

「平成 29 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 2017

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^{1,2,3,4)}。

平成 28 年度においては、pH 測定、旋光度測定、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 96% 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⁵⁾。そのため平成 29 年度においては、前年度に問題があった試験項目の他、これまで実施したことがない水分測定 (電量滴定法) を新たに追加して実施し、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、リン酸緩衝液 pH6.5 の pH 測定、チアミン塩酸塩の水分測定 (電量滴定法)、オキシベンゾンの定量 (UV 法)、スピロラクトン錠 25mg の定量 (HPLC 法)、トロキシピド錠 100mg の溶出試験とした (下表参照)。なお、pH 測定、水分測定 (電量滴定法) 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。

オキシベンゾンの定量 (UV 法) は医薬品添加物規格に準じた試験方法とし、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、スピロラクトン錠 25mg の定量 (HPLC 法) ではカラム温度を変更した。

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	リン酸緩衝液 pH6.5	pH 計	41
	水分測定 (電量滴定法)	チアミン塩酸塩	水分計 (電量滴定法)	19
	定量 (UV 法)	オキシベンゾン	分光光度計	40
製剤試験	定量 (HPLC 法)	スピロラクトン錠 25mg	高速液体クロマトグラフ	30
	溶出試験	トロキシピド錠 100mg	溶出試験器, 分光光度計, 乾燥機	9

(2) スケジュール

平成 29 年 10 月 30 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 15 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 30 年 3 月 6 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、メルク(株)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、pH測定は「平均値±0.10以内」の場合、溶出試験は「平均値±5.0%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) リン酸緩衝液 pH6.5 の pH 測定

報告されたpH値を評価したところ、リン酸緩衝液 pH6.5 の pH 測定については、41社のうち39社が平均値±0.10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)

結果が「不満足」となった原因を調査したところ、1社は電極を交換して再試験を実施すると改善したため、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。

今回試料として配布したリン酸緩衝液 pH6.5 は、市販されているものである。各社で購入して定期的に測定し、メーカー規格内 (pH6.4～6.6) の値が得られるか確認することで、装置(電極を含む)の性能確認として応用できる可能性があると考えられた。

