

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

リレ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の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、分離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が分離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まで分離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。

2) 参考情報収載予定の「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、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、当該試験分析法の適用を検討した際の~~バラデーション~~データと試験に必要とされる精度を考慮して、~~基準~~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などの程度の許容限度値とすべきかの目安については、参考情報収載予定の「システム適合性」の規定の中に記

に
物
分
純
物
分
ス
に
ク
き
こ
る。
き
り
な
い
と
思
わ
れ
る。
主
目
的
は
シ
リ
ン
ジ
組
立
機
の
説
明
書
を
提
供
す
る
こ
と
に
在
り
ます。

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⁴⁾も、Kristensen⁵⁾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、確たる理由があつた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?

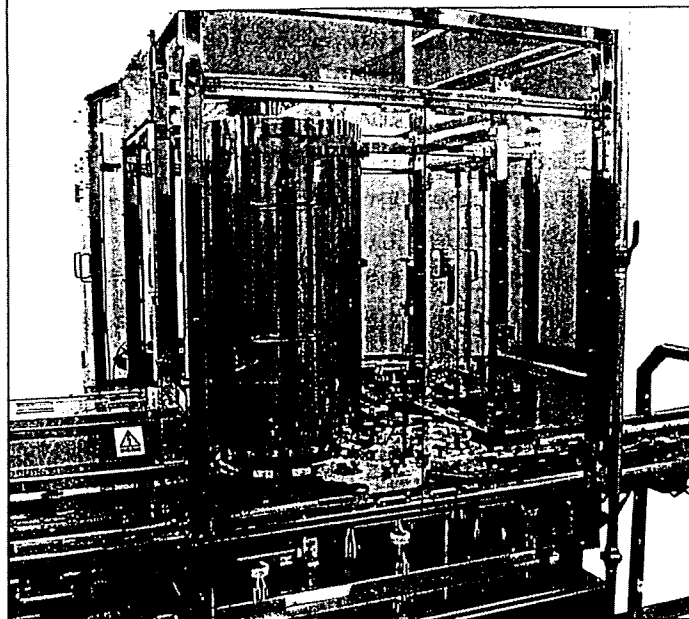
日局では、日局15までHPLC法による定量法については、繰り返し回数を6回としたときの相対標準偏差を1.0%以下に設定すること($n=6$ 、 $RSD \leq 1.0\%$)を原則としてきたが、この原則が一人歩きして、いついかなる場合にも適用し得るもののように運用されており、厳しすぎるとの意見が強かった。

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



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 : 1 ml~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

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、参考情報収載予定の「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の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⁹⁾やKristensenら⁹⁾の報告にある「試験の質を落とさずに繰り返し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、参考情報収載予定の「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. 参考情報収載予定の「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追補収載予定の参考情報「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。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よう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よう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したものでもあることなどの理由から、この記載のままとするにとされた。

ii) 類縁物質試験における許容限度値の目安

ここでは、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、 $n=3 \sim 5$ 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、 $n=3 \sim 5$ 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。

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。

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注入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²⁾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%のところまで一点に集まり、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

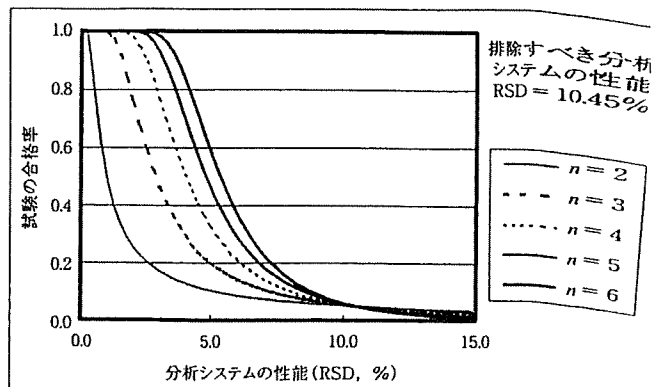


図3 システム適合性試験において排除すべき分析システムの性能を一定にした場合のOC曲線
各繰り返し数の試験における許容値(RSD, %) : n=2 : 0.65, n=3 : 2.36, n=4 : 3.57, n=5 : 4.40, n=6 : 10.45

容限度値を求める。

- ・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²⁾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。今回の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	原案提出会社の室内再現精度のデータ	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, *Pharmacoepial 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

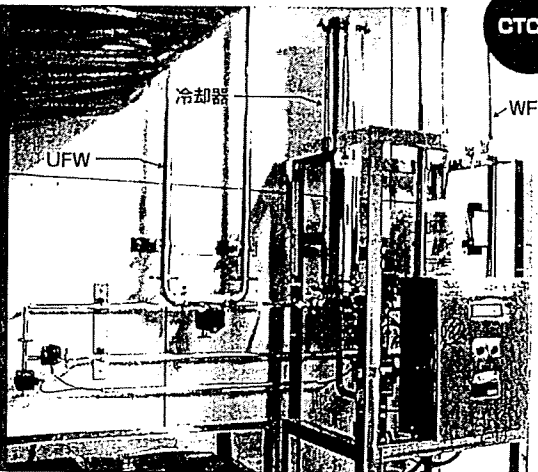
ユースポイント冷却器

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、ブリダーバルブ



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
(お問い合わせ) 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 on Quality Test Results of Pharmaceutical Products

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),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。また、前号(本誌2008年6月号)に掲載したPart 2⁵⁾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、

