

HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

興和株式会社

品質保証部 開発原薬品質保証課 井上 智之

会社概要

- 社名 : 興和株式会社
- 創業 : 1894年
- 代表者 : 代表取締役社長 三輪 芳弘
- 所在地 : 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号
- 従業員数 : 7,974名 (2024年3月現在 : 連結)
- 資本金 : 3,840百万円
- 売上高 : 573,930百万円 (2024年3月期決算 : 連結)
- 事業内容 : **【メーカー部門】**

OTC・医療用医薬品・医療用機器の研究開発・製造販売、

FAビジョンユニット・セキュリティビジョンユニットの製造販売、ロボットシステムインテグレーター業務、レンズ・カメラ等のハードウェアの研究開発、システム系・組込み系およびA I等のソフトウェア研究開発、省エネ・創エネソリューションの販売、省人化ソリューションの販売、環境配慮型建築の施工販売

【商社部門】

繊維、機械、建材、船舶、鉱物資源、化成品原料、生活関連物資などの輸出入、三国間貿易および国内販売



医薬品、医薬部外品、化粧品の販売品目数

製造販売業		製造販売 承認(届出)数※	販売実績品目数 (過去1年間)
第1種医薬品		34	34
第2種医薬品	医療用	36	40
	要指導・一般用	186	74
医薬部外品		86	33
化粧品		19	2
合計		361	183

