

## 三重県産かぜ薬(錠剤)の回顧的バリデーション

佐藤誠, 志村恭子, 林克弘, 小川正彦, 富森聡子

### Retrospective Validation of Medicine for a cold(Tablet)

Makoto SATO, Kyoko SHIMURA, Katsuhiko HAYASHI, Masahiko OGAWA  
and Satoko TOMIMORI

県下中小医薬品メーカーで製造されているかぜ薬(錠剤)の実生産規模での確認及び回顧的バリデーションについて以下のように実施した。製造工程における管理項目が管理条件下にあることを確認するとともに、重要工程における有効成分の含量均一性及び製品試験検査データを調査解析し、当該重要工程及び製造工程の管理状態を検証した。重要工程及び製品試験検査データを評価したところ、十分管理されていることが明らかとなった。

キーワード：かぜ薬, HPLC法, バリデーション

### はじめに

医薬品製造許可の要件として GMP バリデーションの実施が平成8年4月1日から義務付けられた。一方、本県においては、中小零細メーカーが多く、特に零細企業は GMP バリデーションの対応に苦慮している状況に鑑み、平成8年度からは、三重県薬事工業会、薬務食品課及び保健環境研究部等で構成する GMP 研究会を組織した。同研究会の医薬品部会においてはプロセスバリデーション等のモデル化の検討を行うこととし、県内医薬品メーカーにおけるバリデーションへの取組みを支援してきている<sup>1)2)3)</sup>。今回、かぜ薬(錠剤)の実生産規模での確認及び回顧的バリデーションのモデル化を行ったので、その概要を報告する。

### 実験方法

#### 1. かぜ薬(錠剤)の回顧的バリデーションの実施

県下零細医薬品企業で製造されているかぜ薬(錠剤){1日量:9錠(2250mg),主成分:アセトアミノフェン(AAF),エテンザミド(ETZ),カフェイン(CAFF),マレイン酸クロルフェニラミン(MCP),dl-塩酸メチルエフェドリン(MEF),クエン酸チペピジン(TPZ)}をモデルとし、その実生産規模での確認及び回顧的バリデーションについて以下のように実施した。

**概要**：製造工程における管理項目が管理条件下にあることを確認するとともに、品質に影響すると考えられる重要工程において中間製品をサンプリングし、有効成分の含量均一性及び製品試験検査データを調査解析した。

**重要工程**：重要工程として、図1に示す製造工程のうち、原料混合工程(重要工程)及び造粒後混合工程(重要工程)及び打錠工程(重要工程)を選定した。

**サンプリング法**：重要工程において、ボール混合機のランダム3点、重要工程及び製品試験においては、ランダム3点でサンプリングした。

**評価項目**：重要工程 含量均一性[AAF(最大分量),MCP(最小分量)],重要工程 含量均一性[AAF,MCP,TPZ],重要工程 含量均一性[AAF,MCP,TPZ],製品試験[AAF,MCP,TPZ,ETZ,CAFF,MEF],重量偏差,崩壊試験

**評価方法**：管理基準への適合状況,Xbar管理図等,工程能力指数による評価

#### 2. かぜ薬中有効成分の HPLC 法による定量法<sup>1)</sup>

AAF,CAFF,ETZ,MEF,MCP,TPZのメタノール溶液(各々840,120,600,300,47,360µg/mL)を移動相で10倍希釈したものを標準溶液とする。別に、均一にした試料1.5gを採り、90%メタノール100mLを加えて

[ 製造工程 ]

[ 製造設備, 管理項目, 管理条件 ]

