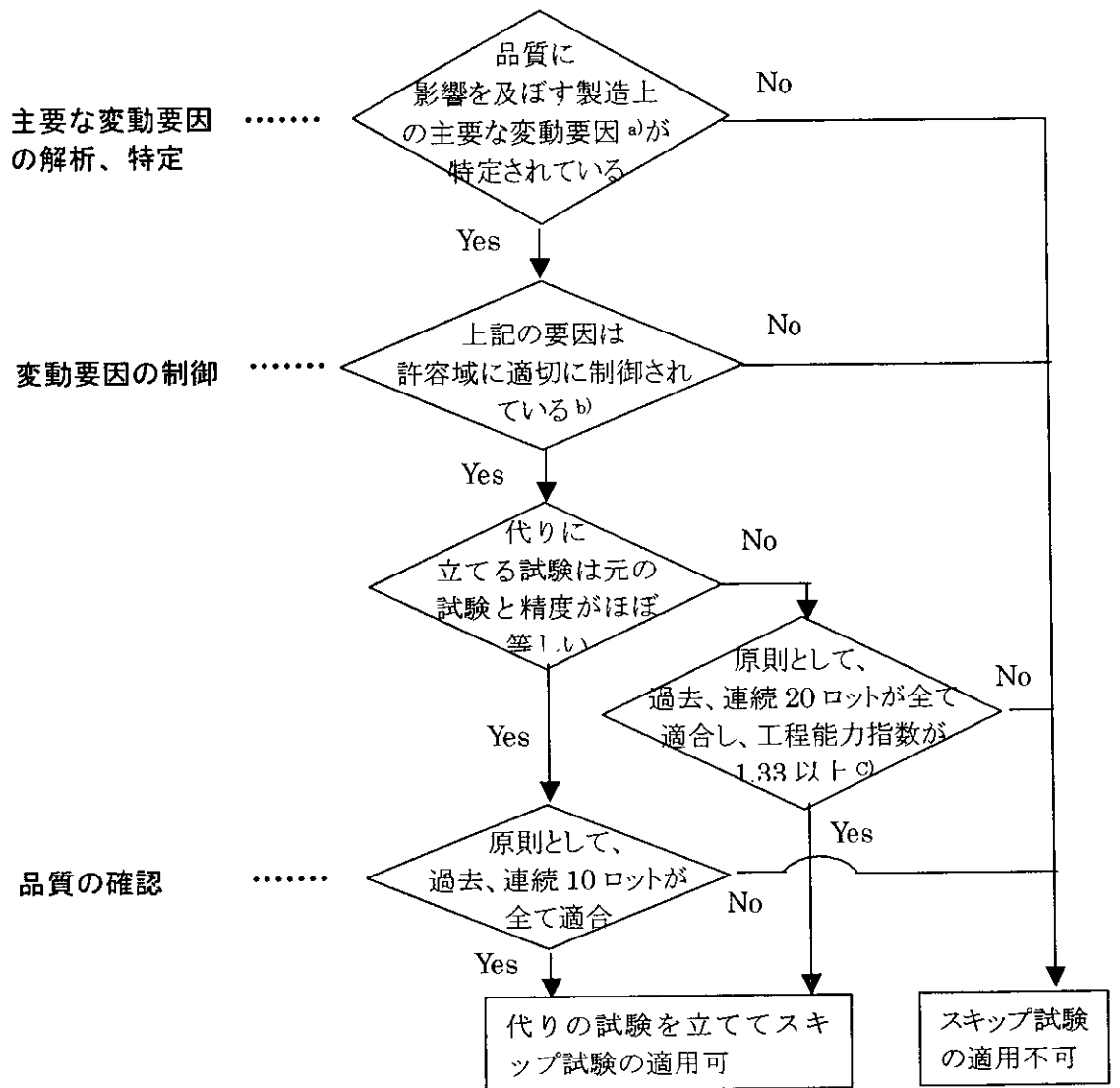


図2. 代りの試験を立ててスキップする方式

- a) 実生産スケールでの主要な変動要因を指し、原料の要因（粒子径、ロット差等）も含む。変動要因の経時的推移も十分に検証する必要がある。スキップ試験の実施中にバリデートされていない要因の変更を行った場合は、スキップ試験を中止し、スキップ試験適用の妥当性を再検証する。
- b) 管理図等を使用し、測定値に増加又は減少傾向がないことを確認する。
- c) 工程能力指数が 1.33 以上は十分な品質で、検査の簡略化が可能と考えられている。

