

GMP 教育にマネジメントスキル教育をプラスして

今ジェネリック医薬品の品質への信頼が低下しています。小林化工と日医工の品質問題が発端です。しかし、この問題は2社、ジェネリック医薬品会社だけの問題ではありません。程度の差こそあれ、全ての製薬企業や製造所が抱えている問題のように思います。失敗から学び、同じ失敗を起こさなければ、それは失敗ではなく学びと言われていました。失敗した会社以外の会社もそれを“他山の石”として学び、品質のレベルアップを図ることができると、医薬品業界の品質の信頼回復にもつながります。

こういう問題が起きると GMP の教育訓練の問題にされ、その実効性も問われます。

GMP 省令の改正案

(教育訓練)

第 19 条

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

四 教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

現在の GMP 省令

(教育訓練)

第 19 条

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。

三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

「教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図る」が新たに追加されています。すなわち、これまでは、GMP の教育訓練を行って良かったのが、教育訓練が効果を果たしているかを確認し、それが不十分なら改善を図ることを求めています。もし、GMP の違反行為などがあると、教育訓練が実効性を果たしていないと判断される可能性があります。そしてその対策が行われていないと指摘事項になる可能性があります。

そのためにも GMP の研修だけでは不十分です。マネジメントスキルの向上も必要になります。このマネジメントスキルの研修も広い意味で GMP 研修と位置付けて良いと思います。

ます。マネジメントスキルで重要なことは、逸脱や異常だけでなく普段と違うことがあった時に①報告してくれるようにすること。そして②その報告を検証すること。かつ③検証する力と対応する力があることになります。

1. 小林化工の試験検査での気付き

新聞報道によると、試験者がいつもと違うピークがあるので上司に報告したが、そのままだったとの記事がありました。その後の改善命令や PMDA の説明ではそのことが触れられている項目が見当たりませんので真偽のほどは不明です。注)

もし、それが事実だとすると、小林化工は千載一遇のチャンスを逃したことになります。その気付きは“女神の微笑み“だったのでしょう。”女神の微笑み”に気づくためには普段の努力が必須です。報告する、それを検証する、そして対策を取るができていれば、健康被害を発生させることはなかったのです。それができるスキル Up の教育訓練も GMP 研修に合わせて必要になります。

「小林化工、異変検出も混入気付かず」2020年12月13日

<https://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/1223531>

「経口抗真菌剤イトラコナゾール錠50「MEEK」について、含有成分を確認する最終の品質試験で異変を検出しながら「厳密なチェックができていなかった」と明らかにした。」

トラブルは3H（初めて、変更、久しぶり）で起きやすいと言われています。それに2H（犯罪行為はしない、普段と違うことがあると報告する）を加えて5Hの重要性を伝えています。小林化工で3H,5Hの教育がされていると、異変を逸脱報告として出していれば、結果は変わったでしょう。もちろん、報告を受けた側のマネジメントスキルとして、後述のCRM訓練が必要になります。その前に、CRM訓練ができていれば、製品回収を防げたケースを紹介します。

2. 抗生物質の回収の事例（ラボエラーが発端）での検証スキル欠如

原薬力価の受入試験値が通常より高く換算仕込みであったため主薬の量が少なくなり製造時にpHが管理値を超えてしまった。値は真値より約8%高かったが、下限値規格しかないため受入試験適合になりました。

この製剤は委託していました。工場内では8%も普段より高い値のCOAを作成し委託先に原薬と一緒に送付しました。委託先の責任者から、委託元の品質管理責任者（QC長）に電話で確認「通常より力価が高いが問題ないか？」との問い合わせがありました。しかし、確認をせずその場で「問題ない」と返答しました。答えた人は記憶がなかったが、尋ねた委託先の人は記憶していました。

この時、QC長が「ご連絡ありがとうございます。調べて折り返し連絡させていただきます」と言って、検証していれば、この製品回収はありませんでした。調べれば、通常の値よ

