

「平成25年度分析データ信頼性確保事業」事業報告

External quality control for laboratories of pharmaceutical companies in 2013

竹林 憲司, 横田 洋一, 大戸 幹也

Kenji TAKEBAYASHI, Yoichi YOKOTA and Mikiya OHTO

富山県における医薬品生産金額は近年順調な伸びを示しており、平成24年で全国第3位（6,083億円）となり、さらなる躍進が期待されている。その躍進のために取り組むべき戦略の1つとして、平成25年富山県医薬品産業活性化懇話会では「製造技術力等の強化」（品質管理技術力の向上など）が提言されており、県内製薬企業の技術力を向上させるため、様々な施策を実施しているところである。その一環として、一般社団法人富山県薬業連合会との共同事業で、県内製薬企業の品質管理部門を対象に外部精度管理を実施し、県内製薬企業の試験検査能力の調査及び技術指導を行う本事業を平成21年度から実施している。

平成21～24年度においては、定量試験、溶出試験及び確認試験など様々な試験項目について実施してきた¹⁾。平成25年度においては、過去より実施している試験項目のほかに、新たにpH及び水分の試験項目を追加して実施し、結果解析、原因調査及び改善指導を実施したので、その概要について報告する。

1. 実施方法

(1) 試験項目及び試験方法

試験項目は、L(+)-アスコルビン酸及び炭酸水素ナトリウムのpH試験、クエン酸一水和物の水分試験、スルファピリジンの融点試験、アセタゾラミドの定量試験、日局トラネキサム酸錠の定量試験及び質量偏差試験、USPプレドニゾン錠の溶出試験とした（下表参照）。なお、pH、水分、融点、定量（紫外可視吸光度測定法）については、市販試薬を対象品目として用い、参加企業に対象品目名を知らせなかった。

試験方法については、製剤定量試験で試料溶液調製方法の変更やカラム長さの指定をなくすなど、若干の変更は行ったが、基本的には日局に準じた方法とした。溶出試験については、USPキャリブレーター（プレドニゾン錠）の試験方法に準じた方法とした。

表：試験項目及び参加企業数等について

試験種別	試験項目	対象品目	主な使用機器	参加企業数
原薬試験	pH	L(+)-アスコルビン酸	pH計	29
	pH	炭酸水素ナトリウム	pH計	29
	水分	クエン酸一水和物	水分計（容量滴定法）	23
	融点	スルファピリジン	融点測定装置	27
	定量 （紫外可視吸光度測定法）	アセタゾラミド	分光光度計、乾燥機	29
製剤試験	定量(HPLC)、質量偏差試験	日局トラネキサム酸錠	HPLC、乾燥機、pH計	30
	溶出試験	USPプレドニゾン錠	溶出試験器、分光光度計	13

(2) スケジュール

平成25年7月29日に実施説明会を開催し、参加企業に試験方法等を説明して試料等を配布し、当所への試験結果報告期限を9月6日とした。報告内容をとりまとめて下記(3)の方法により評価し、その評価結果に応じて原因調査、改善指導及び再試験依頼等を実施した。また、12月10日に報告会を開催し、参加企業に対して結果を説明し、改善指導を行った。

(3) 評価方法

1) 溶出試験以外の試験項目の評価方法

危険率 1% で Grubbs の方法により検定を行い、異常値と判断されたデータを棄却した後、ISO/IEC Guide 43 (JIS Q 0043) に従い、ロバスト法の第 1 四分位数 Q1, 第 3 四分位数 Q3 及びメジアン Q2 から次のように Z スコアを求めて判定した。

$$Z = (X_i - Q_2) / \{(Q_3 - Q_1) \times 0.7413\}$$

| Z | ≤ 2 満足

2 < | Z | ≤ 3 疑わしい(*)

| Z | > 3 不満足(**) ※Xi: 各参加企業の報告値

2) 溶出試験の評価方法

USP キャリブレーター (プレドニゾン錠, ロット Q1L136) の基準で評価した。

(4) 評価結果に基づく対応

不適合 (| Z | > 3) または USP 基準不適合) の業者に対しては、原因調査 (アンケートまたは聞き取り調査) 及び改善指導を実施するとともに、再試験を依頼した。また、「2 < | Z | ≤ 3」の業者に対しても、原因調査及び改善指導を実施した。さらに、再試験を依頼した不適合の業者及び再試験を希望した「2 < | Z | ≤ 3」の業者から、再試験結果の報告を受け、初回試験の Q1, Q2 及び Q3 を用いて Z スコアを算出し、再度評価した。