一般情報にAnalytical Instrument Qualification (AIQ, 分析機器の適格性評価)の規定を設ける意義ならびに試験結果の信頼性確保に関するUSPの考え方の全体像が記載されている。

①INTRODUCTIONの項では、分析機器の適格性評価の規定を設ける意義を次のように説明している：

「分析機器が複雑さを増し、自動化が進むにつれて、分析に携わる者が用いる機器の適格性を評価する必要性が増してきているが、分析法バリデーションやシステム適合性試験とは違って、現在、分析機器の適格性評価(AIQ)に関するガイダンスや評価の方法を示したものは無い。分析機器の適格性評価の方法、ならびにそれを行う者の役割や責任に関してはさまざまな意見があり、これまで多様なアプローチが用いられてきた。

本規定では、AIQに対する科学的なアプローチを示すとともに、AIQを信頼性のあるデータを得るために必要とされる主要な要素の一つと位置付けた。適格性評価のプロセスに適用される厳格さの程度は、機器の複雑さと意図した用途に依存する。信頼性のあるデータを得る全プロセスの中でのAIQの重要性を強調しておきたい。」

②COMPONENTS OF DATA QUALITYの項で、USPは信頼性のあるデータ(quality data)を得るうえで考慮すべき重要な要素として、図1に示したanalytical instrument qualification(分析機器の適格性評価)、analytical method validation(分析法バリデーション)、system suitability tests(システム適合性試験)およびquality control check samples(品質管理用試料の分析)の4つをあげている。それらの中で、分析機器の適格性評価は、信頼性のあるデータを得るうえでの基盤をなす重要な要素と位置付けられている。

(i) 分析機器の適格性評価

分析機器がその意図した目的に合う性能を示すことを文書化された形で示すこと。適格性が示された機器を使うことは、得られたデータの信頼性の向上に大きく寄与する。

(ii) 分析法バリデーション

分析法がその意図した目的に合う性能を示すことを文書化された形で示すこと。適格性が示された分析機器

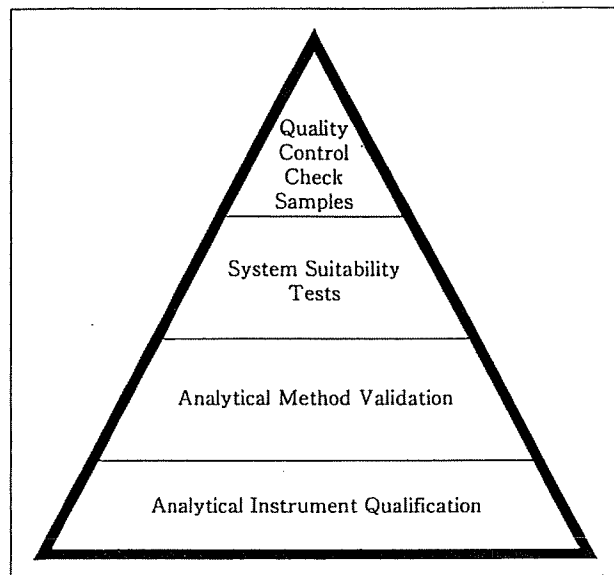


図1 Components of data quality

(qualified analytical instruments)を用いてバリデートされた分析法を使うことは、その分析法により得られるデータは受け入れてよいものとの信頼性を与えてくれる。一般情報<1225>Validation of Compendial Proceduresには、USPやNFに記載される試験法のバリデーションに関して記載されている。

(iii) システム適合性試験

分析システムが試験法に規定された要件に適合する性能を示すことを検証すること。この試験は、分析システムが実際に試験を行う際に必要とされる性能を示すことが保証されるように、試料の分析と並行して行われる。一般試験法<621>Chromatographyには、クロマトグラフィシステムのシステム適合性試験に関するより詳細な記載がある。

(iv) 品質管理用試料の分析

分析者は、通常、標準物質や校正用の標準を用いて標準化された機器を使って分析を行う。しかしながら、(生物試料のようにもともとばらつきのある試料を分析する場合、非常にばらつきやすい試験法を用いる場合、あるいはばらつきの大きな分析機器を使用する場合など)、分析によっては試験が続けられている間にも当該の試験が適切に行われていることを保証するために、品質管理用試料の分析を試料の分析の間に行うことが要求されることがある。

以上のように、分析機器の適格性評価および分析法バリデーションは、事前に分析の質を保証しようとするものである。一方、システム適合性試験および品質管理用試料の分析は、試験の直前にあるいは試験中に分析の質を保証しようとするものである。

ここで紹介したUSPが信頼性のあるデータを得るうえで考慮すべき重要な要素としている4つの要素のうち、分析法バリデーションについては、日局においても日局13で参考情報に「分析法バリデーション」の規定が設けられている。また、システム適合性(試験)については、すでにPart 1および2¹⁾で解説したように、日局15第1追補において一般試験法「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」に規定が追加されるとともに、日局15第2追補において参考情報に「システム適合性」の一般的規定が収載されることになっており、これらの規定により試験結果の信頼性確保に関する日局の考え方が示されることになる。

一方、分析機器の適格性評価と品質管理用試料の分析は、日局に規定されていないコンセプトであるが、いずれも妥当な考え方であり、日局にも規定するかどうかが今後検討すべきものと考えられる。

