

2024年度GMP事例研究会

キッセイ薬品における内服固形製剤 金属様異物許容基準の考え方

製剤技術部 製剤技術研究所 製剤技術グループ
マネジャー 洞澤 邦彦

 **キッセイ薬品工業株式会社**

KISSEI

会社紹介

▶ キッセイ薬品工業株式会社

長野県

- ★本社 (松本市)
- ★研究所 (安曇野市)
 - 中央研究所、製剤研究所
 - 第二研究所
- ★工場 (松本市、塩尻市)
 - 松本工場
 - 塩尻工場
- ★ヘルスケア事業センター (塩尻市)



新潟県

- ★上越化学研究所 (上越市)

東京都

- ★東京本社 (日本橋、小石川)
- ★支店
 - 東京支店

★営業拠点

- 10 支店
- 42 営業所

◆ 海外拠点: KISSEI AMERICA, INC.
(米国、ニュージャージー州)

会社紹介

▶ キッセイ薬品工業株式会社

- 創立 : 1946年8月9日
- 資本金 : 24,356百万円（東京証券取引所プライム）
- 従業員 : 1,333名（2024年3月末時点）
- 事業内容 : 医療用医薬品の研究・開発・製造・販売、
特別用途食品等の開発・販売

会社紹介

▶ キッセイ薬品工業株式会社

■ 経営理念

純良医薬品を通じて社会に貢献する
会社構成員を通じて社会に奉仕する

■ 経営ビジョン

世界の人びとの健康に貢献できる独創的な医薬品を開発し提供する
創薬研究開発型企业を目指す

発表内容

1. 背景
2. 内服固形製剤の金属様異物の許容基準の設定
3. 内服固形製剤の安全性と外観品質の担保
4. 事例紹介
5. 総括

1.背景

背景

▶ 日本市場

- 日本は、欧米と比較して
内服固形製剤の外観を見る目が厳しい！！
- 講演会、セミナー等でもしばしば言及されており、異物混入の課題の一つが、
金属様異物である

背景

▶ 内服固形製剤の製造装置

- 製造技術は、年々進歩を遂げてきたが、製造装置自体は、ステンレス、アルミに代表される金属素材で構成されている

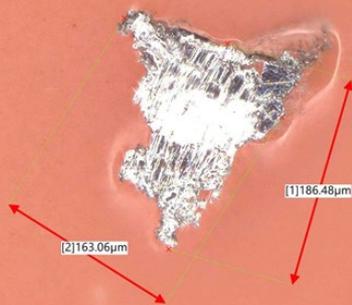
▶ 金属粉の発生、内服固形製剤への混入リスクあり
(金属同士の接触等)

