

図6. 主薬濃度の標準偏差 ( $\sigma_c$ ) が異なる場合の、含量均一性、質量偏差試験の OC 曲線

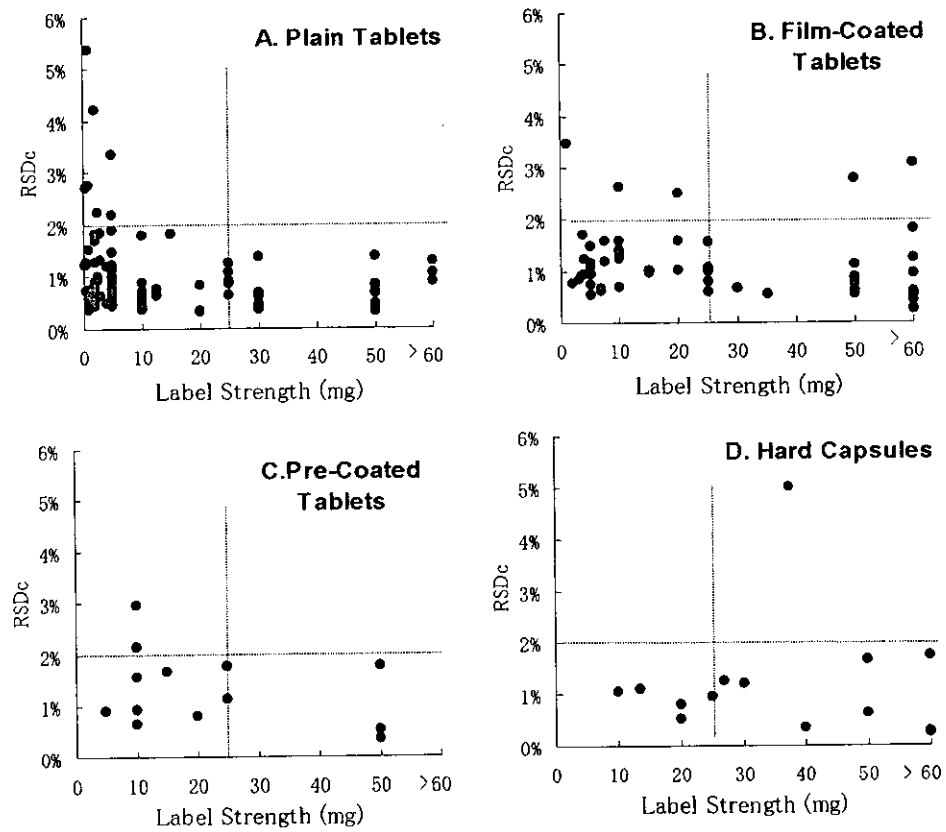


図7. 市販製剤の主薬含量と主薬濃度の相対標準偏差 (RSDc)

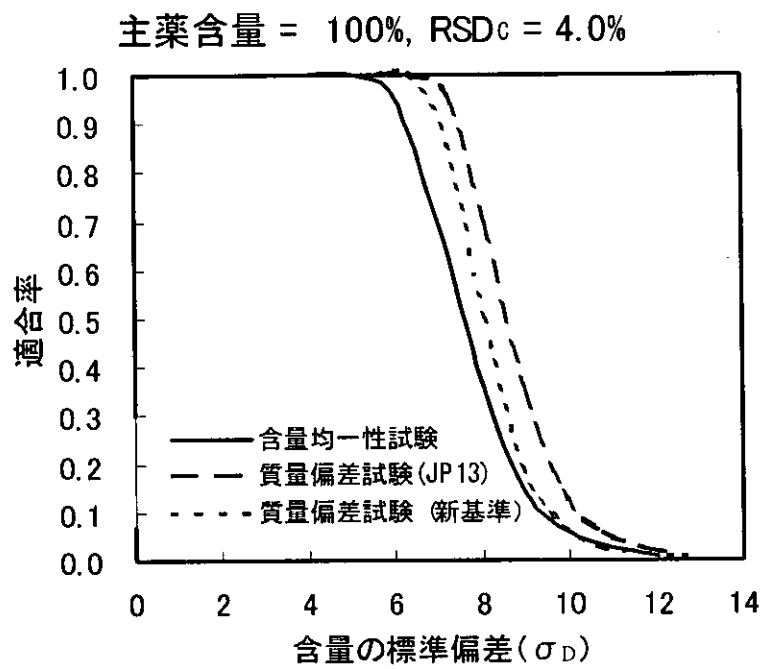


図 8. 含量均一性試験および判定係数  $k$  を変えた質量偏差試験の OC 曲線  
 新基準では、1 回目  $k=2.7$ 、2 回目  $k=2.2$

付録 1. 主薬濃度 RSD の求め方

1 ロットから最低 10 個の製剤を採り、個々の製剤の質量と含量を測定する。また、個々の製剤の含量を質量で割り、主薬の質量比（主薬濃度）を求める。個々の製剤の質量、含量および薬物濃度から平均、標準偏差および相対標準偏差（RSD）を求める（表 1）。このようにして求めたロットの平均、標準偏差などから管理図を作成し、製造工程をチェックする。管理図については参考書等に詳しいものがあるので参照されたい。

