

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
－地方から見た工程内試験成績の出荷時試験への利用－

分担研究者 鈴木 英世 富山県薬事研究所

研究要旨 富山県の中小製薬企業に対しアンケート調査を行い、医薬品の品質保証基準及び品質判定システムについて検討した。ほとんどの企業で工程内試験成績の出荷時試験への利用（以後、工程内試験利用と略）を考えていた。また工程内試験利用の判断は、地方庁への届け出や企業の自主判断を希望する意見が多かった。工程内試験利用について地方企業の特殊性といった問題点は少なく、ほとんどの製剤の中間製品（バルク）で利用が可能と考えられた。最後に工程内試験利用の具体的な運用分類を注意点も含めて検討した。

A. 研究目的

本研究事業では、中小製薬企業の多い地域の問題を中心に調査して検討した。富山県の医薬品生産額は2,573億円であり、その内訳は、『医療用』74.1%、『一般用』13.2%、『配置用など』11.7%である（平成9年度）。また生産金額から見た剤型別構成比は、1位『錠剤』、2位『散剤・顆粒剤』、3位『カプセル剤』、4位『注射剤』、5位『内用液剤』、6位『パップ剤』であり、3位までの内用固形製剤で64%を占めている。また伝統薬の丸剤生産も各所で行われている。このような背景の下で工程内試験の実施項目や実施方法などについてのアンケート調査を行った。主にこの回答結果を利用して県内製薬企業が工程内試験成績の出荷時試験への利用について、どのように感じているかを考察し、実施する際の運用分類を検討する。

B. 研究方法

県内で行われたGMP講演会に参加した45社の技術者（原薬及び医薬品添加物製造会社からも参加）に対して、現在ICH（医薬品承認審査ハーモニゼーション国際会議）で検討されている規格及び試験方法

ガイドライン(Q6A)にある、定期的/スキップ試験、工程内試験、パラメトリックリリースなどの説明を行ってから医薬品製造管理者宛のアンケートへの協力をお願いした。回収数は21であった（回収率47%）。

C. 研究結果

[各数字は回答数]

- Q1. 工程内試験利用は必要ですか？
(必要→19)；(不必要→0)
- Q2. 工程内試験利用などの本ガイドライン実施はどの判断で行うのが適当か？
- a. 厚生省の承認（又は許可） →1
 - b. 地方庁の承認（又は許可） →3
 - c. 地方庁への届け出 →10
 - d. 企業の自主判断 →10
- Q3. 工程内試験利用などの本ガイドライン実施の承認（又は許可、又は届け出）を得るために当局に提出する資料の必要内容はどのように考えますか？
- a. 試験実績データ
(必要→16)；(不必要→3)
 - b. 工程試験データ
(必要→15)；(不必要→4)

c.正当性の考察

(必要→18) ; (不必要→3)

e.製造方法の詳細

(必要→3) ; (不必要→12)

Q4. 貴社の各種製剤の(結果を記録として残す)工程内試験利用についてお尋ねします。

本質問について、自社製品の出荷時試験で実際行っていて利用可能と回答した試験項目を、以下製剤毎に整理した。() 中は回答数

【粉末製剤】

◎散剤

小分・包装工程——重量偏差試験(2)

◎顆粒剤

粉碎・混合工程——確認試験(1)

中間製品——崩壊試験(3)、含量(3)、粒度分布(1)、性状(1)

小分・包装工程——重量偏差試験(3)、確認試験(1)、含量(1)

【固形製剤】

◎丸剤

中間製品(製丸工程後)——乾燥減量(1)、確認試験(1)、含量(1)、性状(1)

小分・包装工程——重量偏差試験(1)、丸数(1)

◎錠剤(素錠)

中間製品(打錠工程後)——含量(3)、重量偏差試験(3)、崩壊試験(2)、性状(1)

◎錠剤(コーティング錠)

打錠工程——重量偏差(3)、崩壊試験(3)、性状(2)

中間製品(コーティング工程後)——重量偏差試験(3)、崩壊試験(2)、性状(2)、溶出試験(2)、確認試験(1)、残留溶媒試験(1)

小分・包装工程 -- 錠数(1)、性状(1)、外観(1)

◎カプセル剤

中間製品(充填工程後) -- 重量偏差試験(3)、含量(3)、崩壊試験(3)、確認試験(2)、溶出試験(1)、性状(1)

【液剤】

◎溶液注射剤

充填・溶閉工程——実容量偏差(1)

◎内用液剤

充填工程——実容量偏差(1)

