

医薬品用原薬中の不純物管理

原薬中の不純物に関わる品質は、各条中で規定される一連の試験により管理される。これら一連の試験においては、承認医薬品中の原薬の製法に関わる有機性及び無機性不純物をチェックできるよう工夫されている。

残留溶媒も不純物の一つであるが、これに対する管理のあり方は、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」(平成10年3月20日 医薬審第307号)及び日本薬局方参考情報「医薬品の残留溶媒ガイドライン、残留溶媒試験法及び医薬品各条記載例」に示されている。

合成化学薬品の医薬品各条は、通例、関連する有機性不純物に対して試験項目名「類縁物質」として規定される。ただし、古い収載医薬品においては、これとは異なる試験項目名で規定されていることもあるが、類縁の不純物を限度規制するための試験であることに変わりはない。類縁物質に関する通常の試験によっては、適切な管理ができない種類の不純物がある場合、あるいは特別の管理を必要とする特殊な理由(例えば安全性)がある場合には、問題となる不純物を特定した試験を追加することにより、類縁物質試験が補完されることになる。

各条中に類縁物質又はそれに相当する試験項目がなく、特定不純物に関する試験のみがある場合、報告が必要な閾値を超える他の有機性不純物が適切に管理されていないと見なされなければならないし、構造決定を必要とする閾値を超える不純物に対しては、可能な限り、構造決定をしなければならず、安全性確認を必要とする閾値を超える場合には、安全性の確認がなされなければならない(「原薬のモノグラフユーザーへの勧告」(Recommendations to users of monographs of active substances)の項を参照)。

医薬品各条で異なる不純物プロファイルをもつ物質を一つのモノグラフとして扱う場合、不純物一覧*に記載されるすべての不純物を一つの類縁物質試験でカバーできるかも知れないし、複数の試験法が必要となるかも知れない。後者の場合、製造法に由来する既知の不純物プロファイルをもつ原薬に対しては、それぞれに合った試験だけを実施することで、適合性の保証が可能である。

例えば、ある種の不純物管理のためには唯一適切な試験法であっても、一般的な使用に当っては技術的に複雑すぎる場合又は工程バリデーションによって十分な管理ができるのであれば、不純物管理の指示を各条の製法の項に含めることもできる。

*EPの医薬品各条においては、それぞれのモノグラフの作成又は改定時点において、名称及び構造が特定された不純物のうち、規定された試験法で管理の対象とすべきものを不純物一覧として掲載している。

医薬品各条における不純物

不純物一覧に掲載された不純物は、モノグラフの作成又は改定の時点で入手できた情報に基づくものであって、必ずしもすべての不純物が網羅されているわけではない。この項には特定不純物ならびに、指示があれば、他の検出可能な不純物が含まれる。

特定不純物とは各条の純度試験の項に、対象を特定して限度値が示される不純物であり、これに対する限度値は、承認規格を超えることはなく、安全性も考慮して規格設定が行われる。

他の検出可能な不純物とは、各条中で規制はされるが、特定不純物として規制されるものではない。また、合成ルートから考えて存在する可能性はあるが、承認時には存在不明であった不純物も含まれる。もし原薬中に新たな不純物の存在することが明らかとなった場合、構造決定の必要な閾値に関する判定基準(表1)にしたがって限度規制される必要がある。

もし規格設定されていない不純物が検出された場合、その含量、性質、最大一日投与量及び安全性確認を必要とする閾値等を勘案し、当該不純物の構造決定及び/又は安全性確認を行う必要があるかどうか、原薬ユーザーの責任において判断する。

医薬品各条に規定する類縁物質試験の解釈

序文で記したように、医薬品各条における類縁物質の規定は、「原薬の不純物ガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日、医薬審発第 1216001 号）及び「製剤の不純物ガイドライン」（平成 15 年 6 月 24 日、医薬審発第 0624001 号）に示される考え方にしたがって規定することが望ましい。

類縁物質試験における判定は、ガスクロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィーでは、通常、試料溶液の与えるピーク面積（必要に応じて感度係数をかける）と相応する濃度の標準溶液の与えるピーク面積との比較により行われる。また、薄層クロマトグラフィーでは、試料溶液中の不純物の与えるスポットの濃さを相応する濃度の標準溶液の与えるスポットの濃さとの比較により行われる。なお、類縁物質試験における標準溶液は、不純物標準品を用いることが望ましいが、試料溶液の希釈により調製することもできる。

通常の不純物に対する判定基準が、構造決定の閾値以上の実質濃度相当で規定できるのは、不純物一覧に記載される特定不純物に対してのみであり、他の検出可能な不純物に対しては適用されない。ただし、この考え方は新規収載品目に対して適用されることとするが、既収載品目に対しては順次適用することとする。

他の検出可能な不純物について考えると、これまで製品中に存在することが知られていなかった不純物が検出された場合、それに対する構造決定、報告、規格化、あるいは安全性確認の必要性については、表 1 の基準に従って、対応する必要がある。また、製法変更等に伴い新たに検出される不純物に対して規格設定を行うか否かは、その原薬ユーザーの責任である。

例示 1

「不純物」の項で 8 個（A-H）の不純物が挙げられ、内 2 個（G-H）がその他の検出可能な不純物であり、下記の限度規格をもつ医薬品各条について考えてみよう。

- 不純物 A：標準溶液（b）で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積よりも大きくない（0.5%）。
- その他の不純物：標準溶液（c）で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積よりも大きくない（0.2%）。又は、標準溶液（b）で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積の 2/5 よりも大きくない（0.2%）。
- 不純物総量：標準溶液（b）で得られるクロマトグラム中の主ピーク面積の 2 倍よりも大きくない（1.0%）。

もし、以下のような試験成績が得られた場合、この原薬は試験に適合と判定される。

- 不純物 A が 0.5% 以下の実質濃度を示す（ピーク面積から計算）。
- 不純物 B, C, D, E, F の各々が 0.2% 以下の実質濃度を示す（ピーク面積から計算）。
- その他の不純物も、原薬について適用される構造決定の必要な閾値と同等かそれ以下の実質濃度を示す（ピーク面積から計算）。
- 測定不要濃度（通常、0.05%）以上で認められる不純物濃度の合計は、1.0% 以下である。

例示 2

次に、不純物の項で 6 個の不純物（A-F）が記され、次のような判定基準をもつ医薬品各条について考えてみよう。

試料溶液について得られたクロマトグラム中：主ピーク以外の如何なるピークの面積も標準溶液（b）で得られる主ピークの面積より大きくない（0.5%）。主ピークを除くすべてのピークの合計面積は、

標準溶液(b)で得られる主ピークの面積の2倍より大きくない(1.0%)。ブランク溶液で得られる如何なるピーク及び標準溶液(b)で得られる主ピーク面積の1/10以下の如何なるピークも無視することとする。

被検原薬につき、下記のような試験結果が得られれば、適合とする：

- 不純物 A,B,C,D,E,F の実質濃度は、それぞれ0.5%以下である。
- 他の如何なる不純物の実質濃度も、生理活性な原薬に適用される構造確認の必要な閾値(0.10%)以下である。
- 実質濃度が測定不要濃度(disregard limit)を超えて存在する不純物量の合計は、1.0%以下である。

