

# 「令和4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 2022

小笠原 勝, 米田 哲也, 高山 信幸

Masaru OGASAWARA, Tetsuya YONEDA, Nobuyuki TAKAYAMA

2021年, 本県医薬品メーカーによるGMP違反が相次いで発覚し, 以降, 本県医薬品産業への信頼が大きく揺らいでいる。同年の本県医薬品生産金額は全国5位に後退し, 前年比6.1%減の6,204億円となった。信頼回復が急務であり, 今後県内薬業界をあげて今まで以上に品質管理体制を強化する必要がある。

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(1-10)。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改善支援を行う。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4年度は, 要望の多い試験項目を中心に, 定量(HPLC法), 純度(HPLC法), 確認(赤外吸収スペクトル測定法, KBr錠剤法), 定量(電位差滴定法), 定量(UV法)について実施し, 結果解析, 原因調査, 及び改善支援を行ったので, 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, フェルビナクの定量(HPLC法), ピオグリタゾンの定量(HPLC法), シプロフロキサシンの純度(HPLC法), アセトアミノフェンの確認(IR法, KBr錠剤法), ウルソデオキシコール酸の定量(電位差滴定法), 没食子酸プロピルの定量(UV法)とした(表1)。なお, 純度(HPLC法), 確認(IR法, KBr錠剤法), 定量(電位差滴定法), 定量(UV法)については, 市販試薬を対象品目として用いた。また, 確認(IR法, KBr錠剤法), 定量(電位差滴定法), 定量(UV法)については, 参加施設に対象品目名を知らせなかった。定量(UV法)は医薬品添加物規格に準じ, それ以外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) 1	試料A 日局フェルビナクテープ (フェルビナクテープ35 mg)	高速液体クロマトグラフ、 還流冷却器、乾燥機	15
	定量(HPLC) 2	試料B 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠 (アクトス錠15)	高速液体クロマトグラフ (カラムオープンは25℃設定が 可能であること)	21
原薬 試験	純度(HPLC)	試料C (シプロフロキサシン)	高速液体クロマトグラフ、 pH計	27
	確認 (赤外吸収スペクトル 測定法の臭化カリウム 錠剤法)	試料D (アセトアミノフェン)	フーリエ変換赤外分光光度計、 錠剤成型器	38
	定量 (電位差滴定法)	試料E (ウルソデオキシコール酸)	電位差滴定装置、乾燥機	25
	定量 (UV)	試料F (没食子酸プロピル)	分光光度計、乾燥機	38

(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。配布時期は昨年度同様に例年よりも1か月程度早くし（令和4年10月12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4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、改善支援、及び再試験依頼等を実施した。結果報告会は令和5年3月22日に実施し、併せて外部講師による講習会（日本分光(株)及びジャスコエンジニアリング(株)、「KBr錠剤法の錠剤作成のコツと良質なデータの見極め方」）を実施した。

(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、定量（電位差滴定法）試験は「平均値±1.0%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）及び改善支援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) H局フェルビナクテープ（フェルビナクテープ35 mg）の定量試験（HPLC法）

15施設のうち「疑わしい」が2施設であった。不満足と判定された施設はなかった。疑わしいと判定された2施設は、全体の値に比較していずれもやや低値であった（図1～3）。また、各施設でのn=3のバラつきは比較的小さかったが、施設間での値にややバラつきが認められた。

「疑わしい」と判定された1施設について原因調査を実施した結果、標準溶液中の内標のピーク面積値と試料溶液中の内標のピーク面積値はほぼ同等だが、標準溶液中のフェルビナクのピーク面積値に比べて、試料溶液中のフェルビナクのピーク面積値がやや小さかった。このことから、定量用フェルビナクの乾燥操作や秤取

