

ロファイルが存在しないケースが多いという、新薬にはない事情があり、また、Q3Aの不純物プロファイルは規格試験方法に反映されるが、原薬 GMP (Q7A)でのそれはプロセスバリデーションや製造管理への適用であることから、既存薬の不純物プロファイルの確立及び適用には検討すべき課題が多くある。

これらの検討課題の主要なものには次のものがあると考えられる。

- (1) 基準となるべき不純物プロファイルはどのバッチ (ロット) のプロファイルとするか。
- (2) 新規に不純物プロファイルを作成する場合のロット数はどの位とするか。
- (3) 不純物プロファイルの分析法として、どの程度の分析レベルを必要とするか。
- (4) 不純物プロファイルの分析精度及び感度はどの程度のレベルを要求すべきか。
- (5) 不純物プロファイルの同等性の判断基準をどこにおくか。

(1)及び(2)に関しては、不純物プロファイルと比較するバイオバッチのプロファイルを何にするか、すなわちどのロットと不純物プロファイルと比較するかという問題であり、不純物プロファイル検討時のロット数をどの様に考えるかという問題である。

(3)及び(4)に関しては、製造管理としての不純物プロファイルの質的要求レベルをどこにおくか、すなわち定量的評価レベルか定性的評価レベルかによって選択すべき分析法、分析精度、分析感度が異なってくる可能性がある。そのため、まずこの点の検討を行う必要があると考えられる。実際には HPLC 法や TLC 法が一般的な分析手法であるが、これらの方法をどのように使い分けることができるのか、あるいはできないのか、更には他の手法を導入すべきであるのか、等についての検討が必要となる。

(5)に関しては、プロファイルの比較において比較すべきプロファイルと「同等」、もしくは「変化なし」と判断する基準をどのように決めることができるかという問題であり、ピークの有無の比較のような定性的判断基準でよいのか、あ

る程度の許容範囲内での定量的判断基準とすべきか、定量的判断基準にする場合はその許容範囲はどの程度が妥当か、等の検討が必要になる。

その他に、既存薬の不純物プロファイルを新たに確立する場合には1～3名のマンパワーと1～3年の期間を要することがケーススタディーで示された。このことは原薬 GMP の実際の運用に際しては何らかの配慮を要することになるかもしれないと考えられる。

D. 考 察

現在、ICH において原薬の GMP 規準が検討されており、この原薬 GMP 規準においては、製造工程管理や品質管理への不純物プロファイルの適用の重要性が述べられている。このことは三極の専門家間では共通認識となっており、不純物プロファイルによる品質面からの製造管理は新薬にも既存薬にも適用されるべきものとしての認識も三極専門家間で一致している。しかし、既存原薬の製造管理等への不純物プロファイルの適用という概念がほとんど浸透していない現状においては当該原薬の不純物プロファイルの確立や運用において多くの課題があることも事実である。ICH で検討中の原薬 GMP が Step 5 に達した時点では当然これらに対応しなければならない。そのために、不純物プロファイルの確立や運用に関する問題点を早急に明らかにし、その対応をはかる必要があった。本年度の研究で、原薬の不純物プロファイルに基づく製造管理、品質管理の重要性・必要性を明確にするとともに、ICH:Q7A の議論及び原薬における不純物プロファイルに関するアンケート調査の結果を踏まえて、既存薬における不純物プロファイルの確立と運用に関する問題点、検討すべき課題を整理することができた。すなわち、①どのようなバッチ (ロット) のプロファイルを基準となるべき不純物プロファイルにするべきか、②新規に不純物プロファイルを作成する場合に必要なロット数はどの位か、③不純物プロファイルの分析法にはどの程度の分析レベルを必要とするか、④不純物プロファイルの分析精度及び感度はどの程度のレベルを必要とするか、⑤不純物プロファイルの

同等性の判断基準をどこにおくか、等が今後具体的に検討していかなければならない検討課題と考えられた。

これらの検討課題のうちの幾つかについては、企業サイドからの意見が今回のアンケート調査の際にも寄せられている。これらの意見の全てが妥当なものであるとは言い難いが、参考にすべきものも少なくなかった。次年度はこれらの意見も参考にしながら上記の検討課題について、より具体的に検討する計画である。

E. 結 論

不純物プロファイルの原薬 GMP における意義を明確にした。

不純物プロファイルの適用範囲及び適用頻度に対する一つの見解を示した。

既存薬における不純物プロファイルの確立と運用に関して検討すべき課題を次のように整理した。

- ①基準となるべき不純物プロファイルにはどのようなバッチ（ロット）のプロファイルを用いるべきか。
- ②新規に不純物プロファイルを作成する場合に必要なロット数はどの位か。
- ③不純物プロファイルの分析法にはどの程度の分析レベルを必要とするか。
- ④不純物プロファイルの分析精度及び感度はどの程度のレベルを必要とするか。
- ⑤不純物プロファイルの同等性の判断基準をどこにおくか。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 谷本 剛、齋藤博幸、前川京子、北島文、岩田美保、他9名：国立医薬品食品衛生研究所組織培養ウロキナーゼ標準品新規設定のための品質評価。医薬品研究，1999，30，289-294.

