

「令和元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 2019

小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司

Masaru OGASAWARA, Tetsuya YONEDA, Kenji TAKEBAYASHI

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、2015及び2016年は全国第1位、2017年は2位、2018年も2位となったが、生産金額は前年比4.5%減の6246億円であった。今後、生産金額1兆円の達成を目指し、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¹⁻⁷⁾。

令和元年度は、要望の多い試験項目を中心にpH測定、定量(電位差滴定法)、定量(UV法)、定量(HPLC法)について実施し、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-トリプトファンのpH測定、L-アスパラギン酸の定量(電位差滴定法)、メチルヘスペリジンの定量(UV法)、イブプロフェン含有錠の定量(HPLC法)とした(表)。なお、pH測定、定量(電位差滴定法)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、参加施設に対象品目名を知らせなかった。

メチルヘスペリジンの定量(UV法)は医薬品添加物規格に準じた試験方法とし、イブプロフェン含有錠の定量試験(HPLC)は「一般用医薬品の試験法Ⅱ-かぜ薬・解熱鎮痛薬の試験法-」(株)じほう発行)を参考にし、独自に作成した試験方法とした。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。

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-トリプトファン	pH計	37
	定量(電位差滴定法)	L-アスパラギン酸	電位差滴定装置	26
	定量(UV法)	メチルヘスペリジン	分光光度計,乾燥機	37
製剤試験	定量(HPLC法)	(イブプロフェン含有錠) ブルフェン錠100	高速液体クロマトグラフ, 真空デシケーター (又は減圧乾燥器)	28

(2) スケジュール

令和元年11月7日に実施説明会を開催し、参加施設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24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、令和2年2月25日に報告会を開催して参加施設に結果を説明し、改善指導を行った。

なお、実施説明会においては、ザルトリウス・ジャパン(株)の技術担当者を外部講師として、電子天秤の基礎知識と日常点検等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：各参加施設の報告値

ただし、定量（電位差滴定法）は、「平均値±1.0%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」の施設に対しては、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」の施設に対しても、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」の施設及び再試験を希望した「疑わしい」の施設から、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-トリプトファンのpH測定試験

37施設のうち「疑わしい」は4施設、「不満足」が3施設であったが、再試験により全施設が「満足」と判定される結果を得られた（図1～3参照）。

「疑わしい」あるいは「不満足」の判定となった7施設のうち、2施設では試料溶液の測定ではpH値が不安定である場合もあったが、pH標準液での校正時は安定化が早く再現性も認められていたため測定値に問題があるとは考えていなかったとのことであった。これら施設については実地調査において試料調製には問題がないと考えられたので、電極に異常がある可能性を想定し電極を新品に交換して再試験を実施してもらった。その結果、良好な値が得られた。このことから、これらのケースでは電極に異常があったことが判明した。す