(2) USP31<1225>Validation of Compendial Proceduresの記載から

① 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)}との関連

一般情報<1225>Validation of Compendial Proceduresに分析法バリデーションに関するUSPの考え方が示されている。この規定は、まえがきの末尾の“The text of this information chapter harmonizes, to the extent possible, with the Tripartite International Conference on Harmonization (ICH) documents *Validation of Analytical Procedures* and the *Methodology* extension text, which are concerned with analytical procedures included as part of registration application submitted within the EC, Japan, and the USA.”との記載からわかるように、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)}の記載との整合が図られたものとなっており、日局参考情報の「分析法バリデーション」の規定と基本的に同じ内容のものとなっている。

ただし、ICH-Q2A&Bが新薬の承認申請に用いられる試験法を念頭に置いたものであるのに対して、USPや日

局の規定は薬局方に標準試験法として収載される試験法を対象としたものであることから、両者の間には精度の評価に関する規定などに違いが認められる。

② 公定法適用時の検証のコンセプトに関する記載

一般情報<1225>のまえがきには次のような記載があり、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適う結果を出しうることを確かめる必要があることが明記されている：「cGMP規制[21 CFR 211.194(a)]においては、規格が設定された医薬品の適否を評価するのに用いられる試験法は、適切な正確さと信頼性の基準に適合することが求められている。また、この規制においては、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、それらの方法の正確さや信頼性についてバリデートする必要はなく、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。」

[原文：The Current Good Manufacturing Practice regulations [21 CFR 211.194(a)] require that test methods, which are used for assessing compliance of pharmaceutical articles with established specifications, must meet proper standards of accuracy and reliability. Also, according to these regulations[21 CFR 211.194(a)(2)], users of analytical methods described in USP-NF are not required to validate the accuracy and reliability of these methods, but merely verify their suitability under actual conditions of use.] (下線は筆者による)

この記載は、Part 1¹⁾で解説したように、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、「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適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すうえでの根拠の1つとなったものである。

(3) USP31<1226>Verification of Compendial Proceduresの記載から

USP31で一般情報に収載された<1226> Verification of Compendial Proceduresは、一般情報<1225>のまえがきに簡単にしか記載されていなかった公定法適用時の検証に関するコンセプトについて、独立したchapterを設けて詳しく記載したものであり、USPがこのコンセプトを重視していることがわかる。

①このchapterを設けた意図

一般情報<1226>のまえがきの冒頭に「このchapterの意図するところは、USPやNFに収載された試験法を初めて適用して品質試験を実施するときに、試験に供する試験者、装置、試薬を用いて目的に合う試験結果を与えようことを示すために行われるべき検証に関する情報を提供することである。」との記載があり、公定法であってもそれを初めて用いるときには、当該試験室の分析システムを用いて目的に合う試験結果を与えることを検証すべき旨が明記されている。

[原文：The intent of this chapter is to provide general information on the verification of compendial procedures that are being performed for the first time to yield acceptable results utilizing the personnel, equipment, and reagents available.] (下線は著者による)

また、このまえがきには、1.(2)②項で紹介した一般情報<1225>のまえがきの記載と同様の趣旨の記載があり、cGMPにおける[21 CFR 211.194(a)(2)]の規定“suitability of all testing methods used shall be verified under actual conditions of use.”がこのchapterを設けた根拠となっていることが示されている。

②試験者に関する記載

一般情報<1226>には、試験者に関して、「試験者は、公定法に書かれたことを理解し、実施しうるだけの適切な経験や知識をもつとともに、トレーニングを受けている必要がある。検証は、公定法が意図された通りに適切に実施されるとの信頼をおける試験者によって行われるべきである。」(原文：Users should have the appropriate experience, knowledge, and training to understand and be able to perform the compendial procedures as written. Verification should be conducted by the user such that the results will provide confidence

that the compendial procedure will perform suitably as intended.)、ならびに「検証の度合いや範囲は、試験者のトレーニングや経験のレベル、…に依存するであろう。」(原文：The degree and extent of the verification process may depend on the level of training and experience of the user, …)の記載があり、興味深い。

「公定法に書かれたことを理解し、実施しうるだけの適切な経験、知識やトレーニング」が不十分な者が試験者となって、試験結果の質が低下することを防ぐためには、そうした者への教育・訓練を体系的に行うようにするとともに、そうした事態が起こらないように何らかのチェックを行う(例えば、Part 1¹⁾で述べた“分析システム変更時の管理”の対象とする)ことも必要ではないかと思われる。

③公定法適用時の検証における要求事項

一般情報<1226>には、「公定法適用時の検証においては、フルバリデーションを行う必要はなく、一般情報<1225>にリストアップされた分析能パラメータのいくつかについて評価するのが適切であろう。その方法の検証に適切と考えられるパラメータのみを評価すればよい。」と記載されているが、これはPart 1²⁾で、日局15第2追補の参考情報に収載予定の「システム適合性」のまえがきに記載された“試験法適用時の検証”においてどのように“検証”すべきかに関して述べたことと一致している。

[原文：Although complete revalidation of a compendial method is not required to verify the suitability of the method under actual conditions of use, some of the analytical performance characteristics listed in chapter<1225>, Table 2, may be used for the verification process. Only those characteristics that are considered to be appropriate for the verification of the particular method need to be evaluated.]