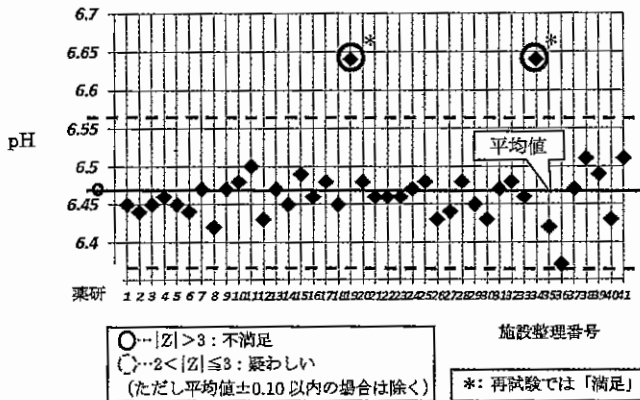


図1 リン酸緩衝液 pH6.5 の pH 測定の報告値

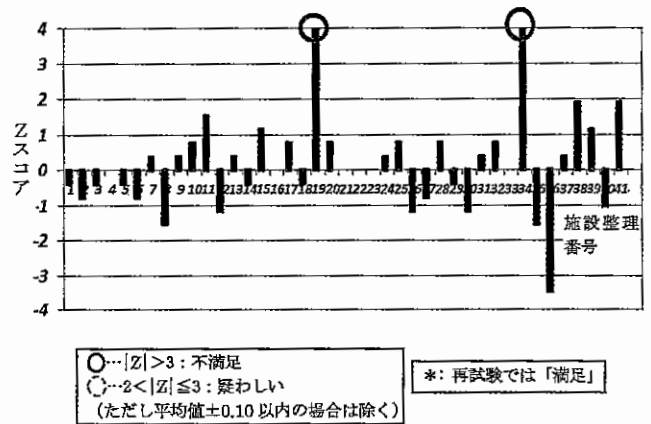


図2 リン酸緩衝液 pH6.5 の pH の Zスコア

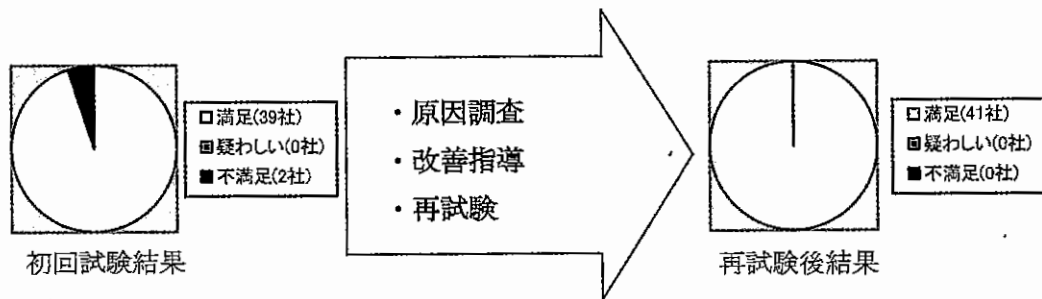


図3 リン酸緩衝液 pH6.5 の pH 測定の評価結果

(2) チアミン塩酸塩の水分測定（電量滴定法）

19社のうち、全社が「満足」と判定される結果が得られた。（図4～6参照）

水分測定（電量滴定法）は、試料中の非常にわずかな量の水分を測定するため、試料を精密かつ正確に秤量した後、空気中の水分をなるべく入れずに、秤量したものを全量投入して完全溶解させることに注意しなくてはならない。参加者はこれらの操作を適切に行うことにより良好な結果を得たと考えられた。

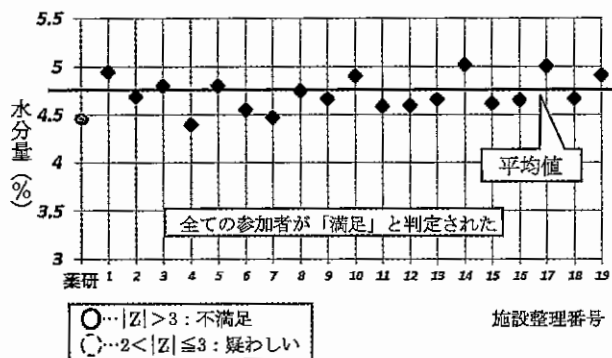


図4 チアミン塩酸塩の水分測定（電量滴定法）の報告値

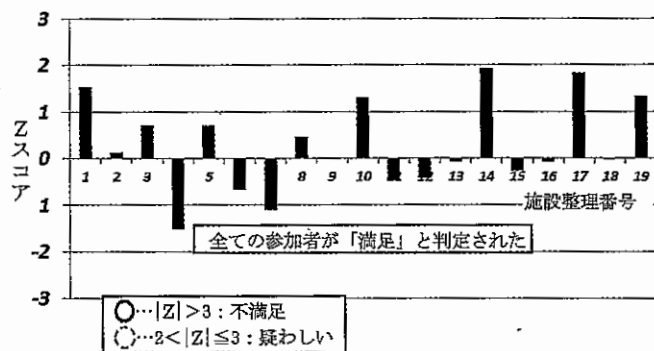


図5 チアミン塩酸塩の水分測定（電量滴定法）のZスコア

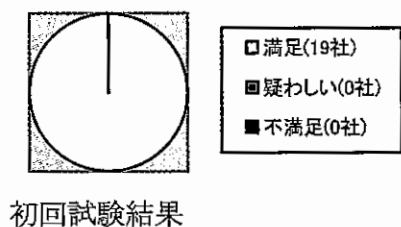


図6 チアミン塩酸塩の水分測定（電量滴定法）の評価結果

(3) オキシベンゾンの定量（UV法）

40社のうち、「疑わしい」はなかったが、3社が「不満足」と判定された。そのうち2社は、再試験で「満足」と判定される結果が得られた。（図7～9参照）。

結果が「不満足」となった原因としては、試料溶液の調製ミス、測定時のセルの汚れ、装置の不具合、ゼロ点補正の方法に問題があったことなどが考えられた。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とともに、温度による体積変化の影響を受けないようにしながら試料溶液を正確に調製し、セルに汚れがないことを確認してから測定することが重要であると考えられた。

