

「令和5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 2023

小笠原 勝, 米田 哲也, 高山 信幸, 柚木 芳

Masaru OGASAWARA, Tetsuya YONEDA, Nobuyuki TAKAYAMA, Kaori YUNOKI

2021年に県内医薬品メーカーによるGMP違反が相次いで発覚して以降、本県医薬品産業への信頼が大きく損なわれている。本県における2022年の医薬品生産金額は前年に引き続き全国5位ではあったが、前年比2.0%減の6,078億円となり、3年連続の減少となった。信頼回復のためには、県内薬業界をあげて今まで以上に品質管理技術力の強化を進める必要がある。

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)・11)}。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5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）、確認（赤外吸収スペクトル測定法、KBr錠剤法）、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、ナフトピジルの定量（HPLC法）、L-アラニンのpH測定、グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定（容量滴定法）、葉酸の水分測定（電量滴定法）、L-トリプトファンの確認（IR法、KBr錠剤法）、アセタゾラミドの定量（UV法）とした（表1）。いずれも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 日局ナフトピジル錠 (フリバスOD錠60 mg)	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)	30
原薬 試験	pH測定	試料B (L-アラニン)	pH計	37
	水分測定 (容量滴定法)	試料C (グアヤコールスルホン酸カリウム)	カールフィッシャー水分計 (容量滴定法、直接滴定)	29
	水分測定 (電量滴定法)	試料D (葉酸)	カールフィッシャー水分計 (電量滴定法)	15
	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E (L-トリプトファン)	フーリエ変換赤外分光光度 計、錠剤成型器	30
	定量 (UV)	試料F (アセタゾラミド)	分光光度計	39

(2) スケジュール

令和5年5月から新型コロナウイルス感染症が5類感染症に変更されたが、参加者の負担減の観点から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5年10月16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5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6年3月15日に実施し、併せて外部講師による講習会（株堀場アドバンステクノ、「pH測定的基础」）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。

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

$|Z| \leq 2$ 満足
 $2 < |Z| \leq 3$ 疑わしい
 $|Z| > 3$ 不満足

※Xi：各参加施設の報告値

(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) 日局ナフトピジル錠の定量試験（HPLC）

今回、初めて口腔内速崩壊錠を取り上げた。試験結果は、参加30施設のうち、「疑わしい」と判定された施設が4施設認められた。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（以下、①及び②）は、全体の値と比較して含量値がやや低値であった。また、「疑わしい」と判定された別の2施設（以下、③及び④）は、全体の値と比較してやや高値であった（図1～3）。試料がやや溶けにくかったためか、n=3のバラつき（標準偏差）が大きい施設が認められた。

①の施設では、試料20錠の質量を精密に量る操作で、試料一個一個を精密に量り20個の合計で求めていたため、20錠をまとめて秤量した場合との秤量誤差が影響した可能性が考えられた。再試験では、この点及びメスアップなどの基本操作に留意して実施していただいた。②の施設では、試料溶液調製時のロスが原因である可能性が考えられた。具体的には、試料調製時、メスアップ前に転倒混和したことにより、試料溶液が蓋に付着

