

「平成 30 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 2018

竹林 憲司, 横田 洋一, 小笠原 勝

Kenji TAKEBAYASHI, Yoichi YOKOTA and Masaru OGASAWARA

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 年及び平成 28 年は全国第 1 位となり、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, 5)}。

平成 29 年度においては、pH 測定、水分測定（電量滴定法）、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、「不満足」と判定されなかった施設の割合が 94%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⁶⁾。そのため平成 30 年度においては、前年度に問題があった試験項目の他、要望が多かった試験項目である定量（電位差滴定法）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-イソロイシンの pH 測定、L-グルタミン酸の定量（電位差滴定法）、チアンフェニコールの定量（UV 法）、イブプロフェン含有顆粒剤の定量（HPLC 法）とした（下表参照）。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。

チアンフェニコールの定量（UV 法）は医薬品添加物規格に準じた試験方法とし、イブプロフェン含有顆粒剤の定量試験（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 -」（㈱じほう発行）を参考にして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：試験項目及び参加施設数等について

試験種別	試験項目	対象品目	主な使用機器	参加施設数
原薬試験	pH測定	L-イソロイシン	pH計	40
	定量（電量滴定法）	L-グルタミン酸	電位差滴定装置	28
	定量（UV法）	チアンフェニコール	分光光度計、乾燥機	34
製剤試験	定量（HPLC法）	（イブプロフェン含有顆粒剤） ブルフェン顆粒 20%	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）	26

(2) スケジュール

平成 30 年 11 月 1 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 17 日とした。報告内容をとりまとめて下記（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 31 年 2 月 25 日に報告会を開催し、参加施設に対して結果

を説明し、改善指導を行った。

なお、実施説明会においては、平沼産業㈱の技術担当者を外部講師として、電位差滴定装置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。

$$Z = (X_i - Q_2) / \{(Q_3 - Q_1) \times 0.7413\}$$

$|Z| \leq 2$ 満足

$2 < |Z| \leq 3$ 疑わしい

$|Z| > 3$ 不満足

※ Xi: 各参加企業の報告値

ただし、定量（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-イソロイシンの pH 測定

40 施設のうち「不満足」が 4 施設であり、「疑わしい」は 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）。

