

# 「平成28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 2016

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27年にはついに全国第1位（7,325億円）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>1,2,3)</sup>。

平成27年度においては、pH測定、水分測定、定量（UV法）、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91%であり、普段の業務の試験では気づくことができなかった試験上の問題点を見出すことができたことから、今後もさらに改善すべき課題があると考えられた<sup>4)</sup>。そのため平成28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、旋光度測定を追加して実施し、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-トレオニンのpH測定及び旋光度測定、没食子酸プロピルの定量（UV法）、日局ベタメタゾン錠の定量（HPLC法）、日局アラセプリル錠12.5mgの溶出試験とした（下表参照）。なお、pH測定、旋光度測定及び定量（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。

没食子酸プロピルの定量（UV法）は医薬品添加物規格に準じた試験方法とした。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。ただし、日局ベタメタゾン錠の定量（HPLC法）は、内標準溶液調製等の操作を一部変更し、日本薬局方のおり錠剤の粉碎品を秤取して試料溶液を調製する方法（以下、試験方法1）と、錠剤10錠を粉碎せずにそのままメスフラスコへ投入して試料溶液を調製する方法（以下、試験方法2）の両方について実施した。

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-トレオニン	pH計	38
	旋光度測定	L-トレオニン	旋光計、乾燥機	28
	定量（UV法）	没食子酸プロピル	分光光度計、乾燥機	35
製剤試験	定量（HPLC法）	日局ベタメタゾン錠	HPLC	24
	溶出試験	日局アラセプリル錠12.5mg	溶出試験器、分光光度計、乾燥機	12

#### (2) スケジュール

平成28年10月27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12日とした。報告内容をとりまとめて(3)評価方法により評価し、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29年3月27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（日本分光株）の技術担当者を外部講師として、旋光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 測定は、「平均値±0.1以内」の場合は 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-トレオニンの pH 測定

報告された pH 値を評価したところ、L-トレオニンの pH 測定については、38社のうち36社が平均値±0.1以内のため「満足」であった。残り2社が「不満足」であったが、再試験では「満足」と判定される結果が得られた（図1～3参照）。