※2024年4月1日現在

<医療用医薬品>

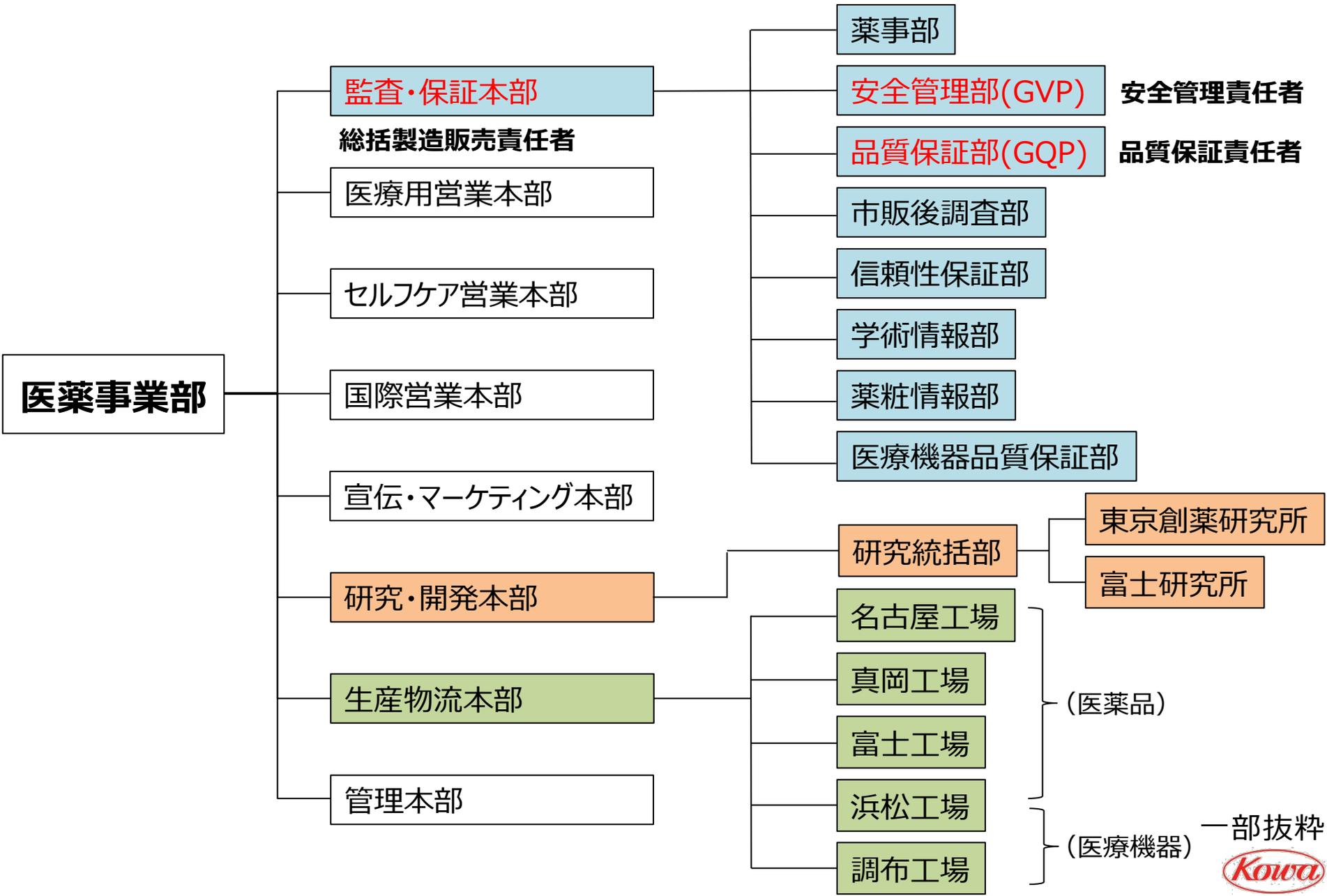


<一般用医薬品>



<医薬部外品>

医薬事業部の組織体制



興和での医薬品開発～流通まで



医薬関連事業所の所在地

製造販売元



東京支店



真岡工場
東京創薬研究所

東京支店

富士工場
富士研究所

名古屋工場 浜松工場

● 製造販売元

■ 工場

▲ 研究所

研究所



東京創薬研究所



富士研究所

工場



名古屋工場



富士工場



真岡工場



浜松工場

本日の内容

1. 共用設備の残留基準の考え方
2. HBEL※に基づく共用設備の残留基準設定の取り組み
 - 2-1. PDE委員会の立ち上げ
 - 2-2. PDE委員会の組織体制
 - 2-3. PDE決定のプロセス
 - 2-4. 既存の医療用医薬品の対応
 - 2-5. OTC等への対応
3. 課題

※Health-Based Exposure Limit (健康に基づく暴露限界)

1. 共用設備の残留基準の考え方

<従来の考え方>

- 一律10ppm基準や投与量の0.1%基準などを使用
- 薬理学的・毒性学的根拠に基づいたものではなかった

<現在の考え方>

- GMP省令施行通知(R3.4.28 薬生監麻発0428第2号)
洗浄バリデーション: 製品等の成分残留等の限度値については、**・・当該成分の薬理学的・毒性学的評価等の科学的な根拠に基づく設定が求められる**
- GMP事例集(R4.4.28)
 - ・ GMP9-18: 共用可否の判断は、**毒性学的な評価による科学的データ等を踏まえたリスク評価**の結果に基づき実施する必要がある
 - ・ GMP9-20: 毒性学的評価は、**毒性学の専門家等が行うことが望ましい**
- PIC/S Annex15
 - ・ 残留持越しの限度値は**毒性学的評価に基づく**(10.6)
 - ・ ワーストケース選定は、溶解性、洗浄性、毒性、活性を考慮(10.10)

2. HBELに基づく共用設備の残留基準の取り組み

2-1. PDE委員会の立ち上げ

➤ 従来の興和でのPDE※及び残留基準に関する考え方

- 10ppmまたは投与量0.1%基準に従い残留基準値を設定していた。
- 個別のプロジェクト内での要望によりPDEを決定していたが、社内的にオーソライズされたプロセスがなかった。

※PDE:ヒトが生涯毎日この用量(またはそれ以下)で曝露されても有害作用を示さないと考えられる物質質量

➤ 2019年9月 新規開発品目の医薬品原薬(主に自社開発品)について、薬理学的・毒性学的に基づいたPDEを設定するため、PDE設立準備委員会を立ち上げ

<目的>

- 新規開発品目の化合物に対するPDE値を決定(見直し含む)、文書化し、それを管理する手順を制定

<メンバー>

- GQP部門、自社工場(GMP部門)、研究部門(原薬、製剤、毒性専門家)

<活動内容>

- 「対象原薬の選定～PDEの決定～PDE Report作成～文書管理」の枠組みの決定
- 運用SOPの制定

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-2. PDE委員会の組織体制

- ・2020年1月 PDE委員会設立
- ・2024年7月現在 計14名

<PDE委員会委員長>

品質保証責任者

<事務局>

品質保証部

<PDE委員>

富士研究所

(製剤研究部門、分析研究部門、
安全性研究部門、管理部門)