含量 RSD、質量 RSD および主薬濃度（薬物濃度）RSD は理論的には次のような関係にある。

$$\text{製剤 1 個の薬物含量} = \text{薬物濃度(W/W)} \times \text{製剤質量}$$

$$RSD_W = \sigma_w / \mu_w \quad (1)$$

$$RSD_D = \sigma_D / \mu_D \quad (2)$$

$$RSD_C = \sigma_C / \mu_C \quad (3)$$

$$\sigma_D^2 = \sigma_w^2 \mu_C^2 + \sigma_C^2 \mu_w^2 \quad (4)$$

$$RSD_D^2 = RSD_W^2 + RSD_C^2 \quad (5)$$

ただし、

$RSD_D$  : 薬物含量の母相対標準偏差

$RSD_W$  : 製剤質量の母相対標準偏差

$RSD_C$  : 薬物濃度( $w/w$ )の母相対標準偏差

$\mu_w$  : 薬物含量の母平均

$\sigma_w$  : 薬物含量の母標準偏差

$\mu_D$  : 製剤質量の母平均

$\sigma_D$  : 製剤質量の母標準偏差

$\mu_C$  : 薬物濃度( $w/w$ )の母平均

$\sigma_C$  : 薬物濃度( $w/w$ )の母標準偏差

表 1 素錠 A の個々の質量、含量および薬物濃度データ

| 製剤No.  | 質量(mg) | 含量(mg) | 薬物濃度  |
|--------|--------|--------|-------|
| 1      | 116.0  | 50.85  | 0.438 |
| 2      | 113.8  | 49.75  | 0.437 |
| 3      | 114.9  | 50.15  | 0.437 |
| 4      | 114.2  | 50.95  | 0.446 |
| 5      | 116.0  | 49.75  | 0.429 |
| 6      | 112.0  | 51.35  | 0.459 |
| 7      | 113.8  | 49.55  | 0.435 |
| 8      | 115.2  | 51.45  | 0.447 |
| 9      | 113.5  | 48.30  | 0.425 |
| 10     | 113.4  | 49.25  | 0.434 |
| 平均     | 114.3  | 50.14  | 0.439 |
| SD     | 1.26   | 1.01   | 0.010 |
| RSD(%) | 1.10%  | 2.01%  | 2.18% |

## 付録 2. 分散分析を用いた含量のロット内およびロット間変動の求め方

管理図などから工程が十分安定していることが確認され、工程能力指数も基準値（例：1.33）を超えるようになったら、製造工程のロット内およびロット間変動を分散分析により求める。具体的な計算例を以下に示す。この場合の分散分析は統計的な有意差を検定するためのものではなく、ロット間およびロット内の平均値、標準偏差およびRSDを推定し、工程管理における管理限界や、スキップテストで規格試験と異なった判定値を用いる場合に、その判定値の設定をすることが目的である。ロット間およびロット内の分散およびRSDの期待値は表5の下式のよう求めるが、ロット間変動がロット内変動に比べかなり小さいときは、確率的に、求めた分散が計算例のように0以下になることがある。このような場合はロット間の標準偏差およびRSDの期待値を0とする。この計算例では含量のロット内およびロット間パラメータを推定しているが、製剤質量、主薬濃度についても同様に分散分析を行い、製剤の特性および製造過程における問題点を明らかにすることが望ましい。また、ここでは3ロットで解析を行っているが、実際は10ロット以上、できれば20ロットで行うのが望ましい。

### 分散分析の計算例

表2 素錠Aの3ロットの含量データ

| 試料No. | 含量(mg) |        |       |
|-------|--------|--------|-------|
|       | ロット1   | ロット2   | ロット3  |
| 1     | 15.510 | 14.690 | 14.99 |
| 2     | 14.450 | 14.960 | 14.67 |
| 3     | 14.290 | 14.590 | 14.97 |
| 4     | 14.340 | 15.110 | 14.89 |
| 5     | 15.050 | 15.260 | 14.92 |
| 6     | 15.090 | 14.900 | 14.44 |
| 7     | 15.010 | 14.900 | 14.52 |
| 8     | 15.220 | 15.190 | 14.25 |
| 9     | 15.080 | 15.170 | 15.37 |
| 10    | 15.030 | 14.720 | 14.81 |

分散分析：一元配置（Excelによる解析結果）

表3 概要

| グループ | 標本数 | 合計     | 平均     | 分散       | 標準偏差     | RSD    |
|------|-----|--------|--------|----------|----------|--------|
| ロット1 | 10  | 149.07 | 14.907 | 0.164690 | 0.405820 | 2.72%  |
| ロット2 | 10  | 149.49 | 14.949 | 0.053654 | 0.231634 | 1.55%  |
| ロット3 | 10  | 147.83 | 14.783 | 0.104112 | 0.322664 | 2.18%  |
| 総合   |     | 446.39 | 14.880 | 0.105210 | 0.324361 | 2.180% |

表4 分散分析表

| 変動要因  | 変動     | 自由度(f) | 分散(V)    | 観測された分散比 | P-値    | F 境界値 |
|-------|--------|--------|----------|----------|--------|-------|
| グループ間 | 0.1489 | 2      | 0.074493 | 0.693    | 0.5087 | 3.354 |
| グループ内 | 2.9021 | 27     | 0.107486 |          |        |       |
| 合計    | 3.0511 | 29     |          |          |        |       |

表5 期待値

| 変動要因  | 総平均    | 分散       | 標準偏差   | RSD   |
|-------|--------|----------|--------|-------|
| グループ間 | 14.880 | -.003299 | 0      | 0.00% |
| グループ内 | 14.880 | 0.107486 | 0.3278 | 2.20% |

グループ間の分散の期待値 = (グループ間のV - グループ内のV) ÷ グループ内のサンプルサイズ

グループ内の分散の期待値 = グループ内のV

グループ間のRSDの期待値 =  $\sqrt{(\text{グループ間の分散の期待値})} \div \text{総平均}$

グループ内のRSDの期待値 =  $\sqrt{(\text{グループ内の分散の期待値})} \div \text{総平均}$

### 付録 3. サンプル数と含量均一性試験の判定係数

通常の含量均一性試験では 1 段階目の試験個数 (サンプルサイズ) は 10 である。もし、サンプルサイズを小さくしながらも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と以下のようなになる。

