

「令和3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 2021

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2020年の医薬品生産金額は2年連続の全国4位であったものの、前年比4.7%減の6,608億円となった。また、県内医薬品メーカーによるGMP違反が相次いで発覚し、自主回収が頻発した。本県医薬品産業への信頼が大きく損なわれる要因となった。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取り組んでいる¹⁻⁹⁾。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3年度は、要望の多い試験項目を中心に、定量（HPLC法）、pH測定、水分測定（容量滴定法）、水分測定（電量滴定法）、定量（UV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、プロブコールの定量（HPLC法）、L-システインのpH測定、クエン酸水和物の水分測定（容量滴定法）、チアミン塩化物塩酸塩の水分測定（電量滴定法）、カルバマゼピンの定量（UV法）とした（表1）。なお、pH測定、水分測定（容量滴定法）、水分測定（電量滴定法）、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。すべての試験は、日本薬局方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
製剤 試験	定量 (HPLC)	試料A 日局プロブコール錠 (ロレロ錠250 mg)	高速液体クロマトグラフ、 減圧乾燥機	25
原薬 試験	pH測定	試料B (L-システイン)	pH計	33
	水分測定 (容量滴定法)	試料C (クエン酸水和物)	カールフィッシャー水分計 (容量滴定装置)	32
	水分測定 (電量滴定法)	試料D (チアミン塩化物塩酸塩)	カールフィッシャー水分計 (電量滴定装置)	18
	定量 (UV)	試料E (カルバマゼピン)	分光光度計、乾燥機	36

(2) スケジュール

新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から今年度も実施説明会については取り止めたが、参加者からの要望を踏まえ、結果報告会はオンライン形式で実施した。実施方法の説明資料等については、試験手順説明資料は電子メールにより、また試験試料は宅配便により参加者宛に配布した。配布時期は昨年度よりも1か月程

度早くし（令和3年10月5日発送），各社ができるだけ試験に参加し易くなるよう努めた。当センターへの試験結果報告期限は令和3年12月28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。結果報告会は令和4年3月23日に実施し，併せて外部講師による講習会（水分測定に関するセミナー）も実施した。

(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，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」及び「疑わしい」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。さらに，再試験を実施した「不満足」及び「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) 日局プロブコール錠（ロレルコ錠250 mg）の定量試験（HPLC法）

25施設のうち「不満足」が1施設，「疑わしい」が3施設であった。不満足と判定された1施設では，全体の値と比較して，含量値が①低値であった。また，疑わしいと判定された3施設では，②やや低値（2施設）あるいは③やや高値（1施設）であった（図1～3）。

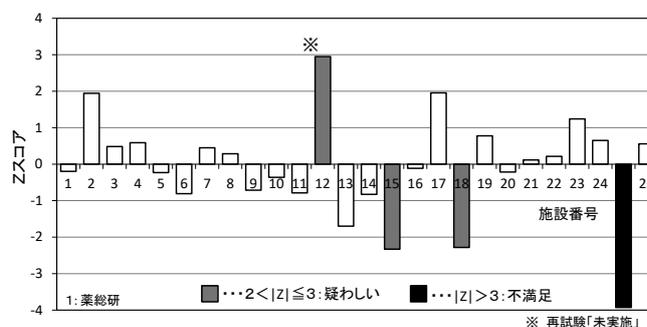
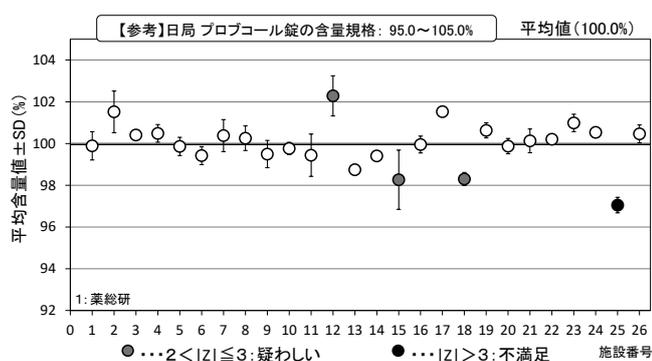


