

「令和2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 2020

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2019年の医薬品生産金額は、全国4位に下がったものの、前年比11.1%増の6,937億円で過去最高を更新した。その一方で、ジェネリック医薬品の大手メーカーが医薬品医療機器等法に違反したとして、2021年3月に富山県より業務停止命令を受けた。ジェネリック医薬品への信頼を取り戻すためには、今後、県内薬業界を挙げて今まで以上に品質管理体制を強化する必要があると言われている。

本研究は、平成21年度より一般社団法人富山県薬業連合会と共同で、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、試験検査の技術力の強化、及び県内医薬品産業の更なる活性化を目的として実施している¹⁻⁸⁾。具体的には、参加企業に同一の試料を配布し、同一の試験方法で分析を実施していただき、その結果をとりまとめて解析する。この結果を各社にフィードバックするとともに、期待する結果が得られなかった参加企業に対しては原因調査及び技術指導を行う。これにより、県内製薬企業の試験検査技術力の向上及びその水準の維持に寄与するものである。令和2年度は、要望の多い試験項目を中心に、定量（HPLC法）、定量（UV法）、水分測定（容量滴定法）、定量（電位差滴定法）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、フルコナゾール含有カプセルの定量（HPLC法）、プロベネシド含有錠の定量（UV法）、デヒドロ酢酸ナトリウムの水分測定（容量滴定法）、フェルビナクの定量（電位差滴定法）とした（表1）。なお、水分測定（容量滴定法）及び定量（電位差滴定法）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。

フルコナゾール含有カプセルの定量（HPLC法）、プロベネシド含有錠の定量（UV法）及びフェルビナクの定量（電位差滴定法）は、日本薬局方に準じた試験方法とした。デヒドロ酢酸ナトリウムの水分測定（容量滴定法）は、医薬品添加物規格に準じた試験方法とした。

表1 試験項目及び参加施設数等について

試験項目	対象品目	主な使用機器	参加企業数
定量 (HPLC)	試料A 日局フルコナゾールカプセル (ジフルカンカプセル50 mg)	高速液体クロマトグラフ, 乾燥機, pH計	31
定量 (UV)	試料B 日局プロベネシド錠 (ベネシド錠250 mg)	分光光度計, 乾燥機	34
水分測定 (容量滴定法)	試料C (デヒドロ酢酸ナトリウム)	カールフィッシャー水分計	31
定量 (電位差滴定法)	試料D (フェルビナク)	電位差滴定装置, 乾燥機	27

(2) スケジュール

今年度は新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から、実施説明会及び結果報告会を取り止め、試験手順説明資料を電子メールにより、また試験試料を宅配便により令和2年11月16日に参加者宛に配布し、当センターへの試験結果報告期限を令和3年1月18日とした（年明けの大雪に伴う通勤困難期間を考慮し、最終的に

試験結果報告期限を1月29日まで延長した)。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。試験結果報告書は令和3年3月22日に郵送により参加者宛に送付した。

(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、水分測定試験は「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) 日局フルコナゾールカプセル(ジフルカンカプセル50mg)の定量試験(HPLC法)

31施設のうち「不満足」が2施設、「疑わしい」が2施設であった。不満足と判定された2施設では、全体の値と比較して、含量値が①高値あるいは②低値、また疑わしいと判定された2施設では、③やや高値あるいは④やや低値であった(図1~3)。

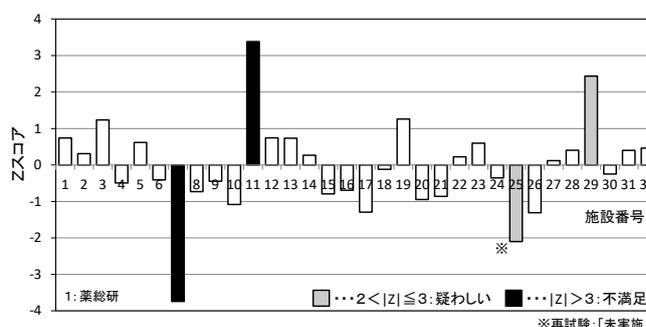
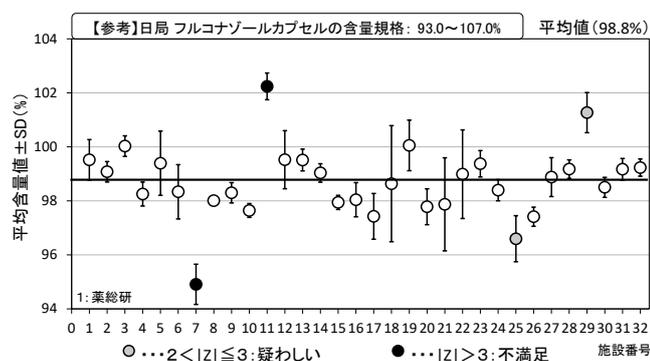


