

第1医薬品品質フォーラム 平成16年1月22日

日本における品質保証の課題

変更管理と製剤設計 CTD申請と新しいGMP管理を目指して

品質再評価で浮かび上がった課題



国立医薬品食品衛生研究所
青柳伸男

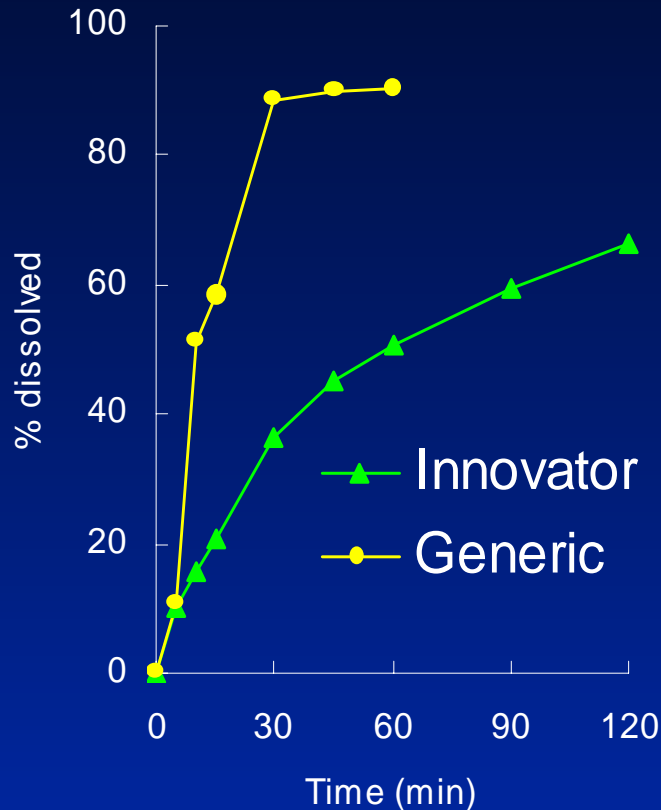
品質再評価

先発品の3ロットの溶出性評価
(pH1.2, 4.0, 6.8, 水)

