

するのか、それぞれの段階で課題に取り組む主体が誰なのかが明確にする必要があると思います。

製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために、上記1)-3)の段階でどういう考え方、アプローチで臨むかは主に企業側の課題ですが、その承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データについては、十分意識して、それをCTD(QOS)等に反映する必要があるであろうということです。

スライド左上で製造方法、品質特性とありますが、これは安全性・有効性が評価された製品を製造した方法、その製品が示す物質の状態としての品質特性を示しています。これらのうち、申請者が特にそのエッセンス、安全性・有効性及び製品の恒常性を確保する上で必須と考えるものを選択し、その妥当性を示しながら、品質と恒常性確保のコア要件として承認書に書くべきこととして申請することになります。真ん中の欄です。これに対して、レビュー側としては同様に安全性・有効性及び製品の恒常性確保上の観点からレビューをします。これを極端に言えば先程のように、規格及び試験方法だけでも良いのかも知れませんが、実際にはいくつかの要件のバランスで承認事項としたほうが最も合理的・効果的であろうと思います。

この品質と恒常性確保のコア要件（承認要件）として書いてある欄の要素は、すべてこれを満たさないといけないということではもちろんありません。しかしながら、これを守って下さいという承認事項がいったん定まれば、それは必ずGMP上の絶対守るべき製造管理・品質管理というコア条件になります。これを変えるときには、製法の一変承認申請が必要になります。それ以外に、業者としてはこのコア基準を外さないためのいろいろなGMP上の創意工夫が必要で、独自の重要工程・管理基準等も設定して管理をしていくということです。

我が国は制度としては極めて合理的なシステム、効率的な考え方、科学的な考え方ができ、その利点を生かせるはずなので、今申しましたようないろいろな切り口、目的と手段、いろいろな立場、ステージをきちんと整理して考えて、これからの品質管理に当たっていただければと思います。

長時間にわたりご静聴、有難うございました。

（本稿は、平成19年12月12日（水）OMMビルにおいて開催した「医薬品総括製造販売責任者講座」における講師の講演要旨である。）



医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために

Ensuring and Maintaining the Reliability on Quality Test Results for Pharmaceutical Products

Part 1

日局15第2追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方

Concepts for Ensuring and Maintaining the Reliability on Test Results Described in the General Information Chapter of "System Suitability" to be Published in the Supplement 2 of 15th ed. of Japanese Pharmacopoeia

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

小嶋茂雄

SHIGEO KOJIMA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Senior Advisor

はじめに

医薬品の品質を確保するためには、適切な品質をもつ製品を恒常的に製造できるようにするとともに、その製品の品質試験を信頼性のある結果を与える試験方法と分析システムを用いて行う必要がある。とは言っても、わが国では長らく試験結果の信頼性が正面切って問われることがあまりなく、多くの試験室では体系的な試験結果の管理をほとんどしてこなかったため、「試験結果の信頼性確保」といってもなじみがなく、何が問題とされているのかピンとこない人も多いであろう。

日局15第2追補に収載予定の参考情報「システム適合性」の規定は、ICHの「分析法バリデーションに関するテキスト」(ICH-Q2A & B)^{1,2)}や日局参考情報の「分析法バリデーション」の規定を踏まえて、「試験法適用時の検証」、「システム適合性」および「分析システム変更時の管理」などのコンセプトを提示するとともに、これらのコンセプトに基づいて試験結果の信頼性を確保していくための道筋を示したものとなっている。

筆者は、平成13年2月の第6回LCテクノプラザにおいて「システム適合性vs分析法バリデーション」のタイ

トルで行った講演で、日局にシステム適合性の規定を設ける上での考え方を整理し、「システム適合性」と「分析法バリデーション」とを関連づけて考察を行った。本稿では、その講演において展開した考え方の延長線上に組みあげ、参考情報に収載予定の「システム適合性」に盛り込まれることとなった医薬品の品質試験結果の信頼性確保に関する考え方について述べる。

試験結果の信頼性を確保する上でのポイントとして、図1に示した2点があげられる。

①第1に、試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えることを検証すること

ICH-Q2A & B^{1,2)}や日局参考情報「分析法バリデーション」に規定されている「分析法バリデーション」のコンセプトは、新薬の承認申請に用いられる試験法や日局各条に記載される試験法について、どのような手順で試験法の妥当性を検証すべきかを示したものである。

これに対して、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際の考え方については、必ずしも明確にされていなかった。日局15第2追補で参考情報に収載予定の「システム適合性」の規定のまえがきには、「日本薬局方な

試験結果の信頼性確保

- 試験結果の信頼性を確保するためのポイントとして、次の2点があげられる。
- ▶ 第1に、試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えうることを検証すること
 - ✓ 分析法バリデーション¹⁾
 - ✓ 試験法適用時の検証²⁾
- ▶ 第2に、こうして試験の目的に合う結果を与えうるものが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること
 - ✓ システム適合性試験³⁾
 - ✓ 分析システム変更時の管理⁴⁾

¹⁾ICH-Q2A&Bおよび日局15第2追補「分析法バリデーション」
²⁾日局15第2追補に記載予定の参考情報「システム適合性」

図1 要点(1)

どに記載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。」と記載されており、この「試験法適用時の検証」とも言うべきコンセプトの重要性が示されている。

②第2に、こうして試験の目的に合う結果を与えうるものが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること
 参考情報「システム適合性」には、「システム適合性」とは、試験法の適用時に目的に合う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したもの」と記載されており、試験方法と分析システムに変更がなく、試験が続けられる場合には、システム適合性の適合要件が満たされていることを確認していればよいことが示されている。
 しかしながら、試験が長期にわたって続けられる間には、試験方法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得るが、こうした変更を行うとき(品質評価の尺度に偏りが生じるリスクがある)に、どのような点を検討すべきかについても考え方が明確にされていない。そこで、参考情報「システム適合性」の3項に、こうした変更を行うときの「分析システム変更時の管理」の考え方を示した。

1. 試験結果の信頼性確保に関する日局の規定整備のこれまでの動き

試験結果の信頼性確保に関する日局の規定整備のこれまでの動きは、以下の通りである。

- [日局13] 参考情報に「分析法バリデーション」の規定を記載
- [日局14] 各条におけるHPLC/GC法表記法の変更
- [日局15第1追補] HPLC/GC法への「システム適合性」の規定の追加
- [日局15第2追補] 参考情報に「システム適合性」の一般的規定を記載予定
- [日局16追補?] 参考情報に「分析機器の適格性」の規定を記載すべく検討の子定

2. “分析法バリデーション”、“試験法適用時の検証”、“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”の4つのコンセプトの意義と相互の関連

試験結果の信頼性確保のための種々のコンセプトの中でわが国の医薬品分野でポピュラーなのは、何と言っても“分析法バリデーション”であり、次いで“システム適合性”であろう。

ICHの「分析法バリデーションに関するテキスト」(ICH-Q2A&B)は、平成7年7月に実施項目のテキスト(Q2A)¹⁾が、また、平成9年10月に実施方法のテキスト(Q2B)²⁾が、厚生省(現厚生労働省)から通知され、平成10年4月から施行されている。このICH-Q2A&Bの施行により、医薬品の承認申請に用いられる試験方法については、分析法バリデーションを行って、その試験方法が試験の目的に合う方法であることを検証することが求められるようになった。これは、それまで試験方法の妥当性の検証を試験に携わる者の常識といったものに押しつけてあいまいな形で済ませてきたわが国の医薬品業界にとって大きなインパクトとなる出来事であり、施行の当初においては、実際に承認申請の審査において、申請書に記載した試験法に関するバリデーションデータが要求されるようになって初めて、どう対応するかを検討し始めるといった状況も数多く見られた。

日局にも、参考情報に「分析法バリデーション」の規定が日局13(平成8年4月告示)から記載されている。この規定は、日局の医薬品各条に記載される試験法にはどのような分析法バリデーションが必要とされるかを述べたものであり、日局記載の試験法が標準試験法として多くの会社の試験室で用いられることを考慮して、室間再現精度の評価を求めたものとなっている(なお、ICH-Q2A & B¹⁾は、承認申請者の試験室のみで用いることを想定した試験法を対象とするものであるため、室内再現精度の評価をすればよいことになっている)。

分析法バリデーションに関しては、その考え方やテキストの内容を解説するもの、あるいはどのように実施したらよいかといったHOW TO的なものなど、これまでにかなりの数の講演が行われるとともに、いくつかの解説も出版されてきている²⁾ので、それらを参照していただくことにし、本稿では内容的なことには立ち入らないことにする。

(1)「分析法バリデーション」のコンセプトはわが国で定着したか? (図2)

では、ICH-Q2A & B¹⁾の施行から10年近くが経過した平成20年3月の時点で、わが国における状況を眺めたとき、この「分析法バリデーション」のコンセプトは定着したと言えるであろうか?

