

# 「平成27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 2015

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26年で全国第2位（6,163億円）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<sup>1,2)</sup>。

平成26年度においては、pH測定、水分測定、融点測定、定量（HPLC法）及び溶出試験について実施したところ、「満足」「疑わしい」の割合が92%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、今後さらに改善すべき課題があると考えられた<sup>3)</sup>。そのため平成27年度においては、前年度に問題があった試験項目を中心とし、定量（UV法）を追加して実施し、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-パリンのpH測定、(+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定、イノシンの定量（UV法）、日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量（HPLC法）、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、水分測定及び定量（UV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。

イノシンの定量（UV法）は、局外規の試験方法の一部（希釈方法等）を変更して実施した。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-パリン	pH計	40
	水分測定	(+)-酒石酸ナトリウム二水和物	水分計（容量滴定法）	31
	定量（UV）	イノシン	分光光度計、乾燥機、pH計	40
製剤試験	定量（HPLC）	日局ピオグリタゾン塩酸塩錠	HPLC	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	15

### (2) スケジュール

平成27年11月4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12月18日とした。報告内容を取りまとめて下記（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28年3月22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（平沼産業㈱）の技術担当者を外部講師として、水分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、定量 (HPLC法) は「平均値±1%以内」の場合、水分測定は「平均値±0.5%以内」の場合、Zスコアの値に関わらず「満足」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 (実地指導を含む) 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-バリンのpH測定

報告されたpH値を評価したところ、L-バリンのpH測定については、40社のうち、29社が「満足」であり、6社が「不満足」、5社が「疑わしい」であった。また、そのうち9社は、再試験にて「満足」と判定される結果が得られた。(図1～3参照)