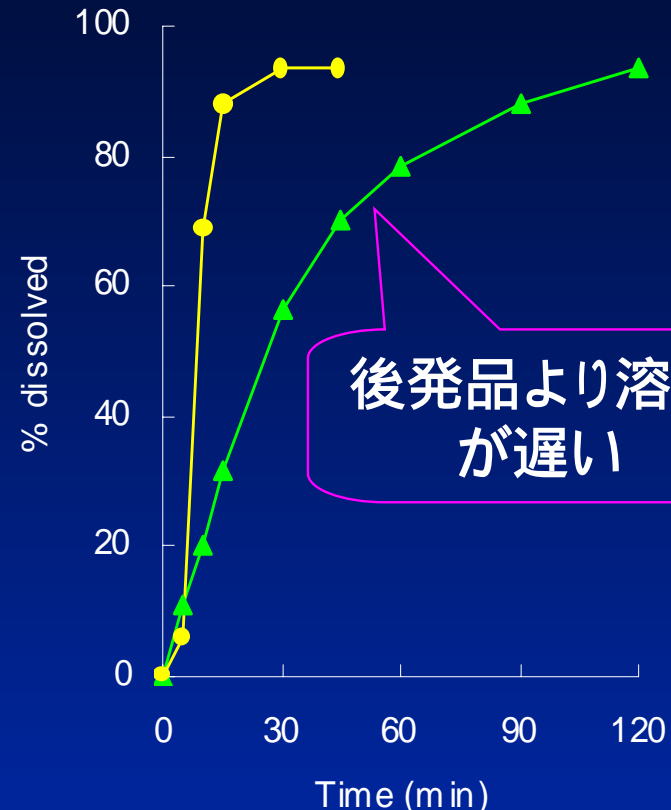


中間の溶出を示したロットを標準製剤

pH 1.2

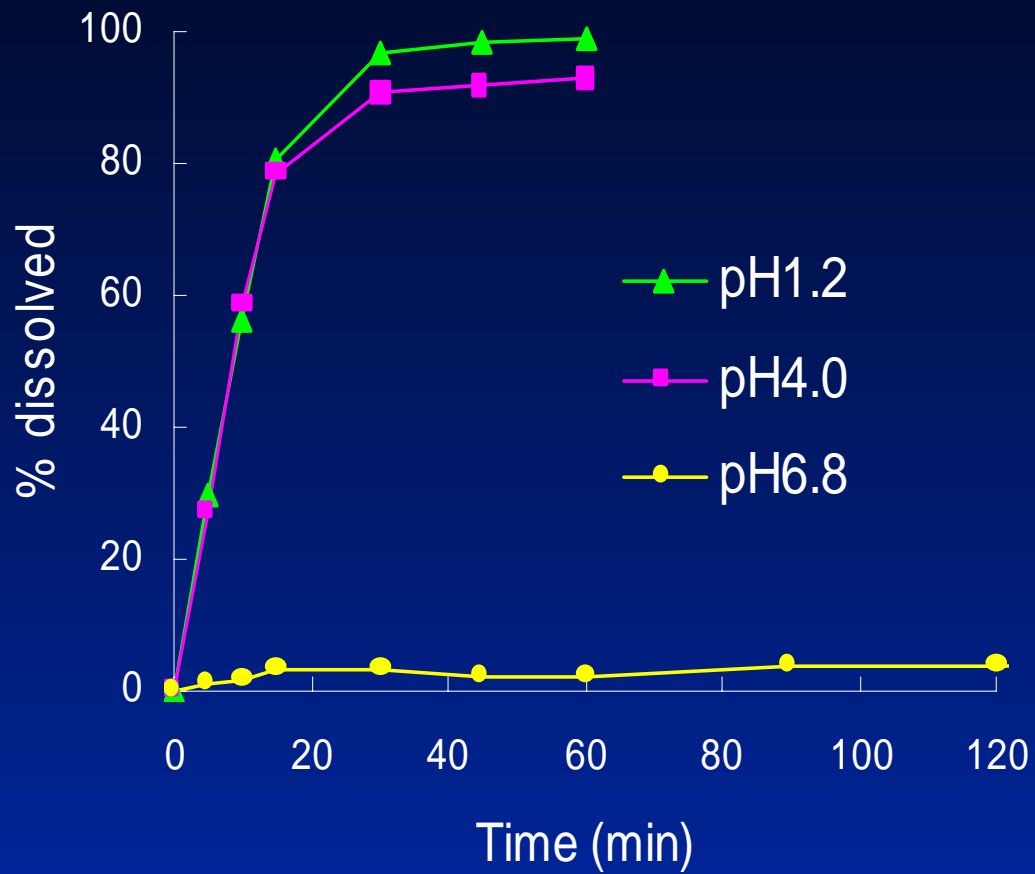


pH 6.8

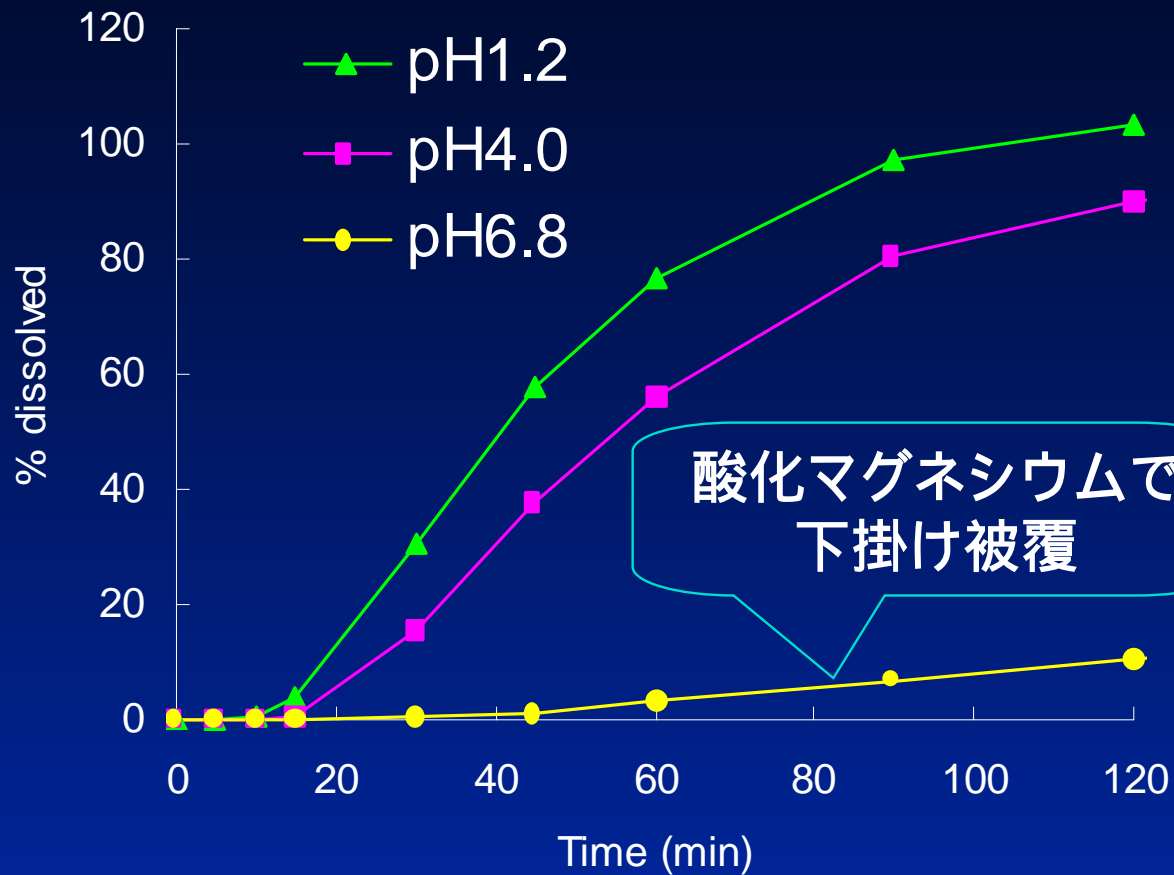


後発品より溶出
が遅い

Dissolutions of a highly soluble anticonvulsant drug from innovator and generic tablets by paddle at 50 rpm

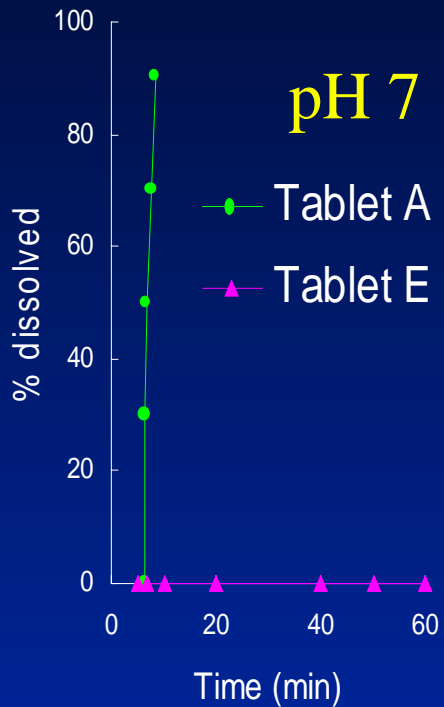


Dissolution of a highly soluble antianginal drug from a film-coated tablet by paddle at 50 rpm

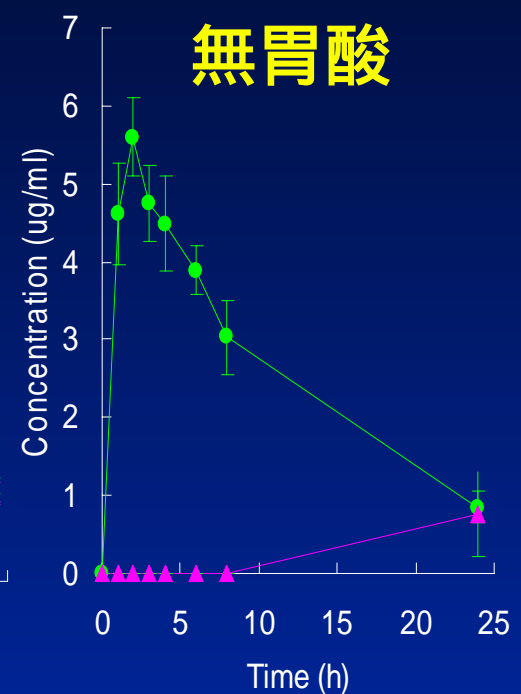
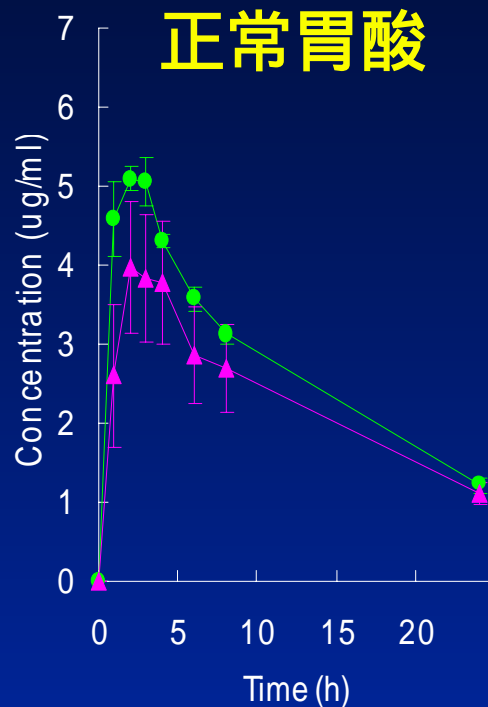