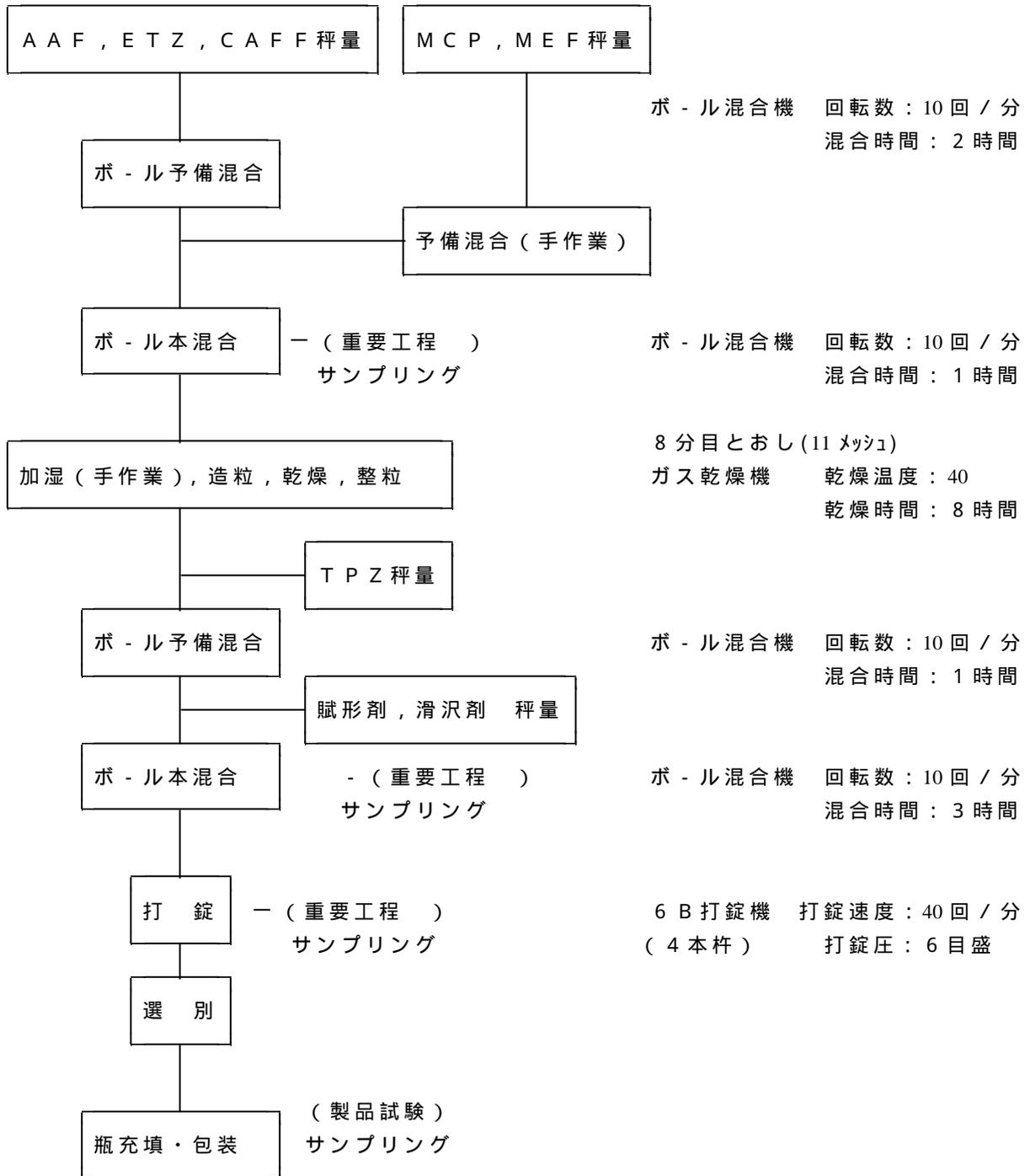


図1 かぜ薬(錠剤)の製造工程フロー

超音波抽出し、遠心分離後、一定量の上澄液を採り移動相で 10 倍希釈( MEF ,MCP ,TPZ 用 )及び 50 倍希釈( AAF ,CAFF ,ETZ )したものを試料溶液とする。標準溶液及び試料溶液を 0.45  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過したものに付き、以下の HPLC 条件で分析を行う。

装置：島津 LC-10A ,カラム：Cosmosil 5C18p( 4.6mm $\times$ 150 mm )( ナカライテスク社製 ) ,カラム温度：40 移動相：アセトニトリル / 5mM 1-オクタンスルホン酸ナトリウム及び 20mM リン酸 2 水素カリウム ( リン酸で pH2.1 に調整 ) ; AAF , CAFF , ETZ 用 ( 16 : 84 ) , MEF , MCP , TPZ 用 ( 26 : 74 ) , 検出器：UV 210nm , 流量：0.8mL / min. , 注入量：10  $\mu\text{L}$