確かに承認申請書には、分析法バリデーションを行って妥当な試験法であることを検証した旨がデータとともに記載されるようになった。したがって、承認申請に当たっては、分析法バリデーションを行わなければならないという意識は定着したように思われる。しかしながら、その姿勢は受け身のままで、6年前の解説記事³⁾に記載した「本当は面倒くさいからやりたくないが、やれと言われるから仕方がなくやる」といったところに止まっているように思われる。

試験結果の信頼性を確保する上でとりわけ重要なことは、図1に示したように、分析法バリデーション(既存の試験法については、試験法適用時の検証)を行って、品質試験に用いられる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使って、目的に合う結果を与え得ることを検証することであることを考えると、より積極的な姿勢で取り組むことが望まれる。

分析法バリデーション

■ 根拠となる規定

- ICHの分析法バリデーションに関するテキスト(Q2A & B)：新薬の承認申請に使われる試験法(新しい試験法)
- 日局参考情報「分析法バリデーション」：日局に記載される試験法(標準試験法)

▶ 試験法のタイプに応じて、評価すべき分析能パラメータのすべてについて評価を行って適切な性能を有することを示す(フルバリデーションを行う)。

▶ 分析法バリデーションのコンセプトはわが国で定着したか?

- 承認申請に当たっては分析法バリデーションをしなればならないという意識は定着した
- しかしながら、その姿勢は受け身のままである(やれと言われるから仕方がなくやっている)。

図2 要点(2)

(2) 既存の試験法を用いるときには「試験法適用時の検証」を行う必要(図3)

① 既存の試験法を医薬品の試験に適用する際に何をなすべきかを明確に記載した規定がないことによる誤解

新薬の承認申請に用いられる試験法や日局各条に記載される試験法は、各試験法のタイプに応じて、評価すべき分析能パラメータのすべてについて評価を行って目的に合う試験結果を与えることを示す(フルバリデーションを行う)必要があるが、ICH-Q2A & B¹⁾や日局参考情報の「分析法バリデーション」の規定は、これらの場合を念頭に置いて、どのようにして試験法の妥当性を検証すべきかを記載したものである。

これに対して、日局などの公定書に記載された既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に何をなすべきかについては、必ずしも明確にされてこなかった。

医薬品各条の日局記載時には、その各条の規格及び試験方法に記載される試験法が標準試験法として妥当かどうか日局の各条担当の委員会で検討が行われる。こうした検討が行われることから、ICH-Q6A施行通知⁴⁾の記第2.1.(4)には「日本薬局方等公定書記載の試験方法、及び国際調和により同意を得ている試験方法は、バリデートされたものとみなす。」と記載されているが、この記載が拡大解釈され、日局の試験法は「どこでも使える試験法」、さらには「自社での検証なしに使ってもよい試験法」であるとする、分析に携わる者の常識を外れた誤った考え方がはびこっているように思われる。

日局に標準試験法として記載するに当たって、日局参考情報「分析法バリデーション」の規定にあるような室間再現精度の検討が必ず行われているのであれば、前述の「どこでも使える試験法」との考え方にも一定程度う

試験法適用時の検証

■ 根拠となる規定

● 日局収載予定の参考情報「システム適合性」のまえがき：

「試験結果の信頼性を確保するためには、日本薬局方などに収載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設が分析システムを使って当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが必要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。」

- ▶ 試験法適用時の検証では、フルバリデーションを行う必要はなく、自分のところの分析システムで試料を分析したとき目的に合う結果が得られることを適切な形で確認すればよい。
- ▼ わが国では分析に携わる者の常識といったあいまいなものに委ねられて、これまで明文化されてこなかった。
- ▼ USP31にはその旨の記載がある。
- ▶ 適格性確認や適格性評価などの用語が充てられることもある。

図3 要点(3)

なずけるところもあるが、実際には室間再現精度まで検討されることはあまりなく、原案提出会社の室間再現精度のデータを基に試験法の妥当性が検討されることがほとんどのようである。こうした状態では、日局収載の試験法と言えども、実際にその試験法を用いて医薬品の試験を行おうとする場合には、その試験室の分析システムを使って、当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ確認すること（「試験法適用時の検証」）が必要となる。

この「試験法適用時の検証」では、フルバリデーションを行う必要はなく、自分のところの分析システムで試料を分析したとき目的に合う結果が得られることを適切な形で確認すればよい。鹿庭も、「医薬品の分析法バリデーション」¹⁰の4.4「適格性確認(qualification)」の項で、「公定書に記載されている分析法はバリデートされた方法であるとされている。公定書に記載されている分析法を、特定の試験室で適用する場合には再バリデーションは必要なく、その分析法が対象としている試料に対して適格であるか否かを確認するので十分であると、アメリカ薬局方は述べている。適格性確認では、分析能パラメータの一部を確認する方法をとることもできるし、また、システム適合性試験に適合することを確認することで目的を果たせ、必ずしも分析能パラメータそのものの値を求める必要がないこともあるかもしれない。試験法のタイプや分析対象の試料の特性によって、適切な方法を考えればよい。」と述べている。

②わが国では、こうした検証を行うべきことは、分析に携わる者の常識といったあいまいなものに委ねられて、これまで明文化されてこなかった

われわれは、たとえ公定書に記載されている試験法であったとしても、これまでやったことのない試験を自分のところで行おうとする場合、分析に携わる者の常識として、その試験によって下記の点が担保されているかどうか確かめた上で、実際の試料の分析に取りかかるというやり方をとってきている。

- ・ 分析対象物質がちゃんと検出されるか(検出限界)
- ・ 妨害はないか(特異性)
- ・ 検量線はどの濃度範囲で直線性を示すか(直線性と範囲)
- ・ 添加回収率はどうか(真度)
- ・ 定量値のばらつきはどの程度か(精度) など

()内に示したように、これらの検討作業のほとんどは分析法バリデーションにおいても要求されていることであり、公定書収載時に行われた分析法バリデーションを自分のところのシステムに合わせて簡略化した形で確かめていることになる。

③USP31の記載

USP31の<1225>Validation of Compendial Proceduresには、以下に示す記載があり、USPやNFに収載の方法を使う場合であっても、**事前に**、その試験室のシステムを用いて、その方法が試験の目的に合う結果を出し得ることを確かめる必要があることが明記されている。

「According to these regulations, users of analytical methods described in the USP-NF are not required to validate accuracy and reliability of these methods, but merely verify their suitability under actual conditions of use.」(「the Current Good Manufacturing Practice regulations=cGMP regulations」)
[cGMPでは、USPやNFに収載の分析法を医薬品の試験に用いる場合には、(収載時にバリデーションが行われているから、)その方法の正確さや信頼性について再確認する必要はなく、その方法が実際に使う条件の下で試験の目的に適合することを確かめておけばよいとされている。]

USP31では、さらに、<1226>Verification of Compendial Proceduresという独立したGeneral Information Chapterが新しく収載されて、この「試験法適用時の検

証”のコンセプトについて詳しく記載されている。

この観点から見ると、ICH-Q6A施行通知⁴⁾に「日本薬局方等公定書記載の試験方法……はバリデートされたものとみなす。」とだけ記載されていることは舌足らずであり、USPと同様に、試験法適用時にはその試験室の分析システムを用いて目的に合う結果を出し得ることを確かめる必要がある旨を記載すべきであろう。

④参考情報「システム適合性」に“試験法適用時の検証”について記載

こうしたことから、日局15第2追補で参考情報に記載予定の「システム適合性」の規定のまえがきには、「日本薬局方などに記載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。」との記載を盛り込み、“試験法適用時の検証”を行うことの重要性を示した。

なお、検討の過程で、この“試験法適用時の検証”のコンセプトを「システム適合性」の規定の中に記載する

ことに違和感があるとの意見が出された。確かに、USPがこのコンセプトを<1225>Validation of Compendial Methods (General Informationの「分析法バリデーション」に関する規定)の中に記載しており、さらにUSP31において<1226>Verification of Compendial Proceduresという独立したChapterを設けたように、「システム適合性」の規定の中にはなく、「分析法バリデーション」の規定の中に記載する、あるいは独立した規定を設ける方がふさわしいように思われる。今後、試験結果の信頼性確保に関する規定の整備をさらに進める中で、妥当な形に改めるよう検討することとしたい。

(3)“分析法バリデーション”と“システム適合性”との関係について明確に記載した規定がない(図4)

