

= PDA フォーラムの内容 =

インターネットあれこれ：何故、3 バッチ

PDA のオンラインディスカッショングループでは、世界中から 1300 人以上の人たちが参加して意見を交わし、技術の専門家が製薬企業で直面する複雑な問題を解決しようとしている。このグループには、PDA の会員でも非会員でもアクセスできる。ディスカッションには、イーメール又はウニップサイト経由で参加できる。サインアップについては、ウェブサイトの [www.pda.org](http://www.pda.org) で PDA のホームページを参照されたい。参加に際しては、氏名とメッセージの送り先のイーメールアドレスを通知するのを忘れないように。

これまでに PDA フォーラムで交わされた論議のうち、一部を以下に紹介する。今月の話題は、バリデーションでは何故 3 バッチを連続実施しなければならないかに関する内容である。ただし、ここでの意見は PDA が正当であると必ずしも保証していない。

#### 質問 1

医薬品の製造では、殆ど何もかもバリデーションを行います。バリデーションのタイプに関係なく、連続 3 バッチを対象としています。バリデーションでは何故 3 バッチが必要なのでしょう？これまで私たちは、3 バッチが不要と思われるバリデーションについて議論してきました。錠剤を包装するときのプリスタ包装機を例に取ってみましょう。この機械についてバリデーションを行うときには、ラインの稼働速度とシール時の温度が製品品質に及ぼす影響に注目します。速度や温度は容易に変更させやすいので、条件を変えたときには十分な量のサンプルを採取しますが、すべて一つのバッチからです。何故、3 バッチも行わねばならないのでしょうか。

錠剤バルクを保管するときは、どうするのでしょうか。3 バッチを別々に保管することが必要なのでしょうか。”一つのバッチでも、保管条件を幾つかに変えて保管するのは、どうでしょうか？保管機能を調べるときに、スイッチなどの制御機能を 3 回オンオフして稼働性能適格性を確認しているのを見たことがあります。3 バッチは、やりすぎで、不要なことがあるように思えます。

バリデーションプログラムで、この不思議な 3 バッチを省略している企業はありますか？されているとすれば、その根拠は何ですか？

回答 1 - 1:

直線を引くときに、2 つの点を使うよりも 3 つの点を使うと、データが直線上にあることが保証でき、テストの妥当性を確かめることができます。

回答 1 - 2:

物事を決めるには、一回やっただけで決めるのではなく、経緯が大事なのです。

立て続けに物事を行えば、だれでもうまくできます。FDA は、このことを認めています。私もそうです。更に進んで考えると、設備を組み付けるところから全部を行って、週末や

休日を含む期間などで、日を変えてバッチを造ってみることが必要になります。こうすることが必要なのではないのでしょうか。

回答 1 - 3 :

バリデーションで複数のバッチを対象とするのは、バッチ間での変動がバリデートする項目にたいしてどのように影響するかを把握するためです。許容範囲の経費で変動度を把握するには、3 バッチ程度が最適なのです。

回答 1 - 4 :

無条件で手順のとおり完全にバリデーションを行い、どの段階でも何らの逸脱を認める可能性が低いとすれば、連続した 3 バッチでバリデーションの結果が保証できるでしょう。もし、1 バッチでも問題があれば、どこを調べればうまく行かなかった原因が判るはず。というのは、2 バッチが失敗する確率とは別だからです。1 バッチでバリデーションをするのであれば、それで満足してよいといえるのでしょうか。2 バッチでバリデーションした結果が違っていたときには、どこを調べればよいか判るのでしょうか。

3 バッチは必要最小限のバッチ数です。もちろん、手順や計器、秤、バルブなどがいい加減であれば、標準の性能を示す正しいバッチがどれかを定めるには、ずいぶん時間がかかるでしょう。3 バッチというのは、1 つのバッチがうまく行かなかったときに原因を調べるタスクを最小限とするのに必要なバッチ数です。どのバッチもうまく行けば、原因調査が不要なのは当然です。

回答 1 - 5 :

3 バッチでバリデーションするのは、それが行えるし、FDA も認めているからです。1980 年代初期、米国製薬協が FDA のガイドラインにたいしてコメントを発表したとき、3 バッチでバリデーションを行う FDA の要件に異議を唱えた企業が数社ありました。たしか、それらの企業では 2 バッチでバリデーションをしていたと思いますが、FDA が別の表現を取るように製薬協へ要求していました。

製薬協は統計的に意味のあるバッチ数について議論すべきだと、だれかが、どこかで話していました。数学の話をしなくても、3 という数字は統計的に意味がある数字より小さいことがわかるので、私たちは FDA の不思議な数である 3 バッチでバリデーションを行うようにしました。3 バッチは、我々がバリデーションで行っているバッチ数であるほかに意味はなく、FDA と業界との妥当な妥協の産物に過ぎません。