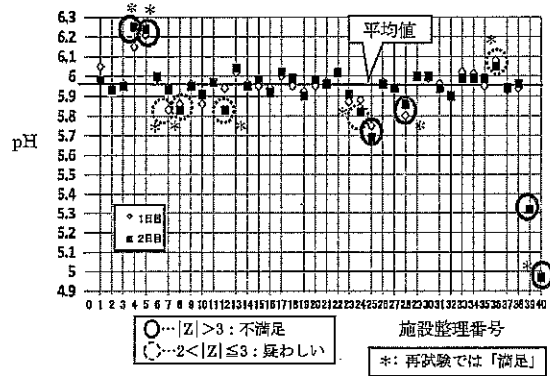


図1 L-バリンのpH測定の報告値

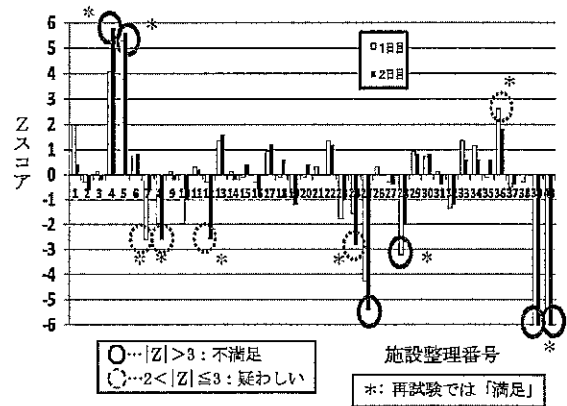


図2 L-バリンのpH測定のZスコア

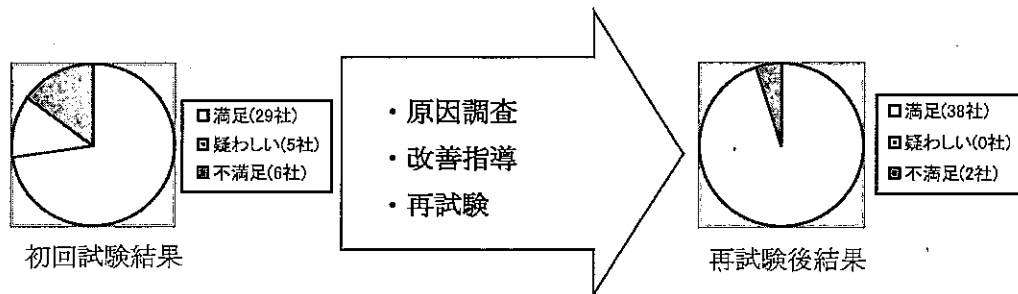


図3 L-バリンのpH測定の評価結果

原因調査を実施したところ、「電極感度が低かった」「器差があった」「電極を交換すると改善した」「最初は良好な値を示していたが徐々に値が下がっていった」などの事例があったことから、主に装置又は電極の異常が原因であったと考えられた。電極の汚れ、内部液量及び応答性等について日常点検を実施し、必要に応じて、内部液交換、電極洗浄又は電極交換等の対応を行うことが望ましいと考えられた。また、装置を2台以上所有している場合は、定期的に器差を確認することが望ましいと考えられた。

(2) (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定

31社のうち、27社が平均値±0.5%以内で「満足」であり、残り4社が「不満足」であった。また、その4社は再試験にて「満足」と判定される結果が得られた。(図4～6参照)

原因調査を実施したところ、適さない滴定溶媒を使用した事例(試料投入から完全溶解まで30分もかかり、水分値が高くなった)や、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事例(試料投入から滴定まで5分以内であり、水分値が低くなった)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、及び適した滴定溶媒を選択することが重要であると考えられた。また、装置状態を確認するために、今回は試料測定後に水を投入して測定した値を報告することとしたが、今後の使用においても同様の方法で装置状態を確認することが望ましいと考えられた。

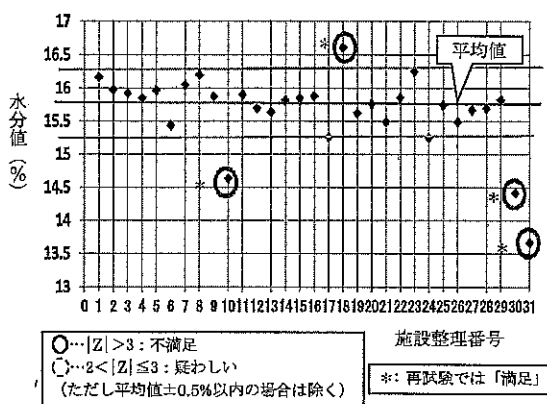


図4 (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定の結果値

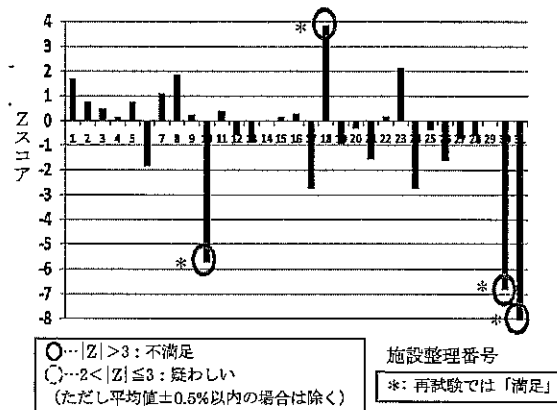


図5 (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定の結果Zスコア

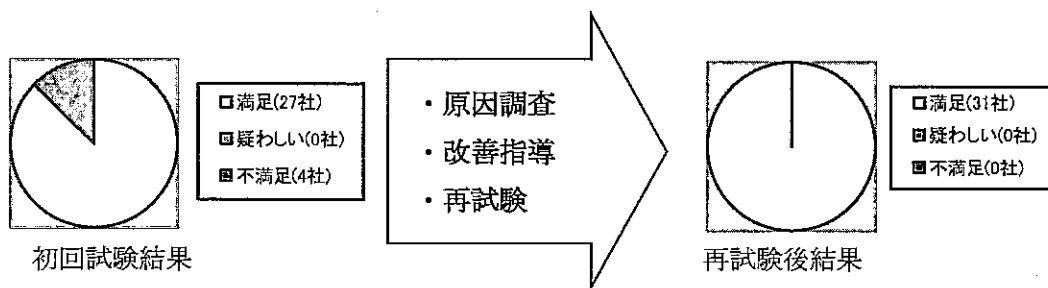


図6 (+)-酒石酸ナトリウム二水和物の水分測定の評価結果

(3) イノシンの定量 (UV法)