背景

▶ 金属様異物の例

製剤表面

大きさ：約 186×163 μm



製剤表面

大きさ：約 550×160 μm



背景

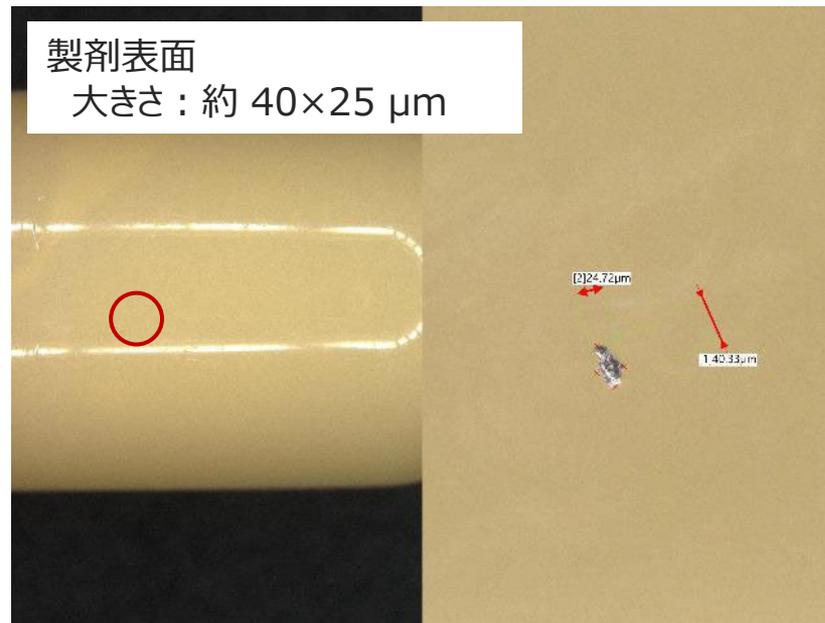
▶ 内服固形製剤の製造工程

- 製造工程では、マグネット、金属検出機、外観自動検査機にて金属様異物を除去

▶ 製造工程の金属除去装置の能力が及ばないもの、錠剤/カプセル内部に混入した極微小なものまでを100%除去することは非常に困難

背景

▶ 除去することが困難な金属様異物の例



背景

▶ 内服固形製剤の原料

- 近年では、海外から原薬、原材料、製剤を調達することが増えているが、これらは、日本ほど厳格に金属様異物の管理がされていない

▶ 極微小な金属様異物に対して、製造元との価値観のギャップを埋めることに苦勞するケースが増加

背景

▶ キッセイ薬品の状況

- 製造工程にて系外排出された不良品中に金属様異物が発見された場合、ロットアウトするケースもある

▶ 良品の確認は？（許容基準が不明確）

背景

▶ キッセイ薬品の考え方

■ 内服固形製剤において

- ▶ 製造装置、原料からの**金属様異物の混入は避けられない**
- ▶ 製造工程で**極微小な金属様異物の完全除去は困難**

- 
- 金属様異物の許容基準を設定し、内服固形製剤の安全性、外観品質を担保する根拠を明確にする

2. 内服固形製剤の金属様異物の 許容基準の設定

金属様異物の許容基準の設定

▶ 設定手順

1. 内服固形製剤に混入する可能性があるサイズを明らかにする
2. 1日あたりの摂取許容量（サイズと個数）を算出する
3. 金属様異物の許容基準を設定する

□ 補足

- 内服固形製剤に混入する可能性があるサイズ：製造工程にて、金属様異物の混入が技術的に避けられず、これ以上低減が困難なサイズ
- 1日あたりの摂取許容量（サイズと個数）：万一、内服固形製剤に混入しても、患者さんに対して安全である（健康被害がない）ことを保証できる量

金属様異物の許容基準の設定

▶ 内服固形製剤に混入する可能性があるサイズ

= 製造工程にて、金属様異物の混入が技術的に避けられず、これ以上低減が困難なサイズ

■ 製造工程の金属除去能力から

製剤 内部：φ500 μm未満

表面：角150 μm未満

製造工程	100%除去可能なサイズ	金属除去機構
秤量	評価不可	マグネット
造粒・混合	評価不可	マグネット
打錠	φ500 μm以上（製剤 内部 & 表面）	金属検出機
コーティング	なし	なし
外観選別	角150 μm以上（製剤 表面に限る）	外観自動検査機

金属様異物の許容基準の設定

▶ 1日あたりの最大摂取量 (ICH Q3Dに基づく)

■ 最も厳しい「Ni」 PDE値から算出したSUSの体積：**0.167mm³/day**

金属種	成分	経口製剤のPDE (µg/day)	1日最大摂取量	
			重量 (µg/day)	体積 (mm ³ /day) *1
SUS	Fe	基準なし*2 ICH Q3D分類：その他元素 (低毒性)	SUSとして14,864*3	1.863
	Cr	11,000 ICH Q3D分類：Class3	SUSとして55,000*3	6.892
	Ni	200 ICH Q3D分類：Class2a	SUSとして1,333*3	0.167
鉄	Fe	基準なし*2 ICH Q3D分類：その他元素 (低毒性)	11,000	1.398
アルミ	Al	基準なし*2 ICH Q3D分類：その他元素 (低毒性)	11,000	4.074
亜鉛	Zn	基準なし*2 ICH Q3D分類：その他元素 (低毒性)	11,000	1.543

