

# PIC/S GMP Annex 8全梱包確認試験の課題と事例

アステラス ファーマ テック株式会社

GMP企画室 木村 弘二



1. アステラス ファーマ テック株式会社の概要
2. PIC/S Annex 8 原料及び包材のサンプリングの概要
3. 全数サンプリングのメリットとデメリット
4. 検討事項
  - ①代替試験法（1）～（2）
  - ②全数確認試験の免除要件（1）～（5）
  - ③検体数決定の統計的手法（1）～（2）
5. 採取梱包数と確認試験法の組み合わせ
6. まとめ

# 1. アステラス ファーマ テック株式会社の概要

## 経営理念

世界をリードする技術力で、人々の健康  
と豊かな生活に貢献します

## 会社概要

会社設立	2011年4月1日 アステラス東海株式会社・アステラス富山株式会社・アステラスファーマケミカルズ株式会社の3社が合併して設立されました。
資本	アステラス製薬株式会社全額出資
事業内容	国内・海外向け医療用医薬品の製造 治験用医薬品・原薬の製造 開発用原薬の製造
従業員数	1430名(2016年4月1日)



## 事業所



## 2. PIC/S Annex 8 原料及び包材のサンプリングの概要

Leading Light for Life

PIC/S Annex 8は、原則及び5つの項で構成されたガイドラインである。

### 原料及び包材のサンプリング（要点の抜粋）

#### 原則：

下線で示した部分を中心に紹介する

- ◆ 全体を代表する適正なサンプリングの実施は品質保証にとって不可欠な要素である。
- ◆ 注：サンプリングは、GMPガイド Part I の6.11から6.14項に記載され、Annex 8は追加ガイドランスである。

#### 人員：第1項

- ◆ サンプル採取担当者は、導入時と定期的に適正なサンプリングの訓練を受けること。
- ◆ トレーニングには、サンプリング手順、技術及び装置、交差汚染リスク（中略）を含む事。

#### 出発原料：第2～4項

- ◆ 完全なバッチの同一性は、個々にサンプルを全ての容器から採取し、同一性試験が各サンプルについて実施された場合のみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取は、1つも不適正にラベル表示されていないこと保証できるバリデーション済みの手順が確立されている場合には許される。
- ◆ 代表的なサンプルを採取するサンプル数は、統計的に決定する。

#### 包材：第5項

- ◆ 包材のサンプリング計画は、受け取り数量、必要とする品質、包材の性質、製造方法、包材業者の品質保証システムを考慮し、サンプル数は統計的に決定すること。

出典：PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について（事務連絡，平成24年2月1日）

# 3. 全数サンプリングのメリットとデメリット

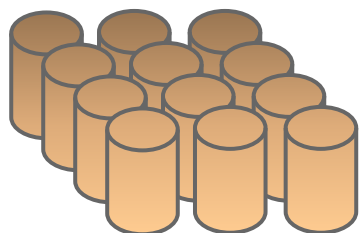
PIC/S Annex 8 第2項：

完全なバッチの同一性は、個々にサンプルを全ての容器から採取し、同一性試験が各サンプルについて実施された場合のみ保証される。

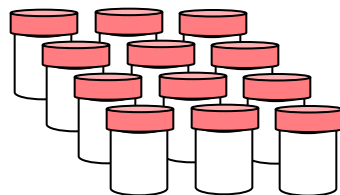
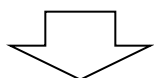


