

製品回収事例に学ぶ “品質保証力”向上のヒント

Learn to product recovery case “quality assurance force”
improvement tips

株式会社ミノファーゲン製薬 顧問

脇坂盛雄

MORIO WAKISAKA

Minophagen Pharmaceutical Co., LTD.

はじめに

医薬品の製品回収は主に以下の原因による。

異物(虫／毛髪など)による回収

表示の間違い(表示誤り／捺印ミス)

安定性モニタリングによる規格不適合

PMDAなど当局の査察によるGMP不適合／製造販売

承認書との不一致

これらのなかで最近増えているのが、③と④である。

③のなかでは固形剤の溶出試験不適合による回収が増え

ている。溶出試験による製品回収が増えた背景には、品

再評価によりほとんどの固形剤に溶出試験が設定され

ることがある。本稿では、最近の溶出試験不適合による

製品回収事例を5つ取り上げ考察したい。そのうえで、

溶出試験での製品回収を避けるための視点を紹介する。

1. 回収事例(PMDAのホームページ より)

事例①

回収開始年月日：平成28年3月1日

製品名称：リシノプリル水和物錠

対象ロット／出荷時期：6ロット／平成25年9月6日～

平成26年11月26日

回収理由：

「本製品は溶出試験時にベッセルの底に難溶性の賦形
材が堆積することにより溶出性に影響を与えていること

が確認されたため、平成26年12月より製造条件の改良を
行い溶出性の改善を図りました。改良前の製品の長期安
定性試験において、溶出試験で承認規格に適合しない結
果が確認されたことから、改良前の使用期限内のロット
について、自主回収することと致しました。なお、現在
までの安定性試験結果より、改良後の製品の使用期限内
の安定性に問題はないと考えております。」

考察：

「平成26年12月より製造条件の改良を行い溶出性の改
善を図りました。」ということは、その前に溶出性に問
題があったことを把握していたことになる。かつ12月か
らは問題のない製品を出荷したことになる。しかし、製
品回収は平成28年3月1日である。なぜ改善を図ったロッ
トが出荷できた時点で製品回収にならなかったのだろう
か？ 考えられることは、改善を行ったがその評価には
加速試験結果だけでなく長期安定性データが必要だった
ために、1年半の期間が必要だったということである。
当局にどの時点で報告されていたのか？ 回収前であれ
ば経年で溶出試験が不適合になることを把握していたが
報告しなかったことになり、報告していれば当局が交換
品(安定性データで問題ないとわかったロット)の用意が
できるまで待っていたことになる。

なお同社は、別の製品でも37ロットをほぼ同じ理由で
回収している。

回収理由：

「本製品は溶出試験時にベッセルの底に難溶性の賦形剤が堆積することにより溶出性に影響を与えていることが確認されたため、平成27年8月より…中略…改良後の製品は使用期限内の安定性に問題はないと考えております。」

考察：

製剤の開発時点では溶出試験の設定がなかったものと思われる(1992年7月販売開始)。

その後の品質再評価で溶出試験が設定されたものと推測する。そのため、多くの製剤が経年で溶出試験の低下の影響を受けたものと想像する。

品質再評価での溶出試験が設定されるとき、後発品との差別化ができるチャンスと前向きにとらえて溶出試験を作成したが、後発品の差別化以前に自社品が差別化されてしまった。すなわち、経年での溶出試験値の低下、出荷時の溶出試験値のバラツキにより試験値が行うたびに異なる(合格しても別のサンプルで試験をすると不適合になる)ことがわかった。製剤設計が崩壊型の錠剤でなかったために、溶出試験の影響を受けやすい製剤設計であった。そのため、製造時のバラツキ減少、包装変更による経年での溶出低下抑制などさまざまな取り組みを行った。

(2) 事例②

回収開始年月日：平成28年2月18日

一般的名称：クロルプロマジン塩酸塩錠

対象ロット／出荷時期：約400ロット／平成23年4月18日～平成28年1月18日

回収理由：

「***糖衣錠50mgの定期安定性試験(12カ月)において溶出試験を行ったところ、承認規格に適合しない結果が得られました。原因を調査した結果、添加物の粘度が溶出性に影響を与えることが判明しました。本製品は平成27年8月出荷品から、添加物の粘度を変更しており、添加物の変更前の製品については、溶出試験の承認規格を確保できない可能性が判明したため、該当ロットを自主回収することとしました。」