サンプルサイズ  $n$  の検体から得られた含量の分散  $s^2$  の上側信頼限界は、自由度  $n-1$  の  $\chi^2$  分布の上側 95%点を  $\chi^2(n-1, 0.95)$  と表すと、

$$\sigma^2 \leq s^2 \times (n-1) / \chi^2(n-1, 0.95) \quad (6)$$

の右項になる。また、含量均一性試験の判定値の計算式より、サンプルの標準偏差  $s$  の試験に適合できる上限は次のように表される。

$$s \leq (L \cdot |M - \bar{X}|) / k \quad (7)$$

例えば、 $L=15.0$ 、 $M=100.0$ 、 $\bar{X}=102.0$ 、 $k=2.2$  とすると、

$$s \leq (15.0 \cdot 2.0) / 2.2 \quad (8)$$

$s \leq 5.9$  となる。この場合、 $s$  が上限値 5.9 であった場合、そこから導かれる母集団の分散  $\sigma^2$  の上側 95%信頼限界は 1 式より、

$$\sigma^2 \leq 5.9^2 \times 9 / \chi^2(9, 0.95) \quad (9)$$

となり、 $\chi^2(9, 0.95)$  が 3.33 であるので  $\sigma^2$  の上側 95%信頼限界は 94.5、そこから求められる母標準偏差  $\sigma$  の上側 95%信頼限界は 94.5 の平方根 9.72 となる。

$$\sigma \leq \sqrt{94.5} = 9.72 \quad (10)$$

この上側信頼限界を変えずにサンプルサイズを小さくするには、サンプルの標準偏差  $s$  の許容できる上限を自由度に合わせて小さくすることになる。あらかじめ、母集団の分散の推定される上限値を  $\sigma_L^2$  と固定したとき、 $s^2$  の上限  $s_L^2$  は式 6 より次のように求められる。

$$s_L^2 = \sigma_L^2 \times \chi^2(n-1, 0.95) / (n-1) \quad (11)$$

式 7 より判定係数  $k$  は

$$k = (L \cdot |M - \bar{X}|) / s_L \quad (12)$$

と表され、サンプルサイズ  $n_1$  および  $n_2$  のときのサンプルの標準偏差  $s$  の許容できる上限をそれぞれ  $s_{L1}$ 、 $s_{L2}$  とすると、これに対応する判定係数  $k_1$ 、 $k_2$  は次のような関係にある。

$$k_2 / k_1 = s_{L1} / s_{L2} \quad (13)$$

式 11 より、

$$(k_2 / k_1)^2 = \chi^2(n_1-1, 0.95) \times (n_2-1) / \chi^2(n_2-1, 0.95) \times (n_1-1) \quad (14)$$

例えば、 $n_1$  が 10、 $n_2$  が 5 のとき、

$$(k_2 / k_1)^2 = 3.3 \times 4 / 0.71 \times 9 \quad (15)$$

$k_1=2.2$  を 15 式に代入し  $k_2$  を求めると 3.17 となる。

式 3 と同じ条件で  $n=5$  のときの  $s$  の上限値を計算すると、4.1 であり、 $n=10$  のときの 5.9 より厳しくなっていることがわかる。 $n$  が 3 から 9 までのときの判定係数  $k$  と、 $\bar{X}=102.0$  のと

きの  $s$  の上限値を表 6 に示した。

表 6 サンプルサイズを変えたときの判定係数  $k$  と  $s$  の許容上限値

| サンプルサイズ | 自由度 | $\chi^2$ 95%点 | $k_2$ | $k_2/k_1$ | $\bar{X}=102.0$ のときの $s$ の上限値 |
|---------|-----|---------------|-------|-----------|-------------------------------|
| 3       | 2   | 0.1026        | 5.90  | 2.68      | 2.20                          |
| 4       | 3   | 0.3518        | 3.90  | 1.77      | 3.33                          |
| 5       | 4   | 0.7107        | 3.17  | 1.44      | 4.10                          |
| 6       | 5   | 1.1455        | 2.79  | 1.27      | 4.65                          |
| 7       | 6   | 1.6354        | 2.56  | 1.16      | 5.08                          |
| 8       | 7   | 2.1673        | 2.40  | 1.09      | 5.41                          |
| 9       | 8   | 2.7326        | 2.29  | 1.04      | 5.68                          |
| 10      | 9   | 3.3251        | 2.20  | 1.00      | 5.91                          |