2. 結果及び考察

(1) L(+)-アスコルビン酸の pH 試験

試験検査能力の把握及び技術指導のために、報告された pH 値を用いて Z スコアを算出したところ、29社のうち、| Z | > 3 が 3 社、2 < | Z | ≤ 3 が 3 社であった。また、5 社が再試験を実施したところ、4 社は | Z | ≤ 2 であった。(図 1~3 参照)

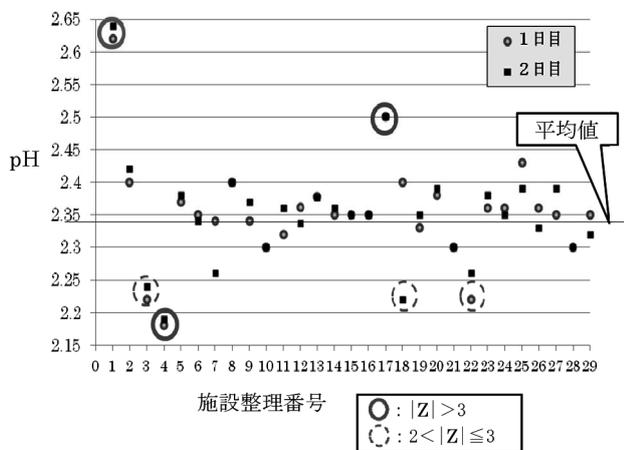


図 1: L(+)-アスコルビン酸の pH 試験の報告値

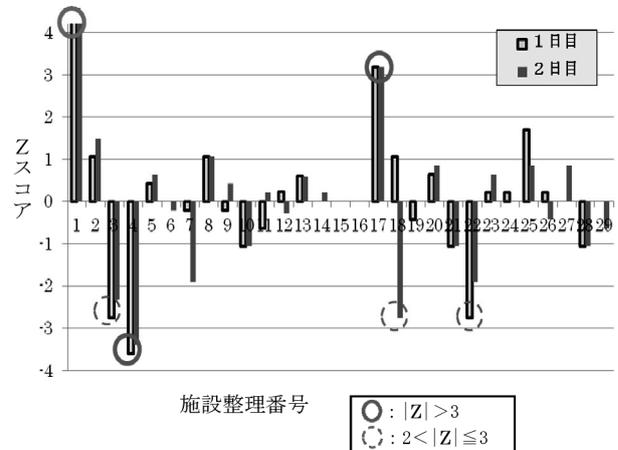


図 2: L(+)-アスコルビン酸の pH 試験の Z スコア

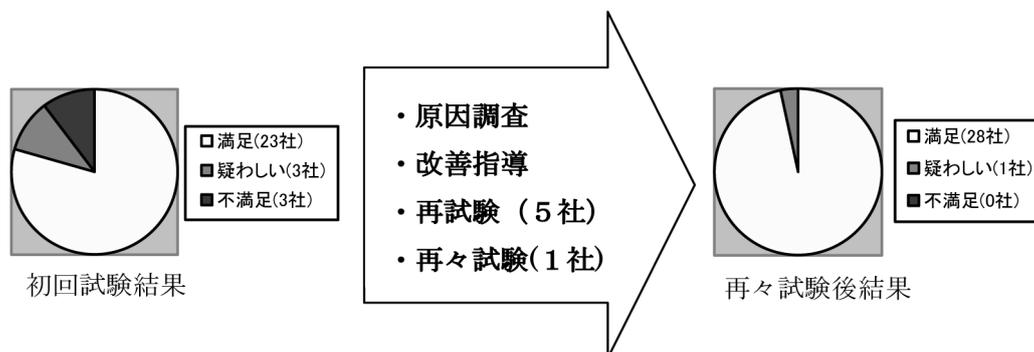


図 3: L(+)-アスコルビン酸の pH 試験の評価結果

再試験を実施しても $|Z| > 2$ であった1社に対しては、実地に原因調査及び指導を行ったところ、再々試験で $|Z| \leq 2$ となり、また試験機器の経時的な安定性に問題があることが分かった（同一試料を測定しても1時間でpH2.32がpH2.26にずれる）。