試験結果の信頼性を確保するためには、上述のようにして“分析法バリデーション”や“試験法適用時の検証”によって試験の目的に合う結果を与えることがあらかじめ検証されるだけでは十分とは言えず、実際に試験を行う現場において、こうして検証された試験方法と分析システムが、試験が続けられる間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理することが不可欠である。

FUSION

湿式酸化方式オンラインTOC Analyzer

注射用水・精製水・常水・洗浄バリデーション

最新の技術・最高の選択

湿式酸化/NDIR方式を測定原理とするFUSION 全有機炭素分析計は、特に低濃度TOCを高精度に分析するために開発されたラボ用TOC分析計です。

- 低濃度分析における信頼性
- マルチポイント校正機能
- 自動ブランク取得機能
- 優先サンプル割り込み機能
- 空蒸ガスリーク検知機能

オンライン型TOC計 **登場**

ACCURA-HS



最新分析アルゴリズムを搭載

- USP/EP/JP3局対応
- 特殊加工UV酸化チャンバの採用
- 高出力UVランプの採用
- 試薬・キャリアガスを使用しない
- 簡単操作・メンテナンスフリー

株式会社 ティ・アンド・シー・テクニカル 〒120-0036 東京都足立区千住仲町40番12号 プラティネールビル2F
TEL 03-3870-7101 FAX 03-3870-7102 <http://www.tactec.co.jp>

DM資料請求カードNo.38

システム適合性試験

■ 根拠となる規定

- 日局収載予定の参考情報「システム適合性」の「システム適合性の意義の項」:

「システム適合性とは、試験法の適用時に目的に合う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したものであり、通常、一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われる。

※ 収載された参考情報「システム適合性」の意義の項には、分析システムを用いて品質試験を行うには、必ずシステム適合性を検証する必要があると記載されている。

- ▶ 日局では、日局14においてHPLC/GC法を用いた各条の試験法にシステム適合性の規定を設けることを求めたにもかかわらず、システム適合性に関する考え方については示されてこなかった。
- ▶ このため、システム適合性に関する考え方が人によってまちまちとなり、分析法バリデーションとシステム適合性をこっちゃしている人もいる。しかしながら、参考情報「システム適合性」に記載からわかるように、この両者は明確に区別されるものである。

図4 要点(4)

この適切な稼働状態を維持するように管理するためのコンセプトが“システム適合性”である。ICH-Q2B²⁾には「システム適合性試験は、多くの分析法にとって不可欠の一部をなす。この試験は、装置、電子的情報処理系、分析操作および分析試料から構成された分析システムの総体は、それが適切な状態にあるかどうか評価を行い得る完結した系をなすとの考え方に基づいている。分析法に設定すべきシステム適合性のパラメータは、バリデーションしようとする分析法のタイプに依存している。詳細については、薬局方を参照すること。」と記載されており、“システム適合性”の設定は多くの分析法にとって不可欠のものとしつつも、具体的なところは各薬局方に任せられている。

ところが、日局では、日局14においてHPLC/GC法を用いた各条の試験法にシステム適合性の規定を設けることを求めたにもかかわらず、システム適合性に関する考え方については示されてこなかった。このため、システム適合性に関する考え方が人によってまちまちとなり、“分析法バリデーション”と“システム適合性”をごっちゃにしている人もいる。しかしながら、前述したように、[試験に用いる試験方法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えることを検証すること(“分析法バリデーション”あるいは“試験法適用時の検証”)]と[こうして試験の目的に合う結果を与えることが検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること(“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”)]とは明確に区別されるものである。

また、日局の各条に規定されたシステム適合性の試験

さえやっていたら問題ないのではないかの声を聞くこともあるが、“システム適合性”は、試験の目的に合う結果を与え得ることが検証されたときに用いられた分析システムに変更がないことを前提としたコンセプトであるため、分析システムに変更を加える(例えば、HPLC法のカラムを新しいものに替える)ときには、別途、変更前と同等とみなしうるかどうかなを確認し、同等と見なせない場合には再バリデーションを行う(後述する“分析システム変更時の管理”を行う)必要があることを指摘しておきたい。

3. 参考情報収載予定の「システム適合性」の規定について

(1) 日局15第2追補で参考情報に収載予定の「システム適合性」の内容

平成20年3月12日現在の参考情報「システム適合性」収載案(意見公募案)を本稿の巻末に別添資料として示した。なお、この内容は今後の内示に寄せられた意見の審議に基づいて、変更される可能性があることをご承知おきいただきたい。

参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関するコンセプトのうち、“試験法適用時の検証”および“システム適合性”についてはすでに詳しく解説したので、ここでは残された“分析システム変更時の管理”について解説する。

(2) “分析システム変更時の管理”について(図5)

試験が長期にわたって続けられる間には、試験方法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得るが、こうした変更を行うとき(品質評価の尺度に偏りが生じるリスクがある)に、どのような点を検討すべきかについても、これまで考え方が明確にされていない。“システム適合性”は、分析システムに変更がないことを前提としたコンセプトであるため、分析システムに変更を加えるときには、その変更が妥当なものであるかどうかを別途検討する必要がある。そこで、参考情報収載予定の「システム適合性」の3項に“分析システム変更時の管理”のコンセプトを示した。

変更によって分析システムの性能に影響が認められるときには、再バリデーションを行って変更した分析システムを用いても試験の目的に合う結果を与えることを検証する必要があり、結果次第ではシステム適合性の適

分析システム変更時の管理

■ 根拠となる規定

● 日局収載予定の参考情報「システム適合性」の3. 分析システム変更時の考え方(分析システム変更時の管理)の項:

「当該の品質試験が長期にわたって続けられる間には、試験法の分析システムの変更は、製造方法の変更の場合のように製品の品質に直接影響を与えるものではないが、品質を評価する際の品質管理を多量に必要とする。変更の結果、評価の尺度に狂いが生じれば、適切でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除したりすることも起こり得る。」

➤ システム適合性は、分析システムに変更がないことを前提とした概念であるため、分析システムに変更を加えるときには、分析システム変更時の管理の概念に基づいて、その変更が妥当なものであるかどうかを別途検討する必要がある。

図5 要点(5)

合要件を変更することが必要となる場合もありうる。

この“分析システム変更時の管理”は、薬事法改正に伴ってGMP規則に新しく規定された(医薬品の製造方法の)“変更管理”とはほぼ同様の概念であり、いかなる変更についてもその変更の妥当性を考察し、必要があれば検証するとともに、どのように対処したかを記録にとどめておくことが求められる。これらの変更を管理するためのコンセプトは、いずれもわが国においては必ずしもなじみのないものであるため、その定着には時間がかかるものと思われる。

なお、この“分析システム変更時の管理”のコンセプトについては、日局委員会においてHPLC法にシステム適合性の規定を追加するための改正案が検討された際に行われた議論(HPLC法を用いた試験法にシステムの性能を設定する場合に溶出順を必須とすべきか?)の中でその必要性を感じて、参考情報「システム適合性」に規定したものであり、今回のPart 2において日局15第1追補でHPLC/GC法に追加されたシステム適合性の規定について解説する際に、その経緯についても触れることにしたい。

4. 試験結果の信頼性確保のためのフロー

“分析法バリデーション”、“試験法適用時の検証”、“システム適合性”ならびに“分析システム変更時の管理”の4つのコンセプトの関連性を図6の試験結果の信頼性確保のためのフローに示した。

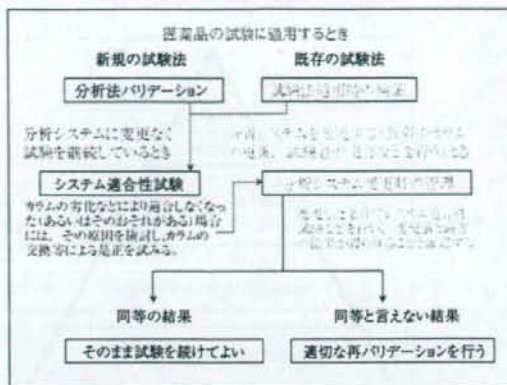


図6 試験結果の信頼性確保のためのフロー

5. 試験結果の信頼性を確保するための考え方の確立を目指して

(1) 参考情報「システム適合性」収載の意義

これまでわが国では分析結果の信頼性が問われることがあまりなく、その確保については、分析に携わる者の常識といったあいまいなものに委ねられてきた。そうした状況を反映して、日局にも分析結果の信頼性を確保するための考え方は、日局13で参考情報「分析法バリデーション」の規定が収載された以外、十分には収載されてこなかった。

今回、参考情報の「システム適合性」に、“試験法適用時の検証”、“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”の3つのコンセプトを規定することによって、参考情報「分析法バリデーション」で規定された“分析法バリデーション”のコンセプトとともに、分析結果の信頼性を確保する上で必要な考え方を示すことができた。