入荷された全ての梱包からサンプリングを実施して、全サンプルの確認試験を行う事は、一つの適応方法である。

例えば、一つの管理番号で100梱包が入荷された場合、100梱包全てから検体を採取して、100検体の確認試験を実施する。



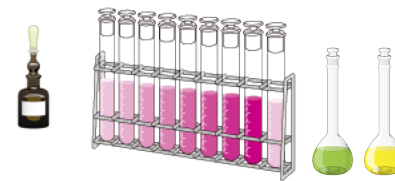
開封・サンプリング



確認試験



IR



理化学試験

## 全数試験のメリット

- ✓ 完全なバッチの同一性が保証できる。

## 全数確認試験のデメリット（課題）

- ✓ 開封による汚染・異物混入・変質のリスクが増える。
- ✓ 検体採取と試験の工数が増える。

## 検討対象

- ① 代替試験法（ラマン等）
- ② 全数確認試験の免除要件
- ③ 検体数決定の統計的手法

## 4. 検討事項 ①代替試験法（1）

検討の目的：代替試験法を採用した際のメリット・デメリットを整理する

課題	試験法の例 <sup>注1</sup>		
	1. 局方試験	2. ラマン分光法	3. 空間オフセットラマン分光法
①サンプリング時の汚染や異物混入のリスク	△ 検体採取が必要	◎ 1次包装の上から測定するので開封操作が無い	◎ 1次包装の上から測定するので開封操作が無い
②試験工数	△ 複数ある確認試験項目を減らす事は可能 <sup>注2</sup>	○ サンプリング不要。IRや理化学試験より操作が簡便	○ サンプリング不要。IRや理化学試験より操作が簡便
試験法の概要	IRや呈色反応などの局方収載の理化学試験等。	ラマン分光装置等を用いて透明な材質の1次包装の上から測定可能。クラフト袋が包材の場合は測定できない。また検体の物性により測定できないものがある。	空間オフセットラマン分光装置を用いた測定。クラフト袋の上からでも測定できるのが特徴。検体の物性により測定できないものがある。

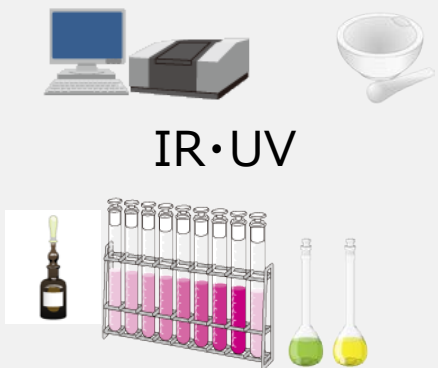


△、○、◎は、課題に対する局方試験の評価を△とした際の相対的な評価とする。

注1：代替試験法の適用については、第十七改正 日本薬局方 通則「14 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法」を参照

注2：GMP事例集（2013年度版）「[問] GMP 11-15（試験検査の一部省略等）」を参照

# 4. 検討事項 ①代替試験法（2）

## 分析装置の概要

		試験法の例 <sup>注1</sup>		
		1. 局方試験	2. ラマン分光法	3. 空間オフセットラマン分光法
外観	 <p>IR・UV</p> <p>理化学試験 (呈色試験・炎色反応)</p>			
特徴	それぞれの原料に対して確認試験法が存在する。	ハンディータイプは操作が容易 試験法の確立が必要 1次包材が透明であれば開封不要で測定可能 クラフト袋の上からは測定できない	試験法の確立が必要 クラフト袋や薄手のポリ瓶の上からの測定が可能	

注1：代替試験法の適用については、第十七改正 日本薬局方 通則「14 日本薬局方に規定する試験法に代わる方法」を参照

## 4. 検討事項 ②全数確認試験の免除要件（1）

検討の目的：確認試験を実施する梱包数の削減するための要件を整理する

Annex 8には、全数確認試験の免除要件がある（出発原料：第2項）。

第2項：

「容器のある部分のみのサンプル採取は、1つも不適正にラベル表示されていないことを保証できる、バリデーション済みの手順が確立されている場合には許される。」

➡ ただし、バリデーション済みの手順とは別に、免除が適用できる条件と困難とされる条件がある。

適用できる条件	適用が困難とされる条件
<ul style="list-style-type: none"><li>① 単一製品製造業者又は工場から入荷する出発原料</li><li>② 製造業者から直接納入される。</li><li>③ 又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを購入者(医薬品の製造業者) 又は公的認証機関が定期的に監査していて、製造者の封緘された容器にて入荷する出発原料</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>① ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合</li><li>② 注射剤に使用する出発原料</li></ul>



# 4. 検討事項 ②全数確認試験の免除要件（2）

## 適用できる条件と困難とされる条件



ケース1:適用可

製造所から直接納品される



信頼性の履歴有り

定期的な監査



封緘有り

ケース2:適用可



製造業者不明

監査未実施



ブローカー

ケース3:  
適用困難

注射剤に使用する出発原料

ケース4:適用困難

医薬品製造所へ入荷

## 4. 検討事項 ②全数確認試験の免除要件（3）

⇒ バリデーション済みの手順の確立が必要である。この際に考慮すべき側面が規定されている。  
手順の内容や程度は、品目ごとに、考慮すべき側面に基づくアセスメントで決定する。