考察：

平成27年8月に添加剤の粘度を変更したとのこと。こ

の数カ月前に長期安定性で溶出試験が規格に適合しないことを認識して変更したものと想像する。しかし、その時点では問題のあるロットも出荷が続いていた。当局と相談して欠品にならないような対応をされたものと推測する。長期安定性モニタリングはされていなかったのかということが疑問点としてあげられる。この製品の有効期間は3年を超えている。製造販売承認書の有効期間が空欄であると企業責任で担保データにより3年以上にすることができる。長くしていると逆に規格から逸脱するリスクが生じるので、製造と販売に影響しない範囲で空欄なら一番短い3年を設定するのがリスク低下になる。

(3) 事例③

回収開始年月日：平成27年12月1日

一般的名称：アスピリン腸溶錠

対象ロット／出荷時期：20ロット／2014年12月15日～2015年3月2日

回収理由：

「製造後1年を経過した参考品の溶出試験において、承認規格に適合しないロットを確認致しました。原因について調査をした結果、出荷時にはすべての規格を満たしておりましたが、錠剤の製造工程における水分管理に問題があったと考えられました。今回、参考品の溶出試験が承認規格に満たない結果となったロットを自主回収させて頂くことと致しました。」

考察：

多くの場合は水分が多いと品質に影響する。設計段階で水分の範囲の下限(設定ある場合)と上限の水分をもった製剤が経年で問題がないかをバリデーションしておくことが必要である。しかし、実際はそこまでの確認はできていない場合がある。ただ、参考品が問題なくても、そのロットを保証できているかの判断は難しい。仮に2錠以下／12錠が溶出規格を外れた場合では溶出試験は適合であるが、他のところからサンプリングすると3錠／12錠の可能性もあり、規格に適合しない。多くの場合、範囲の特定が難しく全ロット回収になるが、当局を納得させられる根拠データ(例えば水分量と経年での溶出低下の相関)があったと思われる。

(4) 事例④

回収開始年月日：平成27年10月22日

一般的名称：オロバタジン塩酸塩

ロット／出荷時期：21ロット／平成26年3月20日～
平成27年10月20日

理由：

本剤参考品の安定性モニタリングのための規格試験
実施した結果、すべて規格に適合していましたが、一
つのロットにおいて今後溶出低下が懸念される規格があ
ることが判明しました。現時点では原因の特定に至って
いないため、全ロットを回収することとしました。」

参考：

2012年12月販売開始品である。申請段階から溶出試験
設定されていたと思われる。加速試験／長期安定性で
問題なかったのが、実際にモニタリングをはじめたら有
限期間内で規格を下回るものが出ると予測されたのだと
いう。従来クラスⅡは薬機法違反など、製造販売承認書
の規格から逸脱している場合であった。この説明のとお
うにすべて規格に適合しているとのことであれば、現時点
では違反はしていない。念のための回収であれば、クラ
スⅡでの回収と思われるが、定義が変わったのだろうか？

参考) クラス分類について

クラス分類とは、回収される製品によりもたらされ
る健康への危険性の程度により、以下のとおり個別回
収ごとに、Ⅰ、Ⅱ又はⅢの数字が割り当てられるもの。
クラスⅠ：その製品の使用等が、重篤な健康被害又は
死亡の原因となり得る状況をいう。
クラスⅡ：その製品の使用等が、一時的な若しくは医
学的に治癒可能な健康被害の原因となる可
能性がある状況又はその製品の使用等によ
る重篤な健康被害のおそれはまず考えられ
ない状況をいう。
クラスⅢ：その製品の使用等が、健康被害の原因とな
るとはまず考えられない状況をいう。

事例⑤

回収開始年月日 平成27年9月14日

回収品名：ペロスピロン塩酸塩

ロット／出荷時期：1ロット／平成27年8月3日～
平成27年9月10日

理由：

製造中のロットの中間製品試験を実施したところ、
不良率が規格外となりました。原薬の粒子径が通常より
大きいことに起因すると推察致し、同ロットの原薬を

用いた製品であるロット1506の参考品について溶出性を
確認したところ、規格(溶出試験開始30分後、80%以上)
外という結果(6錠中4錠において78～79%)が得られま
したことから、本ロットを自主回収することといたしま
した。」

考察：

原薬が溶ける溶媒での造粒を行っていないケース、例
えば混合してそのまま打錠／カプセル充填している場合
は、溶出試験は原薬の粒子径の影響を受けやすい。その
ような製剤では粒子径を社内基準として管理しておく必
要がある。