## 実験結果及び考察

### 1 かぜ薬中有効成分の HPLC 法による定量法

本法で分析を行ったところ , 各々 , AAF 16 ~ 140 , CAFF 4 ~ 40 , MEF 10 ~ 100 , ETZ 10 ~ 100 , TPZ 12 ~ 120 , MCP 1.5 ~ 15 (  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ) の範囲で原点を通る良好な直線性 ( いずれも  $r=0.9995$  以上 ) を示した。添加回収実験 (  $n=6$  ) を行ったところ , 各々の回収率は AAF 98.6% , CAFF 98.9% , ETZ 98.3% , MEF 99.6% , TPZ 98.7% , MCP 100.0% であり , 変動係数はいずれも 1% 以下であった。標準溶液につき繰り返し注入し併行精度を求めたところ (  $n=6$  ) , いずれも CV 0.2% 以下であった。

当部では、従来、一般的な逆相の HPLC 用カラムを用い、AAF、CAFF、ETZ はリン酸 / アセトニトリル系の移動相で、MEF、TPZ、MCP は先の系に対イオンとしてラウリル硫酸ナトリウムを加えた系で分析を行ってきたが、メ - カ - の製造工程の変化あるいはロットの違いにより従来のカラムでは ETZ と TPZ が重なり定量が不可能であった。そこで、炭素含有率がやや少なく、異なった溶出パターンを示す Cosmosil 5C18P を用い、対イオンとしてオクタンスルホン酸ナトリウムを含有するリン酸緩衝液 / アセトニトリル系の移動相で検討したところ分離は良好であった。グラジエント条件を検討したところ妨害が多く、イソクラテック条件で、AAF、CAFF、ETZ 用及び MEF、MCP、TPZ 用と 2 種類の移動相を用いて分析を行うこととした。

### 2 . かぜ薬 ( 錠剤 ) の実生産規模での確認及び回顧的バリデ - ション実施結果

最大分量の AAF , 最小分量の MCP 及び変色しやすい TPZ を指標成分として選定し , 含量均一性試験を行った。

各重要工程の含量均一性試験及び製品試験の含量につ

き  $\bar{X}$  bar 管理図による工程能力等により評価したところ , いずれの重要工程においても , 含量 (  $\bar{X}$  bar ) が上部管理限界 (  $\bar{X}$  bar UCL ) 及び下部管理限界 (  $\bar{X}$  bar LCL ) を越えるものはなく , 移動範囲 ( R ) が上部管理限界 ( RUCL ) を上回るものもなく , 工程能力指数 (  $C_p$  ) は 1.33 以上と十分であった。これらの結果の一例として , 各重要工程での含量均一性試験結果を表 1 に , 製品試験における結果を表 2 に示す。

崩壊試験結果及び重量偏差試験結果はいずれも管理基準に適合した。重量偏差試験結果を  $\bar{X}$  bar 管理図及び工程能力指数により評価したところ , 重量 (  $\bar{X}$  bar ) が  $\bar{X}$  bar UCL 及び  $\bar{X}$  bar LCL を越えるものはなく ,  $C_p$  は 1.33 以上であった。以上のことから , いずれにおいても工程は十分管理されていると評価された。製造工程の安定性及び再現性を評価する手法として , 実生産規模での確認などの実験的手法 ( 実生産規模での確認 ) 及び数多くの過去のデータを解析した結果に基づく統計的手法 ( 回顧的バリデーション ) があり , 現在両面から評価されている。バリデーション基準の改正等に関する Q & A について ( 医薬監第 69 号 平成 12 年 8 月 14 日 ) によれば , 過去の製造実績が十分得られている品目について , 当該品目の製造記録により適切な工程管理パラメーターの実測値が管理範囲内にあること及び試験検査に関するデータを管理図法等の統計学的方法を用いて解析することにより , 工程の安定性・適切性が確認できるのであれば , 必ずしも実生産規模での確認を行う必要がないことが示されている。