適用例：溶出試験（図4参照）、含量均一性試験（図5参照）

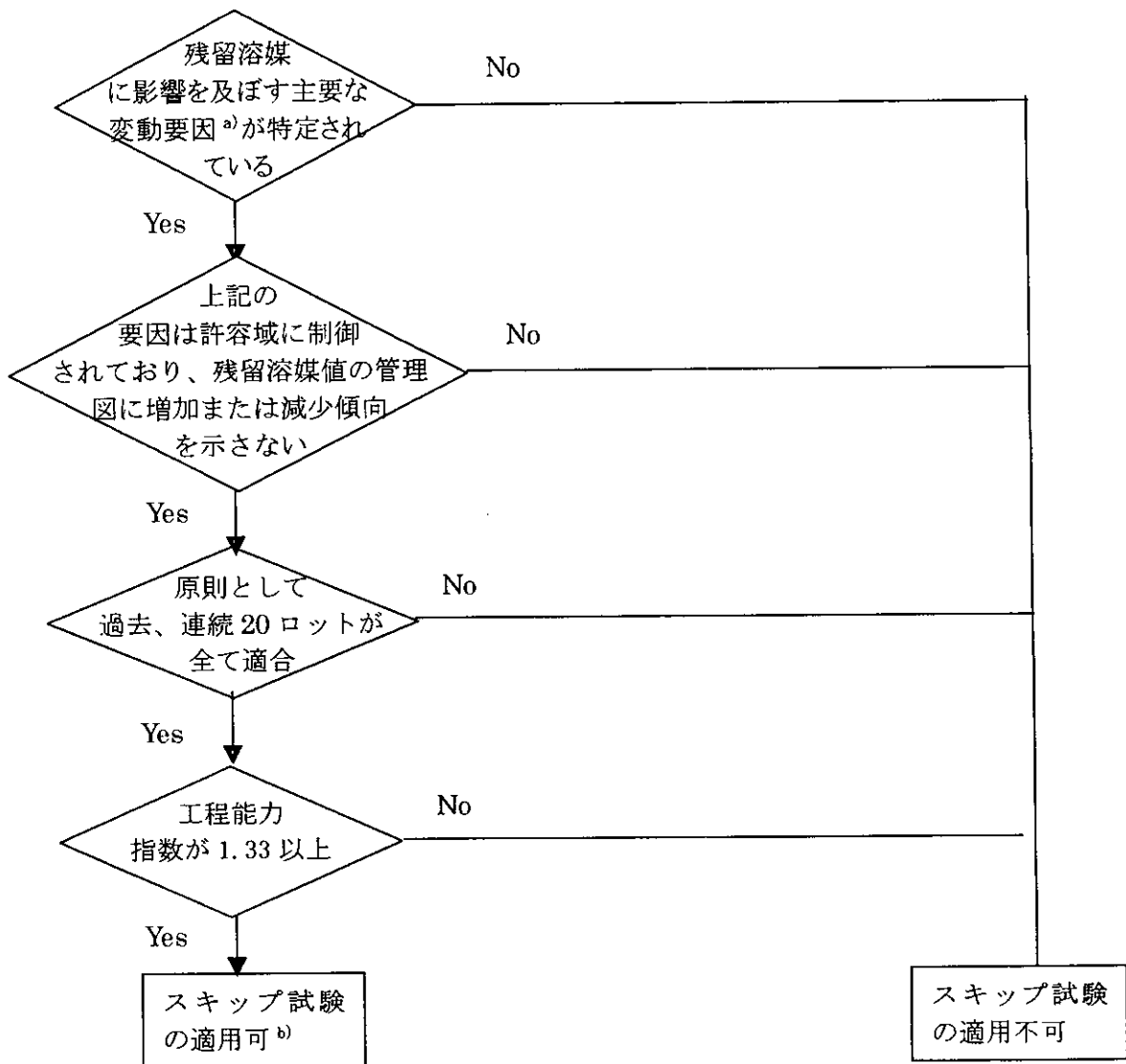


図 3. 残留溶媒試験^{c)}

- a) 実生産スケールでの主要な変動要因（製造法、溶媒の使用量、乾燥条件（送風量、乾燥温度、乾燥時間等））を指す。
- b) スキップ試験の開始後は、予め定めたロット数毎あるいは期間毎に規格に設定された試験を実施し、スキップ試験継続の判定基準（限度値の 3/4 とする）に適合することを確認する。
- c) ICH の医薬品の残留溶媒ガイドラインで、医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒とされたベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタンの 5 種のクラス 1 の溶媒に対しては、スキップ試験を適用しない。

