

医薬品添加剤中の 不純物管理



日本曹達株式会社

二本木工場RC推進部

山崎 龍一



NIPPON SODA CO.,LTD.



本日の内容

1. 不純物の定義
2. 医薬品添加剤中の不純物管理法
3. まとめ



1. 不純物の定義

1. 不純物の定義

- 有機不純物
 - ・ 原料
 - ・ 中間体
 - ・ 反応副生成物
 - ・ 分解生成物
- 残留溶媒（工程で使用する溶媒）
- その他不純物
 - ・ 無機物
 - ・ 微量金属類（原料由来）
 - ・ 有害物質（砒素、鉛、水銀、カドミウム etc.）



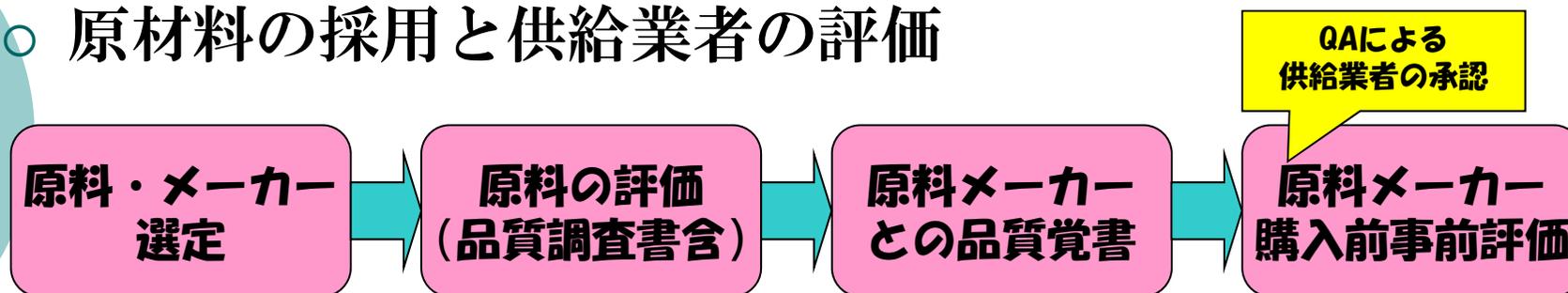
2. 医薬品添加剤中の不純物管理法

2. 医薬品添加剤中の不純物管理法

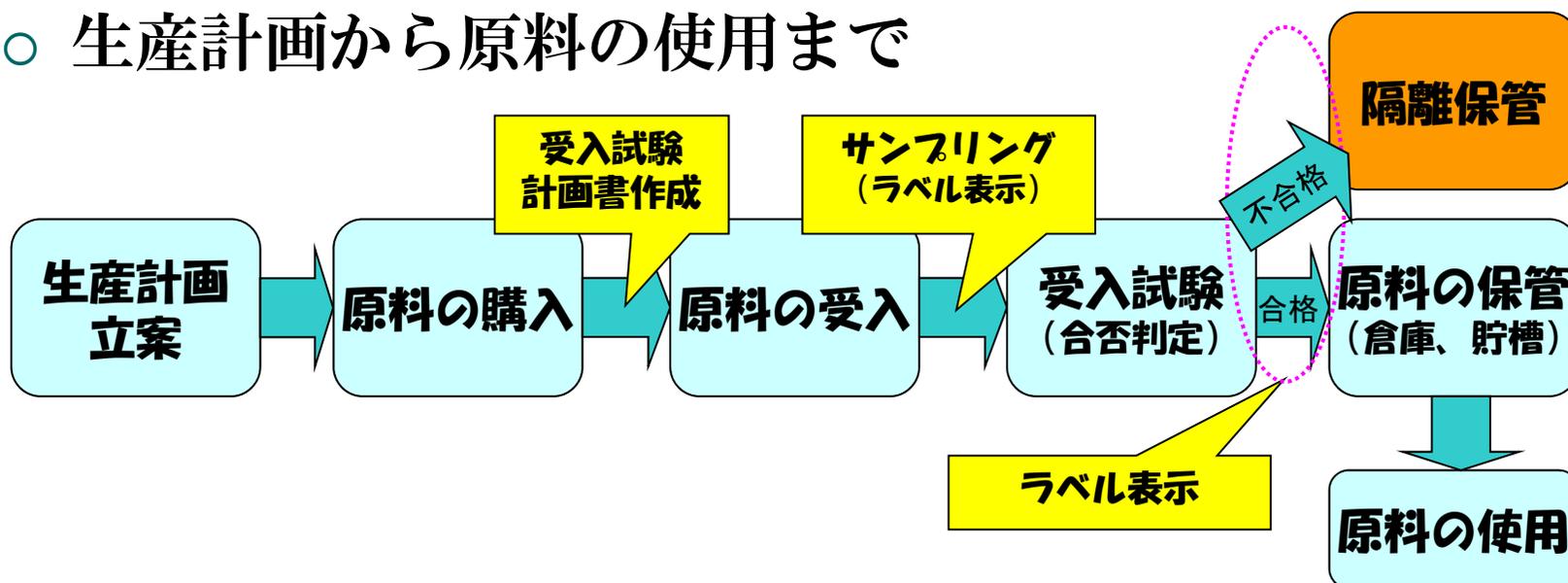
- 重要原材料の管理
- 製造工程の管理
- 製品品質のトレンド管理（製造工程、製品品質）
- 苦情・回収処理での管理
- 変更管理
- バリデーション

