

剤のように製造プロセスの管理が難しいものは開発時あるいは変更時に重要な単位操作ごとに製造プロセスを評価すべきである。薬物吸収との関連を評価したい溶出試験では、試験の妥当性を持つ範囲が限られるなど試験結果と製品品質評価が結びづらい場合がある。製造プロセスが薬物吸収に影響を与える場合は、製造プロセスの管理が重要であり、通常の生産管理においても変更管理においてもリスクが高いといえる。規格の項目及び許容範囲は製造プロセス開発とともに設定されるので、プロセス変更においては開発段階での規格の設定根拠の立ち回り検討を要する。有効期間内の品質保証をする上で安定性試験は重要であり、含量、溶出、分解物などの経時変化は開発段階で安定性試験により評価されるべきであり、また実生産の変動をモニターする上でも変更においても安定性試験は重要である。変更による品質の経時変化は当初開発データでカバーされずに予測の困難なこともあるので適切な安定性試験で変更後の品質を確認することが重要である。新たな分解物に関しては安全性の評価が重要である。溶出遅延が薬物吸収に影響の大きい薬物では溶出試験を変更管理において安定性試験に組み込むことは必須であろう。以下の Table 1 に項目毎に製造からのリスク、評価リスク、規格試験のみからの判断リスクをまとめた。規格項目からのリスク評価は変更管理のポリシーを作るうえで重要である。

4. 製造プロセス変更と薬物吸収への影響

固形剤の有効性にとって最も重要な薬物吸収過程は、a. 溶出過程 b. 膜透過過程に分けられ、その二つがほぼ直列的に起こると理解されている(1)。溶出過程は薬物溶解度、原薬粒径、製剤造粒性等で決まる。このうち薬物溶解度は薬物そのものの特性である塩、結晶形で決定されるのに対し、原薬粒度、製剤造粒性は原薬製造プロセス、製剤処方、製剤プロセスで決まる。一方、膜透過性は薬物そのもので決まり、製剤設計・製造プロセスの影響は、低膜透過性薬物エマルジョン製剤等の特殊な製剤を除いて少ないと考えられる。

薬物吸収過程については、Amidonらの研究グループを中心に多数の薬物に関し溶出試験、人による薬物吸収データから整理され、BCS システム (Biopharmaceutics Classification System)として固形製剤開発において広く用いられている(1)。BCS システムでは、薬物分子の特性である溶解度と膜透過性の程度により4つのクラスに分類されている。以下に各クラスでの製造リ

スク、評価リスクをまとめた。

クラス I. (溶解度大、膜透過性大)。薬物吸収は製造プロセスからの影響が小さく高い吸収が安定して得られる。Fig. 3にクラス 1 の代表例である Metoprolol 速放性錠剤の溶出特性と bioavailability の関連を示す。(2)溶出が遅くなっても吸収に影響がない。図4はクラス I の薬物で、溶出特性を製剤粒度及び原薬の粒度を変え吸収を検討したデータである。通常の製造のバラツキでは吸収には全く影響を与えないことがわかる。クラス I の薬物は製造プロセスの変動からのリスクは極端に溶出を遅くさせない限り小さいといえる。

クラス II. (溶解度小、膜透過性大)。溶出特性が吸収に影響を与える。製造プロセスからのリスクは大きい。製剤・プロセス開発において物理化学データ、臨床試験などにより vitro 溶出試験に妥当性を持たせる必要がある。そうすることにより、vitro 溶出試験から、スケールアップ、変更においては生物学的同等性も示すことも、実生産で直接的に品質評価することが可能になる。

クラス III. (溶解度大 膜透過性小)。膜透過過程が吸収の律速となる。場合によっては vitro 溶出で吸収を予測できる。

クラス IV. (溶解度小 膜透過性小)。吸収の良い製剤の設計が困難である。溶出改善、吸収改善のため添加剤が重要な役割をもち、さらに処方手順、製造プロセスが吸収に影響を与える可能性がある。製剤・プロセス開発段階において溶出試験などの何らかの vitro の評価と vivo の吸収との関連検討が重要な意義を持つ。製造プロセスの管理及び変更は通常設定されるような溶出試験のみからの判断は困難であるので開発段階でどのような製剤要因、製造要因が吸収に影響を与えるかの知見を得て製造管理をするのが良い。製造が consistent に行われるのを溶出試験でモニターすることも可能