(4) USP31<621>ChromatographyのSystem Suitabilityの項の記載について

この項に、“システム適合性試験”に関するUSPの考え方が示されている。

①システム適合性試験の位置付け

「システム適合性試験は、ガスクロマトグラフィーおよび液体クロマトグラフィーを用いた試験法に不可欠の

一部である。この試験は、クロマトグラフィーシステムの分離性能(resolution)や再現性能(reproducibility)が実施する分析に適切であることを検証するのに使われる。」と記載されており、特異性(分離性能)と精度(再現性能)を確保するための試験との位置付けを明確にしている。

②USPの評価要求項目

評価要求項目としては、resolution(分離度)、replicate injections(繰り返し注入の再現性)ならびにtailing factor(テーリング係数)の3つをあげている。

(i)分離度：近接して溶出する成分が互いに分離することを、分析の特異性が適切であることの指標とするものである。

クロマトグラムにピークが1つしか現れないときには、カラム効率(column efficiency)をシステム適合性の評価要求項目としてもよいが、分離性能を検証する手段としては、分離度を評価するよりも信頼性が低いとしている。

(ii)繰り返し注入の再現性：標準液などを繰り返し注入したときのばらつき(相対標準偏差)が適合要件を満たすことを、分析の精度が適切であることの

指標とするものである。

個別の各条において別に規定されるもののほか、適合要件が2.0%以下の場合には、被検成分を5回繰り返して注入したデータから相対標準偏差を計算する；適合要件が2.0%より大きな場合には、被検成分を6回繰り返して注入したデータから相対標準偏差を計算するとしている。

(iii)テーリング係数：ピークの対称性の尺度であり、完全に対称なピークでは1となる。この値が1より大きくなるにつれて、テーリングは顕著になり、ピークの積分値(したがって、精度)の信頼性が低下する。

分離度は、日局における「システムの性能」に、繰り返し注入の再現性は、「システムの再現性」に相当する。また、テーリング係数はシンメトリー係数とはほぼ同義の用語である。なお、カラム効率は理論段数によって表される。

Part 2⁹⁾において、HPLC/GC法にシステム適合性の規定を追加するにあたって、日局医薬品各条において「システムの性能」を規定する際に、溶出順の設定を必須とすべきかどうか問題となり、議論の結果、定量法においては溶出順の設定を必須としないことで決着をみ

TOC分析計 500R1型
三極薬局方の有機体炭素試験法に適合
製薬用水のオンライン測定に最適!

TOCセンサー CheckPoint
製薬用水のモニタリング用
バッテリー駆動式の完全携帯性!

TOC分析計 InnovOx
高TOC濃度、高塩類濃度サンプル用
超臨界水酸化方式で有機物を分解!

TOC分析計 900シリーズ
三極薬局方の有機体炭素試験法に適合
製薬用水の品質管理に最適!

Sievers
の全有機炭素計は
あらゆる用途に
対応します!

GE Analytical Instruments 社 日本総代理店
セントラル科学株式会社
東京都文京区本郷3-23-14 ショウエイビル
TEL:03-3812-9186 URL <http://www.aqua-ckc.jp>

DM資料請求カードNo.204

医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために

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

たことを述べたが、上記のように、USPが特異性に関連するシステム適合性の評価項目としては分離度のみを要求し、溶出順については何も触れていないことから、溶出順の設定を必須とすることは妥当なこととは思われない。

USPが繰り返し注入の再現性における試験の回数を、 $RSD \leq 2\%$ の場合は $n=5$ 、 $RSD > 2\%$ の場合は $n=6$ のように、2%を境として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⁵⁾も、Kristensen⁶⁾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、確たる理由があつたことではないように思われる。

また、EP、USPとも、シンメトリー係数(テーリング係数)をシステム適合性の評価項目として要求しており、日局としても、必須の評価項目として要求すべきかどうか検討する必要があるように思われる。

③繰り返し注入の再現性を確認する方法について

「繰り返し注入の再現性は、試料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の注入の間に散りばめる形で確認してもよい。適切なコントロール用の試料を適切な間隔で注入することにより、試験が続けられる間ずっと、システム適合性が維持されていることを示す必要がある。」

〔原文：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. System suitability must be demonstrated throughout the run by injection of an appropriate control preparation at appropriate intervals.〕(下線は筆者による)

Part 2⁴⁾でも述べたように、日局においても、この規定を参考にして、HPLC/GC法のシステム適合性の項に「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。」との規定を設け、システム適合性試験を柔軟な形で行えるようにした。

④システムの変更に関する記載

「装置や試験結果に影響を与える可能性のある試薬を

変更するようなときはいつでも、試料の注入に先立って適合性試験を行うべきである。システム適合性試験の適合要件を満たさないときには、試料の分析を行ってはならない。分析システムが要件に適合しない間に得られた試料の分析結果は受け入れられない。」

〔原文：Whenever there is a significant change in equipment or in a critical reagent, suitability testing should be performed before the injection of samples. No sample analysis is acceptable unless the requirements of system suitability have been met. Sample analysis obtained while the system fails requirements are unacceptable.〕(下線は筆者による)

Part 1¹⁾でも述べたように、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」の一般的規定には、上記のUSPの規定よりもっと一般的な形の“分析システム変更時の管理”の考え方が盛り込まれた。

これは、直接には、日局15第1追補で改正された一般試験法HPLC/GC法にシステム適合性の規定を追加する際の溶出順の規定を巡る議論を契機として、参考情報に分析システム変更時の考え方を示す必要があることとされたため(Part 2⁴⁾参照)であるが、USPに上記の記載があったことも参考とした。

2. EPに規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方

USPと異なり、EPには試験結果の信頼性確保に関するEPの考え方はまともな形では示されていない。そこで、EPの一般試験法2.2.46. Chromatographic Separation Techniquesにおけるシステム適合性試験に関する規定について以下に紹介する。この一般試験法には、クロマトグラフィーにおける種々の用語の定義と計算式、一般に適用しうるシステム適合性の要件、クロマトグラフィーの試験条件調整の際の留意事項、ならびに定量の際の留意事項などが示されている。

