

# 「平成26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 2014

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25年で全国第3位（6,089億円）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みべき戦略の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<sup>1)</sup>。

平成25年度においては、pH測定、水分測定、融点測定、定量（紫外可視吸光度測定法）、質量偏差、定量（HPLC法）及び溶出試験について実施したところ、93%が適合（ $|Z| \leq 3$  または USP 適合）であったが、単純な操作の試験においても不満足な結果となる事例などがあったことから、今後もさらに改善すべき課題があると考えられた<sup>2)</sup>。そのため平成26年度においては、前年度に問題があった試験項目について、対象品目を変更して実施し、結果解析、原因調査及び改善指導を行ったので、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-グルタミン酸及びグリシンのpH測定、(+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定、イソニアジドの融点測定、日局アラセプリル錠12.5mgの定量試験、日局アラセプリル錠50mgの溶出試験とした（下表参照）。なお、pH測定、水分測定及び融点測定については、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。

定量試験は、日本薬局方の試験方法（20錠以上を粉砕したものを用いる）と別法（4錠を粉砕せずに用いる）の2通りの方法（前者を試験法1、後者を試験法2とする）で試験した。水分測定は試料0.1gを直接滴定で測定した。その他の試験項目については、日本薬局方に準じた試験方法とした。

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測定	L-グルタミン酸	pH計	38
	pH測定	グリシン	pH計	38
	水分測定	(+)-酒石酸ナトリウム二水和物	水分計（容量滴定法）	29
	融点測定	イソニアジド	融点測定装置	32
製剤試験	定量（HPLC）	日局アラセプリル錠12.5mg	HPLC、乾燥機	34
	溶出試験	日局アラセプリル錠50mg	溶出試験器、分光光度計	14

#### (2) スケジュール

平成26年9月9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10月24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、平成27年3月18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。

なお、実施説明会においては、試験機器メーカー（株堀場製作所）の技術担当者を外部講師として、pH計の適切な管理方法及び使用方法に関する講習会も併せて開催した。

(3) 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

ただし、pH測定については、多くの参加企業の報告値が平均pH値に非常に近い値であったことから、報告値が「平均値±0.10以内」の場合は、Zスコアの値に関わらず「適合」と判定することとした。

(4) 評価結果に基づく対応

「不満足」の業者に対しては、原因調査（聞き取り調査等）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、「疑わしい」の企業に対しても、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「不満足」の企業及び再試験を希望した「疑わしい」の企業から、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-グルタミン酸及びグリシンのpH測定

報告されたpH値を評価したところ、L-グルタミン酸のpH測定については、38社のうち、36社が平均値±0.10以内の「満足」であり、残り2社が「不満足」であった。また、その2社が再試験を実施したところ、すべて「満足」と判定される結果であった。（図1～3参照）