東京創薬研究所

(プロセス研究部門)

名古屋工場(QA部門)

浜松工場(QA部門)

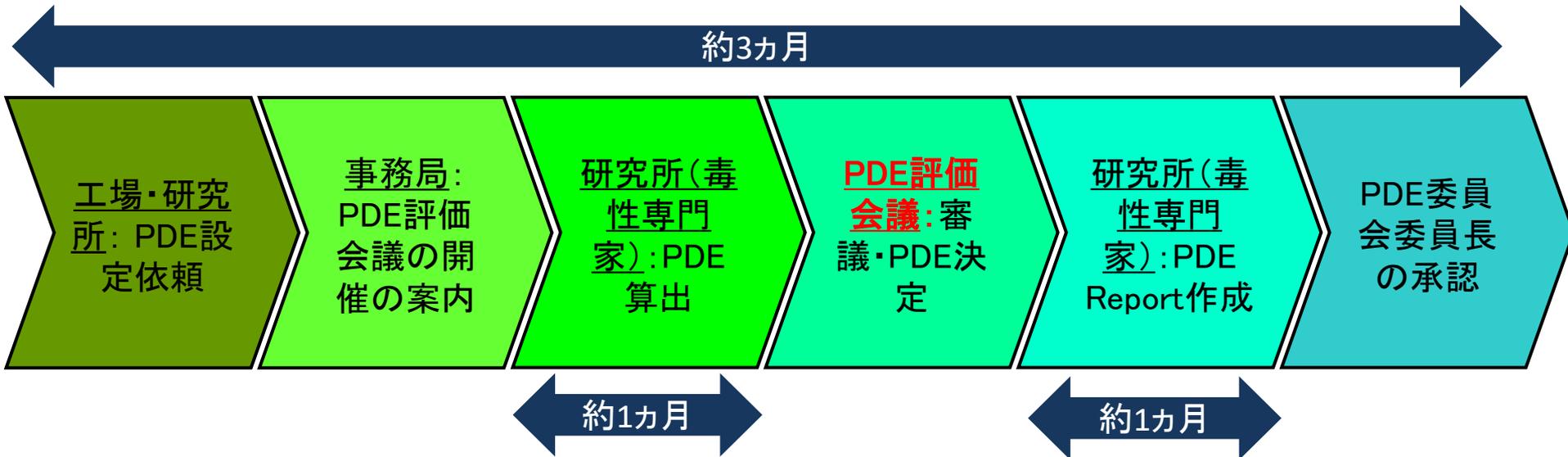
富士工場(QA部門)

真岡工場(QA部門)