2. 溶出試験による製品回収を避ける ための視点

(1) 溶出試験の判定

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12T中、2Tまでは適合となる。

品質再評価時の溶出試験方法は設計部門で検討しても
らった。当初、設計部署は12Tの試験まで行って適合す
れば問題ないと考えていた。しかし、生産での品質保証
は統計／確率的に考察し、リスクの未然防止に努める必
要がある。

つまり、1T/12Tが判定値を超えていると仮定すると、
運悪くいつ3/12Tになるかわからない。出荷時は2T以
下/12Tで出荷適であっても、安定性モニタリングで3
T/12Tになり規格不適合になる可能性がある。その確率
の計算式を以下に示す。

1/12Tの場合；不良率1/12(p)，良品率11/12(q；1-p)
適合する場合

$${}_{12}C_0p^0q^{12}=1\times1\times(11/12)^{12}=0.352$$

$${}_{12}C_1p^1q^{11}=12\times(1/12)^1\times(11/12)^{11}=0.384$$

$${}_{12}C_2p^2q^{10}=66\times(1/12)^2\times(11/12)^{10}=0.192$$

合格する確率=0.93(93%)

これは1T/12Tの場合でも7%ロット不適合になるこ
とを意味している。14ロットに1ロット不適合になる。
試験にはOOS(Out of Specification)の仕組みが導入され
簡単にリテスト(再試験)ができなくなっている。もし、
安定性モニタリングで溶出試験が規格外になり、何とか
理由を付けて1回はリテストを行っても、また規格外に

なる可能性がある。OOSでは最初の試験数が $n=1$ (6 T) を $n=4\sim6$ に増やし、全試験が合格する場合に最初の試験データを棄却することができるのが一般的である。ロットの合格率が93%であれば、 $n=5$ で試験を行うとロットが合格する確率は以下ようになる。

合格率 $=0.93^5=0.696$ (70%)

つまり、30%は不適合になる。このリテストの結果はラボエラーがなければ、さらにリテストすることは難しい。

(2) 製品回収時の考え方

製品回収の場合、該当ロットだけで他のロットに広がっていないことをデータでもって説明することが求められている。コンスタントに1 T/12T溶出試験で規格値外が出ている場合、他のロットは問題ないというデータを取ることは難しい。結局、製剤の製造方法や包装を変更していないかぎり、すべてのロットが製品回収対象となる。物流在庫品もいずれ経年で溶出試験が規格外になる可能性があり、出荷できる製品がなく欠品のリスクを抱えることになる。このように溶出試験での製品回収は欠品を伴うリスクが高い。欠品は患者様にいつも服用されている薬剤を提供できなくなることを意味している。品質再評価で溶出試験が同じだとなっているが、違う製品では添加剤が異なり、微妙に患者様には影響する可能性が否定できない。そのため欠品回避は品質保証においても大切な視点である。

(3) 製品品質照査の活用

製品品質照査で溶出試験の出荷時の値で1 T/12T～1 T/24T規格外が出ている製品は品質改善を行わないと、いずれいつか安定性モニタリングで溶出試験のOOSが出て製品回収のリスクがある製品であるということである。

3. 他社製品の自社への販売移管時の品質評価(導入時の品質評価)事例

以下に、筆者が経験した事例を記載する。他社製造販売承認品の販売を引き受けた場合、品質の確認は以下の項目になる。

* 品質関係の申請資料

- ・ 安定性データの確認
- ・ 製造販売承認書と実際の一致

* 製品苦情(すでに他社で販売されている場合)

・ 苦情を見ることでその製品の悪さ(良さ)加減がわかる
これにより品質問題を抱えているかがわかる。当時、固形剤の品質再評価での溶出試験設定を行っているときであり、この製剤の溶出試験の進捗状況はどうなのかをたずねたところ、返答は以下のとおりであった。

「先発品メーカーとして品質再評価で溶出試験方法を新たに設定していた。後発品メーカーがその試験方法で同等性の評価に入っていた。」

⇒経年品の溶出試験結果をたずねたところ、1～2T/12T規格値外であったがデータはすべて適合であった。その会社の品質保証部門の責任者は溶出試験の判定では適合であり問題ないとの判断であったが、前述の統計／確率で考察すると、この製品は安定性モニタリング(当時は自主で必須事項ではなかった)で不適合になるリスクを抱えていたことになる。そこで、先ほどの統計／確率的な説明を行い、経年での規格不適合になるリスクがあることを理解してもらった。