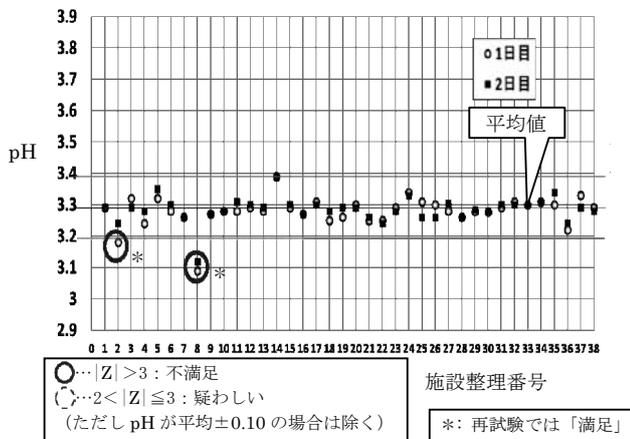


図1 L-グルタミン酸のpH測定の報告値

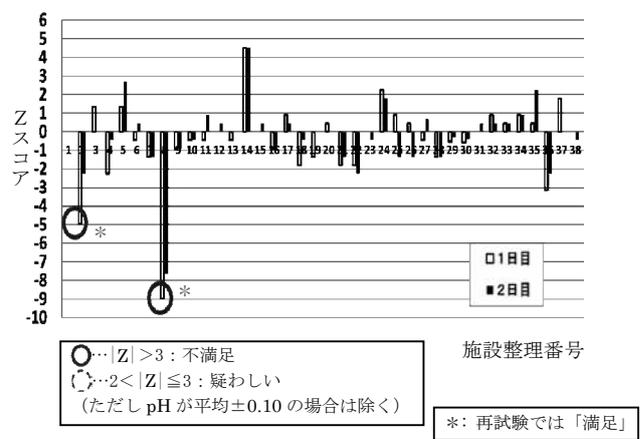


図2 L-グルタミン酸のpH測定のZスコア

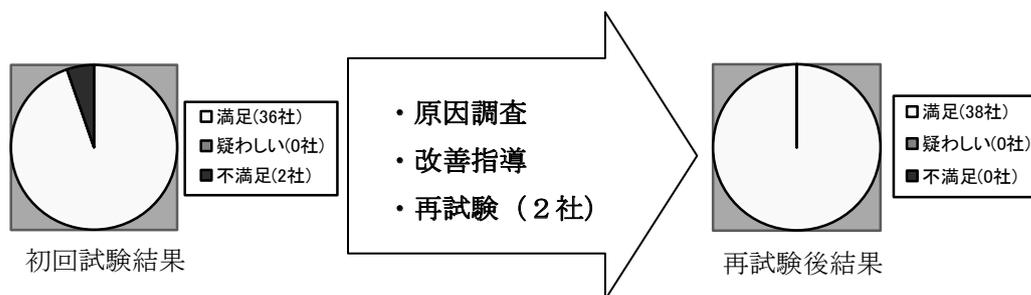


図3 L-グルタミン酸のpH測定の評価結果

グリシンのpH測定については、38社のうち、34社が平均値±0.10以内の「満足」であり、残り4社が「不満足」であった。そのうちの3社が再試験を実施したところ、すべて「満足」と判定される結果であった。(図4～6参照)

原因調査を実施したところ、pH計の測定値の読み取りを自動で行った場合と目視で行った場合で値が異なる事例があった。これは、まだ安定していない値を自動的に読み取って測定結果としたことが原因と考えられるので、装置の設定を変更するか、または目視で読み取ることで改善されると考えられた。なお、定期的に測定値の読み取りを自動と目視の両方で行い、差がないことを確認することが望ましいと考えられた。

また、実地の原因調査では、測定時の試料溶液の攪拌の有無により測定値が異なり(試料グリシンの場合の差: 0.3)、電極の応答性もやや遅い(測定値の安定化にかかる時間: 2分)事例があった。電極又は装置の異常の可能性が考えられたので、別の電極に交換して再試験を実施したところ、「満足」と判定される結果が得られた。日常の使用前点検において、電極の汚れの有無、応答性及び安定性を確認し、異常がないか注意を払うとともに、必要に応じて内部液交換、電極洗浄または電極交換等の処置を行うことが重要であると考えられた。