例示 3

次に、不純物の項で7個の不純物が記され、そのうちの6個(A-F)が特定不純物、他の1個(G)が、その他の検出可能な不純物であるような原薬(最大1日投与量は2g以下である)についての医薬品各条について考えてみよう。

限度値(Limits)

- 感度係数：含量計算のため、不純物Aのピークに対しては2.3倍する。
- 不純物B：クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の3倍以下(0.3%)
- 不純物E：クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の4倍以下(0.4%)
- 不純物A,C,D,F：各不純物とも、クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の2倍以下(0.2%)
- その他の不純物：各不純物につき、クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積以下(0.1%)
- 合計：不純物の合計面積は、クロマトグラム中、標準溶液(b)で得られる主ピーク面積以下(1.0%)
- 測定不要濃度：クロマトグラム中、標準溶液(a)で得られる主ピーク面積の0.5倍(0.05%)

被検原薬につき、下記のような試験結果が得られれば、適合とする：

- 不純物Bの実質濃度は、0.3%以下である。
- 不純物Eの実質濃度は、0.4%以下である。
- 不純物A,C,D,Fの実質濃度は、それぞれ0.2%以下である。ただし、不純物Aの含量はそのピーク面積に2.3を乗じて補正する。
- その他の不純物の実質濃度は、0.10%(構造確認の必要な閾値)以下である。
- 測定不要濃度を超えて存在する不純物の実質濃度の合計は、1.0%以下である。

原薬モノグラフのユーザーへの勧告

原薬モノグラフは、その作成から改定までの間に考慮されたすべての不純物がカバーされるような不純物プロフィールを有する原薬に対して、その適正な品質確保を図るための規格試験法を定めている。ある製造施設からの医薬品用原薬に対して、当該医薬品各条が適切な不純物管理手法を定めているか否かをチェックすることは、その原薬ユーザーの責任である。とりわけ、EPモノグラフへの適合性評価のための手順**を活用しての品質チェックは重要である。

もし、原薬が不純物一覧に記された不純物のみを含有し、これらの不純物含量が、各条での限度規格に適合するものとなれば、適切な不純物管理が行われていると見なすことができる。

もし原薬が不純物一覧に記されていない不純物を含有しているなら、これらの不純物が規定の方法で検出可能であることを実証しなければならず、検出できなければ新たな方法を提案し、モノグラフの改訂を要請しなければならない。実測値と提案する限度値によっては、これらの不純物の構造決定又は安全性の確認を考慮しなければならない。

もし単一の類縁物質試験が異なる不純物プロファイルをもつ複数の原薬もカバーするものであれば、販売承認保有者が異なる不純物プロファイルをもつ複数の原薬を使用しない限り、原薬の分析証明書には単一の製造施設からの既知の不純物プロファイルのみを記載すればよい。

** EP モノグラフへの適合性評価のための手順

不純物の構造決定

ある原薬モノグラフが個々の不純物限度を定めている場合、例えば標準物質、クロマトグラムのピークパターン (a type chromatogram) あるいは相対保持時間を用いるなどして、同定の方法を規定しなければならないことがしばしばある。また、原薬ユーザーは、各条中で同定方法が規定されている不純物以外の不純物について同定の必要性を感じることがある。例えば、ある不純物プロファイルについて不純物一覧に記載された内容と比較することにより、規格の妥当性をチェックしようとする場合などである。欧州薬局方は、各条に規定されていないならば、この目的のための標準物質、クロマトグラムのピークパターン (a type chromatogram)、あるいは相対保持時間に関する情報を提供することはない。したがって、原薬ユーザーは、新たな不純物が検出された場合、利用する最新の分析手段を駆使して構造決定を進めねばならない。

新規不純物

新規製造工程あるいは確立された工程の一部変更により新規の不純物が発生した場合、安全性の確認に関して表 1 に示される考え方に準拠して判断する必要がある。また、その不純物管理に係る各条規定の妥当性について確認する必要がある。適合性証明書 (Certificate of Suitability) ***は、ある特定の製造施設からの原薬について新規不純物が十分に管理されていることを確認するための手段となる。あるいは (そうでない場合)、証明書は、一定の判定基準で新規不純物を管理するための方法が記載されることになる。また、後者の場合、各条規定の改訂が開始されることになるだろう。

*** 適合性証明とは、医薬品用原薬の製造者又は供給者が、原薬の化学的純度、微生物学的な品質及び伝染性海綿状脳症 (TSE) の危険性について、対応する EP のモノグラフ並びに 2001/83/EC と 2001/82/EC の指針に適合していることを証明するために欧州医薬品庁 (EDQM) に申請を行って、認められれば、証明書が発行される。医薬品製造者は、販売承認申請にこの証明書を利用し、用いる原薬が EP のモノグラフや 2001/83/EC と 2001/82/EC の指針に適合していることを証明することができる。

分離分析法

日本薬局方は、有機性不純物に対する分離分析法として薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーを一般試験法として規定しており、これらの試験法を不純物管理のための一般的な手法として用いることができる。これらのうち、液体クロマトグラフィーは定量的分離分析法として特に有用であり、第一選択の分析法として推奨される。

用語の定義(GLOSSARY)

測定不要濃度 (Disregard limit) : クロマト的な試験において、不純物の合計を計算する際に、それ以下のピーク/シグナル強度であれば、カウントしない下限の濃度 (Nominal concentration)。限界濃度の数値と報告の必要な閾値は、通常、同一である。

構造確認の必要な閾値 (Identification threshold) : 不純物の量がその値を越える (>) と構造の決定が必要とされる限度値。

構造既知の不純物 (Identified impurity) : 構造決定された不純物。

不純物 (Impurity) : 医薬品用原薬に含まれる物質のうち、原薬以外の成分。

実質濃度 (Nominal concentration) : 対照物質の濃度と補正係数 (感度係数) を考慮して計算される不純物濃度。

他の検出可能な不純物 (Other detectable impurities) : それぞれの規制当局により承認された医薬品用原薬中に構造確認の閾値を越えて存在することはないが、存在する場合、各条中で規定する試験により検出される得る構造をもつ潜在的な不純物 (Potential impurity)。

理論的に生成する可能性がある不純物 (Potential impurity) : 製造に伴い又は保存中に生成する可能性があるとして理論的に考えられる不純物を指し、実際にその原薬中に現れる場合と現れない場合がある。そのような不純物が各条中で規定される試験により検出され得ることは自明であるが、各国の規制当局により承認された医薬品中には通常、存在しないことも知られている場合、不純物の項の「他の検出可能な不純物」として情報提供される。

安全性の確認 (Qualification) : 規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は原薬に含まれる不純物全体の生物学的安全性を立証するために必要なデータを収集し、評価する作業のこと。

安全性確認の必要な閾値 (Qualification threshold) : 不純物の量がその値を越える (>) と安全性の確認が必要とされる限度値。

類縁物質 (Related substances) : 医薬品各条中、有機性不純物に対して適用される一般的試験の試験項目名。

報告の必要な閾値 (Reporting threshold) : 不純物の量がその値を越える (>) と報告が必要とされる限度値

個別規格設定不純物 (Specified impurity) : 医薬品各条中、個別にリストアップされ、限度規制される、構造既知又は未知の不純物。

構造未知の不純物 (Unidentified impurity) : 構造決定できず、定性的な分析上の特性 (例えば、相対保持時間) によってのみ特定される不純物。