であると思われるが vivo の薬物吸収を代表できない溶出試験のみからの変更管理の保証は弱い。このような場合には、溶出試験だけにこだわらず、臨床試験で同等性が言えておれば変更により溶出に差が出てより強い保証になると考えるべきである。

以上のように製造プロセス変更が薬物吸収に影響を与えるリスクは薬物そのものの特性によることから、BCS のような分類からの decision tree は開発段階においても、変更においても有用である。ただし、米国 FDA ガイドラインに採用されている BCS システムには 薬物遊離塩の pH1~8 における最低溶解度を用いているため、塩により溶解度が上げられるような場合などには、過度に慎重になっている(クラス I の範囲が狭い)との批判もあり考慮する必要がある。例えば、溶解度が pH=3 で 0.007/ml と低い Piroxicam はクラス II に入れられるが溶出の違いは吸収の差にはならないと報告されている。これは pH=1,7 では溶解度が 0.1mg/ml となりクラス I のような挙動を示すものと考えられる。(2)

5. 変更の動機と品質に影響する変更点

実際の変更における品質を考察するため変更の動機、1次的な変更点とそれから派生する2次的な変更点を考える。製造所変更など1次変更点だけでは具体的な製品品質への影響を予測することは困難であり、製造プロセスにおいて品質に影響する具体的な2次変更点を洗い出すことが重要となる。

変更の動機は技術進歩によるもの(例:より安定な、工程管理のやり易い製造工程への変更、既成試験法と同等な性能を持ち時間が短縮できる分析法への変更)、経済的効率によるもの(例:需要増加のため生産スケールの拡大変更)、企業戦略によるもの(例:社内製造を委託製造に変更、物流事情による生産の海外移転)、新しい規制あるいは原料仕入れ先によるもの(例:原薬メーカーの製造事業所変更、賦形剤メーカーの製造プロセス変更)

変更がなされる場合、ある程度の具体的変更点か推察できることもあるが、実際には意図する変更点以上に2次変更点が広がるのが少なからずある。このため現在の製品の製造に関する管理情報のみでなく開発データにもどり変更提案を検討し評価する必要がある。

処方技術の革新により処方を“わずかに”変更し

ようとする場合でも原薬を含めた原材料の種類、質、組成を変更する可能性もある。また、製造プロセス、製造機器の変更さらに異なる製造管理システムをもった事業所へ移転する場合は十分な検討が必要である。さらに難溶性あるいは低吸収薬物では既処方設定した溶出試験法の妥当性など試験法自体の妥当性を十分に考慮する必要がある。また、添加剤の品質規格は局方等の規格を採用する 경우가多く、難溶性あるいは低吸収性薬物などの製剤以外は、製品の最終製剤性能から決めることは少ない。長期にわたって同一メーカーのものを使ってきた場合、個々の製品にどのような規格が必要であることを認識しないで仕入れ先を局方等の規格のみでもって変更した場合、製造性、時には最終製品の品質に大きな不具合を生じることがあるので注意を要する。

1 次変更点(変更の動機:下線付き)と品質に影響する2次変更点例は

- a. 処方技術革新-処方、原材料、製造機器、etc
- b. 製造技術革新-製造プロセス、処方、製造機器、製造施設、etc
- c. 製造規模拡大、縮小-製造機器、製造プロセス、製造事業所、etc
- d. 製造事業所変更-製造事業所、品質保証システム、技術移転、製造規模、製造プロセス、etc
- e. 原材料変更-原材料供給事業所、原薬品質、出発原料品質、処方 etc
- f. 試験技術革新-規格試験法、試験室、etc