(1) 重要原材料の管理

○ 原材料の採用と供給業者の評価



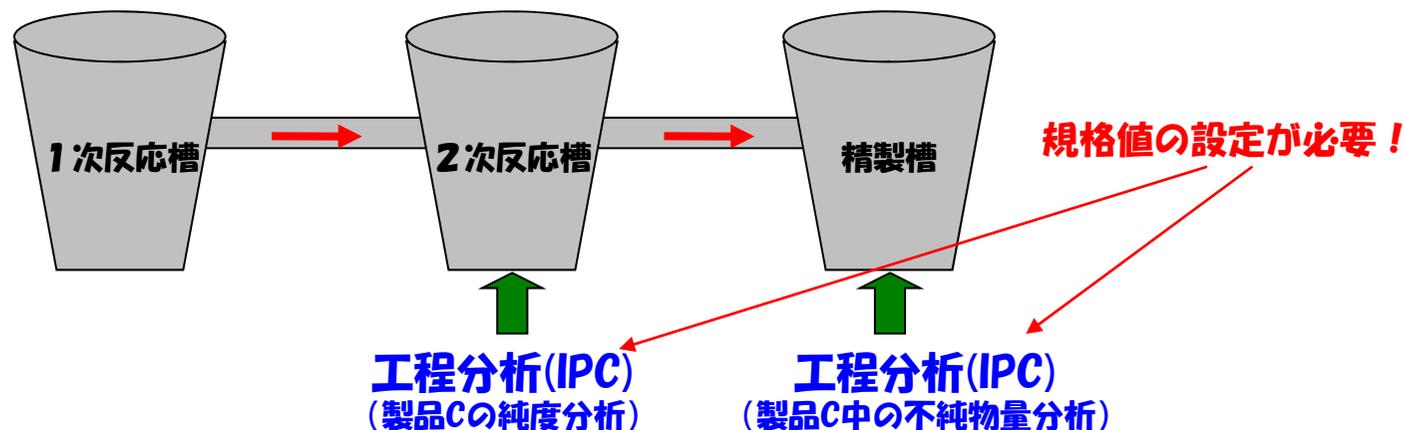
○ 生産計画から原料の使用まで



(2) 製造工程の管理

- 工程内管理 (In-Process Control) と重要工程パラメータ

(例) A (原料) → B (中間体) → C (製品)