2. H. Saito, A. Kawagishi, M. Tanaka, T. Tanimoto, S. Okada, H. Komatsu, T. Handa: Coalescence of Lipid Emulsions in Floating and Freez-Thawing Processes: Examination of the Coalescence Transition State Theory. *J. Colloid Interface Sci.*, 1998, **365**, 285-292.

3. S. Yoshioka, Y. Aso, S. Kojima, T. Tanimoto: Effect of Polymer Excipients on the Enzyme Activity of Lyophilized Bilirubin Oxidase and β -Galactosidase Formulations. *Chem. Pharm. Bull.*, 2000, **48**(2), 283-285.

2. 学会発表

1. 谷本 剛、前川京子、岡田 敏史、久保江理、赤木好男：OLETF ラット水晶体の糖白内障発症における生化学的・形態学的変化。日本薬学会第119年会，1999，3.

2. K. Maekawa, T. Tanimoto, S. Okada, T. Suzuki, T. Suzuki, C. Yabe-Nishimura: Effect of Hyperglycemic and Hyperosmotic Conditions on Aldose Reductase mRNA Expression in Cultured Rat Schwann Cells. US-Japan Aldose Reductase Workshop, Jan. 2000 (Kona, Hawaii)

表1 既存薬の不純物プロファイルに関するアンケート調査結果

質 問	回答数 (%)
1. 既存品の不純物プロファイルに関してどの様に対処すべきか。	
☐ 1. 現在の分析技術による不純物ガイドラインに基づいた見直しが必要である。	1 (4%)
☐ 2. 長期間臨床の場で使用され毒性にも問題はないと考えられるため特に改めて見直す必要はないと考える。	19 (68%)
☐ 3. 欧米の動向を確認した上で対処してもよい。	5 (18%)
☐ 4. その他	3 (11%)
(バイテク製品はQ6Bを参考に行っている	1)
(原料、製法、規模が変更されるときに実施	1)
(見直しは必要。しかし、完全な最新技術は必要ない。	1)
2. 仮に不純物プロファイルの検討を実施するとしたらどんな分析法を適用するか。	
☐ 1. 不純物の混在量が把握出来るHPLC法がベストであり、たとえ条件が複数になってもHPLC法を採用すべきである。	6 (21%)
☐ 2. 必ずしもHPLC法で全ての不純物が検出されない場合もあるため、分離パターンの全体が一目で分かるTLC法との併用が望ましい。	2 (7%)
☐ 3. ケースバイケースで考えHPLC法、TLC法及びその他の分析法の採用を考慮し、漏れのない不純物プロファイル試験法を確立すべきである。	20 (71%)
☐ 4. その他	0 (0%)
3. 既存品の不純物プロファイルに関しレギュレーション上はどの様に考えるか。	
☐ 1. 新規に確立した不純物プロファイルでレギュレーション上の一部変更申請を配慮すべきである。	2 (7%)
☐ 2. GMP対応であるためレギュレーション上の対応は考慮せず、社内規格として対処するので充分である。	25 (89%)
☐ 3. その他	1 (4%)
(GMPで現不純物プロファイルを確認。レギュレーションは欧米と合わせる	1)
4. 局方等の公定書収載品目の不純物プロファイル検討に関しどの様に考えるか。	
☐ 1. 収載品目の合成法も定かでないものもありメーカーでの検討はかなり困難であると予想されるため、公的試験機関での検討が妥当であると考え。	5 (18%)
☐ 2. 収載品目の合成法は各社でそれぞれ異なるため、各社独自の検討が必要である。	13 (46%)
☐ 3. 収載原薬の原案作成会社へ検討を一任するのが妥当であろうと考える。	7 (25%)
☐ 4. その他	3 (11%)
(品目ごとにケースバイケース	2)
(合成法が異なる場合、一つの規格にまとめるのは困難	1)

5. 仮に既存品（既承認品目、局方品等）の不純物プロファイル見直しを実施されとした場合、貴社の要求レベルについてお尋ねします。

5-1. 既承認品目の不純物について現在どの程度の試験項目を実施しているか。

- ☐ 1. 申請承認試験法のみを行っている。 15 (54%)
- ☐ 2. 別途不純物ガイドラインに準じた社内規格を設定し、それに従った試験を実施している。 1 (4%)
- ☐ 3. 不純物ガイドラインには準じていないが、申請承認試験法よりもより妥当な試験法及び規格値を設定し、それに準じて試験をしている。 10 (36%)
- ☐ 4. その他 2 (7%)
(バイテクガイドラインに従い、社内規格を設定 1)
(品目により個々に配慮している 1)
-