### 手順を確立する際に考慮すべき側面

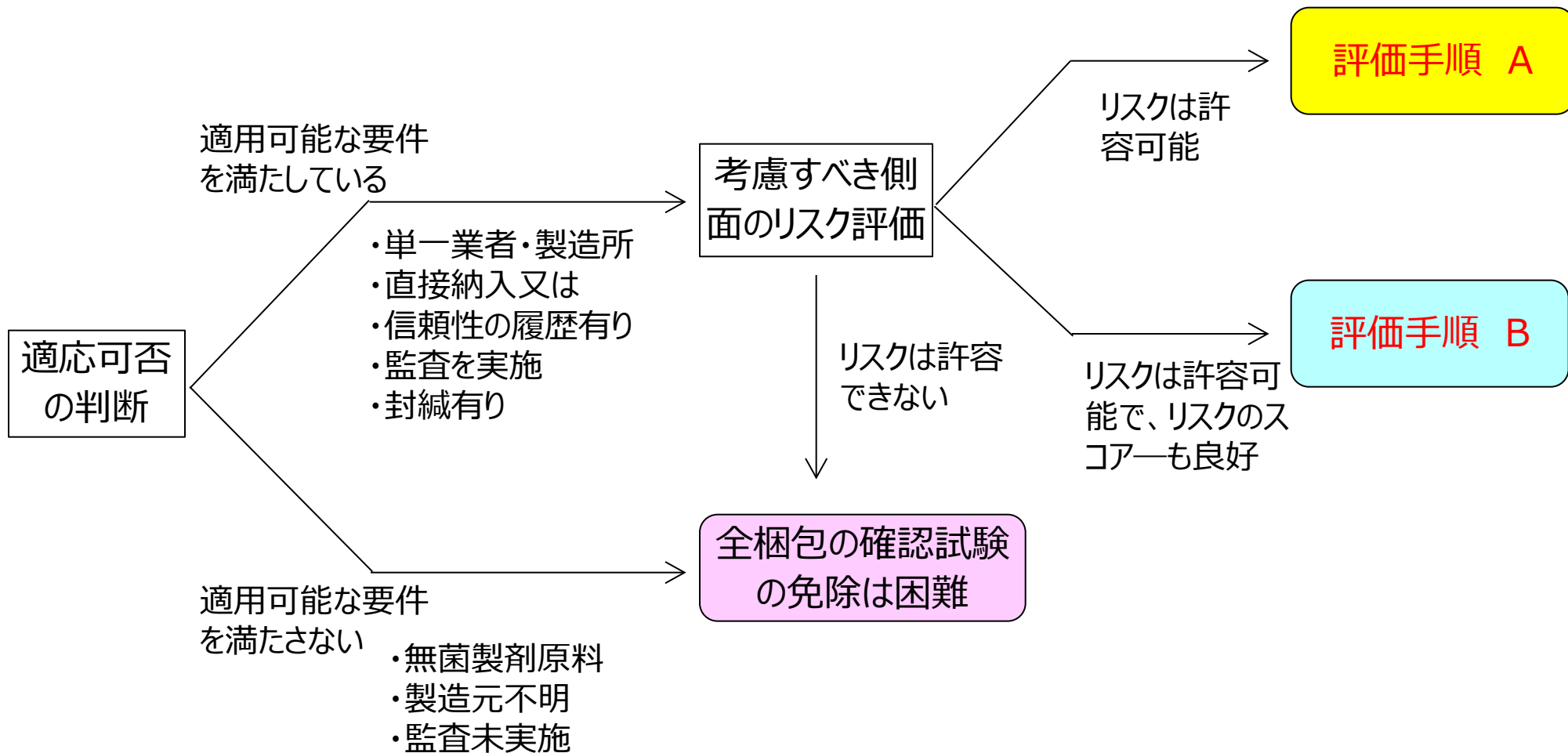
- ① 製造者及び供給者の業態及び状況、医薬品業界のGMP要件に対する理解
- ② 出発原料の製造者の品質保証システム
- ③ 出発原料を製造し、管理している製造条件
- ④ 出発原料の性質及びそれらを使用する医薬品の性質



- これらを把握する方法は、監査が主たる方法になるが、必要な情報が得られない場合もある。
- 原薬はGMP適用だが、添加剤は医薬品添加剤GMP自主基準やISOを適用しているようである。
- ラベルの貼り間違いや内容物の混同のリスクについて評価する事が必要。