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-3. PDE決定のプロセス

➤ PDE決定までのスケジュール



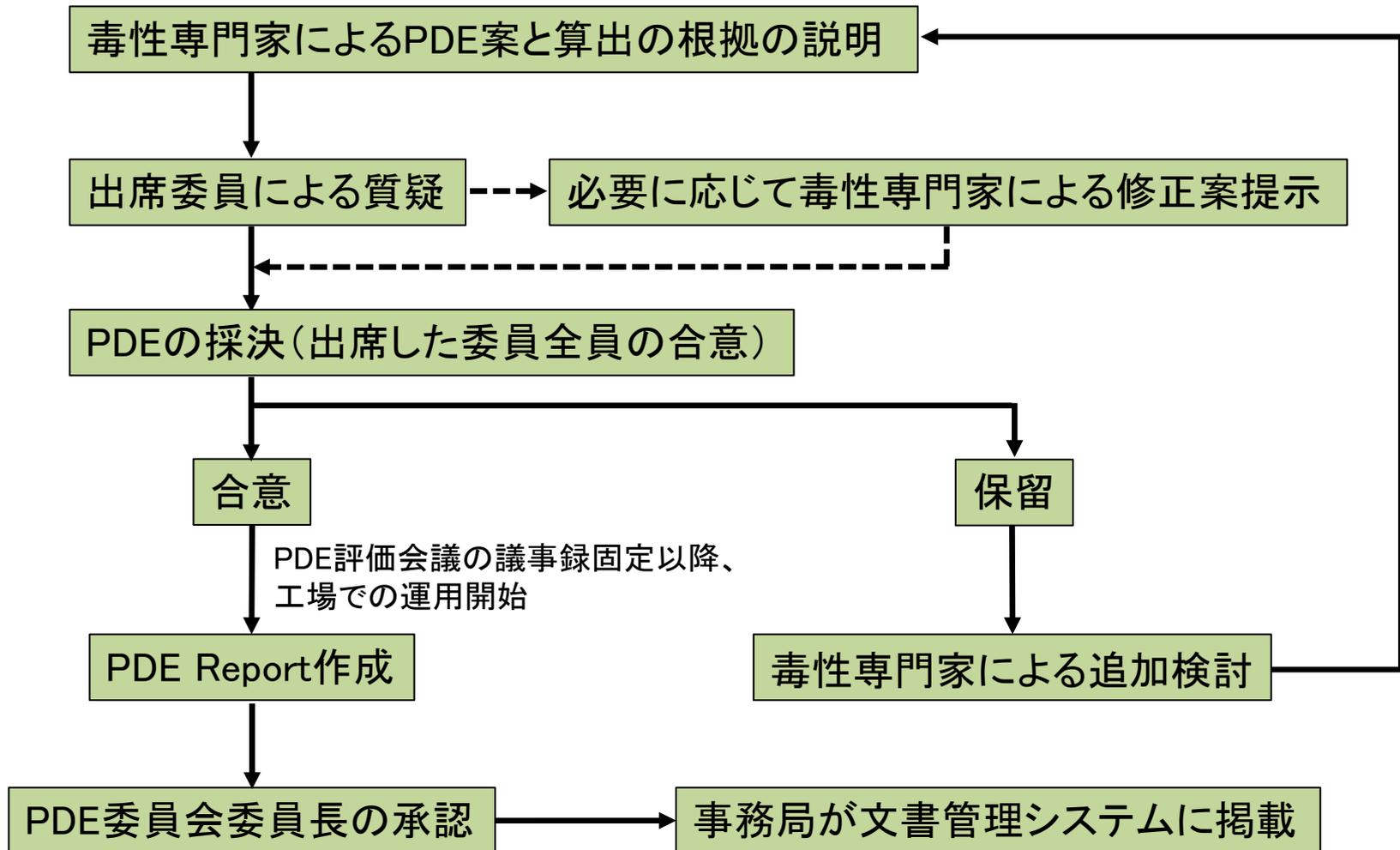
➤ PDE委員会規約

- ✓ PDE評価会議の出席委員はPDE委員の中から当該案件に適切と考えられる者を選出
- ✓ 招集された委員の2/3以上の出席をもって委員会成立
- ✓ 毒性専門家(興和社内規定): 日本毒性学会認定トキシコロジスト等の外部機関による認定専門家資格を有する者あるいは十分な教育と実務経験を有する者