5-2. 不純物プロファイルの“同等性”についてどの様に考えて対処しているか（複数可）。

- ☐ 1. HPLC法のクロマトグラム上に新規の不純物ピークが検出されない（パターン比較）。 18 (37%)
- ☐ 2. 各不純物の混在量を規定し定性、定量を実施（定性、定量で判断）。 12 (25%)
- ☐ 3. 製造法変更等により不純物プロファイルが異なる時は、毒性試験についても検討すべきである。 15 (31%)
- ☐ 4. その他 3 (6%)
(測定したプロファイルの不純物の含量と種類。1.5%未満は新規と考えない。 1)
(特定不純物のモニター程度 1)
-

5-3. 貴社での対応レベルはどの程度ですか。

- ☐ 1. 全て新薬並に対応出来る。 2 (7%)
- ☐ 2. 現時点での不純物の調達は困難であり、クロマトパターンの比較程度の対応のみである。 22 (79%)
- ☐ 3. 申請承認の範囲以上のことは出来ない。 4 (7%)
- ☐ 4. その他 0 (14%)
-

6. その他に既存品の不純物プロファイルに関連したご意見がありましたら以下の余白または別紙にご記載をお願いいたします。

（回答）

- ① 開発品のバイオバッチに相当するバッチ（ロット）をどのように決定するかが問題である。例えば有効期限付近の保存品から適宜選択し、それらの不純物プロファイルを測定し、検出された不純物は全て毒性が明らかなもので問題ないものとして処理してはどうかと考える。
- ② 既存薬については使用実績から毒性上の問題はないと考えられることから、同等性が重要である。新薬開発段階の不純物管理とは目的が異なるという観点で、どう取り組むか考えるべきである。
- ③ 既存薬と新薬とで同等性を考える上で異なっているのは、既存薬の場合、安全性が担保されているという”バイオバッチ”を何にするか、すなわちプロファイルをどのプロファイルと比較するか、という問題である。むしろ試験の具体的なやり方よりも保

証したい安全性の根拠をどこに求めるかが重要と考える。例えば、過去10ロットのプロファイルの平均とか、工程変更後の最初の3ロットとか、比較の対照とするプロファイルの正確な定義を種々の場合に当てはめられるように確立しておくことが最も重要であると考え。その後は、物にもよるが、TLCパターンの比較でも十分なものも多いと思われる。新薬のようにグラジエントHPLCで隅から隅までモニターするのは過剰反応である。

- ④ 合成法の変更などを伴わない限り、承認規格及び試験方法で評価することで十分ではないかと考える。
 - ⑤ 現時点でQ3Aレベルを求めるのは行き過ぎである。原則的にはGMP上のロット管理で十分と考える。
 - ⑥ 局方、局外基医薬品では合成法が野放しのため、原案作成会社が不純物プロファイルを設定しても他社の原薬は不適となる。したがって、局方・局外基はミニマム規格とし、製造方法・不純物は承認の範疇にすべきである。
 - ⑦ 試験法の設定では、HPLCは万能ではなく、マスバランスも考慮すべきである。
 - ⑧ 不純物プロファイルはあくまで製造方法の恒常性を担保するためであり、不純物の種類・量を分析的に精査するのみでは片手落ちであり、製造方法を担保できるような承認許可制度とすべきである。
-

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

医薬品添加剤GMPの自主基準に関する研究

分担研究者 綱川 延孝 日本医薬品添加剤協会
GMP委員会委員長
木嶋 敬二 日本医薬品添加剤協会
事務局長

研究要旨 医薬品添加剤のGMPに対する国内外の要求に対応するため、医薬品添加剤GMPの自主基準を作成し、平成11年4月から自主基準の試行に入ったが、医薬品添加剤メーカーにはGMP未実施の企業も多く、初歩的な段階からの指導・支援が必要なため、これを達成するために、①ワークショップやグループ討議によってGMP実施における個々の問題点の収集 ②添加剤の品質上最も重要と思われる異物の発生状況の調査 ③添加剤GMP評価組織設置のため、IPEC-AmericasのAudit Guidelineの調査を行った。

分担研究者 綱川 延孝
日本医薬品添加剤協会
GMP委員会委員長

木嶋 敬二
日本医薬品添加剤協会
事務局長

協力研究者代表 早津 康治
日本医薬品添加剤協会
GMP委員会委員

A 研究目的

医薬品添加剤のGMPに対する国内外の要求に対応するため、医薬品添加剤GMPの自主基準を作成し、平成11年4月から自主基準の試行に入ったが、医薬品添加剤メーカーにはGMP未実施の企業

も多く、初歩的な段階からの指導・支援が必要なため、これを達成するために、

①ワークショップやグループ討議によってGMP実施における個々の問題点の収集

②添加剤の品質上最も重要と思われる異物の発生状況の調査

③添加剤GMP評価組織設置のため、IPEC-AmericasのAudit Guidelineの調査を行った。

B 研究方法

①については、平成10年度に実施した自主基準実施に対するアンケート調査の結果から、説明会、相談・指導会の開催及び事例集の発行が望まれていることから、少数のグループ討議による、各社の問題点を収集し、可能な限り回答する。