40社うち、「不満足」が3社、「疑わしい」が3社であった。また、そのうち3社は再試験にて「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、校正用光学フィルターを測定したときの吸光度値が異常であった事例、ブランク測定セルと異なるセルで試料測定していた事例などがあった。また、器具等からの汚染や不正確な調製作業は定量値に大きく影響する。校正用光学フィルターを用いて分光光度計を定期点検すること、装置を適切な方法で使用すること、器具等由来の汚染に注意して正確に調製することが重要と考えられた。

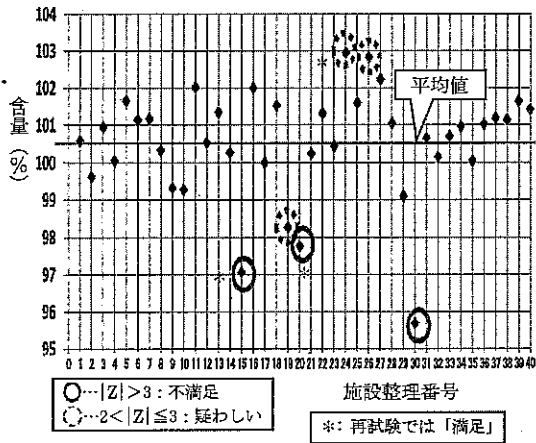


図7 イノシンの定量 (UV法) の報告値

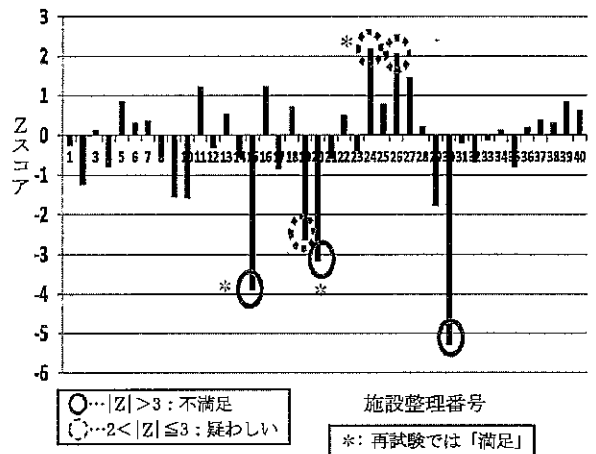


図8 イノシンの定量 (UV法) のZスコア

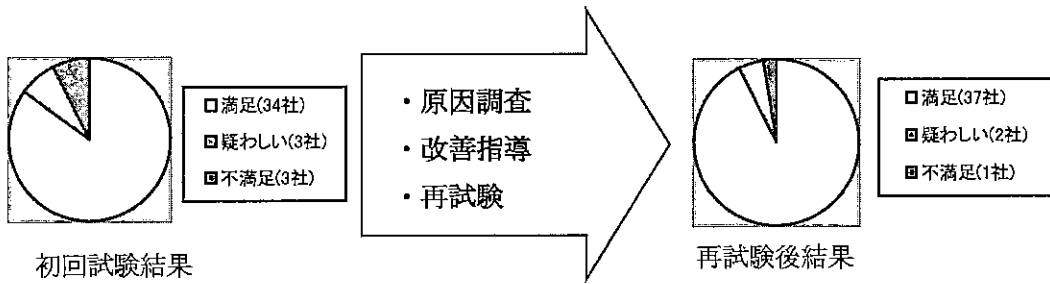


図9 イノシンの定量 (UV法) の評価結果

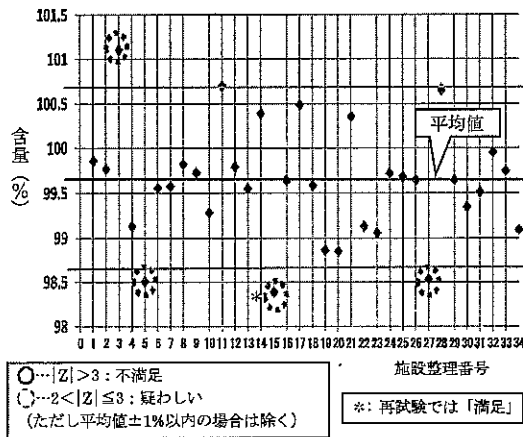


図10 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験 (HPLC法) の報告値

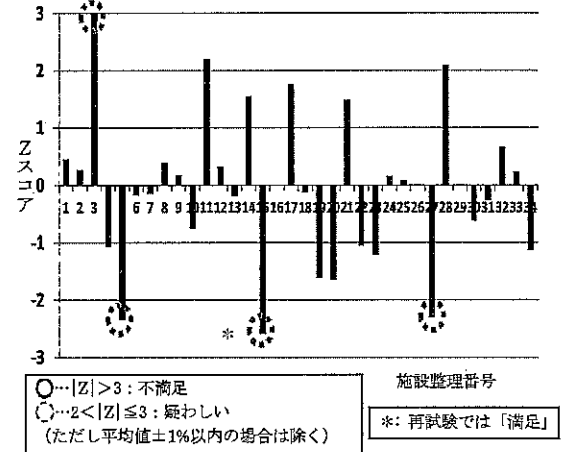


図11 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験 (HPLC法) のZスコア