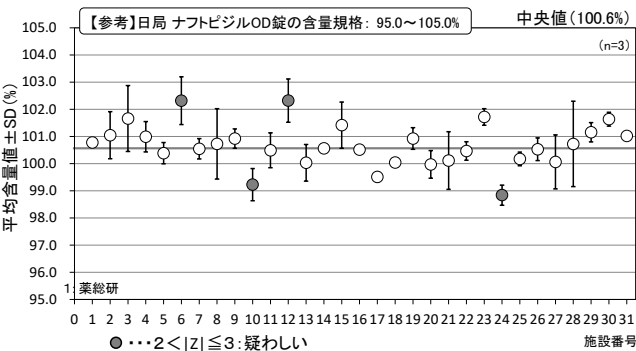


図1 日局ナフトピジルOD錠の定量試験（HPLC法）の報告値

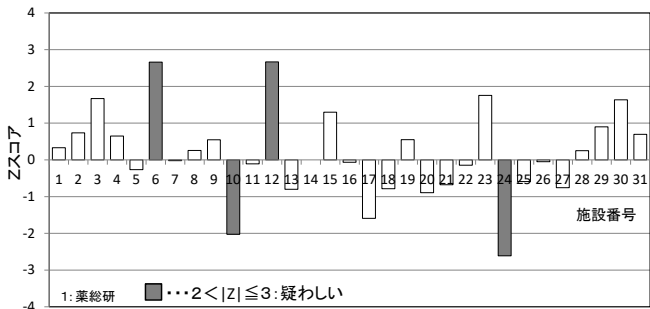


図2 日局ナフトピジルOD錠の定量試験（HPLC法）のZスコア



図3 日局ナフトピジルOD錠の定量試験（HPLC法）の評価結果

し、メスアップの際にロスした可能性が高いと考えられた。再試験では、この点を是正（左右振り混ぜに変更）して実施していただいた。③の施設では、標準溶液の調製及び試料の均一化操作に問題があった可能性が考えられた。再試験では、定量用標準品の溶解操作及び乳鉢を用いた試料の粉碎均一化操作に留意して実施していただいた。④の施設では、秤量操作に問題があった可能性が考えられた。再試験では、試料及び標準品の秤量操作を慎重に実施していただいた。上記の点に各々留意して再試験を実施していただいた結果、いずれも「満足」と判定される結果が得られた。

(2) L-アラニンのpH測定試験

参加37施設のうち、2施設（以下、①及び②）が棄却検定により外れ値（pH値が低値）と判定された。この2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（以下、③、④及び⑤）が「不満足」と判定された。疑わしいと判定された施設はなかった（図4～6）。

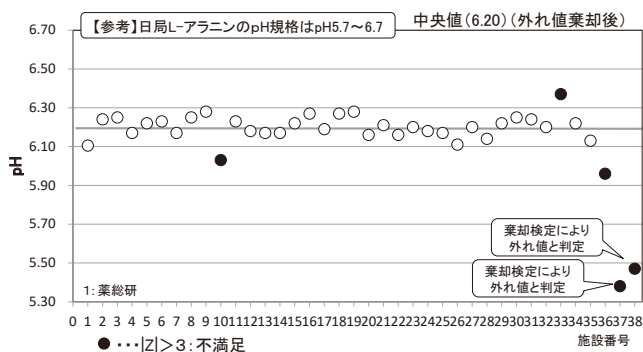


図4 L-アラニンのpH測定試験の報告値

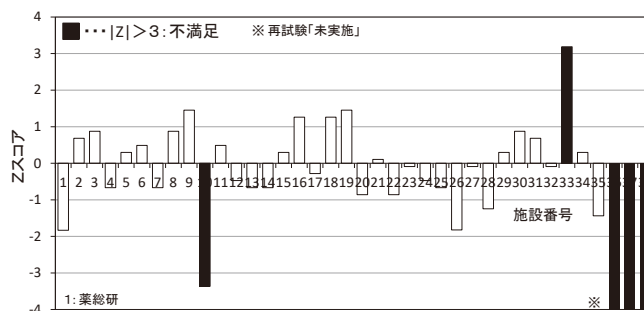


図5 L-アラニンのpH測定試験のZスコア



図6 L-アラニンのpH測定試験の評価結果

①の施設について原因調査を実施したところ、電極が試料溶液に十分に浸っていなかったことに因ると推定された。しかし、この点を踏まえて再試験を実施していただいたが、「疑わしい」との判定になった。そこで更に電極洗浄及び内部液交換を行い、再々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。原因は電極の汚れ、あるいは内部液の劣化と考えられた。②の施設については、試料溶液の攪拌有無の検討から電極の劣化の可能性が考えられた。具体的には、再試験時、試料溶液を攪拌するとpH値が低下していき安定化までに時間を要したが、攪拌しない状態ではすぐに安定した。このことから電極に軽度の劣化が生じていると推定した。再試験では「満足」と判定される結果が得られた。③の施設については、原因調査において内部液投入口の詰まりが認められたことから、このことが原因であると考えられた。再試験に際しては、電極洗浄及び内部液交換を予め実施いただいた。また、④の施設については、電極の汚れ及び校正後から試料測定までの時間が長すぎたことが原因と考えられた。上記の点を踏まえて再試験を実施していただいたところ、いずれも「満足」と判定される結果が得られた。なお、⑤の施設は、業務多忙のため再試験を実施できなかった。