Dissolution of a highly soluble anticonvulsant drug from a sugar-coated tablet by paddle at 50 rpm

溶出

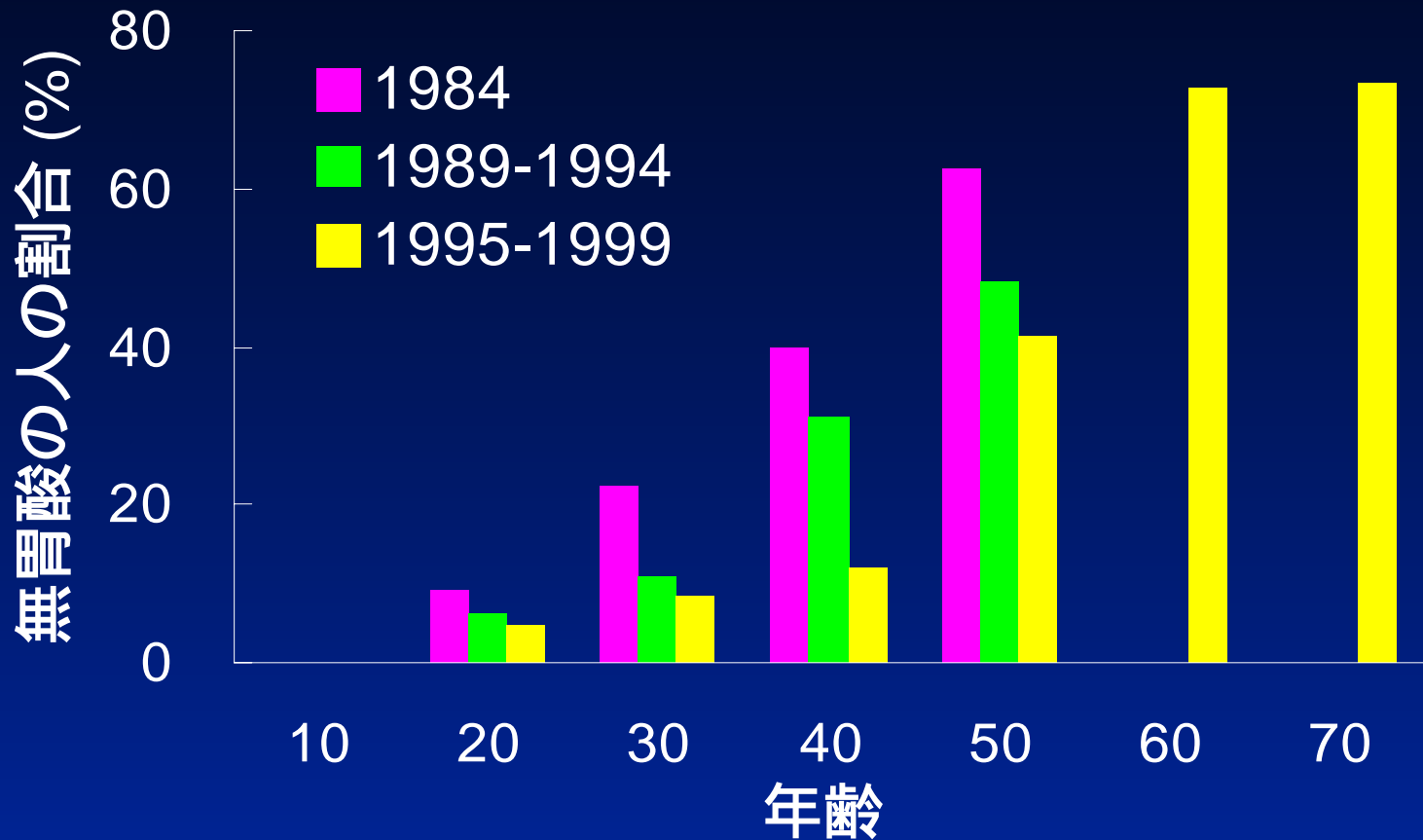


血中濃度



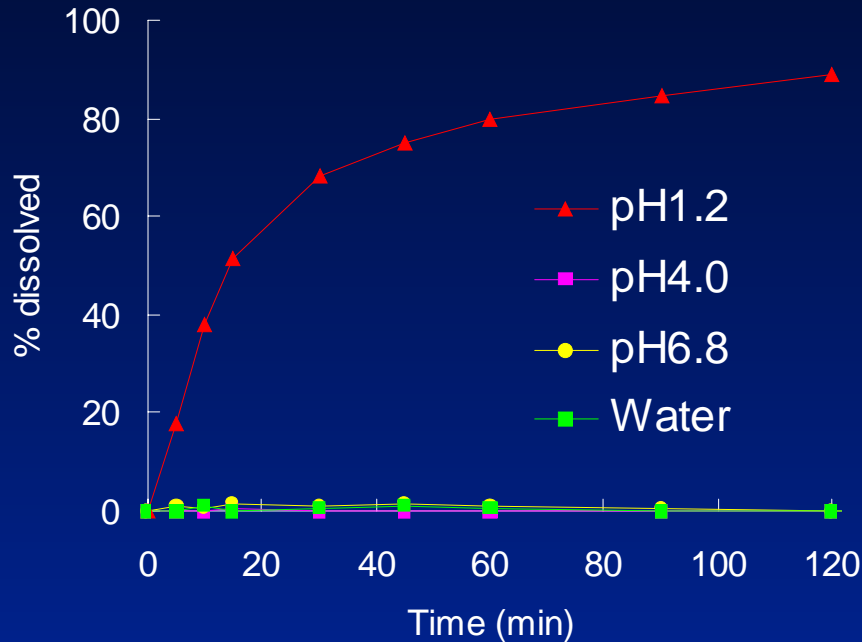
メトロニダゾール糖衣錠の溶出 (パドル, 120 rpm) と血中濃度

Ogata, Int.J.Pharm.Ther.Tox., 23, 277 (1985)