なお、本稿においてはPharmeuropa Vol.18, No.3に掲載された改正案⁷⁾の記載に基づいて解説を行うこととするので、現行のEP 6.0 ed.収載の規定の内容と異なる点があることをご承知おきいただきたい。

(1)用語の定義

一般試験法2.2.46において定義されている種々の用語のうちで、システム適合性の規定の内容と関連して紹介

しておく必要があると思われるのは、RepeatabilityとMaximum permitted relative standard deviation (RSD_{max})である。後者は、USPにも日局にも相当する記載がなく、EP独特の用語である。

Repeatability(繰り返し注入の再現性)：3回以上の連続した測定における相対標準偏差(RSD_*)と定義されており、USPのReplicate injectionsに、また、日局のシステムの再現性(System repeatability)に相当する。

Maximum permitted relative standard deviation (RSD_{max})：標準溶液の繰り返し注入から次式により求められる相対標準偏差の値として定義されており、定量法における繰り返し注入の再現性の許容される最大値を意味する。

$$RSD_{max} = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%, n-1}}$$

ここで、 K は、常数(0.349)であり、式 $K = \frac{0.6}{\sqrt{2}} \times \frac{1}{\sqrt{6}}$ から求められる。なお、 $\frac{0.6}{\sqrt{2}}$ は $B=1.0$ で6回繰り返し注入を行ったときに許容される RSD の最大値を示す。 B は、各条に規定された含量規格の上限値-100(%)であり、 n は、標準溶液の繰り返し注入の回数($3 \leq n \leq 6$)である。また、 $t_{90\%, n-1}$ は、自由度 $n-1$ 、90%信頼限界(両側)におけ

る学生メントの t の値を表す。

(2) システム適合性

① システム適合性試験の位置付け

この項の冒頭に「システム適合性試験は、(クロマトグラフィーを用いた)試験法の不可欠の一部であり、クロマトグラフィーシステムの性能が適切であることを検証するのに使われる。カラム効率、質量分配比、分離度、相対保持時間およびシンメトリー係数は、カラムの性能を評価するのに通常用いられるパラメータである。」と記載されている。

後段の記載において、分離度をカラムの性能を評価するのに通常用いられるパラメータと位置付けているのに、システム適合性試験におけるEPの評価要求項目の中には入れられていない(2.(2)②項参照)。USPや日局が評価要求項目としている分離度を、EPが評価要求項目としない理由は筆者にはまだよく理解できていない。

② EPの評価要求項目

表1に示したように、現行のEP 6.0 ed.では、評価要求項目として、Symmetry factor(シンメトリー係数)、定量法におけるRepeatability(繰り返し注入の再現性)、

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パス方式(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
ヒュースチーム発生装置	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
(お問い合わせ) TEL 06-4805-6077 FAX 06-4805-6088
URL <http://www.clean-m.com/>

DM資料請求カードNo.14

表1 EPにおけるシステム適合性試験の評価要求項目

現行(EP 6.0 ed.)	改正案
シンメトリー係数	シンメトリー係数
繰り返し注入の再現性 (定量法のみ)	繰り返し注入の再現性 (定量法&類縁物質試験)
検出限界(純度試験のみ)	—
定量限界(純度試験のみ)	定量限界(純度試験のみ)

ならびに類縁物質試験におけるLimit of detection(検出限界)および Limit of quantitation(定量限界)をあげているが、現在検討中の2.2.46. Chromatographic Separation Techniques改正案においては、検出限界が削除される一方で、類縁物質試験におけるRepeatability(繰り返し注入の再現性)が追加される見込みである。

以下に各評価要求項目に関する記載内容について解説する。

- (i)シンメトリー係数 — 定量を行う場合、標準溶液から得られるクロマトグラムのピークのシンメトリー係数は、他に規定するもののほか、0.8~1.5とすること。
- (ii)類縁物質試験における繰り返し注入の再現性 — 類縁物質の定量を行う場合、標準溶液を繰り返し注入したときのレスポンス(ピーク面積あるいはピーク高さ)の標準偏差は下記のようにすること。
—対象とする類縁物質の濃度が試料溶液の被検成分の濃度の0.2%を超える場合：5.0%以下
—対象とする類縁物質の濃度が試料溶液の被検成分の濃度の0.2%以下の場合：10.0%以下
- (iii)定量法における繰り返し注入の再現性 — 定量法においては、標準溶液を繰り返し注入したときのレスポンス(ピーク面積あるいはピーク高さ)の標準偏差はTable 2.2.46.-1に示したMaximum permitted relative standard deviation (RSD_{max})の値を超えないこと。
- (iv)類縁物質試験における定量限界 — 試験の対象となる類縁物質の定量限界は、類縁物質試験のdisre-

Table 2.2.46.-1 Repeatability requirements

B(per cent)	Number of individual injections			
	3	4	5	6
	Maximum permitted relative standard deviation			
2.0	0.41	0.59	0.73	0.85
2.5	0.52	0.74	0.92	1.06
3.0	0.62	0.89	1.10	1.27

gard limit(それ以下ではピーク面積を無視してよいとされる限度のことで、一般に0.05%とされる)以下であること。

EPが上記の(ii)と(iii)で類縁物質試験および定量法における繰り返し注入の再現性の許容限度値としてあげている値の設定根拠については、筆者にはまだよく理解できていないため、紹介するにとどめておくこととしたい。