回答 1 - 6 :

IQ や OQ では、3 回繰り返して何かをしなければならぬという要件はありません。3 回の反復が要件になっているのは、滅菌、製品やプロセスの適格性確認、洗浄など PQ の場合だけです。スイッチを入れたときにモーターが回るかどうかを調べる際には、3 回繰り返す必要はありません。

回答 1 - 7 :

正しい結果を得るために 10 バッチ以上も無駄に行っている企業が多いです。3 バッチが

連続してうまくできるのが狙っていることですが、作業者がリハーサルしたことを忘れし  
まえば、統計的には役に立たず、結局はプロセスが管理状態になると思われま

回答 1 - 8 :

FDA (CDRH) は、かつてこの質問に文書で回答したことがあります。1993 年 11 月 23  
日に発行された医療用具の cGMP 改訂案では、医療用具の製造業者は、実生産開始当初の  
3 バッチ又はロットから代表サンプルを選定し、設計仕様が正しく製品に造り込まれている  
ことを実証するために、実際の使用条件又は実際の状況を模した条件でそのサンプルをテ  
ストすることが要件となっています。これにたいして業界からはマジック 3 のバッチ数を  
要件とする理由が不適切であるとのコメントが多く寄せられました。

次いで 1995 年 7 月に FDA は、cGMP の最終規則草案から実生産開始当初の 3 バッチ又  
はロットで試験する要件を削除しました。当局の説明は、プロセスバリデーションで実生  
産規模の 3 バッチを対象として試験するのは基準として許容できるが、全てのプロセスに  
ついてバッチ又はロット数を定める必要はないとのことでした。3 という数字は現在、標準  
として受け止められている数字です。その理由は、1 回目は幸運にもうまくでき、2 回目は  
まぐれであり、3 回目は流れだからです。

私は、自分の説明がお笑いだと思っておりますが、FDA のなかにはそのように受け止めて  
いない人がいるようです。というのも、1996 年 10 月 7 日に公布された最終規則の前文に、  
3 バッチの要件がまたしてもでていたからです。

回答 1 - 9 :

3 バッチである理由は、1 = たまたまの出来事、2 = 偶然の一致、3 = 科学的な理由による  
一致だからです。

あるいは、アイルランドの友達がよく言っていることですが、気を付けて、用心して、  
気を付けてというのが理由かも知れません。

回答 1 - 10 :

バリデーションがまだ新しい概念であったころ、元 FDA の Bud Loftus 氏といっしょに  
一連のセミナーを開催し、バリデーションとは何かとか、私たちの考え方やどのように進  
めるのかを説明していました。Bud 氏は法規面を担当し、私は技術面を担当しました。セ  
ミナーで Bud 氏は、いつもマジック 3 の話をしていました。彼によれば、この数字は FDA  
の Paul Shato という名前の技術者が考え出したものだそうです。この人の説明では、直線  
を引くときには点が 2 つでもひけるけれども、3 点を使う方法は、本当に直線であることが  
実証できる極めて役に立つ方法であるとのことでした。

明らかに、Bud 氏や当時彼の上司だった Ted Byers 氏その他の人達は、この考え方を意  
味あるものと考えていたし、その当時にはバリデーションを行うときには 3 バッチ以上を  
対象とするように指導していました。Bud 氏は、FDA のこの考え方を踏襲していましたが、  
高価な原料を使ったり製造頻度が低い場合などでは、3 バッチが必ずしも必要でない  
と FDA が認識していると言っていました。さらに Bud 氏は、特定した状況で 3 より少ないバ

ッチ数を選定したことが科学的に正しい論理に基づくものであり、意味があるときには、その理由と根拠を文書に記載し 1 バッチ又は 2 バッチでバリデーションを進めるのがよいとのことでした。この考え方を私は今日でも適用しています。

## 質問 2

3 バッチの意味について質問する前には、3 という数字が正当なものだと思っていませんでした。色々な回答を頂きましたが、私が知りたいことにはまだ応えていただけていないようです。もう一度、私の質問を繰り返させてもらいます。

私は意識して 3 バッチという用語を使いました。3 runs とか 3 trials など、いろいろな例があるようですが、これらには 3 batches というのは含まれていないはずです。次に 2 つの例を挙げました。この例では 3 バッチは不要と私は考えています。しかし回答の中には、プロセスバリデーションなど、3 batches をどうしてもしなければならないという分野に焦点を当てて議論している人が居られるように思います。もう一度、この問題を具体的に取り上げさせて下さい。

### 包装のバリデーション

例：錠剤を包装するラインの速度やとヒートシールの温度の影響を調べるとします。そのときには、ラインの速度とヒートシールの温度を目盛り 1 に合わせ、ラインを稼働させ、シーラーの前後でサンプリングし、含量測定などの試験をします。これには 10 分ほどかかります。次に、目盛りを変えて同じように換作します。日盛りを変えてシーラーの前後で取ったサンプルでの結果を比較し、速度や温度が製品に悪影響を及ぼしていないかどうかを調べます。このとき、何故複数のバッチでテストしなければならないのでしょうか。どうしてもやりたければ私なら、同一バッチで目盛りのセッティングを 3 回繰り返すでしょう。