今回、③の施設から、試料のpH値が攪拌操作により影響を受けたことについて問い合わせがあった。当該施設からは別途実施した測定データも提供されたことから、結果報告会の前にpH測定セミナーの講師から問い合わせ内容について予めコメントをいただいた。その結果、当該ケースでは電極の劣化が疑われることが判明した。この劣化状態は、標準液のような緩衝液では検出されないが、緩衝作用のない試料溶液では検出される程度の比較的軽度の劣化とのことであった。同様の事例は他の参加施設においても発生し得ると判断し、当該提供データ及びセミナー講師のコメントに加えて、当センターでの検証結果等を結果報告会にて参加施設間で情報共有した。

(3) グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）

令和3年6月告示の第18改正日本薬局方の水分測定において、「測定の適合性」に関する検証が追加され、さらに18ヵ月の猶予期間が終了したことから、各施設での対応状況の確認も踏まえ試験を実施した。参加29施設のうち1施設から測定の適合性の検証に関する問い合わせがあったが、他の施設からは問い合わせはなかった（当該施設は、その後、適合性の検証を問題なくクリアした）。参加施設から報告された検証結果にも問題は認められなかったことから、当該検証項目には十分に対応できていると考えられた。

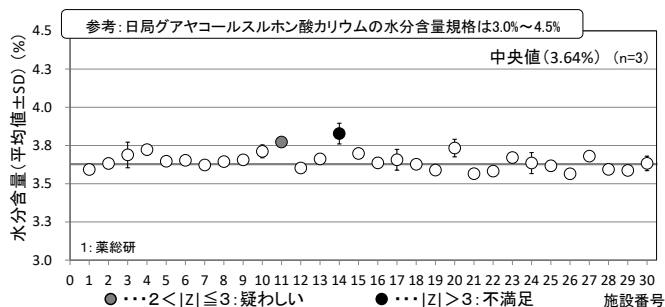


図7 グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）の報告値

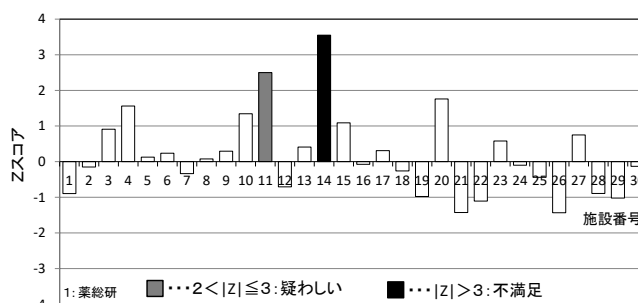


図8 グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）のZスコア

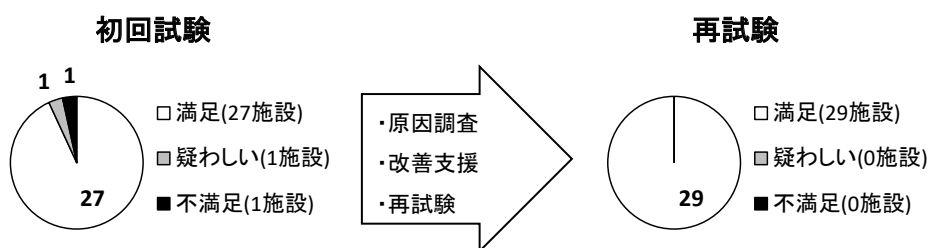


図9 グアヤコールスルホン酸カリウムの水分測定試験（容量滴定法）の評価結果

試料の水分測定試験の結果については、「疑わしい」と「不満足」が各1施設認められた（図7～9）。これら施設は、全体の値と比較していずれも水分含量値が高値であった。疑わしいと判定された施設については、再試験時、予めフラスコを洗浄するとともに試験室の湿度に留意して実施いただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた。このことから、原因はフラスコの汚れ及び試験室の湿気と考えられた。不満足と判定された施設については、原因調査の結果、装置の不具合の可能性（ブランク値が不安定）が認められた。再試験において満足と判定される結果が得られたが、今後装置の点検を実施していただくようお願いした。