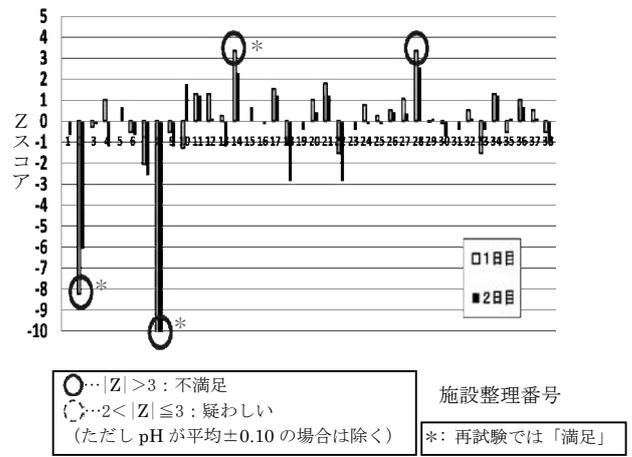
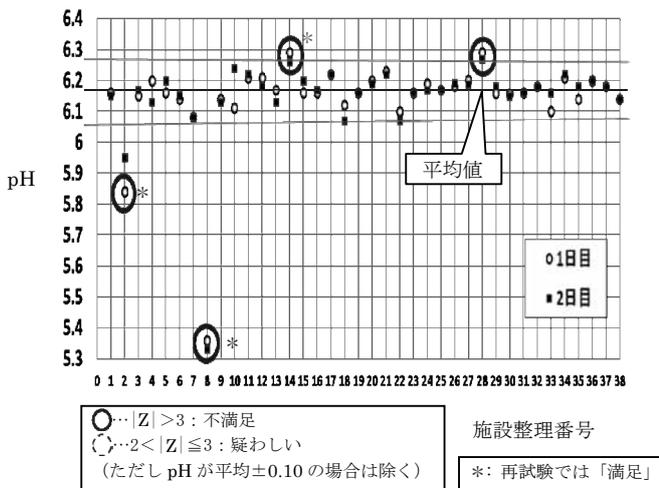


図4 グリシンのpH測定の報告値

図5 グリシンのpH測定のZスコア

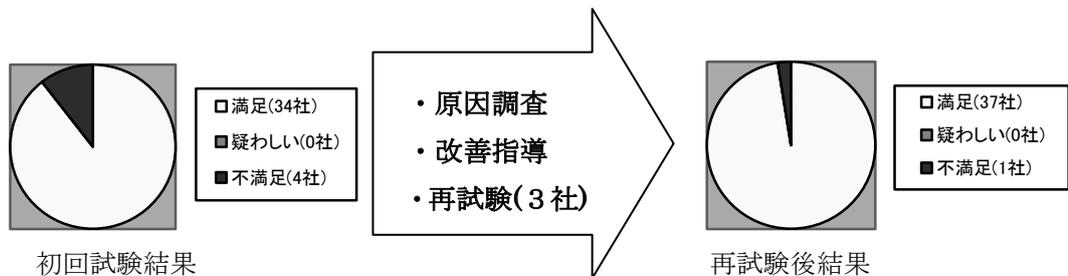


図6 グリシンのpH測定の評価結果

(3) (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定

29社のうち、「不満足」が4社、「疑わしい」が3社であった。また、5社が再試験を実施したところ、すべて「満足」と判定される結果が得られた。(図7～9参照)

原因調査を実施したところ、電極洗浄後の処理に問題があった事例(電極を洗浄用溶媒で洗浄した後、滴定溶媒に30～60分浸す作業を実施せずに使用した)、試料の結晶が完全に溶解していない状態で滴定を開始したために水分値が低くなった事例(試料投入から滴定まで5分以内)、適さない滴定溶媒を使用した事例(エタノールの滴定溶媒を使用したために、なかなか溶解せず、試料投入から滴定まで40分もかかり、水分値が高くなった)、水分測定用試液の標定に問題があった事例(標定値が高めの値になったために水分測定値も高めになった)などがあった。試料が完全に溶解したことを確認して水分を測定すること、適した滴定溶媒を選択すること、及び前回の標定値と比較して異常がないか試験の都度確認することが重要であると考えられた。