(2) USPの「Pharmacopeial Forum」誌に載った Analytical Instrument Qualificationについて

図7は、「Pharmacopeial Forum, 31, 233-243(2005)」に掲載のAnalytical Instrument Qualificationから引用したものである。USPは、信頼性のある分析結果を得るための重要な要素として、図7に示された4つをあげ、Analytical Instrument Qualificationがその基盤となっているとしている。

日局においても、参考情報収載の「分析法バリデーション」

Part 1 日局15第2追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方



図7 Components of data quality

ョン」と「システム適合性」の規定に続いて、今後、この「分析機器の適格性」の規定に対しても検討の対象としていきたいと考えている。

おわりに

最近ICHで議論されているQ8～Q10のガイドラインの精神とも言うべきものは、企業側が自主的にGood Practiceに励み、それによって得られた成果に基づいた柔軟な品質保証のスタイルをアカウントビリティのある形で行政側に積極的に提案すること、行政側がそうした方向での企業の努力を奨励し、企業からの提案を科学的な判断に基づいて柔軟性をもって認めていくことと考えられるが、試験結果の信頼性確保は、製品の品質確保と並んで、企業側がGood Practiceに励み、行政側からの信頼を勝ち取るべき対象と考えられる。

なお、本稿は、今回から3回にわたって下記の内容で

別添資料 日局15第2追補に収載予定の参考情報「システム適合性」(意見公募案)

システム適合性

試験結果の信頼性を確保するためには、日本薬局方などに収載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。

1. システム適合性の意義

「システム適合性」とは、試験法の適用時に目的に合う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試験

連載する予定の「医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために」と題する解説記事のPart 1である。

Part 1 日局15第2追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方

Part 2 日局15第1追補でHPLC/GC法に追加された「システム適合性」の規定について

Part 3 USPおよびEPに規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方

引用文献

- 1) 厚生省薬務局審査課長通知「分析法バリデーションに関するテキストについて」、平成7年7月20日付薬審第755号
- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について」、平成9年10月28日付薬審第338号
- 3) 鹿庭なほ子、尾島善一：医薬品の分析法の真度および精度を評価するための実験計画(上)、PHARM TECH JAPAN, 16, 171-179(2000)
- 4) 鹿庭なほ子、尾島善一：医薬品の分析法の真度および精度を評価するための実験計画(下)、PHARM TECH JAPAN, 16, 541-565(2000)
- 5) 小嶋茂雄：分析法バリデーション、特に室内再現精度の評価について—新薬承認申請資料における記載から—、PHARM TECH JAPAN, 16, 695-704(2002)
- 6) 鹿庭なほ子：医薬品の分析法バリデーション、林純薬工業(大阪)(2003)
- 7) 安田 勉ら：ICHをふまえた分析法バリデーションの実施と統計手法、技術情報協会(2000)
- 8) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」、平成13年5月1日付医薬審発第568号

を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したものであり、通常、一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われる。システム適合性の試験方法及び適合要件は、医薬品の品質規格に記載される試験方法の中で規定する。規定されたシステム適合性の適合要件が満たされない場合には、その分析システムを用いて品質試験を行ってはならない。

システム適合性は、機器分析法による多くの規格試験法に不可欠な規定である。この規定は、装置、電子的情報処理系、分析操作及び分析試料、更には試験者から構成される分析システムが、全体として適切な状態にあることを確認するための試験方法と適合要件を当該試験法の中に規定することによって、システムとして完結するとの考え方に基づいている。

2. システム適合性設定時の留意事項

規格試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存している。また、システム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。

例えば、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた定量的な純度試験の場合には、システムの性能(試験対象物質を特異的に分析しうることの確認)、システムの再現性(繰り返し注入におけるばらつき程度の確認)、検出の確認(限度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認)などの項目について設定する。

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」に記載されたシステム適合性の規定を補充する事項について以下に記載する。

(1) 液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーのシステムの再現性について

① 許容限度値の設定

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とする」、また、「システムの再現性の許容限度値は、当該試験法の適用を検討した際のデータと試験に必要なとされる精度を考慮して、適切なレベルに設定する。」と規定されていることから、6回繰り返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして設定する。なお、日本薬局方収載の医薬品各条に規定された試験法により試験を行う場合には、当該各条に規定された許容限度値に従う。

原薬の定量法(原薬の含量がほぼ100%、あるいはそれに近い場合): 分析システムが、製品中の有効成分含量のばらつきの評価に適切な精度で稼働していることを確認できるレベルに設定する。例えば、含量規格の幅が、液体クロマトグラフィーを用いた定量法において含量規格として設定されることの多い98.0~102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以下」を目安とする。

製剤の定量法: 製剤の含量規格の幅、並びに原薬の定量法におけるシステム再現性の規定(原薬と製剤に同様の試験法が用いられている場合)を考慮に入れて、適切に設定する。

標準物質試験: 標準溶液やシステム適合性試験用溶液等、システム再現性の試験に用いる溶液中の有効成分濃度を考慮して、適切に設定する。試料溶液を希釈し、0.5~1.0%の有効成分濃度の溶液を調製して、システム再現性の試験に用いる場合には、通常、「2.0%以下」を目安とする。

なお、上記の目安は、ガスクロマトグラフィーの場合には適用しない。

② システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法

日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とはほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい」と規定されている。これと関

連して、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法を以下に示した。この方法により、必要な場合には、繰り返し注入の回数を減らして設定することができるし、日常の品質試験の中でも同様な考えに基づいて運用することができる。

システムの再現性の試験の質を繰り返し注入の回数が6回($n=6$)の試験と同等に保つために、 $n=3\sim5$ の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を表1に示した。

しかしながら、繰り返し注入の回数を減らすということは、システムの再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すということであり、適切な技術レベルにある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持管理されることがより重要となることに留意する必要がある。

表1 システムの再現性の試験の質を $n=6$ の試験と同等に保つために $n=3\sim5$ の試験で達成すべきばらつきの許容限度値*

n=6の試験に規定されたばらつきの許容限度値	許容限度値(RSD)					
	1%	2%	3%	4%	5%	10%
達成すべき	n=5 0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%
ばらつきの	n=4 0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%
許容限度値	n=3 0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%

*排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした

3. 分析システム変更時の考え方(分析システム変更時の管理)

目的に合う試験結果を与えることが検証された試験法と分析システムが基本的に変更されずに、品質試験が日常的に繰り返される場合には、システム適合性で規定された適合要件を満たしていることを確認すればよい。

しかしながら、当該の品質試験が長期にわたって続けられる間には、試験法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得る。これらの変更は、製造方法の変更の場合のように製品の品質に直接影響を与えるものではないが、品質を評価する際の尺度に影響を与えるものであり、変更の結果、評価の尺度に狂いが生じれば、適切でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除したりすることも起こり得る。そのため、試験法や分析システムの変更時には当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺度に狂いが生じないように管理する必要がある。

試験法を変更する場合には、変更の内容に応じた適切なバリデーションを行う。一方、例えば、同じ試験室において液体クロマトグラフィーの装置やカラムの更新、試験者の交替などを行う場合には、上述の変更時の管理の一環として、変更した分析システムによりシステム適合性の試験などを行って、変更前と同等の結果が得られることを確認する。同等な結果が得られないとき、例えば、液体クロマトグラフィーのカラムを交換したとき、新しいカラムによって試験の対象成分と分離確認用物質との溶出順が逆転するなどの溶出パターンの変化がもたらされるような場合には、特異性などが担保されているかが懸念されるため、そのカラムを当該品質試験に用いても目的に合う試験結果が得られることを再検証する必要がある。



医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために

For Ensuring and Maintaining the Reliability of Quality Test Results of Pharmaceuticals

Part 2

日局15第1追補でHPLC/GC法に追加された「システム適合性」の規定について

How is System Suitability Prescribed in the General Test of "Liquid Chromatography" and "Gas Chromatography" Revised at the Supplement 1 of 15th ed. of Japanese Pharmacopoeia

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

小嶋茂雄

SHIGEO KOJIMA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Senior Advisor

はじめに

前稿(本誌2008年5月号)に掲載したPart 1¹⁾においては、ICHの「分析法バリデーションに関するテキスト」(ICH-Q2A&B)²⁾や日局参考情報「分析法バリデーション」に記載された「分析法バリデーション」のコンセプト、ならびに第十五改正日本薬局方(日局15)第2追補で参考情報に記載予定の「システム適合性」の一般的規定に盛り込まれた「試験法適用時の検証」、「システム適合性」および「分析システム変更時の管理」のコンセプトを基に、どのように試験結果の信頼性を確保すべきかについて論じた。