(4) 葉酸の水分測定試験（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」に関する検証が追加されたことから、対応状況の把握も踏まえ同様に試験を実施した。その結果、参加した15施設から適合性の検証に関する問い合わせはなく、報告されたデータについても問題は認められなかった。このことから、当該検証項目には既に対応済みと考えられた。

試料の水分測定試験の結果については、1施設（以下、①）が棄却検定により外れ値（水分含量が高値）と判定された。この施設を除外した後、改めて統計解析を実施したところ、1施設（以下、②）が「不満足」、1施設が「疑わしい」（以下、③）と判定された。②の施設では全体の値と比較して水分含量値が高値であり、③の施設では低値であった（図10～12）。①の施設では、再試験時、装置内部を十分に洗浄するとともに未開封の試薬を用いて実施いただいたところ、「満足」と判定される結果が得られた。このことから、装置の汚れあるいは試薬の劣化が原因であると考えられた。②及び③の施設では業務多忙のため再試験を実施できなかったが、以下のとおり原因について考察いただいた。②の施設では、基本操作に問題はなかったが、試料が吸湿したために水分含量が高値となった。③の施設では、試料の溶け残りがあったために水分含量が低値となった。これら考えられる原因及び改善点を結果報告会にて参加施設間で情報共有した。

(5) L-トリプトファンの確認試験（IR, KBr錠剤法）

試料のIRスペクトルのうち特徴的な2カ所の強度比を評価指標値として、報告されたデータを統計処理した。その結果、参加30施設のうち、「疑わしい」と「不満足」が各々1施設認められた（図13～15）。不満足と判定された施設では、スペクトル形状が高波数側に向けて曲がっていたことから、試料及びKBrの粉碎が不

