

10

PE 瓶を
ブリスター包装に変更

変更の背景

包装資材は、医薬品の保管時、外的要因（酸素、光、水分等）から守ることを主目的にする。通常包装資材の変更は、医薬品の保管時の品質向上を目的とするため、**安全性・品質向上変更**となる。

ブリスター包装への変更は、誤飲というリスクを防止する変更である。閉鎖系（個包装）に変更して、一度に処方量より多く服用しないように改良することである。



変更によるリスク

(1) 水分含量の変化

錠剤の長期保管により水分含量が変化するリスク、その水分の変動（吸湿）での分解促進のリスクが潜在的にある。包装資材の変更で、個々の錠剤の水分変動が抑えられることで分解リスクが低減される。

錠剤の水分量一定化（乾燥状況をつくる）のため、PE 瓶では乾燥剤の挿入が行われているが、この乾燥剤の誤飲という医療事故がリスクとしてある。包装資材の変更で乾燥剤が除かれ、誤飲というリスクが除去される。

(2) 製品の保管安定性

包装容器を PE 瓶からブリスターに変更することは、最終製品保管での要求事項（乾燥した場所での保管）の必要性が薄まるサプライチェーンの最終保管場所である薬局において、注意事項（乾燥した場所・施設に保管）が遵守されなかった場合に、錠剤が水分を吸収して分解が促進されるリスクが低減される。

(3) コスト

変更によるリスクの増加と得られるメリットのバランスで評価する。この場合、安全性に関するリスク（保管中の安定性、誤飲）と、変更に必要なコストのバランスを考える。ブリスターの製造包装ラインの導入においては新規包装への変更であるため、機器の DQ, IQ, OQ, PQ が必要であり、作業員が慣れていない機器、包装工程ならば、教育訓練、認定が必要になる。

(4) 重要検査項目（CCP）の変更

包装容器を変更することで包装の原理が異なるため、品質管理項目が追加される。また、リスク検出のための IPC 項目の重要性も変更が必要である。PE 瓶包装では、工程品質管理項目ではなかった容器密閉性が、CCP に変更される。



規制当局への申請

包装容器・形態の変更は、3 極とも製品品質に影響を及ぼす変更とみなされ、事前の変更申請が求められる。ただし、保存安定性に対する影響が、ネガティブリスクとして働くことなく、保存安定性の向上に寄与するため、リスクの低い変更申請となる。この変更申請時、包装資材の変更前、あとの保存安定の比較試験結果を提出すること。この結果は、使用期限終了時において、少なくとも品質が同等以上であることを示すことが必要である。

潜在的なリスクとしては、申請時の PE 瓶を用いての保存安定性試験が、使用期限を担保するためにぎりぎりの結果であった場合、申請・承認条件を満たさない可能性がある。

7

技術移転の ケーススタディ

頻繁に起こる事象を例にして、技術移転時のリスク分析の例を例示する。各ケースで、「移転元と移転先での差異」、「移転先での顕在・潜在リスク」、「リスク低減策とその合格基準」などを考察しているので、参考にされたい。



ケース1

開発部門から技術部門への技術移転と打錠機の変更

開発部門では、開発試験用の少量生産打錠機を用いて打錠試験を行っていた。開発のステージが進んで、臨床試験用のサンプルと登録用の錠剤の製造を行うことになった。このため、打錠機を開発用から商業生産用の機種に変更して製造を行う。並行して登録用にプロセスバリデーションを行うために開発部門から、技術部門に技術移転する。

(1) 移転元と移転先の差異

- 1) 杵立数
- 2) 本圧最大圧力
- 3) 打錠速度（最大能力）
- 4) 発熱量・冷却能力
- 5) 粉末充填方法
- 6) 打錠連続時間
- 7) 錠剤の排出方法
- 8) 顆粒の供給方法

(2) 移転先での顕在リスク

- 1) 錠の硬度の不均一
- 2) 錠の臼からの排出不良の発生（chipping）
- 3) 発熱・蓄熱で臼が膨張し、錠の大きさが変化

- 4) 長時間稼働での臼杵の疲労
- 5) 顆粒の粒径の偏析
- 6) 打錠中の不均一

(3) 移転先での潜在リスク

- 1) 高速打錠での臼杵の摩耗、金属疲労
- 2) 潤滑油の加熱、過加熱
- 3) 冷却能の差で臼杵の温度が上昇
- 4) 初めての機種であるため、作業者の落ち度が見ぬけない
- 5) 供給する顆粒の消費速度の見誤り