*1：密度 (g/cm³) をSUS；7.98、鉄；7.87、アルミ；2.70、亜鉛；7.13として算出

*2：基準がないものは、Crの11,000 (µg/day) を適用

*3：SUS316Lに含まれる主要金属成分の最大含量 (Fe：74%、Cr：20%、Ni：15%) から算出

金属様異物の許容基準の設定

▶ 1日あたりの摂取許容量（サイズと個数）（ICH Q3Dに基づく）

= 万一、内服固形製剤に混入しても、患者さんに対して安全である（健康被害がない）ことを保証できる量

金属を球体と仮定した場合		金属を立方体と仮定した場合	
サイズ 直径 (μm)	異物数 (個/day)	サイズ 一辺の長さ (μm)	異物数 (個/day)
1000	0	1000	0
⋮	⋮	⋮	⋮
500	2	500	1
⋮	⋮	⋮	⋮
250	20	250	10
200	39	200	20
150	94	150	49
100	319	100	167
⋮	⋮	⋮	⋮

【計算式】

- 金属 φ500 μm (球体) の場合
 - 球体の体積 : 0.065 mm³
 - 個数 : 0.167 mm³ / 0.065 mm³
= 2.6 → 2個
- 金属 角150 μm (立方体) の場合
 - 体積 : 0.0034 mm³
 - 個数 : 0.167 mm³ / 0.0034 mm³
= 49.1 → 49個

金属様異物の許容基準の設定

▶ 金属様異物の許容基準

- 内服固形製剤に混入する可能性があるサイズ、かつ、万一、内服固形製剤に混入しても、患者さんに対して安全である（健康被害がない）ことを保証できる量を許容基準として設定

製剤	内服固形製剤に混入する可能性があるサイズ	万一、内服固形製剤に混入しても、患者さんに対して安全である（健康被害がない）ことを保証できる量
内部	φ500 μm未満	φ500 μm（球体）：2個
表面	角150 μm未満	角150 μm（立方体）：49個

金属様異物の許容基準

φ500 μm未満：2個

角150 μm未満：49個

3. 内服固形製剤の安全性と外観品質の担保

安全性と外観品質の担保

▶ 安全性

- 製造工程では、良品は『**金属様異物：0個**』にて管理するが…
 - 金属検出機の除去能力は『金属 φ500 μm以上』
 - 製剤内部には『金属 φ500 μm未満』が混入する可能性あり

- 
- φ500 μm未満の金属様異物が検出された際は、設定した許容基準、ICH Q3Dに基づく1日あたりの摂取許容量（球体と仮定した場合のサイズと個数）を基に判断

安全性と外観品質の担保

▶ 外観品質

- 製造工程では、良品は『**金属様異物：0個**』にて管理するが・・・
 - 錠剤外観検査機の除去能力は『**金属 角150 μm以上**』
 - 製剤表面には『**金属 角150 μm未満**』が混入する可能性あり

- 
- 角150 μm未満の金属様異物が検出された際は、設定した許容基準、ICH Q3Dに基づく1日あたりの摂取許容量（立方体と仮定した場合のサイズと個数）を基に判断

安全性と外観品質の担保

▶ イメージ図

	秤量/造粒/混合	打錠/カプセル充填	コーティング	外観選別
安全性		 全数検査：金属検出機（製剤 内部/表面） 良品抜取：金属様異物 0個		
外観品質				 全数検査：外観自動検査機（製剤 表面） 良品抜取：金属様異物 0個