付録 4. 主薬濃度の変動と質量偏差試験の判定係数

含量および質量のバラツキについて許容できる上限をそれぞれ $L_D$ および $L_w$  とすると、

$$RSD_D \leq L_D \quad (16)$$

$$RSD_w \leq L_w \quad (17)$$

の様に表される。

JP13の含量均一性試験では下記の判定値が限度以下なら適合である。

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks \quad (18)$$

また、

$$s = \bar{X}RSD_D \quad (19)$$

したがって、含量均一性試験の規格値を $L$ とすると、式16、18および19より、

$$|M - \bar{X}| + k\bar{X}RSD_D \leq L \quad (20)$$

$$L_D = L'/k \quad (21)$$

ただし、

$$L' = \frac{L - |M - \bar{X}|}{\bar{X}} \quad (22)$$

$L_D$ と $L_w$ の関係は、式5と16より

$$\sqrt{RSD_w^2 + RSD_C^2} \leq L_D \quad (23)$$

$$RSD_w^2 + RSD_C^2 \leq L_D^2 \quad (24)$$

$$RSD_w \leq \sqrt{L_D^2 - RSD_C^2} \quad (25)$$

したがって式17より、

$$L_w = \sqrt{L_D^2 - RSD_C^2} \quad (26)$$

質量偏差試験で用いる判定係数を $k'$ とすると、質量偏差試験では、

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + k's \quad (27)$$

ただし、 $\bar{X}$ は表示量を100としたときの含量の平均の値で、 $s$ は、

$$s = \bar{X}RSD_w \quad (28)$$

質量偏差試験の規格値を含量均一性試験と同じとすると、

$$L_w = L'/k' \quad (29)$$

また、式26より

$$L_w = \sqrt{L^2/k^2 - RSD_C^2} \quad (30)$$



したがって式29と30よりk'は

$$k' = \frac{L'}{\sqrt{L'^2 / k^2 - RSD_c^2}} \quad (31)$$

$$k' = k \frac{L}{\sqrt{L^2 - k^2 RSD_c^2}} \quad (32)$$

の様に求められる。したがって含量の平均がほぼ表示量に等しいとき、すなわち $\bar{X}$ が100と見なせるとき、質量偏差試験のk'は次のように表される。

$$k' = k \frac{L}{\sqrt{L^2 - k^2 100 RSD_c^2}} \quad (33)$$

式33よりLを15.0としたときのkとk'の関係を表7に示した。

表7 主薬濃度の不均一性に見合った合格判定係数の算定

| 主薬濃度RSD | 含量均一性試験のk |           | 質量偏差試験のk  |           |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|         | 1回目(n=10) | 2回目(n=30) | 1回目(n=10) | 2回目(n=30) |
| 1.0     | 2.2       | 1.9       | 2.2       | 1.9       |
| 2.0     | 2.2       | 1.9       | 2.3       | 2.0       |
| 3.0     | 2.2       | 1.9       | 2.4       | 2.1       |
| 4.0     | 2.2       | 1.9       | 2.7       | 2.2       |
| 5.0     | 2.2       | 1.9       | 3.2       | 2.5       |
| 6.0     | 2.2       | 1.9       | 4.6       | 2.9       |
| 7.0     | 2.2       | 1.9       | -         | 4.1       |
| 8.0     | 2.2       | 1.9       | -         | -         |

## 付録 5. カプセル剤の簡便な質量偏差試験

カプセル剤の総質量の相対標準偏差  $RSD_w$  は下のよう表される。

$$RSD_w = \frac{\sigma_w}{\mu_w} = \frac{\sqrt{\sigma_N^2 + \sigma_S^2}}{\mu_N + \mu_S} \quad (34)$$

内容物質量の相対標準偏差  $RSD_N$  は下のよう表される。

$$RSD_N = \frac{\sigma_N}{\mu_N} = \frac{\sqrt{\sigma_w^2 - \sigma_S^2}}{\mu_w - \mu_S} \quad (35)$$

あらかじめカプセル殻の  $\mu_S$  と  $\sigma_S$  が判っていれば下記の式で  $RSD_N$  を推定し、 $RSD_w$  の代わりに用いることにより過小評価を回避できる。

$$RSD_N = \frac{\sqrt{s_w^2 - \hat{\sigma}_S^2}}{\bar{X}_w - \hat{\mu}_S} \quad (36)$$

また、カプセル殻の  $\sigma_S$  が無視できる場合は下記の式を用いることができる。

$$RSD_N = \frac{s_w}{\bar{X}_w - \hat{\mu}_S} \quad (37)$$

日本薬局方の質量偏差試験の判定値の計算においては、カプセル殻のみの質量  $\mu_S$  をあらかじめ求めておき、個々の製剤の質量を含量に換算する式を次のように変更することにより適切に補正を行うことができる。

$$x_i = w_i \times A / (\bar{W}_w - \mu_S) \quad (38)$$

ただし、 $\bar{W}_w$  は総質量の平均である。

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／定期的試験の適用基準に関する研究  
－単純にスキップする方式における適用基準について－

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** 本年度は、これまでの2年間の検討でなお検討が不十分と考えられたスキップ試験／定期的試験（以下、スキップ試験とする）の適用基準について取り上げ、当該項目の試験を単純にスキップする方式における適用基準について検討を行った。この方式でのスキップ試験の場合には、スキップしたロットに関しては何のデータもない状態となるため、含量試験、類縁物質試験など、医薬品の有効性、安全性および品質に重大な影響を与えることのない試験項目に対象を絞るとともに、その適用に当たっては、製造工程の管理状況や回顧的バリデーションのデータなどを基に、規格外れが発生するおそれのあるケースに適用することがないように、注意深く検討する必要がある。試験項目としては、確認試験や経口固形製剤の残留溶媒試験などに適用が可能と思われる。

単純にスキップする方式のスキップ試験を適用するためには、次の3つの要件を満たす必要がある。1) まず、実生産において、製造上のどのような要因が当該医薬品の品質に大きな影響を及ぼしているかが把握されていなければならない。2) 1)で把握された主要な変動要因が適切に制御されていなければならない。3)原則として、過去連続20ロットが全て規格に適合し、工程能力指数（すなわち、規格の幅/3 $\sigma$ ）が133以上であることが求められる。工程が安定しているかどうかを評価するためには、連続したロットのデータを基に解析する必要がある。

以上の要件をいずれも満たす場合には、規格値の3/4にスキップ試験継続の判定基準を設定した上で、スキップ試験に移行することが可能と考えられる。

## 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）で検討されてきた化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、平成11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) スキップ試験／定期的試験、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。

本年度の研究班としての検討課題はパラメトリックリリースとなっているが、3年間の研究計画の総まとめを行うため、これと併せて、これまでの2年間の検討で十分明らかにできなかった点であるスキップ試験／定期的試験（以下、スキップ試験とする）の適用基準についても検討課題として取り上げる必要があると考えられた。

そこで、本分担研究では、主任研究者の青柳伸男国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長と協力して、スキップ試験の適用基準について検討を深めることとした。

## B. 研究方法

平成10年度における研究の内容を踏まえて、スキップ試験を適用するための要件について検討を行った。スキップ試験には、後述

するように、単純にスキップする方式と別の試験を代りの試験として立ててスキップする方式の2つの方式があると考えられたが、本分担研究では、主に前者の単純にスキップする方式についての検討を深めることとした。なお、後者の別の試験を代りの試験として立ててスキップする方式については、主任研究者の青柳伸男国立医薬品食品衛生研究所薬品部第一室長が分担して検討を行った。

また、今回、分担研究者は、欧州製薬協（E FPIA）のICH Q6Aトピックリーダーから、EUにおけるスキップ試験の適用に関する情報を入手することができたので、検討の際の参考データとして活用した。