のようになるが 品質に直接影響を与える要因まで考慮したうえで変更を遂行すべきである。

6. 製造管理と変更管理(GMP 日常業務)(3,4)

研究開発過程で開発された製品の製造法(原材料規格、バルク製品製造手順、工程管理試験、品質試験手順、出荷可否基準など)は、製造所に技術移転され、実製造は GMP 基準により製造される。製造法は製品固有のものであるが、製造所の施設管理、製造管理、品質管理、品質保証システム管理など一般的な管理も GMP により運営される。この一般的運営手順のなかには品質管理実験室の運営、市販後安定性試験規則、逸脱に関する手順などが含まれ、これら手順が製品品質に影響を与える可能性は大きい。製造事業所の主な管理項目は以下である。

- a. 原材料管理
- b. 製造プロセス管理
- c. 施設管理
- d. 品質試験管理

e. 品質保証及びシステム管理

これらの管理を適切に行うには、先に述べた実生産プロセスと評価法(Fig 1,2)を研究所から工場に適切に技術移転する必要がある。文書化情報として移転されることは必須であり、さらに生産においても品質管理試験においても文書だけでは理解しづらい部分もあるので、試行を経て行うことが望ましい。工場が独立して日常生産業務を遂行するには少なくとも実証された許容範囲の情報は必須である。さらにこのような許容範囲のデータ無しで変更管理を行うには、品質への影響を十分に考慮した検討がなされなければならない。この点は委託生産において特に重要になる。

変更管理は品質保証システムの一部と認識されるべきで事業所管理一般の変更、個別製品の変更を如何に取り扱うか文書で規定し運営すべき事項である。これには前項までに議論した薬物特性からの有効性・安全性リスク評価を基礎にし、開発データの把握、バリデーションデータの把握の程度を考慮し、さらに工場—研究所・工場のコミュニケーションをどう行うかといったソフトも含め手順を設定すべきである。

E. 結論

変更管理は規格試験のみからでなく、既存製品が如何に開発され品質保証をされているかにたち帰り、当該変更を含め全体を再評価して行われるべきである。有効性、安全性を重点に考えれば、固形製剤の変更における重要点は薬物吸収、均一性、分解物であろう。これらの薬剤特有の要因を変更の動機からの1次要因だけでなく品質に直接影響する派生要因をすべて考慮し変更を管理すべきである。開発データの無い状況で、現製造プロセスの許容範囲を超え変更を行うには、薬剤特有要因を中心に基礎データを取り新プロセスを計画・管理する必要がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得情報

なし

引用文献

(1)“Transport Processes in Pharmaceutical Systems,” ed by Gordon L.Amidon, Ping I.Lee Elizabeth M. Topp, Marcel Dekker, 2000

(2)AAPS Workshop on Biopharmaceutics in

the New Millennium, co-sponsored with FDA, FIP and USP, Sep 11-13, 2000, Washington DC

(3)医薬品GMP解説 1999年版、厚生省医薬安全局監視指導課監修、薬事日報社

(4)Sidney H. Willig, “Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, 5th edition”, Marcel Dekker, 2001

Table 1.

項目	意義	製造から高リスクなもの	評価法	安定性	規格試験から
判断					
含量	有安	低含量のもの	直接	低リスク	低リスク
含量均一	有安	低含量のもの	直接	リスクなし	リスク有り
溶出	有安	難溶・低吸収のもの	間接	要安定性	高リスク
分解物	安	保存条件で不安定なもの	直接	要安定性	高リスク
水分	間接	溶出・分解に影響	直接	要安定性	リスク有り