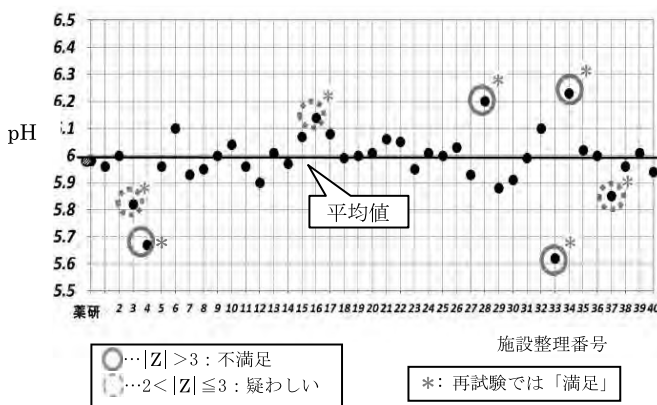


図 1 L-イソロイシンの pH 測定の報告値

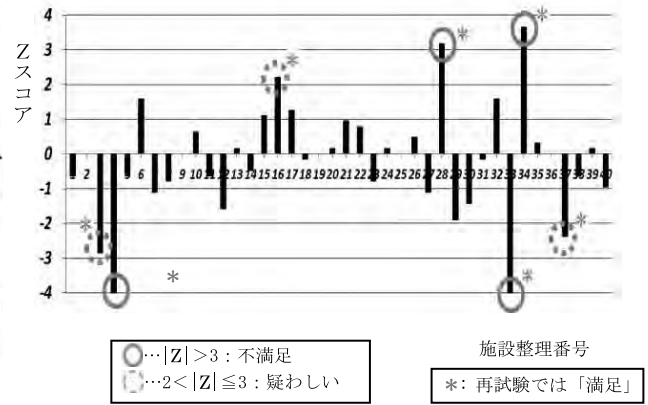


図 2 L-イソロイシンの pH 測定の Z スコア

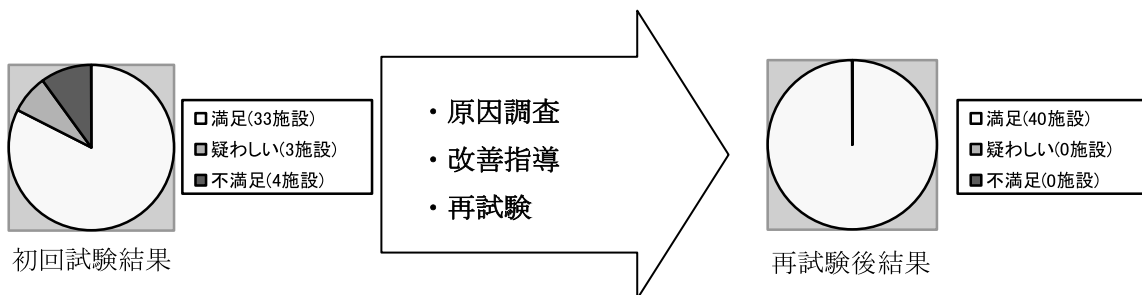


図 3 L-イソロイシンの pH 測定の評価結果

電極に異常があったこと、電源を入れてから pH 校正や測定までの時間が短すぎたこと、pH 値が安定していない状態で値を自動判定していたことなどが原因と考えられる事例があった。測定開始から pH 値が安定するまでの時間は 1 分程度の施設が多かったが、10 分以上かかった施設は電極等の異常で良好な結果が得られないことが比較的多かったため、安定までにかかる時間に注意して測定する必要があると考えられた (図 4 参照)。

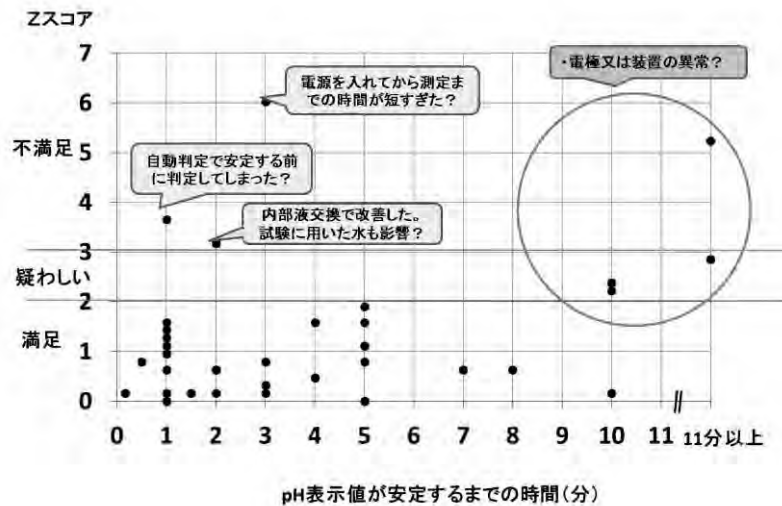


図 4 pH 表示値が安定するまでの時間と Z スコアとの関係

(2) L- グルタミン酸の定量 (電位差滴定法)

28 施設のうち「不満足」が 2 施設あったが、再試験で「満足」と判定される結果が得られた (図 5～7 参照)。

ブランク測定時に、ブランク測定用メソッドではなく、誤って試料測定用メソッドを使用して測定してしまい、検出感度が低すぎて正確なブランク滴定量を求められなかったことが原因と考えられる事例があった。また、電極の汚れ又は使用方法 (電極の感知部が液に十分に浸っていない) が原因と考えられる事例もあった。

