

安定性モニタリングで溶出試験不適合をなくすための取り組み

脇坂 盛雄 (株) ミノファージェン製薬 顧問

1 安定性モニタリングでの溶出試験不適合による製品回収

品質再評価によりほとんど全ての固形剤に溶出試験が適用されたこと、PIC/S GMP ガイドラインの6つのギャップで安定性モニタリング実施が要求されたことにより、溶出試験不適合による製品回収が増えている。2016年度では16件の安定性モニタリングでの溶出試験不適合による製品回収があった。

溶出試験で不適合になると、不適合になった安定性モニタリングのロットだけが問題であるとの根拠データが得にくい。そのため、出荷した有効期間が残っている全ロットまで製品回収が広がってしまう。また、物流在庫品も同じ原材料、同じ製造方法のため、問題ないとの根拠データがないため出荷できなくなり、欠品の問題を発生させる。

溶出試験不適合による製品回収は以下の点からの考察が重要になる。

- (1) 製剤の溶出試験でのバラツキ（ロット内、ロット間、季節変動）による溶出試験不適合になる確率を把握しているか。
- (2) 製剤の経年での安定性モニタリングで不適合になる確率を把握しているか。
- (3) 原薬や製剤の製造方法での溶出試験に影響するファクターを把握し、それをコントロールしているか。
- (4) 防湿包装の資材やシールなど、亀裂・ピンホールになるリスクを管理しているか。
- (5) 変更管理、特に原薬の変更や製造方法の変更時に溶出試験への影響を確認しているか。
- (6) OOS や製品品質照査で溶出試験不適合の予兆を

モニターしているか。

- (7) ロット内に不均一な部分がないか（掻き落とし行為があり、その後均一化工程がない）。
- (8) 逸脱時、その逸脱による溶出試験の経年に与える影響のデータがあるか、または通常の値と違う場合の根拠データはあるか（水分の管理値が2.0%の場合、申請データは1.0, 1.2, 1.4%だった場合で、1.8%のデータだった / 造粒時に逸脱があった場合など）。

2 溶出試験と製剤の関係の理解

品質再評価の溶出試験方法設定では、国立衛研の先生が50回転を主張されたため、製剤の微妙な差が溶出の差となって溶出試験結果に出てくるようになった。ある会社の溶出試験が設定された固形剤の約8割の製品で、溶出試験に問題を抱えていたことがわかった。これは仕方がないことでもある。製剤設計された時は溶出試験が設定されていなかったこと、また当時の溶出試験の回転数が50回転という低い回転数でなく高かったためである。50回転を100回転にすれば、先ほどの8割の製剤のほとんどは溶出試験で問題はなかった。そこが逆に国立衛研の先生が50回転に拘った理由でもあったと思われる。50回転だと製剤の微妙な溶出の差が顕著になる。先発メーカーとジェネリックメーカーの製剤の溶出をできるだけ同じにしたいとの強い願いがあったと思う。

品質再評価で溶出試験設定が求められた時、社内の溶出試験対応のリーダーを担った。業界団体に話が合った時に、直ぐに溶出試験機を4台発注した。そして製造所の品質管理部と研究開発の試験担当部署、合計4カ

所で対応することにした。当初は「大変な作業で負荷も大きいが、ジェネリックを差別化するチャンスなので、規格を厳しくしよう！」と関係者を鼓舞した。その後、試験方法案ができ、製剤を評価（ロット内バラツキ、ロット間バラツキ、季節変動と経年での安定性）すると、ジェネリックの差別化の前に、自社品が差別化されてしまった。溶出バラツキが大きい、経年で溶出が低下するなどの問題点が見つかった。

規格を厳しくする考えは消え、規格を緩める、回転数を50回転から上げられないかの試験方法について当局との交渉、一方では溶出バラツキを改善するための製造方法の検討、経年での低下を減らすための包装形態の工夫などを行った。できる限り処方変更による検討は避け、最後の手段とした。1製品、ゼラチンカプセルで不溶化を起し、溶出試験でカプセルが50回転では溶解しないため、ゼラチンを植物性のカプセルへの一変申請することにより、不溶化を防ぎ、経年での溶出の低下を抑えることができた。

製剤では造粒している場合と造粒をせずに滑沢混合だけで打錠あるいはカプセル充填をしている場合がある。原薬が溶解する溶媒で造粒している場合は、原薬の結晶形や粒度分布は関係なくなるが、溶解しない溶媒で懸濁している場合や造粒工程がなく滑沢混合の場合は原薬の物性が溶出に影響する場合がある。原薬の物性が変わり、知らない内にバラツキが大きくなっている場合がある。さらに対応を難しくしているのは、製造時は問題なく、経年で影響を及ぼす場合があることである。よって、そのような製剤の場合、原薬の結晶形や粒度分布を原薬の品質保証書で規格を設定して保証してもらうか、受入れ試験規格を設定して管理する必要がある。それを行っていないと、運任せの品質保証になる。運が良ければ問題にならない。運が悪いと原薬製造所で予期しないトラブルが生じ、それを原薬製造所が気づかずあるいは対応不備により、原薬の結晶形あるいは粒度分布が異なったものを出荷する。受入れ試験ではそれをチェックしていないので、そのまま使用し、その変化を出荷時に気づかず、安定性モニタリングで不適合になる可能性を抱えることになる。