図1 フルコナゾール含有カプセルの定量試験(HPLC法)の報告値

図2 フルコナゾール含有カプセルの定量試験(HPLC法)のZスコア



図3 フルコナゾール含有カプセルの定量試験(HPLC法)の評価結果

原因調査の結果、①高値の施設では1カプセルの平均質量の算出値が高めであったこと、②低値の施設では試料溶液の調製時における定量成分の抽出操作が不十分であったこと、③やや高値の施設では試料溶液の調製時における試料溶液の体積変動（濃縮）あるいはメスアップが不正確であったこと、④やや低値の施設では標準溶液の調製時における標準品の秤量、ホールピペットの操作、あるいはメスアップが不正確であったことが、「不満足」あるいは「疑わしい」と判定された主な原因であると推察された。また今回の試験方法において、「必要ならば粉末とする」との手順になっていたことから、カプセル内容物について粉末化操作を実施した施設と実施しなかった施設とが半々程度に分かれた。そこで、粉末化操作の有無と含量値との関連性について確認したところ、両者に明らかな関連性は認められなかった（図4）。

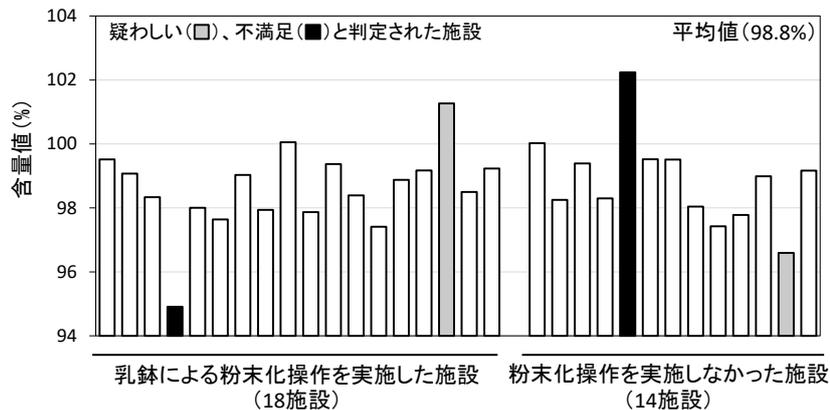


図4 カプセル内容物の粉末化操作の有無と含量値の関係

(2) 日局プロベネシド錠（ベネシッド錠250 mg）の定量試験（UV法）

34施設のうち「疑わしい」が3施設認められた。「不満足」と判定された施設は見受けられなかった。なお、1施設において試験操作に誤りが認められたため、当該施設を統計処理から除外した。疑わしいと判定された3施設のうち、①やや高値が1施設、②やや低値が2施設であった（図5～7）。

