

スライド44

一変承認申請対象(原薬-2)

- 出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更(例:無菌原薬の製造に関わる事項の変更)
- 最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更(例:無菌原薬の製造に関わる事項の変更)
- 機器の内特別な管理が必要なものの変更
- 最終精製工程で使用される溶媒で、特に原薬に影響を与える可能性が大きい場合にあっては管理基準の変更

スライド45

製剤の重要工程

製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程をいう
(品質確保を工程管理に専ら依存するのか、double checkの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、企業の考え方を発揮するところ)

スライド46

製剤の重要工程の例1

- 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程(バリデーション・規格で対応可能?)
- 固形製剤の溶出特性を決める工程
- 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。
混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など(バリデーション・規格で対応可能?)
- 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など

スライド47

製剤の重要工程の例2

- 分解物が生じる可能性がある工程。
固形製剤における造粒工程、乾燥工程、注射剤における薬液調製工程、最終滅菌工程など(バリデーション・規格で対応可能?)
- 製品の安定性に影響を与える工程。
乾燥工程などの製造工程、一次包装工程(バリデーション・安定性試験、規格で対応可能?)

スライド44をご覧ください。

この例につきましても、原薬の一変承認申請対象としてどうしても必要だと思われるのは、出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法のうち、特別な管理が必要な事項の変更、例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更等です。また、最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されることを保証する試験方法と判定基準のうち、特別な管理が必要な事項の変更、これも例えて言えば、無菌原薬の製造に関わる事項の変更です。これらの事項は一変承認申請対象として必須ですが、それ以外のことについては、これは申請者の考え方次第であると思います。

スライド45をご覧ください。

製剤の重要工程についても定義は、「製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した云々」というように、ここでも「規格がまずありき」というような表現になっています。従って、品質確保を工程管理に専ら依存するのか、ダブルチェックの対象か、規格のみ設定して、工程管理はGMP上、社内の重要工程とするのか、これも企業の考え方を発揮するところであって、原薬の場合と話が同じであると思います。

スライド46、47をご覧ください。

スライド48

一変承認申請対象(製剤-1)

- 重要工程の操作原理及びその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更
- 一次包装材料の材料名(ただし内服固形製剤一次包装の変更の一部は届け)
- 製品の出荷試験の一部として中間製品又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更

スライド49

一変承認申請対象(製剤-2)

- 重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更(ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届けによる変更も可とする)

製剤の重要工程の例が記載されておりますが、この中でも固形製剤の溶出特性を決める工程、最終滅菌工程、或いは無菌操作を用いる製造方法におけるバイオバーデンを決める原材料管理が一変承認申請対象事項です。これは、アンダーラインを資料（スライド46）ではお示ししていると思いますが、このアンダーラインの部分については全部必須工程です。これ以外はバリデーション、或いは規格で対応可能なものであるかもしれません。申請者の考え次第ということです。

そもそもこれらは例示ですので、必須事項として読むのではなくて、よくよく全体を見渡して「例」という字を前提に、自らの製品に当てはめて合理的な判断、自主的な判断をして頂きたいと思えます。

スライド47に例示した工程は、すべて自らの製品に当てはめ、合理的な判断、自主的な判断を要する例であると思えます。

スライド48、49をご覧ください。

次のスライド48の例の場合であります。これもまた同様でありまして、アンダーラインのところは必須事項です。つまり、製品の出荷試験の一部として云々、それから原材料の品質及び管理方法のうち、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項は必須事項だと思えます。それ以外のところはケースバイケースで考えるところではないかと思えます。

スライド49の例につきましてはここにただし書きがありますが、このただし書き以外はすべてが一変承認申請対象となると思えます。

スライド50をご覧ください。

製法変更に関係する重要な概念について述べたいと思えます。バイオ医薬品のQ5Eコンパリティというガイドラインからもたらされる概念です。Q5Eガイドラインは、開発段階、或いは製造承認直前の段階、製品販売承認後、いわゆる市販後ということですが、製造方法を変更したいと思った場合に、いったいどのような要件が必要かを書いたガイドラインです。