$|Z| > 2$ のものについては、試験機器（電極を含む）の状態が試験結果に影響した可能性があるため、使用前点検項目など管理方法を見直すことが必要と考えられた。また、pH標準液による校正を適切に実施するために、試験者の基本的な操作（例えばpH標準液と試料溶液の温度差は $\pm 2^\circ\text{C}$ 以内にするなど）についても、問題点がないか確認することが重要であると考えられた。

(2) 炭酸水素ナトリウムの pH 試験

(1)と同様にZスコアを算出したところ、29社のうち、 $|Z| > 3$ はなかったが、 $2 < |Z| \leq 3$ が1社であった。その1社が再試験を実施したところ、 $|Z| \leq 2$ であった。（図4～6参照）

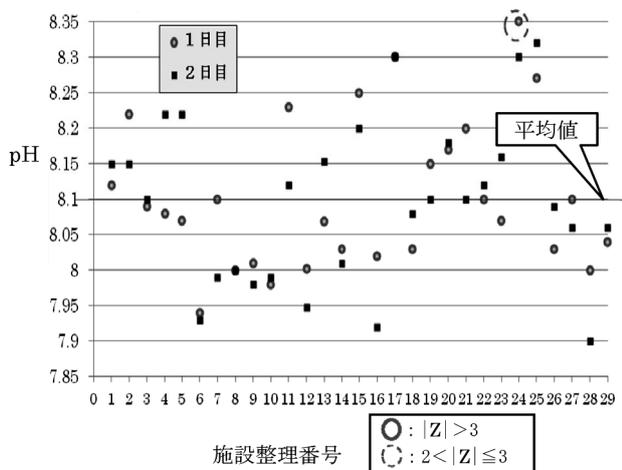


図4：炭酸水素ナトリウムの pH 試験の報告値

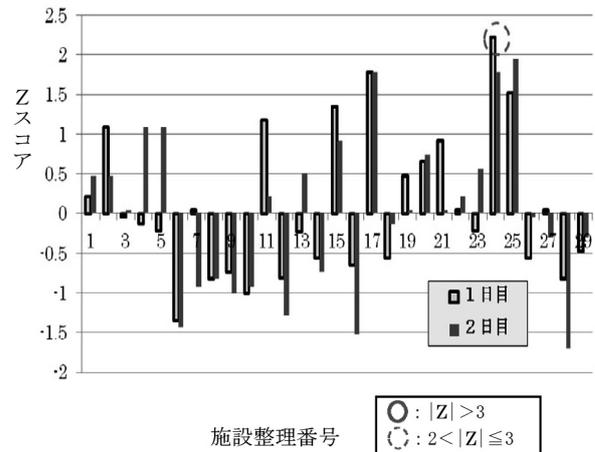


図5：炭酸水素ナトリウムの pH 試験のZスコア

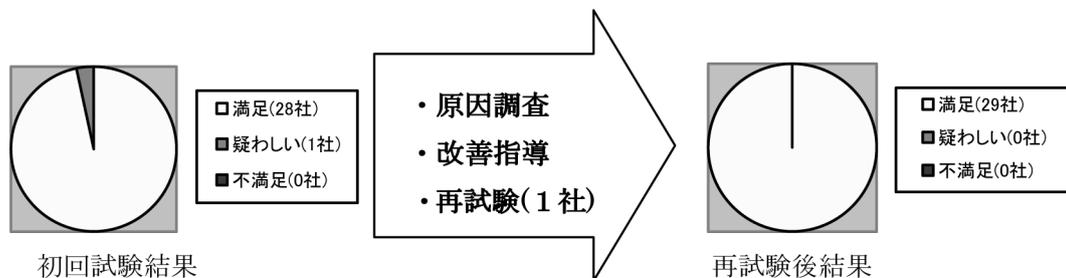


図6：炭酸水素ナトリウムの pH 試験の評価結果

(3) クエン酸一水和物の水分試験

23社のうち、 $|Z| > 3$ が3社、 $2 < |Z| \leq 3$ が2社であった。また、4社が再試験を実施したところ、全て $|Z| \leq 2$ であった。（図7～9参照）