## C. 研究結果

### 1. Q6A におけるスキップ試験／定期的試験に関する記載について

Q6Aにおけるスキップ試験／定期的試験（Periodic/skip testing）に関する記載を表1に示した。

スキップ試験は、合理的な根拠に基づいて出荷時における試験を省略することで、3つの新しい考え方の中で最も適用範囲の広い考え方である。この考え方を適用する場合、出荷時のある項目の試験をロット毎ではなく、あらかじめ定められたロット毎、あるいは定められた期間毎に行い、その間のロットにつ

いては試験をスキップすることになるが、それには、スキップしたロットであっても、試験を行った場合には、その製品の規格に定められた判定基準に適合することが前提となっている。この前提が成り立つことが高い確度で推定できる場合にスキップ試験を適用してもよいとされるわけである。製品の適否を判定する試験のスキップを会社で勝手に行って、品質が保証されないものが出回ることになっては困るので、事前に行政当局に申し出て、その了承を得た上で実施に移す必要がある。

我が国の場合、新薬の承認申請時にはパイロットプラントスケールのデータしかないが、スキップ試験を適用するには、実生産レベルで、工程の安定性（製品の安定性）を確認することが必要である。つまり、承認後にデータを蓄積した上で、そのデータに基づいてスキップ試験を適用してもよいと判断できる場合に適用することになる。したがって、承認申請時ではなく、GMPの中で適用の妥当性を確認した上で行うことになる。

スキップ試験の適用基準を考える上でのベースとなるのが表1の下線部の記載であり、試験をスキップしている間のロットについても品質に問題がないことを担保できるように、定期的試験／スキップ試験を行うに当たっては、規格値（適否の判定基準）よりも内側により厳しい判定基準をスキップ試験継続の判定基準として設定する。したがって、この判

表1 Q6Aにおける定期的試験／スキップ試験（Periodic/skip testing）に関する記載

定期的試験やスキップ試験は、試験されなかったロットであっても、その製品について設定されたすべての判定基準に適合していなければならないことをよく理解した上で、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数毎にあるいは予め定められた期間毎に行うことである。

この概念を適用した場合には、すべてのロットについて試験する場合よりも試験する数が少なく済むが、事前に行政当局にその妥当性を示す必要がある。この概念は、例えば、経口固形製剤における残留溶媒の試験及び微生物学的試験に適用できるであろう。

承認申請時には限られたデータだけしか得られていないこともあるので、この概念は、通常、承認後に適用されるものである。

試験を行った場合に、定期的試験／スキップ試験を行うに当たって設定された判定基準に適合しないようなことがあれば、どのような不適合であっても、それを適切な形で行政当局に報告する必要がある。これらのデータから、ルーチン試験に戻すことが必要と判断される場合には、ロット毎の出荷試験を再開すべきである。

定基準から外れれば、ルーチンの試験、つまりロットごとの試験に戻すことになる。この場合、適否の判定基準から外れているわけではないので、直ちにその製品がダメということになるわけではなく、スキップ試験を続けてはいけないということである。

## 2. 平成10年度の研究報告書におけるスキップ試験の適用基準に関する記載

1) 日本の場合、承認申請の段階では、実生産スケールで製造されたもののデータがないので、承認後の実生産のロットで決まって適合するようなデータの得られる試験項目について、スキップ試験への移行が可能である。

回顧的バリデーションにより、過去のロットの試験データを統計的に解析し、品質が安定していることを確認する。

2) 決まって適合すると判断するには、20ロット程度の連続したロットのデータが問題なく規格値をクリアしていることが必要と思われる。

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のが望ましい。

①スキップ試験へ移行するには、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、 $3\sigma$ 法により工程の管理限界を設定する。管理限界が規格値の十分内側にあるならば、スキップ試験を適用できよう。一般に、工程能力指数（規格の幅/ $3\sigma$ ）が1.33以上の場合に、規格値に対する工程能力が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。

②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。

③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と思われる。

④スキップ試験に移行したのち、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。その目安としては、管理限界が $3\sigma$ のときは $2.0\sim 2.5\sigma$ が適当と思われる。

## 3. スキップ試験の方式

スキップ試験を適用する場合、大きく分けて次の2つの方式が考えられる：

### 1) 当該項目の試験を単純にスキップする方式

この形でのスキップ試験の場合には、スキップしたロットに関しては何のデータもない状態となるため、医薬品の有効性、安全性および品質に重大な影響を与えることのない試験項目を対象を絞るとともに、その適用に当たっては、製造工程の管理状況や回顧的バリデーションのデータなどを基に、規格外れが発生するおそれのあるケースに適用することがないように、注意深く検討する必要がある。

この方式によるスキップ試験は、確認試験、や経口固形剤の残留溶媒試験などに適用が可能と思われる。含量試験や類縁物質試験のような、医薬品の有効性、安全性および品質を確保する上で重要な試験に、この方式のスキップ試験を適用するのは適切とは言えない。

また、万一規格外れが発生したときに備えて、対応策を講じておく必要がある。

### 2) 代わりに立てた試験をロット毎に行うことにより、当該項目の試験をスキップする方式

この方式でのスキップ試験の場合には、スキップしたロットに関しても代わりに立てた試験のデータが得られることになるため、代わりに立てた試験によって、もともと規格に設定されていた試験により担保されていた品質特性が一定程度保証されることになるため、医薬品の有効性、安全性および品質を確保する上で重要な試験についても、適用が可能となるものと思われる。

例えば、含量均一性試験と溶出試験は、製剤の有効性、安全性を担保する上で重要な試験であり、単純にスキップする方式を適用するのは適切でないが、もともとの試験との関連を示すバリデーションデータに基づいて、