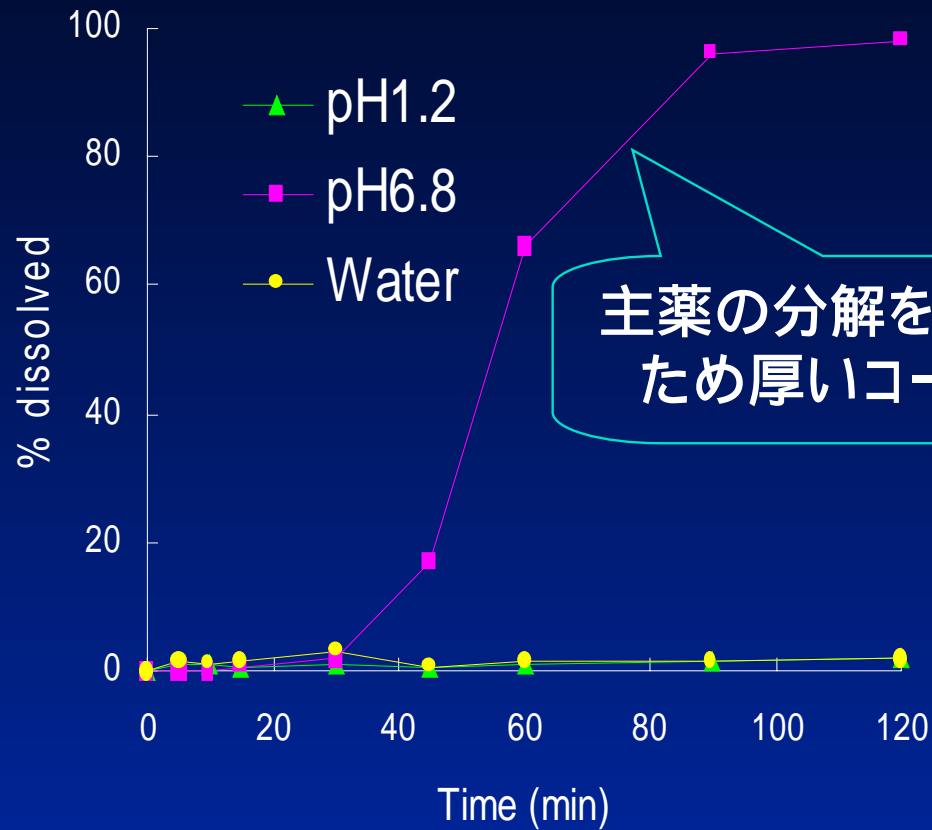
無胃酸の人の割合の変化

Morihara, Biol.Pharm.Bull., 24, 313 (2001)



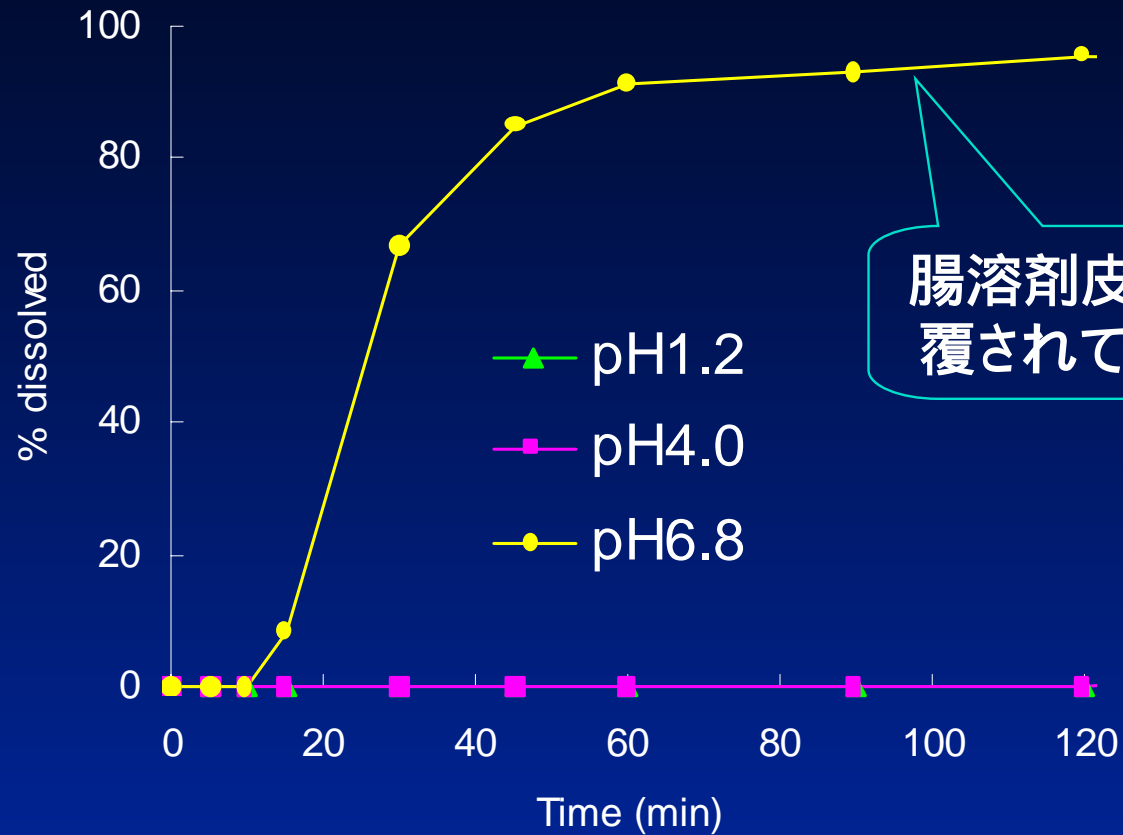
高齢者への投与：
一般に高齢者では
生理機能が低下
しているので減量
するなど注意する
こと。