りはるかに高いことが直ぐにわかりました。CRM 訓練を徹底して行っていれば防げる製品回収でした。この QC 長は品質管理部 30 年のベテランで、GMP 並びに QC の知識も高い人でした。

また、当時は OOT が設定されていなかったために、規格に入っているかないかだけの判断しかされていませんでした。普段のデータと比較するというマネジメントスキルがあれば回収になりませんでした。また、原薬メーカーの COA の確認することを判定項目に定めていました。COA を確認した試験者に「COA の値より受入試験の値が 8%高いことをおかしいと思いませんか？」と尋ねました。返って来た返答は「COA のデータまで見ていません。COA があるかないかだけを見ていました」でした。この返答を聞いて、ここまで QC のレベルが下がったのかと悲しくなりました。COA の確認は何のために行っているか「自分たちの受入試験データと比較しておかしなデータがないかどうか」が理解されていませんでした。そういう教育訓練もされなかったのでしょうか。まさに実効性のない教育訓練と指摘されます。SOP には「COA を確認する」の文言だけで、COA のデータと受入試験データを比較して違いがないことを確認する」まで記載が必要だったのでしょう。つまりそこまで記載しないといけないほど基礎知識力が低下していました。試験者に「COA と受入試験に違いがあったら報告するために COA の確認を行っているのです」と説明したところ、「何%違っていけば報告するのですか？」と尋ねられました。データを読み取る力も落ちていました。結局、COA のデータと受入試験結果で*%違いがあれば報告するとなりました。SOP の充実は重要ですが、やはり実効性のある教育訓練が求められます。

3. CRM (Cockpit Resource Management) 訓練 今は Crew

「ジャンボ機長の状況判断 -失敗しない決断と行動-」 坂井優基著より

飛行機事故を防ぐために設備はどんどん改善されました。しかし、どうしても人によるミスがなくなりません。そこで CRM 訓練を徹底することで人のミスを減らしました。

CRM 訓練で強調されること

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える

ジャンボジェット機のミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認します。特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ない。これはまさに逸脱の考えにも通じます。SOP からの逸脱/品質異常/収率逸脱でなくても作業者が「普段と違う、おかしい」と思ったら報告したり、周りに尋ねることがとても大切です。

その気づきの感性が大きな品質問題を防ぐのです。逸脱報告を減らす努力の前にたくさん報告を先ずは出すことです。そして調査して何もなければ Happy なのです。もし問題

があれば CAPA を実施してロットの処理、同じ問題を未然に防ぐことを着実に行えばよいのです。

4. 何でも報告してくれる風土創り

逸脱や OOS は現場の、QC の自分たちの製品の品質をよくするための仕組みです。QA から言われて行っているものではありません。QA の「かぐや姫に結婚を申し込んだ人への要求事項のような無理難題」に負けないで欲しいです。もちろん QA もそんなことを現場に要求してはいけません。またちょっとした誤字脱字のような枝葉末節に拘り過ぎないことです。報告してもらいやすい報告書や仕組みを構築することです。かつ QA は逸脱や OOS があれば現場に出向いて 3 ゲン、5 ゲンを実践することです。

自分のミスを報告するのは勇気が要ります。報告してくれたらまずは「ありがとう。よく報告してくれましたね。一緒に考えましょう」と返すことです。それと、かりに本人のミスであってもそれをもってボーナスの査定に反映しないことです。反映すると報告がなくなります。本人がボーナス減らされると報告をためらいます。またそれを周りの人が見ています。もちろん、意図的な SOP 違反などの逸脱は確信犯ですので、厳格に対応することが必要です。報告される品質文化はまさに、報告すると良いことがあると報告者が実感できるマネジメントと人事評価の仕組みに尽きます。