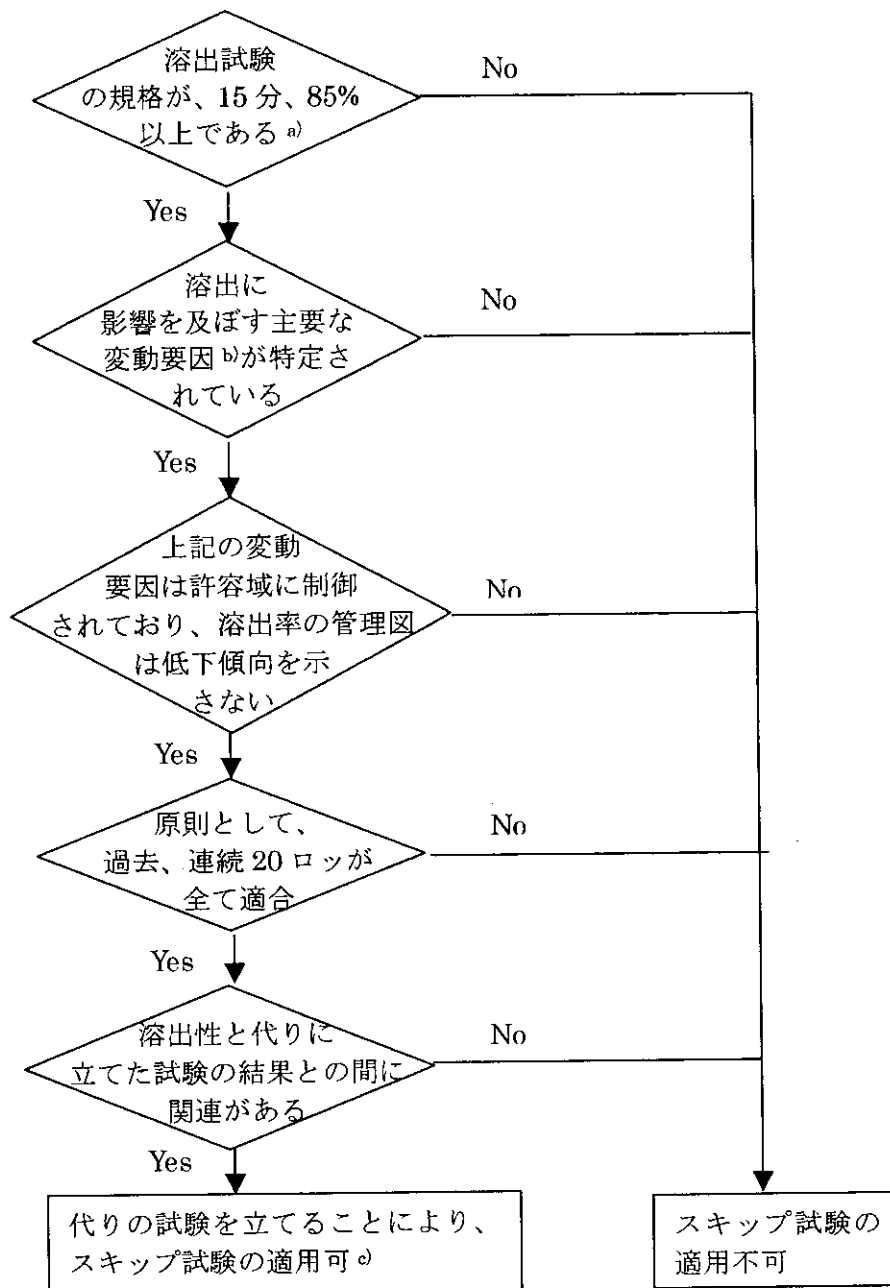


図4. 溶出試験（溶出が非常に速い医薬品）

- a) 治療濃度域の狭い医薬品は除く。
- b) 実生産スケールでの主要な変動要因（原薬及び添加剤の特性、処方、製法（機種、造粒、打錠及びコーティング条件等）を指す。
- c) 崩壊試験を適用するときには、汎用されるパドル法（50 rpm）より崩壊試験（30 cpm）の方が、製剤を壊す力、攪拌力が強いので、場合によっては崩壊試験のストローク数を下げる必要がある。また、崩壊時間は個別に規定する。n=3の溶出試験を代わりの試験として立ててもよい。

