

## ノート

# かぜ薬(液剤)のプロセス・バリデーション

佐藤 誠, 志村恭子, 大熊和行, 小川正彦

## Process Validation of Medicine for a cold(Liquid)

Makoto SATO, Kyoko SHIMURA, Kazuyuki OHKUMA and Masahiko OGAWA

県下中小医薬品メ - カ - で製造されているかぜ薬(液剤)の同時的バリデ - ションについて以下のように実施した。品質に影響すると考えられる重要工程として, 原料本混合工程及び殺菌工程における有効成分の含量均一性等を検証した。試料のサンプリング法については, 層別, 時期別に分散及び平均値の差の検定を行ったところ, いずれも有意な差異は認められなかったことから, 単純ランダムサンプリングを行うこととした。重要工程を管理図法及び工程能力指数により評価したところ, 本工程は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

GMP バリデ - ションの実施が平成 8 年 4 月から義務付けられたが, 県内には中小零細企業が多く, 特に零細企業は GMP バリデ - ションの対応に苦慮している。当所は, 平成 8 年度に薬務食品環境課及び三重県薬事工業会と GMP 研究会を組織し, プロセス・バリデ - ション等のモデル化の検討を行い, 企業のバリデ - ションへの取組みを支援している<sup>1)2)</sup>。今回かぜ薬(液剤)のプロセス・バリデ - 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(液剤)の同時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(液剤)〔1 瓶: 24mL, 主成分: アセトアミノフェン(AAF), 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), カフェイン(CAFF), クエン酸チペピジン(TPZ)〕をモデルとし, その同時的バリデ - ションについて以下のように実施した。

概要: 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等を検証した。重要工程として, 図 1 に示す製造工程のうち, 原料本混合工程(重要工程)及び殺菌工程(重要工程)を選定した。

サンプリング法: 1 瓶量(24mL)ずつ, 重要工程においては, 混合開始後 1 時間 30 分, 2 時間, 2 時間 30 分に, 上, 下層各 3 点計 18 点, 重要工程においては,

ランダム 3 点サンプリングした。

評価項目: 重要工程 含量均一性 [ AAF, MCP, TPZ ], 重要工程 熱処理による含量への影響 [ AAF, MCP, TPZ ]

評価方法: 管理基準への適合状況, X - R s 管理図, 工程能力指数による評価<sup>3)</sup>

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

AAF, CAFF, MEF, MCP, TPZ のメタノール溶液(各々 1250, 150, 500, 100, 500  $\mu$  g/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 2mL を採り, 移動相で 10 倍希釈したもの(MEF, MCP, TPZ 用)及び 100 倍希釈したもの(AAF, CAFF)を試料溶液とする。標準溶液及試料溶液を 0.45  $\mu$  m のメンブランフィルタ - でろ過した後, 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  $\times$  150mm)(ナカライテスク(株)製), 温度: 40  $^{\circ}$ C, 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 リン酸二水素カリウム溶液(リン酸で pH2.1 に調整)混液 1. AAF, CAFF; (15: 85), 2. MEF, ETZ, TPZ; (28: 72), 検出器: UV 210nm, 流量: 0.7mL / min., 注入量: 10  $\mu$  L