③繰り返し注入の再現性を確認する方法について

『システム適合性の要件への適合性は、クロマトグラフィを用いた試験が続けられる間ずっと維持される必要がある。その試験法の使用頻度、そのクロマトグラフィシステムの使用経験といったような種々の因子を考慮に入れて、分析者はシステム適合性用溶液を注入する適切な方法、例えば、試験を始めるときに行うとか、試験中に(も)行うとか、を選択する。』と、1.(4)③項で紹介したUSPの記載とほぼ同じ内容が記載されている。

3. 日米EU三極間における試験結果の信頼性に関する考え方の違いについて

(1)日米欧3薬局方間における「システム適合性」の評価要求項目の違い

日米欧3薬局方の「システム適合性」の評価要求項目を表2にまとめた。表2からわかるように、3薬局方間

表2 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改正案	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。

には要求項目に大きな違いが存在する。

このように、日米欧3薬局方間には「システム適合性」の評価要求項目に大きな違いが存在することは確かである。この点についても調和が達成されて、同じ項目の評価が要求されることになるのは望ましいことではあるが、調和の達成にはかなりのエネルギーが必要と考えられるので、どうすべきかよく吟味したうえで取りかかる必要がある。

①分析法バリデーションとも関連付けて考えたとき、この違いは国際調和を阻害する要因となるものであろうか？

日米欧3薬局方間での各条の調和において、互いにこの違いにこだわるのであれば、調和が阻害されることになる。しかしながら、Part 1¹⁾でも述べたように、試験結果の信頼性確保のうえでは、“分析法バリデーション”あるいは“試験法適用時の検証”がきちんとなされていることこそが重要である。日米欧3薬局方のいずれにおいても、各条品目を収載する際には、その各条に規定される試験方法が標準試験法としてふさわしいものであることを、分析法バリデーションのデータから確認している。

システム適合性試験の目的が、“分析法バリデーション”あるいは“試験法適用時の検証”がきちんとして行われていることを前提として、分析システムの性能が実際の試験時にも維持されていることを確認することであることを考えれば、必ずしもこの違いにこだわる必要はないと考えられる。標準試験法としての分析法バリデーションがなされた試験方法であれば、日常的な分析システムの性能チェックの役割をもつシステム適合性の試験は、性能を評価するうえで特に重要な特異性や精度等を含む適切な項目さえ選ばれていれば、いろいろな形で行われるものと考えられる。

したがって、分析法バリデーションに関する三極の規定さえ共通であれば、それを前提として行われるシステム適合性(試験)については、ポイントとなる点さえおさえられていれば、日米欧3薬局方間に違いがあってもそれぞれ独自のシステム適合性(試験)の要求を行うことを認め合うことでよいと考えられる。

②とはいえ、可能なところから日米欧3薬局方間の違いを取り除いていくことも大切である。

そのためには、3薬局方の専門家が集まって、分析法バリデーション、システム適合性(試験)、分析機器の適

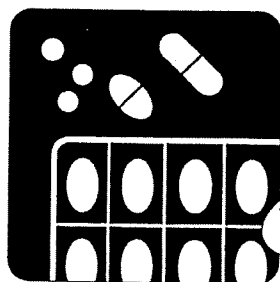
格性評価などのコンセプトを含めて、試験結果の信頼性確保の考え方について話し合う機会をもつことから始めたらどうであろうか？

例えば、1.(4)②項と2.(2)②項で紹介した繰り返し注入の再現性の許容限度値の設定根拠については、USPとEPからよく説明してもらいたいことの1つである。

(2)日米EUの間の分析法バリデーション、特に室内再現精度の評価法をめぐる解釈の違い

“分析法バリデーション”に関しては、6年前の解説記事²⁾の末尾に記載した欧米とわが国との間の室内再現精度の評価法をめぐる解釈の違い(わが国における要求：室内再現条件を少なくとも6つ以上設定し、それに各変動要因をランダム化した形で割り付けて試験を行い、各条件間の試験結果のばらつきを求めて、用いた分析法の妥当性を評価する；「海外で認められた」方法：室内再現精度の評価を検定の問題ととらえ、変動要因のいずれもが異なる2つの試験条件での試験結果の間に有意差がないことを以て、用いた分析法を適切と評価する。)が依然として残されたままであり、外資系の会社からは「日本の特殊な要求事項」との非難のレッテルが貼られたままの状態である。6年前の記載²⁾を繰り返すことに

植物性 日本薬局方 ステアリン酸マグネシウム



圧縮錠剤製造の
潤剤に。

High Technology & Sincerity

⊗ 太平化学産業株式会社

本社 〒540-0039 大阪市中央区東高麗橋1-16

☎06(6942)2515(代)

支店 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-5-14入江ビル5F

☎03(3279)1021(代)

営業所 〒460-0002 名古屋市中区丸の内2-19-25YH丸の内ビル7F

☎052(232)1251(代)

DM資料請求カードNo.33

なるが、この非難は下記の理由から妥当なものとは思われない：

①わが国における要求は、ICHの評価方法のテキスト(Q2B)³⁾に「添付資料に、各タイプの精度ごとに、標準偏差、相対標準偏差(変動係数)および標準偏差の信頼区間を記載する(The standard deviation, relative standard deviation (coefficient of variation) and confidence interval should be reported for each type of precision investigated.)」と規定されていることに基づいたものであり、標準的なやり方としては、このICHテキストに沿って、室内再現精度についても、併行精度と同様、その大きさを求めて、その妥当性から分析法の適否を評価する必要があると考えられるためである。この要求に対して、科学的な論拠に基づいて反論を行ったケースは現在に至るまで見当たらない。