個別規格を設定しない不純物 (Unspecified impurity) : 独自の判定基準が設定されて個別にリストアップされるのではなく、一般的な判定基準により規制される不純物。

安定性試験結果と保存にあたって推奨される表示 (案)

安定性試験	推奨される表示
長期：25℃±2℃，60%RH±5% 加速：40℃±2℃，75%RH±5% 又は 長期：30℃±2℃，65%RH±5% 加速：40℃±2℃，75%RH±5%	室温 ¹⁾
長期：25℃±2℃，60%RH±5% 加速(中間的条件)：30℃±2℃，65%RH±5% ^{2,3)} 又は 長期：30℃±2℃，65%RH±5%	室温
長期：5℃±3℃ 加速：25℃±2℃，60%RH±5%	冷蔵 ⁴⁾
長期：5℃±3℃ ⁵⁾	冷蔵
長期：-20℃±5℃	冷凍 ^{6,7)}

- 1) 輸送等において、加速試験で安定であったことを考慮し、必ずしも厳しい管理を必要としない。
- 2) 医薬審発第 565 号通知(平成 13 年 5 月 1 日)の条件である 30℃、60%RH で既に取得されたデータも利用できる。
- 3) 「安定性試験ガイドライン」に従い、加速試験(40℃、75%RH)が実施され、「明確な品質の変化」が認められるために実施されるもの。
- 4) 輸送等において、加速試験で安定であったことを考慮し、必ずしも厳しい管理を必要としない。
- 5) 「安定性試験ガイドライン」に従い、加速試験(25℃、60%RH)が実施され、「明確な品質の変化」が認められたもの。
- 6) -20℃よりも低い温度で安定性試験が実施された場合は、その試験が実施された温度を記載する。
- 7) “上昇させた温度”での試験で安定であったものは、輸送等において、その試験結果を考慮した管理が可能である。

安定性試験と貯法に関する質疑応答集 (案)

Q 1：欧州医薬品庁 (EMA) は、ICH 合意の安定性試験ガイドラインを踏まえて、安定性試験の各試験条件に対応させて、製品に「要求される表示」内容を定め、ガイダンスノートとして公表していますが、わが国においても同様な対応をする考えはないか。

A 1. EMA がそのような対応をしていることは承知している。わが国としては、その問題について、独立したガイドラインの作成は考えていないが、この質疑応答集の中で明示することを考えており、現在、既に次のような素案(上記の表 2)を準備している。

Q 2. EMA の「要求される表示」と比較して、いくつかの点で差異があるように思われるが、その背景は何か。

A 2. ヨーロッパと異なる、夏期の高温多湿な気候条件を考慮して、わが国のレギュレーションの現状に合わせた対応を行った結果とお考えいただきたい。

Q 3. EMA では、「30℃以下で保存」の製品群があることを認めています。わが国ではこれを認めないということか。

A3. そういうことではない。日本薬局方通則9で「室温は1～30℃」と定義しているので、「30℃以下での保存」は、室温保存に包含されるという意味である。

Q4. 一般的な原薬及び製剤で、加速試験（40℃、75%RH）で安定でなかったものは、厳しい管理が必要となるのか。

A4. 原則、そのとおりである。加速試験（40℃、75%RH）において安定であるものは、輸送等において、室温を超える環境下に曝されることがあっても、加速試験で安定であったことを考慮し、その期間の範囲内で許容されるものと考えられる。これに対して、加速試験（40℃、75%RH）において変化が認められ、

Q5. 冷蔵保存を必要とする原薬及び製剤で、加速試験（25℃、60%RH）で安定でなかったものは、厳しい管理が必要となるのか。

A5. 原則、そのとおりである。加速試験（25℃、60%RH）において安定であるものは、輸送等において、冷蔵の範囲を超える環境下に曝されることがあっても、加速試験で安定であったことを考慮し、試験期間の範囲内での短期的逸脱も許容されるものと考えられる。これに対して、加速試験（25℃、60%RH）において変化が認められたものは、輸送等においても冷蔵の範囲を超えること

Q6. 冷凍を必要とする原薬及び製剤は、輸送等に関わり無く、冷凍保存が要求されるのか。

A6. 原則、そのとおりである。しかし、「上昇させた温度」での試験で安定であったならば、その期間の範囲内で、例えば、零度以上であっても「上昇させた温度」以下であれば、輸送可能と考えられる。これに対して、「上昇させた温度」における試験で変化が認められた場合、輸送等においても指定された冷凍の範囲を超えることのないように管理される必要がある。

Q7. EMEA ガイドラインでは、補助的な表示があるが、日本においては必要ないのか

A7. 日本においても低温保存や冷凍保存されることにより、品質が劣化したり、液状医薬品で凍結等の物理的な状態変化があったり、又は医薬品容器の破損等により品質又は機能が維持されない等の事態が予測される場合、それらを防ぐために、「冷蔵を避ける」等の追加的な表示が必要である。

Q8. EMEA では、具体的な温度を用いずに「冷蔵」及び「冷凍」の用語を用いて、保存条件を簡潔に表現しているが、わが国でも同様な簡潔表示とできないか。

A8. ここでは、安定性試験ガイドラインに合わせ、「冷蔵」及び「冷凍」の用語を用いたが、実際の製品への表示においては、具体的な温度範囲の表示をされたい。なぜならば、日本薬局方通則9において、「冷所」は定義されているが、「冷蔵」及び「冷凍」の定義がないため、その使用を差し控えるべきと考える。安定性試験ガイドラインを考慮し、日局通則中で、これらの用語を定義し、品質管理のための用語として広く利用したいというご意見があることもよく承知している。

有効期限及びリテストに関するQ&A (案)

Q 1. リテスト期間を超えて保存された原薬の再利用の可否は、どのように判断したらよいか。

A 1. リテスト期間とは、「原薬が定められた条件の下で保存された場合に、その品質が設定された規格内にあると想定される期間であり、当該原薬が製剤の製造に使用できる期間」ともいえる。この場合の判断基準としては、各製造者がそれぞれの責任において出荷判定規格を予め定めておく必要があり、それにより再利用の可否を判断することになる。

Q 2. リテストにより再利用が認められる医薬品の範囲は定められているのか。

A 2. 原薬 GMP ガイドラインが適用される化学薬品をその対象として考えている。すなわち、一定の保存条件の下であれば、相当な期間その品質が確保されることが、安定性試験等の結果により保証されていることが前提となる。バイテク応用医薬品/生物起源由来医薬品又はある種の抗生物質などのように、化学的に不安定であることが予め知られている原薬はリテストの対象として考えない。この場合、リテスト期間ではなく、従来どおり有効期限を設定する必要がある。

Q 3. 出荷判定規格はどのように定めたらよいか。

A 3. 出荷判定規格は、設定する貯法とリテスト期間内において、承認規格を満足し得る品質が確保されるよう安定性試験結果に基づいて設定する。なお、承認規格は有効期間内において有効性と安全性を保証し得る品質が保持されることを基本として設定するが、出荷判定規格は、例えば、承認の際の含量規格：98.0～102.0%である場合、出荷判定の含量規格としては「98.5%以上」とし、承認規格より厳しい規格設定が求められるのではないかと。