5. 違反行為に厳しく、意図しないミスには優しく対応

1) ルール無視を放置したことによる船建設中の大火災 (三菱重工客船ダイヤモンドプリンセス号火災事故) 「ヒューマン・エラー学の視点」村田厚生著

・天井に直接溶接

熱で天井が過熱され、天井の上の荷物に火がつく可能性があるが、このリスクがきちんと教育されていなかった。

・届出必要、上に立ち合い者必要

それまでもこの作業者はルールを守らないことがあったが、注意されなかったこともあり、届出をしなかった。

・作業者は上司の副作業長の先輩

先輩なので、上司はルールを守らない先輩に注意できなかった。

・それまでに多数の出火発生

PDCA による是正対応をしてこなかった。

・納期の遅れの懸念

焦る作業が手続きを無視したり、過酷な作業に追いやっていた。

これは、届出を行わなかった本人のルール違反という”犯罪行為“になります。本人がルールを守らなかった責任は大きいですが、視点を変えるとこれは個人のミスというより、組織

のミス、マネジメントのミスになります。必要なルール (SOP) を決めたなら、そのルールを守る/守らせることです。上司は違反行為を見逃さないことです。先輩と言えども、自分が今先輩の上司ですから、ルール違反に対して厳重注意してルールを守らせることが必要になります。大きな事故の背景にはこのようなルール違反が存在しています。ルールを守っていれば防げた事故だったのです。

2) 日頃の SOP 違反が大きな品質問題を生む

気づきと報告：

仕込み工程でメトセルを水に溶かして金属フィルターを通して異物を除去していました。いつもは金属フィルター上に少し残るのですが、普段残る量より多く残っていました。「あれ？ 普段と違う」と思って、作業者は逸脱報告を出しました。出してくれればありがたい、金属フィルター上に残ったものを QC で分析したところ、主にエトセルでした。エトセルは処方ありません。なぜエトセルが？

計量では品目、ロット、使用期限を目視で確認しますが、目視だけだとミスを完全に防ぐことは難しいとの考えで、原料ドラムごとにバーコードで確認する仕組みを入れていました。あるベテランが、バーコードのあるところと、秤量器のところとが離れていたため、効率化を優先して最初の原料ドラムに貼布されているバーコードラベルを剥がしてバーコードのあるところに貼布して、2つ目のドラムの際は、剥がしたバーコードラベルをバーコードで読み取り、作業を進めていました。この方が効率がよいとのことで行っていました。意図的な SOP 違反でした。

その日もバーコードラベルを剥がして行っていました。そして作業が終わり、残った原料ドラムをインナーの一時保管場所に戻した時、そのドラムがエトセルだったことに気づきました。実は一時保管場所に戻す時、他の人がエトセルを間違えてメトセルの場所に戻してしまいました。

このミスに気付いた時に、逸脱報告を出せばよかったのですが、意図的に SOP 違反 (バーコードラベルを剥がす) をしていることも分かってしまうのを恐れました。翌朝早く出社して、計量したメトセル (エトセル含む)、原料のメトセルとエトセルを計量ブースに持ってきて、エトセルと思われるところを取り除き、メトセルと置き換えしました。残念ながらメトセルもエトセルも白色でほとんど同じでした。そのため完全に置き換えることが出来なかったのです。エトセルの方が水への溶解性が低かったのです。

これだとミスを隠すための偽装行為をしたこととなります。偽装行為は偽造行為になり GMP 違反、薬機法違反になります。このケースから学ぶことを下記に列挙しました。

- ・間違いに気付いた時点で逸脱報告を出す。
- ・製造指図 & SOP 以外の行為は絶対行わない。
- ・自分で手直しはしない ⇒ ミスではなく犯罪行為

金属フィルター上に残った量が普段と違って多いということで逸脱報告をしてください

た。もし、報告がなく後で発見されたなら製品回収になるところでした。

小林化工の問題で、原料の計量時にバーコードでの確認もしくは同等の確認を行うように通知が出されています。

医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた

無通告立入検査の徹底強化等について 薬生監麻発 0209 第1号令和3年2月9日

(3) GMP省令第10条第5号に規定する適正な原料の保管について、原料の出庫時に誤った原料が引き出されないよう、**バーコード管理システムの導入又はそれと同等以上の管理を構築すること**。また、取り違い防止のための手順については、製造管理基準書等に規定し、従事する職員に対して教育訓練を実施すること。なお、入庫後に小分けや粉碎等の加工を行った原料についても同様の対策を講じること。

