

事例研究:分析の基礎知識習得と文書で逸脱/品質異常報告を行う意味
～小林化工への第三者委員会調査報告書から学ぶ～

前回、下記について紹介しました。

1. GVP と GQP の連携
2. 普段ないピークの報告
3. OOS 処理の妥当性
4. 習慣性医薬品の保管
5. データの見方 (含量)
6. 化血研の一斉点検での対応

参考資料

小林化工株式会社 御中 調査結果報告書 (概要版) 2021 年 4 月 16 日より

https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf

今回下記の 3 点について追加の考察をしました。

1. 溶出試験の高い値
2. 塩酸リルマザホンとリルマザホン塩酸塩の名称違い
3. 文書で逸脱報告を出すことの意味

1. 溶出試験の高い値

含量 (該当ロットの前 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 該当ロットの値 97.4

該当ロットの値は通常より 2.4% 低く、出現する確率は約 1.0% でした。

第三者委員会報告 (概要版) より

「上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の**溶出試験の結果**は、一応規格には適合している。もともと、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

もともと、品質管理部関係者が、溶出試験のトレンドの変化に着目し、製造工程における特異事象の有無等を確認することはなかった。」

溶出試験結果 (該当ロットの前 9 ロット)

(60 分平均) 80.7 78.9 80.9 80.4 80.2 75.5 78.3 78.0 79.6

平均 79.17 標準偏差 0.574 該当ロットの値 87.2

該当ロットのデータは約 8 % 高く、出現確率 ($8.03/0.574=14.0\sigma$) は 0.0000% 以下

(90 分平均) 92.4 90.7 89.9 91.4 93.1 88.1 88.7 88.3 90.3

平均 90.32 標準偏差 0.591 該当トの値 97.8

該当ロットのデータは約 7.5% 高く、出現確率 ($7.48/0.591=12.7\sigma$) は 0.0000% 以下

つまり、1 万回に 1 回も起きない確率でした。

	含量	溶出試験 (60 分)	溶出試験 (120 分)
前 9 ロット平均	99.81	79.17	90.32%
該当ロット	97.4	87.2	97.8%
差	-2.4%	+8.03%	+7.48%

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのでしょうか？

含量が 2.4% 低いのですから、溶出試験も 2.4% 低いはずですが、品質管理において、3 ゲン (現場、現物、現実)、5 ゲン (原理、原則追加) の視点がとても重要です。ここでは原理・原則がおかしいです。減るはずが増えています。それも約 8 % も増えています。含量が 2.4% 低くて溶出が 8 % 高いということは、合計約 10% も増えています。この原因については概要版には記載していません。そこまで考察されたかどうかはわかりません。そこでネットからの情報で考察してみました。

溶出試験の UV 測定時の波長と含量の HPLC の波長にどうも差があるようです。

かつ、イトラコナゾールとリルマザホン塩酸の UV スペクトルのモル吸光係数にも違いがあり、その影響もあるようです。

溶出試験 (イトラコナゾール)

https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_Itraconazole_Cap-Tab_01.pdf

イトラコナゾールカプセル

「……紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 255nm における吸光度 AT 及び AS を測定する。」

含量は第三者委員会報告 (概要版) より、263nm 測定

UV スペクトル <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000676979.pdf>

感度比	255nm (溶出試験)	263nm (含量)
イトラコナゾール	約 0.87 (1)	1 (とすると)
リルマザホン塩酸塩	約 1.3 (1.49)	1 (とすると)

注) チャートから推測

イトラコナゾール計量

リルマザホン塩酸塩計量 (1 錠当たり)

前9ロット	58.5mg	0mg (コンタミなし)
該当ロット	53.5mg	5mg (コンタミあり)

(イトラコナゾール 5mg がリルマザホン塩酸塩を誤って計量)

よって測定波長 263nm (含量) ⇒ 255nm (溶出試験) により、
含量が低く出て溶出試験で高くでたのは含量と溶出試験の測定波長の違いと両化合物のモル吸光係数 (感度) の違いで溶出試験では、

イトラコナゾールの感度低下 & リルマザホン塩酸塩の感度上昇の結果のようです。

含量と溶出試験の測定波長の違いがあり、イトラコナゾールは溶出試験の波長では感度は低下し、一方リルマザホン塩酸塩は感度が上昇しています。約比率は 49%Up していません。

含量が低いのに溶出試験が高いことに違和感持てばなにかおかしいことが該当ロットに起きていたと推測できました。製造記録を調査すれば、すぐにコンタミに気がきました。

イトラコナゾールのインタビューフォームより

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1) クエン酸・酢酸試液による呈色反応

2) 紫外可視吸光度測定法

⇒ UV スペクトルの標準スペクトルと違っていた可能性あり (不明)

3) 薄層クロマトグラフィー

⇒ TLC に違うところに薄いスポットがあったかもしれない (不明)