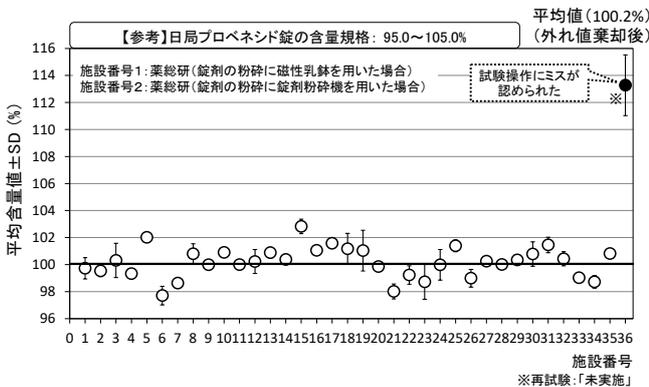


図5 プロベネシド含有錠の定量試験（UV法）の報告値

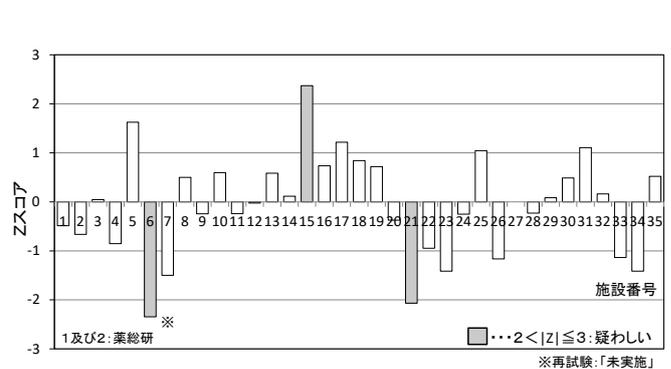


図6 プロベネシド含有錠の定量試験（UV法）のZスコア



図7 プロベネシド含有錠の定量試験（UV法）の評価結果

原因調査の結果、①やや高値の施設では標準溶液の調製に何らかの問題があった可能性が考えられた。今回の試験では標準品がやや溶けにくく、また標準溶液及び試料溶液の体積変化が生じやすく、かつ希釈操作を繰り返す試験法であったため、調製法の影響が含量値に出やすかった可能性が考えられた。②やや低値の施設では試料溶液の調製に何らかの問題があった可能性が考えられた。とくに標準溶液と試料溶液の調製を別々に行っていたため、温度等の影響による体積変化によりメスアップ後の濃度が異なってしまった可能性が考えられた。また今回の試料であるプロベネシド錠はフィルムコーティング錠であったため、当該錠剤の粉碎過程において各参加施設が選択した方法は、磁性乳鉢、メノウ乳鉢、及び錠剤粉碎機に分かれた。そこで、これら粉碎方法と含量値の関係性について検討したところ、いずれの方法を用いても平均含量値にほとんど差は認められなかった。ただし、磁性乳鉢を用いた場合、含量値の相対標準偏差は、他の方法に比較してやや大きい値を示した(図8)。

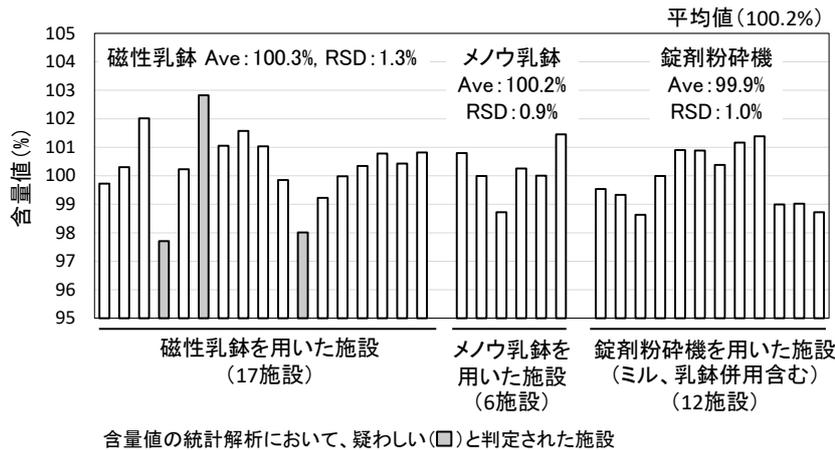


図8 磁性乳鉢、メノウ乳鉢、錠剤粉碎機を用いた際の含量値との比較検討

(3) デヒドロ酢酸ナトリウムの水分測定試験(容量滴定法)

31施設のうち棄却検定により外れ値と判定された施設が2施設認められた。これら2施設を統計処理から除外したところ、残り29施設はすべて「満足」と判定された(図9~10)。