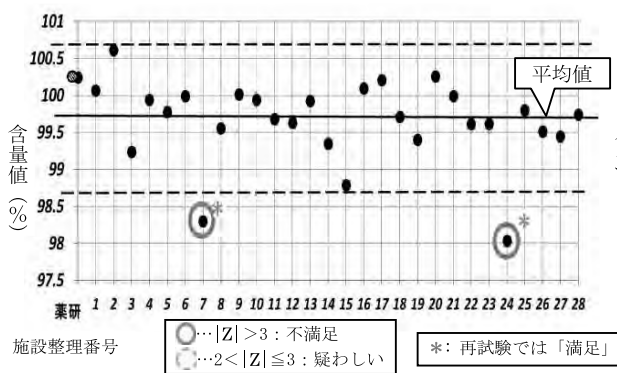


図 5 L- グルタミン酸の定量 (電位差滴定法) の報告値

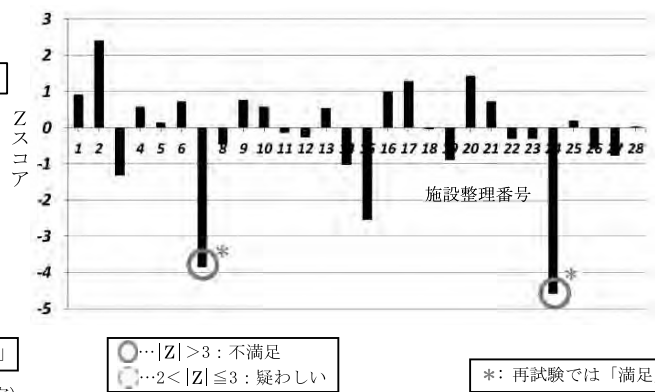


図 6 L- グルタミン酸の定量 (電位差滴定法) の Z スコア

図 5 L- グルタミン酸の定量 (電位差滴定法) の報告値

図 6 L- グルタミン酸の定量 (電位差滴定法) の Z スコア

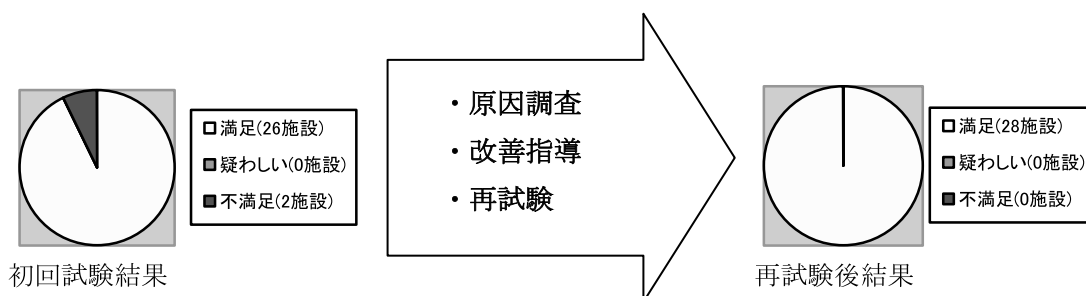


図 7 L- グルタミン酸の定量 (電位差滴定法) の評価結果

(3) チアンフェニコールの定量 (UV 法)

34 施設のうち「不満足」が1施設であり、「疑わしい」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8～10 参照)。

原因としては、試料溶液の調製ミス (メスアップ時やホールピペットによる採取時や測定時などでの温度差に由来する体積変化など)、測定時のセルの汚れ、ブランク液測定時に問題があったことなどが考えられた。

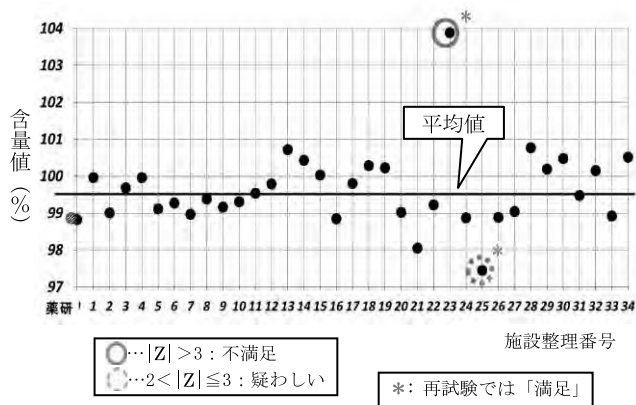


図8 チアンフェニコールの定量 (UV 法) の報告値

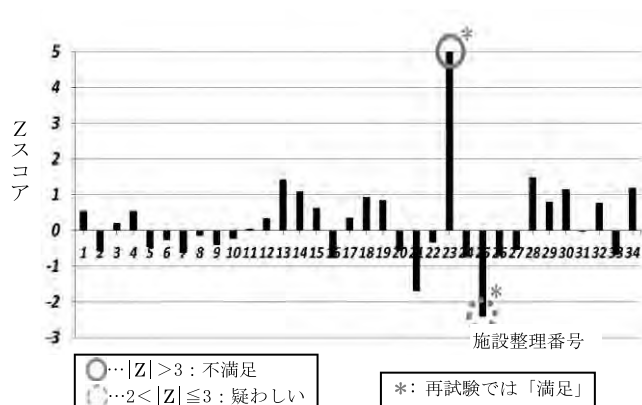


図9 チアンフェニコールの定量 (UV 法) のZスコア

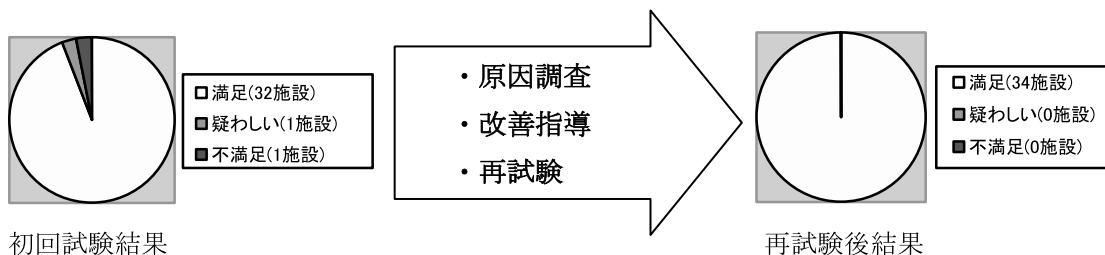


図10 チアンフェニコールの定量 (UV 法)