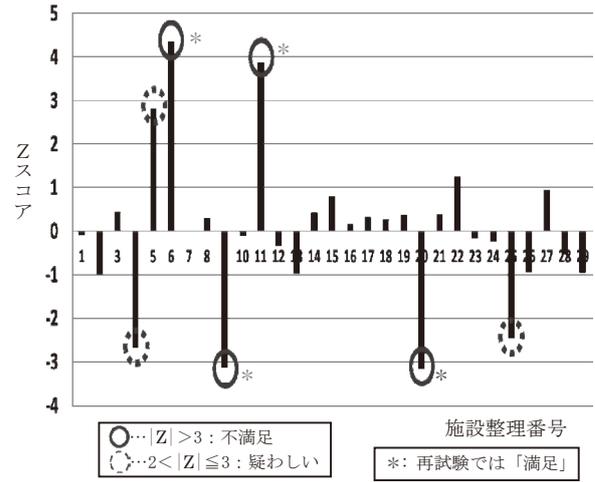
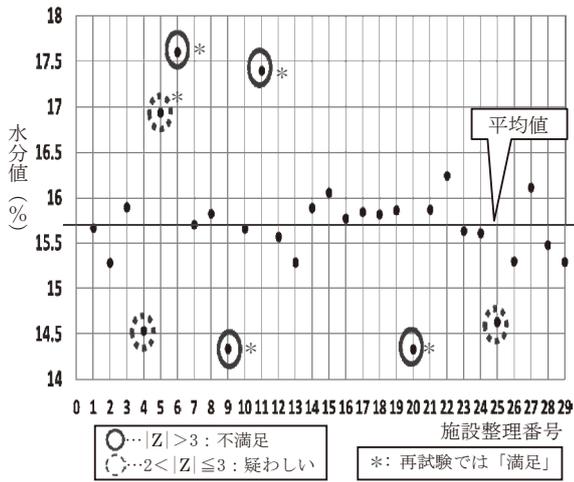


図7 (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定の結果値 図8 (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定の結果値