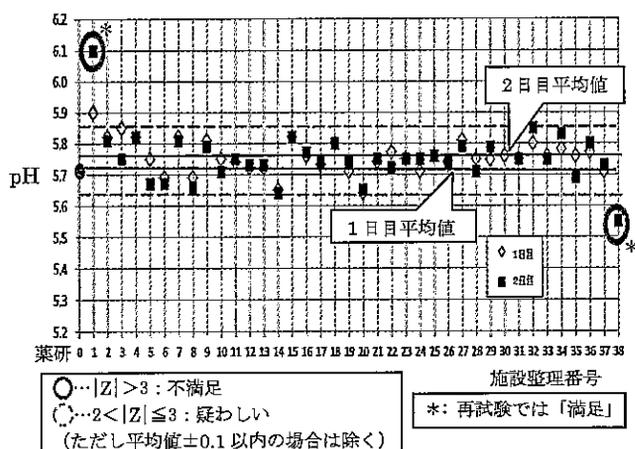


図1 L-トレオニンの pH 測定の報告値

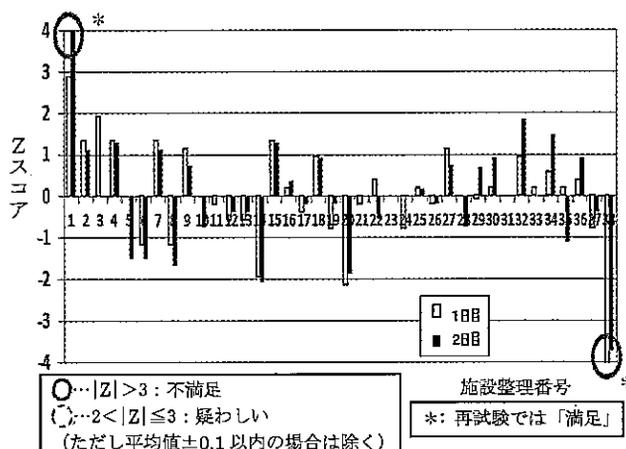


図2 L-トレオニンの pH 測定の Z スコア

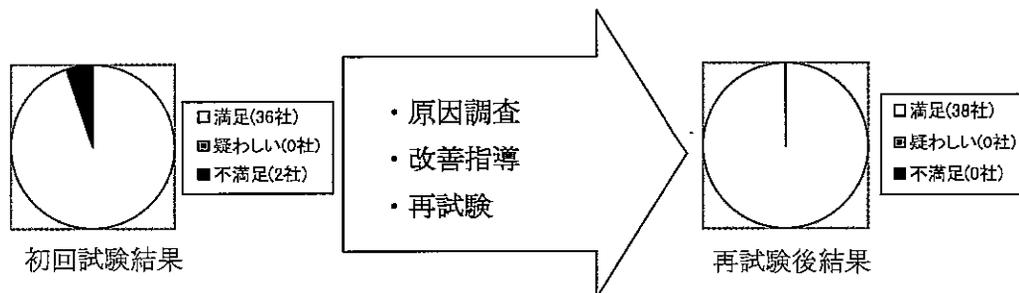


図3 L-トレオニンの pH 測定の評価結果

結果が「不満足」となった原因を調査したところ、1社は初回試験時は表示値の安定化に時間がかかっており、電極を交換して再試験を実施すると改善した。電極の異常が原因と考えられた。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。なお、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。

また、「不満足」と判定された残りの1社の原因を調査したところ、試験者ではなく装置が自動で値を判定する機能を用いてpH測定を行っており、pHの値が安定していない状態で値を読んでいたことが原因と考えられた。自動判定機能を使用する場合は、装置の設定内容を充分把握し、試験者による判定と差がないことも確認することが必要と考えられた。

## (2) L-トレオニンの旋光度測定

28社のうち、1社が「疑わしい」、3社が「不満足」と判定された。また、そのうち2社は再試験では「満足」と判定される結果が得られた。(図4~6参照)

結果が「疑わしい」又は「不満足」となった原因を調査したところ、初回測定時に装置の異常音が発生していた事例があった。セル内に気泡又は汚れがあったとき、光路を遮るものが存在したとき、またはセルが傾いていたときなどに、装置の異常音が発生することがあるので、測定時にそのような異常があったことが原因と考えられた。測定の際は、そのような異常がないことや異常音が発生していないことを確認することが望ましいと考えられた。

また、自動ではなく、目視で測定する装置を使用していたため、正確に測定することができなかったと考えられる事例もあった。そのような装置を使用する際は、あらかじめ測定時の精度や正確性を把握したうえで使用することが必要であると考えられた。また、装置自体の異常がないことを確認するため、日常点検では標準旋光板を使用すること、定期点検では標準旋光板又は標準試料(スクロース溶液)を用いて点検することが望ましいと考えられた。

なお、今回使用した装置の光源については、ナトリウムランプが20社、LEDランプが4社、ハロゲンランプが4社であり、光源の違いによる測定値への影響は見られなかった。日本薬局方ではナトリウムランプ以外の光源を用いることも認められているが、あくまで代替法として認められているものであるため、試料の品目によっては影響することが考えられるので、品目毎にナトリウムランプで測定した場合と差がないことを確認してから使用することが望ましい。