⇒

バーコード確認の作業になっても、SOPを守る、尊重するとの行動が伴わないと役立ちません。

3) 「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著

太宗（唐の二代目名君）が貞観六年、側近の者に語った。

「あの孔子が、『国が危難に陥って滅びそうだというのに、だれも救おうとしない。これでは、なんのための重臣なのか』と語っている。まことに臣下たる者は、君臣の義として、君主に過ちがあれば、これを正さなければならない。わたしはかつて書を繙（ひもと）いたとき、夏の桀王が直言の士、閔竜逢を殺し、漢の景帝が忠臣の晁錯を誅殺したくんだりまできると、いつも読みかけの書を閉じて、しばし嘆息したものだ。どうかそちたちは、おのれの信ずるところをはばからず直言し、政治の誤りを正してほしい。わたしの意向に逆らったからといって、みだりに罰しないことを、あらためて申し渡しておく。

ところで、近ごろ、朝廷で政務を決裁するとき、法令違反に気づくことがある。この程度のはことは小事だとして、あえて見逃しているのであろうが、およそ天下の大事はすべてこのような小事に起因しているのである。小事だからといって捨ておけば、大事が起こったときには、もはや手のつけようがない。国家が傾くのも、すべてこれが原因である。隋の煬帝は暴虐の限りを尽くしたあげく、匹犬の手にかかって殺されたが、それを聞いても嘆き悲しんだ者はいなかったという。

どうかそちたちは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちたちに忠なるが故に誅殺された閔竜逢や晁錯の二の舞いはさせないつもりである。こうして君臣ともに終りをよくするなら、なんと素晴らしいことではないか。」

626年～649年間在位した名君とされています。今から約1,400年前のことですが、マネジメントの重要性は変わっていないようです。おかしいことがあれば意見することです。そして上に立つものは、自分の意見と違うからと遠ざけずに謙虚に聴くことです。自分の考

えに意見する人を遠ざけている人は、実は暗君なのです。政治がおかしくなり、国がおかしくなり、滅ぶきっかけになっています。それは歴史が証明しています。太宗の立派なところは、厳しい意見を言われる、感情的にはカッとしますが、すぐに持ち直して、立派な意見を言った人にはご褒美を与えていました。それを周りの人が見て、「立派な意見を具申するとご褒美が貰える」と思い、多くの人が具申したそうです。