水分値が高いものについては、試験室内の湿度が高かったことが試験結果に影響した可能性があるため、試験実施時に湿度を測定して管理することが必要と考えられた。また、空気中の水分の混入を防止するために、試験者の基本的な操作についても問題点がないか確認することが重要と考えられた。

(4) スルファピリジンの融点試験

27社のうち、 $|Z| > 3$ が2社、 $2 < |Z| \leq 3$ が2社であった。また、4社が再試験を実施したところ、3社が $|Z| \leq 2$ であった。（図10～12参照）

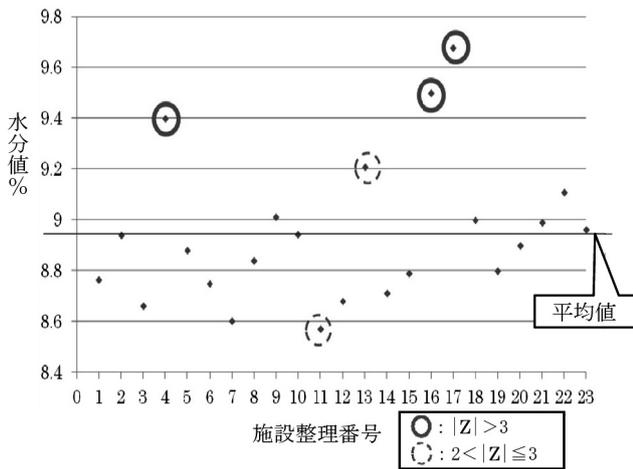


図 7：クエン酸一水和物の水分試験の報告値

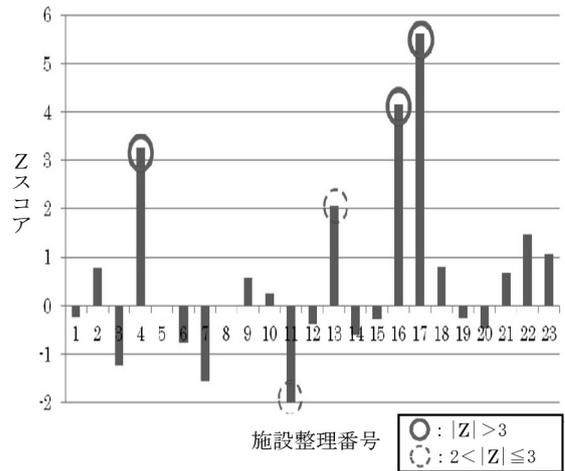


図 8：クエン酸一水和物の水分試験のZスコア

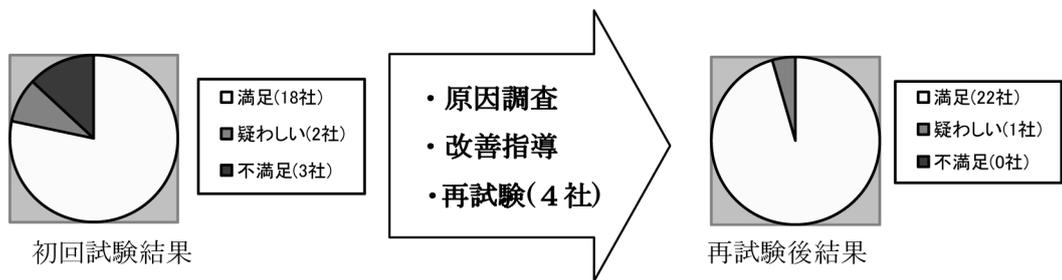


図 9：クエン酸一水和物の水分試験の評価結果

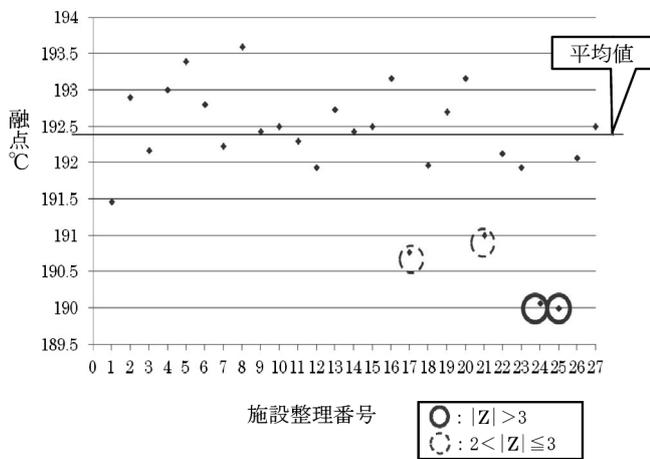