(4) スピロラクトン錠の定量試験（HPLC法）

30社のうち、3社が「疑わしい」、2社が「不満足」と判定された。そのうち3社は、再試験で「満足」と判定さ

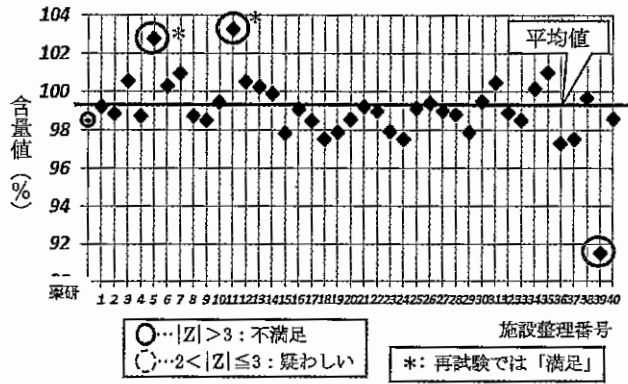


図7 オキシベンゾンの定量 (UV 法) の報告値

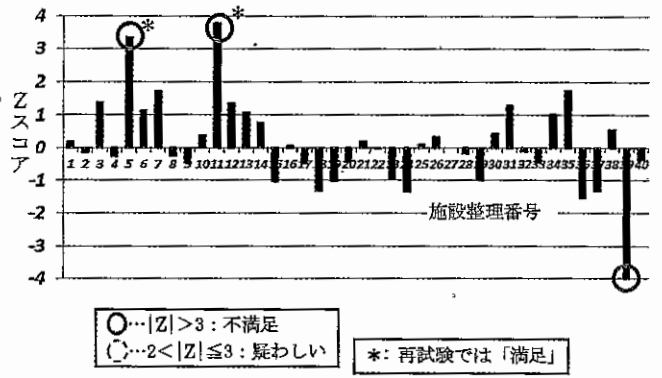


図8 オキシベンゾンの定量 (UV 法) のZスコア

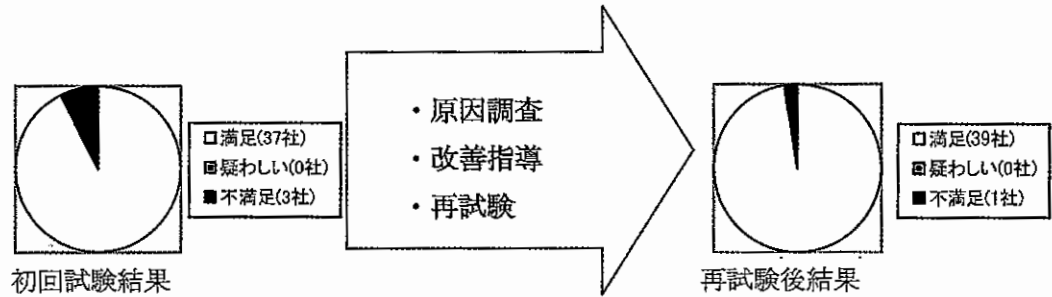


図9 オキシベンゾンの定量 (UV 法) の評価結果

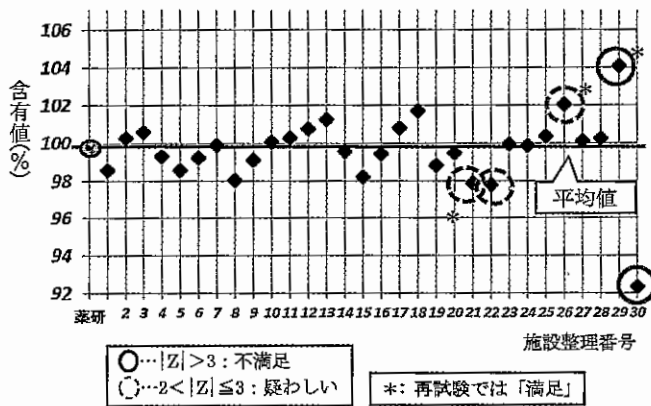


図10 スピロラクトン錠の定量試験 (HPLC 法) の報告値

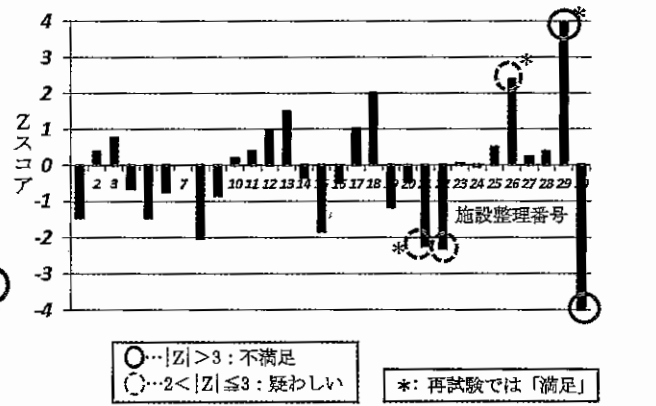


図11 スピロラクトン錠の定量試験 (HPLC 法) のZスコア

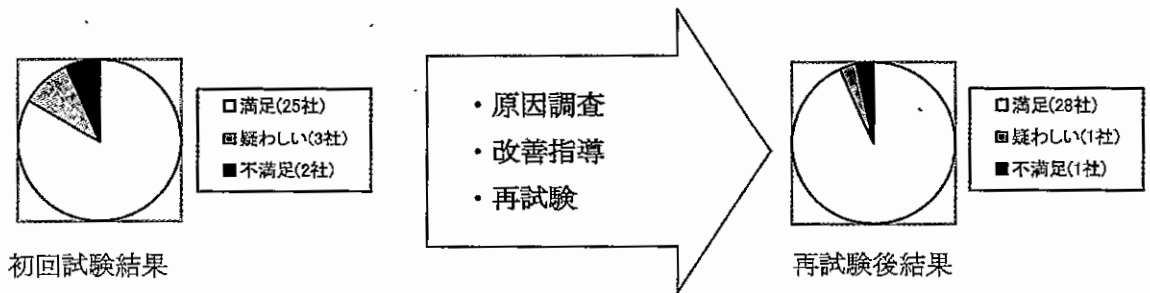


図12 スピロラクトン錠の定量試験 (HPLC 法) の評価結果

れる結果が得られた。(図10～12参照)。

カラムの状態に問題があった事例や、標準溶液の調製ミス等が原因と考えられた事例があった。また、絶対検量線法の試験であったため、温度変化や溶媒揮発等に伴う濃度変化が影響していた可能性も考えられた。