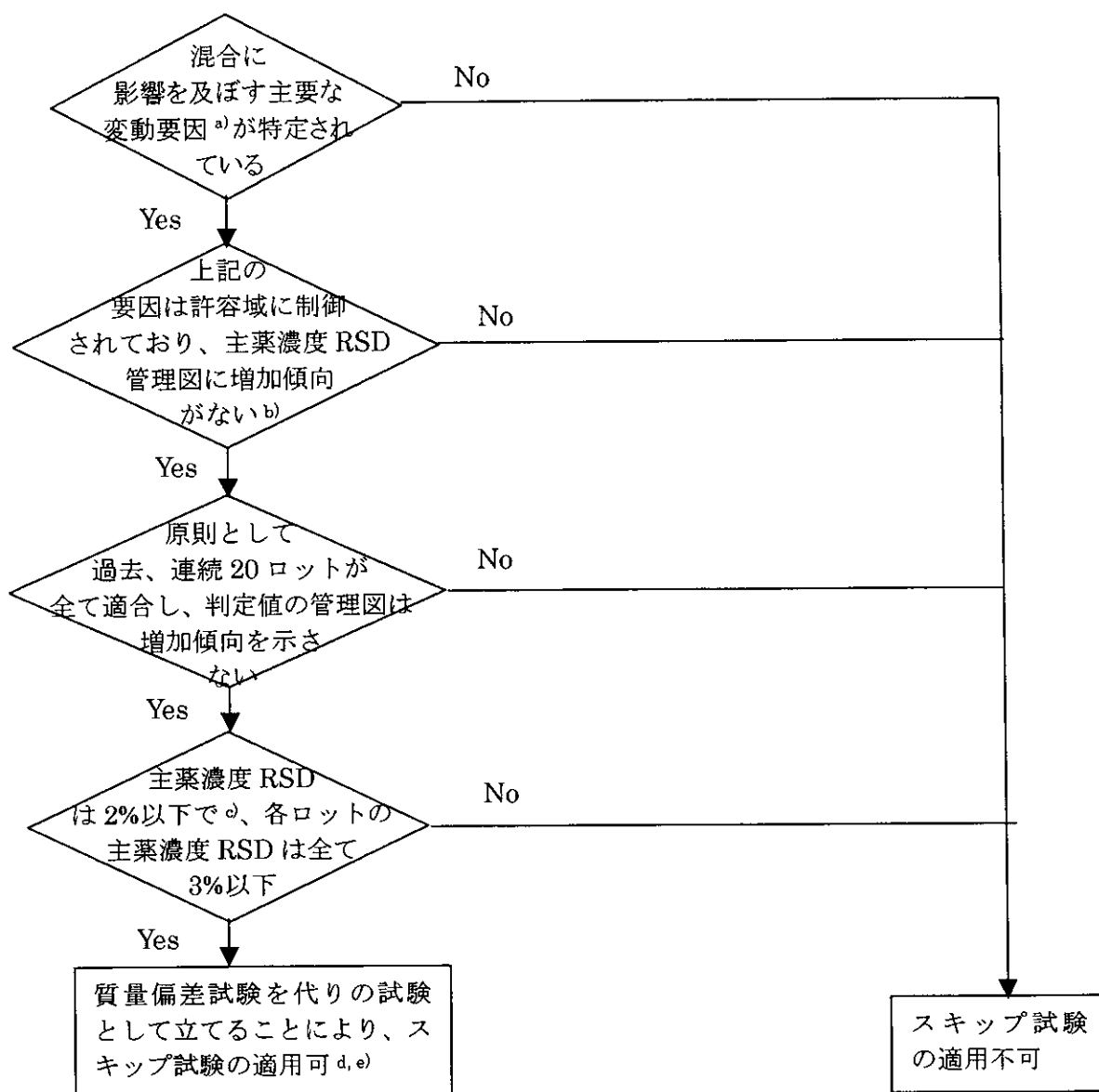


図 5. 含量均一性試験

a) 実生産スケールでの主要な変動要因（原薬及び添加物の特性、混合条件（機種、仕込み量、混合の回数、混合速度、混合時間等））を指す。

b) 主薬濃度 = 製剤 1 個中の主薬量 / 製剤 1 個の質量

c) 主薬濃度 RSD は、20 ロットの分散分析の残差よりロット内変動の推定値を求め計算する。主薬濃度 RSD には、分析誤差が含まれる。その主薬濃度 RSD が 2%以下であれば、ほぼ均一に混合された製剤とみなすことができ、質量偏差試験でも含量均一性試験とほぼ同程度の消費者品質を保証できる。なお、主薬濃度 RSD のロット間変動が大きい場合は、製造の恒常性が維持されていないおそれがあり、質量偏差試験は適用できない。主薬濃度 RSD が 3%を超えるロットがあるときは、恒常性が維持されていないものと判断する。

d) この場合は、20 ロット毎のスキップ試験とすることができる。スキップ試験実施中は、主薬濃度 RSD が 2%を超えてないことを含量均一性試験を実施する際に確認する。

e) 標本サイズを下げた含量均一性試験を適用してもよい。このとき、判定係数は別に設定する。