(4) リスク低減が必要なリスク（品質に影響が予測されるリスク）

- 1) 臼杵の耐用時間、打数が短くなり交換頻度が増加、もしくは破損の発生
- 2) 冷却能力の低下で臼が膨潤し、錠重量が変動
- 3) 高速打錠で、排出のための滑沢剤必要量を見誤り、排出不良・欠けの発生増加
- 4) 顆粒の大きさが商用生産機の顆粒供給システムに適さず、秤量不測が発生
- 5) 実験機での加圧システムでの設計では商業機との差があり、硬度に差異がみられる

(5) リスク低減策（バリデーション項目、計画）

- 1) 移転先の経験値・経験則に基づくスケールアップ（高速打錠）のリスク分析を実施。目標パラメータを設定し、プロセスバリデーションプロトコルを作成。
- 2) スケールアップ（高速打錠）に適した顆粒のモニター試験について、プロセスバリデーションに先立ち、プロセスクオリフィケーションを行う（粒度分布、嵩密度、水分、硬度をパラメータにする）。
- 3) 移転先の仕様で臼杵を作成（高速打錠仕様）。
- 4) スケールアップ（高速打錠）発熱量を計算してシミュレーションを行い、冷却能を決める。
- 5) バリデーションのプロトコル作成。
- 6) 工程内試験（IPC）のパラメータを厚くして行う（例：個別に臼杵で打錠した状のサイズ、硬度を測定して均一性、機械の特性を計測、プロセスバリデーションの途中でIPCを行って、錠剤を測定）。
- 7) 顆粒の供給量、偏析も観察。
- 8) 異常な錠剤を検出できるようIPCを行う。
- 9) 機器の操作は、委託先の熟練作業員に任せる。

変更起案書

開発番号	開発CodeAAA		
起案部署	製剤開発G		
変更内容	TB開発CodeAAAを開発中、包装資材は、Blster PVC(125micro)、アルミである。今後製造する治験用サンプルを、両面アルミ製のプリスター(PTP)包装に変更する。		
変更理由	PVCフィルムは、水分透過能を持ち、長期保存した場合、透過した水分がTBに吸収され、表面コートに微細な穴を生じる可能性があるため、水分透過性のより低いアルミ製の包装容器に変更。原薬は、光による分解が促進される可能性がある。さらにコートに水分による微細な穴、損傷が出来た場合、光が錠剤内原薬の分解を促進する可能性がある。		
リスク評価	現状の包装容器では、明所での長期保存で、原薬の分解が促進して、不純物プロファイルの変化、含量低下が起こるリスクがある。包装容器の変更で、申請時に長期安定性試験結果を揃えることができなくなる可能性があり、使用期限内の品質維持を保証できない。		
変更の根拠資料	<input checked="" type="checkbox"/> 有 PVC水分透過性試験結果、 <input type="checkbox"/> 無		
本変更の影響を受ける文書類	製品標準書、長期安定性試験結果		
品質への影響	<input checked="" type="checkbox"/> 重大 <input type="checkbox"/> 軽微		
	起案	確認	照査
		試験責任者	品質管理責任者
	/ /	/ /	/ /

品質保証部門記入欄	
変更の妥当性の評価	品質への影響： <input type="checkbox"/> 重大 <input type="checkbox"/> 軽微
	GMP委員会の開催： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
	根拠資料・根拠データの確認、検討、評価：
変更の可否の判定	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可
	年 月 品質保証責任者： 印

変更実施記録書

変更申請書の文書No.	CC/01-01-		
変更検討事項	変更予定包装(両面アルミ製のプリスター(PTP)包装)を用いたTBを試製造して、過酷下の保存安定性試験を行い、TBの保存安定性を現行包装と比較する。		
変更後のリスク評価	TB表面コートがダメージを受けること、原薬の不純物プロファイルが初期値と比較して変化・含量が低下が抑制されてリスク低下。包装資材の変更で、検証試験、安定性試験の時間的制限がリスクとなるが、過酷試験の実施で検証可能。包装資材の変更で、作業の切り替えのリスクは、通常の包装変更であり、リスクは低い。		
変更実施内容	過酷保存条件：2500Lux, RH80%以上に保たれているLight chamberに144時間保管して、現行包装と比較する。TBの包装製造のしやすさを比較。過酷試験後、長期安定性を開始。指標は不純物プロファイルの変化・水分値の変化。確認後、加速保存安定性試験を実施する。		
変更承認時、改訂文書類	製品標準書、包装指示書		
教育訓練実施日	年 月 日		
教育訓練記録書No.			
変更後の品質への影響の評価	過酷試験(2週間)の結果、コート表面の損傷、水分値、不純物プロファイルの変化は認められなかった。3か月の加速保存安定性試験で、中間結果として、コート表面の損傷、水分値、不純物プロファイルの変化は認められなかった。		
	報告	確認	照査
		試験責任者	品質管理責任者
	/ /	/ /	/ /

品質保証部門記入欄	
変更後の評価に対するコメント	
承認	年 月 品質保証責任者： 印