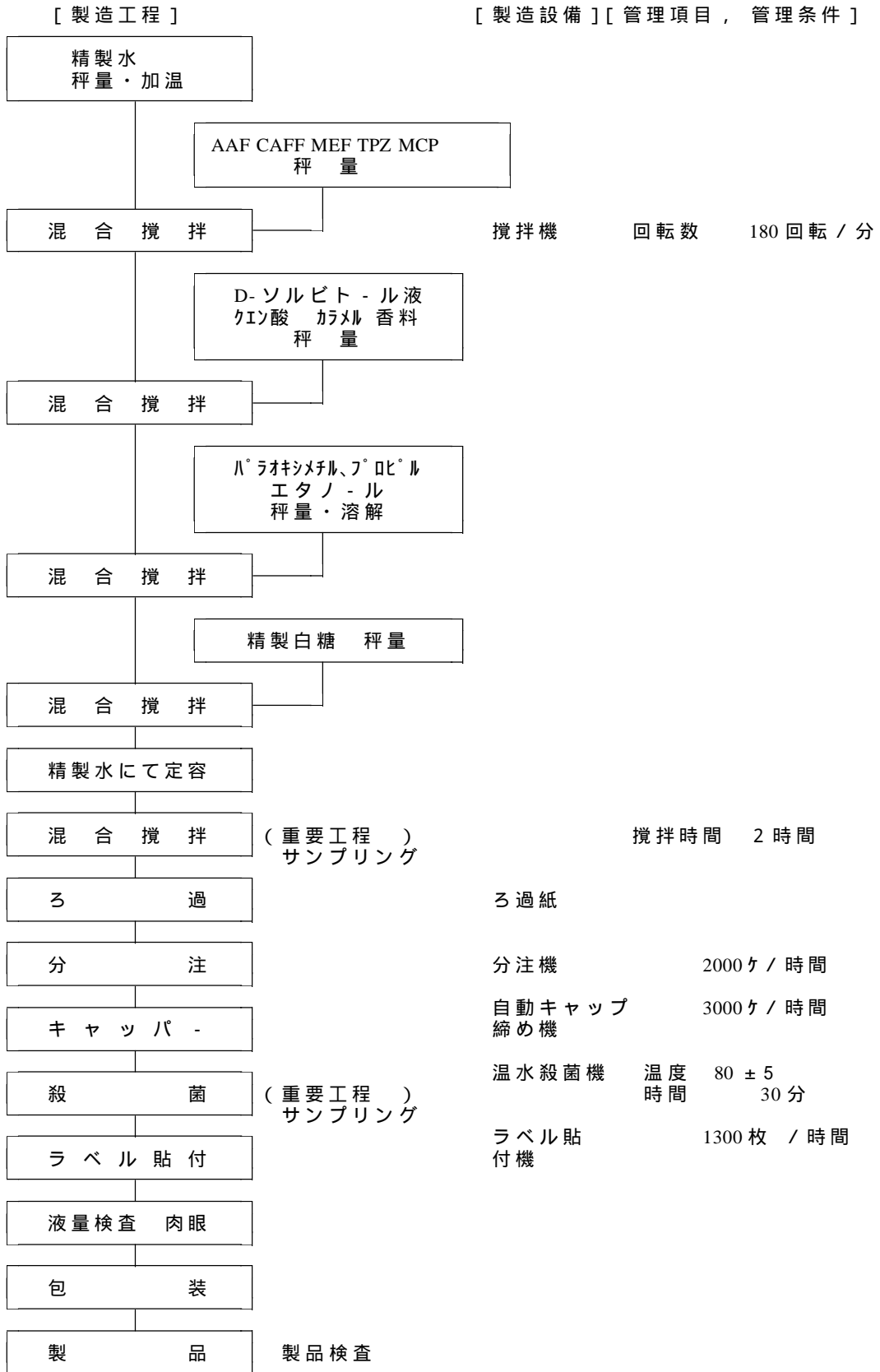


図 1 かぜ薬（液剤）の製造工程フロー

## 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、AAF 21 ~ 210, CAFF 5 ~ 50, MEF 2 ~ 80, MCP 0.4 ~ 16, TPZ 2 ~ 80 (µg/mL) の範囲で原点を通る良好な直線性 (いずれも  $r=0.9996$  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 (CV %) は AAF 100.6% (0.9%), CAFF 100.1% (1.1%), MEF 98.3% (1.0%), TPZ 99.3% (1.2%), MCP 99.1% (1.4%) であった。標準溶液について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。