②海外で認められたものであるから、日本においてもそのまま認めるべきであるとし、日本で欧米での審査と違った要求を受けたことを不当なものとしている点についても妥当なものとは思われない。外資系の会社の場合、新薬の承認申請がまず欧米で行われ、その後で日本でも承認申請が行われることから、日本における審査当局のコメントは、どうしても追加の要求といった形になり、欧米ですでに認められているのに、またごちゃごちゃと言われて敵わないといった受け取り方がなされているように思われる。どの時点での承認審査であろうとも、科学的妥当性をベースに行われるべきであり、日本における要求を不当と感じるならば、当局側を納得させるだけの科学的な論拠を示して理解を求めべきである。その努力を十分に行っていないのに、「海外で認められたものだから、日本でも認められるべきだ。」と主張するのは、欧米での審査に不当に重きを置くものと言わざるを得ない。

この室内再現精度をめぐる問題は、併行精度については、その評価方法がICHの評価方法のテキスト(Q2B)³⁾に詳しく記載されているのに、新薬の規格および試験方法においてより重要な室内再現精度については、その評価方法がテキストには明確に記載されていないことに起因していると考えられる。必要があれば、ICHの課題として取り上げて調和を図るべき事項であろう。

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」のタイトルで前々号から3回にわたって連載してきた解説記事のPart 3(最終回)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(前々号掲載済み)

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(前号掲載済み)

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

この解説記事が医薬品の品質試験結果の信頼性確保の考え方について理解していただく一助となれば幸いです。

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日付薬審第338号
- 4) 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 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, PHARM TECH JAPAN, 24, 1209-1219(2008)
- 5) 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
- 6) E. Kristensen, M. Varney: Quantitative Chromatography and System Suitability Replication Requirements, *Pharmacopoeial Forum*, 23, 4952-4957(1997)
- 7) EP, *Pharmeuropa*, 18, 410-416(2006)
- 8) 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)

液体クロマトグラフィー並びにガスクロマトグラフィーの改正 —システム適合性に関する規定の整備—**

小 嶋 茂 雄*

1. HPLC法/GC法の表記法の変更

日局14において医薬品各条の液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィー(HPLC/GC法)の表記法が変更されました。

旧い表記法ではTable 1の左側に示した項目を操作条件として規定することとされていましたが、新しい表記法ではこれらの項目を試験条件とシステム適合性に分け、試験条件に該当する項目については変更を加えずにそのまま移行させましたが、システム適合性に該当する項目については、「検出感度」が「検出の確認」に、「カラムの選定」が「システムの性能」に、また、「試験の再現性」が「システムの再現性」に変更されました。

2. 設定の具体例

システム適合性の設定例をTable 2に示しました。

ベントバルピタールカルシウムの定量法の場合には、システムの性能とシステムの再現性が規定されています。システムの性能では、溶出順と分離度が適合要件を満たしていることを確認します。また、システムの再現性では、6回の繰り返し注入におけるレスポンスの相対標準偏差が適合要件(この場合は、1.0%以下)を満たしていることを確認します。

アフロクアロンの類縁物質試験では、これらに加えて検出の確認が規定されており、規格限度値レベルの濃度の溶液の被検成分のレスポンスが規定された範囲に入っていることを確認します。類縁物質試験では、定量法に比べて微量の物質を相手にするた

め、試験結果のバラツキは大きくなりますので、システムの再現性もそれに対応したレベルに設定します。例えば、この例では、システムの再現性の許容限度値を「5%以下」と設定しています。

3. 「システム適合性」を巡る問題点 (Table 3)

表記法の変更に伴い、新しい表記法への変更作業が行われましたが、日本薬局方(日局)にシステム適合性の考え方が明確に示されないままであったため、各項目の設定に関する考え方が、人によってまちまちとなり、混乱が生じているように思われます。「システム適合性」を巡っては、Table 3に示すような多くの問題点が指摘されています。まず、第1点目は、システムが良好に稼動していることを確認するのに、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、日米欧の3薬局方でかなりの違いがあることです。2点目は、検出の確認の項目の必要性が問題とされています。3点目は、システムの再現性について、例えば、グラジエント法を用いたものなど、1回の試験に長時間を要する場合、6回も繰り返して試験を行うのは困難との意見があることです。4点目は、システムの再現性の繰り返し回数は5回か6回かの問題、5点目は、システムの再現性において、どのくらいの許容限度値を適合要件として設定すべきかの問題、6点目は、システムの性能について、溶出順の規定が必須かどうかの問題です。

* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-3-2(〒100-0013)

** 当協会主催の第1回日本薬局方説明会(平成19年11月27日:大阪, 12月3日:東京)における講演による。

Table 1 日局 14 における HPLC/GC 法の表記法の変更

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

4. 日米欧 3 薬局方の「システム適合性」に関する規定における評価要求項目の比較 (Table 4)

日局では、システムの性能で特異性を、システムの再現性で精度を、また、検出の確認で (感度と) レスポンスの数値的信頼性を確認していますが、「システム適合性」において評価を要求される項目は、日米欧 3 薬局方間で大きく異なります。

特異性に関する項目としては、USP では分離度とテーリング係数の評価を求めています、EP で

は分離度は要求項目に入っておらず、シンメトリー係数の評価でよいとしています。日局では、「システムの性能」として分離度と溶出順の評価を求めてきており、場合によっては理論段数とシンメトリー係数でもよいとしてきました。このうち、溶出順については、日局 15 第一追補における HPLC/GC 法の改正でのシステム適合性の規定の追加に伴い、設定を必須としない項目に変更されました。

