

経年品の品質評価について”経年”というパンドラの箱

ーニトロソアミン類と溶出試験の4液性の経年評価についてー

日本も PIC/S に加入したことにより、PIC/S GMP ガイダンスに従うこととなり、日本の GMP との大きなギャップ6つについては通知で実施することになりました。2021年8月施行された改正 GMP 省令にも盛り込まれ、それまで通知だったのが省令に格上げされています。その一つが安定性モニタリングで、基本 25°C×60%で行うことが求められています。

一方、N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) の発がん性が問題になり、欧米ではそれが含まれていた製品の回収が行われ、日本でも回収が起きました。N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) はニトロソアミン類全体に広がり、欧米での基準が出され日本でも下記の通知により、調査が求められています。

「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」

薬生薬審発 1008 第 1 号/薬生安発 1008 第 1 号/薬生監麻発 1008 第 1 号令和 3 年 10 月 8 日

1. 対象となる医薬品について (略)

2. 自主点検の基本的な考え方について (略)

3. 確認事項、実施期限等について

(1) 自社が製造販売する品目について、ニトロソアミン類の既知の混入原因を参考に、ニトロソアミン類の混入リスクを令和 5 年 4 月 30 日までに評価すること。

(2) 上記 (1) の結果、ニトロソアミン類の混入リスクのある品目について、当該医薬品に含まれるニトロソアミン類の量を適切なロット数にて測定すること。なお、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、速やかに監視指導・麻薬対策課に報告すること。

(3) 上記 (2) の結果、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等のリスク低減措置を講じること。上記 (2) のニトロソアミン類の量の測定及び本項に示す措置は、令和 6 年 10 月 31 日までに行うこと。なお、措置に伴い一部変更承認申請又は軽微変更届出が必要な場合は当該申請又は届出を令和 6 年 10 月 31 日までに行うこと。

4. 承認申請中又は承認申請前の品目について (略)

5. 製造販売業者以外の業者の対応について (略)

6. その他 (略)

⇒

この通知はニトロソアミン類が含まれているか調査するようにとの通知です。経年まで調査して有効期間中はニトロソアミン類が基準以下かどうかを確認するようにはまでは明確に規定されていません。実際これまでは、検出されると回収だったのが、その後基準を超えたら回収と考え方が変わりました。そしてリスクが考えられる製品については期限を決め

て調査を求めました。

今回、下記の製品回収がありました。それまでのニトロソアミン類が検出されたから、その後基準以上だったことでの回収でした。ところが今回の回収は経年での増加で基準を超えたための回収でした。

販売名 : ニザチジン錠 150mg 「YD」

対象ロット、出荷時期

PTP100 錠 2 ロット 2021/3/30～2021/4/26

PTP1000 錠 5 ロット 2020/7/27～2021/7/16

バラ 1000 錠 1 ロット 2020/8/17～2021/3/18

回収理由

ニザチジン錠 150mg 「YD」について、**安定性モニタリング 18 ヶ月の結果において、管理基準 (0.32ppm 以下) を超える N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が検出されました。**実態を把握するため、参考品を用いて拡大調査を行ったところ、一部のロットから管理基準を超える NDMA が検出されました (最大値 0.40ppm)。

当該製品の出荷時には管理基準内であることを確認しておりましたが、管理基準を超えた上記ロットは回収することといたしました。

⇒

そうすると、経年でのニトロソアミン類の増加がないことを確認する必要があります。理論的に説明しても、実際のデータがないと GMP では根拠になりません。実際のデータは有効期間が切れる製品にニトロソアミン類が基準以下とのデータ取得が必要になってきます。

問題は、当局がどこまで求めているかです。この経年での回収があったことは、推測ですが、基準ギリギリであり、経年で増加する懸念があったので、製販に経年でのデータ取得を求めたのかもしれませんが、もちろん、製販が自主的にやっていることかもしれません。

現在、調査として経年まで確認している製販はどの程度あるのでしょうか？ またこの回収事例をどう解釈されるのでしょうか？

当局に尋ねれば「経年まで確認しなくてよい」とは返ってきません。なぜなら、有効期間中に規格に適合、かつ今回はニトロソアミン類の基準に適合させることがあたりまえの基本的な考えがあるからです。出荷時は OK、しかし経年で基準を超えるなら、安定性モニタリングの意味がありません。違いは規格は当然ですが、基準についてどう考えるかです。

もう一つ、バンドラの箱になる項目があります。それは溶出試験の 4 液性の溶出プロファイルの確認です。

なかなかジェネリック品が普及しませんでした。3 割程度が頭打ちでした。当時大蔵省は薬剤費を下げるには、薬価だけでなくジェネリックのさらなる普及が必須との判断をしました。しかし、ジェネリックが普及しないのは、現場の医師が先発品とジェネリック品で服

用後の血中濃度の違いで有効性と安全性に疑義を持っていたからと思われます。本来ジェネリック品も服用後の人による血中濃度の違いが先発品と差がないデータを取って承認されています。ですから同じはずなのです。しかし、実際は人による試験は個体差が大きくバラツキがどうしても大きくなり、先発品との差を検出できなかったのです。