Q 4. 複数回、リテストを行うことができるとしているが、2回目以降のリテスト期間の設定について、初回と同様に考えてよいか。

A 4. 品質が安定であれば、2回目以降もリテストを実施し、規格に適合すれば再利用できるが、長期間の保存により、通常の規格試験ではチェックし得ない化学変化があり、その結果が安全性に重大な影響を及ぼし得る可能性を完全に否定することはできない。したがって、2回目以降のリテスト期間については、順次、短い期間を設定することとし、リテスト後、できるだけ速やかに使用することが望ましい。また、リテストの回数及びトータル期間などについては、当該原薬の特性などをよく考慮し、製造者の責任において自主的に設定すべきである。

Q 5. ガイドラインでは、「一般的通例としては、使用期限ではなく、リテスト日を使用する」とあるが、リテスト日とは何か。

A 5. リテスト日とは、「当該日付以後、原薬が依然として規格に適合し、製剤の製造に使用できることを確認するために、試験検査しなければならないことを示す日付」であり、リテスト期間が設定されている原薬について設けられる。

Q 6. 既承認品目のリテスト期間及びリテスト日について (第 11.6 章)

既に承認を取得している原薬であって、特にリテスト期間が承認事項に含まれていない品目については、リテスト期間及びリテスト日をどのように設定し、管理していけばよいか。

A 6. 長期の保存安定性試験や既存の参考品等のデータに基づき、その原薬の品質が十分に安定で、求められる規格に適合すると判断される期間を評価した上で、自社の責任においてリテスト期間及びリテスト日を設定し、管理を行うことでよい。なお、不安定であることが知られている原薬等については、リテスト期間ではなく、有効期間を設定し、これに基づき管理を行う必要がある。

Q 7. 平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号によれば、「新有効成分含有医薬品については、原薬の安定性試験を考慮し、有効期間の代わりにリテスト期間を設定し、申請することができる場合がある」とされている。その場合、申請書の貯蔵方法及び有効期間欄並びに備考欄にその旨を明記することとなっているが、3年以上のリテスト期間を設定する場合の申請書の貯蔵方法及び有効期間欄への記載はどのようにすればよいか。

A 7. 貯蔵方法又は有効期間の設定については、室温で3年以上安定である場合、申請書の貯蔵方法及び有効期間欄は空欄のままよいとしている。室温で3年以上安定である原薬にリテスト期間を設定する場合も同様と考え、新たに承認申請する品目では貯蔵方法及び有効期間欄は空欄のままとし、備考欄にリテスト期間を設定する旨の記載をすることでよい。ただし、リテスト期間を延長する場合は、3年以内のリテスト期間の管理方法と同様に、製造者の責任で自主管理する必要がある。

Q 8. 使用期限及びリテスト日が設定されている原薬が、使用期限を越えて保存された場合、リテストした結果、規格に適合していることが確認されれば、出荷してよいか。また、その後の運用はリテスト日より実施してよいか。

A 8. 同一品目で、使用期限とリテスト日を併用することはできない。従って、使用期限を設定されている品目については、使用期限を越えて使用・出荷することはできない。長期保存試験などで安定であることの客観的な裏付けが得られている品目については、事前に当該品目の取扱いをリテスト期間及びリテスト日に変更・実施することを製品標準書等に明記しておけば、その後の運用は、有効期間でなく、リテスト期間及びリテスト日より実施することができる。

高周波誘導結合プラズマ分析法（案）

高周波誘導結合プラズマ分析法には、誘導結合プラズマ発光分析法（ICP-AES）と誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）の二種類がある。

ICP-AES は、試料に含まれる被検元素を高周波プラズマにより気化励起し、得られる被検元素の原子スペクトル線の発光強度を測定することによって定量を、また、個々の元素に特有の原子スペクトル線を検出し、その波長を比較することによって定性を行う方法である。

一方、ICP-MS は、試料に含まれる被検元素を高周波プラズマによりイオン化し、生成したイオンを質量分析計に導入し、被検元素の質量／電荷数(m/z)の強度（イオンカウント数）を測定することによって定量を、また、個々の元素に特有の質量／電荷数を検出し、その質量／電荷数を比較することによって定性を行う方法である。

装置

通例、ICP-AES 及び ICP-MS は、図1に示すとおり、試料導入部、プラズマ部、分離検出部、データ処理部及び制御システム部から構成される。

試料導入部は、発光部またはイオン化部に試料を導入するための部分で、ネブライザ、スプレーチャンバ及びドレイントラップから構成され、ペリスタルティックポンプを併用することもある。

プラズマ部は、試料中の被検元素を励起させ、原子化あるいはイオン化させるためのトーチ及び誘導コイル、誘導コイルに電気エネルギーを供給し制御する電源回路及び制御回路からなり、付属として、ガス供給部や冷却装置を含む。トーチは三重管からなり、中心の管から試料が導入される。通例、プラズマを形成するためのガスにはアルゴンを用いる。

分離検出部は、ICP-AES と ICP-MS で方式が異なる。ICP-AES は、プラズマ部から放射された光を効率よく分光器に導く集光系、スペクトル線を分離する分光器及び入射された光をその強度に応じた電気信号に変換する検出器から構成される。一方、ICP-MS は、大気圧下のプラズマ中で生成したイオンを質量分析計へ導くためのインターフェイス、入射されたイオンを電場・磁場の電磁場作用を利用して質量ごとに時間的・空間的に分離する質量分析計及び分離されたイオンを検出し、読み取り可能な信号に変換する検出器から構成される。

データ処理部は、測定に必要な信号を出力する部分であり、データ処理を行い、検量線、測定結果などを表示する。表示にはCRT、プリンタなどを使用する。

制御システム部は、最適な条件下で装置を使用するために、ガス流量、トーチ測光位置、プラズマ出力など、装置の各部の動作を制御する部分である。

その他、試料導入部の付属装置として、オートサンプラ、超音波ネブライザ、水素化物発生装置、フローインジェクション装置、電気加熱気化導入装置、レーザーアブレーション装置、マトリックス分離カラム装置などがある。

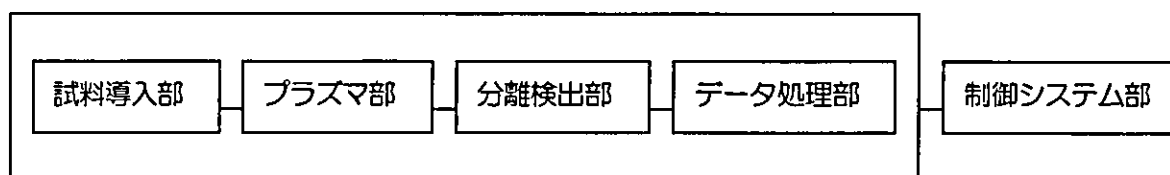


図1 高周波誘導結合プラズマ分析装置の構成

試料溶液の調製

試料溶液の調製は、通例、次のいずれかの方法による。

(1) 直接法

試料を水、薄めた硝酸又は薄めた塩酸などの溶液で、希釈あるいは溶解し、試料溶液とする。

(2) 分解法

試料を乾式分解、湿式分解などで分解させた後、水、薄めた硝酸、薄めた塩酸などの溶液に溶かし、試料溶液とする。

(3) 有機溶媒法

試料をジメチルスルホキシドなどの不燃性の有機溶媒に溶かし、試料溶液とする。

操作法

装置を動作させ、プラズマを点灯させた後、15～30 分間の暖気運転を実施し、装置が安定に作動することを確認後、以下の校正を行う。ICP-AES では、アルゴンの発光線、水銀ランプからの発光線または短・中・長波長の元素を含んだ調整用溶液を用いて被検元素の波長と分光器の波長を一致させる。ICP-MS では、低・中・高質量の元素を含んだ調整用溶液を用いて 3 質量数程度を同時にモニターしながら被検元素の質量数と質量分離部の質量軸を一致さ