そして小さな法令違反を見逃さないことです。製造所では SOP がまさにそのルールなのです。もっと SOP に対して尊重する風土、マネジメントが求められています。

4) 「事故がなくなる理由 安全対策の落とし穴」芳賀 繁著

ルール違反を起こしやすくなる要因

(1) ルールを知らない

意図的違反ではないが、ルールを知らなければルールを破っているつもりはなくても、ルールを知っている人や取締りをしている人から違反を指摘される可能性がある。

(2) ルールを理解していない

なぜそうしなければならないか、なぜそうしてはいけないかを分かっていない場合に、ルールを甘く見て、違反のハードルを下げることがある。

(3) ルールに納得していない

ルールが厳しすぎる。あるいは不公平だと感じられると破られやすい。

(4) みんなも守っていない

社員研修で習ったルール（指差し呼称）も職場の先輩・同僚がだれも実践していないなら一人で守るのは難しい。

(5) 守らなくても、注意を受けたり罰せられない

ルールに従うよう強力に働きかける手段として、違反者に対する注意や処罰がある。これらは残念ながら「お願い」より効果的で即効性があることを認めざるを得ない。

協和発酵バイオの問題では、作業者が SOP を知らないということが指摘されていました。小林化工では SOP を守っていませんでした。まだまだ現場では、SOP は「死守すること」なく、「出来れば守るもの」との認識があり、「先輩の前任者が言うことは、SOP より優先すべきこと」との風土があるのかもしれませんが。そういう風土の職場では、SOP 違反していても、それは犯罪行為だとの認識はなく、先輩から教えたら便利な方法との認識があるのかもしれませんが。それを防ぐためには下記の実践が必要になります。

① SOP を知る

② SOP 通りに作業をする

③ SOP に記載されている作業は何のために行っているかを理解する

④ SOP 作成には現場も関わる（自分たちが作ったルールは納得し守る）

⑤ SOP 違反は犯罪行為と認識し、厳しく注意、何度も注意されても守らない人は処罰す

るくらい、SOPを守ることの重要性を高める。

6. 統計・確率でリスクの発生確率を推測して対応

1) 溶出試験の製品回収リスク削減には確率の考えが必須

日局には溶出試験の判定方法が2つあります。12個中、10個までが判定値内であればよいとするのと、Q値を用いる方法があります。Q値は新しく設定された判定方法でバラツキに対して緩く、平均値を重視する方法になっています。これまでの経験から、新製品はQ値設定を行う方が安定性モニタリングで不適合になるリスクが低い傾向があります（設定値によるが）。

バラツキが大きく、1/12の規格外出ている場合は、確率的に溶出試験で7%不適合になります（1/14ロット不適）。

1/1 2Tの場合；不良率 1/12 (p)、11/12 (q；1-p)

適合する場合

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/12) \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192 \quad \text{合格する確率} = 0.93 \text{ (93\%)}$$

OOSになり明確なラボエラーが見つからない、製造工程でも問題が見つからない場合。ラボエラーの可能性も否定できないことから、再試験を行います。その時の試験数はn=4~6で行われているところが多いかと思えます。再試験の時は全て適合する必要がありますので、合格する確率は下記になります。

$$n=4 \text{ で全て合格} \quad 0.934 = 0.748 \text{ (75\%)}$$

$$n=6 \text{ で全て合格} \quad 0.936 = 0.647 \text{ (65\%)}$$

すなわち、1/3 (33%) ~ 1/4 (25%) 不適合になるということです。

統計・確率的に事実を眺めるとは、「時々、追加の6錠/カプセルの試験を行っているということは、いつか溶出試験でOOSが発生して溶出試験不適合になる」を考慮して行動を選択するという事です。安定性モニタリングで溶出試験不適合になり該当ロットだけでなく全ロットの製品回収を行うことになります。

今多くの溶出試験での安定性モニタリングの製品回収が起きていますが、このような統計・確率で将来のリスクを予測することが弱かったのではないかと推測します。溶出試験を作って、季節変動&経年での変化を確認したところ、規格外が1/12や2/12出ている結果が得られました。試験方法を作成した研究開発部署は、日本薬局方の規格に適合(2/12まで適合)しているから問題ないとの見解でした。統計・確率でのリスクを数値で説明してようやく将来のリスクを理解してくれました。製造現場、QC&QA、研究開発で対策を講じました。季節バラツキ、経年での低下は7~8割の製品で問題を抱えていましたが全て検証/対策を行いました。その結果、その後の溶出試験での製品回収を防ぐことができました。

2) 日局標準品の補正係数対応

日本薬局方 (JP) の標準品用原料を提供し得いました。当時は 99.3%で調整していました。JP 標準品は当時はそれを 100.0%で配布していました。つまり、0.7%下駄をはいていたのです。標準品管理が国立衛生研究所から公定書協会 (レギュラトリーサイエンス財団) に移管されました。公定書協会では標準品委員会が設置され、「99.5%未満の標準品は純度補正係数を設定」が決まりました。

