

第4回 『原料・資材の特徴と製造を知る』

製剤、包装では原料・資材の品質がダイレクトに製品に影響しています。原料と資材の品質保証ができて初めて、製品の品質保証ができ、患者様、医療関係者等により医薬品を提供できます。PIC/S GMP ガイドラインの通知で示された6つのギャップの1つが「原料・資材の供給者管理」で、まさにそれが求められています。そのためには原料・資材メーカーが品質保証を向上させることに尽きます。そして製造業者/製造販売業者は原料・資材の特徴を知り、メーカーがどのような製造方法を行いどのような品質保証を行っているかを把握し、問題があれば改善していくことになります。いくつかの事例を紹介します。

結晶形や粒子径/粒度分布

公定書では含量や純度などを確認していますが、物性の規格は入っていません。原料の物性（結晶形、粒子径/粒度分布）が製剤の安定性や溶出試験に影響を及ぼす場合があります。

- ・原薬の結晶形が変わったために経年での安定性が低下する。
- ・結晶形の変化や粒度分布の変化が溶出にも影響する（原薬が溶ける溶媒で造粒していない場合）。

製品出荷時は規格に入っていたのが、経年でその変化の影響を受けて規格外になることがあります。QC の受入試験で結晶形や粒度分布を確認しているでしょうか？ 確認しないとそのリスクは神頼みになってしまいます。製造所でどのように結晶形や粒度分布を確認しているかを実際に訪問して尋ねます。また類似の原料がないかどうかの確認も重要な項目になります。なぜなら QC の受入試験では類似品を識別できないリスクがあります。

コンタミや表示間違いのリスク

原料製造所でコンタミリスクがないかどうか。同一ラインで高薬理活性やアレルギー物質を造っていないか？ 洗浄バリデーションやラベル管理をどうしているかなども重要な確認事項になります。資材製造所でも同じリスクがあります。

エンドトキシン

注射剤の場合エンドトキシンはろ過や滅菌では除くことができません。原料製造時のエンドトキシンフリーの水を使うことになります。受入試験でエンドトキシン適合であっても、それはたまたまかもしれません。あるいはサンプリングした箇所以外は不適合かもしれません。原料の製造工程での保証になります。その製造工程の確認が必須になります。

微生物もろ過あるいは滅菌していればよいとはなりません。多くの微生物があった場合など、微生物が毒素を出している可能性があります。そのため微生物も一定限度以下に抑えておくことが必須になります。

日局ゴム栓試験

原料は別紙規格または公定書が出典として記載されています。すなわちその原料規格に適合していることを受入試験で確認することが求められています（省略は一定の条件をクリアすれば可能）。一方資材は製造販売承認書に規格は記載されていないので、正しいものが入っているかを確認すれば、無試験で受け入れても製造販売承認書上は問題ありません。ただ、注射剤用ガラス容器試験法、プラスチック製医薬品容器試験法、輸液用ゴム栓試験法は日局に規定されており、製造販売承認書に「輸液用ゴム栓試験法に適合する」ゴム栓を使用すると記載しているとそれに適合していることが求められます。毎ロットその試験を行うのは負担が大きいので、COA（試験成績書）との対比データにより試験省略を行い、1回/年行うことで効率化をはかります。なお輸液用ゴム栓試験法の項目の細胞毒性試験は外部試験機関で行っていることが多く、この外部試験期間を製造販売承認書に記載するかの課題もあります。

資材メーカーで異種品混入する

注射剤のバイアル瓶のフリップキャップ（ゴム栓で打栓してアルミで加締める。そのアルミに付けているプラスチックのキャップ）に医療現場のニーズ対応で品名を記載していました。人は胴体のラベルを見ずにフリップキャップの品名だけを見て使ってしまうリスクがあるためフリップキャップの異種品混入は致命的な問題になります。同じ大きさの注射剤のバイアル瓶が何品かありキャップの色を変え、かつ全数検査としてカラーセンサーをラインに設置して、違う製品のフリップキャップが絶対に混じらないようにしました。ところが混じってしまいました。なぜなら、資材メーカーに同じ色でかつ天面に白文字で品名を書いていたのが4種類あり、その1つが混入してしまったために製品回収になりました。資材の現場を知っていれば、同じ色、同じ白文字で品名が記載されていたのが4種類あることはわかったでしょう。そしてラインでフリップキャップの色だけを確認することは他社品との混入防止には充分でないことに気づいたかもしれません。この製品回収は、自社製造所だけの品質保証だけでは、患者様・医療関係者等への品質保証になっていないことを気付かせてくれました。原料・資材メーカーの品質保証体制を知った上で総合的な品質保証をどうするかが求められています。そのためには問題意識を持って原料・資材メーカーを訪問し、現場を見る、現場の人に尋ねることが必須になります。

原料、資材メーカーを訪問し、実際にどのように製造しているかを確認します。かつ現場の人と話をし、品質保証をどのようにしているかを確認します。こういう経験を通して、原料・資材の品質保証を身に付けて行きます。

QCで受入れ時抜取試験を実施していますが、原料・資材がどのような造り方でロット構成がどうなっているかを把握して初めてサンプリングなどが決められます。そのためQCは試験するだけでなく、原料・資材の製造を知ることがとても重要になります。

QCは問題ない試験はできるだけ省略し、その時間を原料・資材の製造所訪問に費やす方

が意味のある総合的な品質保証につながります。