## 4. 検討事項 ②全数確認試験の免除要件（4）

### 全数確認試験の免除要件の適用判断の一例



## 4. 検討事項 ②全数確認試験の免除要件（5）

◆ 容器のある部分のみのサンプル採取は、1つも不適正にラベル表示されていないことが保証できるバリデーション済みの手順が確立されている場合には許される。

⇒ 全数確認試験適用の免除を適応させる手順とバリデーションの一例

事前の アセス メントを 実施	手順の内容と 程度	バリデーション済みの手順の確立の流れ			
		初期のバリデーション 対象ロット数	判定	通常の受け入 れ試験	定期的な再バリデーション
⇒	手順 A <sup>注1</sup>	連続3ロット（業者 ロット）の全梱包確 認試験	適合	統計的に決定 した数量の確認 試験	1回/年の頻度で全梱包 の確認試験で再検証する。
⇒	手順 B	1ロット <sup>注2</sup> の全梱包 確認試験		統計的に決定 した数量の確認 試験	原料メーカーの製造手順の 変更などラベル表示の間違 いに影響するような変更が あった場合に実施する。
	検証事項	ラベル表示と内容物の一致を確認する。			

注1：GMP事例集（2013年度版）「[問] GMP 11-7（試験検査の一部省略等）」を参照

注2：対象ロット数はリスクに応じて決定して頂きたい。

## 4. 検討事項 ③検体数決定の統計的手法（1）

検討の目的：バッチを代表するサンプルを採取するための種々の統計的な手法を整理する

全梱包確認試験の免除要件を適応した場合には、バッチを代表するサンプル数の検討が必要になる。

➡ バッチを代表するサンプル数は、統計的手法により決定する事が求められている。  
統計的な手法により決定された検体数について考えてみる。

### 検体数決定に関する要件（第4項より抜粋）

- ① 出発原料バッチの品質は、代表的なサンプルを採取し試験することにより評価できる。
- ② 確認試験用に採取されたサンプルはこの目的に使用できる。
- ③ 代表的なサンプルを準備するため採取するサンプル数は統計的に決定し、サンプリング計画に記すこと。
- ④ 複合サンプルを形成するための個々のサンプル数もまた、原料の性質、供給者の知識及び複合サンプルの均質性を考慮して規定すること。

出典：PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について（事務連絡，平成24年2月1日）

# 4. 検討事項 ③ 検体数決定の統計的手法 (2)

## サンプル数の計算方法の違いと母集団に対する採取検体の割合

統計的な決定方法 入荷梱包数	N=1	$\sqrt{N+1}$ (切り上げ)	WHOガイドライン <sup>注</sup>			AQL (JIS Z9015 通常検査水準II)
			n plan	p plan	r plan	
10梱包	1	5	4	2	5	3
検体数が全体に占める割合	10%	50%	40%	20%	50%	30%
100梱包	1	11	11	4	15	20
検体数が全体に占める割合	1%	11%	11%	4%	15%	20%

注 : WHO Technical Report Series, No. 929, 2005 Annex4 WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials

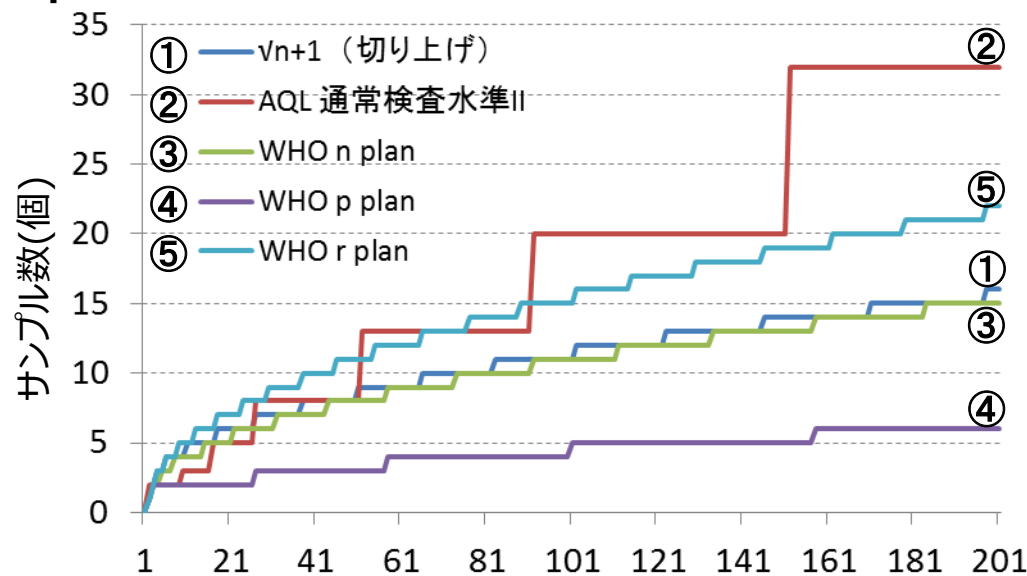


図 1 採取対象母集団対サンプル数 (個)