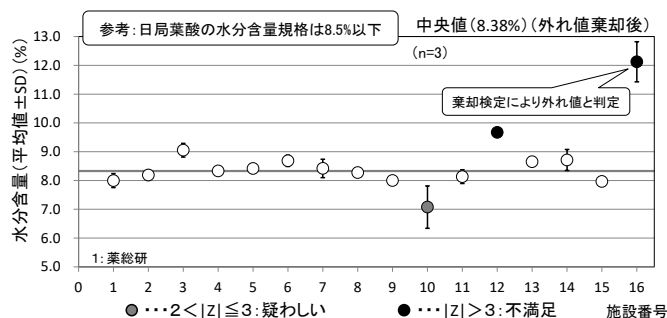


図10 葉酸の水分測定試験（電量滴定法）の報告値

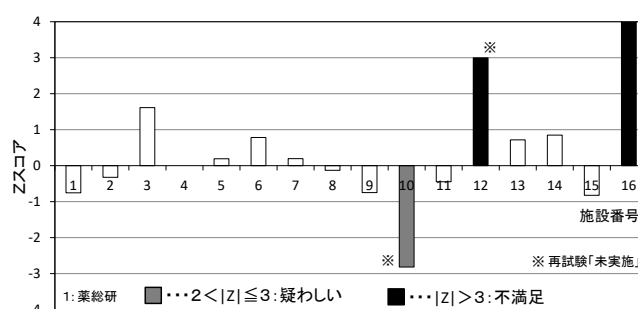


図11 葉酸の水分測定試験（電量滴定法）のZスコア

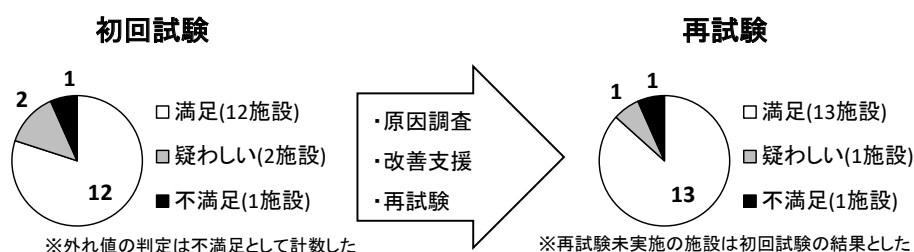


図12 葉酸の水分測定試験（電量滴定法）の評価結果

十分であると考えられた。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」と判定される結果が得られるとともに、スペクトル形状も改善した。疑わしいと判定された施設は、業務多忙により再試験を実施できなかったが、試料錠剤の作製過程で問題があった可能性について考察をいただいた。スペクトル形状の改善状況としては、透過率の規定上限を超えるケース（1件）、スペクトル形状が極端に曲がっているケース（2件）、全領域で透過率が低いケース（1件）であり、昨年度から改善していることを確認できた。また結果報告会では、バランスの良いスペクトルを得る上でのポイントとして、試料錠剤を作製する器具類にも留意が必要であることを当センターでの実施例も交えて示し参加施設間で情報共有した。

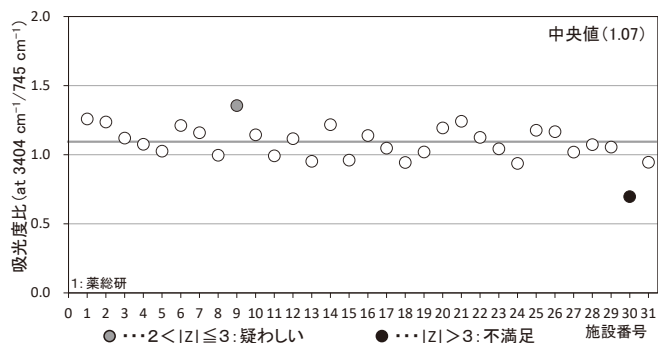


図13 L-トリプトファンの確認試験（IR, KBr 錠剤法）の報告値

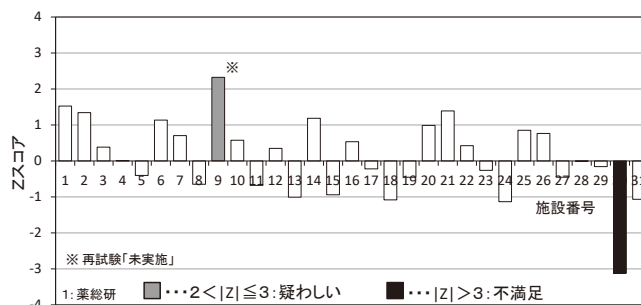


図14 L-トリプトファンの確認試験（IR, KBr 錠剤法）のZスコア



図15 L-トリプトファンの確認試験（IR, KBr 錠剤法）の評価結果

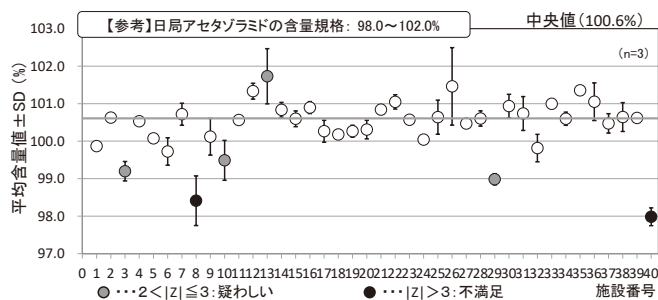


図16 アセタゾラミドの定量試験（UV法）の報告値

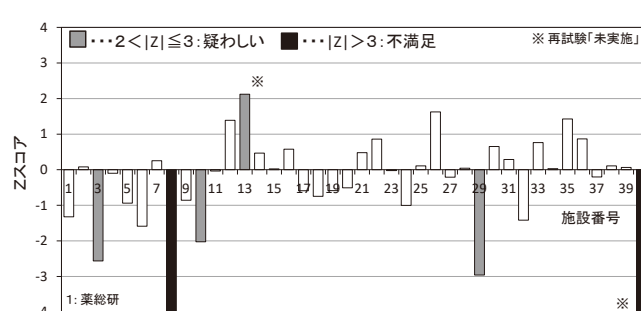


図17 アセタゾラミドの定量試験（UV法）のZスコア



図18 アセタゾラミドの定量試験（UV法）の評価結果

(6) アセタゾラミドの定量試験 (UV法)