スライド50

製法は医薬品の特性を語れない

- 製法変更した場合、その妥当性は新旧の製法を比較することでは判断できない
- 製法を詳細に記述し、その一部変更した製法を記載して申請があってもその是非の判断はできない
- 製法変更の是非は、有効性/安全性への影響又は有効性/安全性とリンクした指標で判断する
- まずは品質特性に関する類似性評価からスタートして判定、必要ならばさらに非臨床、臨床と検討を深めて新旧製品レベルで同等・同質性を判断する

そのガイドラインの言ってみればエッセンスというかコンセプトをここに書いてあります。

まず、製法は、医薬品の特性を語れないということです。注目して頂きたいことは、製法を変更した場合に、その妥当性は新旧の製法を比較することでは判断できないということです。製法を変えるわけですから、互いに異なる製法を比較して、それらの同等／同質性に関する判定などはできないわけです。

これは製法をいくら詳しく書いてみても、その一部変更した製法のみを記載して申請してきたとしても、それだけでは是非の判断はできないことを意味しております。

つまり、私たちが対象としているのは、医薬品という有効性・安全性を有する物質ですので、製法変更の是非は有効性・安全性ということとリンクした、例えば、品質で言えば有効性と安全性とリンクしている重要な品質特性（物質特性）で判断する以外にないということです。

一番いいのは臨床上の有効性・安全性で判断するのがいいわけですが、それはとても大変なので、まずは新旧製品が有効性・安全性にリンクした品質特性を指標とした類似性評価からスタートして判断して、必要なら更に非臨床・臨床と検討を深めて新旧製品レベルでの同等／同質性を判断するのが合理的アプローチであるということです。

スライド51をご覧ください。

ここにICHQ5Eガイドラインの定義が書かれております。Comparableという概念です。

Comparableは、同等・同質と訳しております。同一とは訳していません。つまり、製品というのは不純物も含めてヘテロなものですから、同一ということはありません。

もちろん化学薬品等の有効成分の場合には構造は同一でなければいけないという当然の前提はありますが、いずれにしてもComparableという定義は、「製造工程変更前後の製品が品質特性において高い類似性を有し、製剤の安全性、或いは有効性に有害な影響を生じていないこと」をいいます。これは製品の品質特性の分析に基づき判断できることが多いが、場合によっては非臨床試験や臨床試験のデータを勘案する必要がある場合もあるということです。

スライド51

Comparable (同等／同質)とは

製造工程変更前後の製品が品質特性において高い類似性を有し、製剤の免疫原性を含む安全性、あるいは有効性に有害な影響が生じていないことをいう。

これは、製品の品質特性の分析に基づき判断できることが多いが、非臨床試験や臨床試験のデータを勘案する必要がある場合もある。

スライド52

同等性／同質性の立証とは

同等性／同質性の立証とは、必ずしも製造工程変更前後の製品の品質特性が全く同じであると示すことを意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から、製剤の安全性や有効性には有害な影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。

スライド52、53をご覧ください。

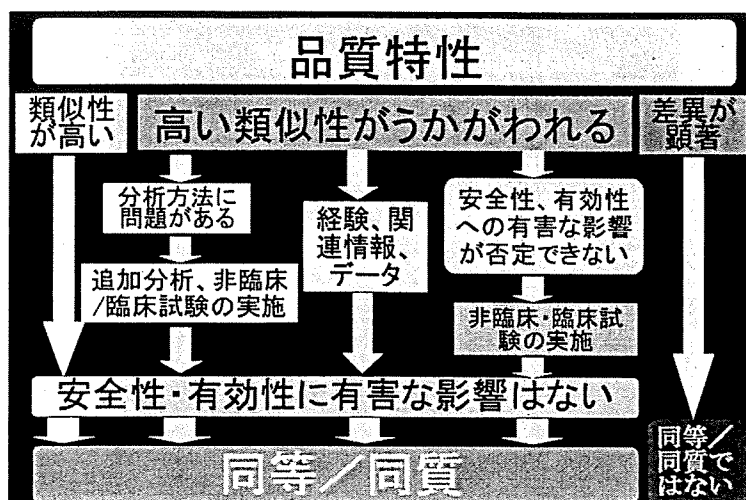
この同等性／同質性の立証というのは、必ずしも製造工程変更前後の製品の品質特性が全く同じであると示すことを意味するのではなく、変更前後の製品について、まず、その品質特性で見た場合、その類似性が高い、従って安全性・有効性に有害な影響はないということになれば、同等／同質ということ、製造変更をしてもよろしいということになるわけです。