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-3. PDE決定のプロセス

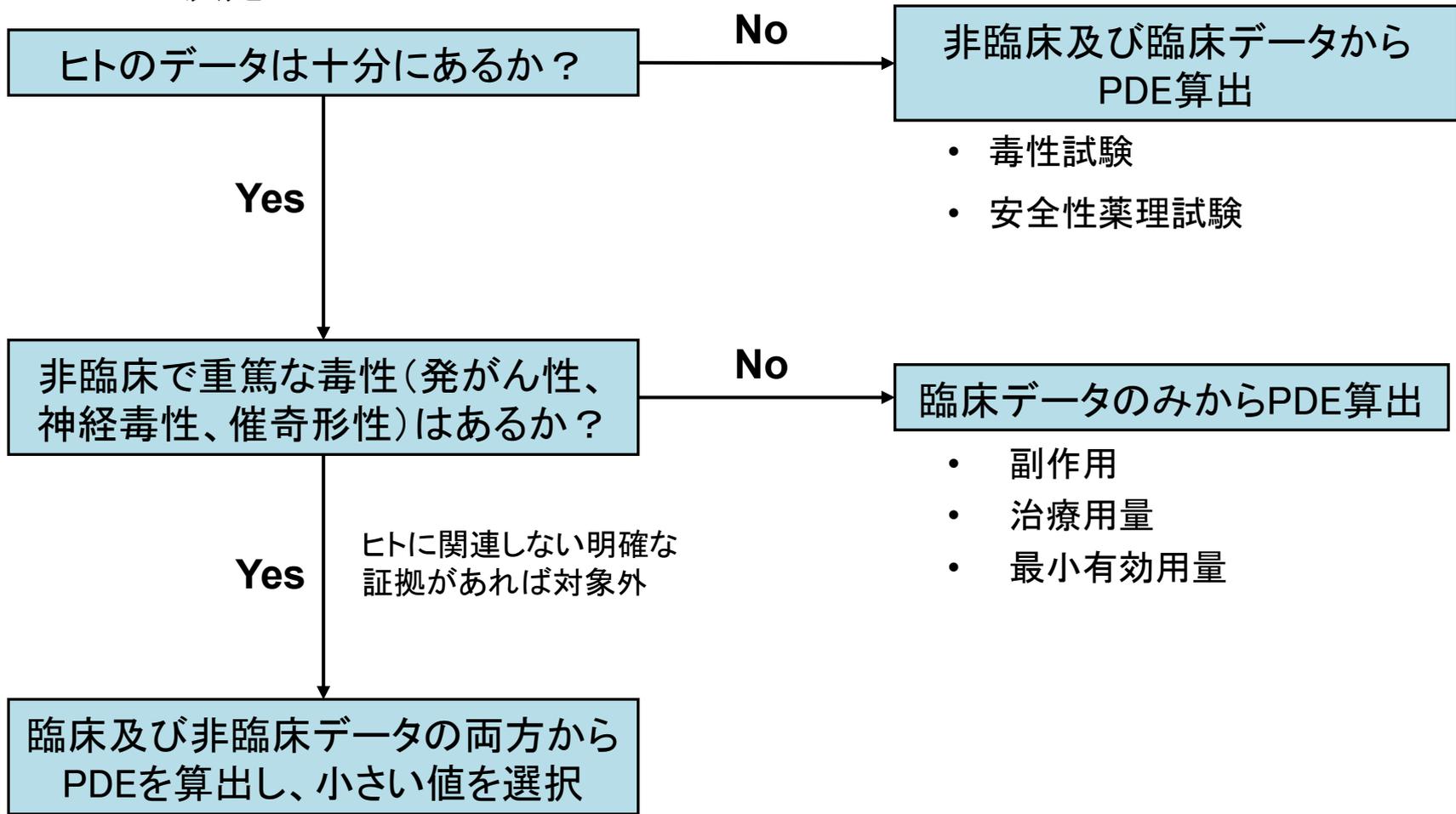
➤ PDE評価会議の流れ



2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-3. PDE決定のプロセス

➤ PDEの決定フロー



参考資料: 医薬品製造における交叉汚染リスクアセスメントのための1日曝露許容量の設定; 長谷川知之他、PHARM TECH JAPAN, Vol35, No3(2019), p.p.109-116

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-3. PDE決定のプロセス

➤ PDEの算出方法

毒性専門家より、PDEと算出根拠(POD、調整係数)を説明

$$\text{PDE} = \frac{\text{POD (mg/kg/day)} \times \text{体重補正}}{[\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}]}$$

- ・POD(Point of Departure) : 摂取しても健康への悪影響がないと考えられる物質質量
- ・調整係数(F1~F5)

分類	調整幅	備考
F1	1~12	種間の外挿を行うための係数 例)ヒト:1、ラット:5、マウス:12
F2	10	個体間のばらつきを考慮した係数:10
F3	1~10	毒性試験の期間を考慮する係数 例)げっ歯類 試験期間1~3ヵ月未満:6、3~6ヵ月未満:3、6ヵ月以上:1
F4	1~10	発がん性、神経/催奇形性毒性などの重篤性を考慮した係数 例)母体毒性を伴う催奇形性:5、不可逆的な毒性:10
F5	1~10	閾値(無影響量(NOEL)など)が得られない場合に適用する係数

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-4. 既存の医療用医薬品の対応

- 2021年に発出された改正GMP省令にて、残留許容限度値の考え方について明記
- 新規開発品のみならず、**既存の医療用医薬品も計画的にPDEを設定**
- 今後、3～4回／年の頻度でPDE評価会議を開催予定
 - 2025年Q3を目標にすべての医療用医薬品のPDEを決定する予定