それぞれ重量偏差試験および崩壊試験を代わりに立てて、これらの試験をロット毎に行うことにすれば、スキップが可能となるものと思われる。

前述のように、本研究では、主に前者の単純にスキップする方式についての検討を深めることとした。

#### 4. EUにおけるスキップ試験の適用例について

欧州製薬協（EFPIA）のICH Q6Aトピックリーダーであるポッター博士に、EUにおけるスキップ試験の適用例について問い合わせたところ、下記のような内容の返事があったので紹介する：

##### 《 スキップ試験に関する EFPIA の経験 》

- ・ 加盟各社から得たスキップ試験の適用例を下記の表（表2）に要約した。

- ・ 経験によれば、EUの行政当局は一般にスキップ試験を認めてくれるが、FDAはなかなか認めてくれない。

- ・ スキップ試験の導入例： 次のような2つのケースがある。

- 1 バリデーションデータ、ヒストリカルデータならびに現在行っている試験結果が判定基準によく適合していることから、試験を行った場合には高い確度で判定基準に適合すると考えて、単純にスキップ試験として行うケース
- 2 もともとの規格に設定された方法による試験については、承認規格にちゃんと適合していることを確かめるために、スキップ試験として行い、より精度が高い、正確なあるいは簡便な方法による試験をロット毎に行うケース

表2 EFPIA加盟の製薬企業におけるスキップ試験の適用例

| 試験項目                     | 試験の頻度                                                | 適用の根拠 |
|--------------------------|------------------------------------------------------|-------|
| 製剤の微生物試験                 | 6バッチ毎 (1)*<br>10バッチ毎 (1)<br>nバッチ毎 (1)<br>1年に1バッチ (1) | 1     |
| 原薬の残留溶媒試験                | nバッチ毎 (1)                                            | 1     |
| 原薬の重金属試験                 | nバッチ毎 (1)                                            | 1     |
| 原薬中の合成原料の分析              | nバッチ毎 (1)<br>1年に1バッチ (2)                             | 1     |
| 不正確で、分解生成物の妨害のおそれのある生物検定 | 10バッチ毎 & 逆相HPLCによるバッチ毎の含量試験 (1)                      | 2     |
| 製剤の伝統的手法による含量試験          | nバッチ毎 & 近赤外法によるバッチ毎の含量及び均一性の試験 (1)                   | 2     |

\* その形でのスキップ試験を申請した製薬企業の数

#### 5. 単純にスキップする方式における適用基準

図1に、単純にスキップする方式のスキップ試験適用のフローチャートを示す。

また、図2には、残留溶媒試験へのスキップ試験適用のフローチャートを示した。

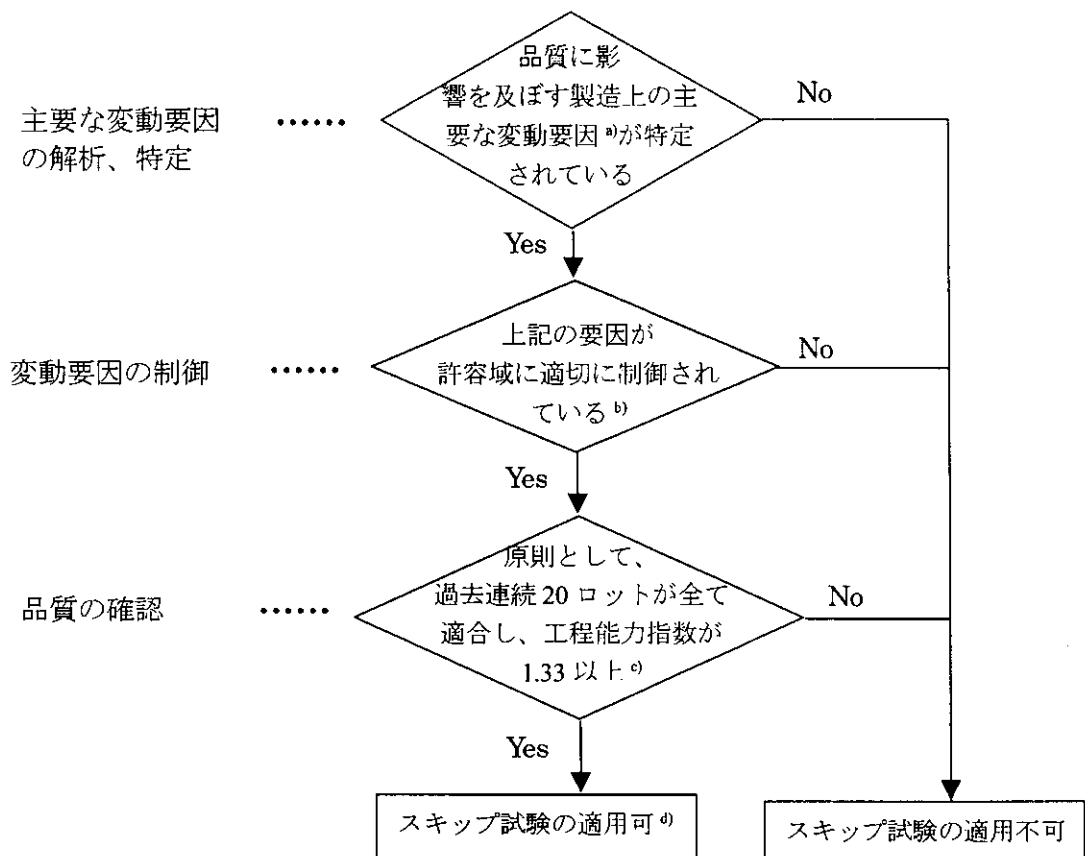


図1 単純にスキップする方式のスキップ試験適用のフローチャート

**スキップ試験適用の一般原則**

製造頻度の少ない製品（月産2ロット以下）は、製造工程の安定面で問題があるので、スキップ試験の対象としない。

また、単純にスキップする方式のスキップ試験を含量試験、類縁物質試験など、当該医薬品の有効性、安全性および品質を確保する上で重要な試験項目に適用するのは、一般に適切とは言えない。