大蔵省は厚労省に協力を求め、厚労省は先発メーカーが加入している製薬協に協力を求めました。先発メーカーが溶出試験方法確率+4液性の溶出プロファイルをジェネリック品の普及のため（先発品の売り上げが低下）に協力しなければならなくなりました。たぶん拒否すると関係性の悪化、また国立衛研と全国の衛研を使ってやられたと思いますが、大変な労力が予想されました。結果として協力することになりました。

この差を検出するには、人での試験（バラツキが大きい&費用と時間がかかる）ではなく溶出試験が良いとの国立衛研の先生の判断で溶出試験で先発品とジェネリックとの差を見ることがになりました。ちょっとした差までも見ることができるよう、溶出試験のパドルの回転数を50回転というとても遅い回転数に拘わられました。この50回転がその後の安定性モニタリングでも溶出試験不適合による多くの製品回収につながっています。日本薬局方は12T(C)の溶出試験を実施し、基準を外れるのが2個まで適合になっています。そのため1個、2個外れていても適合と判断して何の対応もしない会社もありました。その確率の製品が3個外れる確率は簡単に計算できます。1個外れている場合、3個外れる確率は14%、約7ロットに1ロット外れます。今はOOSの運用が厳しいため仮にリテストをn=4で行うと、ロットが不適合になる確率が約25%、n=6だと約35%になります。つまり製品回収につながる確率が高くなるのです。

そのリスクを統計確率的に考察して、その時に対応を計っていなかったものと推測します。

この溶出試験プラス4液性（pH1.2、pH4.1 辺り、pH6.8、水）で溶出プロファイルを測定し、ジェネリック品は先発品の溶出プロファイルに同等（判定基準は示されている）であった場合認められ、同等でないものは溶出改善を行うか、品目整理を行うかの選択肢になり、多くのジェネリック品は先発品に合わせる取り組みを行い、認められました。先発品の4液性の溶出プロファイルは日本薬局方外医薬品規格第三部（通称オレンジブック）に収録されています。

これにより、ジェネリック品は先発品とほぼ同等の服用後の血中濃度になり、一気にジェネリックが拡大し、現在は約8割までになっています。

ところがある大学で学生に医療用医薬品の4液性を測定させたところ、その三部に収載された溶出挙動と異なっている製品があり、論文として投稿されました。本来先発品と同等なのに異なっていると、ジェネリックを認めたことが間違いだとなります。何とかしなければいけないとのことで出来たのが下記の検討委員会です。

ジェネリック医薬品の品質に対する信頼性の確保は、厚生労働省が進める使用促進策の柱となっています。国立医薬品食品衛生研究所では、「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」と「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」の一環として平成20年に「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を組織しました。本検討会では有識者の協力を得て、ジェネリック医薬品の品質に関する情報について学術的観点から検討するとともに、必要な試験・評価を実施しています。

先発品とジェネリック品で4液性の溶出プロファイルが異なっていると”同等”とは言えません。そこでジェネリックメーカーに改善を指導しました。中には先発メーカー品も知らない内に、四部に記載された溶出プロファイルと異なっていました。たぶん当局は先発メーカーにも指導されたと思います。

このことを知り、技術移転時、製造方法変更時など、必ず4液性を確認することを社内の変更時の確認項目に追加しました。それまでは技術移転しても溶出試験だけで4液性まで確認していませんでした。実際、調査したところ、異なっている製品があり、改善検討テーマに登録して改善しました。

各社は変更時、溶出試験は規格に入っていますので確認していますが、4液性まで確認しているでしょうか？

ここでバンドラの箱の中に入っているのは、四部に収録してあるのはどちらかというところとフレッシュバッチ（製造してから間もないロット）です。有効期間切れ間際の製剤の4液性まで見ていません。仮に4液性が変化しても先発メーカーはそれが先発なのです。矛盾は抱えています。

問題は二つあります。

- 1) 先発メーカーが変化している
- 2) ジェネリックメーカーだけが変化している。

1) も問題ですが、ジェネリックは先発と同等ですから、2) があるともっと問題です。ジェネリックメーカーで2) まで見ているところはあるでしょうか？

またジェネリック医薬品品質情報検討会では経年まで含めて検討対象とされているのでしょうか？

今の結論は、承認規格や公定書ではないが、4液性の溶出プロファイルは四部に収録したものに一致していることを、ジェネリックメーカー並びに先発メーカーに求めているが、経年については現時点では対象としていない」ではないでしょうか。

ニトロソアミン類は発がん性の問題ですので、経年であっても放置できません。一方4液性の溶出プロファイルは有効性と安全性に影響しますがその影響は低くまた経年で使用される確率も低いということで目をつぶっておられるか認知されていないかだと思います。

このような問題があると認識しておくことも必要だと思いましたので、紹介しました。

以上