品質再評価では先発品メーカーが溶出試験で問題を抱えている場合、審査管理課が相談に乗ってくれていた。そこで相談に行ったところ、審査管理課の担当者から、以下のようなコメントがあった。

「すでに試験方法と規格が後発品メーカーに開示されている。よって試験法と規格は変更できない。後発品メーカーに開示する前に相談してほしかった。よって、溶出試験の4液性の溶出挙動が同等の範囲内で処方変更、経年での溶出低下を抑える包装変更、有効期間の短縮などの検討でこの溶出試験に適合するように改善してほしい。それができるまで待つが、期間は定める。」

ここで難しかったのは、すでに4液性の溶出挙動を提出済みで後発品メーカーがそれに合わせるべく検討に入っていたので、この提出した4液性の溶出挙動に縛られることになった。そのため処方変更に大きな制約があった。結局以下の3つの方法で改善を行い、一変申請を行った。

- ・ 4液性の溶出挙動が変わらない範囲での処方変更
- ・ 経年で低下するのでアルミピロー包装追加(乾燥剤追加)
- ・ 有効期間短縮 空欄⇒2.5年

そのために、欠けやすい錠剤になり、後日欠け錠の苦情が出るようになった。

最初に統計／確率的な視点があれば、溶出試験の50回転を75回転にするなど試験方法や規格値の設定で回避できた可能性があった。実際、他の錠剤で溶出試験や規格値の設定で経年の溶出試験の問題を回避したものもあった。

4. 溶出試験に影響を及ぼす因子

- ・ 打圧によっても経年での溶出試験値が変化する。
高い打錠圧で打錠すると出荷時は問題ないが経年で溶出試験値が低下した製剤があった。そのため、打錠圧の上限を設定した。下限は低いと苦情で欠けが生じるので、狭い範囲での打錠圧管理を行うことになった。
- ・ 原料の銘柄によっても異なる。
添加剤の銘柄によっても溶出試験値に差が出た。
- ・ 原薬の粒子径によって影響される。
- ・ コーティング方法によっても溶出が変化する。
設計部門から技術移管された方法では溶出試験がばらついたため、製造でばらつかないように検討した結果、開発時の製剤と改善後の製剤では4液性の溶出挙動で差ができてしまった。

変更管理時、この変更が溶出試験に影響するかどうかが重要な判断基準になる。そのため、溶出試験の影響を受ける変更提案かどうかだけでなく、その製剤が出荷時にばらついていないか、経年で低下が起きていないか、製造方法は造粒しているか、原薬は水に溶けにくい薬剤かどうかなどの判断のための基本情報を把握しておく必要がある。

添加剤や原薬の製造方法や銘柄追加のとき、どこまで確認するかは判断に迷う。

- ・ 受け入れ試験だけで判断する。
- ・ コンカレントのバリデーションで試験数などを増やす。
- ・ コンカレントのバリデーションを行い、かつ加速試験を行う。
- ・ PVを行う。
- ・ PVを行い、かつ加速試験を行う。
- ・ PVを行い、かつ加速試験だけでなく、長期安定性を行う。

(溶出試験では加速試験結果と長期安定性試験結果が異なる場合がある)

どこまで行うかにより、コストと変更に必要な期間が

異なる。石橋を叩いてわたるなら、PV3ロットの廃棄が生じる。かつ長期安定性で3年を見たとした場合、変更によりPV試作など入れると3年半後に変更することになり、大きな機会損失につながる。視点を変えれば、ここに品質保証のやりがいが存在するといっても過言ではない。そのためには知識だけでなく多くの失敗事例を知って、どこを確認するのがよいかの模擬体験を積み重ねることが重要である。

募集期間変更！ 優秀研究業績奨励賞

第4回 パーティクルデザイン賞

募集期間：2016年 8月1日(月)～
2016年11月30日(水)

採用件数：最大2件(副賞：100万円/件)

募集締切り間近！ 海外留学奨学金

2016年 前期 研究助成金

応募締切り：2016年 5月31日(火) 必着

採用件数：最大2件(副賞最大：100万円/件)



※ 詳しい応募方法は下記 HP をご確認ください。
URL : <http://www.npte-foundation.org>

一般財団法人 新製剤技術とエンジニアリング振興基金

〒664-0831 兵庫県伊丹市北伊丹6丁目36-1 / TEL : 072-778-7302
e-mail: info@npte-foundation.org