図 10：スルファピリジンの融点試験の報告値

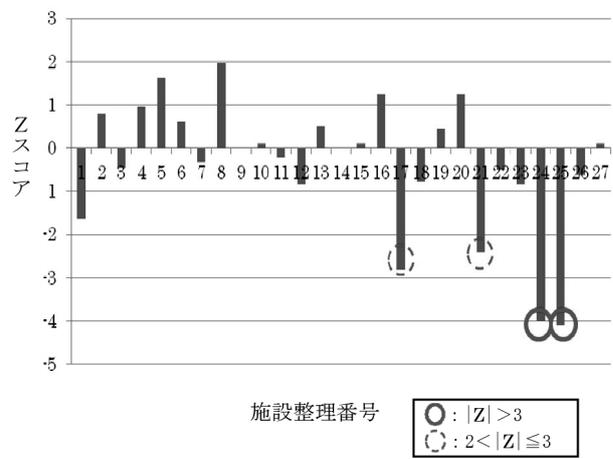


図 11：スルファピリジンの融点試験のZスコア

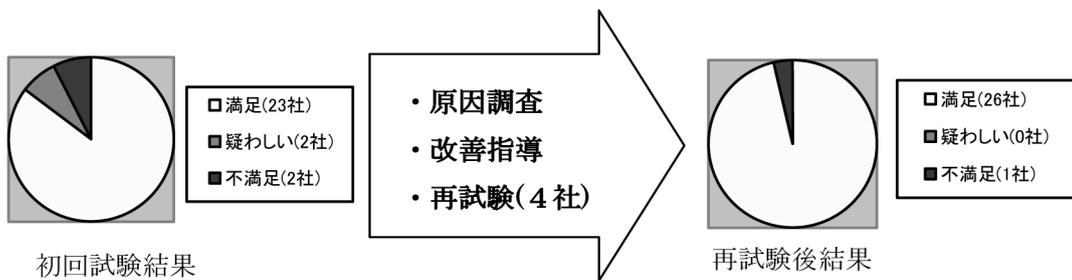


図 12：スルファピリジンの融点試験の評価結果

融点の低いものについては、試料の事前乾燥の有無や昇温速度が試験結果に影響していた可能性があるため、日局の内容を再確認するとともに、日局融点測定用標準品を用いて装置の適格性を確認することが重要と考えられた。

(5) アセタゾラミドの定量試験（紫外可視吸光度測定法）

29社のうち、 $|Z| > 3$ が2社、 $2 < |Z| \leq 3$ が2社であった。また、3社が再試験を実施したところ、全て $|Z| \leq 2$ であった。（図13～15参照）

$|Z| > 2$ のものについては、妨害物質の混入や抽出不足などが試験結果に影響した可能性があるため、使用前に器具を精製水でリンスするなどして混入を防止し、溶解状態確認や超音波処理を適切に実施することが重要であると考えられた。