②GMPのハードの自主基準は、添加剤それぞれの製造工程に応じて、また、経済性とのバランスの上において構築されるべきであるが、その主要な狙いは「異物（異品

種、微生物汚染等も考慮)の発生及び混入の最小化にある」とも言える。添加剤メーカーの異物管理の実態を把握する中からGMPハード構築に向けての方策を探る目的で行う。そのため異物の発生状況に関するアンケート調査を行う

④については、目標とするGMP評価組織設置への第一段階として、先行するIPEC-AmericasのAudit Guidelineを調査する。

C 研究結果

①第3回ワークショップにおいて参加者を4グループに分け意見を収集した結果。a)医薬品用途比率が低いため、トップの理解が得られ難く、設備の検討に積極的になり難い。b)ISO, HACCPなどを実施中であり、これらとGMPが重複するので導入が煩雑であるとの意見の他

a)欧米の状況、他社の状況を知りたい。

b)事例集及び基準書、記録類のフォーマットを作成して欲しい。

c)バリデーション基準を作成して欲しいなどの要望があった。(資料1)

②アンケートは242社に送付し、有効回答数は59社であった。製品の概要については添加剤の形状は粉粒状が63%、医薬用途比率は75%以上が45%であった。自主的GMPの導入率は導入済み42%、未導入55%であった。異物クレームについては3年間のクレーム発生件数は異物混入が39社で回答のあった39社のすべてが異物クレームを経験していた。異物の種類としては製品変質物が20%と最も多かった。異物の混入経路は製造工程関係が42%と最も多かった。その他、原材料の異物管理、製造工程の異物管理、包装材料の異物管理などについても調査を行った。アンケート結果から異物管理の意見を集約すると

1) 製品取り出し場所の清浄度の設定方法など

2) 異物定義の明確化

3) 異物の高精度な検査方法

などであった(資料2)

③IPEC-AmericasのAudit Guideline、即ち医薬品添加剤の適正製造基準査察に関するガイドラインは適正製造基準の順序に従った詳細な質問、適正製造基準の順番に従った助言となる表現、典型的な査察の流れにそった詳細な質問の3部から構成されている。添加剤メーカーの特殊事情により、GMPの必要性は大分理解されてきており、国内外の状況を把握しながら実施して行こうという様子が感じられる。審査・認定制度に対する期待も大きいと思われる(資料3)。

D 考察

①ワークショップにおいてISOと添加剤自主GMPとの相関、製造管理者を薬剤師とするかどうか、認定制度は権威あるものが出来るのが最大の課題、医薬品添加剤としての取り扱いが低いのでコストアップが大きく、自主基準を考慮するにはハードルが高いなどいずれも現時点では重要な課題でもあることが認識された。

③アンケートに関しては、異物管理における問題点として設備の問題で最終工程、包装工程を重点管理、微小異物の検出精度の高い検査機の開発の要望、包材包装時の異物対策が過大であるなど異物管理及び対策に関する講習会の開催の要望など今後の重要検討課題が集約された

④IPECのAudit Guidelineの調査をしたので添加剤GMP自主基準の自己点検の評価基準や評価組織設置の検討が非常に重要であることがわかった。

E 結論

本研究においては医薬品添加剤自主GMPの導入、活用に向けて活動を進めており、ワークショップやGMPハード面での経済性とバランス等について議論検討がなされた。また、添加剤GMPの評価組織の設置に向けて IPEC-Americas の Audit Guideline 調査を行った。更に、医薬品添加剤の主たる問題となる異物について、医薬品添加剤の異物に関するアンケート調査を行い、今後の検討課題を集約した。

F 研究発表

- 1) 木嶋敬二、加藤喜昭、渡邊満：平成10年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告一色の比較液に関する調査研究(I)一、医薬品研究, 1999, 31, 16-25.