問題あれば、いろいろな分析手法を活用できました。

含量は HPLC 法で溶出試験は UV 法でした。試験方法が違う場合、見ているものが異なっている場合があります。溶出試験の測定を HPLC 法 (測定波長 263nm) で行ってみれば、溶出試験の値は通常値より 2.4% 低いという結果が出ていました。ではなぜ UV 法だと逆に 8% 高かったのかと疑問が大きくなり、製造記録の確認を行っていたかもしれません。

HPLC の測定波長を UV 法の 255nm で測定してみたら、小さいと思っていたピークが大きくなったことに驚いたかもしれません。HPLC は測定波長によってピークの大きさが異なることを実感する機会にもなります。

QC は試験して規格に入っているか判定する部署ではなく、値が“原理・原則”に合っているかを常に考える部署です。考えることのできる知識と経験を持ちたいです。

注) 溶出試験の I 液と含量試験の抽出溶媒への二つの化合物の溶解性の違いも影響している可能性がある。

注) 17.5% 割り増し仕込みをして含量がほぼ 100% ということは試験方法が適切でない可能性がある。分析バリデーションの問題あるいはその試験法での仕込み根拠のバリデーション

ンの問題もある。確認が不十分と思われる。

2. 塩酸リルマザホンとリルマザホン塩酸塩の名称違い

水虫薬の原薬（イトラコナゾール）と睡眠導入剤（リルマザホン塩酸塩）が同じキャビネのア行に置かれていた（上と下）との新聞報道がありました。

どうしてイとリが同じア行にあるのでしょうか？

推測として、リルマザホン塩酸塩は局外規（役目を終了し改訂されていない）収載品です。局外規の名称は塩酸リルマザホン→エ

日局では従来塩酸**は**塩酸塩に名称が変更になっています。しかし、局外規は改訂されていませんので、旧名称がそのまま残っています。

添付文書の原薬の名称は塩酸リルマザホンからリルマザホン塩酸塩に名称が変更され、添付文書にはリルマザホン塩酸塩で掲載されています。

もし、日局に合わせて製造所内の名称をリルマザホン塩酸塩に変更していたら、頭文字はリでラ行となり、ア行のキャビネとは別になっていたでしょう。そうすれば、今回のコンタミ自体が発生しませんでした。

教訓；一つひとつやるべきこと先送りせずに行うことの重要性

品質問題は先送りしようと思うとできます。しかし先送りしていると、いつか品質の地雷（筆者は品質問題を品質の地雷と呼ぶ）を後輩が踏んでしまうのです。

3. 文書で逸脱報告を出すことの意味

今回の変なピークがあることは、二人目の試験者が気付き試験実施責任者に口頭で報告されていました。試験実施責任者は「ピークは小さいから問題ない」と判断しました。もし、文書で報告されていたら、試験実施責任者だけでなく、QC長、QA長も見ていた可能性があり、気付いたかもしれません。

今回のケース、以下については最初筆者も気付きませんでした。

1) リルマザホン塩酸塩は習慣性医薬品

2) 溶出試験の値が高い

他の人と情報交換していることで教えられまた気づきました。

口頭だと受けた人だけで終わります。しかし、文書で出すと多くの人の目に留まる機会が増えます。他の人のサインを得るとは、多くの人の目で検証するためです。ところが、サインすることが仕事だと思って確認していない責任者もおられるようです。

「責任者が全て確認はできないので、報告者がしっかり見なさい」と発言されている責任者がいます。これは自分の責任放棄です。報告者がしっかり見ることは当然ですが、責任者はサインするという事は、全ての責任を負う意味も含めています。もしそれができないならサインするだけの人はサインから除くことです。あるいは責任者を降ろることです。

GMP は文書で報告することで確実にする、多くの人の確認を得ることで品質問題をふせぐことを目的にしています。

他社の事例から学ぶことで、自分たちには、このような検証ができるか、その知識を持っているかの確認にもなります。そしてその知識がないなら、修得することになります。それにより、未来に起きる品質問題を未然に防いだり、出荷する前に気付くことができるのです。GMP の仕組みはとても重要です。しかしそれだけでは品質問題を防ぐことはできません。基礎知識や気づき & 報告 & 検証するマネジメント能力も重要になります。

まさに「人が創る品質」なのです。普段から人づくりに時間とお金をかけている会社/製造所では品質リスクが低いのです。しかし、生産に貢献しないからと、人づくりを行っていない会社は結果として、それ以上の高い代償を払うことになるのです。今回、GMP 省令改正ならびに、法令遵守に関するガイドラインでは責任役員（取締役 & 代表取締役）にリソースと研修提供を求めています。まさにそこに責任役員が気付かれるかどうか、品質リスクに大きく影響して来ます。

まずは QC/QA のあなた、貴製造所の QC/QA 長はどうでしょうか？

「大丈夫」と言えるなら素晴らしいです。

以上