*有:有効性 安:安全性

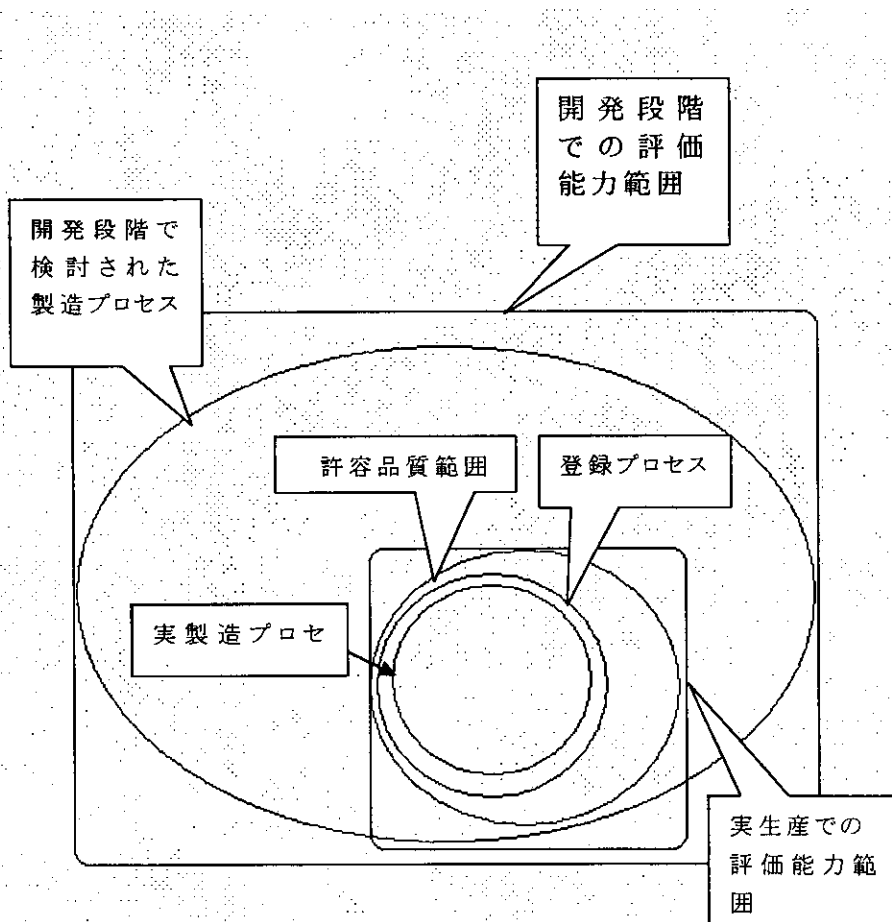


Fig.1 理想的なプロセス設定と管理の概念図

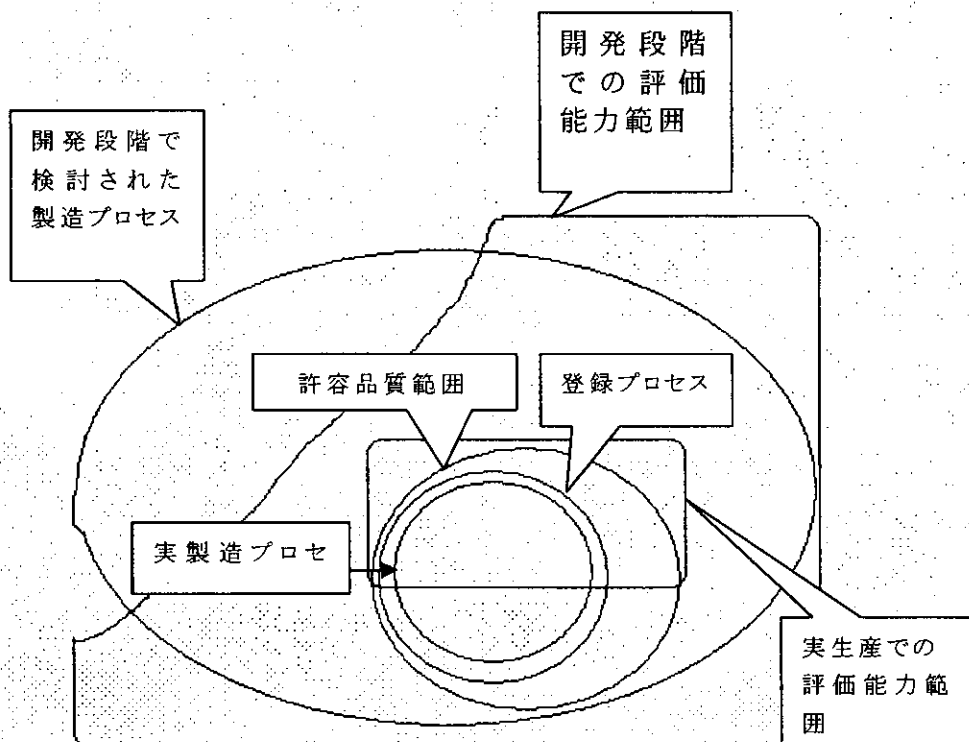


Fig. 2 現実のプロセスと管理——概念図