G 知的所有権の取得状況

なし

GMP Work Shop (H 11.6.17) A Group 討議内容

1. ISO は Top Down で行ったが、製品は化学工業用途が主体では医薬用途が少ない（1%程度）ため、GMP についてのトップの理解が得られず、予算がとりにくい等進め方が難しい。
 - ・ GMP の動向 or 現状を上司に説明して、理解が得られたとの事例が報告された。
 - ・ トップがどう考えるかが最大の問題である（製薬メーカー）。
2. 化粧品用の GMP は行っているが、古い設備なのでハードが大変である。
3. 生産はヨーロッパで行い、日本の支店は販売のみであり、日本の GMP に基づいた管理が出来ないので、欧米と整合性のとれた GMP 基準としてほしい。
日本の基準がヨーロッパを上回ると対応できない。
4. GMP を実施した場合に、需要家側（製薬メーカー）がどう考えるか。製薬メーカーの査察がなくてすむ等のメリットがほしい。
 - ・ 権威のある査察制度を確立し、製薬メーカーに認知してもらえるようにするほかはない。
5. ISO 9002 を取得しているが、GMP との相関はどうか。
 - ・ 基準書類の対比を行い不足分を補うようにすればよい。両者に兼用できる基準書類多いので、追加分はあまり多くならないのではないか。
 - 衛生関連のものを追加する程度ですむのではないか。
6. 日局品を製造しているので管理薬剤師はいるが、他の品目が追加となるので業務がこなせるかどうか不安であり、製造管理者を薬剤師としてほしくない。
輸入品をそのまま販売しているだけである。将来輸入品にも拡大されて薬剤師を採用しなければならない事態となりそうなので、製造管理者を薬剤師とするのは反対である。
欧米の基準では製造管理者は薬剤師ではないのに、何故日本だけ薬剤師なのか。
添加剤は医薬品とは本質的に違うものなので、薬剤師の資格まで必要はない。
7. コンサルタントはあってもよい。他社と同レベル程度で進めたいので、他社の状況を聞けるようなコンサルタント制度としてほしい。
8. 認証制度については、権威のあるものにできるかどうか最大の課題である。
9. 欧米での GMP の実施状況はどうか（A：把握できていない）。

〔米国の DMF と GMP との関連等、DMF に関する討議があったが、直接関係がないので割愛〕

（以 上）

第 3回医薬品添加剤GMPワークショップ【平成11年6月17日(木):シニワーク東京】

フリーディスカッションメモ(Bグループ:参加メーカー 9社。司会:武田氏、記録:徳植)

【GMP自主基準の導入について】

- ・実際に導入しているか。→原薬メーカーであるので、ソフト面は問題ない。しかし、添加剤GMPとしてのハード面は今後検討する課題がある。(1社)
- ・残り 8社は行っていない。
- ・問題点が多数あり、積極的に進めない。(3社)
- ・食品添加物協会として参加しているが、導入を検討している。基準作成の方向で進める方針である。

【コストアップについて】

- ・ハード面からは、当然アップする。→衛生設備、ISO取得等がからむ。
- ・ソフト面においても、明確には現状では解らないが、人材等の点でアップは考えられる。

【導入に関する自由意見】

- ・添加剤生産の比率が少ないため、それに設備を新たに検討するのは積極的になりにくい。
- ・添加剤の扱いが10%程度なのでコストアップが大きく、基準を考慮するにはハードルが高い。
- ・添加剤の占める割合は金額的には10%だが、量的にはかなり多く、外用剤添加剤が主体である。そのため、医薬工場を利用することを考えている。しかし、それでも導入には相当な負担になると思っている。
- ・医薬用(外用剤)、食品用、化学用と 3種類を扱っているが、用途別により作業所を使い分けている。しかし、基準適用となると医薬用ですべて生産せざるを得ないので、コストが大幅に上昇する。これは、全社的に大きな問題である。
- ・既存の施設等については、規制・基準が後から出来るので負担になる。添加剤はそれなりの規制も必要と思うが、原案では納得がいかない。
- ・添加剤とはいえ、経口・注射ではGMP適用は必要とは考えている。そのため、すべての面で規制するのではなく、最終工程の一部に適用する様な考えを再検討出来ないか。
- ・例えば、ハード面でのクリーン度において、クラスの規定が明記されていないので、不可能ではない。しかし、適用となれば今後必ずvalidationの問題が持ち上がる。そこまでになると、医薬と同等になってしまう。
- ・cross-contaminationを考慮した場合、当然洗浄validationは必須になる。結局は導入は止むを得ないのかも知れない。これらを統合すると、基準実施には障害が多数あると考える。

【7) 面関連】

1) 薬剤師の必要性

- ・医薬を生産しているので、薬剤師は既に雇用している(原薬メーカー)。
- ・添加剤主体であるので、当然ながら現状は雇用していない。
- ・医薬品添加剤とはいえ、薬剤師でなければならない明確な理由が理解出来ない。
管理者としての資格は、職制ではなく適格性と思うので、化学的知識を有していれば充分で人的資質が重要ではないか。薬剤師に拘る必要性を感じない。

2) 文書作成について

- ・医薬品並になるので、相当負担である。人件費及び資料作成の手間等を考慮するとコストアップはほとんどここに集約される。
- ・ISO取得メーカーに対しては、医薬品レベルではなく独自の基準で構わないのではないか。

【ユーザー視察について】

◎最近、製薬メーカーからの添加剤メーカーに対する視察・査察が多くなったと聞いているが、実態はどなのか。

- ・外用添加剤メーカーが多いので、それほど多くなったとは感じていない。
- ・また、自主基準適用に関する問い合わせ等はほとんどない。

以 上

第3回 添加剤GMPワークショップ自由討議メモ

*C グループ

1. メンバー構成

添加剤メーカー 4 社 (製薬メーカー なし)

2. 討議内容

1) 工業品主体で医薬用途比率が低い製品

現在ISO90001で管理している。GMPとの整合化を進めたいが人的コストアップによりGMPをやっていない低コスト品に流れてしまうことを懸念している。

*品質管理責任者 (ISO) と医薬品管理者 (GMP) との関係

*基準書類の一元化 (ISOは比較的自由度が大だが、GMPは厳しい感じがする)