- a) 実生産スケールでの主要な変動要因を指し、原料側の要因（粒子径、ロット間の差など）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) 管理図などを使用し、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＝規格の幅／3σ（片側規格の場合）。工程能力指数が 1.33 以上の場合は十分な品質であり、検査の簡略化が可能と考えられている（石川 肇：品質管理入門，日科技連，p.374, 1997）。
- d) スキップ試験の開始後は、5-5.1) で定めたロット毎（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）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。

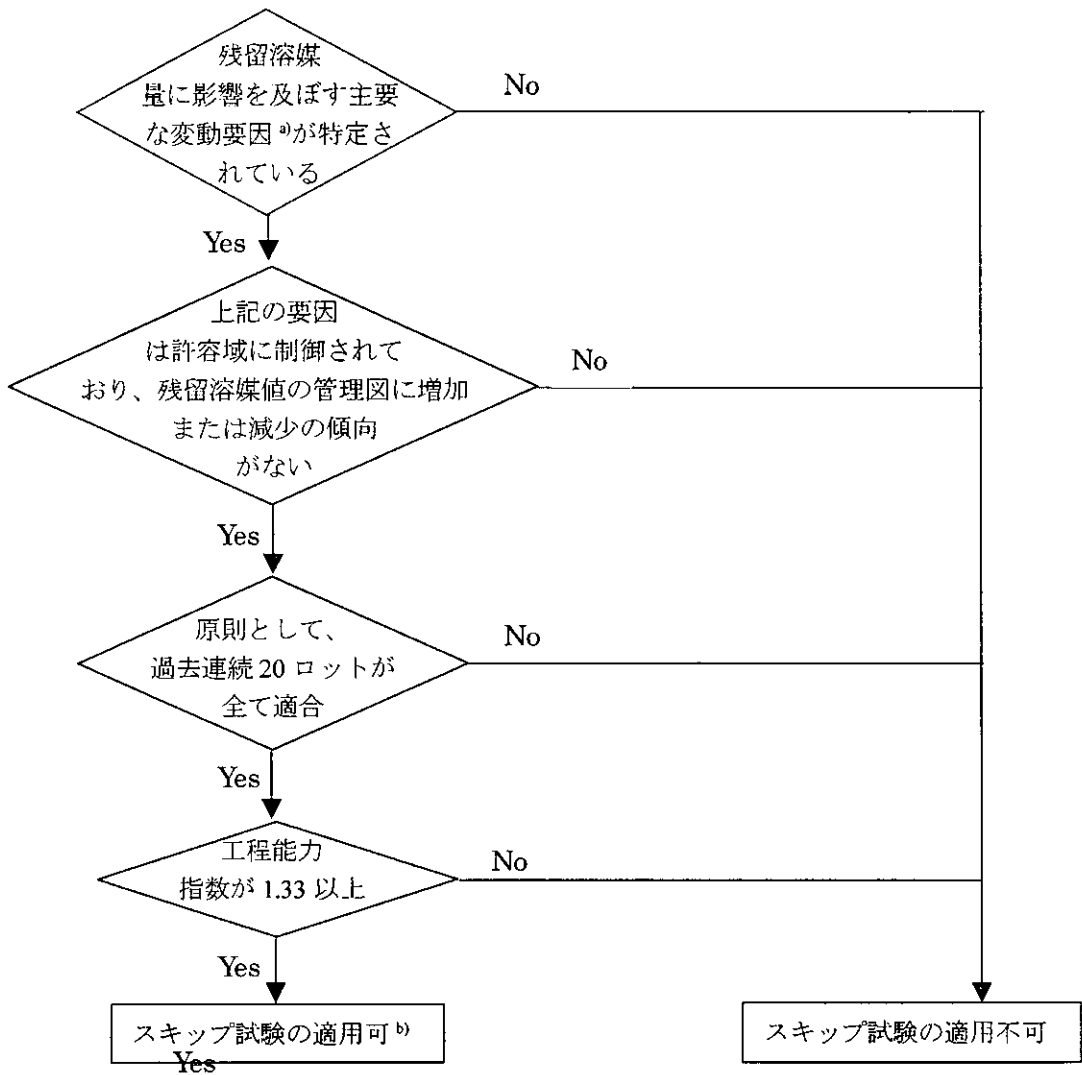


図2 残留溶媒試験におけるスキップ試験適用のフローチャート

残留溶媒試験へのスキップ試験適用の一般原則

クラス1の溶媒<sup>a)</sup>に対しては、スキップ試験を適用しない。

- a) 実生産スケールでの主要な変動要因を指す。
- b) スキップ試験の開始後は、スキップ試験の実施と中止の項で定めたロット毎（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種の溶媒

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、乾燥時間など）



### 5-1. スキップ試験適用の一般原則

製造頻度の少ない製品（月産2ロット以下）は、製造工程の安定面で問題があるので、スキップ試験の対象としない。

また、単純にスキップする方式のスキップ試験を含量試験や類縁物質試験など、当該医薬品の有効性、安全性および品質を確保する上で重要な試験項目に適用するのは、一般に適切とは言えない。

### 5-2. 単純にスキップする方式のスキップ試験適用の手順

スキップ試験を適用してよいかどうかを検討する際の手順を図1のフローチャートに示した。スキップ試験を適用するためには、次の3つの要件を満たさなければならない：

#### 1) 主要な変動要因の解析、特定

まず、実生産において製造上のどのような要因が当該医薬品の品質に大きな影響を及ぼしているかが把握されていなければならない。

#### 2) 変動要因の制御

1)で把握された主要な変動要因が適切に制御されていなければならない。

管理図などを使用して、測定値に増加又は減少傾向がないことを確認する。

#### 3) 品質の確認

原則として、過去連続20ロットが全て規格に適合し、工程能力指数（=規格の幅/3 $\sigma$ ）が1.33以上であることが求められる。

工程が安定しているかどうかを評価するためには、連続したロットのデータを基に解析する必要がある。工程能力指数が1.33以上の場合は安定した品質を製造しうる工程となっていると評価でき、検査の簡略化が可能と考えられている。