本稿では、参考情報に「システム適合性」に関する一般的規定が記載されるのに先立って、日局15第1追補における改正で一般試験法「液体クロマトグラフィー」および「ガスクロマトグラフィー」(HPLC/GC法)に追加された「システム適合性」の規定の内容について、改正までの経緯や日局委員会での論点等をも踏まえて解説する。

1. HPLC/GC法における「システム適合性」の規定について

HPLC/GC法は、変動要因が多く、「システム適合性」

の規定を設けて試験結果の信頼性が確保されるように日常的に管理する必要性の特に高い試験法であることから、参考情報に「システム適合性」の規定を一般的な形で記載するだけでなく、一般試験法のHPLC/GC法にもクロマトグラフィーに特化した形の「システム適合性」に関する規定を設けることが適切と判断された。

USPもEPも、クロマトグラフィーに特化した形の「システム適合性」に関する規定を設けている(Part 3参照)。

(1)日局14以降、医薬品各条のHPLC/GC法を用いた試験法には「システム適合性」の設定が求められるようになった。

日局14(平成13年4月告示)において、医薬品各条におけるHPLC/GC法の表記法が変更されて、「システム適合性」の項目が新しく設けられ、「システムの性能」、「システムの再現性」ならびに「検出の確認」の各項目の設定が求められるようになった。

新旧表記法における設定項目の違いを図1に示す。

①「システム適合性」設定の具体例

〈ベントバルビタールカルシウムの定量法〉

システム適合性

システムの性能：標準溶液20μLにつき、上記の条

Part 3 日局15期追加でHPLC/GC法に追加された「システム適合性」の規定について

旧表記法	新表記法
操作条件	試験条件
検出器	検出器
カラム	カラム
カラム温度	カラム温度
移動相	移動相
流量	流量
検出感度	システム適合性
カラムの選定	検出の確認
試験の再現性	システムの性能
	システムの再現性

図1 日局14におけるHPLC/GC法の表記法変更

件で操作するとき、ペントバルビタール、内標準物質(パラオキシ安息香酸イソプロピル)の順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するペントバルビタールのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

〈アフロクアロンの類縁物質試験〉

システム適合性

検出の確認：標準溶液5mLを正確に量り、移動相を加えて正確に25mLとする。この液20 μ Lから得たアフロクアロンのピーク面積が、標準溶液のアフロクアロンのピーク面積の15~25%になることを確認する。

システムの性能：本品0.01gを移動相に溶かし、パラオキシ安息香酸プロピルの移動相溶液(1→2000)5mLを加えた後、移動相を加えて100mLとする。この液20 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、アフロクアロン、パラオキシ安息香酸プロピルの順に溶出し、その分離度は4以上である。

システムの再現性：標準溶液20 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、アフロクアロンのピーク面積の相対標準偏差は5%以下である。

②医薬品各条への「システム適合性」の設定を巡る問題点

日局に「システム適合性」に関する考え方が示されないうまま、医薬品各条における設定作業が進められたため、「システム適合性」の各項目をどのように設定するかに関する考え方が人によってまちまちのままとされているように思われる。新薬の承認審査等においても、設定された適合要件の妥当性が問題となるケースも見受けられる。

各条への「システム適合性」の設定を巡って、寄せられた主要な意見を次に示す。

- ・システムが良好に稼働しているのを確認するのに、日常的にどのような項目について評価する必要があるか？(日米欧3薬局方に違い)
- ・検出の確認の項目の必要性は？
- ・システムの性能において、溶出順の設定は必須とすべきか？
- ・グラジエント法を用いたものなど、1回の試験に長い時間を要する試験の場合、システムの再現性をどのように規定したらよいか？
- ・システムの再現性の試験の繰り返し回数は、5回か6回か？
- ・システムの再現性の適合要件として、どの程度の相対標準偏差を設定すべきか？

(2)HPLC/GC法に「システム適合性」の規定を追加するための検討

①「システム適合性」に関する規定の検討において考慮した点

日局理化学試験法委員会では、日局14において各条で用いられるHPLC/GC法に「システム適合性」の設定が求められるようになったのを契機として、「システム適合性」に関する考え方をまとめた形で記載すべく検討を続けてきた。

この検討においては、次のような点を考慮した。

- 医薬品各条への「システム適合性」の設定を巡る1(1)②項に示した問題点
- System Suitabilityに関するUSPおよびEPの記載(表1およびPart 3参照)
- 試験結果の信頼性確保に関する考察(Part 1参照)
 - ・“分析法適用時の検証”
 - ・“分析法バリデーション”と“システム適合性”との関係
 - ・“分析システム変更時の管理”

②「システム適合性」の規定をどのように記載するか？

前述したように、HPLC/GC法は、変動要因が多く、「システム適合性」の規定を設けて試験結果の信頼性が確保されるように日常的に管理する必要性の特に高い試験法であることから、日局14以来、一般試験法のHPLC/GC法に「システム適合性」に関する規定を設けることが求められてきた。その一方で、医薬品の品質試

表1 日米欧3薬局方での「システム適合性」の評価要求項目の比較

何を評価するか	USP31	EP改定案	JP15第1追補
特異性	分離度 (カラム効率)	—	システムの性能* (分離度, 流出率) (理論段数, シメトリー係数)
精度	繰り返し注入の 再現性	シメトリー係数 繰り返し注入の 再現性	システムの再現性
レスポンス の数値的 信頼性	—	定量限界 (純度試験のみ)	検出の確認 (純度試験のみ)

*JPでは、システムの性能は、原則として分離度(と流出率)で規定するが、適切な分離確認用物質がない場合には理論段数やシメトリー係数で規定してもよいとされている。また、流出率については、JP15第1追補におけるHPLC/GC法の改正で、定量法では必須としないこととされた。

試験結果の信頼性を確保するための考え方をまとめた形で示すことも必要と判断された。

そこで、日局理化学試験法委員会では、最終的に「システム適合性」を次の2つの形で日局に収載することにした。

- ・クロマトグラフィーに特化した形の「システム適合性」の規定を一般試験法HPLC/GC法に追加する。(→日局15第1追補に収載)
- ・参考情報に「システム適合性」の一般的規定を収載し、医薬品の品質試験結果の信頼性を確保するための考え方を示す。(→日局15第2追補に収載予定)

③日局15第1追補におけるHPLC/GC法の改正点

- ・「システム適合性」に関する規定を設けたこと。
- ・これに関連した記載の整備を行ったこと。
- ・用語の定義に「S/N比」および「ピークバレー比」を加えたこと。

(3)HPLC/GC法に追加された「システム適合性」の規定

①「システム適合性」の意義

クロマトグラフィーにおける「システム適合性」の意義について、次のように記載されている。(なお、青太字の部分および赤字見え消しの部分は、それぞれ日局15第2追補における改正で追加ならびに削除される予定の記載である。)

○システム適合性は、クロマトグラフィーを用いた試験結果も分析法には不可欠の項目であり、医薬品の試験に使用するシステムが、当該の分析法の適用を検討したときと同様に試験を行うのに適切な性能で稼働していることを一連の品質試験ごとに確かめることを目

的としている。

- システム適合性の試験方法と適合要件は、医薬品の品質規格に設定した試験法の中に規定されている必要がある。規定された適合要件を満たさない場合には、そのシステムを用いて所定の品質試験を行ってはならない。
- システム適合性は、基本的に「システムの性能」および「システムの再現性」で評価されるが、純度試験においてはこれらに加えて「検出の確認」が求められる場合がある。

評価が要求される項目の意義を次にまとめて示す。

検出の確認：純度試験において、対象とする不純物等のピークがその規格限度値レベルの濃度で確実に検出されることを確認することによって、使用するシステムが試験の目的を達成するために必要な性能を備えていることを検証する。

システムの性能：被検成分に対する特異性が担保されていることを確認することによって、使用するシステムが試験の目的を達成するために必要な性能を備えていることを検証する。

システムの再現性：標準溶液あるいはシステム適合性試験用溶液を繰り返し注入したときの被検成分のレスポンスのばらつき(精度)が試験の目的に合うレベルにあることを確認することによって、使用するシステムが試験の目的を達成するために必要な性能を備えていることを検証する。

②「検出の確認」に関する規定と考察

純度試験のうち、定量的な試験で設定が求められる評価項目であり、次のように規定されている。

- 定量的試験では、通常、「検出の確認」の項を設け、規格限度値レベルの溶液を注入したときのレスポンスの幅を規定して、限度値付近でレスポンスが直線性をもつことを示す。
- 限度試験のように、規格限度値と同じ濃度の標準溶液を用いて、それとの比較で試験を行う場合や、限度値レベルでの検出が「システムの再現性」などで確認できる場合には、「検出の確認」の項を設けなくてもよい。