Dissolution of a vasodilation agent from a plain tablet by paddle at 50 rpm

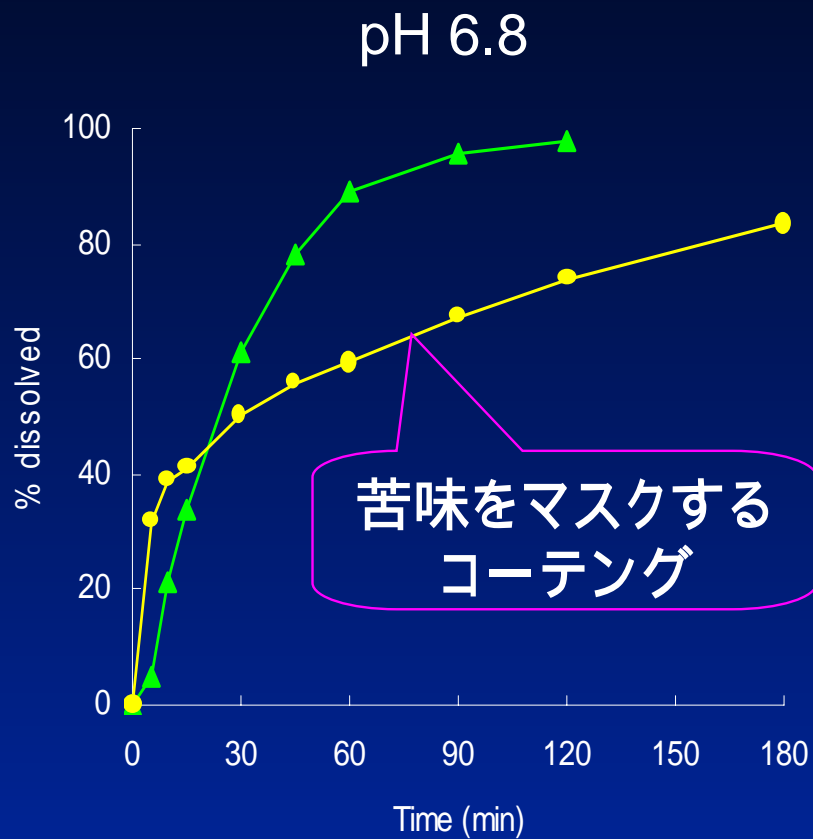
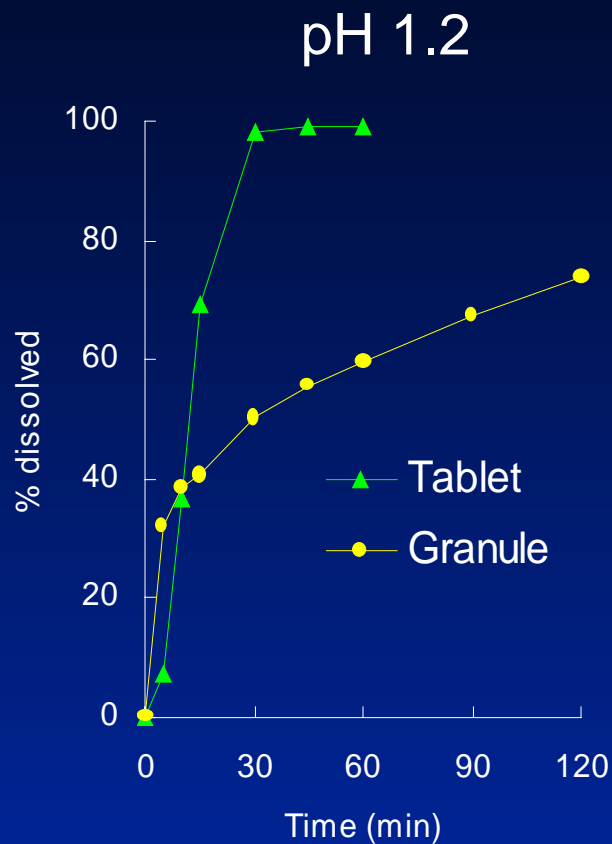


主薬の分解を防止する
ため厚いコーティング

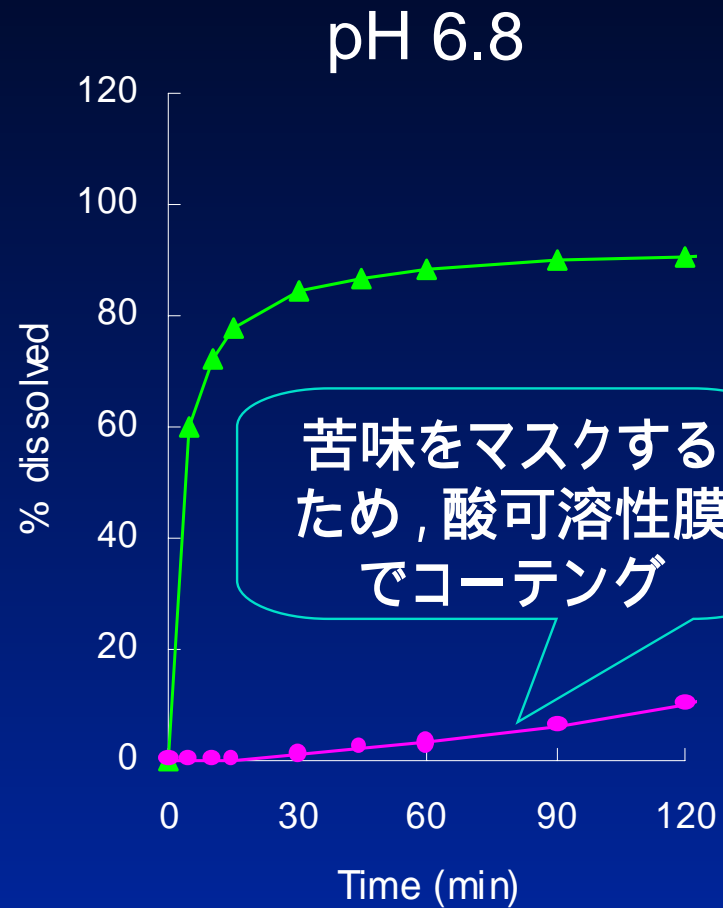
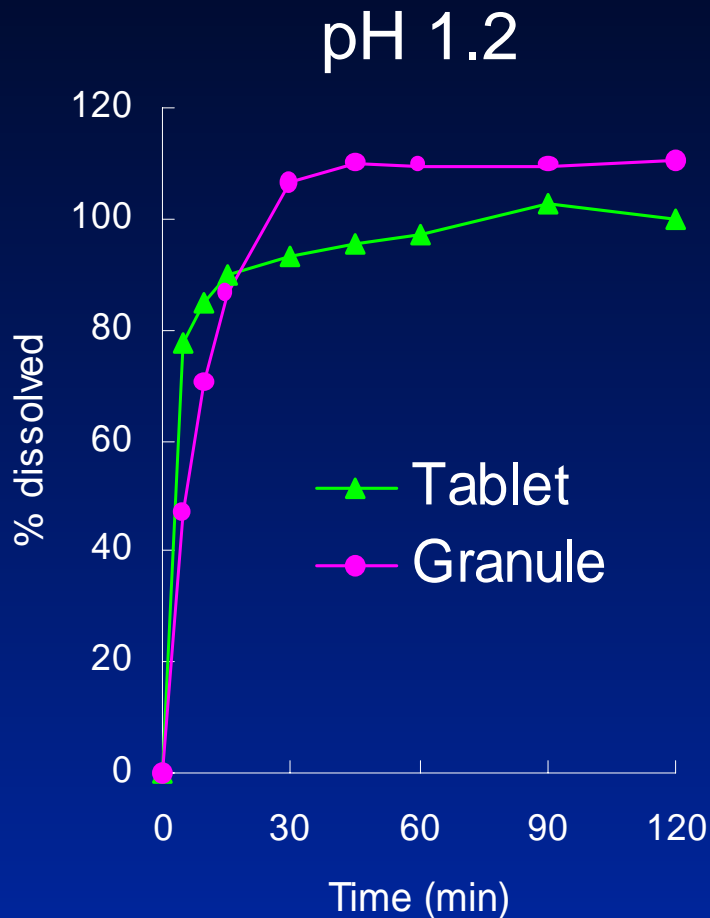
Dissolution of a highly soluble expectorant from
a film coated tablet by paddle at pH6.8