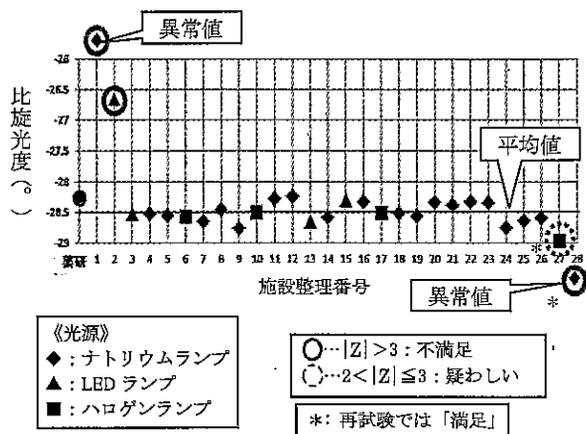


図4 L-トレオニンの旋光度測定の報告値

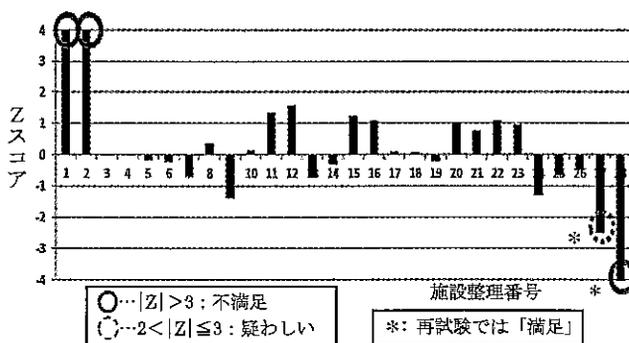


図5 L-トレオニンの旋光度測定のZスコア

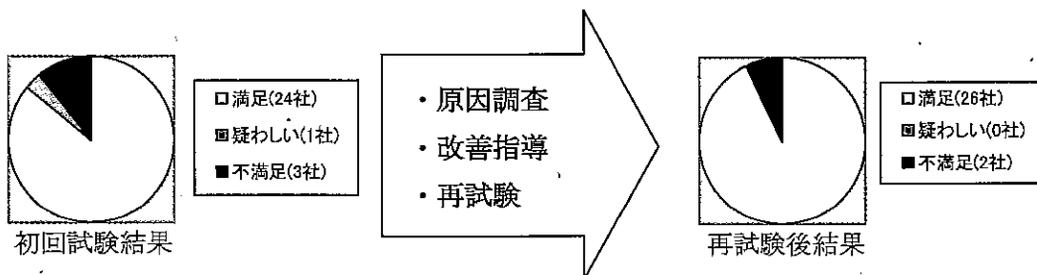


図6 L-トレオニンの旋光度測定の評価結果

(3) 没食子酸プロピルの定量 (UV法)

35社のうち、全社が「満足」と判定される結果が得られた (図7~9参照)。

全体的にバラつきが大きかったのは、試料、試験方法及び装置などに要因があったものと考えられた。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、及び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である。

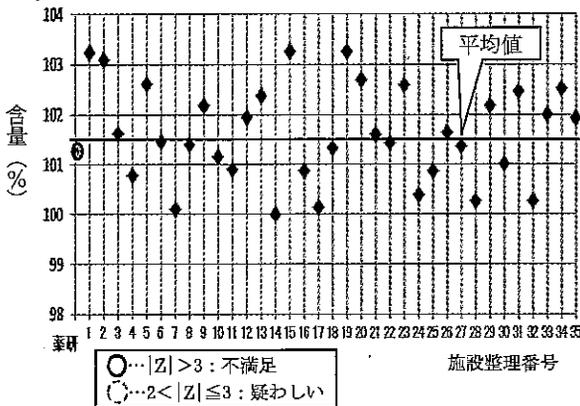


図7 没食子酸プロピルの定量 (UV法) の報告値

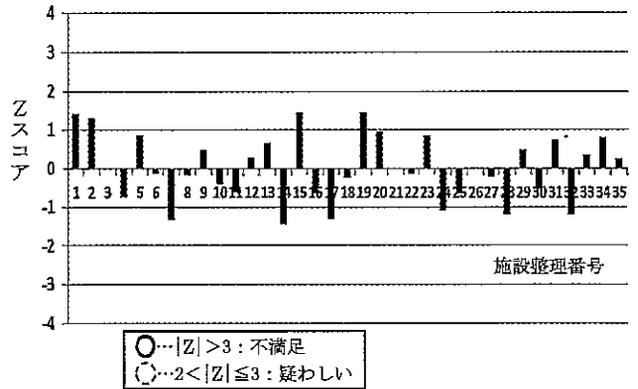


図8 没食子酸プロピルの定量 (UV法) のZスコア

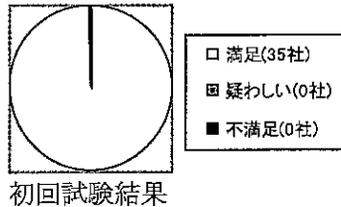


図9 没食子酸プロピルの定量 (UV法) の評価結果

(4) 日局ベタメタゾン錠の定量試験 (HPLC)

試験法1 (粉砕あり) と試験法2 (粉砕なし) では、24社のうちそれぞれ1社が「疑わしい」と判定され、「不満足」の判定はなかった。また、試験法1で「疑わしい」と判定されたその1社は、再試験にて「満足」と判定される結果が得られた (図10~14参照)。

結果が「疑わしい」又は「不満足」と判定された原因を調査したところ、標準溶液や試料溶液の調製に問題があった可能性が考えられた。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。