- 安全性：打錠/カプセル充填工程（製剤内部の全数検査が可能な工程）
- 外観品質：外観選別工程（製剤表面の全数検査が可能な工程）

※ 万一、極微小な金属様異物が発見された場合は、1日あたりの摂取許容量（サイズと個数）に基づいて判断

4. 事例紹介

事例紹介：工程管理規格及び手順

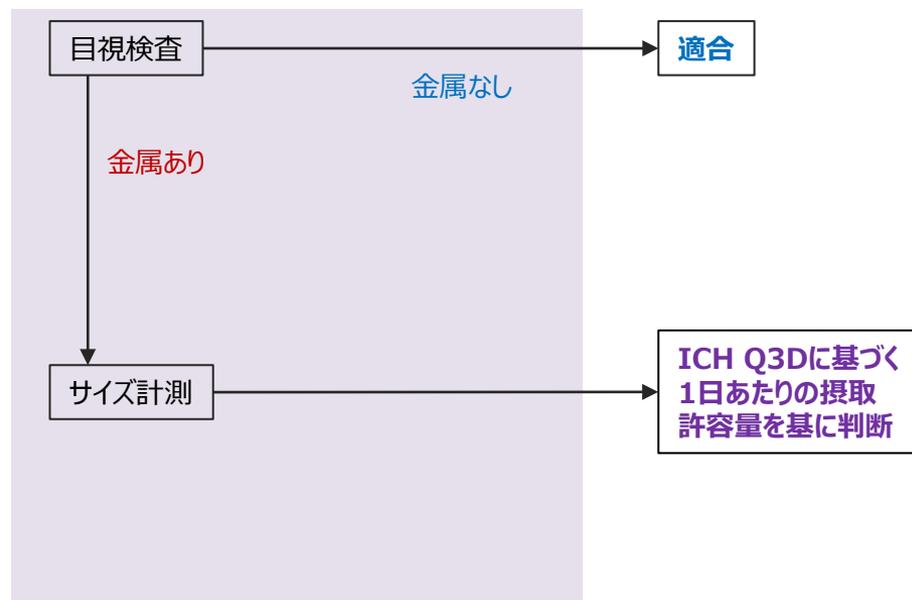
▶ 造粒/混合工程（金属の100%除去機能：なし（マグネットのみ））

■ 工程管理規格

重点点	中欠点	軽欠点	微小欠点
金属様異物	-	-	-
0	-	-	-

AQL指標型抜取検査方式（JIS Z 9015-1）

■ 工程管理手順（抜取検査）



事例紹介：工程管理規格及び手順

▶ 金属様異物発見時の判断基準

■ ICH Q3Dに基づく1日あたりの摂取許容量

金属を球体と仮定した場合		金属を立方体と仮定した場合	
サイズ 直径 (μm)	異物数 (個/day)	サイズ 一辺の長さ (μm)	異物数 (個/day)
1000	0	1000	0
⋮	⋮	⋮	⋮
500	2	500	1
⋮	⋮	⋮	⋮
250	20	250	10
200	39	200	20
150	94	150	49
100	319	100	167
⋮	⋮	⋮	⋮