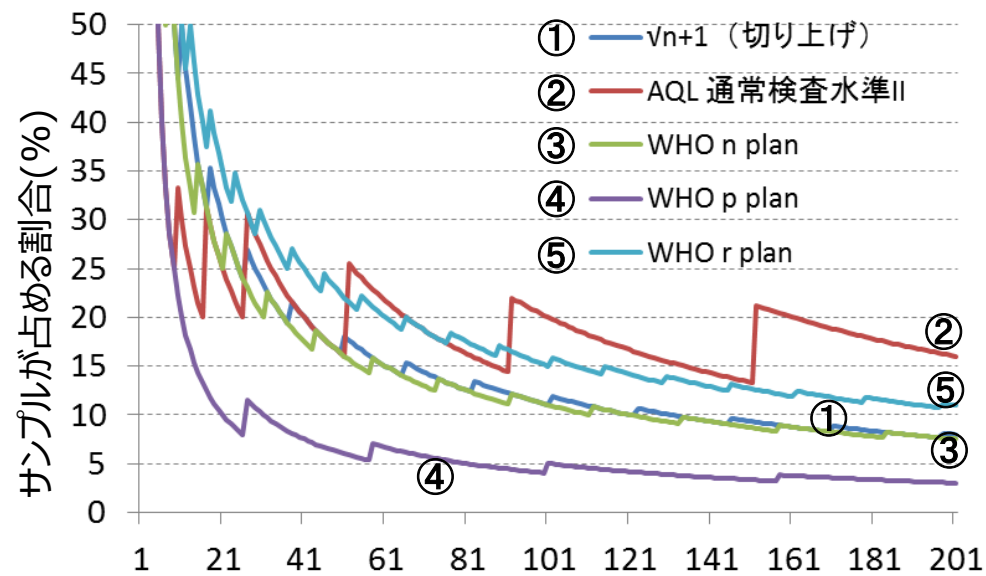


図 2 採取対象母集団対サンプルの割合 (個)

# 5. 採取梱包数と確認試験法の組み合わせ

確認試験法 採取梱包数	検体採取と局方試験 (IRや理化学試験)	検体採取を実施せずに (梱包未開封) 確認試験を実施する	
		ラマン分光装置を用いた 確認試験 (梱包の材質と検体の物性で 適応が制限される)	空間オフセットラマン分光 装置を用いた確認試験 (梱包の材質と検体の物性で適 応が制限される)
全数	パターン1： ・確実な全数保証 ・開封のデメリット ・工数のデメリット	パターン2： ・確実な全数保証 ・開封のデメリット解消 ・工数のデメリット解消	パターン3： ・確実な全数保証 ・開封のデメリット解消 ・工数のデメリット解消
統計的に 決定した数	パターン4： ・バッチ代表での保証 ・開封のデメリット ・工数のデメリット	パターン5： ・バッチ代表での保証 ・開封のデメリット解消 ・工数のデメリット解消	パターン6： ・バッチ代表での保証 ・開封のデメリット解消 ・工数のデメリット解消

確実な全数保証と工数のデメリットは、必ずトレードオフの関係にある。  
採取梱包数を統計的に決定した数に削減するためには、許容できるリスクの評価が重要。

### まとめ：

- Annex 8は、医薬品の有効性と安全性を保証する上で最も重要な要件の一つである。
  - 検体採取を伴った全梱包の確認試験は、異物混入や汚染リスクへの対応が必要である。
  - ラマン分光装置や空間オフセットラマン分光装置は、梱包の開封によるリスクを回避できる。
  - 包材の種類や原料の物性により、ラマン分光法等の代替試験法が適応できないものがある。
  - 全梱包の確認試験の免除規定は、原料メーカーでの混同リスクを十分評価する必要がある。
- 
- Annex 8の適応には、リスク評価に基づき、各社にて最適な方法を見出して頂きたい。
  - 今回、一例として紹介した通り、試験法と検体数でいくつかの組み合わせがある。
  - 原料及び包材のサンプリングに関するBest Practiceの確立には、医薬品の安全性と有効性を患者様に保証する事を念頭に置いて頂きたい。