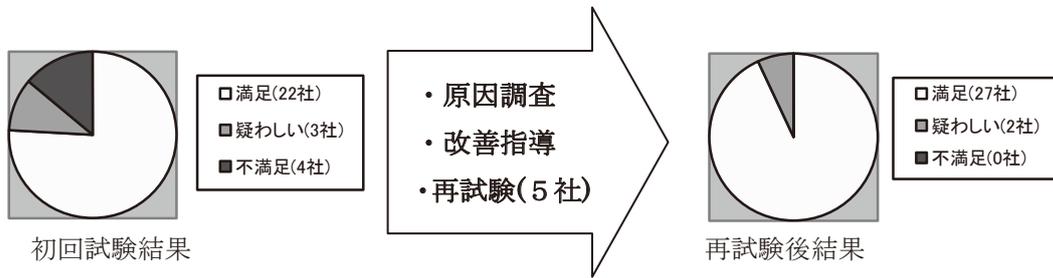


図9 (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定の結果値

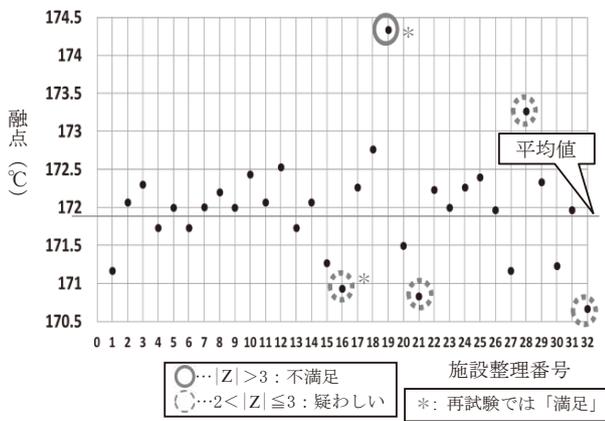


図10 イソニアジドの融点測定の結果値

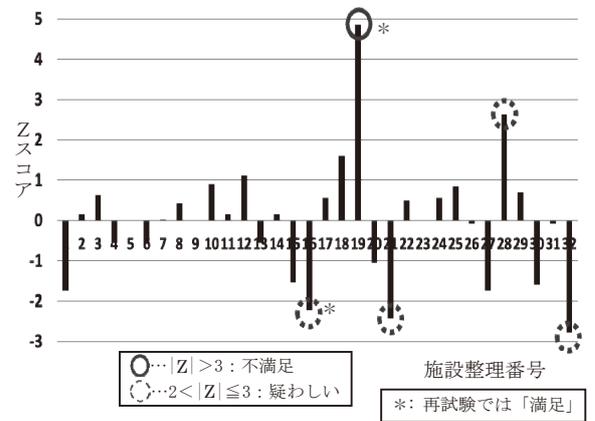


図11 イソニアジドの融点測定の結果値

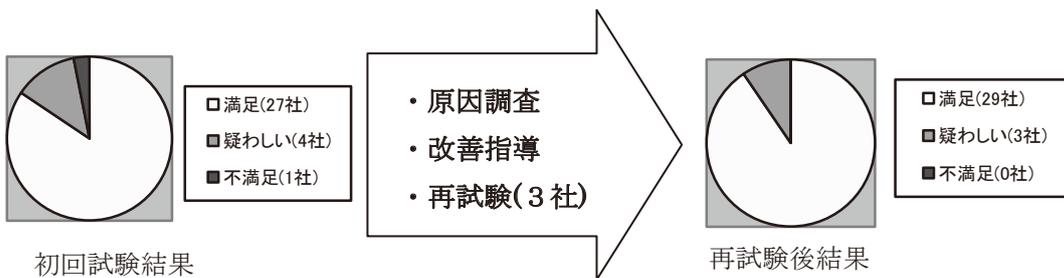


図12 イソニアジドの融点測定の結果値

(4) イソニアジドの融点測定

27社のうち、「不満足」が1社、「疑わしい」が4社であった。また、そのうち3社が再試験を実施したところ、2社が「満足」と判定される結果であった。(図10~12参照)

バーナーで加熱を行ったために日局に規定されたとおりの昇温速度で昇温できなかったことが原因と考えられる事例があった。前年度の融点測定においても同様の原因で満足な結果が得られなかった参加企業があったので、バーナーで加熱を行う際は昇温速度に十分注意する必要があると考えられた。その他にも、試料の事前乾燥及び粉碎を実施せずに測定していたことが原因と考えられる事例があった。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) 日局アラセプリル錠12.5mgの定量試験 (HPLC)

試験法2 (4錠を粉碎せずに用いる別法) については、34社のうち「不満足」が3社、「疑わしい」が2社であった。そのうち3社が再試験を実施したところ、すべて「満足」と判定される結果が得られた(図13~15参照)。含量値が高すぎた事例については、標準溶液の調製に問題があったことが考えられた。含量値が低すぎた事例については、多数のメスフラスコ等を同時に超音波処理したために抽出不足となったことが考えられた。なお、試験法1 (20錠以上を粉碎したものをを用いる日局の試験法) については、試験法2の結果から含量値の真値がほぼ100%と考えられるにも関わらず、多くの参加企業が100%に近い値を得ることができず、ばらつきも大きかったので、Zスコア等による評価は実施しなかった。その原因については今後さらに検討を行う必要がある。