一方、高い類似性がうかがわれるが、実は分析方法に問題があって、分析方法が甘いのではないか。従って、単に類似性があるといっても、もっと本当はきちんとした分析法でやれば差が出てくるのではないかとことがあります。そういう場合には追加の分析、或いは非臨床・臨床試験の実施などを求められて、安全性、有効性に有害な影響はないということになれば、同等／同質ということになります。たぶん化成品の場合には分析法に問題があるというふうなことはほとんどないだろうと私は思います。

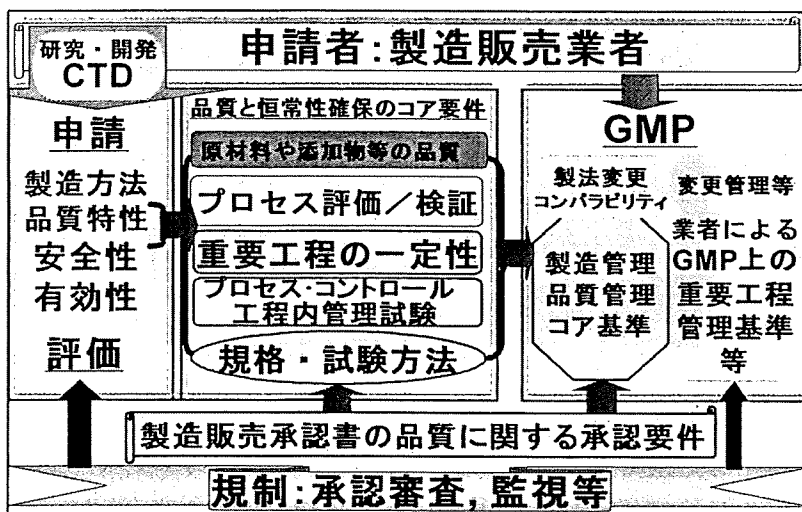
それから、高い類似性がうかがえるが、差異もある。しかし、蓄積された経験、関連情報、データから、安全性・有効性に有害な影響がないと判断できる場合は、同等／同質とすることができるといことです。

それから、品質特性において、高い類似性がうかがわれるが、差異もあり、安全性・有効性への有害な影響が否定できない、こういった場合には、さすがに非臨床・臨床試験の実施

スライド53



スライド54



が必要であるとされています。もちろん、この品質特性において、差異が非常に顕著である場合には、同等/同質とは言えないということです。

ここでの非常に重要なコンセプトは、安全性、有効性に有害な影響はない品質特性を有する製品というのは、同等/同質ということであります。つまり、安全性、有効性のわく、先程来から申し上げておりますストライクゾーンに入るものは、少々の品質のゆらぎがあってもストライクということ。「品質に影響を及ぼす」ということは、実はこうしたストライクゾーンに入らない影響や要素であることを、もう一度ご理解をして頂ければいいのではないかと思います。

最後にスライド54で終わりにしたいと思います。

医薬品の品質確保・管理問題を考える場合、1) 医薬品候補物質の探索段階、2) 治験に入る前の段階、3) 承認申請のための最終データ整備段階、4) 承認申請・審査、5) 市販後の改善改良・一変のいずれの段階に焦点をあてるのか、何をどの程度、科学的目標課題とし達成度と

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)の段階でどのような考え方、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的状态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 of Pharmaceuticals

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収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および日局参考情報「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