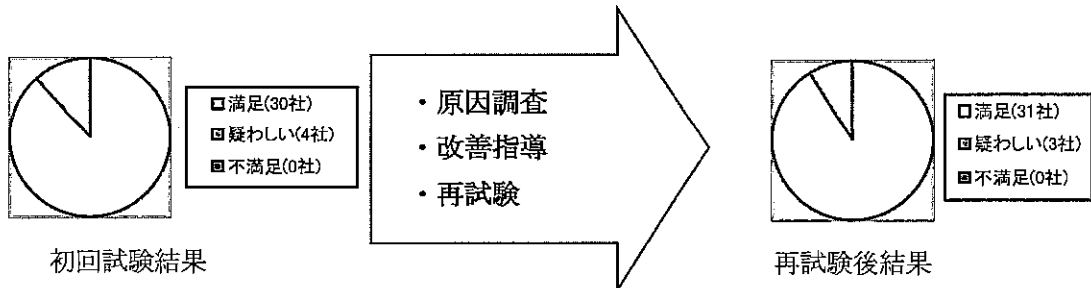


図12 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験 (HPLC法) の評価結果

(4) 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験 (HPLC)

34社のうち、30社が平均値±0.1%以内であり、残り4社が「疑わしい」であり、「不満足」はなかった。また、その「疑わしい」の4社のうち1社は、再試験にて「満足」と判定される結果が得られた (図10~12参照)。

原因調査を実施したところ、粉碎方法の違いや篩過の有無による影響は少なかったため、他の要因によるものと考えられた。秤量及び調製作業が含量値に大きく影響するので、基本的な操作を正確に実施するよう注意することが重要であると考えられた。

(5) 日局アラセプリル錠50mgの溶出性

15社のうち、「不満足」が1社、「疑わしい」が2社であった。また、そのうち2社は再試験にて「満足」と判定される結果が得られた (図13~15参照)。

原因を調査したところ、試験液を低い温度条件 (37°C 2hr) で加温脱気したために、脱気不足となり溶出率が高くなったと考えられる事例があった (通常は45°C 2hr)。日本薬局方においては試験液の脱気方法の例は記載されているが、実際は各社様々な方法で脱気を行っている。品目によっては、試験液を十分に脱気しないと溶出率が高くなる危険性があるので、適切な方法で試験液を脱気することが重要であると考えられた。