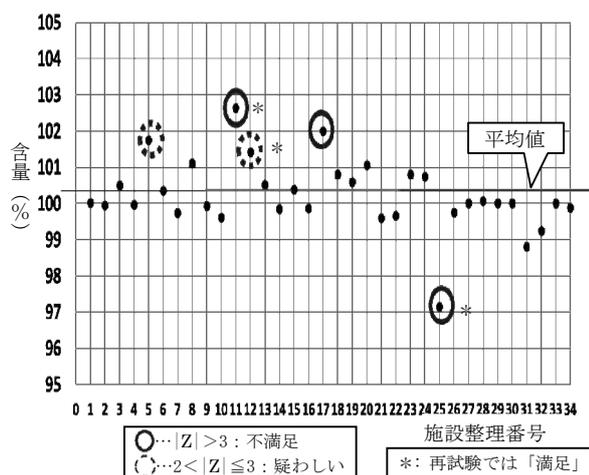


図13 日局アラセプリル錠12.5mgの定量試験 (試験法2) の報告値

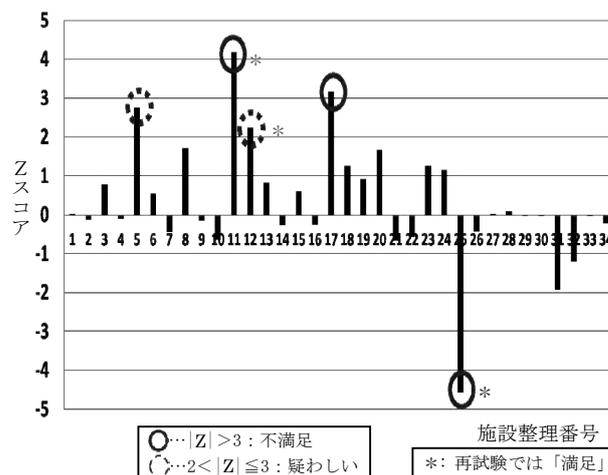


図14 日局アラセプリル錠12.5mgの定量試験 (試験法2) のZスコア

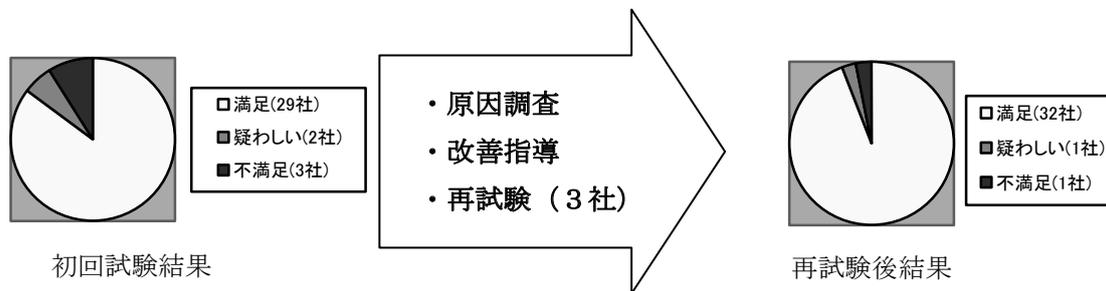


図15 日局アラセプリル錠12.5mgの定量試験 (試験法2) の評価結果

(6) 日局アラセプリル錠50mgの溶出性

14社のうち、「不満足」が1社、「疑わしい」が1社であった。原因を調査したところ、「満足」の12社は、すべて脱気した試験液を用いて試験していたが、「不満足」「疑わしい」の2社は、脱気していない試験液を用いていた。そこ

で薬事研究所において、45℃ 2時間加温脱気した試験液と脱気していない試験液で比較試験を行ったところ、脱気した試験液を用いた場合は「満足」と判定される結果（ほぼ平均値82.3%付近の溶出率）が得られたが、脱気していない試験液を用いた場合は「不満足」と判定される結果（100%付近の溶出率）であった。以上より、本試験においては試験液の脱気処理の有無が影響していたと考えられた。なお、「不満足」の1社が脱気した試験液を用いて再試験を実施したところ、「満足」と判定される結果が得られた。（図16～18参照）

日本薬局方においては、「試験結果に影響を及ぼす場合には、試験の前に脱気する」と記載されているのみであり、一律すべてに脱気を行うことは記載されていない。しかし、実際に今回の事例のように、品目によっては、試験液を脱気しないと溶出率が高くなる危険性がある。脱気の有無が試験結果に影響しないことを示す根拠が品目毎にない限りは、脱気した試験液で溶出試験を実施する必要があると考えられた。

