

福井県製薬企業の健康被害を起こした小さなきっかけとは？

トラブルが起きた発端は作業者が間違えて違う原薬を使った/ダブルチェックがされてなかったことでした。しかしその前にそのミスをチェックできなかった試験方法に問題があり、その試験の分析バリデーションに問題があったのではないのでしょうか。分析バリデーションのミスが健康被害を起す事例となりました。問題点を理解し、分析バリデーションの重要性を再認識する事例になると思いました。第三者委員会報告（概略版）には記述はありませんでしたので、紹介します。原因究明をどのようにして調べるかの事例にもなります。

第三者委員会報告（概略版）より

製造方法（承認書と実際）	承認書記載	実際の手順
イトラコナゾール 溶解・噴霧造粒工程	『5kg』	『5.35kg』 注1)
規格（95.0～105.0%） 後混合工程	—	『0.5kg』 注2)

注1) 5.0kg を量り、データをプリントアウトした後、追加の 0.35kg を量っていた。
注2) 追加で 0.5kg 量り合計では 0.85kg をプラスとして量っていた。0.5kg は混合工程に添加していた。

50 mg/1 錠だが、実際 58.5 mg/1 錠になる。17%も割り増し（過量）仕込みが行われていました。割り増し仕込みは一般的に規格上限までではないのでしょうか。

最初の試験結果

	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験（バルク品）	92.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初回試験（包装品）	96.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初期調査（バルク品 n1）	97.3%	粉碎機	テトラヒドロフラン
初期調査（バルク品 n2）	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン
再試験（バルク品）	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン

該当ロットの前の9ロットのデータ

100.7	98.9	101.6	100.6	100.1	98.9	99.0	100.0	98.5
平均	99.81							
標準偏差	1.047							

⇒

これらのデータから 17%割り増し仕込みがされていても、9ロットの平均値は 99.8%です。つまり、追加の 17%分が抽出されていないのです。追加して 99.8%だったとも言えます。バルク品と包装品の平均値=94.1%です。該当ロットは本来後混合で添加される主薬 10%分が添加されずに（7%だけの割り増し仕込み）、睡眠導入剤リズマザホンが添加され

ていますので、イトラコナゾールとしては 10.0%低い値、89.8%が期待された値であり、初回試験（バルク品）92.1%はほぼ正しい結果をだしていたと思われます。

なぜ、正しかった 92.1%が 97.4%になったか？ それは抽出溶媒をより主薬が抽出されやすい溶媒に、かつ乳鉢粉碎を粉碎機に変更しより細かくすることで抽出されやすい方法に変えていたのです。そのため規格適合になってしまい、最初の OOS のデータ（本来の正しい値？）を分析バリデーションされていない方法で主薬の抽出を高めてしまったのです。それまでの承認法だと 17.2 (117.0-99.8) %抽出されなかったのが、9.68 (107.0-97.4) %と抽出されない分を減らしてまったのです。バルク品に限定すると 11.9% (17.2-5.3) %で減らしています。⇒削除

分析バリデーションの真度はどうだったのでしょうか？

「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」より

5 真度 (Accuracy)

真度は、分析法の規定する範囲全域にわたって、立証される必要がある。

(1) 定量法

イ 製剤 真度を決定するために、いくつかの方法が利用できる。

① 製剤成分の混合物に分析しようとする原薬の既知量を添加し、これにバリデートしようとする分析法を適用する。

⇒

一般的に製剤の添加剤（主薬を除いたもの）に原薬を添加し、それが抽出され、添加した量が定量（回収）されているかを確認します。しかし、この方法ではこの製剤の真度を適切に示していなかったと思われます。主薬が添加剤に吸着されている場合は、抽出が不十分な場合があります。

添付文書より

添加剤；イトラコナゾール錠 50「MEEK」

結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 400、その他 3 成分

⇒

軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素には吸着作用があり、吸着されていると抽出されにくい場合があります。4 液性の溶出プロファイルでは pH1.2 に溶出（120 分でほぼ 100%）するが、pH4.0、pH6.8、水にはほとんど溶出されないようです（インタビューフォームより）。