図1 日局プロブコール錠の定量試験（HPLC法）の報告値

図2 日局プロブコール錠の定量試験（HPLC法）のZスコア



図3 日局プロブコール錠の定量試験（HPLC法）の評価結果

原因調査の結果、①の施設では標準溶液あるい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におけるプロブコールの内標比が大きく異なっていたことから、ホールピペット操作など、基本操作が原因である可能性が考えられた。②の施設では、標準溶液あるい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2施設の内の1施設では、標準溶液と試料溶液で内標準物質の面積値にバラツキがあったことから、ホールピペット操作など、基本操作が原因である可能性が考えられた。別の1施設では、試料溶液の液温上昇による体積膨張と、それに伴う試料濃度の低下が主な原因であると考えられた。

(2) L-システインのpH測定試験

33施設のうち「不満足」が4施設、「疑わしい」が2施設であった。不満足と判定された4施設では、全体の値と比較して、pH測定値が①高値（1施設）あるいは②低値（3施設）であった。また、疑わしいと判定された2施設では、③やや低値（2施設）であった（図4～6）。

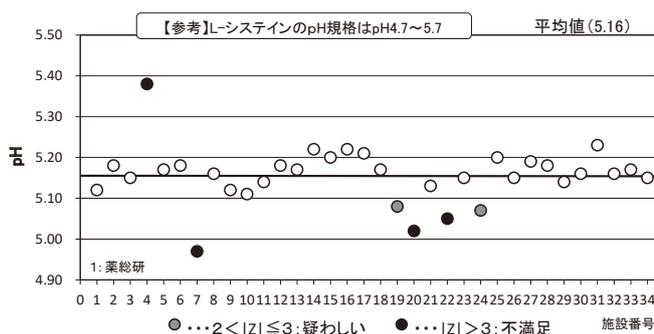


図4 L-システインのpH測定試験の報告値

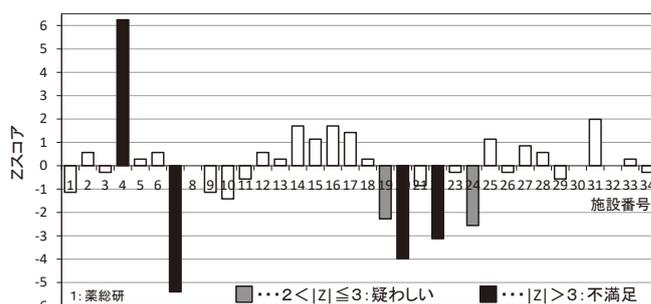


図5 L-システインのpH測定試験のZスコア

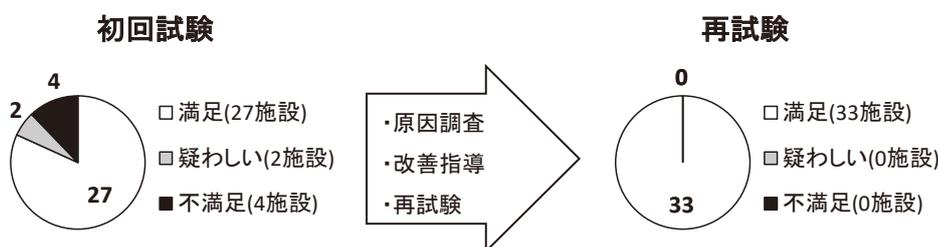


図6 L-システインのpH測定試験の評価結果

原因調査の結果、①の施設では校正に使用したpH標準液に何らかの問題があった可能性が考えられた。②の3施設では電極の応答性に何らかの問題があった可能性が考えられた。③の2施設では、電極内部液の劣化あるいは基本操作が主な原因であると考えられた。

(3) クエン酸水和物の水分測定試験（容量滴定法）

第18改正日本薬局方の水分測定において、「測定の適合性」に関する検証を実施することが新たに追加された（令和3年6月告示）。そこで、当該試験においても測定の適合性に関する検証を取り入れた。その結果、32施設のうち1施設が測定の適合性の検証をクリアできなかった（当該施設は初回試験結果なし）。また、32施設のうち棄却検定により外れ値と判定された施設が1施設認められた。この1施設を統計処理から除外し統計解析を行ったところ、残り30施設はすべて「満足」と判定された（図7及び8）。

外れ値と判定された1施設について原因調査を実施したところ、測定条件の設定に誤りがあったことが判明した。この点を踏まえ、当該施設に再試験を実施していただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた（図8）。測定の適合性の検証をクリアできなかった施設については、試験者に当センターまでお越しいただき、試験操作を一つ一つ確認させてもらい、改善点などを伝えた。自社に戻り改善点を踏まえて再試験を実施していただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた（図8）。