Dissolution of a highly soluble hormone from a sugar-coated tablet by paddle at 50 rpm

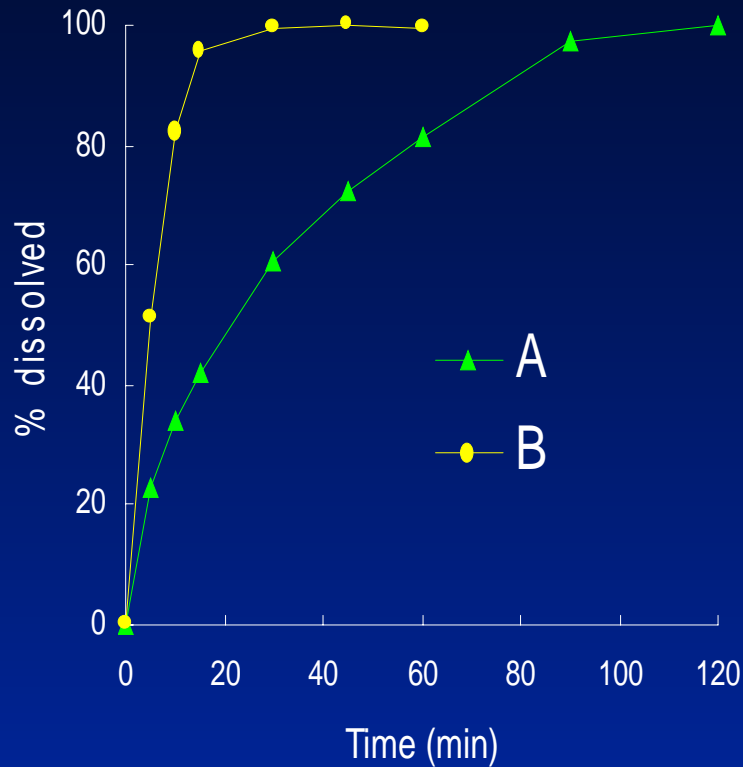


Difference in dissolution of a highly soluble antibacterial drug between a **film-coated tablet** and **fine granule** by paddle at 50 rpm

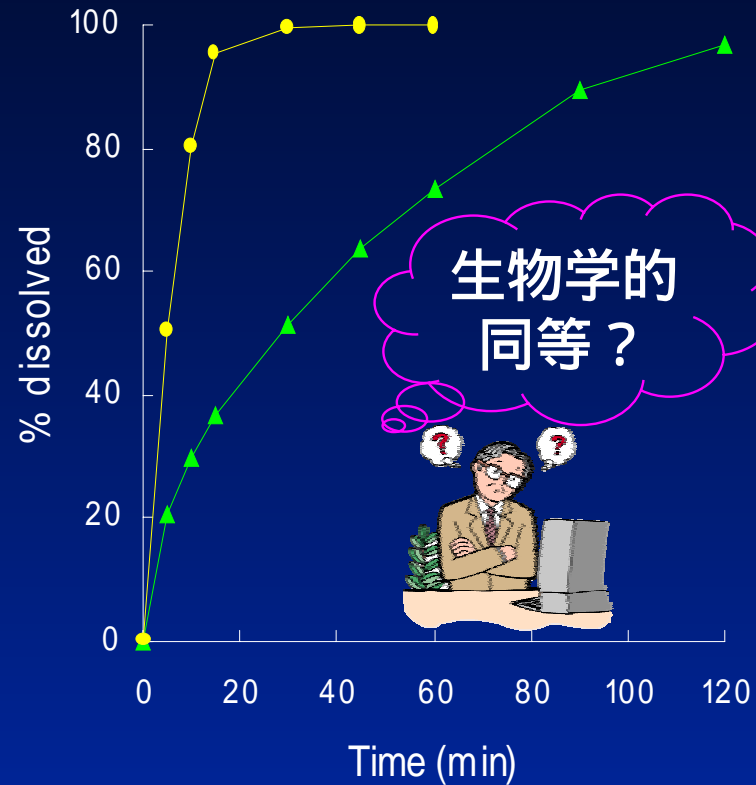


Difference in dissolution of a highly soluble antibiotics between a **film-coated tablet** and **fine granule** by paddle at 50 rpm