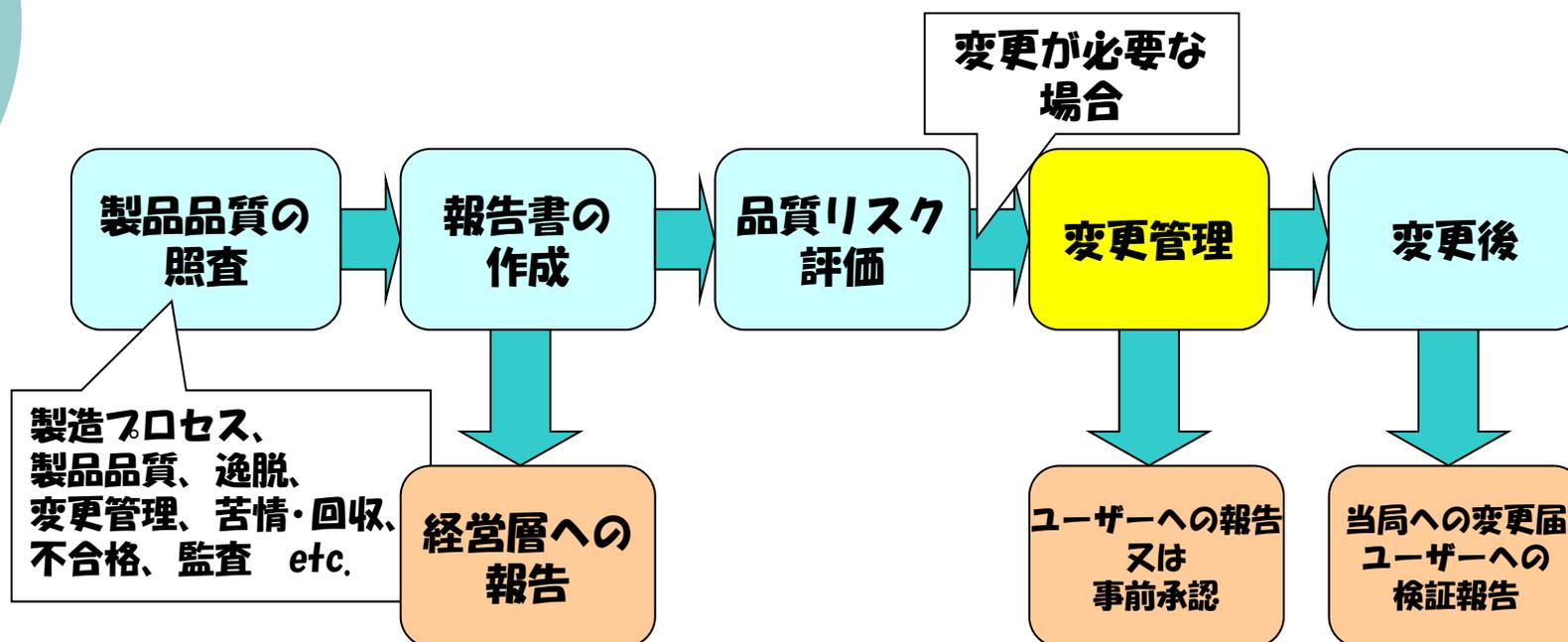
工程名	1次反応工程	2次反応工程	最終精製工程 (重要工程)
一般工程パラメータ	反応温度、時間	反応温度、時間	—
重要工程パラメータ	—	—	析出時間、温度

(3) 製品品質のトレンド管理

- 定期的に、製造プロセス面、製品品質面でのレビューが必要 **>ICHガイドラインQ7参照**
- 工程の恒常性を確認することが目的
- 製品プロセス面では、重要工程パラメータのトレンド解析、工程内試験結果を確認する
- 製品品質面では、製品試験結果のトレンド解析を行う
- また、監査および査察の結果、重大な逸脱発生と措置、変更管理、苦情・回収、不合格、バリデーション、安定性試験結果、自己点検結果に関して、**経営者**に報告しなければならない **>ICHガイドラインQ10参照**
- レビュー結果を基に、品質リスク評価が必要