この製剤の場合は、添加剤に主薬を添加して確認する真度の測定は結果として不適切だったようです。一部の添加剤に吸着されて抽出されにくかったようです。

溶解性：

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水及び2-プロパノールにほとんど溶けない。

溶解性：イトラコナゾール注射剤の添付文書

ジクロロメタンに溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランにやや溶けにくく、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸エチルに極めて溶けにくく、水、2-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

日本薬局方 通則

用語 溶質 1 g 又は 1 mL を 溶かすに要する溶媒量

やや溶けにくい 30 mL 以上 100 mL 未満

⇒

イトラコナゾールは1錠はテトラヒドロフランであれば、50mg は 1.5mL~5mL のテトラヒドロフランに溶解することがわかります。テトラヒドロフランであれば抽出は問題なさそうです。ただ、吸着されているのが試験に定められた抽出捜査でどこまで抽出されからは不明ですが、承認書の方法よりは良さそうです。

試験実施責任者は、経験で承認書の抽出溶媒(テトラヒドロフラン+移動相)よりもテトラヒドロフランだけの方が抽出されやすいと知っていたので、抽出溶媒を変えたのです。これは今でいう承認書齟齬にあたります。それだけでなく分析バリデーションされていなかった試験だったになるようです。分析バリデーションされていない試験方法を使用することはGMPでやってはいけないことになります。

疑問が1つ出て来ます。承認申請時は割り増し仕込み17%も行っていなかったはずですが。なぜなら承認書には割り増し仕込みは記載されていません。ではなぜ申請時の試験では100%出ていたのか？ これは推測の域ですが、研開では時間をかけて抽出、あるいは超音波での抽出を行っていたのかもしれませんが。それが承認書の試験方法に反映されていなかったのかもしれませんが。

主薬は酸性(pH1.2)では溶出試験で100%抽出されるのに120分かかっています。最初に割り増し仕込みしても試験結果に反映されないため、後混合工程で粉添加(真度求めるときと同じ)に5.0%添加することで5.0%Upさせたのでしょうか。これはQAとして不適切な判断でした。もし、人では17.0%正しく吸収されていたら、他社競合品より良く効いたかもしれません。ただそれは、安全性の問題も起きる可能性があります。

② 入手するのが不可能な製剤成分がある場合には、次のいずれの方法を用いても差し支えない。

a) 製剤に既知量の分析対象物を添加する方法

b) 製剤をバリデートしようとする分析法で測定した結果と真度既知の分析法(2(2)参照)

で測定した結果とを比較する方法

③ 真度は、精度、直線性及び特異性を立証することによって、推論できることがある。

⇒

添加剤に混合しただけでは真度が得られないときは、この方法で行えば、設計した試験法の真度が不適切（偏りを持つ）だということがわかりました。

やり方は、実際の製剤（50％）に、主薬 25％、50％、75％、100％を添加したもので検量線を引いてみると原点を通らない直線が得られ、真値に問題があることがわかったはずで、す。ただ、申請時は 100％の結果で申請し承認されていますので、生産に移管された後、研開の分析バリデーション不備で設定された試験方法の再検討が必要だったのです。この方法で製造所の QC は真度を測定してみなかったのでしょうか？ そうすれば承認書の試験方法では、真度が得られないことがわかりました。また、17.0％も割り増し仕込みをしなくても、申請時のデータのように 100％出る方法を検討する必要がありました。必要なら試験方法の一部変更申請に取り組むのが正しい選択肢でした。ところがそれではなく、「出ないなら、増やせば良い」との判断ミスがあったものと推測されます。試験方法が真度が 100％で主薬が全て回収できる試験方法であれば、割増し仕込みもなかったのです。製造のミスを起こした作業自体が不要だったのです。まとめると下記が言えるかと思います。