せる。校正終了後、試料溶液及び標準溶液を導入し、適当な発光スペクトル線の発光強度または適当な質量/電荷数の強度を測定する。

なお、測定に際しては、ICP-AES では、高周波出力、キャリアガス流量、測光高さを調整し、ICP-MS では、イオン化部及びイオンレンズ部のパラメータを調整し、測定条件の最適化を行う。さらに、ICP-AES では、他の元素の発光線または分子バンドによる分光干渉、試料溶液と標準溶液の物理的性質の違いにより生じる物理干渉、試料溶液中に高濃度で共存する元素によるイオン化干渉を考慮する必要がある。一方、ICP-MS では、同重体イオン、多原子イオン、二価イオンなどによるスペクトル干渉のほか、ICP-AES と同様、物理干渉、イオン化干渉なども考慮する必要がある。

定性

ICP-AES の場合は、試料の発光スペクトル中から検出される各元素に特有の原子スペクトル線の有無を空試験と比較することにより行う。このとき、複数の原子スペクトル線を比較するか、標準溶液から得た各元素に特有の原子スペクトル線と比較することにより、より確度の高い同定が可能となる。

ICP-MS の場合は、試料の質量スペクトル中から検出される各元素に特有の質量/電荷数の有無を空試験と比較することにより行う。このとき、複数の質量/電荷数を比較するか、標準溶液から得た各元素に特有の質量/電荷数と比較することにより、より確度の高い同定が可能となる。

定量

通例、次のいずれかの方法による。なお、定量に際しては、干渉及びバックグラウンドを考慮し、ICP-AES では、必要に応じてバックグラウンド補正を実施する。

(1) 検量線法

被検元素につき、3 種以上の濃度が異なる検量線用標準溶液を調製する。この検量線用標準溶液及び検量線用ブランク溶液を用い、特有の原子スペクトル線の発光強度または特有の質量/電荷数の強度（イオンカウント数）と濃度から検量線を作成する。次に測定可能な濃度範囲に調製した試料溶液の発光強度又は質量/電荷数強度を測定し、作成した検量線から被検元素量（濃度）を求める。

(2) 標準添加法

同量の試料溶液 4 個以上をとり、標準被検元素を添加しないもの 1 種類と標準被検元素をそれぞれ異なる濃度で添加したもの 3 種類以上の標準溶液を調製する。それぞれの液を用い、特有の原子スペクトル線の発光強度又は特有の質量／電荷数の強度（イオンカウント数）と濃度との回帰線を作成し、横軸（濃度）の切片から被検元素濃度を求める。ただし、この方法は、(1) による検量線が原点を通る直線の場合にのみ適用できる。

(3) 内標準法

内標準元素の一定量に対し、標準被検元素をそれぞれ異なる濃度で加えた検量線作成用標準溶液を調製する。この検量線用標準溶液及び同一濃度の内標準元素を添加した検量線用ブランク溶液を用い、内標準元素に対する特有の原子スペクトル線の発光強度比又は特有の質量／電荷数の強度（イオンカウント数）比と濃度から検量線を作成する。次に、あらかじめ標準溶液と同量の内標準元素を加えた試料溶液の発光強度比または質量／電荷数の強度比を測定し、作成した検量線から被検元素量（濃度）を求める。

注意：試験に用いる試薬、試液及びガスは測定の妨げとならないものを用いる。また、試料溶液を調製する際には、試験者の手指または被服との接触、大気浮遊粒子、使用容器など外部からの汚染などに注意する。

近赤外分光光度法 (EP^{5th})

近赤外 (NIR) 分光光度法は薬剤分析において幅広く様々な用途を持つ方法である。NIR のスペクトル域は約 780nm から約 2,500nm (約 12,800cm⁻¹ から約 4,000cm⁻¹) にわたる。いくつかのケースでは、最も有益な情報が約 1,700nm から約 2,500nm (約 6,000cm⁻¹ から約 4,000cm⁻¹) のスペクトル域で見られる。NIR スペクトルは、主に C-H、N-H、O-H、S-H の倍数共鳴と基本振動モードの組み合わせからなる。適切なケモメトリックスアルゴリズムによって情報を抽出すれば、このスペクトルは非常に情報量の多い特性を示す。NIR バンドは、その、もととなる基本的中間 IR 振動よりもはるかに弱い。NIR 域におけるモル吸光係数は低いため、その放射光は一般に固体を含めた物質中に数ミリ侵入する。さらに、ガラスなどの多くの物質はこの領域では比較的透明である。

測定は、標準サンプリングおよび試験手順に加え、*in situ* の試料に対し直接行うことができる。定性、定量の双方の化学的情報と物理的情報が NIR スペクトルから得られる。しかし、試験対象の物質で得られたスペクトルを、赤外吸収分光光度計で用いられるような、化学的基準物質の基準スペクトルと直接比較することは適切ではない。データについて、適切にバリデートされた数学的処理を行うことが必要となる。

NIR 分光光度法には、化学分析と物理分析の双方で幅広い多様な用途がある。たとえば以下に挙げるようなものがある。

○化学分析

- －活性物質、賦形剤、剤形、製造中間体、化学原料、包装材の同定
- －活性物質と賦形剤の定量、ヒドロキシル価、ヨウ素価、酸価の測定、含水量の測定、ヒドロキシル化の程度の測定、溶剤含量の管理

－工程管理

○物理分析

- －結晶性形状と結晶化度、多形、偽多形、粒径
- －溶解挙動、壊変パターン、硬度
- －膜特性の検査
- －工程管理、たとえば混合や顆粒化のモニタリングなど

NIR 領域の測定は、以下に記すような多くの化学的、物理的要因に影響される。結果の再現性と妥当性はこれらの要因の管理に左右され、測定値は、通常は定義されたキャリブレーションモデルについてのみ妥当である。