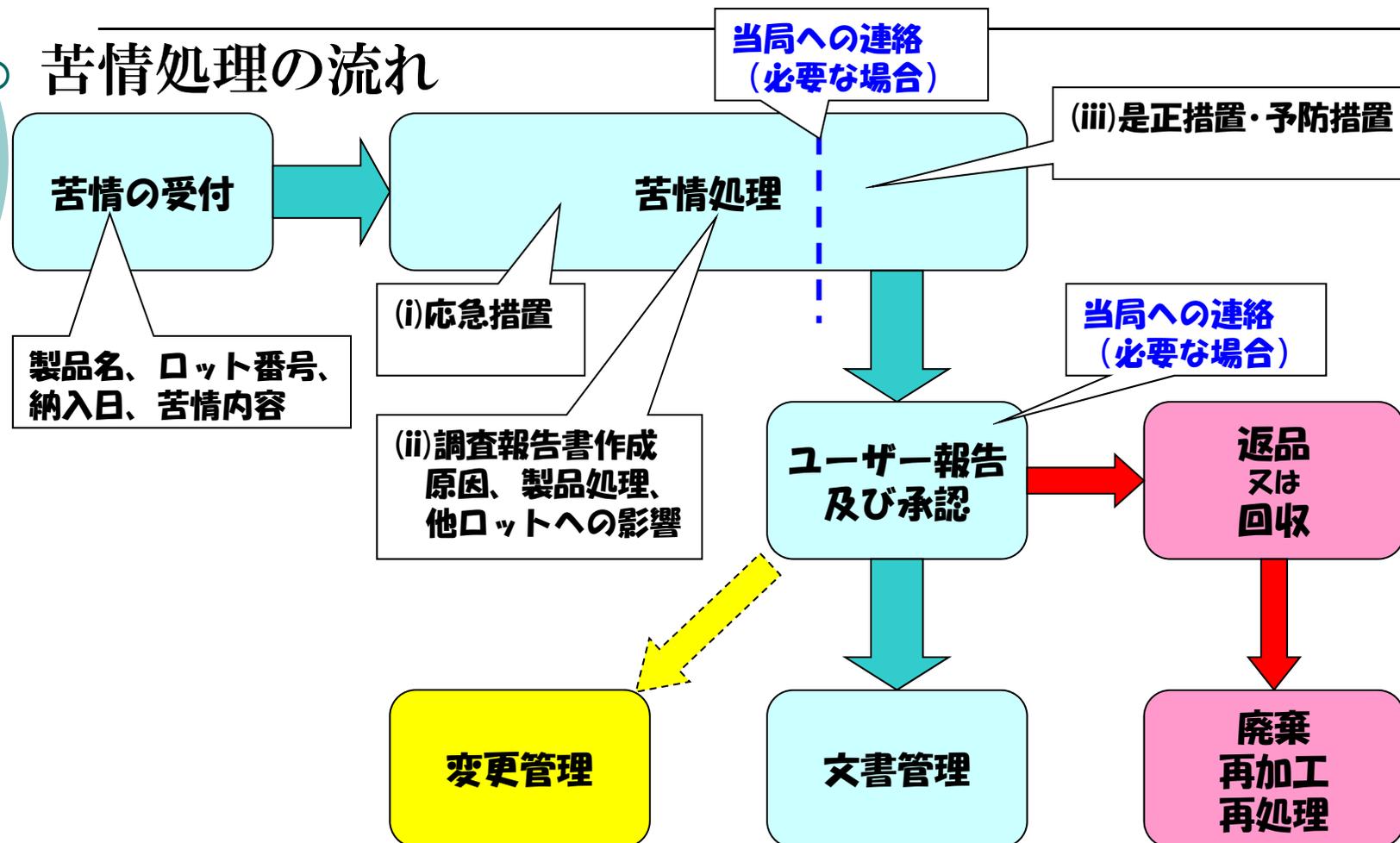
(3) 製品品質のトレンド管理

○ 製品品質の照査とリスク評価



(4) 苦情・回収処理での管理

○ 苦情処理の流れ



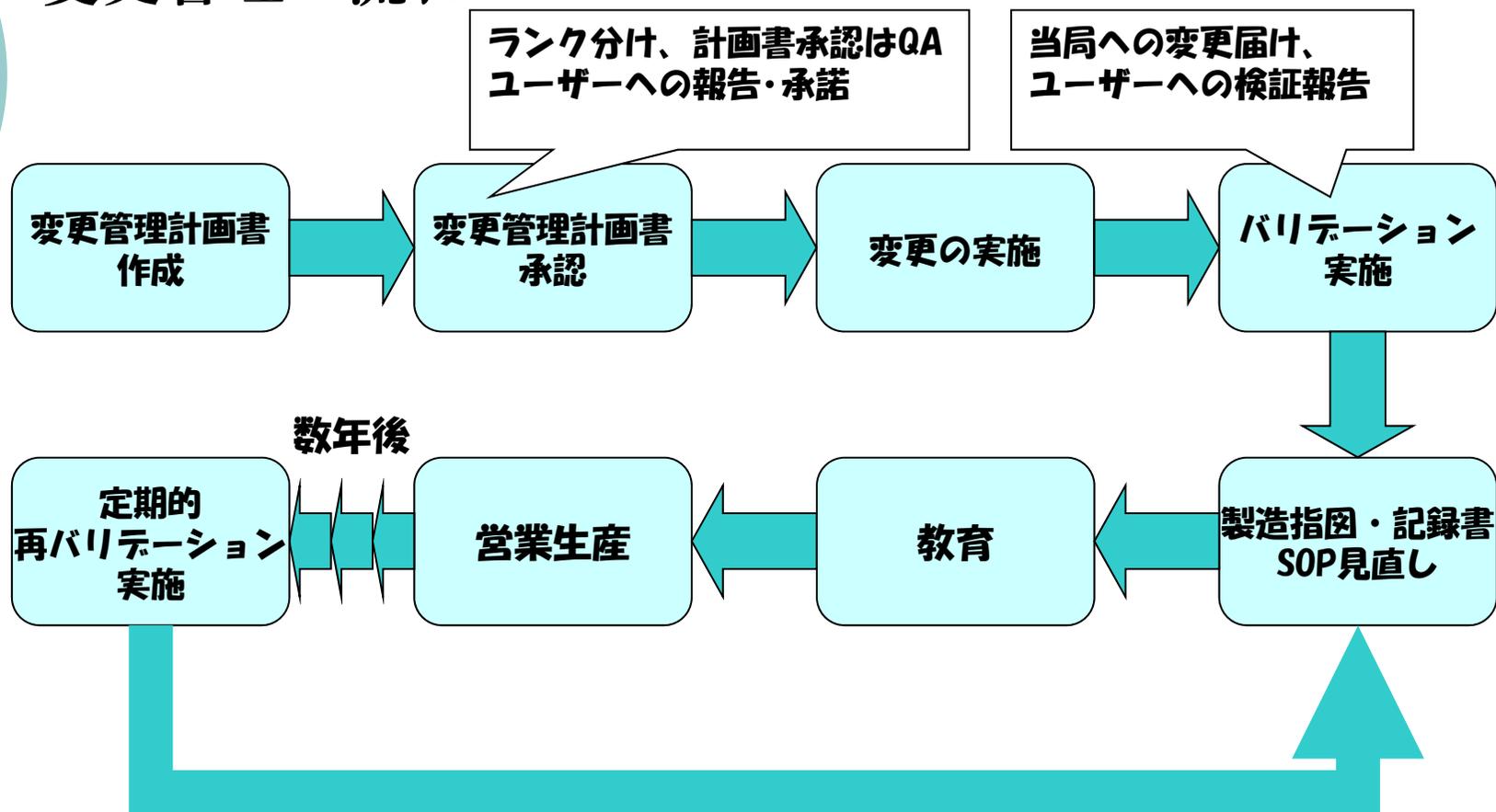
(5) 変更管理

- 医薬品添加剤の製造に影響を与える恐れのある変更を管理すること
- 変更管理の目的は、「医薬品添加剤の品質を維持するため」
- ランク付け

ランク	内容	対象例
A (重大な変更)	製品品質に影響がある	製造プロセスの変更、規格の変更、製造場所の変更
B (中程度の変更)	製品品質に影響の可能性がある	分析法の変更、工程パラメータの変更、製造設備の変更、規格項目の追加
C (軽微な変更)	製品品質に影響なし	SOPの変更

(5) 変更管理

○ 変更管理の流れ



(6) バリデーション

- 適格性評価はプロセスバリデーション前の必須項目
- 設備、施設、機器、システムが対象
- 適格性評価の種類
 - DQ (設計時適格性評価) : 要求仕様書、設計図面
 - IQ (据付時適格性評価) : 施設・設備・装置・機器の据付
(設計図面)
 - OQ (運転時適格性評価) : 装置・機器の作動確認