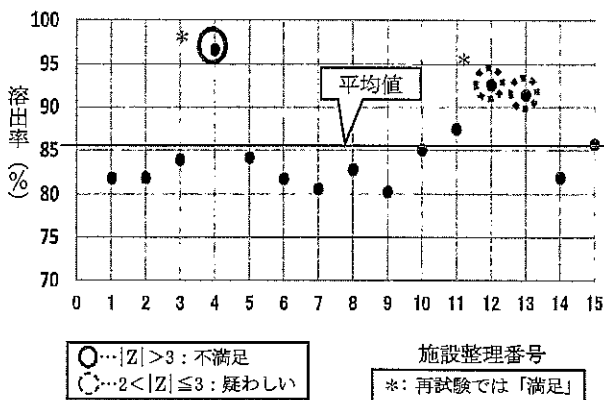


図13 日局アラセプリル錠50mgの溶出試験の報告値

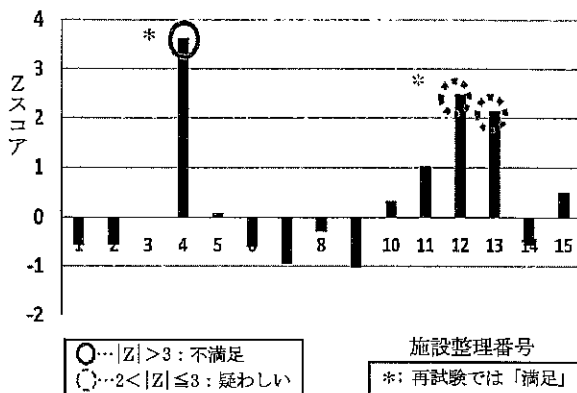


図14 日局アラセプリル錠50mgの溶出試験のZスコア

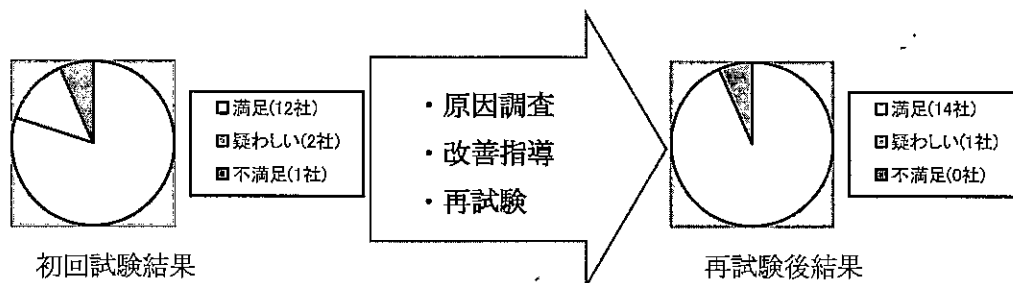


図15 日局アラセプリル錠50mgの溶出試験の評価結果

3. まとめ

今年度5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91% (のべ160社中146社) であり、前年度の92% (のべ185社中170社) とほぼ同程度であった。

装置等の異常が原因と考えられた事例が多かったが、もし普段の使用時にその異常を発見することが可能であったならば、未然に防ぐことができたはずである。日常点検や過去のデータとの比較等により、異常の有無を使用の都度確認することが望ましいと考えられた。また、それでも発見することが難しい異常が発生する可能性もあるので、定期的な点検及び器差確認等も実施することが望ましいと考えられた。

今回、「不満足」の全企業が再試験を実施し、さらに「疑わしい」の企業の71%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
- 3) 竹林憲司，横田洋一，大戸幹也，「平成26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，42，39-45