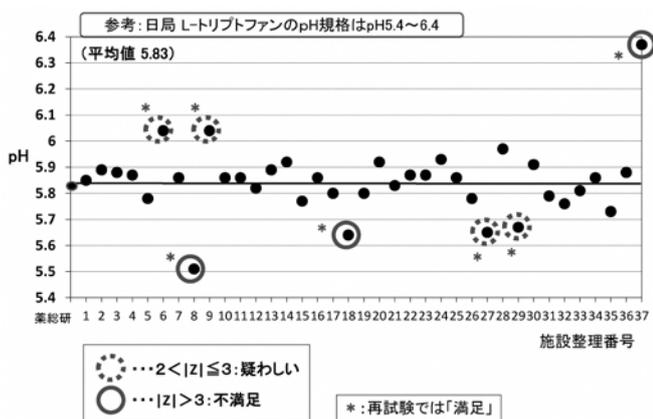


図1 L-トリプトファンのpH測定の報告値

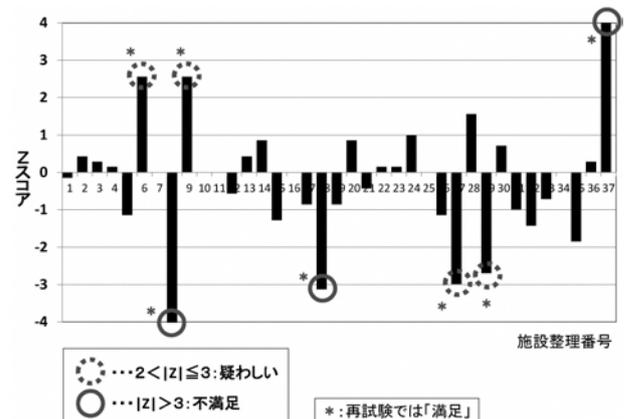


図2 L-トリプトファンのpH測定のZスコア

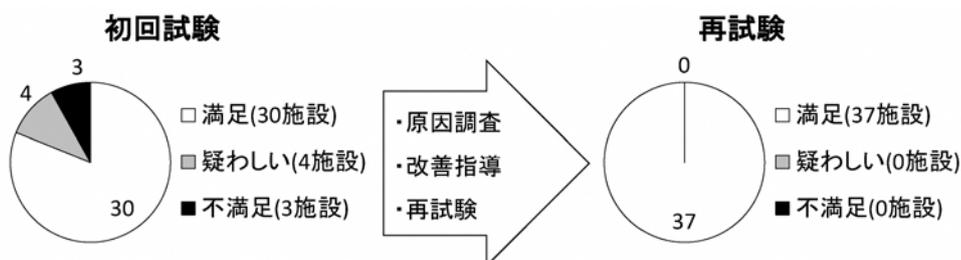


図3 L-トリプトファンのpH測定の評価結果

なわち、pH標準液での校正時に問題が発見されない場合でも、電極に異常が発生している場合があることが分かった。その他、pH値の安定化までの待ち時間が不足している（電極を浸し、1分以内に自動判定）ケースが認められた。pH値が安定化するまでに時間を要した施設は電極等の異常により良好な結果が得られないことが比較的多い。このことから、安定化までにかかる時間に注意して測定することが重要であると考えられた。