〈考察〉

このUSPやEPの要求していない項目(USPには相当する項目がない。EPは「定量限界」の評価を求めている。)を設定することの意義を問う声が聞かれるが、この意見

Part 2 日局15第1追補でHPLC/GC法に追加された「システム適合性」の規定について

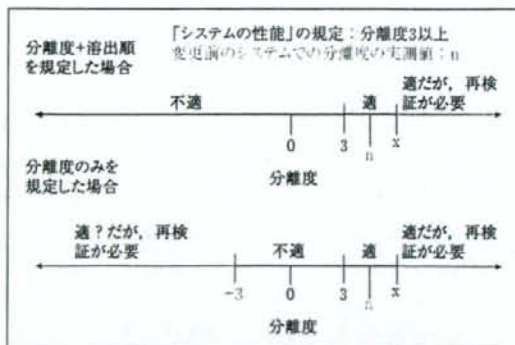


図2 カラムの交換の際に取るべき措置を分難度に基づいて判断するときのイメージ

リデーションによって試験の目的に合う結果を与えることがわかれば、システム適合性を設定し直したうえで、新しいカラムは試験に使うことができるようにする方が適切と考えられる。

このように、“分析システム変更時の管理”を行うとともに、分難度の規定を活用することによって、溶出順の規定を必須としなくても、分析結果の信頼性を確保することは可能と考えられる。

この議論を通じて、分析に携わる者が“分析システム変更時の管理”の考え方を理解し、実践することの重要性を痛感したことから、参考情報の規定にこの考え方を明記することとした。

iii) USP, EPとも溶出順の規定を求めている。

表1から、日米欧3薬局間で「システム適合性」(System Suitability)における評価要求項目は大きく異なっていることがわかる。特に、特異性に関連する評価項目についての違いは大きく、USPが分難度とテーリング係数の評価を、また、EPがシンメトリー係数の評価を求めているのに対して、JPは日局15まで分難度と溶出順の両者の評価を求めてきた。

いずれにしても、USP, EPとも溶出順については評価を求めておらず、国際調和の面からみても溶出順の設定を必須とするのは適切とは考えられない。

iv) 理化学試験法委員会では、最終的に次のような対応を取ることを決めた。

1) 一般試験法HPLC/GC法には、下記の2)を前提として、

システムの性能を次のように規定し、定量法の場合には溶出順の規定を必須のものとしなすこととする。

○定量法では、原則として、被検成分と分離確認物質(基本的には、隣接するピークが望ましい)との分難度、及び必要な場合には、溶出順で規定する。純度試験では、原則として、被検成分と分離確認物質(基本的には、隣接するピークが望ましい)との分難度及び溶出順で規定する。

2) 参考情報記載予定の「システム適合性」に、分析システムを変更する際には、その適切さを評価することにより管理する必要があるが、カラムの交換前のチェックにおいて溶出順が逆転するなど、溶出パターンが大きく変わる場合には、そのカラムを品質試験に用いることが適切かどうか再検証する必要がある旨を記載する。(分析システム変更時の管理)

④ 「システムの再現性」に関する規定と考察

「システムの再現性」については、次のように規定されている。(なお、青太字の部分および赤字見え消しの部分は、それぞれ日局15第2追補における改正で追加ならびに削除される予定の記載である。)

○システムの再現性の許容限度値は、通常、繰り返し注入における被検成分のレスポンスの相対標準偏差(RSD)として規定する。

○試料溶液の注入を始める前に標準溶液の注入を繰り返す形だけでなく、標準溶液の注入を試料溶液の注入の前後に分けて行う形や試料溶液の注入の間に組み込んだ形でシステムの再現性を確認してもよい。

○繰り返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように、達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい。

○システムの再現性の許容限度値は、当該試験方法の適用を検討した際のデータと試験に必要とされる精度を考慮して、適切なレベルに設定する。

上記において、適切なレベルに設定すべきとされた許容限度値の目安、ならびに繰り返し回数を減らしたときどの程度の許容限度値とすべきかの目安については、参考情報記載予定の「システム適合性」の規定の中に記

載することとされた。(2(2)および(3)項参照)

〈考察〉

以下に、1(1)②項に列挙した医薬品各条への「システム適合性」の設定を巡る問題点のうち、「システムの再現性」に関する点について考察を加える。

i) システムの再現性の試験の繰り返し回数は、5回か6回か?

USPは、 $RSD \leq 2\%$ の場合は $n=5$ 、 $RSD \geq 2\%$ の場合は $n=6$ のように、 $RSD 2\%$ を境に場合分けして繰り返し回数を規定している。これに対して、日局は、日局15までHPLC法による定量法については繰り返し回数を6回とすることを原則としてきたが、実際には、USPの規定の影響もあって、医薬品各条には $n=5$ としたものと $n=6$ としたものが混在している状況である。

USPが2%を境に場合分けして規定している理由については明らかにされていない。鹿庭¹⁾も、Kristensen²⁾も、統計学的には $n=5$ でも $n=6$ でもあまり差がないとしており、確たる理由があつてのことではないように思われる。

そこで、日局医薬品各条のHPLC/GC法を用いた試

験法に「システムの再現性」を新しく設定する場合には、繰り返し回数を6回とすること($n=6$)を原則とするが、統計学的には $n=5$ でも $n=6$ でもあまり差がないことを考慮に入れて、すでに $n=5$ で設定されているような場合にはあえて $n=6$ に変更する必要はないとする柔軟な運用を行うのがよいと考えられる。日局15第1追補でHPLC/GC法に追加された「システム適合性」の規定の「システムの再現性」の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とする」と記載したのも、こうした立場からのものである。

ii) システムの再現性の適合要件として、どの程度の相対標準偏差を設定すべきか?

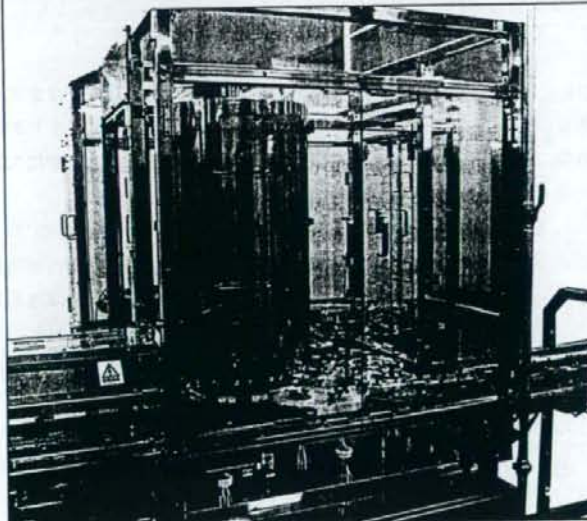
日局では、日局15までHPLC法による定量法については、繰り返し回数を6回としたときの相対標準偏差を1.0%以下に設定すること($n=6$, $RSD \leq 1.0\%$)を原則としてきたが、この原則が一人歩きして、いついかなる場合にも適用し得るもののように運用されており、厳しすぎるとの意見が強かった。

このため、一般試験法の記載が「Requirementsとされることを考慮に入れて、HPLC/GC法の「システムの再現性」に関する規定には、「システムの再現性の

suzuki

シリンジ組立機

SPA TYPE



- ① 最大能力300本/分まで対応可能
- ② ガラスシリンジ/プラスチックシリンジ対応仕様
- ③ ブランジャー組立時は各ヘッドごとの回転トルクを制御
- ④ ガラスシリンジ用フィンガーフランジも装着可能(オプション対応)
- ⑤ 対応範囲：1ml～50ml用シリンジ

 株式会社 鈴木製作所

本社・工場 〒289-1144 千葉県八街市八街ろ55-125
TEL.043-443-9868 FAX.043-443-9855
大阪営業所 〒541-0041 大阪市中央区北浜4-7-28 住友ビル2号館
TEL.06-6220-1888 FAX.06-6220-1777
東京営業所 〒130-0022 東京都墨田区江東橋5-3-11
TEL.03-3633-7631 FAX.03-3635-3223

DM資料請求カードNo.79

Part 2 日局15第1追補でHPLC/GC法に追加された「システム適合性」の規定について

許容限度値は、……適切なレベルに設定する。」と記載して、適合要件として設定すべき相対標準偏差を具体的な値としてあげることは避け、参考情報記載予定の「システム適合性」に許容限度値を設定するときの考え方や目安とすべき値をHPLC/GC法における規定への補完事項として示すこととされた。(2(2)項参照)

iii) グラジエント法を用いたものなど、1回の試験に長い時間を要する試験の場合、システムの再現性をどのように規定したらよいか?