参加39施設のうち、「疑わしい」が4施設 (以下, ①~④), 「不満足」が2施設 (以下, ⑤及び⑥) であった。疑わしいと判定された3施設 (①~③) 及び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いずれも低値であった。一方, ④の施設は, 含量値が高値であった (図16~18)。

原因調査の結果, ①の施設ではメスアップなど基本操作に問題があった可能性が考えられた。②の施設では, 試料の溶け残りがあった可能性, あるいはブランク測定と試料測定とで異なるセルを用いたことによるセル間誤差に起因している可能性が考えられた。③の施設では, 試料秤量時の静電気による秤量誤差の可能性が考えられた。上記の点を踏まえて再試験を実施していただいたところ, いずれも「満足」と判定される結果が得られた。一方, ⑥の施設では試料の秤量及び調製に留意して再試験を実施していただいたが, 「疑わしい」との判定になった。そこで再々試験を行うにあたり, 当該施設の担当者に試料調製操作や測定セルの汚れなどについて改めて原因調査を実施したが, 操作上の更なる是正点を見出せなかった。一方で再試験において疑わしいと判定されたものの, 全体の値からのズレは僅かであったことから, 当該担当者と相談の上, 再試験結果を最終結果とした。安易に試験を繰り返すのではなく, 是正点を明確にして行うことが重要であると判断し, 今回は上記の対応とした。当該参加施設には今後もUV定量試験に参加いただくことをお願いした。なお, ④及び⑤の施設については業務多忙により再試験は実施できなかったが, 以下のとおり考察いただいた。④の施設では, メスアップ時に加えた溶媒の温度差を原因とする体積誤差の可能性が考えられた。⑤の施設では, 試験担当者の経験が浅かったことから, 基本操作に問題があった可能性が考えられた。

今回の原因調査において, 全体の値から外れた原因として, ブランク測定と試料測定とで異なるセルを用いたことによるセル間誤差についての考察があった。セル間誤差をなくすためには, ブランクと試料は同一のセルで測定すべきであることから, 当該考察は参加施設に共通する留意点であると考えられた。当センターで検証実験を行い, その結果も踏まえて結果報告会にて情報共有した。

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94% (のべ180施設中170施設) であり, 前年度の98% (のべ164施設中161施設) よりもやや低値となった。原因は, pH測定試験において不満足と判定がやや多かったためと考える。不満足判定となった施設には原因を推定し報告いただいている。そこで, 報告された推定原因と再試験時の是正点が妥当であるのか, セミナー講師にコメントを求め, 一つ一つ考察した。セミナー講師からは, 推定原因の妥当性を支持するコメントがあった一方で, 原因とは考え難いとのコメントもあった。これらを結果報告会にて共有することで, 試験者に振り返りの機会を持っていただくとともに, 不満足判定となった原因と対処について参加施設全体で理解を深めることができた。また, 参加者からpH測定時の攪拌操作に関する疑問提示と資料データの提供があった。参加施設全体に共通する重要なポイントの例示であり, 測定値への攪拌操作の影響を考察する貴重な機会となった。

本事業ではこのようなミス事例や対処法の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。今年度は年明け1月1日に能登半島地震が発生した。本事業の継続が懸念されたが, 多くの施設が引き続き試験に取り組まれ, 試験操作の改善に向けて原因調査や再試験等にも積極的に参加いただいた。加えて, 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も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るとともに, 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るよう本事業に取り組んでいく。

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)
- 11) 小笠原勝, 米田哲也, 高山信幸, 「令和4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, 50, 51-57 (2023)