### 2. かぜ薬 (液剤) の同時的バリデーション実施結果

重要工程 の含量均一性試験結果を表 1 に示す。

重要工程 では、殺菌後のデ - タと混合開始後 2 時間のデ - タの比較検討を行ったところ、AAF, MCP, TPZ のいずれも有意な差違は認められず、殺菌工程の熱処理

による含量低下がみられなかった。そこで、殺菌工程における管理温度は  $80 \pm 5$  とし、2 ロットめからは、殺菌工程におけるサンプリングは行わなかった。TPZ は光により変色しやすいことから評価項目に選定したが、熱による含量低下はみられなかったため、2 ロットめからの評価項目は TPZ を除いた AAF (最大分量) 及び MCP (最小分量) とした。

重要工程 における含量均一性試験 3 ロットを評価方法に基づき検証したところ、含量 (X) が上部管理限界 (XUCL) 及び下部管理限界 (XLCL) を越えるものはなく、移動範囲 (Rs) が上部管理限界 (RsUCL) を上回るものもなく、工程能力指数 (Cp) は 1.33 以上と十分であった。これらの結果を表 2 に示す。以上のことから、本工程はいずれも十分管理されていると評価された。

表 1 重要工程 におけるサンプリング層及び混合時間による含量均一性試験結果の比較

ロット番号	混合時間	サンプリング層	サンプリング (ランダム 3 点)	含量 (%)		
				A A F	M C P	T P Z
M M 0 0 1	1 時間 30 分	上 層	1	95.6	108.5	100.6
			2	97.6	95.2	102.7
			3	103.3	92.3	96.1
		下 層	1	94.9	95.1	94.1
			2	105.3	104.4	99.3
			3	97.1	98.1	108.0
	2 時間	上 層	1	102.0	97.5	97.1
			2	97.7	98.4	101.1
			3	96.8	102.1	106.7
		下 層	1	97.3	100.8	107.3
			2	101.2	99.3	99.8
			3	98.4	95.1	97.7
	2 時間 30 分	上 層	1	97.2	97.7	95.8
			2	104.0	105.0	97.2
			3	96.3	95.2	108.3
		下 層	1	94.3	97.3	101.4
			2	98.2	99.9	102.9
			3	104.6	102.3	97.2

表 2 X - R<sub>s</sub>管理図による工程能力評価結果

ロット番号	混合時間	サンプリ ング層	サンプリ ング層 (ランダム 3点)	A A F		M C P	
				X	R <sub>s</sub>	X	R <sub>s</sub>
MM001	2 時間	上層	1	102.0		97.5	
			2	97.7	4.3	98.4	0.9
			3	96.8	0.9	102.1	3.7
		下層	1	97.3	0.5	100.8	1.3
			2	101.2	3.9	99.3	1.5
			3	98.4	2.8	95.1	4.2
		X bar	98.90	-	98.90	-	
		n-1	2.17	-	2.48	-	
		M A X	102.0	-	102.1	-	
		M I N	96.8	-	95.1	-	
		R A N G E	5.2	-	7.0	-	
		X U C L	105.5	-	105.0	-	
		X L C L	92.3	-	92.7	-	
		R <sub>s</sub> bar	-	2.48	-	2.32	
		R <sub>s</sub> U C L	-	8.10	-	7.58	
		規格上限	110	-	110	-	
		規格下限	90	-	90	-	
		C <sub>p</sub>	1.54	-	1.35	-	

注)  $XUCL = X \text{ bar} + E 2 \times R_s \text{ bar} = X \text{ bar} + 2.66 \times R_s \text{ bar}$   
 $XLCL = X \text{ bar} - E 2 \times R_s \text{ bar} = X \text{ bar} - 2.66 \times R_s \text{ bar}$   
 $RsUCL = D 4 \times R_s \text{ bar} = 3.27 \times R_s \text{ bar}$   
 $C_p = ( \text{規格上限} - \text{規格下限} ) / ( 6 \times n-1 )$

## 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) 朝香鐵一, 石川馨, 山口襄: 新版 品質管理便覧,  
 第2版, 東京, 日本規格協会(1992)