装 置

NIR 分光法は、約 780nm から約 2,500nm (約 12,800cm⁻¹ から約 4,000cm⁻¹) の領域のスペクトルを記録するのに用いられる。すべての NIR 測定は、光を試料に通し、あるいは試料内に入れ、出てきた (透過、散乱、反射) 光線の減衰を測定することに基づく。NIR 領域の測定用の分光光度計は、適切な光源、モノクロメータもしくは干渉計からなる。よく用いられるモノクロメータとして、音響光学変調フィルター (AOTF)、回折格子、プリズムがある。クォーツやタングステンランプなどの高強度光源が用いられる。タングステンランプの光源は高度に安定化させることができる。このため、多くの NIR 機器は単光束方式の設計になっている。シリコン、硫化鉛、ヒ化インジウム、インジウムガリウムヒ化物、水銀カドミウムテルライド (MCT) および重水素化硫酸トリグリシンが一般に検出剤として用いられる。従来型のキュベット試料ホルダー、光ファイバプローブ、透過ディップセル、回転試料ホルダー、横断試料ホルダーがよく用いられるサンプリング装置である。

その選択にあたっては、分析する試料の種類に対するサンプリングシステムの適性に特に注意を払い、目的とする用途に基づいて行う。適切なデータ加工および評価ユニットは一般にシステムの一部である。

測定法

透過モード 透過率 (T) とは、放射線が試料を通り抜ける際の、任意の波長の線強度の低下についての指標である。試料は光源と検出器の間の光線中に置く。この配置は多くの従来型分光光度計(分光法)と似ており、結果は透過率 (T) 及び/又は吸収度 (A) によって直接表すことができる。

$$T = I/I_0$$

I_0 = 入射光の強度

I = 透過光の強度

$$A = -\log_{10} T = \log_{10} (1/T) = \log_{10} (I_0/I)$$

拡散反射モード 拡散反射モードでは、試料 (D) から反射した光の強度とバックグラウンドあるいは基準反射面 (I_r) との比率の指標である反射率 (R) が得られる。NIR 光は試料にかなりの距離侵入し、そこで試料中に存在する検体種の振動結合と倍音共鳴により吸収される。非吸収光は試料に反射して検出器に戻る。NIR 反射率スペクトルは、一般に、波長あるいは波数に対し、 $(1/R)$ の対数を計算し、プロットすることにより得られる。

$$R = I/I_r$$

I = 試料から拡散反射する光線強度

I_r = バックグラウンドあるいは基準反射面から反射した光線強度

$$A_R = \log_{10} (1/R) = \log_{10} (I_r/I)$$

透過反射モード このモードは透過率と反射率の組み合わせである。透過反射率 (T^*) を測定する場合、鏡か拡散反射面を用いて、試料を通して透過する光を再び反射させ、パス長を2倍にする。非吸収光は試料に反射して検出器に戻る。

$$T^* = I/I_r$$

I_r = 試料のない、透過反射光の強度

I = 試料で測定された透過光および反射光の強度

$$A^* = \log_{10} (1/T^*)$$

試料調製/導入

透過モード 透過率 (T) の測定は、計算する際に、バックグラウンド透過率スペクトルに左右される。バックグラウンド基準は、空気、空のセル、溶剤ブランクでもよく、特殊な場合として基準試料でもよい。この方法は一般に希釈された液体、希釈されていない液体、懸濁液、溶液、固体に適用される。固体の透過率の測定には、適切な試料付属物が用いられる。試料は、NIR 光に対し透明な、適切なパス長 (一般に 0.5–4mm) のセル内、あるいは適切な配置の光ファイバプローブを浸すことによって検査される。これにより、装置の仕様と一致し、用途について適切な透明帯に位置するスペクトルが得られる。

拡散反射モード この方法は一般に固体に適用される。試料は適切な装置内で検査される。できる限り試料間で測定条件が再現可能なものとなるよう注意しなければならない。試料中に光ファイバプローブを侵入させる場合は、スペクトルの撮影中にプローブが静止しているよう、また測定条件が試料

間で可能な限り再現可能となるようにプローブの位置に注意しなければならない。バックグラウンド基準の反射光は、ベースラインを得るためにスキャンし、その後ひとつあるいはそれ以上の検体試料の反射率を測定する。よく用いられる反射率基準はセラミックタイル、パーフルオロ化ポリマー、金である。他に適当な物質が用いられることもある。互いに直接比較可能であるのは、同じ光学特性を持つバックグラウンドに対して測定されたスペクトルのみである。粒径、水和物水、溶媒化の状態を考慮する必要がある。

透過反射モード パス長が倍になるように反射器は試料の後に置く。光源と検出器が試料と同じ側にある反射器と光ファイバースプロブシステムと同じ機器の位置関係を共有するために、この配置を採用することができる。試料は、鏡か NIR 領域を吸収しない金属あるいは不活性物質（たとえば二酸化チタン）のいずれかでできた適切な拡散反射器により、セル内で検査される。

スペクトルに影響を与える要因

試料の温度 これは水溶液や多くの液体において重要であり、温度が数度違えばスペクトルが相当変化する可能性がある。また、水を含む固体や粉末でも重要な変数である。

湿度および溶剤残留物 試料中に存在する湿度と溶剤残留物は、NIR 領域でかなりの吸収バンドを生じる。

試料の厚さ 試料の厚さはスペクトルの変動のソースであることが知られており、これを理解し、および/あるいは管理する必要がある。たとえば、反射測定では、試料は「無限大に」厚い場合があり、あるいは一定の厚さでそれより薄い試料は、一定の、望ましくは高度の反射性を持つ拡散反射支持物質が必要となる。

試料の光学的特性 固体では、試料の表面およびバルク散乱特性を考慮しなければならない。物理的、化学的、光学的に異成分からなる試料のスペクトルの場合、ビームサイズを大きくしたり、複数の試料を検査したり、プローブを回転させることによって試料の平均化が必要な場合がある。粒子化物質の圧密や粒径の程度や表面仕上げが異なる場合などの一定の要因により、相当のスペクトルの違いが生じうる。

結晶多形 結晶化構造の変動（多形）はスペクトルに影響を及ぼす。このため固体の不定形体とともに、異なる結晶形態が、NIR スペクトルに基づいて互いに区別される場合がある。複数の結晶形態が存在する場合は、キャリブレーション基準には、使用目的に関連する形態が分布しているように注意しなければならない。

試料の古さ 時間の経過とともに試料の化学的、物理的、光学的特性は変化しうる。NIR 分析用の試料は、キャリブレーション用に用いられたものの代表となるように注意しなければならない。異なる古さの試料を分析する場合は、特性の潜在的な違いの原因を説明する必要がある。

装置の性能の管理

製造業者の指示に従って装置を使用し、装置の使用と検査される物質に従って、定期的に指示された検定を実行する。

波長スケールの検定(フィルター装置を除く) 使用される波長スケールを検定する。一般に約 780nm から約 2,500nm (約 $12,800\text{cm}^{-1}$ から約 $4,000\text{cm}^{-1}$) の領域、あるいは用いられる波長範囲内の特性最大値あるいは最小値を持つひとつ以上の適切な波長基準を用いる対象とするスペクトル範囲である。たとえば、塩化メチレンや希土酸化物は適切な基準物質である。認証値を得るために用いたものと同じ波長分解能で、あるスペクトルをとり、使用される範囲にわたり分布する少なくとも 3 ピークの位置を測定する。許容差は 1,200nm で $\pm 1\text{nm}$ 、1,600nm で $\pm 1\text{nm}$ 、2,000nm で 1.5nm ($8,300\text{cm}^{-1}$ で