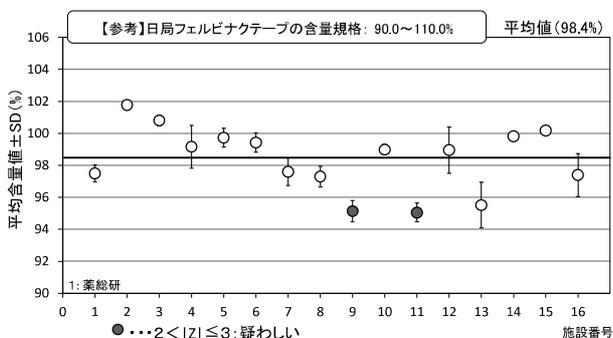


図1 日局フェルビナクテープの定量試験（HPLC法）の報告値

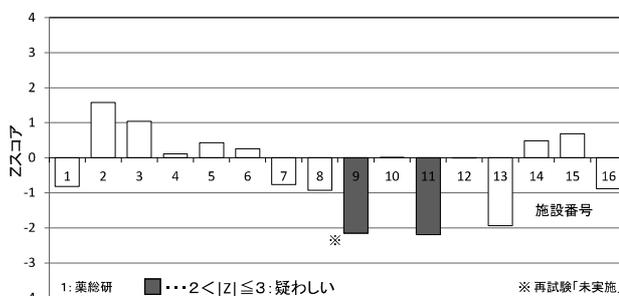


図2 日局フェルビナクテープの定量試験（HPLC法）のZスコア

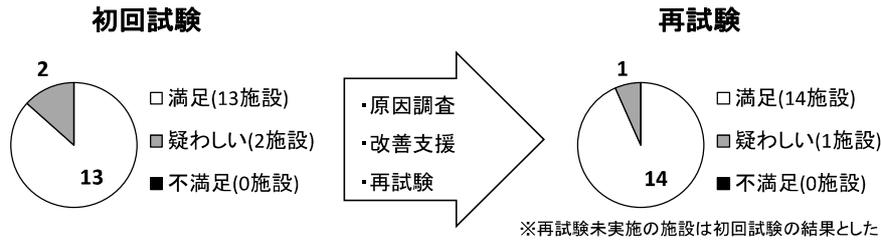


図3 日局フェルピナクテープの定量試験（HPLC法）の評価結果

または試料からのフェルピナクの抽出に何らかの問題があると考えられた。これらを踏まえて再試験を実施していただいたところ、定量用フェルピナクの秤取には問題がないことが確認された。そこで、試料からの抽出条件（時間、温度）に留意して試料調製を実施されたところ、満足と判定される結果が得られた。なお、他の1施設は再試験未実施であった。

(2) 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠（アクトス錠15）の定量試験（HPLC法）

21施設のうち「疑わしい」が1施設であった。不満足と判定された施設はなかった。疑わしいと判定された1施設は、全体の値に比較してやや高値であった。また、n=3のバラつきが大きかった（図4～6）。

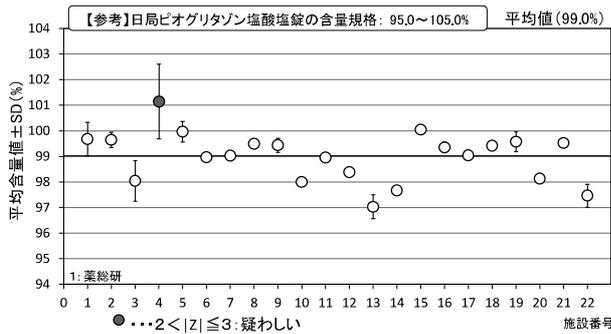


図4 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験（HPLC法）の報告値

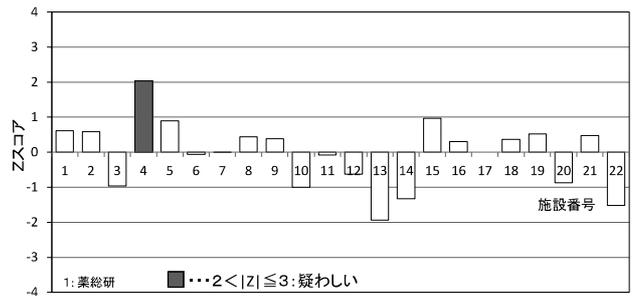


図5 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験（HPLC法）のZスコア



図6 日局ピオグリタゾン塩酸塩錠の定量試験（HPLC法）の評価結果

原因調査の結果、「疑わしい」と判定された1施設では、報告された計算結果の一部に誤りが認められた。報告された測定結果（生データのピーク面積値）をもとに当センターにて再計算を実施したところ、n=3のバラつきが大きく、含量値の平均値が参加施設全体に比較してやや高値となった。試料溶液の調製時において、試料の秤取、ホールピペット操作、メスアップ等、基本操作に問題があった可能性が考えられた。これら予想される主な原因を踏まえ、該当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。