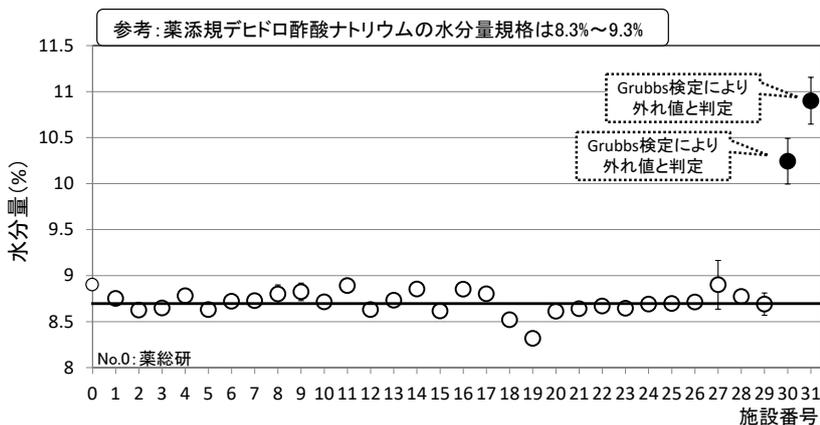


図9 デヒドロ酢酸ナトリウムの水分測定試験(容量滴定法)の報告値



図10 デヒドロ酢酸ナトリウムの水分測定試験(容量滴定法)の評価結果

外れ値と判定された2施設について原因調査を実施したところ、1施設は水分計の状態が測定を実施する上で十分な精度を発揮できる状態ではなかった可能性が考えられた。当該施設については、この点を踏まえて再試験を実施していただいたところ、「満足」な結果が得られた。もう一方の施設についても水分計の状態に不備があった可能性を踏まえて再試験を実施していただいたが、再度不満足と判定される結果となった。そこで、さらに詳細な原因調査を実施した結果、この施設では水分測定に必要な試薬（各施設ごとに準備するもの）の規格が他の施設とは異なる特殊な規格であったことが判明した。このことから、試験結果が不満足となった原因として、試料と当該水分測定用試薬に含まれる成分との間で何らかの副反応が発生したことによるものではないかと考えられた。現在、当センターにおいて使用可能であることを確認した水分測定用試薬をこの施設に配布し、継続して原因の究明に取り組んでいる。

(4) フェルピナクの定量試験（電位差滴定法）

27施設のすべてにおいて「満足」な結果が認められた（図11）。

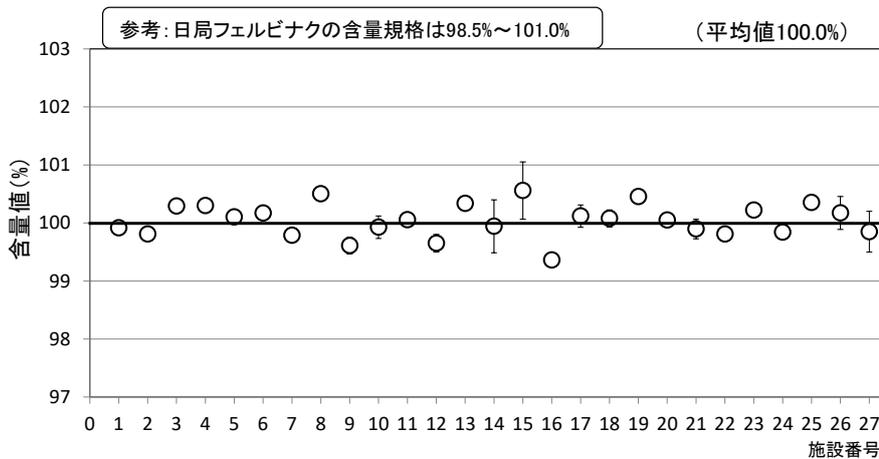


図11 フェルピナクの定量試験（電位差滴定法）

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96%（のべ123施設中118施設）であり、前年度の94%（のべ126施設中118施設）と同様に良好な結果であった。また、水分測定試験の1施設を除き、再試験を実施した全施設が「満足」と判定される結果となった。

HPLC法による定量試験では、標準品の乾燥、秤量、ホールピペット操作、メスアップ、標準溶液と試料溶液の調製のタイミング、あるいは、平均質量の算出など、基本操作のミスにより試験結果にバラツキが生じたものと考えられた。このことから、基本操作を正確に行うことの重要性についてあらためて参加施設に注意喚起した。UV法による定量試験では、比較的溶解しにくい試料の場合は完全に溶解したことを目視で十分に確認すること等の重要性についてあらためて参加施設間で情報共有した。水分測定試験では、試験実施者が気付かなかった測定機器の不備を、本事業を通じて見出すことができた。一方、電位差滴定法による定量法では、昨年度に引き続きすべての参加施設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、普段の業務では気づき難い問題点について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がっていききたい。

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)
- 8) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和元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, 47, 51-55 (2020)