(2) L-アスパラギン酸の定量試験（電位差滴定法）

26施設のすべてにおいて「満足」と判定される結果が得られた（図4参照）。ただし「平均値±1.0%以内」の場合はZスコアの値に関わらず「満足」と判定した。

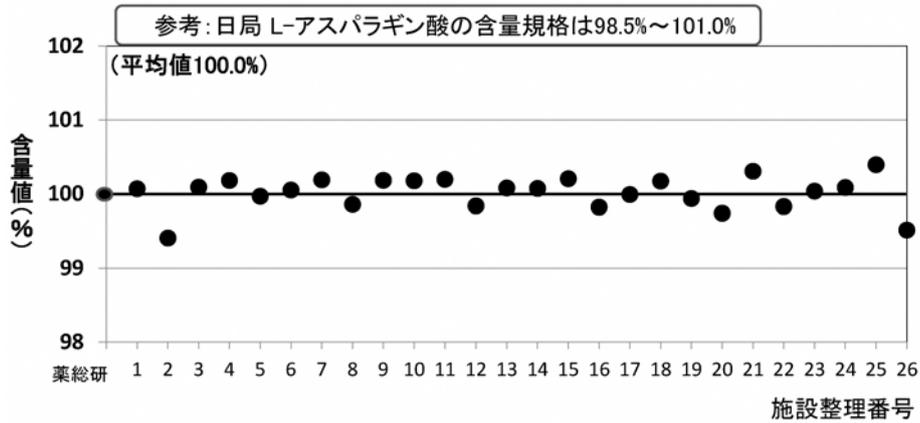


図4 L-アスパラギン酸の定量試験（電位差滴定法）の報告値

(3) メチルヘスペリジンの定量試験（UV法）

37施設のうち「疑わしい」が1施設であり、「不満足」は1施設あったが、再試験により全ての施設が「満足」と判定される結果が得られた（図5～7参照）。

原因としては、測定時のセルの汚れ、ゼロ点補正、試料の乾燥操作などに問題があった可能性が考えられた。

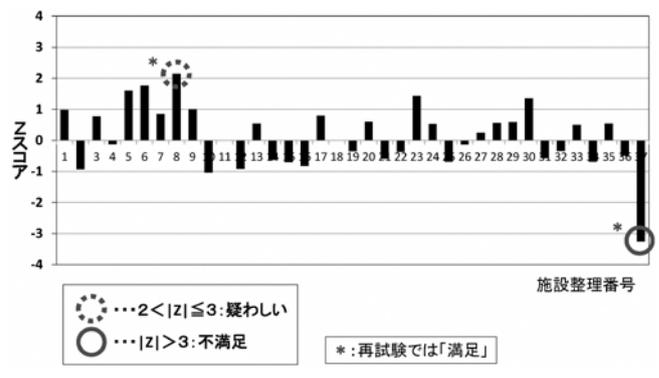
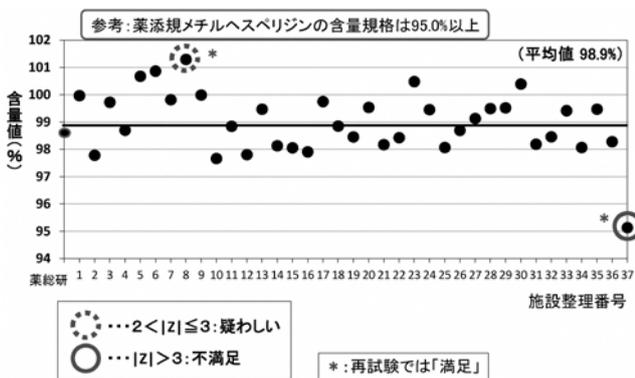


図5 メチルヘスペリジンの定量試験（UV法）の報告値

図6 メチルヘスペリジンの定量試験（UV法）のZスコア

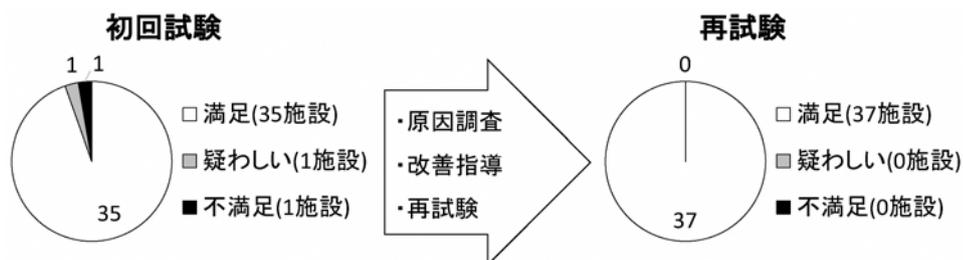


図7 メチルヘスペリジンの定量試験（UV法）の評価結果

(4) イブプロフェン含有錠（ブルフェン錠100）の定量試験（HPLC法）

28施設のうち「疑わしい」が1施設、「不満足」が4施設であったが、これらの施設は再試験において「満足」と判定される結果が得られた（図8～10参照）。なお、28施設のうち2施設は試験操作に誤りが認められたため、統計処理から除外した。