1) その方策の1つが、「標準溶液の注入を試料溶液の注入の前後に分けて行う形や試料溶液の注入の間に組み込んだ形でシステムの再現性を確認してもよい。」との規定を活用する形でシステムの再現性を規定することである。

この規定は、USP31の<621>Chromatography of the System Suitabilityの項にある“Replicate injections of the standard preparation required to demonstrate adequate system precision may be made before the injection of samples or may be interspersed among sample injections.”の規定に倣ったものであるが、試験結果の信頼性を確保する立場からみれば、試料溶液の注入を始める前に標準溶液の注入を繰り返す形よりも、標準溶液の注入を試料溶液の注入の前後に分けて行う形や試料溶液の注入の間に組み込んだ形でシステムの再現性を確認する方が望ましいとも考えられるし、実際にもそうした形でシステムの再現性を確認しているところも多いのではないと思われる。

2) もう1つの方策が、「繰り返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように、達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい。」との規定を活用することである。

この規定は、鹿庭⁴⁾やKristensenら⁵⁾の報告にある「試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法」に基づいたものであり、その具体的な方法は、参考情報記載予定の「システム適合性」にHPLC/GC法の「システム適合性」の規定に対する

補完事項として示されている。その内容については、2(3)項で詳しく説明する。

2. 参考情報記載予定の「システム適合性」におけるHPLC/GC法に関する記載

(1) HPLC/GC法の「システム適合性」の規定を補完する事項

日局15第2追補記載予定の参考情報「システム適合性」の「2. システム適合性設定時の留意事項」の項には、「日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」に記載されたシステム適合性の規定を補完する事項について以下に記載する。」との記載があり、一般試験法であるHPLC/GC法の「システム適合性」の規定には書けなかった下記の事項がこの項に記載されている。

(2) 設定すべき許容限度値の目安

- 6回繰り返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして設定する。なお、日本薬局方記載の医薬品各条に規定された試験法により試験を行う場合には、当該各条に規定された許容限度値に従う。
- 原薬の定量法(原薬の含量がほぼ100%、あるいはそれに近い場合): 分析システムが、製品中の有効成分含量のばらつきの評価に適切な精度で稼働していることを確認できるレベルに設定する。含量規格の幅が、液体クロマトグラフィーを用いた定量法において含量規格として設定されることの多い98.0~102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以下」を目安とする。
- 製剤の定量法: 製剤の含量規格の幅、ならびに原薬の定量法におけるシステムの再現性の規定(原薬と製剤に同様の試験法が用いられている場合)を考慮に入れて、適切に設定する。
- 類縁物質試験: 標準溶液やシステム適合性試験用溶液等、システムの再現性の試験に用いる溶液中の有効成分濃度を考慮して、適切に設定する。試料溶液を希釈し、0.5~1.0%の有効成分濃度の溶液を調製して、システムの再現性の試験に用いる場合には、通例、「2.0%以下」を目安とする。
- 上記の目安は、ガスクロマトグラフィーの場合には適用しない。

〈考察〉

原薬の定量法と類縁物質試験において、許容限度値の目安が具体的な数値として示されている。

i) 原薬の定量法における許容限度値の目安

1) (3)④項の考察ii)で述べたように、日局では、これまでHPLC法による定量法については、繰り返し回数を6回としたときの相対標準偏差を1.0%以下に設定すること($n=6$, $RSD \leq 1.0\%$)を原則としてきたが、この原則が一人歩きして、いついかなる場合にも適用しうるものように運用されており、厳しすぎるとの意見が強かった。

そこで、本参考情報には、原薬の定量法のところに「含量規格として設定されることの多い98.0~102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以下」を目安とする。」と記載して、従来の $n=6$, $RSD \leq 1.0\%$ との原則が適用される範囲を、原薬の定量法で、その含量規格が、化学薬品において設定されることの多い98.0~102.0%の場合のように、5%以下の場合に限定することとした。

この記載に対しては、許容限度値の目安を含量規格の幅を基に決めるのはおかしい、分析機器の精度から決めるべきではないかとの意見が寄せられたが、

- 1) Part 3で述べるように、EPは、2.2.46. Chromatographic Separation Techniquesにおいて、含量規格の上限と繰り返し回数から許容限度値を求める表を示していること
- 2) 含量規格の幅が狭く設定された作用の強い医薬品については、分析精度のよい(システムの再現性の許容限度値の小さな)装置を使って試験するのが望ましいのに対して、含量規格の幅が広く設定されたビタミン剤のような作用の緩和な医薬品については、そんなに分析精度のよい装置を使う必要はないと考えられること
- 3) 今回の規定は、今までいついかなる場合にも適用しうるものように運用されており、厳しすぎるとの意見が強かった $n=6$, $RSD \leq 1.0\%$ の原則が適用される範囲を限定することを狙いとされたものであることなどの理由から、この記載のままとするものとされた。

ii) 類縁物質試験における許容限度値の目安

ここには、日局化学薬品委員会において、類縁物質試験に用いられるHPLC法の「システムの再現性」を設定する際の原則としていることを目安として記載した。

iii) 製剤の定量法における許容限度値

「製剤の含量規格の幅、ならびに原薬の定量法におけるシステムの再現性の規定(原薬と製剤に同様の試験法が用いられている場合)を考慮に入れて、適切に設定する。」として、これまでの $n=6$, $RSD \leq 1.0\%$ の原則は、原薬と製剤に同様の試験法が用いられている場合を除いて、製剤には適用されないことを示した。

(3) システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法

○日本薬局方一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とはほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい。」と規定されている。

これと関連して、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法を以下に示した。

- この方法により、必要な場合には、繰り返し注入の回数を減らして設定することができるし、日常の品質試験の中でも同様な考えに基づいて運用することができる。
- システムの再現性の試験の質を繰り返し注入の回数が6回($n=6$)の試験と同等に保つために、 $n=3\sim5$ の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を表2に示した。
- しかしながら、繰り返し注入の回数を減らすということは、システムの再現性を確認する上での1回の試験の重みが増すということであり、適切な技術レベルにある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持管理されることがより重要となることに留意する必要がある。

表2 繰り返し回数を減らしたときの許容限度値の目安
システムの再現性の試験の質を繰り返し注入の回数が6回($n=6$)の試験と同等に保つために、 $n=3\sim5$ の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を下記の表に示した。

		許容限度値(RSD)*						
		1%	2%	3%	4%	5%	10%	
達成すべき ばらつきの	$n=5$	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%	
	$n=4$	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%	
許容限度値		$n=3$	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%

*排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。

表3 システム適合性試験で排除される分析システムの性能*

許容値 (RSD)	試験で排除される分析システムの性能 (RSD)					
	1%	2%	3%	4%	5%	10%
繰り返しの回数						
6	2.09	4.17	6.26	8.34	10.45	20.85
5	2.38	4.74	7.10	9.47	11.83	23.66
4	2.93	5.82	8.73	11.64	14.55	29.10
3	4.40	8.79	13.18	17.58	21.97	44.00
2	15.79	31.58	47.37	63.16	78.95	>100

*表に示した性能のシステムが試験に合格する確率を5%としている。

〈考察〉

i) システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返しの回数を減らすための具体的な方法

一般試験法HPLC/GC法にある「1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの再現性が担保されるように達成すべきばらつき許容限度値を厳しく規定することにより、繰り返し注入の回数を減らしてもよい。」との記載に基づいて、システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らすための具体的な方法を参考情報に示した。

これは、鹿庭⁴⁾の報告に記載された考え方を取り込んだもので、「試験の質を落とさない」とは、システム適合性試験によって維持する分析システムの性能[相対標準偏差(RSD)]を同等以上に保つということを意味する。表3に示したように、試験の再現性の許容値(RSD)は変えずに、繰り返しの回数のみを減らすと、性能の悪い分析システムをシステム適合性試験で排除できなくなってしまうので、このような方法は許容できないことは明らかである。

これに対して、表2に従ってシステムの再現性の許容限度値を設定し直して、試験における繰り返しの回数を減らすならば、分析システムの性能を同等のレベルに維持できるので、このような変更は許容しうるものと考えられる。このような許容限度値を設定することにより、繰り返し回数が変わっても、システムの再現性の試験で排除される分析システムの性能が一定に保たれていること(各繰り返し回数におけるOC曲線が、分析システムの性能が10.45%のところで一点に集まり、試験に合格する確率が一定(5%)になっていること)が図3に示したOC曲線から確認できる。