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-5. OTC等への対応

一般用医薬品(OTC)、医薬部外品、化粧品の販売品目数: 108品目



全品目のPDEを設定するには非常に時間を要する



医療用医薬品とは別の運用でPDEを決定することを検討



医療用医薬品より毒性リスクが低いOTC成分は、個々の製品特有の毒性を考慮しない、薬効に特化した考え方でPDEを設定

<医薬品のグルーピング>

医薬品分類	グルーピング	対応
<ul style="list-style-type: none"> ・医療用医薬品 ・要指導医薬品(スイッチ/ダイレクトOTC) 	リスク高	成分毎にPDEを設定
<ul style="list-style-type: none"> ・一般用医薬品(OTC)等 ・OTCと同一の有効成分をもつ医療用医薬品 	リスク低	汎用PDEを設定

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-5. OTC等への対応

<汎用PDEのメリット>

- 毒性専門家ではない工場／研究所の担当者が汎用PDEを算出可能
- 算出した値をPDE委員会委員長が承認
→PDE評価会議を開催しなくてもPDEを決定可能

<改正GMP省令対応>

- 汎用PDEの考え方について手順書を制定し、その手順書を毒性専門家が承認
→GMP省令で求められる基準を満たしていると判断

<運用開始時期>

- 2023年10月 汎用PDE手順書を制定し運用開始

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-5. OTCへの対応

毒性専門家ではない工場／研究所の担当者が算出可能

$$\text{汎用PDE} = \frac{\text{POD}(\text{mg}/\text{回})}{[\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}]} = \text{POD}/100$$

<POD>

薬効を示す最低量=1回最低投与量(mg) (経口剤、外用剤で算出方法は異なる)

<調整係数>

分類	調整幅	汎用PDEの調整係数
F1(種間の外挿を行うための係数)	1~12	1:人での使用を想定
F2(個体間のばらつきを考慮した係数)	10	10:デフォルト値
F3(毒性試験の期間を考慮する係数)	1~10	1:OTC等は人への安全性が確立されており、投与の実績が十分あるため
F4(発がん性、神経／催奇形性毒性などの重篤性を考慮した係数)	1~10	1:OTC等に使用する成分は発がん性、神経毒性、催奇形性毒性が発生するリスクは低い
F5(閾値(無影響量(NOEL)など)が得られない場合に適用する係数)	1~10	10:OTCではNOELではなく最小薬効量を採用のため一番厳しい値を採択

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-5. OTCへの対応

➤ POD(1回投与量)の考え方:経口剤

例)・製品名:ABCコーワ錠

・用法・用量:1回3錠、1日服用回数3回 →1回最低投与量:3錠

・成分:分量:

有効成分	含量(3錠中)
<u>有効成分A</u>	<u>180mg</u>
有効成分B	250mg
有効成分C	15mg
有効成分D	3mg
有効成分E	30mg

→POD:180mg/3錠

下線:洗淨の指標成分

$$\text{汎用PDE} = \frac{180 \text{ mg}}{[1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10]} = \underline{1.8 \text{ mg/day}}$$

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-5. OTCへの対応

➤ POD(1回投与量)の考え方: 外用剤

剤形	製剤の1回投与量	POD
塗布剤 (クリーム、軟膏、液剤)	1FTU (Finger Tip Unit) :0.5g又は0.5mL	製剤0.5g又は0.5mL中の 有効成分量
点眼剤	1滴量(実測値)	1滴中の有効成分量
貼付剤(パップ等)	1枚	1枚中の有効成分量

例)・製品名:DEFコーワクリーム

・用法・用量:1日数回、適量を患部に塗擦してください。→最低投与回数:1回

・成分・分量:製剤1g中有効成分10mg →POD:5mg/0.5g

$$\text{汎用PDE} = \frac{5 \text{ mg}}{[1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10]} = \underline{50 \text{ } \mu\text{g/day}}$$