(4) イブプロフェン含有顆粒剤「ブルフェン顆粒 20%」の定量試験 (HPLC 法)

26 施設のうち「疑わしい」が1施設あったが、再試験で「満足」と判定される結果が得られた (図11～13 参照)。他の参加施設と比較すると、ピーク分離や再現性や保持時間や内標準物質のピーク面積には問題がみられなかったが、試料1～3のイブプロフェンのピーク面積のバラつきが大きいため、試料溶液に問題があった可能性が高いと考えられた。秤量ミス、粉碎機使用による吸着等の影響、メスアップやホールピペット操作が不正確 (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。

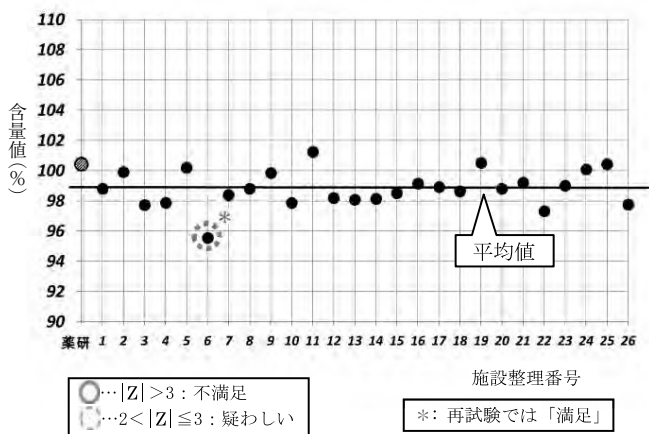


図11 イブプロフェン含有顆粒剤の
定量試験 (HPLC 法) の報告値

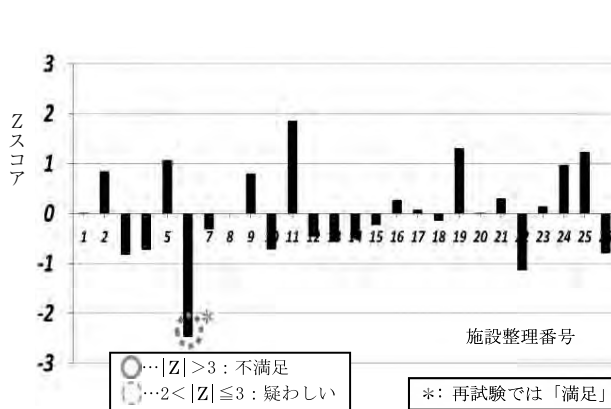


図12 イブプロフェン含有顆粒剤の
定量試験 (HPLC 法) のZスコア

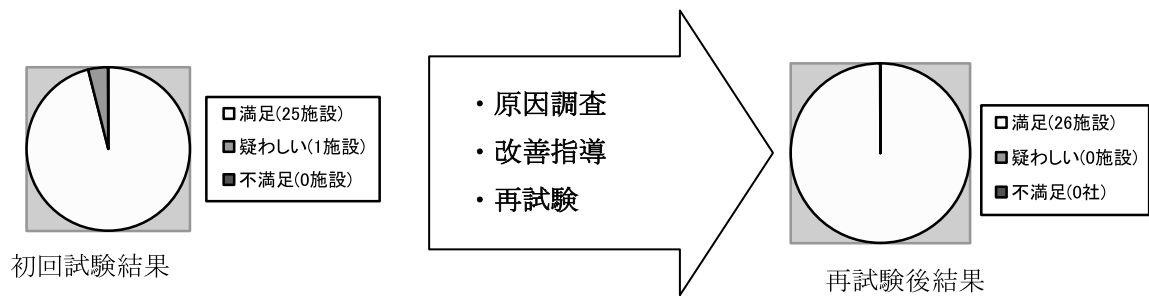


図 13 イブプロフェン含有顆粒剤の定量試験（HPLC 法）の評価結果

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 95%（のべ 128 施設中 121 施設）であり、前年度の 94%（のべ 139 施設中 131 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」と判定される結果を得られた。

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、異常の有無を使用の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。

「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
- 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