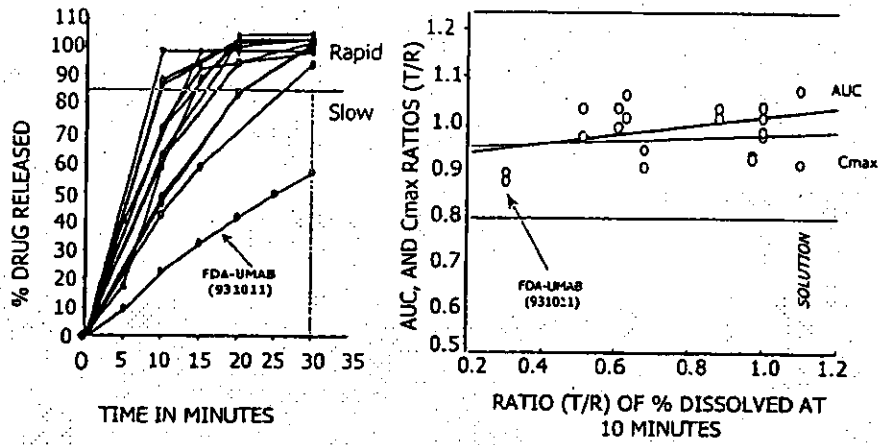


Fig. 3 Metoprolol 速放性錠剤の溶出特性と薬物吸収 (文献2より引用)

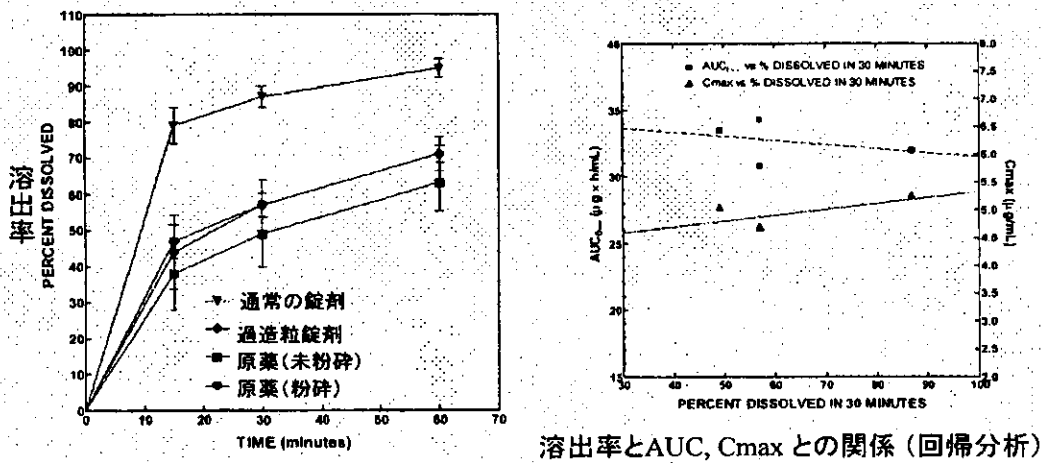


Fig.4 クラスI 薬物 A の溶出特性と薬物吸収