

安定性モニタリングにおける保存条件に関する考察

(1) ICH ガイドラインの保存温度(=25℃)の根拠

実際に市場に流通する医薬品は季節や保存する地域によって変動する温度条件に保存されます。季節により変動する温度条件に保存したときの安定性と一定温度に保存したときの安定性を関連付けるパラメーターとして平均キネティック温度があります。平均キネティック温度とは変動する温度条件に保存された医薬品が分解するのと同じだけ分解する一定の保存温度と定義されます。1991 年から 2010 年までの気温のデータ(気象庁において測定)をもとに算出した日本の主な都市における平均キネティック温度を表に示します。日本の中で最も暑い地域の一つと考えられる沖縄県那覇市の平均キネティック温度は 25℃と算出されています。沖縄県まで医薬品を流通させるためには、那覇市において成り行き温度で安定性試験を行うか、25℃の一定温度で安定性試験を行い、安定であることを示す必要があると考えられます。

日本の主な都市の平均キネティック温度			
	平均キネティック温度(℃)		
	活性化エネルギー (kcal/mol)		
	10	20	30
札幌	11.7	14.1	15.9
仙台	14.6	16.5	18.1
東京	18.2	20.0	21.4
大阪	19.0	20.9	22.5
鹿児島	20.3	21.8	23.0
那覇	23.8	24.4	25.0

1991 年から 2010 年の 1 時間ごとの気温をもとに計算

(2) 平均キネティック温度(T_{MK})の計算法

医薬品の保存温度が実測されていれば、アレニウス式(1 式)を用いて平均キネティック温度(T_{MK})を計算することができます。

アレニウス式：反応速度の温度依存性を表す経験式

$$k_i = A \exp(-E_a / RT_i) \quad (1)$$

k_i ：絶対温度 T_i の条件において保存したときの分解速度定数

A ：分解速度定数の高温極限值

E_a ：活性化エネルギー

変動する温度条件に保存したときの平均の分解速度(k_{MK})は 2 式で表されるから、

$$k_{MK} = A \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \exp(-E_a / RT_i) = A \exp(-E_a / RT_{MK}) \quad (2)$$

T_{MK} は3式になります。ここで注意すべき点は平均キネティック温度は反応の活性化エネルギー(E_a)に依存することです。いま問題としている医薬品の分解反応の活性化エネルギーが既知であればその値を用いて計算できますが、活性化エネルギーが未知の場合はリスクを軽減できるような活性化エネルギーの値を用いて計算する必要があります。

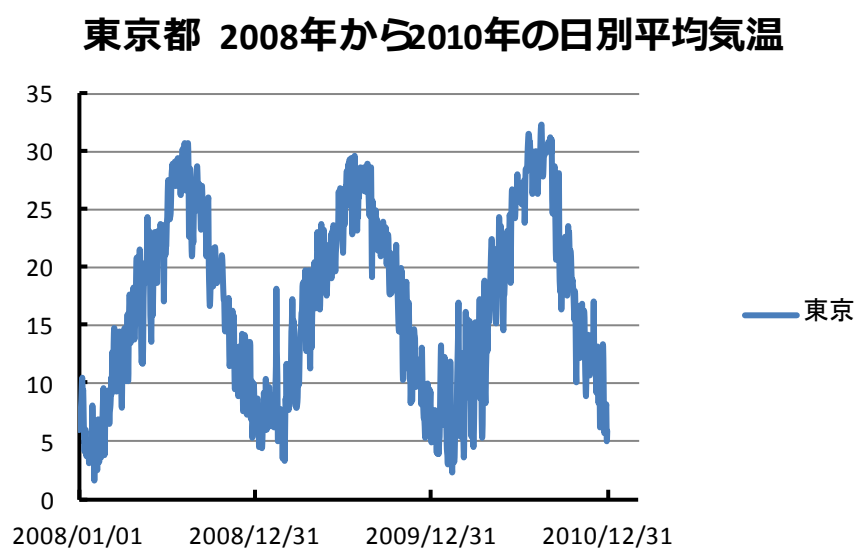
$$T_{MK} = \frac{-E_a / R}{\ln\left\{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \exp(-E_a / RT_i)\right\}} \quad (3)$$

(2) 成り行き温度保存により得られた安定性データをもとに、25℃一定温度における安定性の評価

成り行き温度に保存したときの安定性データがないので、シミュレーションにより、安定性データを作成し、25℃一定温度における安定性の予測について説明いたします。保存温度データは気象庁発表の東京都の2008年から2010年の日別の平均気温(図1)を用いました。モデル製剤は1錠当たり10mgの有効成分を含有し(規格値95.0%~105.0%)、分解は0次反応速度式に従い(4式)、25℃における分解速度は0.0006mg/dayと仮定しました。

$$\text{含量} = 10 - kt \quad (4)$$

このような仮定の下で算出された1、2、2.5、3年間保存した時の錠剤の含量は、それぞれ、9.88、9.77、9.73、9.63mg/錠となりました。これらの値を成り行き温度で得られた含量の実測値とし、25℃保存における含量を推定する方法を以下に記します。



(A) 温度のデータと 20kcal/mol の活性化エネルギーの値を用い、1、2、2.5、3 年間保存した時の平均キネティック温度(T_{KM})を 3 式に従い計算します。

(B) 含量のデータと保存期間から分解速度を計算します。

(C) 分解速度と T_{KM} の値を 5 式に代入し、25℃における分解速度を計算します。

$$k_{25} = k_{KT} \frac{\exp[-E_a / \{R(273 + 25)\}]}{\exp(-E_a / RT_{KT})} \quad (5)$$

(D) 25℃における分解速度と保存期間から 4 式を用いて、25℃における含量を計算します。

(E) 得られた 25℃の残存率と規格値を比較します。

表 1 成り行き温度で得られた含量の値から 25℃保存における含量の推定							
使用した温度データ	期間(年)	平均気温(℃)	$T_{KM}^{1)}$ (℃)	含量(mg/錠) ²⁾	$k_{obs}(T_{KM})$ (mg/day)	$k_{est}(25C)$ (mg/day)	含量(mg/錠)(25℃)
2008/1/1-2008/12/31	1	16.5	19.5	9.88	0.000320	0.000601	9.78
2008/1/1-2009/12/31	2	16.6	19.5	9.77	0.000318	0.000601	9.56
2008/1/1-2010/6/30	2.5	15.9	18.9	9.73	0.000295	0.000598	9.45
2008/1/1-2010/12/31	3	16.7	19.9	9.63	0.000334	0.000600	9.34
1) E_a :20kcal/mol を仮定して計算							
2) 初期に含量：10mg/錠、25℃における分解速度：0.0006mg/day、 E_a ：20kcal/mol の製剤を東京都の気温データに保存したときの含量							

この例では 2.5 年と 3 年のデータから、25℃に保存したときには規格から外れることが推定されます。

この方法では分解の活性化エネルギーに関する知見が不可欠です。今回は 20kcal/mol を仮定して計算しましたが、どのような値を用いるべきか議論が必要と思われます。

また、バラツキの小さな分析法を用いる必要があると思います。