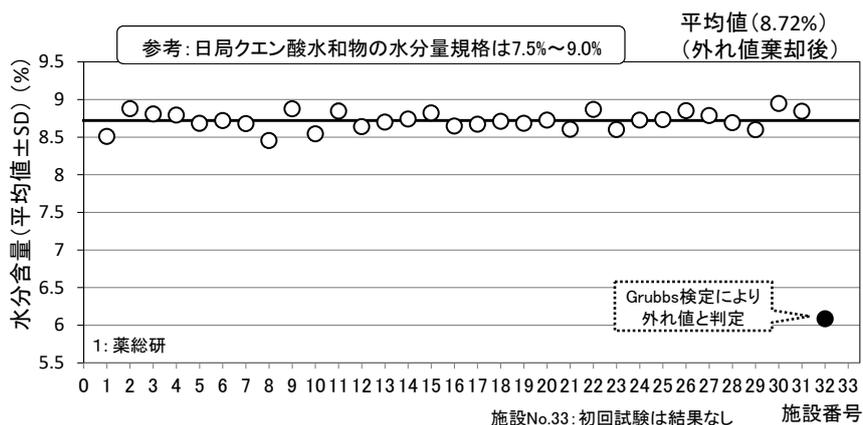


図7 クエン酸水和物の水分測定試験（容量滴定法）の報告値



図8 クエン酸水和物の水分測定試験（容量滴定法）の評価結果

(4) チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）

水分測定（容量滴定法）と同様に，水分測定（電量滴定法）においても「測定の適合性」に関する検証を実施することが新たに追加された。そこで，当該試験においても測定の適合性に関する検証を取り入れた。その結果，参加施設（18施設）のすべてが測定の適合性の検証をクリアした。水分含量について統計解析を実施したところ，18施設のうち2施設が「不満足」と判定された。「疑わしい」と判定された施設は認められなかった。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低値であった（図9～11）。

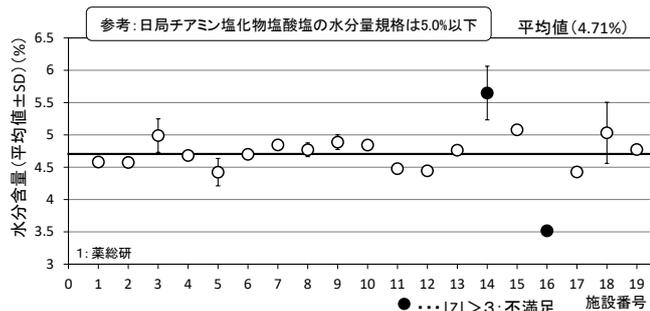


図9 チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）の報告値

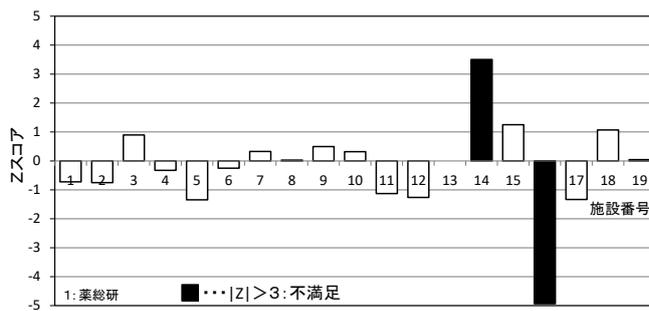


図10 チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）のZスコア

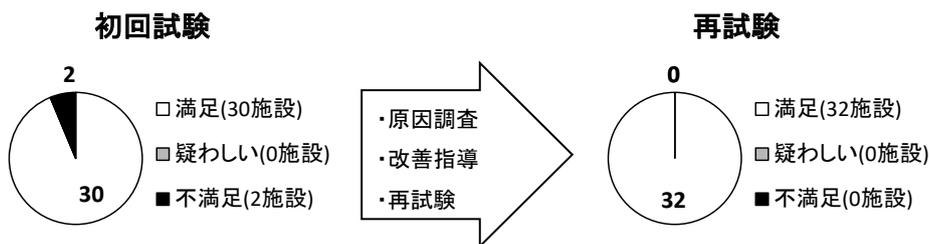


図11 チアミン塩化物塩酸塩の水分測定試験（電量滴定法）の評価結果

原因調査の結果、①の施設では水分測定が正しく行われていなかった可能性が考えられた。とくに電解セル内の陽極液量が少なく電極が十分に浸かっていなかった可能性が考えられた。また、セプタムの劣化も原因の一つであると考えられた。②の施設においては、報告を受けた時点で考えられる原因はいずれも当てはまらなかった。そこで、改めて基本操作に留意していただき、再試験を実施していただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた。なお、後日、水分計メーカーに原因について問い合わせたところ、バックグラウンド補正等に何らかの問題があった可能性があるとして指摘された。当該可能性については、結果報告会において参加者と情報共有した。