### バルク保管

例：錠剤バルクを保管しているときの保管条件の影響を調べるとします。1 バッチから錠剤が入ったドラム 3 缶を取り出し、実際の保管条件として代表的な温度と期間の範囲内で水準を変えて保管します。サンプリングは、保管開始前と期限内の幾つかの時点で行い、製品品質に保管条件が悪影響を及ぼしているかどうかを調べます。

これを複数バッチでしなければならないのはどうしてですか。特性が違うバッチからサンプリングできるとか、規格上下限のバッチでサンプルが取れるとかの答えが返ってくるように予想します。答えを頂く前から、これらの意見には反対します。もし、錠剤をバリデートしてある工程で製造したのであれば、バッチ間で差があってはならないはずであり、バッチ数を増やしてサンプルを取る理由がないからです。そうでなければ、その錠剤を製造した工程がバリデートできていないことになります。

複数のバッチを対象として、このような試験を何故、しなければならないかを教えてください。バリデーションプログラムに、このような根拠を記載されている人が、いらっ

しゃいますか。

#### 回答 2 - 1

言われているのは、プロセスの範囲とプロセスバリデーションとの関係です。プロセスの範囲を定めるのは研究から製造へ技術移管するまでに研究開発の一環として行うもので、製品開発報告書に記載されているはずで、開発したプロセスで満足できるレベルや工程能力ならびに関連する設備等の制御システムによって、範囲を定めるための繰り返し回数が決まります。例えば、糖衣工程でいろいろな大きさの錠剤を対象にして検討した結果があるとしましょう。このときには包装工程での検証を行うために、バッチを変えてもラインに問題がないのを調べるのが普通でしょう。

バルクの状態では保管するときには条件を変えて保管する根拠はありません。空調その他の環境管理システムの稼働条件は、標準とする保管条件で決まってくる。標準条件での安定性に問題がない限り、OK です。倉庫や工程環境の極限状態で保管する実験を、例えば 3 バッチを対象とするなど、繰り返して行う必要はありません。ときたま保管条件が逸脱しても、安定性試験の結果から問題ないと言うことができるはずで、

プロセスバリデーションを行うときのバッチには、パラメータを変えて製造したバッチが含まれていないはずで、プロセスバリデーションでは、重要と考えられ新薬承認申請資料に記載してある、あるいは記載する予定の値にパラメータを設定して、3 バッチを製造するはずで、もし、この 3 バッチに問題がなければ、つまりバリデーションの合格基準を満たしているのであれば、そのプロセスはバリデートされたこととなります。

#### 回答 2 - 2

包装やバルクの保管では、1 つのバッチで 3 バッチと同じ正確さで実験できるというあなたの論理と理由付けに賛成です。ただし、殆どの FDA の人達や業界の多くは、1 つのバッチと 3 バッチとで結果が違っていると考えているように思います。プロセスが本当にバリデートされていれば、1 バッチだけで他のバッチの状態を予測できるはずで、これを実証するのがバリデーションのポイントではないでしょうか。試験しても判らないような差があっても結果に影響がでてくるようなバッチなどを考えてみると、バッチ間に差がないと絶対的な自信を持つ人はいるでしょうか。力量なのかも知れませんが、3 バッチのそれぞれで 1 回行うのは 1 つのバッチで 3 回繰り返すのに比べて、経費的にあまり差はありませんが、3 バッチを使えばシステムについての信頼性は大きくなります。

以前のことで、製造工程を僅かに変更して調べたとき、どのバッチも同じであると認めた経験があります。プロセスをバリデートしてあり、全ての結果が規格を満足していたのが容認した根拠です。結果が同じでなかったら、製品品質の真の変動が少しでも判るようにサンプルを多く取って試験し、信頼度を高めるようにするはずで、

#### 回答 2 - 3

何故、3 バッチ？バッチ数 1 はイエス・ノウの世界。統計的には無意味。グラフでは 1 点。矛盾の有無は不明。

バッチ数 2 はグラフで 2 点。直線が引けるようになる。

バッチ数 3 はグラフで 3 点。補正係数や一敦の程度の話ができるようになる。

バッチ数 4 は、うまくいっているときには中止。第 4 バッチのことは忘れよう。経費の無駄だし、失敗する危険性あり。

統計屋さんは統計的に有意のデータを取るには、30 例が必要とっています。回顧的バリデーションでは、この考えに沿って 30 バッチを対象にしていますが、予測的バリデーションでは 3 バッチだけで、考えには沿っていません。

以上