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」の規定を収載 |
| (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」の一般的規定を収載予定 |
| (日局16追補?) | 参考情報に「分析機器の適格性」の規定を収載すべく検討の予定 |

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、何と云っても“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て、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け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ろうが、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」⁹⁾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認し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⁹⁾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。」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
- 窒素ガスリーク検知機能

登場
オンライン型TOC計
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1. 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適う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実用時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。

規定されたシステム適合性の適合要件が満たされた場合は、その分析システムを用いて品質試験を行うことができる。

➢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ごっちゃにしている人もいます。しかしながら、参考情報「システム適合性」の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、バリデート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ます。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、目的に適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適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がとの声を聞くこともあるが、“システム適合性”は、試験の目的に適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くたい。

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きていない。“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適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

こ
う
斤
も
C
変
な
り
音

ノ

引
し
審
お

の
時
詳
変

i)
や
り
偏
べ
い
な
テ
あ
情
テ

る
ス
を
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誤差を増加させるものであり、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。」

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、分析システム変更時の管理のコンセプトに基づいて、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”とほぼ同様のコンセプトであり、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。

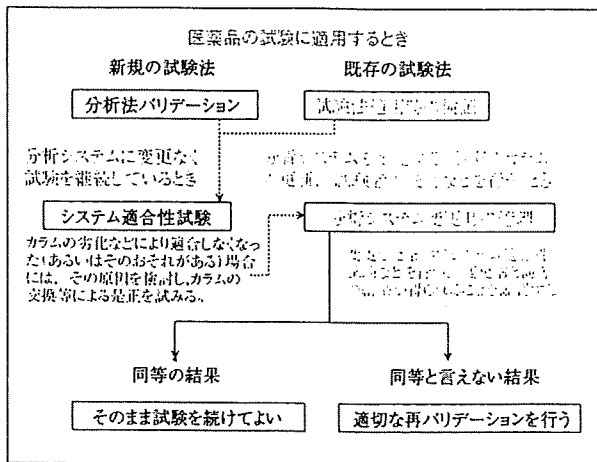


図6 試験結果の信頼性確保のためのフロー

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

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

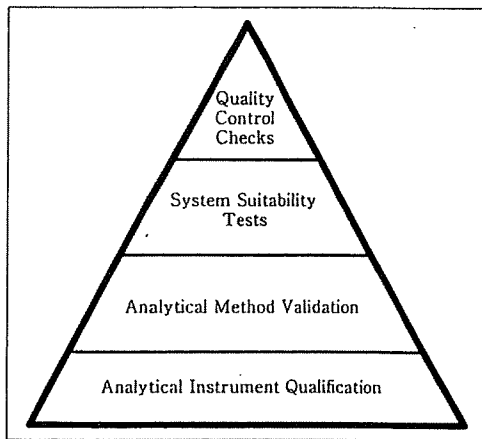


図7 Components of data quality

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」の規定につい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, 18, 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及び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及び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を確認)、システムの再現性(繰り返し注入におけるばらつきの程度の確認)、検出の確認(限度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完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。

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、通例、「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入する場合など、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大きな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 in 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)^{2,3)}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追補で参考情報に収載予定の「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」、⁴⁾「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収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収載するだけでなく、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」、⁵⁾「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20 μ Lにつき、上記の条

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
液量	液量
	システム適合性
検出感度	検出の確認
カラムの選定	システムの性能
試験の再現性	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、ペントバルピタール、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ピ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 \rightarrow 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なっ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薬局間方に違い)
- ・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収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収載するか？

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薬局方間での「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, 溶出順) (理論段数, シンメトリー係数)
	テーリング係数	シンメトリー係数	シンメトリー係数
精度	繰り返し注入の 再現性	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(と溶出順)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ンメトリー係数で規定してもよいとされている。また、溶出順については、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。
- ・これと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による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

に対しては次のように考えられる。

EPが評価を求めている「定量限界」や日局14まで設定を求めている「検出感度」(検出限界)は、分析法バリデーションにおいて評価されるものであり、必ずしも日常的に確認する必要はないと考えられる。また、「定量限界」は、それ以上の濃度では、ノイズの影響の少ない信頼性のある数値が求められることを示す分析能パラメータであり、直線性については評価されない。