精度に関する項目としては、3 薬局方ともに繰り返し注入におけるバラツキの評価を求めており、規定の中身は異なるにしても、いずれも分析システムの性能を維持する上での中心的な評価項目と位置付けています。

(感度と) レスポンスの数値的信頼性に関する項目としては、USP では何も要求していませんが、EP は定量限界の、日局は「検出の確認」の評価を求めています。

5. 日局 15 第一追補で HPLC/GC 法に追加された「システム適合性」の規定の位置付けに関して

前述したように、日局 15 第一追補で HPLC/GC 法が改正され、「システム適合性」の規定が追加さ

Table 2 システム適合性の設定例

1) ペントバルビタールカルシウムの定量法
<ul style="list-style-type: none"> システム適合性 <ul style="list-style-type: none"> - システムの性能：標準溶液 20μL につき、上記の条件で操作するとき、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 20μL 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。
2) アフロクアロンの類縁物質試験
<ul style="list-style-type: none"> システム適合性 <ul style="list-style-type: none"> - 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 20μL 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\rightarrow2000) 5mL を加えた後、移動相を加えて 100mL とする。この液 20μL 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 20μL 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。

Table 3 「システム適合性」の設定を巡る問題点

- 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？
- グラディ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のシステムの再現性の規定？
- 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？
- 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？

れました。この「システム適合性」の規定の整備については、理化学試験法委員会が担当して検討を続けてきました。

規定の策定にあたっては、Table 3に示した問題点、USPやEPに収載された試験結果の信頼性確保に関する種々の規定、並びに日局参考情報の「分析法バリデーション」の規定などを踏まえ、医薬品の品質試験結果の信頼性を確保する上で、「分析法バリデーション」や「システム適合性」などのコンセプトをどのように位置付けるべきかを考えました。

このように、今回の規定は、試験結果の信頼性確保という全体の枠組みの中で、「システム適合性」がどのような役割を果たすべきかといった観点から

策定したものであることを最初に述べておきたいと思います。

6. 「システム適合性」の規定の日局への収載 (Table 5)

当初の段階では、もう少し狭い視野から、HPLC/GC法の中にクロマトグラフィーにおけるシステム適合性の規定をどのように盛り込むかを検討しました。それは、HPLC/GC法は、医薬品の分野で汎用されている試験法であるにもかかわらず、変動要因が多いため、システム適合性の規定を設けてシステムの信頼性を日常的にチェックする必要性の特に高い試験法であるためです。

審議を進めた結果、最終的には、参考情報に「システム適合性」の一般的な規定を設けるとともに、HPLC/GC法にクロマトグラフィーに特化した「システム適合性」の規定を追加することになりました。

この「システム適合性」の規定を追加して改正されたHPLC/GC法は、既に日局15第一追補に収載されています。また、参考情報の「システム適合性」の一般的な規定は、第二追補に収載される予定であり、これら2つの規定により日局の「システム適合性」に関する考え方が示されることとなります。

Table 4 日米欧3薬局方の「システム適合性」に関する規定における評価要求項目の比較

何を評価するか	USP	EP	JP15 第1追補
特異性	分離度	—	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	
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良いとされている。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。

Table 5 「システム適合性」の規定をどのように記載するか？

- 理化学試験法委員会での検討の当初の段階では、クロマトグラフィーにおける「システム適合性」の規定を HPLC/GC 法にどのように設定するかが検討された。
 - HPLC/GC 法には、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を日常的にチェックする必要性の高い試験法であること。こうしたことから、日局 14 以来、医薬品各条の HPLC/GC 法を用いた試験法に「システム適合性」を設定することが求められていたこと。
- 最終的には、次の 2 つの形で記載することとされた。
 1. 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 HPLC/GC 法に追加する（→日局 15 第 1 追補に記載）。
 2. 一般的な形での「システム適合性」の規定を参考情報に設ける（→日局 15 第 2 追補に記載予定）。

7. 日局 15 第一追補における HPLC/GC 法の改正点

日局 15 第一追補での HPLC/GC 法改正のポイントは、「システム適合性」を規定したことに尽きるといえるでしょう。その他には、「S/N 比」や「ピークバレー比」を用語の定義に追加するとともに、必要な記載の整備を行っています。

8. HPLC/GC 法に記載された「システム適合性」の規定

8.1 まえがき (Table 6)

HPLC/GC 法に追加されたシステム適合性の規

定の冒頭には、「システム適合性は、クロマトグラフィー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。」と記載されています。

更に「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行った品質試験の結果を採用してはならない。」と記載されています。

「システム適合性」は、定量法については「システムの性能」及び「システムの再現性」で評価されますが、純度試験については、これらに「検出の確認」を加えた 3 つの項目で評価されます。

8.2 「システム適合性」の各項目の設定の意義 (Table 7)

「検出の確認」は、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り、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します。

「システムの性能」は特異性の確認です。つまり、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り、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します。

「システムの再現性」は、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

Table 6 HPLC/GC 法に記載された「システム適合性」の規定*

- 「システム適合性は、クロマトグラフィーを用いた試験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行った品質試験の結果を採用してはならない。
 - システム適合性は、基本的に「システムの性能」及び「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。」

(*: 日局 15 第 2 追補に記載予定の HPLC/GC 法改正案の記載)