2) 自主基準という中間体に相当する工程がなく、どこからGMPを取り入れたらよいか悩んでいる。

3) 顧客要求に基づいたGMPをやっている。苦情処理や教育訓練まで踏み込んだ要求はされていないので、そこまでやる必要があるか疑問。

4) アンケート調査で自社GMPを導入していると解答したメーカーにおいても実施レベルの格差は大きいはず。自主基準案の要求レベルを満たしているメーカーは少ないと思う。食品のGMPをやっているが、自主基準案はメーカーにとってかなり厳しい内容である。

5) 輸入品を扱っているが、海外のGMPが国内においても認められるようGMPの国際調和に関する動向を知りたい。

6) 医薬品添加剤の出典根拠を知りたい。(後日、添加剤協会がフォローすることになっている)

*出典: 医薬品製剤指針 (第3章 医薬品添加物の取扱い)

1. 医薬品添加物の概要 (1) 医薬品添加物とは) による。

「医薬品を製剤化するに際して、安定性、安全性又は均質性を保持し、また、その製剤の特徴に応じて溶解促進、徐放化等の目的で添加される物質」

7) バリデーション基準を早く作成、提示して欲しい。

8) 基準書、記録類のフォーマット事例の早期作成、提示を願いたい。

9) 現時点では、特にコンサルタントの指導を受ける必要はない。

10) 医薬品GMPのQ&A事例集 (バリデーションを含む) の紹介

以上

6 / 17 ワークショップグループディスカッション筆記録 (D)

製薬メーカー 3 社、添加剤メーカー 6 社 (自主基準実施メーカーなし)

C : GMP 試行にあたって、困っていることなにか。

A 1 : 会社のなかでまだ試行について議論していない。

A 2 : 事例集をだすべきだ。

C : 事例集を出す予定。一般的なことだけでは話は進まない。アドバイザーの助けがあると効率よく進められるのではないか。

マンパワーで効率よく進めること、同業他社の利害関係のないコンサルタントをおくことは GMP 委員会、理事会で承認された。

A 3 : ハードは適用。ソフトは準じている。体裁は整えている。

法規制された方がはりやすい。

C : 今までは行政サイドの考え方で決めていた。欧米のガイダンスは日本のガイドランとは違い、その通り実行しなければならないということはない。日本のガイドラインもそれにとどめて置いてよいとは書いていないが、行政と企業のもたれあいの傾向にあった。これからの時代は企業自身が自分たちの事は自分で責任を持つという考え方が背景にある。

A 4 : GMP の内容がよくわからない。自己満足で終わらしている。必要最小限なにをやるかわからない。

A 2 : 情報を早く流すことが必要。規制緩和下、こういうことが実施されているというように事を流すことが必要。例えば、Q 7 工程中不純物がでましたと言うようなことを。

C : 全ての情報を流すことはものすごくエネルギーがいる。アドバイザーの先生と相談するとエネルギーは少なくてすむ。

A 5 : 新たな製造管理体制を入れるのは大変。

C : 具体的な事を聞いてみないと答えにくい。

A 5 : GMP に該当するのは少ない。また、新たに GMP 体制組織を作らなければならない。特定のシステム (HACCP、ISO?) は出来ている。GMP に沿った製造管理、品質管理システムを作るのは大変。

製造管理組織を見ると現施行のシステムとは逆転するやり方。

C : 会社の組織上の位置づけとは全然別の考え方必要。どのグループの中で品質をしっかりと作り込んでいくのが重要。組織と旨くリンクさせる事。

A 3 : 少量多品種の医薬品担当していたとき、ソフトの GMP はできているが、設備面では対応せず。そのとき上司は薬剤師は何をやっているのかと苦言があり、薬剤師が管理者になるのは反対。

- A 4 : 会社の組織の中で切り離してシステムを作るのは難しい。
- C : 一般論で論じるのは難しい。個別で作り上げる。
- A 3 : 製薬メーカーのインスペクションはしょっちゅう来る。新薬の場合、バリデーションの面で1社購買、そうでない場合2社以上購買可。スペックの追加はある。
- C : ユーザーとメーカーとは立場が違う。中立的評価する所が必要でないか。
- A 3 : ISO 9002 だったが、自分たちでさらにスペック項目追加。第三者の信用の問題がある。
- A 4 : 医薬品添加剤にもP検定、F検定のようなものはあるのか。
- C : 実際にはあるみたい。数理的に処理するものとは違う。しかし、医薬品は99.99%のような高純度でなければならないということはない。添加剤はもっと緩やか。添加剤の使われ方、品質の保たれ方決まった上で純度をきめれば良い。それだけやって患者に役立てば別だが。
- A 4 : 申請の規格幅について。
- C : 医薬品メーカーから少ないN数でのデータをみて、こんなにバラツキ範囲が狭いのになんか幅を広げては困るという事を聞いたことがあるが、本質が守られる事がGMPは重要。添加剤にふさわしいGMPを作り上げることが大事。
- A 5 : 医薬品GMPから見た質問。
- 製造工程の変更になった場合、情報提供は契約書に記載されるのか。
- A 5 : 製造年月日が記載されていない。成績書に記載されているか。契約書に記載か。
- C 1 : スペックを求めるのは製造年月日をも含む。添加剤メーカーが保証。
- A 6 : 不純分、残留溶剤の縛りはあるのか。
- C : 有効成分と異なり、安全性のデーターはないのではないかな。
- ホルマリン何ppm以下と言うことはあるが、不純分で問題になったのは少ない。今は、ダイオキシン等の環境ホルモンが問題になる。問題になった時はオープン。
- A 3 : 添加剤については市販後の調査必要ない
- C : 、製剤に添加して問題になったら原因究明する事はもちろんのこと 添加剤については安全性についてチェックするように三極でのガイドラインでは作ってある。