実際に当センターで、水/アセトニトリル混液(1:1) 250mLをメスシリンダーに入れて冷蔵庫(約3℃)に移したところ、体積が約1%減少した。このことから、HPLCのサンプルクーラー内の標準溶液と試料溶液に大きな温度差があった場合は、測定結果に影響を与えるため、両溶液の温度に差がないように注意する必要があると考えられた。さらに、実際に当センターで、HPLCの注入により穴が開いているセプタムを装着したバイアルに、水/アセトニトリル混液(1:1)を入れて4時間放置し、重量を量ることで溶媒の揮散量を確認したところ、セプタムの種類によっては約1%揮散したものがあつた。このことから、HPLCで1回測定したバイアルの液を長時間経過した後に再測定する場合は、溶媒揮散により測定結果に影響を与えるため、あらかじめ新しいセプタムに変えるなどの対策が必要と考えられた。

(5) トロキシピド錠 100mg の溶出性

9社のうち、「疑わしい」はなかったが、1社が「不満足」と判定された。その1社は、再試験で「満足」と判定される結果が得られた(図13～14参照)。

結果が「不満足」となった原因としては、標準品秤量時の静電気により秤量値が不正確であったことが考えられた。なお、実際に当センターで測定して確認したところ、今回の品目は試験液脱気の有無が溶出率にほとんど影響しない品目であった。一方、前年度本事業で実施した品目(アラセプリル錠 12.5mg)は、その影響を大きく受ける品目であった。品目によりその影響の受けやすさが大きく異なるため、品目毎に試験液脱気の必要性に注意することが重要であると考えられた。