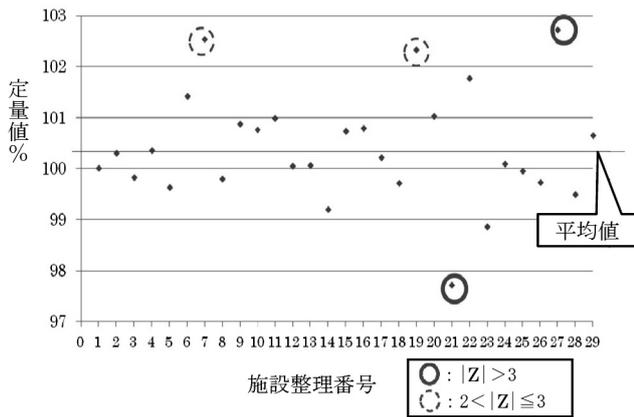


図13：アセタゾラミドの定量試験の報告値

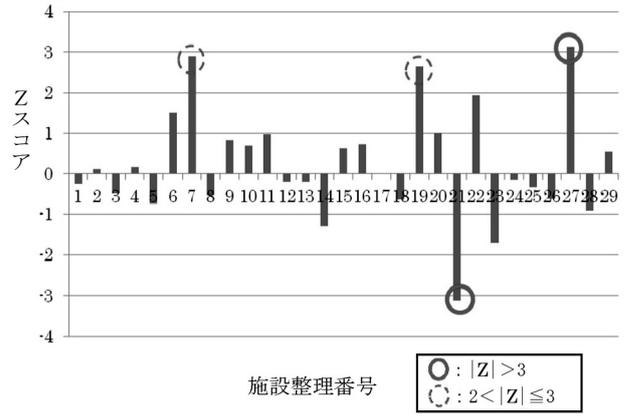


図14：アセタゾラミドの定量試験のZスコア

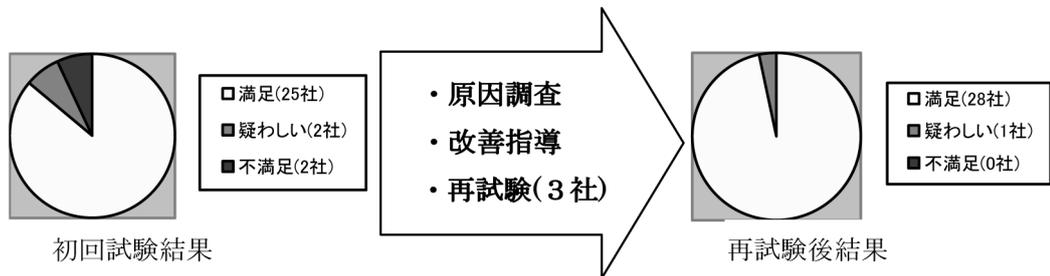


図15：アセタゾラミドの定量試験の評価結果

(6) 日局トランネキサム酸錠の定量試験(HPLC)及び質量偏差試験

定量試験については、30社のうち、 $|Z| > 3$ はなかったが、 $2 < |Z| \leq 3$ が4社であった。1社が再試験を実施したが、 $|Z| \leq 2$ とはならなかった。（図16～18参照）

含量値の低いものは錠剤の粉碎不足や抽出が不十分であったことなどが、含量値の高いものは標準溶液の調製にミスがあったことなどが、試験結果に影響した可能性があるため、試験者の習熟度が低い場合にはサポートする体制を設けるなどして、これらの操作を適切に行う必要があると考えられた。

システム適合性（システムが試験実施に適切な性能で稼働していることを確かめる目的で日局に規定されている試験）についてはほぼ全社が適合しており、隣接する類縁物質のピークとの分離も良好であった。

質量偏差試験については、全社の判定値が日局に適合しており、特に問題は見られなかった。

(7) USP プレドニゾン錠の溶出性

13社（自動サンプリング4社、手動サンプリング9社）のうち、幾何平均で1社（手動サンプリング）が不適合、変動係数で別の1社（自動サンプリング）が不適合であった。また、その2社が再試験を実施したところ、適合であった。（図19～21参照）