### (3) シプロフロキサシンの純度試験（HPLC法）

毎年度参加者を対象に実施しているアンケート調査において、純度試験（HPLC法）に対する実施希望が高かったことから、今年度、本事業において初めて当該試験を取り上げた。試料の選定に際しては、日局収載品であること、標準的な分析条件の範囲で分析可能であること、試料のクロマトグラムや不純物情報などが開示されていることを基準とした。参加した27施設のうち、1施設が棄却検定により外れ値と判定された。この1施設を除外した後、改めて統計解析を実施したところ、3施設が「疑わしい」と判定された。

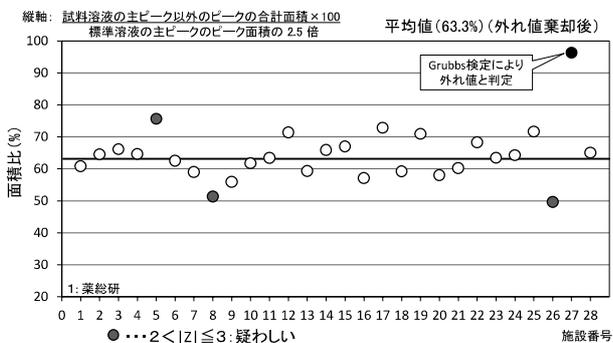


図7 シプロフロキサシンの純度試験（HPLC法）の報告値

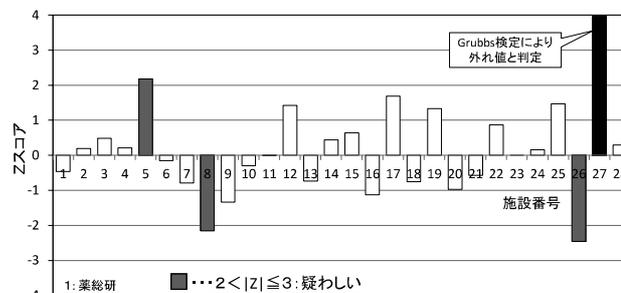


図8 シプロフロキサシンの純度試験（HPLC法）のZスコア

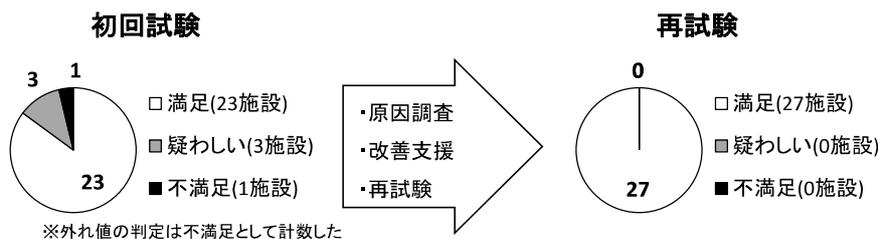


図9 シプロフロキサシンの純度試験（HPLC法）の評価結果

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、クロマトグラムの形状に問題があることが判明した。具体的には、クロマトグラムが主成分に合わせて取得されたため、微量しか存在しない不純物ピークの判別が困難であった（クロマトグラムはデジタルデータではなく印字出力方式であったため、再解析ができなかった）。この点を踏まえ、不純物ピークを明確に検出できるクロマトグラム取得条件にて再試験を実施していただいたところ、当センターにて取得したクロマトグラムと類似したクロマトグラムが得られ、さらに不純物ピークの評価指標も「満足」と判定される結果となった。

「疑わしい」と判定された3施設では、不純物ピークの面積値が全体よりもやや高値（1施設）、やや低値（2施設）であった。原因調査の結果、やや高値の施設では標準溶液の調製時に問題があった可能性が判明した。具体的には、透明メスフラスコをアルミホイルで覆ったものを用いて操作したため、遮光が不十分であった可能性や操作性が悪かった可能性が考えられた。一方で、試料溶液のクロマトグラムは当センターで取得したものと類似しており、分析条件や解析条件には問題がないと考えられた。このことから再試験は無しとした。やや低値となった2施設のうちの1施設では、試料溶液中に検出された不純物ピークの数明らかに少なかった（当該施設：5、参加施設全体の中央値：15）。このことから、ピーク検出条件が全体と異なっていたことが主な原因と考えられた。この点を踏まえ再解析を実施していただいたところ、不純物ピーク数は12に増加し、評価指標は「満足」と判定された。やや低値となった別の1施設では、クロマトグラムの先端に検出された大きなピークを溶媒ピークとみなし、不純物解析から除いていたことが主な原因と考えられた。当該ケースでは溶媒ピークが不純物ピークを巻き込んだことにより、溶媒ピーク単独よりも大きなピークとなって検出されおり、このようなケースでは当該ピークを解析に含めるべきであった。先端ピークの取扱いに一考の余地