原薬の含量が 0.7%低下します。

- ・原薬の規格 97.0~101.0%
- ・平均値が 97.4%
- ・経年での低下は無し
- ・分析バラツキ ($\sigma \approx 0.4\%$)

⇒97.0 以下になり OOS が発生する確率は約 15%が推測されます。出荷時に OOS が確定して出荷できなくなるだけでなく、原薬バルクの販売先での受入試験で OOS が同じ確率で発生し、大きな問題になることが推測されました。そこで、合成、QA&QC、生産管理で対策を打ち合わせました。

- ・当座の対応 (OOS が発生しない)

この原薬は最終工程で蒸留していました。一般に蒸留の初留と後留は純度が低めなので、そのカットを増やして純度を高め、OOS の発生が心配ないところまで純度 Up を量りました。

- ・長期的な対応

出来高が減ることから、コスト Up になりましたので、純度 Up の合成方法の検討を行いました。

統計/確率で将来のリスクを予測して対策を立て問題を未然に防げるかどうかです。そのためのスキルが必要になります。

3) 出荷時の値の意味 ある品目の規格 97.0~101.0%

試験をしたら 97.0%だったので規格適合で出荷しました。

まさか、このような判断をしている QC・QA の責任者はいないと思いますが……。97.0%がロットの母平均とすると、公的機関が試験をして不適合になる確率は 50%です。ある程度余裕をもって適合していないと、このロットは適合と判断されず、不適合になり製品回収になります。原薬であれば、ユーザーで受入試験を行い、50%不適合になります。あるいは下限値近くだと OOT になり問題になる場合もあります。値が規格に入っているから適合との判断は、その値が規格の範囲のどのあたりに位置しているかによってリスクの大きさは大きく異なります。

問題があれば報告する。かつ問題を発見する感性を高めることです。そして報告すること

が報告者にメリットがあるようにすることです。そのメリットは「報告したことで品質のリスクを防いだ/改善された」との実感が持てることです。あるいは重大な品質問題を防いだ場合は報奨金を出すこともよいかもしれません。そのためにもその報告をきちんと検証することです。記録に残すために必ず逸脱報告として登録します。最後はその報告をきちんと検証する力でもって問題の有無や大きさを確認して対応することになります。

GMPの知識、医薬品製造に関する知識、レギュレーションに関する知識はとても重要です。それに加えて、①報告②検証③対応のマネジメントスキルも併せて身に付けたいものです。会社がそのような機会の提供を行うことは重要ですが、最後は自ら学びたいとの強い思いとそれを実践する日々の努力の積み重ねに尽きます。“人が創る品質”。まずは自分の質を高めることができるかだと思います。