以 上

医薬品添加剤の異物管理に関する調査結果

－ 第 1 報 －

1. はじめに

医薬品添加剤GMP委員会は、平成7年度以来、厚生科学研究「医薬品添加剤の品質確保のあり方に関する研究」をとおして、「医薬品添加剤GMPソフト自主基準及び解説」及び「医薬品添加剤GMPハード自主基準及び解説」を策定し、平成11年度からその試行を開始すると共に、添加剤メーカーにおけるGMPソフト自主基準の導入を支援するための「医薬品添加剤GMP自主基準 一実施のためのガイドブックー」を策定した。

一方、GMPハード自主基準は、添加剤それぞれの製造工程に応じて、また、経済性とのバランスの上において構築されるべきであるが、その主要な狙いは「異物（異品種、微生物汚染等も考慮）の発生及び混入の最少化」にあるともいえる。

本アンケート調査は、添加剤メーカーの異物管理の実態を把握する中から、GMPハード構築に向けての方策を探る目的で行ったものである。

2. 調査方式

調査は、「医薬品添加剤の異物管理に関する調査表」を添加剤メーカーに郵送し、記入後、返送・回収する方法で行った。なお、今回の調査では、メーカー名、製品名等は無記名とした。

3. 調査表の回収結果

調査表送付数	回答会社数	有効回答数
242	88 (36%)	59 (24%)

クレームや異物問題の実状を記載し易いように、社名、製品名等は無記名とするなど配慮したが、有効回収率は24%と予想外に低い結果となった。

4. 調査表の集計結果

4.1.0 製品の概要

(A) 添加剤の形状

(回答 153 品目)

塊 状	11%
粉 粒 状	63%
液 状	26%

添加剤の形状は、粉粒状が 63%と過半数をしめ、以下液状、塊状の順であった。

(B) 包装形態

(回答 180 形態)

紙 袋	22%
ポ リ 袋	7%
ポ リ 瓶	7%
ガラス瓶	1%
ポリ袋・ドラム	12%
ポリ袋・缶	1%
ポリ・段ボール	20%
そ の 他	29% (ポリ袋・紙袋を含む)

添加剤の包装形態は、紙袋及びポリ袋・段ボールの組合せがそれぞれ 22%台及び 20%と多く、以下ポリ袋・ドラムの組合せ、ポリ袋＝ポリ瓶、ガラス瓶＝ポリ袋・缶の組合せの順であった。なお、その他の 29%には項目として設定しなかったポリ袋・紙袋の組合せがかなりの数含まれていると推定された。

(C) 医薬用途比率

(回答 157 品目)

2 5 %未満	39%
5 0 %未満	5%
7 5 %未満	3%
7 5 %以上	45%
不 明	8%

添加剤の用途比率構成は、医薬用途比率 75%以上が 45%に対して医薬用途比率 25%未満も 39%と高く、医薬用途の比率が二極分化された実態がうかがえる。

(D) 製剤用途区分

(回答 167 品目)

内服固形製剤	46%
内服液剤	11%
注射剤	8%
外用剤	18%
その他	12%
不明	6%

添加剤の製剤用途区分は、内服固形製剤用が 46%と約半数を占め、以下外用剤、内服液剤、注射剤の順であった。

(E) 自主的GMPの導入

(回答 153 品目)

導入済(注)	42%
未導入	55%
準備中	3%

(注) 自主GMP導入済品目と医薬用途比率の関係

医薬用 25%未満	48.2%
医薬用 75%以上	48.6%

自社基準に基づく自主GMP導入率は、準備中を含めても 45%と半数に満たない結果であった。

また、医薬用途比率別の自主GMP導入率は、医薬用途比率 25%未満の品目のGMP導入率が 48.2%で、医薬用途比率 75%以上の品目では 48.6%の導入率と両者に殆ど差がなく、企業におけるGMP導入の判断は製品の医薬用途比率には依存していないという結果が得られた。。