はあったが、クロマトグラムには大きな問題はなかったことから再試験は無しとした。

今回、参加施設から報告されたクロマトグラムを詳細に確認したところ、不純物ピークの切り方が大きく2通り（①不純物ピークをショルダーピークとみなし強制テーリング処理をしたケース、②垂直分割により処理をしたケース）に分かれた。大部分の施設は①のケースであり、一部が②の対応であった。そこで、②の対応を行った参加施設の一つからコメントを提供していただいた。コメントの概要は、今回は不純物試験であることから、不純物を最大値で見積もるためとの回答であった。また試験の目的に応じてピークの切り方を手順で定め、試験者によるバラつきを軽減しているとのことであった。当該コメントは参加者全体にとって有益であると判断し、結果報告会にて参加施設間で共有した。

#### (4) アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）

毎年度参加者を対象に実施しているアンケート調査において、確認試験（IR法）に対する実施希望が高かったことから、今年度、10年ぶりに当該試験を取り上げた。試料の選定に際しては、日局収載品であること、標準的な物質であることとした。38施設のうち、「疑わしい」が1施設であった。不満足と判定された施設はなかった。

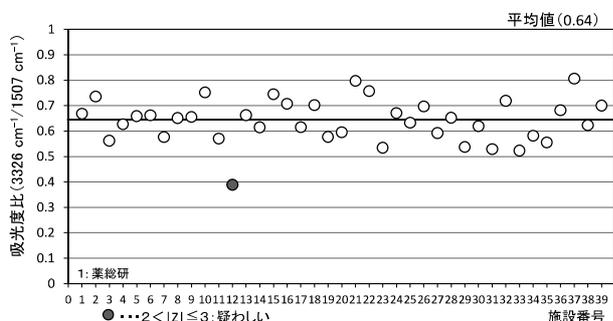


図10 アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）の報告値

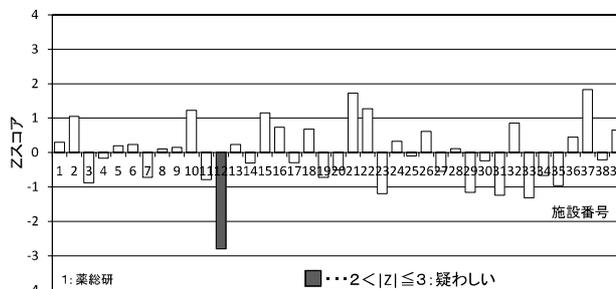


図11 アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）のZスコア



図12 アセトアミノフェンの確認試験（IR法、KBr錠剤法）の評価結果

原因調査の結果、「疑わしい」と判定された施設では、報告された吸光度の値が参加施設全体の中で最も低値であった。このことから、調製したKBr錠剤中の試料濃度が極端に低かったことが主な原因であると考えられた。ところが、再試験にあたり当該施設において試料の増量等、様々な検討がなされたが、吸光度値の改善がほとんど認められなかった。そこで、他に問題がないか検討していただいた結果、測定に用いるホルダが誤っていたことが判明した。正規の錠剤ホルダを使用したところ良好な吸光度値が得られ、評価指標は「満足」と判定される結果となった。

今回の試験ではIRスペクトルも参加施設から提出していただいた。スペクトルの形状について詳細に確認したところ、日本薬局方に示されているアセトアミノフェンのIRスペクトル形状とはやや異なるケースも散見された。具体的には、主な吸収帯の透過率が100%を超えるケースや5%を下回るケース、またスペクトル形状が左上がりや左下がりなど、大きく傾いているケースも認められた。これらについては各々別々の原因に起因する現象であり、日本薬局方に示されているアセトアミノフェンのIRスペクトル形状に類似したスペク

トルを得るには個々に改善が必要であると考えられた。この点については結果報告会での装置メーカーによるセミナーにて原因と対策に関して解説を加えていただき、参加施設間で情報共有した。今後も当該試験については繰り返し実施し、IRスペクトル形状の改善が認められるよう支援して行きたい。

