

第3回『製剤の特徴と製造方法、現場の設備を知って上での評価』

しっかりした品質保証をしたいと願うのであれば、GMP とレギュレーションの知識と対応だけでは不十分です。製剤の特徴と製造方法、そして実際の現場の状況を知っておく必要があります。

現役の品責の時、変更管理で注意していたのは下記でした。固形剤と注射剤では品質保証の観点は少し違います。

- ・ 固形剤：溶出試験/類縁・不純物/異物/気密性（アルミピローやコールドフォーム）
- ・ 注射剤：無菌性/不溶性異物

それらの項目は、品質トラブルも多く、製品回収も多い事例です。

原薬の銘柄を追加する場合、どのようなことを考えてみるかを挙げてみます。

- 1) 原薬の含量や異物は問題ないかを先ずは確認します。
- 2) 新規不純物がないかどうか、不純物プロファイルに変化がないかを確認します。

PMDA の指摘事項に下記がありました。

「出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認していなかった。」

本来、不純物プロファイルについては、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（平成 15 年 6 月 24 日）」に基づいて申請した新製品（平成 16 年 11 月 1 日以降に申請される新有効成分含有医薬品）に該当ですが、PMDA の指摘は全ての医薬品に適合させる指摘事項になっています。

古い製品の原薬の試験方法は滴定や比色法など、分離分析でない場合があります。その場合は不純物プロファイルが確認できません。分離分析法を確立し、分析バリデーションを行い、そして現在の原薬の不純物プロファイルを確認します。それでようやく、新規銘柄の原薬の不純物プロファイルを確認して、新規不純物がないかが確認できます。新規があれば減らすか、構造決定あるいは規格値設定など対応を行います。

3) 新規原薬の物性評価

溶出試験がある製剤では、原薬の物性が大きく影響する場合があります。以下の場合特に注意が必要になります。

- ・ 原薬を溶解する溶媒で溶解させていない
- ・ 溶出がバラツキ易い
- ・ 経年で溶出が低下する

原薬の結晶形や物性は安定性だけでなく、溶出に大きく影響しますので、物性の違いとその製剤の造り方、溶出試験のバラツキと安定性などを総合的に判断することが必須になります。

4) 新規銘柄の原薬を使つての PV、加速試験などの確認

どこまで行うかが、QA の力量の見せ場になります。原薬の試験とその原薬を使った製剤

のコンカレントバリデーションで判断する一番楽な方法から、PVを3ロット行い加速6か月&長期安定性を見る一番慎重な方法まで、どれを選択するかです。時間もコストも変わってきます。

製造方法を知ってないと品質保証はできないです。その例を二つ紹介します。

1) 製造方法と設備の関係を知る

混合を行い、それを1台の錠剤成型機で打錠している場合、含量の均一性は混合と打錠のバリデーションができていれば、 $n=1$ で含量の試験を行っていても、大きな問題が起きることはありません。フィルムまたは糖衣コーティングを3台のコーティング機で行っている場合、その3台に差がないことはバリデーションで確認します。もし、 $n=1$ で溶出試験を行っている場合、コーティング機に何かトラブルがあった場合、バラツキや経年で溶出が通常よりばらつきが大きくなったり、経年での低下が大きくなるリスクがあります。安定性モニタリングで、出荷試験を行ったコーティング機以外の錠剤を試験した場合、その時によりやく問題が発見される可能性があります。それが規格外であれば製品回収になります。安定性モニタリングのロットだけに限定できればよいですが、他のロットは問題ないことを根拠データで否定できなければ、出荷した全ロットの回収になります。かつ、物流在庫も同じなので欠品になる可能性もあります。製剤の特徴を知り、製造方法を知り、どのような評価を行うかを決める必要があります。

2) フェールセーフ機構で全数保証

QCの抜取検査で品質保証するには限界があります。今は全数を保証するにはラインで保証する考え方が必須です。かつラインはフェールセーフ機構にします。

注射剤のアンプルにラベル無し苦情が来ました。ラベル有無センサーがあり、ラベルの計数管理をしているのであり得ない苦情です。現場から上がってきた説明ではよくわかりません。

こういうときは3ゲン（現場、現物、現実）、5ゲン（原理、原則追加）を実践することです。それでようやく理解できました。

アンプルをラベル貼付するためのガイドにエアで送っていました。ガイドにあたってガイドから一定の距離であればラベルが適切に貼付できますが、離れすぎると貼付が適切に貼れずに外観不良になります。そのため赤外センサーでアンプルがどれだけ離れているかを確認し、離れ過ぎているとラベルを貼付しない機構でした。ラベル有無センサーでラベル無しを検出し排出します。ところが、排出のタイミングの同期化のずれが起き、ラベルが貼付されたアンプルを排出し、ラベル無しのアンプルを排出していませんでした。つまり、ラベル無しアンプルをライン上に造るライン機構だったのです。なぜ、ラベルを貼付してから排出しなかったのでしょうか？ またラベル有無センサーがもし、壊れていたら、あるいは熱をもつことで何回かに一回誤動作するようだ“ラベル無し”の信号が入らず、ラベル有

と思って良品側に流れる機構でした。

そこで、全てのアンプルにラベルを貼付し、赤外センサーから一定以上離れていたアンプル（ラベルが適切に貼付されていないもの）は排除するようにしました。かつラベル有無センサーはラベル有を検知し、その信号をラインに送り、ラベル有の信号があった時に、良品側に流れる機構に変更しました。つまりトラブルが起きたときは全て不良品に流れるようにしました。

水道の蛇口は、昔はバーを下げると水が出ました。地震で上から物が落ち、水道のバーを押し下げて水が出てしまいました。今は水道の蛇口のバーは上に上げると水が出ます。このように最悪のケースが起きた時に悪いことが起きないようにするのがフェールセーフ機構です。この考え方で製造ラインが設計されているかどうかを QA が確認することが必要になっています。

品質保証を確実に行うためには、製剤の特徴、製造方法、現場の設備の機構を把握して、総合的な品質保証が必要になっています。製造や試験記録のレビューをすることは品質のモニタリングにもなりますが、その前に製剤の特徴を知り、製造を知り、設備を知り、品質保証を確立することが優先すべきことと考えています。そうしないと多大なレビューをしても製品回収がなくなりません。