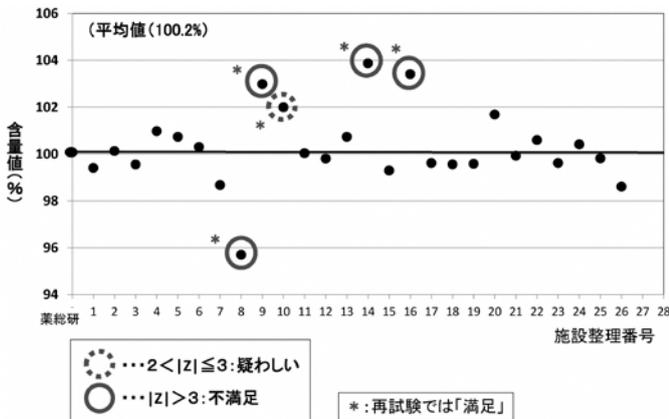


図8 イブプロフェン含有錠の定量試験（HPLC法）の報告値

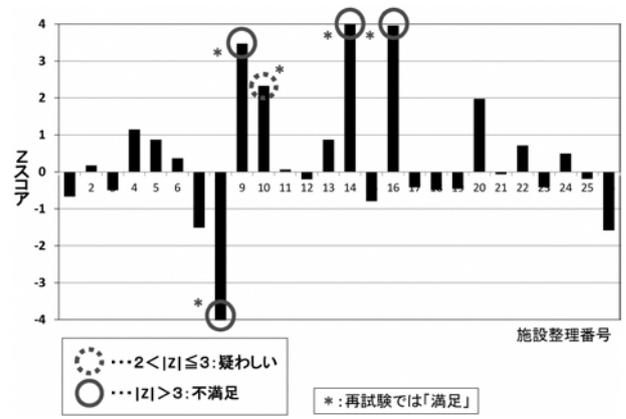


図9 イブプロフェン含有錠の定量試験（HPLC法）のZスコア

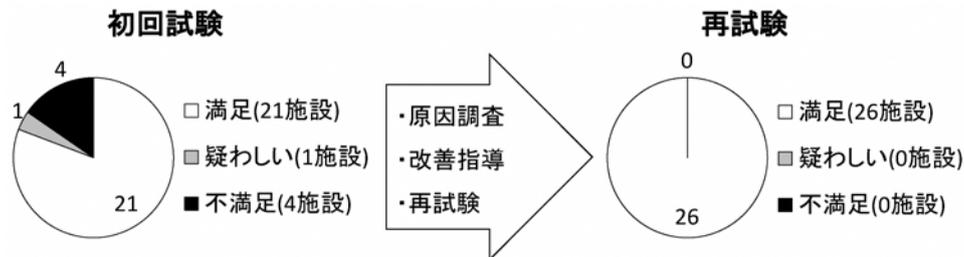


図10 イブプロフェン含有錠の定量試験（HPLC法）の評価結果

測定結果について精査したところ、①試料1～3でイブプロフェンのピーク面積に大きなバラつきが認められたケース、②標準溶液と試料溶液とで内標準物質のピーク面積値が大きく異なっていたケース、③試料溶液に比較して標準溶液のイブプロフェンのピーク面積値が小さいケース、④あるいは逆に大きいケースが認められた。①については、試料溶液の調製に問題があった可能性が高いと考えられた。秤量ミス、メスアップやホールピペット操作（温度により溶液体積が変化しやすいため）などに注意する必要があると考えられた。②については、試験実施者への聞き取り調査の結果から、標準溶液と試料溶液への内標準物質の添加を一連の操作として行っていなかったためであると考えられた。③については、標準溶液の調製ミス（秤量やホールピペット等の操作のミス、標準品の溶解が不十分）であった可能性が高いと考えられた。④については、溶媒の蒸発（内標準物質添加前のメスフラスコを開放状態で放置など）が原因である可能性が考えられた。

3. まとめ

今年度4項目の試験について実施したところ、全体として「不満足」と判定されなかった施設の割合は94%（のべ126施設中118施設）であり、前年度の95%（のべ128施設中121施設）と同様に良好な結果であった。また、再試験により全施設が「満足」と判定される結果となった。

pH測定試験では、試験実施者が気付かなかった電極の異常を、本事業を通じて見出すことができた。UV法による定量試験では、試料の乾燥操作も試験結果に影響を与える可能性があることが確認された。HPLC法による定量試験では、定量値のバラつきの原因には様々なケースがあることが確認されたが、これらはいずれも基本的なミスによるものと考えられた。結果説明会では、基本操作を正確に行うことの重要性をあらためて注意喚起した。一方、電位差滴定法による定量法では、参加施設のすべてにおいて満足と判定される結果が得られた。このことは、本事業の継続的な実施が多少なりとも寄与した結果であれば幸いである。その他、普段の業務では気付き難い問題点を本事業を通じて参加者間で情報共有することにより、個々のレベルアップに繋がったものとする。

「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

んでいただいた。本事業にご協力いただいたことにあらためて感謝を申し上げますとともに、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、県内医薬品産業の更なる発展に繋げていきたい。

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 (2012)
- 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 (2014)
- 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 (2015)
- 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 (2016)
- 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 (2017)
- 6) 竹林憲司, 横田洋一, 大戸幹也, 「平成29年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 45, 39-44 (2018)
- 7) 竹林憲司, 横田洋一, 小笠原勝, 「平成30年度分析データ信頼性確保事業」事業報告, 富山県薬事総合研究開発センター年報, 46, 39-43 (2019)