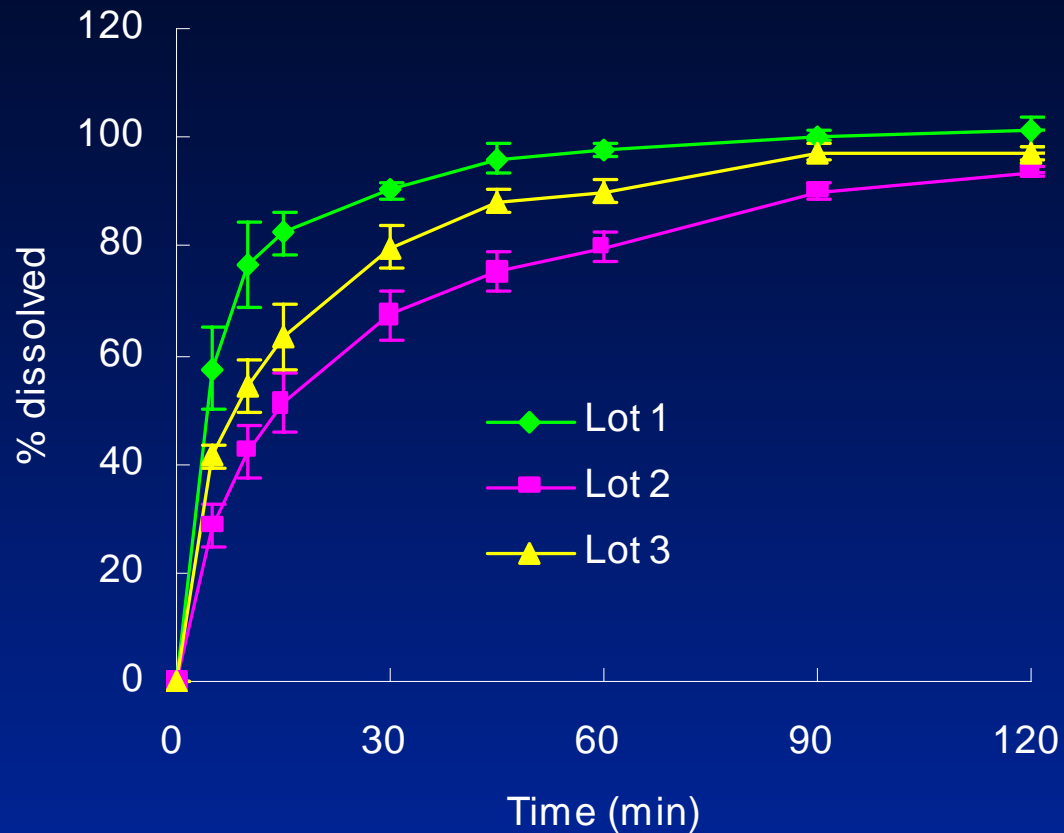
pH 1.2



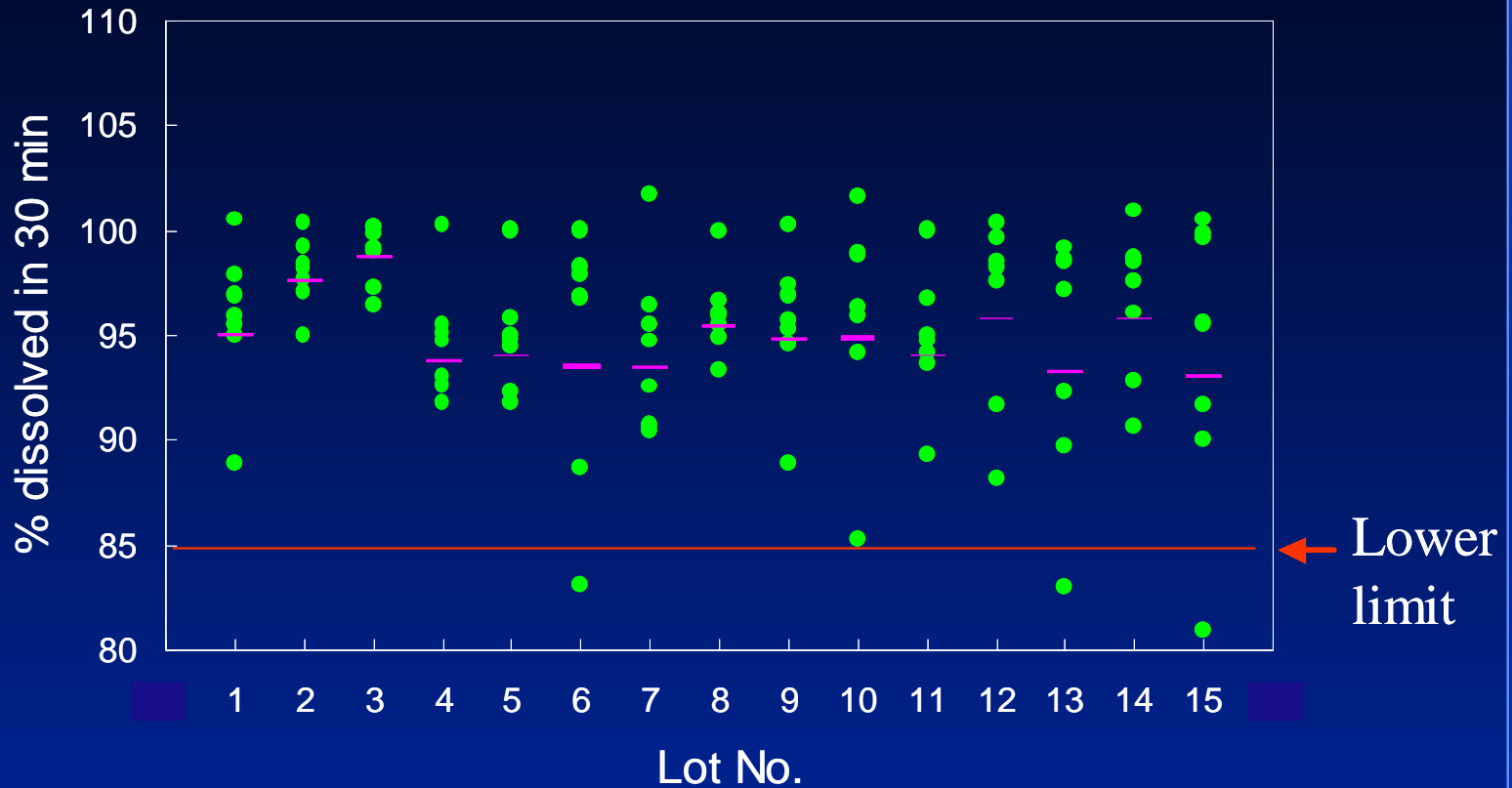
pH 6.8



Difference in dissolution of a highly soluble hypoglycemic drug between **tablets of joint-development** by paddle at 50 rpm



Inter-lot variability in dissolution of a hormone from plain tablet in water by paddle at 50 rpm



Intra-lot variability in dissolution of an anti-inflammatory drug from plain tablet at 50 rpm

— Mean ● Individual values

先発品の溶出の欠陥例 (1)

製剤	溶出	原因	% ^{a)}
錠剤 カプセル	ロット間の溶出の差が大きい	不明	20
錠剤 カプセル 顆粒	後発品より溶出が著しく遅い	不明	10
フィルムコート 又は糖衣錠	pH 6.8あるいは水で溶出が著しく遅い	酸可溶性膜 MgO, その他	10
顆粒	pH 6.8あるいはpH1.2で溶出が著しく遅い	苦味を防止するためコーティング	5
錠剤 カプセル	含量の少ない製剤の方が高い製剤より溶出が遅い	不明	5

a) およその出現率

先発品の溶出の欠陥例 (2)

製	溶出	原因	% ^{a)}
ドライシロップ	pH 6.8あるいは水で溶出が著しく遅い	苦味を防止するため酸可溶性膜で被覆	2
フィルムコート 又は糖衣錠	高いpH (pH 7)でのみ溶出する	腸溶性被膜 (HPMCP)で被覆	2
錠剤 カプセル 顆粒	共同開発2社の医薬品の溶出が著しく異なる (例: 85%/15分 vs. 80%/60分)	種々の理由	2
錠剤 カプセル 顆粒	剤形間で溶出が著しく異なる	種々の理由	2
カプセル	溶出が遅い	薄い皮膜が形成され崩壊が遅くなる	2

a) およその出現率

先発品の溶出の欠陥例 (3)

製剤	溶出	原因	% ^{a)}
フィルムコート錠	溶出のラグ時間が長い(例:1時間)	医薬品の分解を防ぐため、厚い皮膜が施されている	1
素錠	溶出が著しく遅い	不明	1
素錠	溶出が著しく遅い	徐放性製剤として設計されているが、通常製剤として承認	1
素錠	pH 6.8あるいは水で溶出が著しく遅い	賦形剤(例: 磷酸水素カルシウム)の溶出の影響	1
素錠	ロット間で溶出の安定性が異なる	不明	<1

a) およその出現率

糖衣, フィルムコート錠

pH6.8で溶出が遅い理由

- 主薬の苦味をマスクするため、胃溶性コーティング剤(AEA等)を使用しているため。
- 水、pH6.8では膜が膨潤しやすいEudragitをコーティング剤に使用しているため。
- 中性pHで溶けにくい沈降炭酸カルシウムあるいは酸化マグネシウムを糖衣層, 下掛け層に用いているため。