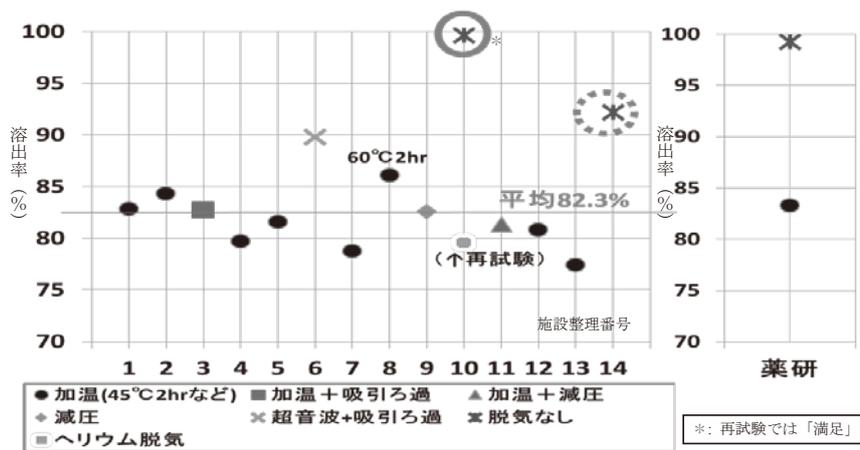


図16 日局アラセプリル錠50mgの溶出試験の報告値

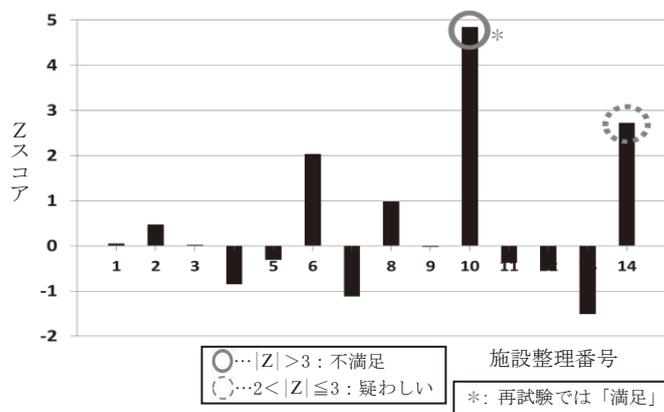


図17 日局アラセプリル錠50mgの溶出試験のZスコア

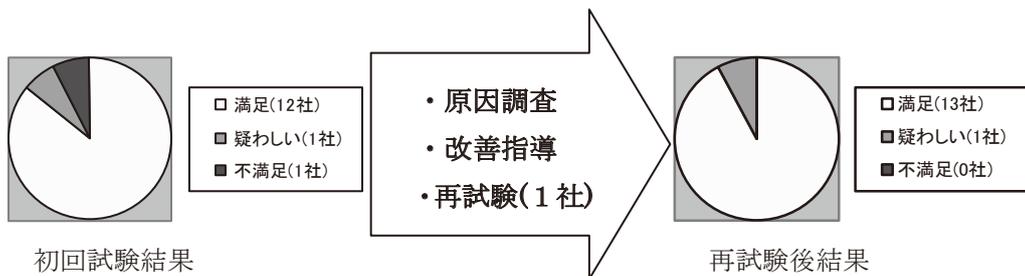


図18 日局アラセプリル錠50mgの溶出試験の評価結果

### 3. まとめ

今年度7項目の試験について実施したところ、全体として「満足」「疑わしい」の割合は92%（のべ185社中170社）であり、前年度の93%（のべ180社中168社）とほぼ同程度であった。前年度のpH測定及び水分測定は、単純な試験操作であるにも関わらず良好な結果が得られなかった企業が多かったが、今年度のpH測定はほぼ全社が平均±0.10以内であり、前年度よりは良好な結果を得ていると考えられた。一方、水分測定については、前年度は湿度の高い環境下で試験したことが問題となったが、今年度は湿度が問題と考えられるような事例はなかったものの、「不満足」の企業が前年度と同様に多かった。これらの試験項目については、今後も改善すべき課題があり、装置状態及び操作手法等に十分注意を払う必要があると考えられた。

「不満足」の企業の87%が再試験を実施し、さらに「疑わしい」の企業も40%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「満足」な結果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た。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
- 2) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成25年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事研究所年報, 41, 41-47