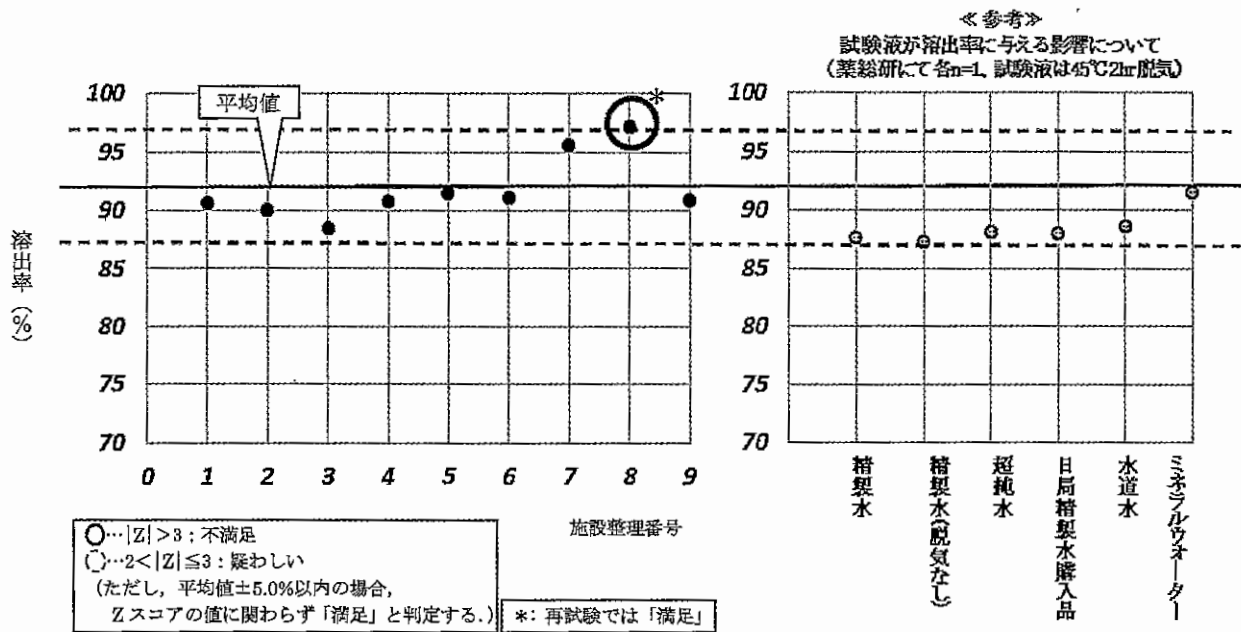


図13 トロキシピド錠 100mg の溶出試験の報告値

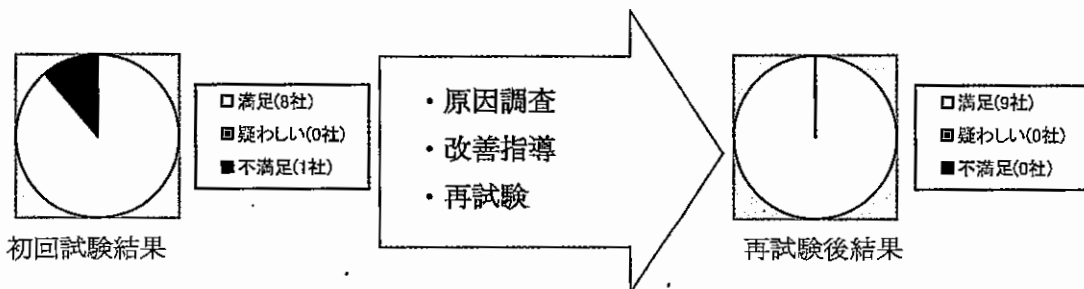


図14 トロキシピド錠 100mg の溶出試験の評価結果

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94%（のべ139社中131社）であり、前年度の96%（のべ137社中132社）と同様に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ので、日常点検や過去のデータとの比較など、異常の有無を都度確認することが重要であると考えられた。また、日常の使用時では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。

HPLC法による絶対検量線法の定量試験では、バイアル内の液が、温度変化や溶媒揮発等に伴い濃度が変化し、結果に影響することが考えられた。内標準法とは異なるそれらの注意点を考慮して試験することが重要であると考えられた。

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
- 5) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成28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, 44, 43-48