糖衣, フィルムコート錠

酸性領域で溶出が遅い理由

- 苦味をマスクするために腸溶性剤皮 (HPMC アセテートサクシネート等) 使用している。
- pH5.5以上でないと溶解しないメタアクリル酸コポリマーを賦形剤, コーティング剤として使用している。
- カルメロースナトリウムを使用しているため、酸不溶性膜を形成してしまう。

素錠：溶出が遅い原因

- 崩壊が遅いため
 - デンプンを崩壊剤として使用している。
 - HPC, ステアリン酸マグネシウムの添加量が多く, 崩壊剤の配合量が少ない。
 - 主薬配合比が非常に高い。
 - 崩壊剤が入っていない。
- 溶出試験の途中, 溶解度の高い無水物から難溶性の水和物に変化する。
- 徐放化で製剤設計している。
- Avicelの種類が溶出に影響を与え, 現在使用している種類では溶出が遅く, 安定性もわるい。

コーティング錠の溶出が遅い原因

- HPMCPを剤皮に使用しているため、pH7.0でないと溶出しない。
- 主薬の分解を防ぐため剤皮を厚くしている。
- 防水皮膜に不溶性の精製セラックと膨潤性のHPMCが使用しているため、皮膜が溶けにくい。

素錠の溶出が水で遅い

- 水に溶けにくいリン酸水素カルシウムを多量、賦形剤として配合しているため。
- カルボキシメチルスターチナトリウムが主薬の溶出を妨害するため。

散剤, 顆粒, ドライシロップの溶出が遅い原因

- 苦味を消すためAEAでコーティングしているため、pH6.8、水で溶けにくい。
- 疎水性剤皮(エチルセルロース等)を施しているため、溶出が遅い。

カプセルの溶出が遅い

- 皮膜が溶解した後、表面にノリ状の膜が形成される。
- 経時変化によりカプセルが不溶化する。

溶出に欠陥を生じる理由

- 溶出規格が未設定の医薬品が多い
- 製法は承認事項でなくGMP事項



溶出に関する品質がコントロール
されていない

製剤設計はBAを考慮して
行われたのだろうか？

バリデーションは適正
になされたのか？

スケールアップ
に問題はなかつ
たのか？

溶出試験による
品質管理はなさ
れなかったのか？



溶出の欠陥



- 製剤設計のまずさ
- スケールアップの失敗
- 製造工程及び品質管理の不備
(GMP)

合理的な品質保証

適切な製剤設計



製法上の重要要因の特定



要因を制御した医薬品製造



規格試験による品質の確認

承認過程

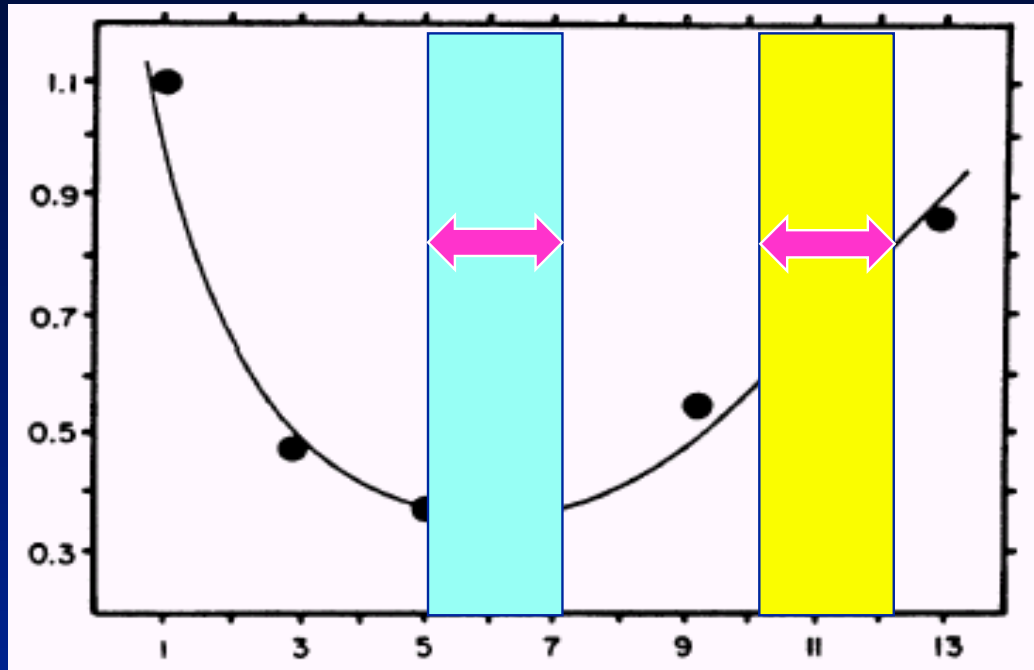
GMP

CTD申請

製法の重要工程の特定

重要工程はハード面のみからは決められない。製法上のパラメータを変動させても品質が変化しないかどうかの検討が必要

Dissolution rate, k_d (min^{-1})



Kneading time (min)

重要工程の特定

Ertel, Drug Dev Ind Pharm. 16, 963 (1990)

溶出のUnknown factor

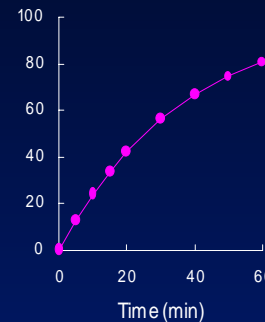
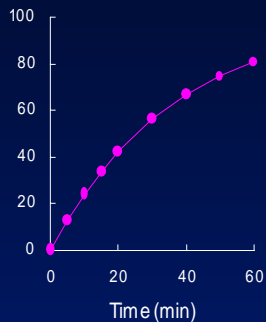
- **共同開発品(難溶性医薬品)**: 処方, 製法は同一であるが, 溶出は異なる。
- **糖衣錠**: 処方, 製法は同一であるが, 製造場所を変更したら溶出が遅延した。
- **素錠**: 処方, 製法は同一であるが, 溶出の安定性がロットによって異なった。

- **重要工程**

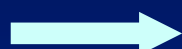
厳密な制御が必要。工程パラメータを変更する場合は、品質に及ぼす影響の評価が必須（生物学的同等性の確認）

- **非重要工程**

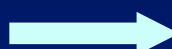
溶出には未知の要因が存在する。非重要工程であっても、製剤によってはパラメータを変更する場合は注意が必要。



臨床試験
ロット



市販ロット A



市販ロット B

スケールアップ

処方又は製法変更

⋮

臨床試験



GMP

適切な施設で，“**臨床試験ロット
と同じ品質**”の医薬品を製造する。

規格に適合する製剤の製造は
GMPの最小限の要求。