これに対して、「検出の確認」は、類縁物質規格の限度値レベルの濃度の溶液を注入したときに、規定された範囲のレスポンスを示すことを確認することによって、限度値付近の濃度においてレスポンスがおおまかな直線性を有していることを検証しようとするものである。このように、「検出の確認」は、定量的な純度試験において、得られる定量値が信頼性のあるものであることを日常的に確認するのに有効な評価項目と思われる。

③「システムの性能」に関する規定と考察

日局15まで各条に「システムの性能」を規定する場合に採られていた方針と異なるのは、以下にアンダーラインで示したように、定量法において溶出順の設定を必須としないこととされた点である。

- 定量法では、原則として、被検成分と分離確認用物質(基本的には、隣接するピークが望ましい)との分離度、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用物質(基本的には、隣接するピークが望ましい)との分離度及び溶出順で規定する。また、必要な場合には、シンメトリ係数を併せて規定する。
- ただし、適当な分離確認用物質がない場合には、被検成分の理論段数やシンメトリ係数で規定しても差し支えない。

《経緯と考察》

以下に、上記のように規定するに至った経緯について詳しく解説する。

- i) 溶出順の設定を必須とすべきか否かで、日局委員の意見が対立
 - 改定案Ver.6における「システムの性能」の規定：
 - 原則として、分離対象物質(基本的には、隣接するピークが望ましい)との溶出順と分離度で規定する。
 - この案に対して、日局委員から次の意見が出され

た：「溶出順については再考の必要がある。溶出順の規定のために性能のよい新しいカラムが使用できない例は多く見受けられる。以前のODSカラムはエンドキャッピングが甘く、塩基性薬物の溶出が遅くかつテーリングがひどかったため、イオンペア試薬を入れて内標準物質との分離度を改善していた。最近のカラムはエンドキャッピングがしっかりされており、塩基性薬物もテーリングせず、溶出が速くなったのに対して、内標準物質の溶出は変わらないため、以前のカラムを基に決められた溶出順が新しいカラムでは逆転してしまって、試験に使うことができない。

会社などでは、仕方なく、エンドキャッピングが甘く、理論段数の低い(古い)カラムをメーカーに無理を言って確保してもらっているとのことである。』
 ➤そこで、改定案Ver.7では、定量法では溶出順の設定を要求しないこととし、「システムの性能」を次のように規定した：原則として、分離対象物質(基本的には、隣接するピークが望ましい)との分離度で規定する。純度試験では、分離対象物質との溶出順を併せて規定する。

この案に対して、別の日局委員から次の意見が出された：「規格及び試験方法の設定の際のバリデーションは、使用するカラムの性能を規定した上で実施しており、その実測値を考慮してシステム適合性を規定している。しかしながら、序文に「当該医薬品の規格が設定されたときと同様に、」の記載があるにもかかわらず、今回の改定案では、実際にバリデーションを行ったときと測定成分と内標準物質の溶出順が異なることも許容することになる。溶出順が異なるシステムで試験を行うことは、再バリデーションの必要な範疇であり、科学的におかしい。」

結局、溶出順に関しては、その設定を「必須とすべきでない」とする意見および「必須とすべきである」とする意見の両者が出されたことになる。

ii) これらの意見に対する考察

➤“分析システム変更時の管理”で担保すべき問題を、丸ごと“システム適合性”の試験にもち込んでいるのではないか？

新しいカラムが当該試験に使えるかどうかのチェックは、医薬品の品質試験における“分析システム変更時の管理”の一環として、カラムの導入前に行っておくべき

ことである。

- ・新しいカラムを用いてシステム適合性の試験などを実施し、それまで使っていたカラムと同様の結果を与えることが確認されれば、そのカラムを用いて品質試験を行ってよい。
- ・新しいカラムによって分離度が大きく変わる、溶出順が異なるなどの溶出パターンの変化がもたらされるのであれば、特異性、真度、精度などが担保されているかどうか懸念されるので、再バリデーションを行って、そのカラムを品質試験に用いることが適切かどうか検討する必要がある。