2. HBELに基づく共用設備の残留基準設定の取り組み

2-5. OTCへの対応

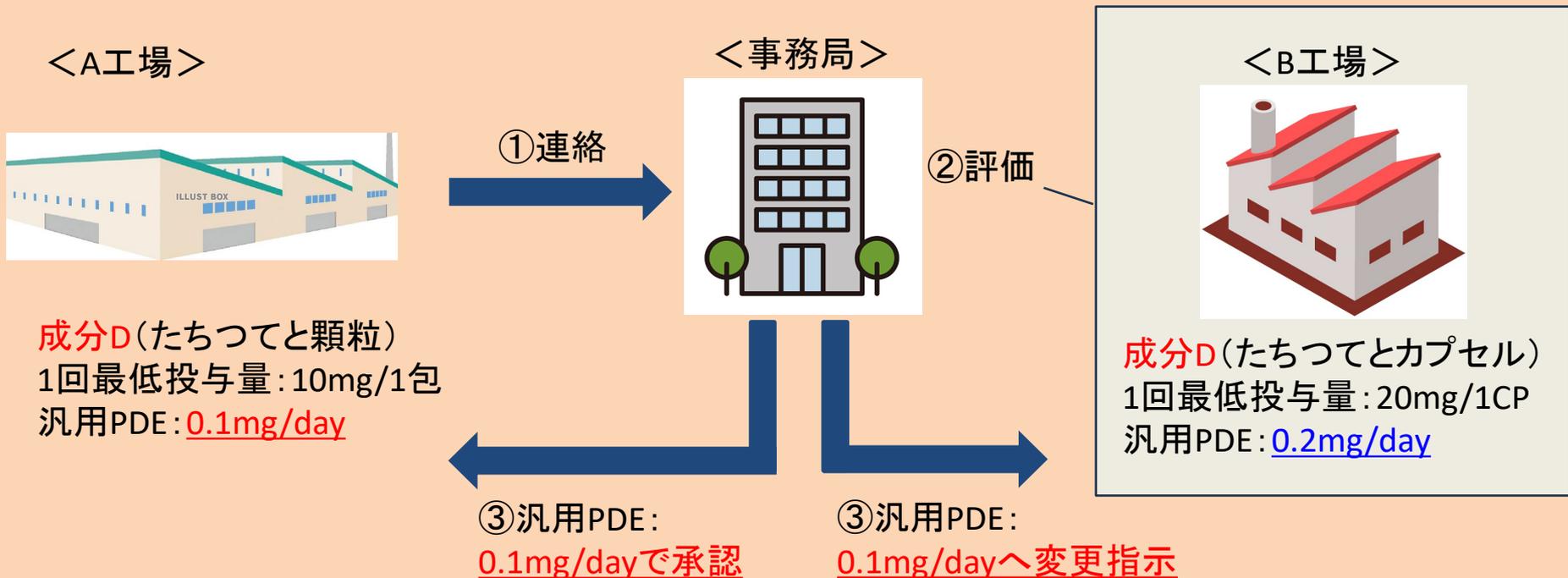
➤ 汎用PDE決定までのプロセス

(3) 事務局にて汎用PDEの妥当性確認

該当成分が複数の製品(自社製販品)で使用されている場合、1回最低投与量が一番少ない製品であるかを確認

(4) PDE委員長が承認。事務局より工場に決定した汎用PDEを連絡

→必要に応じてPDE変更の指示連絡



3. 課題

決定されたPDEに従い工場
残留許容基準を算出

従来の基準
より厳しい

No

従来通りの管理

Yes

洗浄バリデーションの再評価

従来の分析法
では不検出

No

従来の洗浄法
では不十分

No

基準のみ変更
(洗浄方法変更なし)

Yes

分析法の開発

Yes

洗浄バリデーションの再取得

課題点:

分析法の開発、洗浄の再取得が必要となった場合
⇒大きな労力と時間を費やすため、現場への負担大

3. まとめ

- 興和では2020年にPDE委員会を立ち上げ、新規開発品を中心にPDEの設定を実施。
- 2021年の改正GMP省令発出により、既存の医療用医薬品のPDEも計画的に設定。
- OTC等は汎用PDEの考え方に従い、毒性専門家以外の担当者がPDEを算出でき、PDE委員会委員長が承認する手順を設定。
- 課題：決定したPDEが従来よりも厳しい値となった場合、洗浄バリデーションの見直しを実施。必要に応じて分析法の開発や洗浄バリデーションの再取得が必要のため、現場への負担が大きい。



ご清聴ありがとうございました