◎点眼剤

充填工程——含量(1)、不溶性異物試験(1)、pH(1)、浸透圧(1)

D.考察

調査の結果、工程内試験利用について回答企業のすべてがその必要性を認めていた。工程内試験利用の判断として、地方庁への届け出や企業自主判断とする意見が多かった。また届け出の資料として、正当性の考察、試験実績データ、工程試験データを上げた企業が多かった。これらは、『医薬品試験検査の効率的運用』(日本製薬工業協会 GMP 委員会発行、平成5年)の調査結果とほぼ同じであり、中小企業の多い富山県だからといった問題は少なかった。

工程内試験利用の項目選択は企業任せにはできないので、あらかじめ一定の基準を設定しておくべきであり、届け出とする場合でも、当局から受理の返事をするか、又は受理したと認める一定期間を設定しておくべきである。更にいうならば、許可又は届け出、どちらの形式を採用にしても、事故時の責任の所在を相互に了解していることが大切だ。

アンケート回答では中間製品の段階で工程内試験利用を主に考えている。この利用は実際問題既に行われており、これは『医薬品 GMP 解説(1987年度版)』にある文面*を根拠としている。なお回答意見の中には、最近出された13局第二追補の第4項にも工程内試験により出荷時試験の省略できることは明らかであるが、これには更に定期検査/スキップテストや代替試験なども含まれている内容なのか、分かりにくいのもっと明確な表現に改められないかというものもあった。

*「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たるパ

ルクを検体として差し支えない」

上記の医薬品(GMP解説や13局第二追補第4項からは、工程内試験利用について原薬か製剤かの区別はない。しかし原薬は基原、製造方法、製剤メーカーとの委受託関係などが複雑と思われるので、当面、製造方法が定型化している製剤から実施を始めたらどうだろう。

試験項目には、許認可に係わるものと各企業の自主規格のものがある。後者に当たる錠剤の硬度、厚み、摩損度、ピンホールなどの試験は、企業の判断に任せることであり、ここで問題にするのは製造承認許可の試験項目に限られる。

E. 結論

1) 今後、工程内試験を出荷時試験として利用する場合、各医薬品製造所の製造管理者と品質管理者の責任分担を明確にさせる必要がある。製造の片手間でされた試験結果や品質管理試験の条件に合致しない環境でされた試験結果を認めることは、GMPの精神に反する。各種の工程内試験は、サンプリングを含めて品質管理部門の責任で行うべきである。

2) 素錠の打錠工程で機械化によって重量偏差試験などが全品並列処理される場合は出荷時試験の代用項目とすることが考えられる。しかし一般に時系列的にされる工程内試験は、製造条件を調べる目的にはなるが、そのロット全体の各種試験結果を代表しているとはいえない。工程内試験利用の対象は、工程終了後に全体が均一になっているもの、通常は中間製品以後の項目ならば問題が少ないと思われた。

3) 本アンケート結果及び日本製薬工業協会GMP委員会発行の『医薬品試験検査の効率的運用』(平成5年)などを参考に以下のような工程内試験成績の出荷時試験に利用する運用分類を考えてみた。

◎中間製品以後の試験利用が認められる項目――

- ・重量測定をする試験(含量、乾燥減

量、重量偏差試験、残留溶媒試験など)

- ・水分含量が結果に影響する試験(溶出試験、崩壊試験、粒度分布など)
- ・粉末製剤及び固形製剤における物性試験(におい、味、pHなど)

ただし、中間製品(バルク)を長期放置して最終製品を仕上げる場合には、認可項目としない。

◎混合工程後の試験利用が認められる項目――

- ・確認試験、

◎コーティング前の核錠に試験利用が認められる項目――

- ・含量均一性試験

◎充填工程前の試験利用が認められる項目――

- ・液剤における物性試験(におい、味、pH、浸透圧、不溶性の異物確認など)

その後行われる加熱滅菌工程で成分が変化しないことをあらかじめ確かめておく必要がある。

◎小分・包装工程後の試験利用が認められる項目――

- ・実重量(粉末製剤)、実数量(固形製剤)、実容量(液剤)の測定試験
- ・その他のほとんどの試験

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得情報

なし

最後に、地方庁に勤める者として、工程内試験利用は、アンケート製薬企業の回答のように全面賛成とはいえない。届け出等の受付及び判断事務は業務量の加重につながるの、実施の際は財政的な手当も考慮していただきたい。

本研究に当たり、当研究所の医薬品試験課の津野敏紀課長及び横田洋一主任研究員と多くの討論を行い、大変参考になったことを付記します。