

第2回『試験の原理を知り、新たな評価方法を作成する力を持つ』

前回、QCの使命は試験するのではなく評価することだと説明しました。評価するとは、原料/資材/製品だけでなく、様々な評価があります。その評価では公定書にある試験方法や研究開発や他社から技術移管された試験を行うだけでなく下記の試験などもあります。

- ・洗浄バリデーションの試験方法確立
- ・原薬の銘柄追加/製造方法変更などでの類縁/不純物測定&物性評価
- ・異物の分析
- ・品質トラブル時の評価方法確立

試験方法の基本

滴定/比色反応/誘導体の作成/分離分析(GC/HPLC)/結晶形・粒子径の違い(TG/DSC/X線回折/粒度測定装置)/異物の同定(顕微IR/X線マイクロアナライザー)

分析バリデーション

真度/精度/併行精度/室内再現精度/特異性/検出限界/定量限界/直線性/範囲/頑健性

これらの試験方法の原理を知り、どの場合にどの試験を行うか、試験のバリデーションをどうするかがQCにおける醍醐味と言えるかもしれません。

原薬の変更が生じた時、公定書や製造販売承認書の試験方法が分離分析だと類縁物質/不純物を確認できますが、滴定などだと新たな分離分析法の確立が必須になります。またOOSや品質問題が起きたとき、その品質問題を適切に評価する試験方法の確立が問題解決に大きな力を与えてくれます。さらに加速試験を行わないと評価できない場合に加速試験をしなくても問題を検出できる方法を確立できると問題解決のスピードUpに繋がります。評価するためにはサンプリングして試験を行いますので、サンプリングと統計/確率の知識も必須になります。これについては別の機会で説明します。

溶出試験の製品回収が多いです。溶出試験はとてもデリケートな試験です。ちょっとした変更が大きく影響を受けてしまいます。滑沢混合だけの製法だと原薬の結晶形や粒子径が溶出に大きく影響します。かつ結晶形は安定性にも影響します。そのためどのような試験をして確認するかがとても重要になります。そのための基礎知識を持つことがQCには必須になります。

品質問題発生時にその評価方法を確立して問題解決した事例を2つ紹介します。

事例1 ソフトカプセルの仕込み量と実際の含量の齟齬

ソフトカプセルの含量が仕込んだ量の値がでていないことがわかった。仕込み根拠の値よりも約0.6%低かった。この0.6%含量低下はどこからきているのだろうか？品質保証を行うためには剤型ごとの現場の製造方法を把握しておく必要がある。また、現場の製造設備についても知っておく必要がある。

ソフトカプセルのカプセル材質はゼラチンである。2枚のゼラチンシートを重ね、その間

に薬剤を入れカットする。ゼラチンシートを設備に通すためには離型剤という油を塗布しておく必要がある。カプセル外側の離型剤は布で拭きとる（または溶剤で洗う）ことで除くことができる。しかし、内側の離型剤は薬剤と一緒にカプセル内に留まる。この離型剤が含量低下に影響しているのではないかとの仮説が立てられた。

仮説：離型剤がカプセル内側に残るために含量低下につながっている

当時の離型剤は軽質流動パラフィンが使われていた。そこで、軽質流動パラフィンを測定することにした。軽質流動パラフィンは、低沸点の炭化水素類なので、混合物である。UV吸収がないので、GC分析になるが、混合物のためにどのピークを目安にするか難しい。そこで、ソフトカプセル製造で使用した軽質流動パラフィンと同じロットの軽質流動パラフィンの中でピークの大きいものを標準ピークとしてソフトカプセル内側の軽質流動パラフィンを測定した。その結果は軽質流動パラフィン量は含量低下分の0.6%であった。その結果を受け、0.6%分ソフトカプセルへの主薬を増加して補正した。

事例2 フィルム錠の印刷文字欠け/評価方法確立が改善を推進

フィルム錠の識別印刷の文字欠けで不適合になった。原因を調べたところ、フィルムコートの表面状態が影響していることがわかった。つまり、表面がツルツルだとインクの乗りがよくなく、ある程度ザラザラしている必要があるのではないかとの結論になった。現場ではいくつかの改善するアイデアがあった。しかし、印刷の擦れによる文字欠けを評価する方法がなかった。作業着に錠剤の印刷面を擦り付けると、落ちやすいものは落ちる。しかし、その場合、どの程度の力で押しつけるかの標準化が難しかった。

改善をスムーズに進めるためには評価方法の確立が必須になる。適切な評価方法確立されれば改善が半分終了したといっても過言ではない。改善が上手く行かないケースは評価方法が悪い場合が多い。

消しゴムと錠剤を遠沈管に入れ、一定時間振とうする方法で試験方法を検討した。消しゴムを5mm角にし、消しゴムの数と錠剤の数、振とう時間を様々にふり、印刷の落ち具合を確認した。そして、繰り返し試験も行ったところ、再現性のよい、印刷の悪さ加減を適切に評価する方法ができた。念のために作業着に押しつける方法でも行ったところ、力の加減とよい相関が得られた。その方法で現場のさまざまな改善品を評価した。評価方法が適切であり改善がスムーズに行うことができた。

品質問題は評価系をしっかりと確立することが問題解決の早道です。そのためには様々な試験方法を知り、駆使することです。自社に試験設備がなければ外注します。しかしその時もその試験の測定方法や試験原理を知り、測定方法の依頼や結果を評価することが必須になります。