3 変更管理時の溶出試験の視点から

原薬の出発物質の変更、製造方法の変更、特に再結晶方法の変更（設備も含め）があった時は、原薬の結晶形や粒度分布に注意を払う必要がある。もちろん、溶出試験の観点だけでなく、新規不純物がないかの視点も必須になる。原薬の銘柄追加の場合、原薬の結晶形や粒度分布に影響を受けやすい製剤の場合は特に重要になる。

変更時どこまでの検討をするかは常に迷う所である。以下の検討の選択になる。

- (1) コンカレントバリデーションで問題なければ出荷する。
- (2) コンカレントバリデーションを行い、かつ加速試験の3か月の結果で出荷する。
- (3) PVを行い、加速試験6か月を行う。この場合はPVロットは出荷できない場合もある。その場合は変更管理の必要コストになる。
- (4) (3)にプラスし、長期安定試験を実施し、必要な期間で評価する。この場合は、PVロットは出荷できず、必要コストになる。

すべて(4)で行うと変更が遅くなること、廃棄コストが発生するが確実な方法になる。(1)～(4)の選択肢で迷うが、関係者の意見を傾聴し最後はQA長の知識と経験に基づくことになる。

4 出荷時と安定性モニタリングでの注意事項

溶出試験は、最初6T(C)取り試験を行う。1T判定値を超えると、さらに6T試験を行う。判定値を超えるのが2Tまでは適合になる。設計部署は12Tの試験まで行って適合すれば問題ないとする傾向があった。一方、生産の場合、品質保証は統計・確率的に考える必要がある。つまり、1/12や2/12であれば判定値は適合であるがいつ3/12になるリスクを抱えている。もし年次安定性モニタリングで起きると回収の可能性が高くなる。なぜなら、OOSになると、ラポエラーは見つからず、製造工程にも問題はなく、「明確なラポエラーは見つからなかった。製造にも該当する原因は見つからなかった、よってラポエラーの可能性も否定できないこと

からリテストを行う」として一回はリテストを行うことができる。その場合リテストのn数は多くの製造所は4～6ではな！だろうか？その場合のリスクを確率で見してみる。

不良率 1/12T の場合：1/12 (p), 11/12 (q; 1-p)

適合する確率

$${}_1C_1 p^1 q^0 = 1 \times 1 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_2C_2 p^2 q^0 = 12 \times (1/12)^1 \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_3C_3 p^3 q^0 = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192$$

合格する確率 = 0.93 (93%)

1/12 の場合では 7% 不適合になる (1/14 ロット不適)。溶出試験で毎回 1/12 の規格外が出ているとすると、安定性モニタリングでも 1/14 回 (7%) で OOS が発生する。

OOS でリテスト n = 4 だと全て合格するのは $0.93^4 = 0.748$ (75% 合格 ⇒ 25% 不適合)

OOS でリテスト n = 6 だと全て合格するのは $0.93^6 = 0.647$ (65% 合格 ⇒ 35% 不適合)

7% の不合格の確率が 25%, 35% と高くなる。つまり、出荷時に 1/12 出ていることは、安定性モニタリングでこれだけのリスクがあるということであり、これが統計・確率的に事実を見つめることになる。今多くの溶出試験での製品回収が起きているが、このような統計・確率的に事実を見ていなかったのではないかと推測している。

5 溶出試験の課題のある製剤の改善

品質再評価の溶出試験設定において、8割の製品で問題があったと述べた。その多くは製造方法と包装形態の変更で対応した。その対応例を紹介する。

- (1) 打圧の管理 (打圧が大きいと出荷時は問題なくとも経年で溶出低下が起きた)
- (2) 添加剤の銘柄変更 (添加剤の銘柄によっても溶出のバラツキ、経年に影響した)
- (3) コーティング方法の変更 (コーティング液を薄め時間をかけることによるバラツキ低下)
- (4) 製剤中の水分管理 (打錠後の水分管理により経年での溶出低下低減)

(5) 包装変更による経年での低下防止 (アルミピロー包装, 乾燥剤追加)

(6) 製造方法の変更 (噴霧方法の工夫など処方を変更しない範囲内)

(7) 有効期間短縮

(8) 処方変更

(9) 製剤での対応が難しい場合は、日本薬局方の判定法 1 の Q 値を用いる方法に変更する (多くの製剤は判定法 2 の 12 個の結果での判定, Q 値はバラツキだけでなく平均値を考慮しているため, バラツキの影響を受け難い)

(10) 上記の組み合わせ

(1) ~ (6) 製造方法等の変更で多くの改善を図ることができた。

溶出試験の安定性の確保は難しい課題であるが、きちんと対応すれば製品回収のリスクをかなり低下させることができる。そのためには、製品が溶出試験に影響を受けやすい製品か、どのような変更が溶出試験に影響を与えるを把握することがベースの知識になる。そして、リスクの評価、変更時の判断が重要になる。安定性モニタリングの結果が出てから右往左往をしているのでは遅い。その可能性の情報は既に提供されており、それに気づいて調べるかは QA 長の重要な役割になる。