 - PQ (性能適格性評価) : 製造工程と製造手順の確認
(プロセスバリデーションと兼ねても可)

(6) バリデーション

- 原薬製造では法的要件
- 工程や作業の恒常性を証明し、文書化する
- 種類
 - プロセスバリデーション
 - 洗浄バリデーション
 - 分析法バリデーション
 - コンピュータバリデーション(CSV) etc
- プロセスバリデーションのタイプ

タイプ	内容
予測的バリデーション	標準的であり、連続3ロット製造の結果を検証。 新剤の市販製造開始時には必要
同時的バリデーション	限られたロット数、バリデーション済みの工程の変更時に採用。
回顧的バリデーション	製造方法が基準を満たしているかを回顧的に検証。10~30ロット必要。



3. まとめ

3. まとめ

高品質の医薬品添加剤を市場に提供するには、添加剤中の不純物を適切に管理する必要がある。

重要原材料の変更、製造工程の変更においても、適切に変更管理、バリデーションを実施し、最終的に製品品質に影響のないことを検証せねばならない。

万が一、品質に影響のある場合、製薬メーカーの事前承認を得ることを推奨する。

また、通常生産時では、製造工程面および品質面でのトレンド解析を継続的に実施していくことが、不純物管理方法として適切であると考ええる。



ご静聴ありがとうございました