4.2 異物クレーム**4.2.1 3年間のクレーム発生件数**

(回答 39 社)

異物混入	39 社 (100%)
微生物汚染	7 社 (18%)
表示ミス	11 社 (28%)
入目不良	11 社 (28%)
品質不適	23 社 (59%)

回答のあった39社の全てが異物クレームを経験しており、以下品質不適、表示ミス＝入目不良、微生物汚染の順であった。

(注) 設問は、全クレームに占める前記各項目の割合を記入するものであったが、記載内容に整合性がなかったことから、各項目に関するクレーム発生の有無に置き換えて集計した。

4.2.2 異物に関するユーザー立入り監査・指導 (3年間) (回答 56 社)

1～2回	14社 (25%)
3～4回	6社 (11%)
5回以上	2社 (4%)
なし	34社 (61%)

異物問題に関するユーザーの立入り監査・指導状況は、1回以上受けた企業が40%と半数に満たないという結果であった。

4.3 異物の種類

4.3.1 全体 (回答 46 社)

製品変質物	20%
虫 類	12%
紙 片	9%
繊維類	9%
毛 髪 類	9%
金 属 片	9%
樹脂片 (6%)、塵埃 (6%)、塗装片 (3%)、木片 (4%)、その他 (14%)	

全体としては、製品変質物が20%と最も多く、続いて虫類の12%、以下紙片、繊維類、毛髪類、金属片など僅かの差で非常に多岐にわたっている。

4.3.2 製品の形状別

異物の種類	塊状製品 (34 品目)	粉粒状製品 (82 品目)	液ゲル状製品 (13 品目)
製品変質物	9 %	26 %	8 %
毛 髪	6 %	11 %	0 %
繊維類	6 %	11 %	0 %
樹脂片	0 %	9 %	8 %
紙 片	13 %	10 %	0 %
金属片	13 %	7 %	8 %
塗装片	9 %	1 %	0 %
塵 埃	9 %	2 %	15 %
虫 類	16 %	11 %	8 %
木 片	3 %	4 %	0 %
ガラス片	0 %	0 %	0 %
その他	7 %	9 %	54 %

- (1) 塊状製品では、虫類の 16%、紙片及び金属片の 13%が目立つ程度で、以下製品変質物、塗装片、塵埃等々異物の種類は多様化している。
- (2) 粉粒状製品では、製品変質物の 26%が突出しており、以下毛髪、繊維類及び虫類の 11%、紙片の 10%などの順となっている。
- (3) 液・ゲル状製品は品目数が少ないために実態が捉えられていない可能性もあるが、塵埃の 15%が目立つ他は、リストされていないその他の異物が 54%と特異的に多い結果となり実態が掴めなかった。

4.4 異物の混入経路

4.4.1 全 体

(回答 46 社)

製 造 設 備	 22%
包 装 材 料	 19%
原 料	 11%
包 装 作 業	 8%
製 造 環 境	 8%
製造作業(8%)、包装環境(7%)、包装設備(4%)、製造用具(4%)、その他(7%)	

製品全体としての異物混入経路は、製造工程関係が 42%、包装工程関係が 19%、購入品（包材、原料）関係が 30%を占めている。単独経路としては製造設備の 22%、包装材料の 19%、原料の 11%がトップ 3 を占める結果であった。

4.4.2 製品の形状別

異物の種類	塊状製品 (19 品目)	粉粒状製品 (74 品目)	液ゲル状製品 (14 品目)
原 料	16 %	11 %	7 %
製造設備	16 %	26 %	14 %
製造用具	16 %	1 %	0 %
製造環境	11 %	7 %	14 %
製造作業	5 %	9 %	7 %
包装材料	11 %	18 %	36 %
包装設備	5 %	4 %	0 %
包装環境	11 %	7 %	7 %
包装作業	11 %	9 %	0 %
その他	0 %	8 %	14 %

- (1) 塊状製品では、原料、製造設備及び製造用具がいずれも 16%とトップ 3 であった。
以下、製造作業、製造環境、包装材料及び包装環境がそれぞれ 11%を占めている。
- (2) 粉粒状製品では、製造設備が 26%と突出しており、包装材料 18%と原料 11%のトッ
プで 55%を占めている。以下、製造作業＝包装作業、製造環境＝包装環境の順であ
った。
- (3) 液・ゲル状製品では、包装材料（容器）が 36%と突出しており、製造設備及び製造
環境がそれぞれ 14%とトップ 3 で 64%を占める結果であった。

4.5 原材料の異物管理

4.5.1 原材料中の異物

(回答 35 社)

原料変質物	 22%
紙 片	 15%
木 片	 11%
虫・昆虫類	 10%
繊維類	 9%
塵埃 (7%)、金属片 (6%)、毛髪 (3%)、樹脂片 (2%)、その他 (13%)	

原料中から発見される異物は、原料変質物が 22%でトップ、以下紙片、木片、虫類、
繊維類、塵埃など僅かの差で多種多様の異物が混入している。