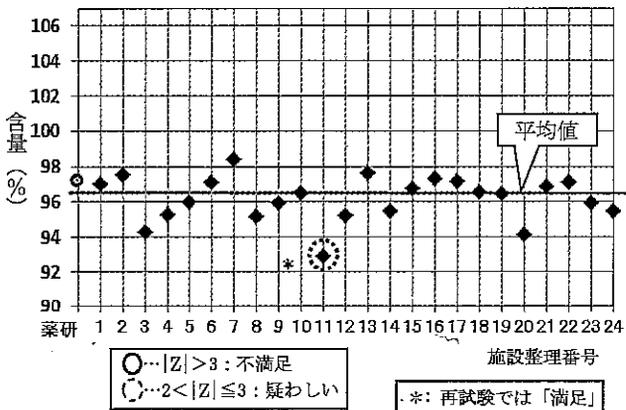


図10 日局ベタメタゾン錠の定量試験 (HPLC法, 試験法1・粉砕あり) の報告値

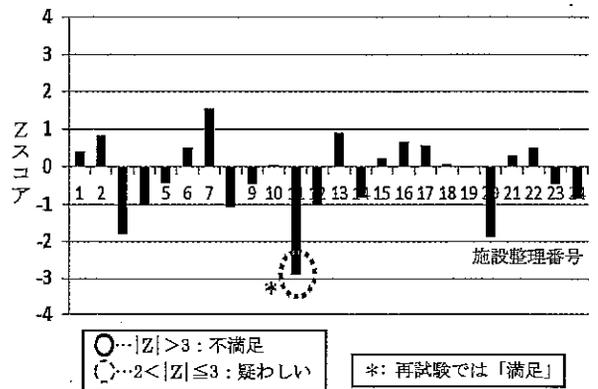


図11 日局ベタメタゾン錠の定量試験 (HPLC法, 試験法1・粉砕あり) のZスコア

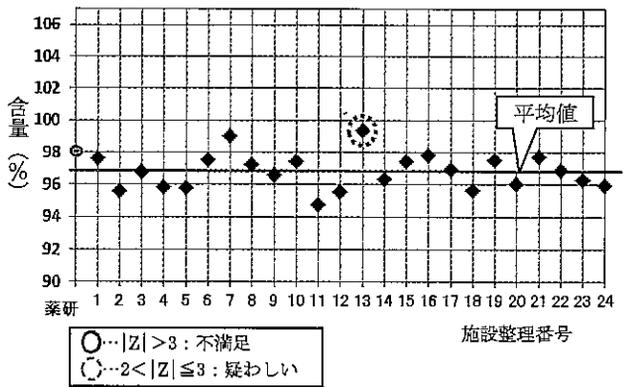


図12 日局ベタメタゾン錠の定量試験 (HPLC 法, 試験法2・粉碎なし) の報告値

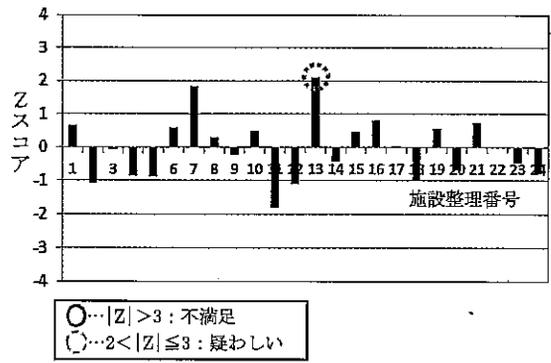


図13 日局ベタメタゾン錠の定量試験 (HPLC 法, 試験法2・粉碎なし) のZスコア

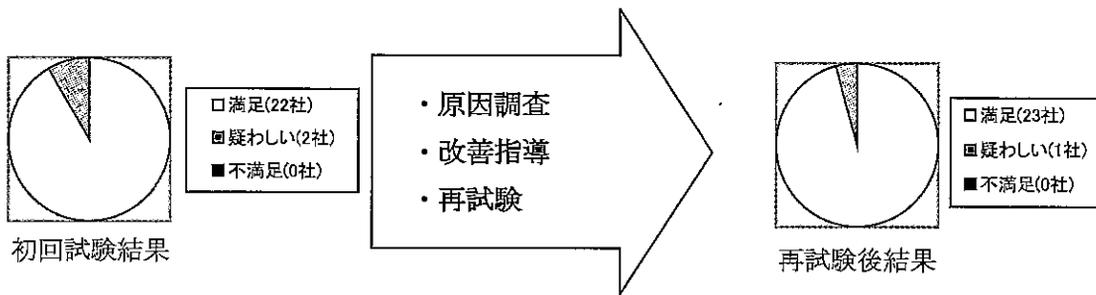


図14 日局ベタメタゾン錠の定量試験 (HPLC 法) の評価結果

薬事研究において、試験法1 (粉碎あり) の試料溶液調製時の振とうの強さを変えて比較したところ、弱く振とうした場合は、ダマが残って抽出不足となり、含量値が小さくなった (88.1%)。一方、強く振とうした場合は、ダマがなくなって抽出効率が上がり、試験法2 (粉碎なし) と同等の100%に近い含量値が得られた (97.6%)。これらのことから、試験法1 (粉碎あり) においては、試料溶液調製時の振とうを充分強く実施する必要があると考えられた。なお、試験法1 (粉碎あり) で「疑わしい」と判定された参加者は、試験法2 (粉碎なし) においても含量値は低めの値となっていたことから、振とう操作の強さ以外に原因があると考えられた。