$\pm 8\text{cm}^{-1}$ 、 $6,250\text{cm}^{-1}$ で $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 、 $5,000\text{cm}^{-1}$ で $\pm 4\text{cm}^{-1}$) である。用いられる基準物質について、用いられる各ピーク用に上記から最も近い波長 (波数) についての許容差を適用する。FT 装置については、波数スケールのキャリブレーションは $7,299.86\text{cm}^{-1}$ で細い水蒸気線あるいは、認証物質による細い線を用いて実施されることがある。希土酸化物については NIST1920 (a) が最適な基準となる。

透過モードでの測定 塩化メチレン R は 1.0mm の光学パス長で用いることができる。塩化メチレンは、特徴的な鋭いバンドが $1,155\text{nm}$ 、 $1,366\text{nm}$ 、 $1,417\text{nm}$ 、 $1,690\text{nm}$ 、 $1,838\text{nm}$ 、 $1,894\text{nm}$ 、 $2,068\text{nm}$ 、 $2,245\text{nm}$ に存在する。 $1,155\text{nm}$ 、 $1,417\text{nm}$ 、 $1,690\text{nm}$ 、 $2,245\text{nm}$ のバンドがキャリブレーションに用いられる。他の適切な標準が用いられることもある。

拡散反射 (反射率) モードでの測定 ジスプロジウム、ホルミウム、酸化エルビウムの混合物 (質量で 1+1+1) あるいは他の認証物質が用いられる場合がある。この基準物質は、 $1,261\text{nm}$ 、 $1,681\text{nm}$ 、 $1,935\text{nm}$ に特徴的ピークを示す。外部の固体基準を用いることができない場合、また拡散反射の測定がセル内で行われる場合、あるいは光ファイバプローブが用いられる場合は、約 4mL の塩化メチレン R に 1.2g の二酸化チタン R の懸濁液を、強く振って、セル内あるいはプローブ内で直接用いる。2 分後にスペクトルを記録する。二酸化チタンは NIR 領域では吸収を生じない。スペクトルは $2,500\text{nm}$ で 10nm ($4,000\text{cm}^{-1}$ で 16cm^{-1}) の最大公称装置バンド幅で記録する。測定は、使用される領域にわたって分布する少なくとも 3 ピークの位置で行う。許容差は波長スケールの検定の項に示している。用いられる基準物質については、用いられる各ピークについて最も近い波長 (波数) に対する許容差を適用する。

波長繰返し精度の検定 (フィルター装置を除く) 適切な標準を用いて波長の繰返し精度を検定する。波長の標準偏差は、装置の製造業者の仕様と一致する。

測光直線性および反応安定性の検定 測光直線性の検定は、透過率あるいは反射率のパーセントで表される既知の値での透過標準あるいは反射標準のセットにより示される。反射率測定には、炭素をドープしたポリマーの標準が利用できる。10–90% の範囲内で、それぞれが 1.0、0.7、0.4、0.1 の吸収値を持つ 10%、20%、40%、80% といった、少なくとも 4 つの基準標準が用いられる。1.0 より高い吸収率を持つ検体についてこのシステムを用いる場合は、2% および/あるいは 5% の標準をセットに加える。観察された吸収率値を基準吸収率値に対してプロットし、線形回帰を実行する。許容差は傾斜については 1.00 ± 0.05 、切片については 0.00 ± 0.05 である。

反射率標準から得られたスペクトルは、工場でのキャリブレーションされた実験条件下と、その後使用される条件下の差による変動を免れない。このため、セットのキャリブレーション標準で提供された割合の反射率値は、任意の装置用の「絶対的」キャリブレーションを確立する際には役に立たない場合がある。しかし化学的、物理的に標準が変わらず、また認証値を得るために用いられたものと同じ基準バックグラウンドが用いられる限りは、その後の、正確な試料位置などの同一条件による同一標準の測定からは、測光反応の長期的安定性についての情報がもたらされる。長期的安定性については $\pm 2\%$ の許容差が許される。これは、スペクトルが前処理なしで用いられた場合にのみ必要となるものである。

測光ノイズの検定 例えば、白色反射性セラミックタイルあるいは反射性熱可塑性樹脂 (たとえば PTFE) などの、適切な反射率標準を用いて測光ノイズを測定する。製造業者の推奨に従って、適切な波長/波数範囲にわたる反射標準をスキャンし、最大振幅ノイズとして測光ノイズを計算する。その値は標準偏差の約 2 倍である。測光ノイズは分光光度計の仕様と一致する。

同定および特性記述 (定性分析)

参照スペクトルライブラリの確立 確立された仕様に従って完全に試験されており、分析される物質

に典型的な変動（たとえば製造業者、物理的形態、粒径）を示す物質の適切な数のバッチのスペクトルを記録する。そのスペクトルのセットは、その物質についての類似性境界を定義する同定および特性記述用の情報を表し、その物質を同定するのに用いられるスペクトルライブラリでその物質用の入力となる。

ライブラリにおける物質の数は具体的用途に左右されるが、あまりにライブラリが多いと、異なる物質の区別とバリデーションになんらかの困難を生じることがある。用いられるライブラリの全スペクトルは以下の点で同じとする。

- －スペクトル範囲とデータポイントの数

- －測定法

- －データの前処理

サブグループ（ライブラリ）を作成する場合、上述の基準を各群に独立して適用する。ライブラリのスペクトルの集積は、同定用に用いられる数学的手法によって定義される異なる方法で表されることがある。それには次のようなものがある。

- －その物質を示すすべての個別スペクトル

- －物質の各バッチの平均スペクトル

- －必要であれば、物質のスペクトル内における変動の記述

スペクトルライブラリの作成用の電子原データを保存することが必要である。

データの前処理 多くの場合、特に反射モードスペクトルについては、識別モデルあるいはキャリブレーションモデルを作成する前に、スペクトルに対しなんらかの数学的前処理を行うと役に立つことがある。その目的は、たとえばベースライン変動を低下させたり、その後生じる数学モデルに干渉している既知の変動の影響を低下させたり、使用前にデータを圧縮することなどである。典型的な方法は、多重散乱補正（MSC）、クベルカ・ムンク（Kubelka-Munk）変換、ウィンドウ化とノイズ削減、スペクトルの1次、2次微分の数値的計算などを含むスペクトル圧縮法である。それより高次の微分は推奨されない。場合によってはスペクトルも正規化されることがある。たとえば最大吸収率、平均吸収率、スペクトル下の積分吸収面積に対して行われる。

数学的変換を行う場合は、人工物が入り込んだり、不可欠な情報（定性法について重要）が失われたりすることがあるため、注意を要する。アルゴリズムを理解することが必要であり、すべてのケースで変換の使用についての理論的根拠を文書化しなければならない。

データの評価 検査中の物質のスペクトルの直接比較は、数学的相関関係やその他の適切なアルゴリズムに基づいて、データベースの全物質の個々の基準スペクトルあるいは平均基準スペクトルとなされる。既知の基準平均スペクトルのセット、およびこの平均周囲の変動は、識別用のアルゴリズムとともに用いてもよい。クラスター分析と主成分分析（PCA）を組み合わせたもの、SIMCA（クラスアナロジーによるソフト独立モデリング）、フィルターや UNEQ（不等散乱クラス）を用いた COMPARE 関数、他に NIR 装置のソフトウェアで用いたり、サードパーティのソフトウェアとして提供されるものに基づく異なるアルゴリズムがある。特定の用途に選択されたアルゴリズムの信頼性についてはバリデーションする必要がある。例えば、相関係数、二乗残差の総計、クラスター分析を用いた距離は、バリデーション工程で定義された許容限界を満たしていなければならない。