研開の問題；

- 1) 分析バリデーションの（真度）不備
- 2) 何か承認書に記載されていない方法で抽出を高めていなかったか？

生産の QC&QA の問題；

- 1) 試験方法の再検討ではなく、割増し仕込みという間違った選択をした
- 2) 未知ピークがあると報告があったが、十分な検討がなかった
- 3) 未知ピークがあるは口頭での報告で、文書で報告されなかった
- 4) OOS 対応の不備
 - ①OOS が出たが、QC で試験を繰り返し、真の値をラボエラーと決めつけてしまった
 - ②明確なラボエラーとの根拠がない場合はフルスケール調査（製造工程の確認）をすべきところをしなかった
- 5) 承認書ではない別の試験方法選択し、かつそれが分析バリデーションされていなかった
- 6) 割り増し（過量）仕込みを規格上限（105.0％）を越えて 17.0％まで増やしていたが、その場合の安全性の確認などしていなかった。
- 7) 塩酸リズマザホンは日本薬局方の名称変更で、リズマザホン塩酸塩になっていたのにその名称変更をしていなかった（添付文書は変更されていた）
- 8) 統計・確率の視点欠如
 - ①97.4％は規格（95.0～105.0％）適合と判断したが、該当ロット以前の 9 ロットの平

均値 (99.8%) から 2.4% 低く、それは標準偏差 (1.0%) の値から計算すると 2.4σ 離れており、そのデータが出現する確率は 1.0% であったが、適合とした

② 溶出試験値 (60 分と 90 分) の該当ロット以前の 9 ロットのデータの平均値と標準偏差がから、該当ロットの溶出試験値が出現する確率は 1,000 万回以下であったが、これも規格の範囲に入っていたので、規格適合をした。

9) 原理・原則の視点欠如

① 溶出試験値が逆に約 8% 高くなっており、含量が 2.4% 低いことを考えると、10% 高くなることは原理原則から考えるとあり得ないことだが気付かなかった。

10) QC 長、QA 長が問題に気付かなかった

生産の製造の問題；

1) SOP では二人作業を一人で行った

2) ダブルチェックになっていたが、それをせず、記録上ダブルチェック欄にサインしていた。

3) 習慣性医薬品は向精神薬と同じ保管が求められていたのに、その保管をしていなかった。

4) 作業自体が承認書に合わせるような偽証行為をしていた。

マネジメントの不備；

1) 十分なリソースを製造並びに QC/QA に与えていなかった

2) うっかりミスでも報告でき、かつ処分されない (ボーナスの査定に反映されない) トップの考え方とその品質文化がなかった

3) 人の育成が不十分だった

4) 化血研問題での一斉点検とその対応時、軽微変更事項だけ報告し、一部変更申請が必要な承認書齟齬を顛末書で報告しなかった

多くの気づきの機会を全て素通りしてしまいました。また研開の分析バリデーションや日本薬局方名称変更対応、習慣性医薬の適切な管理などやるべきことをやっていれば、起きなかったことでした。また、現場力の知識があれば気付く機会は多くありました。かつ QC/QA 長は逸脱、OOS、変更管理、苦情のデータはしっかり確認するとの姿勢があれば気付いた可能性が大きいです。

起きてしまったことから学び、同じ間違いをしないことが、医薬品の製造に関わる私たちに求められていることと肝に銘じ、失敗事例を生かしてこれから起きる品質問題を少しでも減らすことだと思います。

インターネットからの情報で限られていますので、誤解もあるかも知れません。ご遠慮なくご指摘いただけましたら幸いです。

繰り返しになりますが、問題の起こした企業、人々を責める気持ちは全くありません。医薬品製造にミスはつきものです。ミスをゼロにはできません。ミスを咎め処分することより、過去のミスから学び少しでも減らす努力を続けていくしか道はありません。そのためにもこのような”過去問”から学び、不足している力があれば身に付けたいです。

以上