(5) カルバマゼピンの定量試験 (UV法)

36施設のうち「不満足」が2施設、「疑わしい」が3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低値 (1施設)、②高値 (1施設)、であった。また疑わしいと判定された3施設では、全体の値と比較して、含量値が③やや低値 (1施設)、④やや高値 (2施設)、であった (図12~14)。

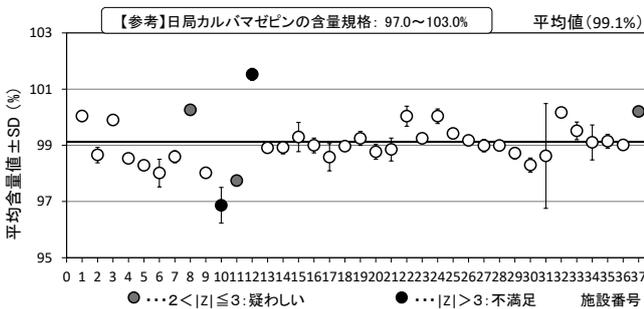


図12 カルバマゼピンの定量試験 (UV法) の報告値

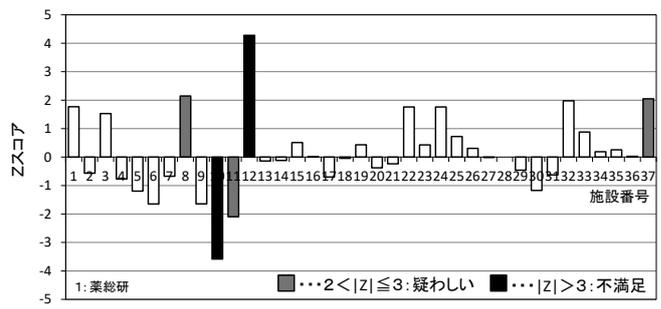


図13 カルバマゼピンの定量試験 (UV法) のZスコア



図14 カルバマゼピンの定量試験 (UV法) の評価結果

原因調査の結果、①の施設ではセルの汚れが主な原因であった可能性が考えられた。②の施設ではブランク補正の仕方に問題があったことが判明した。③の施設では、試料溶液の液温上昇により体積が膨張し、その結果、試料濃度が低下したことが、主な原因であると考えられた。④の2施設は試料調製過程において何らかの問題があった可能性が考えられた。とくに試料の温度変化に伴う体積変化により、試料濃度が変化したことが主な原因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「不満足」と判定されなかった施設の割合は92% (のべ144施設中133施設) であり、前年度の96% (のべ118施設中113施設) よりも低い値となった。この理由は、他の試験項目に比較して、pH測定試験及び水分測定試験 (電量滴定法) において不満足と判定された割合がやや高かったことによる。

pH測定試験において測定値に与える主な要因としては、校正時に使用したpH標準液の劣化、pH値が十分に安定する前に値を読み取った可能性 (特に自動判定の場合)、電極内部液の劣化や電極の汚れなどの電極の問題が考えられる。校正に使用するpH標準液や内部液、電極は定期的に交換しているものと思われるが、使用状況に

よっては交換期限に達する前に電極感度が低下する場合もあり得る。pH値の安定化までに要する時間変化に留意されるとともに、装置を2台以上所有している場合には、装置間での測定値の比較を定期的を実施されることが望ましいと考える。水分測定試験（電量滴定法）については、不満足と判定された1施設においては測定条件の設定ミスに気付くことができたことから原因を特定できたが、別の施設では原因の推定が困難であった。装置メーカーからのコメントも踏まえ、この点については今後の検討課題としたい。

本事業後の参加者へのアンケートでは、再試験を実施された参加施設の是正点とその考え方が大変参考になったとのコメントが多数あった。普段の業務では気付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。また、是正箇所の詳細な報告、予備検討の実施、試験実施における懸念点についての問い合わせ等、具体的な情報を多数お寄せいただいた。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)
- 9) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和2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, 48, 65-70 (2021)