今回、効率的かつ合理的にバリデーションを運用するため、回顧的バリデーションにより工程の安定性を評価した上で、実生産規模での確認に代えて回顧的バリデーションによる評価が可能であるかについて検討した。かぜ薬 ( 錠剤 ) の 10 ロットの製品試験データをもとに、各成分の定量試験、重量偏差、崩壊試験について回顧的バリデーションを行った。回顧的バリデーションの評価基準は 全てのデータが承認規格内であること、工程能力指数 (  $C_p$  値 ) 1.33 以上である ( 崩壊試験を除く ) こととした。その結果、定量試験、重量偏差試験及び崩壊試験はいずれの場合も管理基準に適合し、工程能力 (  $C_p$  値 ) は全ての項目で 1.33 以上と評価基準を満たした。また、実生産規模での確認により得られた各重要工程における含量均一性のデータについても評価したところ、含量が UCL 及び LCL を越えるものはなく、R が RUCL を上回るものはなく、工程能力指数は全て 1.33 以上であった。以上のことから、いずれにおいても工程は 十分管理されていると評価された。

このように、回顧的バリデーションにより製品試験の

表 1 重要工程における含量均一性試験結果

|          | 重要工程  |        | 重 要 工 程 |        |       | 重 要 工 程 |        |        |
|----------|-------|--------|---------|--------|-------|---------|--------|--------|
|          | A A F | M C P  | A A F   | M C P  | T P Z | A A F   | M C P  | T P Z  |
| bar2     | 97.69 | 99.51  | 97.51   | 99.66  | 98.73 | 97.58   | 99.43  | 99.13  |
| n-1      | 1.107 | 1.571  | 1.050   | 1.541  | 1.595 | 1.084   | 1.498  | 1.429  |
| Xbar UCL | 99.54 | 102.88 | 99.25   | 102.85 | 102.5 | 99.21   | 102.55 | 101.96 |
| Xbar LCL | 95.83 | 96.25  | 95.77   | 96.47  | 95.95 | 95.96   | 96.31  | 96.23  |
| R bar    | 1.81  | 3.24   | 1.70    | 3.12   | 2.71  | 1.59    | 3.05   | 2.77   |
| R UCL    | 4.65  | 8.33   | 4.37    | 8.02   | 6.97  | 4.09    | 7.84   | 7.12   |
| C p      | 3.01  | 2.12   | 3.18    | 2.16   | 2.09  | 3.20    | 2.23   | 2.33   |

表 2 製品試験における含量試験結果

|         | A A F | M C P  | T P Z  | E T Z  | C A F F | M E F  |
|---------|-------|--------|--------|--------|---------|--------|
| bar2    | 97.49 | 99.34  | 98.97  | 98.17  | 98.69   | 98.05  |
| n-1     | 1.040 | 1.386  | 1.356  | 1.270  | 1.422   | 1.745  |
| XbarUCL | 97.49 | 102.01 | 101.51 | 100.80 | 101.01  | 101.49 |
| XbarLCL | 95.86 | 96.67  | 96.44  | 95.54  | 96.36   | 94.60  |
| R bar   | 1.60  | 2.61   | 2.48   | 2.57   | 2.275   | 3.37   |
| R UCL   | 4.11  | 6.71   | 6.37   | 6.619  | 5.83    | 8.66   |
| C p     | 3.21  | 2.41   | 2.46   | 2.63   | 2.34    | 1.91   |

データを統計学的方法をもとに解析し、工程の安定性が確認された品目については、実生産規模での確認の結果においても工程の安定性を確認することが出来た。このことから、今後、回顧的バリデーションで工程の安定性が確認されたこのかぜ薬（錠剤）については、実生産規模の確認に代えて回顧的バリデーションによる評価が可能であることが示唆された。

## 文 献

- 1) 佐藤誠，志村恭子，大熊和行，阪本晶子，小川正彦：  
かぜ薬（錠剤）のプロセス・バリデーション，三重衛  
研年報，No.43，117-121（1997）。
- 2) 佐藤誠，志村恭子，大熊和行，阪本晶子，小川正彦：  
かぜ薬（散剤）のプロセス・バリデーション，三重衛  
研年報，No.44，87-91（1999）。
- 3) 佐藤誠，志村恭子，大熊和行，小川正彦：かぜ薬（液  
剤）のプロセス・バリデーション， 三重衛研年報，  
No.45，80-83（2000）。
- 4) 日本大衆工業協会 GMP 委員会：効率的なバリデーシ  
ョンの実施について，第 20 回医薬品 GMP 研究会講  
演予稿集，131-157（2000）。