データベースのバリデーション

特異性 任意の物質の陽性同定用のデータベーススペクトルを用いた識別の選択度とデータベースの他の物質に対する適切な区別は、バリデーション工程中に確立される。許容閾値を確立する。閾値が高ければ、より高い識別力が得られるが、物質自体の変動性によりなんらかの誤りが生じること

がある。閾値が低ければ、これらの問題を解消することはできるが、結果があいまいとなる場合がある。潜在的問題は、スペクトルデータベースに提出しなければならない。これらは、視覚的外観、化学的構造あるいは名称でデータベースメンバーに類似した、現場で受領された物質の可能性がある。この問題は同定できないはずである。データベースに示されていたが、それ(すなわち異なるバッチ、混合物)を作るために用いられなかった物質の独立試料は、分析時に陽性同定が得られるはずである。

堅牢性 定性工程の堅牢性も、分析時の正常な操作条件に対するわずかな変化の影響を試験するために妥当性を問う必要がある。前加工およびキャリブレーションアルゴリズム変数についての変更はあってはならない。典型的な問題は以下の通りである。

- 一環境条件(たとえば、検査室の温度や湿度)の変動に対するオペレータ間の違いの影響
- 一試料の温度、光学窓上の試料の位置、プローブの深さおよび物質の圧縮/パッキングの影響
- 一装置の部品やサンプリング導入装置の交換

定量分析

キャリブレーションモデル用のスペクトル基準ライブラリの確立 キャリブレーションとは分析装置からの反応を試料の特性に関係付ける数学的モデルを構築する工程である。厳密な数学的表現で明確に定義でき、適切な結果を出すことのできるあらゆるキャリブレーションアルゴリズムが使用可能である。測定される範囲を通じて、項目の既知の値により適切な数の試料のスペクトルを記録する(たとえば、含水量)。キャリブレーションモデルに用いられる波長は、対象の検体のバンドがキャリブレーションに用いられていることを検定するために。検体の既知のバンドおよびマトリックスの既知のバンドと比較することができる。測定された試料の約3分の2によりキャリブレーションモデルを確立する。測定された試料の残りの3分の1をデータベースと比較する。全試料が、方法の用途により定義されるような精度間隔内の定量結果を生じるはずである。正確な定量を、特定の範囲内のマトリックスの変動の存在する状態で実証しなければならない。重回帰(MLR)、部分最小2乗(PLS)および主成分回帰(PCR)が一般に用いられる。PLSやPCRキャリブレーションについては、係数あるいは負荷をプロットし、大きな係数の領域を検体のスペクトルと比較してもよい。キャリブレーションモデル作成用の原データは前処理を行わずに保存しなければならない。

データの前処理 データの前処理とは、キャリブレーションモデルの作成前の、スペクトルの特徴の増強および/あるいは望ましくない変動源を除去あるいは減少させるためのNIRスペクトルデータの数学的変換と定義できる。データの前処理用およびキャリブレーション用に多くの適切なアルゴリズムが存在する。その選択は用途に対する適切性に基づく。波長を選択すれば、MLR(たとえば、粒径の測定)などのキャリブレーションモデルの効率を改善する。たとえば水和物水の測定でのようないくつかのケースで、波長スケールの一定の領域を削除することが有益な場合がある。波長圧縮をそのデータに適用することもある。

バリデーション変数 NIR法のバリデーションを実証するために考慮される分析性能特性は、あらゆる分析手順に必要なものと類似している。各バリデーション変数用の具体的許容基準は、方法の用途と一致していなければならない。

特異性 定量測定のための相対的識別力と選択性は、定性分析の項目で記述したものと類似したものとなるはずである。特異性試験の範囲は、用途と管理されているリスクに左右される。その方法の操作範囲内のマトリックス濃度の変動は定量測定に大きな影響を与えるものであってはならない。

直線性 直線性のバリデーションには、用いられたアルゴリズム内のNIR反応から計算されたNIRの結果を、キャリブレーションモデルの定義された範囲を通じて分布する基準法の結果を相関させることが含まれる。非直線の実際のNIR反応でも、なお妥当である可能性がある。

範囲 検体基準値の範囲は NIR 法の範囲およびその方法の定量限界を定める。バリデートされた範囲外の結果を認めないように管理を行う必要がある。

正確さ これはバリデーション法あるいは既知の試料（ブランクの試料や試験された物質の加えた量の試料）との比較により決定できる。正確さは、バリデートされた方法のデータと強く一致する NIR 法の予測標準誤差 (SEP) により示される。SEP とは、特定の試料についての分析基準データを NIR の結果と比較して得られた残差の標準偏差である。これは、SEP をバリデーションに用いられた基準法と比較することにより、NIR 結果を分析基準データと相関させて実証される。NIR 結果を基準値と比較するために、別の統計的比較手法が用いられることがある（ペアード t 検定、バイアス評価）。

精度 これは処方された条件下で一連の測定値間の一致の近さを表す。精度は開発された分析法に従って実施された最低 6 回の測定値により評価される。これは、繰返し精度（試料の位置の変動のある場合、ない場合で同一試料の測定を反復する）と中間精度（異なる検体を異なる測定日の測定で反復する）の 2 段階で検討される。

堅牢性 これには温度、湿度、試料の扱いの影響、装置の変更の影響などが含まれる。

はずれ値 キャリブレーション範囲外の検体を含む試料の NIR 測定からはずれ値が得られた場合は、さらなる試験が必要なことを示している。適切な分析法によってさらに試料を試験し、仕様内の検体内容が得られた場合は、これを認め、仕様を満たしたとみなすことができる。このように、試料の NIR 測定により生じたはずれ値結果は、なおも対象検体についての仕様を満たしている場合がある。

継続的モデル評価

使用するためにバリデートされた NIR モデルは、継続的性能評価およびバリデーション変数のモニタリングの対象となる。不具合が発見された場合は、是正措置が必要となる。必要となる再バリデーションの程度は変化の性質によって異なる。新しい物質が基準ライブラリに加えられた場合は、定性モデルの再バリデーションが必要であり、物質の物理的特性の変化が生じた場合、提供ソースの変更が生じた場合にも必要となる場合がある。定量モデルの再バリデーションは、最終製品の組成、製造工程、原料のソース/グレードの変更の理由が必要となる。

データベースの移動

データベースが別の装置に移動される場合は、スペクトル範囲、データポイント数、波長分解能などの変数を考慮する必要がある。そのモデルが新しいデータベースや新しい装置でも妥当性を保つことを実証するために、他の手順や基準を適用することが必要である。

データの保存

現行の規制に従って、電子的 NIR スペクトル、ライブラリ、データを保存する。

現行の仕様に従って、特別な用途（たとえば同定、粒径分析、含水量など）用に必要なデータ前処理を行って NIR スペクトルを保存する。