具体的には、次のように活用されることになる。

・繰り返し注入の回数を6回として許容限度値を設定した後、表2から繰り返し回数を減らしたときの許

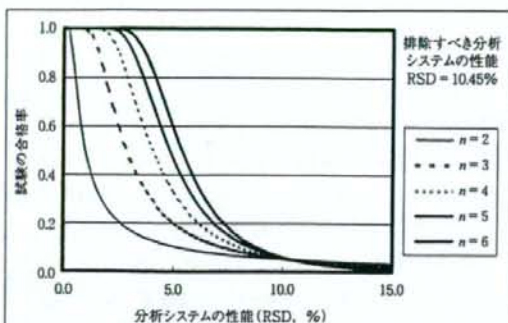


図3 システム適合性試験において排除すべき分析システムの性能を一定にした場合のOC曲線
各繰り返し数の試験における許容値(RSD, %): n=2; 0.65, n=3; 2.36, n=4; 3.57, n=5; 4.40, n=6; 10.45

容限度値を定める。

この方法により、必要な場合には、承認申請時にシステムの再現性の繰り返し注入の回数を減らして設定することができるし、承認後の日常の品質試験のなかでも同様な考えに基づいて運用することができる。

なお、日局15第2追補収載予定の参考情報「システム適合性」では、鹿庭⁴⁾の報告に基づいて、排除すべき性能の分析システムがシステム適合性試験に合格する確率を5%とした。

繰り返し注入の回数を減らすということは、1回の試験の重みが増すということであり、適切な技術レベルのある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持管理されることがより重要になることであるので、安易に繰り返し注入の回数を減らすことは慎むべきであろう。

ii) グラジエント法を用いた試験法への繰り返し注入の回数を減らす方法の適用に対する懸念

グラジエント法を用いた試験法の場合に、上記の繰り返し注入の回数を減らす方法を適用するのは妥当かとの疑問が寄せられている。

この問題は、システム適合性の問題というよりも、分析法バリデーションの問題のように思われる。ただでさえ変動要因の多いHPLC/GC法に、グラジエント法というこれまた変動要因の多い方法を上乘せするわけであるので、分析法バリデーションの際には、そうした上乘せされた変動要因の影響(例えば、スタート→溶媒切り替え→原状復帰のサイクルを試験のスケジュールに合わせて繰り返ししたときの再現性)をも評価できるように、実験計画を組んで行う必要があると思われるが、果たして

そうした検討が十分に行われているであろうか？

グラジエント法により上乘せされた変動要因の影響の評価も含めて、きちんと分析法バリデーションが行われているのであれば、繰り返し注入の回数を減らす方法を適用しても問題はないと思われるが、そうした検討が不十分なときにまでこの方法を安易に適用しようとするのは慎むべきであろう。

おわりに

本稿は、「医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために」のタイトルで、前稿(本誌2008年5月号)から3回にわたって連載予定の解説記事のPart 2である。次回のPart 3ではUSPおよびEPに規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方について解説する予定である。

なお、前稿に掲載されたPart 1¹⁾の記載に以下のような誤りがあったため、ここでお詫びして訂正する。

誤りの箇所	誤	正
P.1054, 左のカラム、上から2行目	原案提出会社の室間再現精度のデータ	原案提出会社の室内再現精度のデータ
P.1054, 左のカラム、上から15行目	バリデートされた方法	バリデーションされた方法
P.1055, 右のカラム、上から2~3行目	Compendial Methods	Compendial Procedures

■引用文献

- 1) 小嶋茂雄: 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part 1 日局15第2 追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考え方, PHARM TECH JAPAN, 24, 1051-1059(2008)
- 2) 厚生省薬務局審査課長通知: 「分析法バリデーションに関するテキストについて」(平成7年7月20日付薬審第755号)
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について」(平成9年10月28日付医薬審第338号)
- 4) 鹿庭なほ子: 医薬品の分析法バリデーション, 林純薬工業(大阪)(2003), p.101
- 5) E. Kristensen, M. Varney: Quantitative Chromatography and System Suitability Replication Requirements, *Pharmaceutical Forum*, 23, 4952-4957(1997)

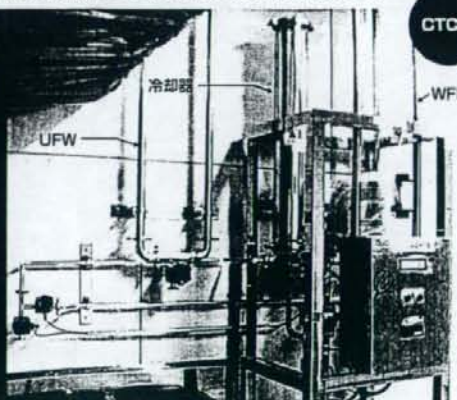
医薬品製造設備の製造・販売、関連バリデーション業務をクリエイト ユースポイント冷却器

小型で設置場所を取らないコイル式で多管の2バス方式(2重管)、高効率の冷却器です。

【仕様概要】	蒸留水(WFI)	85℃→60℃→15℃(10℃)
	冷媒(冷却水又はチラー水)	32℃→40℃
		20℃→30℃
		7℃→12℃(5℃→10℃)

【機種】	CTC-3	【処理量】	0.3~0.6m ³ /h
	CTC-4		0.3~1.0m ³ /h
	CTC-6		0.6~2.0m ³ /h
	CTC-8		0.6~2.5m ³ /h
	CTC-10		1.0~3.0m ³ /h
	CTC-12		1.5~3.5m ³ /h
	CTC-14		2.0~4.0m ³ /h
	CTC-16		2.5~4.5m ³ /h
	CTC-18		3.0~5.0m ³ /h

ピュアスチーム発生装置	100kg/h~2,000kg/h
注射用蒸留水製造装置	0.5m ³ /h~10m ³ /h
大容量冷却器	5m ³ /h~20m ³ /h
サニタリーバルブ	ダイヤフラムバルブ・逆止弁・ボールバルブ・ブリザーバルブ



クリーンメカニカル株式会社

本社・工場 〒793-0046 愛媛県西条市港新地100番地の1
TEL 0897-58-3611 FAX 0897-58-3612
大阪営業所 〒532-0011 大阪市淀川区西中島4-4-11
(お問い合せ) TEL 06-4805-6077 FAX 06-4805-6088
URL <http://www.clean-m.com/>

DM資料請求カードNo.14



医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために

For Ensuring and Maintaining the Reliability of Quality Test Results of Pharmaceuticals

Part 3

USPおよびEPに規定された試験結果の 信頼性確保に関する考え方

Concepts for Ensuring and Maintaining the Reliability on Test Results
Prescribed in USP and EP

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

小嶋茂雄

SHIGEO KOJIMA

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Senior Advisor

はじめに

前々号(本誌2008年5月号)に掲載したPart 1¹⁾においては、ICHの「分析法バリデーションに関するテキスト」(ICH-Q2A&B)²⁾や日局参考情報「分析法バリデーション」に記載された“分析法バリデーション”のコンセプト、ならびに第十五改正日本薬局方(日局15)第2追補で参考情報に記載予定の「システム適合性」の一般的規定に盛り込まれた“試験法適用時の検証”、“システム適合性”および“分析システム変更時の管理”のコンセプトを基に、どのように試験結果の信頼性を確保すべきかについて論じた。また、前号(本誌2008年6月号)に掲載したPart 2³⁾においては、日局15第1追補における改正で一般試験法「液体クロマトグラフィー」および「ガスクロマトグラフィー」(HPLC/GC法)に追加された「システム適合性」の規定の内容について、改正までの経緯や日局委員会での論点等をも踏まえて解説した。

本稿では、USPおよびEPに規定された試験結果の信頼性確保のための考え方について解説するとともに、日米EU間における考え方の違いについても触れる。

1. USPに規定された試験結果の 信頼性確保に関する考え方

USPは、USP31 1st Supplement(2008年2月)で新しく一般情報に収載された<1058> Analytical Instrument Qualification(分析機器の適格性評価)の規定の中で、試験結果の信頼性確保に関するUSPの考え方の全体像について触れている。また、この規定は、一般情報<1225> Validation of Compendial Proceduresの分析法バリデーションに関する規定、USP31で一般情報に収載された<1226> Verification of Compendial Proceduresの公定法適用時の検証に関する規定、ならびに一般試験法<621> Chromatography中のクロマトグラフィーシステムのシステム適合性試験に関する規定とともに、USPが試験結果の信頼性確保のうえで重要と考えている種々の要素(1.(1)項参照)についての具体的な指針を与えるものとなっている。

(1) USP31 1st Supplement <1058> Analytical Instrument Qualificationの規定について

この規定の前半にあるINTRODUCTIONおよびCOMPONENTS OF DATA QUALITYの2つの項において、