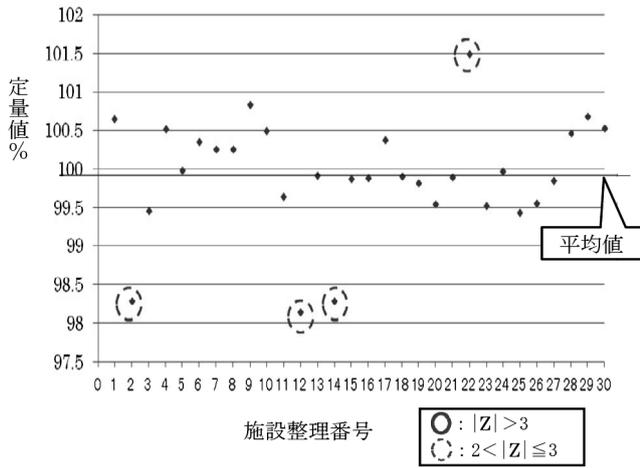


図16：日局トラネキサム酸錠の定量試験の報告値

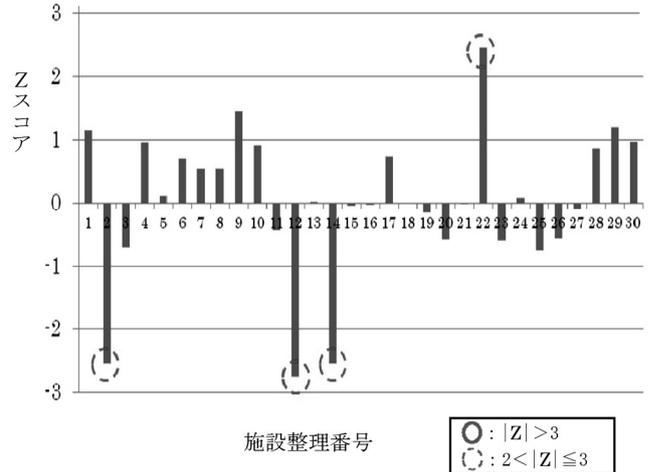


図17：日局トラネキサム酸錠の定量試験のZスコア

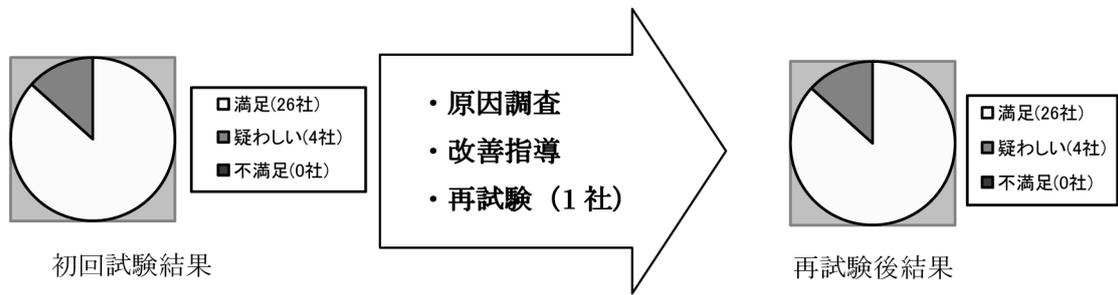


図18：日局トラネキサム酸錠の定量試験の評価結果

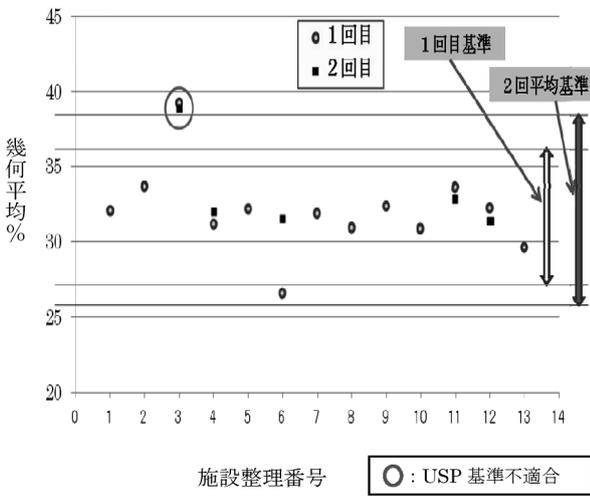


図19：USP プレドニゾン錠の溶出試験の幾何平均

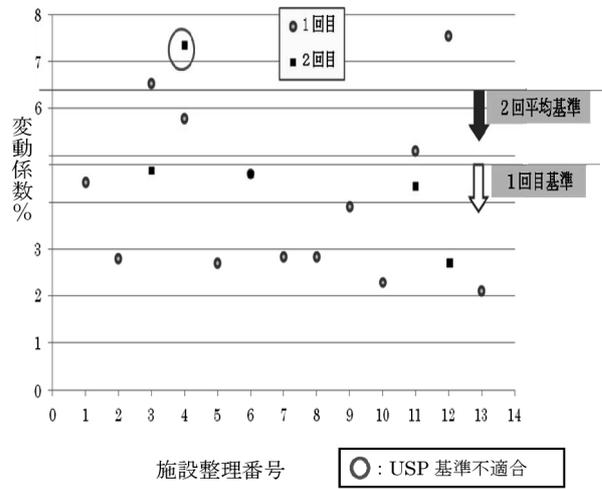


図20：USP プレドニゾン錠の溶出試験の変動係数

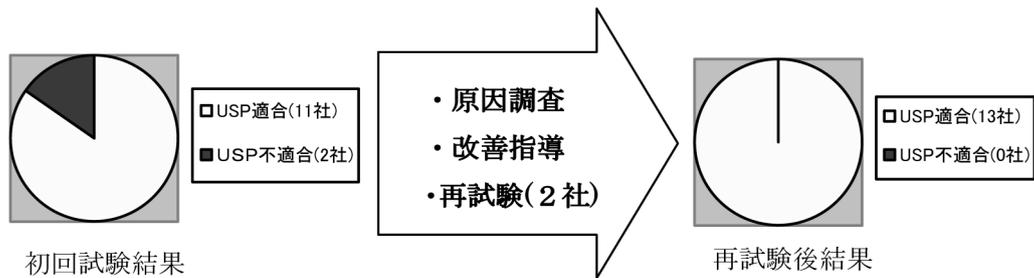


図21：USP プレドニゾン錠の溶出試験の評価結果

自動サンプリングの場合は流路汚染が、手動サンプリングの場合は操作ばらつきなどが試験結果に影響した可能性があるため、装置の洗浄やメンテナンス、及び試験者の操作について問題がないか再確認することが重要と考えられた。

3. まとめ