『心に響く小さな5つの物語Ⅲ』藤尾秀昭著より

藤井義雄作

「こころのスイッチ」

人間の目は ふしぎな 目
見ようという心がなかったら
見ているも見えない
人間の耳はふしぎな耳
聞こうという心がなかったら
聞いているも 聞こえない

頭も そうだ

はじめからよい頭 わるい頭の
区別があるのではないようだ

「よし やるぞ!」と

心のスイッチがはいると

頭も

すばらしい はたらきを しはじめる

心のスイッチが 人間を

つまらなくもし すばらしくもしていく

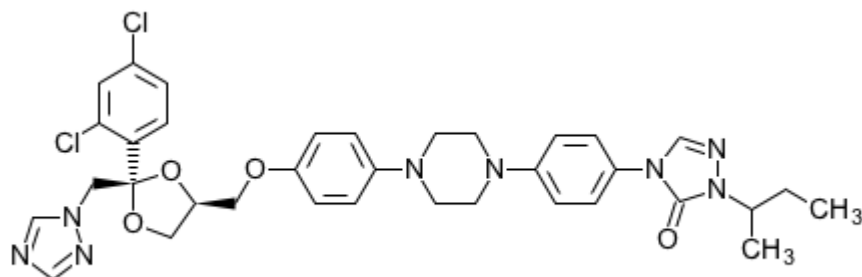
電灯のスイッチが

家の中を明るくもし 暗くもするように

注) 試験検査での普段と違うピークの確認

イトラコナゾール錠 50「MEEK」インタビューフォームより

構造式 https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr_ja:D00350



D00350

(2)溶解性

各種溶媒に対する溶解性

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。

本品 1 g は N,N-dimethylformamide 約 25 mL に溶ける

⇒溶出試験では、pH1.2 に 80%ほど溶出/120 分しているがその他の液性では溶出しない。

界面活性剤（ポリソルベート 80 添加）を添加すると溶出は改善されている。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）

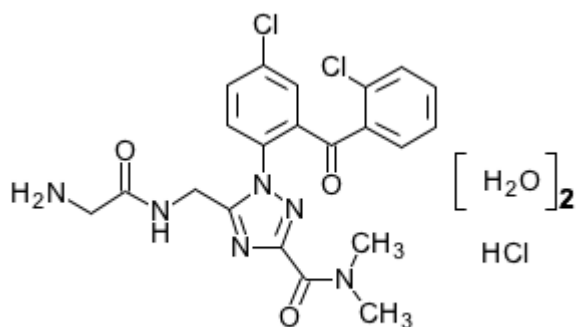
検出器：紫外吸光光度計

測定波長：263 nm

⇒主薬の量は 50mg/1 錠

塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」インタビューフォームより

構造式 https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr_ja:D01564



D01564

(2)溶解性

各種溶媒における溶解度

メタノールに極めて溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくい。

⇒溶出試験では全ての液性で溶出されている。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）

検出器：紫外吸光光度計

測定波長：254nm

⇒

イトラコナゾール 50mg 1錠あたりリルマザホン約 5mg が混入されていた。

<http://blog.knak.jp/2021/02/116.html>

	イトラコナゾール	リルマザホン
測定波長	263nm	254nm
量	50mg	5mg

吸光係数 どちらも二重結合の共役系がある

吸光係数はある程度の値があるようなので、263nm の測定でもリルマザホンのピークは検出できたものと思われます。化合物の溶解性に差があるが、試験データを精査したら気づくとあったので、HPLC チャートに普段と違うピークがあったものと推察されます。量は 1/10 ですがそれでも普段と違うピークがあったものと推測されます。

学びとしては、HPLC 標準チャート（拡大）と比較して、あらたなピークの確認がないことを SOP に盛り込むみます。それとともに普段と違うことがあれば報告する文化と基礎知識を高めることが、品質問題を防いでくれることがあります。

また、GMP 研修に製造なら製剤学の、QC なら試験原理の基礎知識を学ぶ研修も盛り込みたい。

試験原理の基礎知識とは HPLC では以下を含めたい。

- ・構造式から測定波長がある程度推測できる
- ・溶解性と構造式から HPLC の移動相がある程度推測できる

基礎知識が製品回収を防いだ例を挙げます。

事例) ある製品の個装箱の表記間違いを受入れ試験時に発見

個装箱の受入試験時に含量の単位が本来“mg”のところ“g”になっているのを見つけました。製造所の受入検査では校了紙（または校正紙）と実際に入荷した個装箱の表示が一致しているかを確認します。校了紙が間違っていました。そのため間違った校了紙と間違った個装箱は一致しているので受入試験は適合になります。

しかし、検査員は過去に理化学の分析経験があり、主薬は mg だと知っていました。これも気づきが遅くなれば数ロットあるいは数十ロットの回収につながった可能性があります。SOP 通り行うことはとても重要ですが、併せて基礎知識（この場合は含量表記は mg

であるとの知識)を持つことが品質問題を防ぐことにもなります。そのため、有意義な研修を実施することがとても大切になります。

以上