(5) ウルソデオキシコール酸の定量試験（電位差滴定法）  
25施設のすべてにおいて「満足」と判定される結果となった。

(6) 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）  
38施設のうち、「不満足」が2施設であった。「疑わしい」と判定された施設はなかった。不満足と判定された2施設では、全体の値と比較していずれも含量値が高値であった。

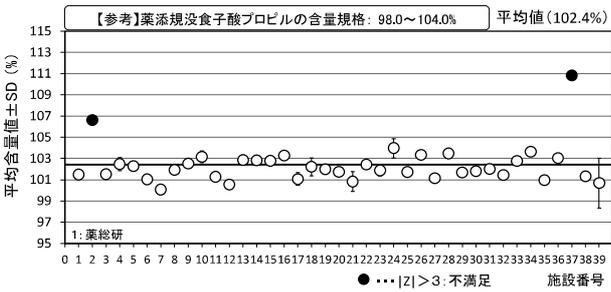


図13 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）の報告値

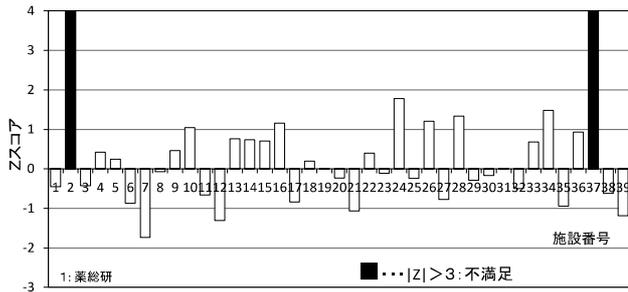


図14 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）のZスコア

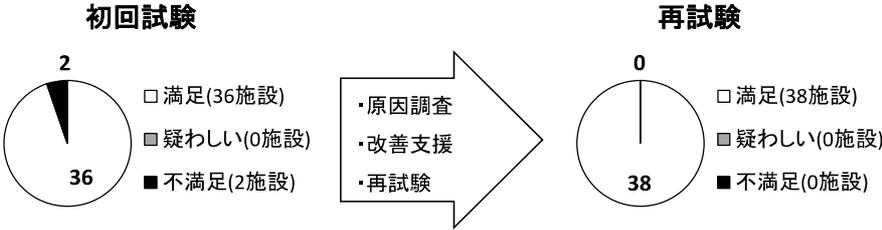


図15 没食子酸プロピルの定量試験（UV法）の評価結果

原因調査の結果、2施設のうちの1施設では、セルの汚れが主な原因であると考えられた。もう一方の施設では、石英セルの欠け及び試料秤量時の静電気による秤量誤差が主な原因であると考えられた。これら予想される主な原因を踏まえ、該当施設にて再試験を実施されたところ、いずれの施設においても「満足」と判定される結果が得られた。

3. まとめ

今年度6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98%（のべ164施設中161施設）であり、前年度の92%（のべ144施設中133施設）よりも高い値となった。前年度とは試験項目が異なるものの、本事業の継続が一助になっていれば幸いである。今回、参加者の要望を踏まえ、純度試験（HPLC法）及び確認試験（IR法）を実施した。純度試験（HPLC法）では概ね良好な結果が得られた一方で、不純物ピークの捉え方や切り方が参加施設間で異なるケースが認められた。この点に関して、参加施設から純度試験の趣旨を踏まえ不純物を最大値で見積もることとしているとの考え方をいただいた。大変貴重なコメントであったと考える。確認試験（IR法）では、評価指標としたピークの吸光度比は多くの参加施設で類似した値であったが、報告いただいたIRスペクトルは日本薬局方に示されている標準波形とやや異なるケースが散見された。この点に関して、装置メーカーに原因と対策の解説を加えていただいたことは有用であった。

本事業ではこのようなミス事例や考え方などを参加者間で共有することが個々のレベルアップに繋がると考え取り組んでいる。実際、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見受けられた。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。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、参考資料やコメントの提供など、参加企業全体の技術力のレベルアップに資する情報提供に積極的にご協力いただいた。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。

## 謝 辞

確認試験（IR法、KBr錠剤法）の企画及び評価方法の設定において、日本分光株式会社様及びジャスコエンジニアリング株式会社様にご協力をいただきました。御礼申し上げます。

## 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)
- 10) 小笠原勝, 米田哲也, 竹林憲司, 「令和3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, 49, 51-56 (2022)