全体としては93.3%が適合 ($|Z| \leq 3$ または USP 適合) であり、前年度 (94.4%) とほぼ同程度の割合であった。また、今年度新たに追加した試験項目である「pH (L(+)-アスコルビン酸)」及び「水分」については、単純な試験操作であるにもかかわらず、 $|Z| > 3$ が 1 割以上を占めており、 $2 < |Z| \leq 3$ も 1 割程度を占めていた。pH 測定においては 4 以下という pH 領域であったことが、水分測定においては湿度が高い時期であったことが、影響していた可能性が考えられる。

しかし、不適合 ($|Z| > 3$ または USP 不適合) の企業は全社が再試験を実施し、さらに $2 < |Z| \leq 3$ の企業も半数以上 (57%) が再試験を希望して実施したことから、参加企業の改善に向けた積極的な姿勢が見られた。また、原因調査、改善指導及び再試験等により、大部分の参加企業は良好な結果 ($|Z| \leq 2$ または USP 適合) を得ることができたので、技術の習熟度が上昇したと考えられる。今後とも、本事業及び相談対応などを通して、県内製薬企業の試験技術力の向上とその水準の維持に寄与し、県内医薬品産業のさらなる発展につなげていきたい。

文 献

- 1) 寺崎さち子, 横田洋一, 出町幸男, 製薬企業の品質管理部門を対象とした外部精度管理, 富山県薬事研究所年報, 39, 69-76