事例紹介：工程管理規格及び手順

▶ 打錠/カプセル充填工程（金属の100%除去機能：金属検出機）

■ 工程管理規格（良品抜取検査）

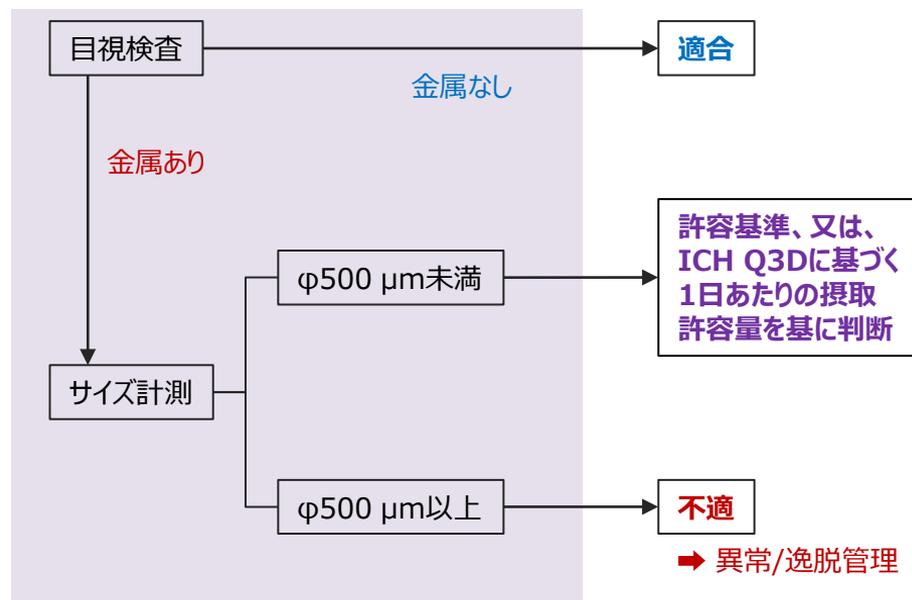
重欠点	中欠点	軽欠点	微小欠点
金属様異物	-	-	-
0	-	-	-

AQL指標型抜取検査方式（JIS Z 9015-1）

金属 φ500 μm以上 100%除去
金属 φ500 μm以上 → 0個

▶ **安全性の担保**

■ 工程管理手順（良品抜取検査）



事例紹介：工程管理規格及び手順

▶ 金属様異物発見時の判断基準

■ 許容基準

φ500 μm未満：2個

■ ICH Q3Dに基づく1日あたりの摂取許容量

金属を球体と仮定した場合	
サイズ 直径 (μm)	異物数 (個/day)
1000	0
⋮	⋮
500	2
⋮	⋮
250	20
200	39
150	94
100	319
⋮	⋮

事例紹介：工程管理規格及び手順

▶ 外観選別工程（金属の100%除去機能：外観自動検査機）

■ 工程管理規格（良品抜取検査）

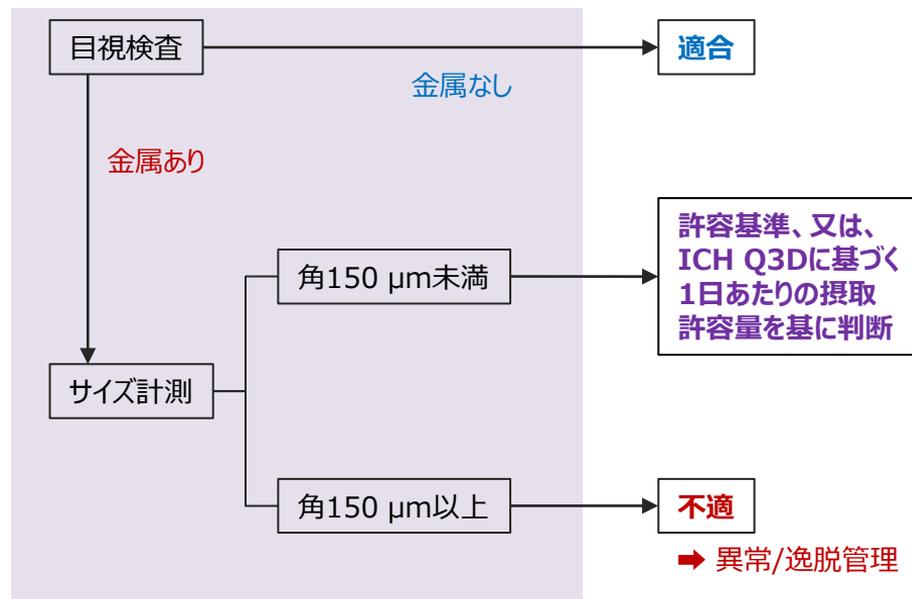
重欠点	中欠点	軽欠点	微小欠点
金属様異物	-	-	-
0	-	-	-

AQL指標型抜取検査方式（JIS Z 9015-1）

金属 角150 μm以上 100%除去
金属 角150 μm以上 → 0個

▶ 外観品質の担保

■ 工程管理手順（良品抜取検査）



事例紹介：工程管理規格及び手順

▶ 金属様異物発見時の判断基準

■ 許容基準

角150 μm 未満：49個

■ ICH Q3Dに基づく1日あたりの摂取許容量

金属を立方体と仮定した場合	
サイズ 一辺の長さ (μm)	異物数 (個/day)
1000	0
⋮	⋮
500	1
⋮	⋮
250	10
200	20
150	49
100	167
⋮	⋮

4. 総括

総括

▶ 金属様異物の許容基準の設定

- 内服固形製剤の安全性、外観品質を担保する根拠が明確化

= 『良品』の定義が明確化

▶ キッセイ薬品は、これからも

患者さんに配慮した純良医薬品を製造

していきます



ご清聴ありがとうございました

KISSEI