以上の要件をいずれも満たす場合には、規格値の3/4をスキップ試験継続の判定基準として設定した上で、スキップ試験に移行することが可能である。なお、Q6Aにも記載されているように、適用に当たっては事前に行政当局にその妥当性を示し、その了承を得る必要があり、製造業者が勝手に適用することが

あってはならない。

### 5-3. 残留溶媒試験におけるスキップ試験適用の手順

上記の具体例として、残留溶媒試験にスキップ試験を適用する場合の手順を図2のフローチャートに示した。

### 5-4. 確認試験へのスキップ試験の適用

確認試験については、

- ①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こと
- ②原料の受入れ試験において、確認試験が行われていること
- ③この原料の使用が製造記録によって確認できること

といった条件が満たされている場合には、単純にスキップする方式でのスキップ試験の適用が可能と考えられる。

### 5-5. スキップ試験の実施

- 1) 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ロット以上の場合には、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には、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。

この3ヶ月（6ロット）あるいは10ロットというスキップの間隔は、表2のEFPIA加盟の製薬企業におけるスキップ試験の適用例を参考に、品質が安定したものであれば、これくらいのロット数のスキップは可能と考えられることから定めたものである。

- 2) スキップ試験の開始後は、1)で定めたロット毎（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）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。
- 3) スキップ試験の開始後は、1)で定めた

ロット毎（あるいは期間毎）に行う規格試験の結果を管理図にプロットし、その許容域を超えていないことを確認する。

管理図の許容域を外れた場合にどのような措置を取るべきかは、2)の判定基準から外れることがない限り、各社に任せられている。

4) スキップ試験を実施する場合は、再試験に備えて、製品の一部を保存する。

## 6. スキップ試験の中止と再開

### 6-1. 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。

1) バリデートされていない要因の変更を行った場合

スキップ試験適用の妥当性を再検証する必要がある。

2) 試験結果がスキップ試験継続の基準を超えた場合

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。不適合の原因が当該ロットに限定されたものであることが判明すれば、他のロットの製品を回収する必要はないが、原因が究明できないとき（あるいは、不適合の原因が当該ロットに限定されたものであることが判明しないとき）には、スキップした全ロットの製品を回収する。

### 4-2. スキップ試験の再開

スキップ試験を再開するためには、スキップ試験中止の原因を究明し、その原因を取り除くことが必須の要件である。しかる後に、図1のフローチャートに従って、スキップ試験適用の妥当性を再検証する必要がある。

## D. 考察

これらの考え方が盛り込まれたICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法のガイドライン（Q6A）は、平成13年4月に通知される見通しとなっており、Q6Aとともにスキップ試験／定期的試験、工程内試験、パラメトリックリリースなどの考え方も実施になるものと考えられる。本研究は、我が国におけるこれらの考え方の実施体制を整備するために3年前から **feasibility study** として行われてきたものであるが、いよいよその実施が間近なところまで迫ってきている。

これらの考え方は、製薬企業側から見れば、試験の軽減につながるものとして、広範に活用したいと期待するところが大きであると思われるが、試験をスキップした間のロットについても品質が保証されることを示す根拠もなしにやみくもに適用したい、試験の軽減を図りたいと主張されても無理な話であり、そうした論拠となるデータをきちんと整えた上で申請することが肝要である。

繰り返しになるが、単純にスキップする方式でのスキップ試験の場合には、スキップしたロットに関しては何のデータもない状態となるため、医薬品の有効性、安全性および品質に重大な影響を与えることのない試験項目を対象を絞るとともに、その適用に当たっては、製造工程の管理状況や回顧的バリデーションのデータなどを基に、規格外れが発生するおそれのあるケースに適用することがないように、注意深く検討する必要がある。含量試験や類縁物質試験などのような医薬品の有効性、安全性および品質を確保する上で重要な試験に、この方式のスキップ試験を適用するのは適切とは言えない。

こうした試験については、できるだけ、代わりに立てた試験をロット毎に行うことにより、当該項目の試験をスキップする方式を採用することが勧められる。

## E. 結論

これまでの2年間の検討でなお検討が不十分と考えられたスキップ試験の適用基準につ

いて取り上げ、当該項目の試験を単純にスキップする方式における適用基準について検討を行った。この方式でのスキップ試験の場合には、スキップしたロットに関しては何のデータもない状態となるため、医薬品の有効性、安全性および品質に重大な影響を与えることのない試験項目を対象を絞るとともに、その適用に当たっては、製造工程の管理状況や回顧的バリデーションのデータなどを基に、規格外れが発生するおそれのあるケースに適用することがないように、注意深く検討する必要がある。試験項目としては、確認試験や経口固形剤の残留溶媒試験などに適用が可能と思われる。

#### ①単純にスキップする方式によるスキップ試験適用の要件

単純にスキップする方式によるスキップ試験を適用するためには、次の3つの要件を満たす必要がある。1) まず、実生産において、製造上のどのような要因が当該医薬品の品質に大きな影響を及ぼしているかが把握されていなければならない。2) 1)で把握された主要な変動要因が適切に制御されていなければならない。3)原則として、過去連続20ロットが全て規格に適合し、工程能力指数(=規格の幅/3 $\sigma$ )が1.33以上であることが求められる。以上の要件をいずれも満たす場合には、規格値の3/4をスキップ試験継続の判定基準として設定した上で、スキップ試験に移行することが可能である。

#### ②スキップ試験の間隔と実施

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ロット以上の場合は、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には、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。

スキップ試験の開始後は、1)で定めたロット毎(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)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。

#### ③スキップ試験の中止

試験結果がスキップ試験継続の基準を超えた場合には、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。不適合の原因が当該ロットに限定されたものであることが判明すれば、他のロットの製品を回収する必要はないが、原因が究明できないときには、スキップした全ロットの製品を回収する。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得情報

なし