参加者によっては、粉碎方法や篩過の有無で試料溶液の調製方法に違いがあったが、それらによる含量値への影響は見られなかった。

(5) 日局アラセプリル錠12.5mgの溶出性

12社のうち、全社が「満足」と判定される結果が得られた (図15~17参照)。

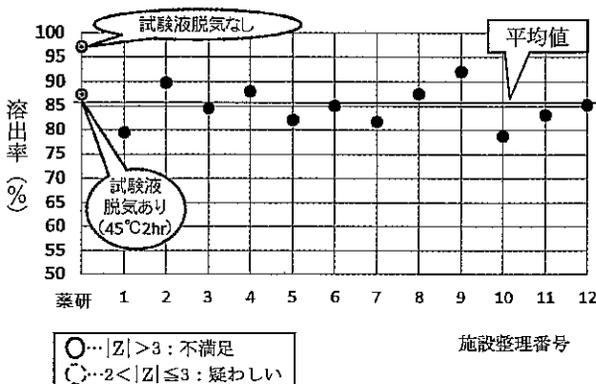


図15 日局アラセプリル錠12.5mgの溶出試験の報告値

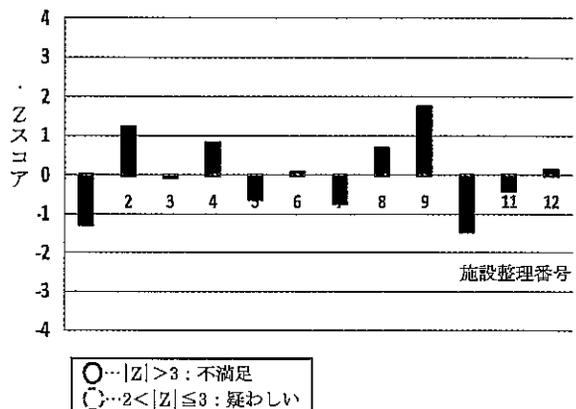
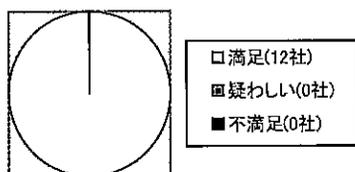


図16 日局アラセプリル錠12.5mgの溶出試験のZスコア



初回試験結果

図17 日局アラセプリル錠12.5mgの溶出試験の評価結果

薬事研究所において、本品目について、脱気していない試験液を用いて試験した場合と45℃ 2時間で加温脱気した試験液を用いて試験した場合とを比較したところ、脱気していない場合は溶出率が高くなった（図15参照）。このことから、今回の参加者においては、本品目の溶出試験を実施するにあたり適切な脱気が行われていたと考えられた。

日本薬局方においては試験結果に影響を及ぼす場合は脱気する必要がある旨が記載されており、品目によってその影響の大きさは異なる。本品目のように大きく影響する品目も存在するので、品目毎に試験液の脱気の必要性に注意するとともに、適切な方法で脱気することが重要であると考えられた。

### 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96%（のべ137社中132社）であり、前年度の91%（のべ160社中146社）より良好な結果であった。

装置等の異常が原因と考えられた事例があったが、もし普段の使用時にその異常を発見することができていれば、問題となる結果とはならなかったはずである。日常点検や過去のデータとの比較など、異常の有無を使用の都度確認することが重要である。また、発見し難い異常が発生する可能性もあることから、定期的な点検及び器差確認等を実施することも重要と考えられた。

今回も「不満足」や「疑わしい」の判定結果が得られた施設は、改善に向けて原因調査や再試験等に積極的に取り組む姿勢が見られた。また、本事業への参加を通して、普段の業務の試験では気づくことができなかった試験上の問題点を見出すことができたと考えられる。今後も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
- 4) 竹林憲司，横田洋一，大戸幹也，「平成27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，43，35-40