カラムの導入前に上記のような作業が行われるのを前提とすれば、定量法の場合、システムの性能に溶出順を規定する必要がないケースが多いと考えられる。

▶分離度の規定に関する考察(その1)

分離度は、「○○○と△△△の分離度は#以上である。」のように規定される。カラムを例にとり、この規定について考察する。

- ・カラムを試験に使い続けると、次第に劣化して分離能が悪く(分離度が小さく)なっていく。
- ・また、カラムの交換では、次の3つのケースが起こりうる。

- 1) 交換前と比べて、分離度がほとんど変わらない場合
- 2) 分離度が小さくなる場合(-の方向への変化)
- 3) 分離度が大きくなる場合(+の方向への変化)

1)は、特に問題はない。

2)と3)では、特異性の確保の観点からは2)の方が問題であることから、分離能の悪い性能のよくないカラムや劣化してピークが分離が悪くなったカラムなど、特異性の担保が危ぶまれるカラムが試験に使われるのを防ぐために、「分離度#以上」との規定が設けられる。

▶分離度の規定に関する考察(その2:交換前に比べて分離度が大きくなるケース)

では、上記3)の交換前に比べて分離度が大きくなる場合はどう考えればよいのであろうか? 例えば、「分離度3以上」と規定されているときに、交換前に3.5であった分離度が交換後に7となった場合、何らの検証もせずにこのカラムを使って試験を続けてもよいであろうか?

- ・「分離度3以上」との要件に適合しているので、特異性は担保されているといえる。

- ・しかしながら、分離度がこれまでの倍になるような大きな溶出パターンの変化が起こっていることから、特異性以外の分析システムの性能である真度や精度が変更前と同じレベルに維持されているかどうかについては懸念がある。したがって、試験結果の信頼性を確保する立場からみれば、何のチェックも行わずにこのカラムを使って試験を続けてよいとはいえない。

分析システム変更時にはその適切性を評価し管理すべきであるとの観点からは、分離度が+の方向へ大きく変化する場合についても、このカラムを当該の試験に用いることが適切かどうか再バリデーションを行って検証する必要がある。

▶分離度の規定に関する考察(その3:溶出順が逆転するケース)

溶出順の逆転は、分離度の符号が一側に転じたケース(下記分離度の式で $t_{R2} > t_{R1}$ とされる2つのピークの保持時間が逆転して $t_{R2} < t_{R1}$ となってしまったケース)と位置付けられる。

$$R_s = 1.18 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_{0.5t1} + W_{0.5t2}} \quad (t_{R2} > t_{R1} \text{とする})$$

この場合、溶出順が逆転するような大きな変化が起きており、特異性、真度、精度などの分析システムの性能が試験の目的に合うレベルに達しているかどうか懸念されるため、このカラムの使用にあたっては、このカラムを当該の試験に用いることが適切かどうか、再バリデーションを行って検証する必要がある。

図2は、システムの性能が分離度3以上と規定され、カラム交換前のシステムでの分離度の実測値がnであったと仮定した場合に、交換後のシステムでの分離度に基づいて、どのような措置を取るべきかを判断するときのイメージを示したものである。

上述の考え方に基づいて判断を行えば、分離度と溶出順を規定した場合(上段の場合)には、分離度 < 3 は不適、 $3 \leq$ 分離度 $\leq x$ は適、 $x <$ 分離度は適だが再検証が必要ということになる。次に、分離度のみを規定した場合(下段の場合)には、分離度 ≤ -3 は適?だが再検証が必要、 $-3 <$ 分離度 < 3 は不適、 $3 \leq$ 分離度 $\leq x$ は適、 $x <$ 分離度は適だが再検証が必要ということになる。

両方で判断が異なるのは、分離度 ≤ -3 の範囲であるが、この範囲では溶出順は逆転しているものの、被検成分と分離確認用物質とは十分に分離しているので、再バ