

規制の適用を受ける製薬ラボにおける 元素不純物分析

入門書

The Measure of Confidence



Agilent Technologies

目次

序文	5
1. はじめに	7
背景	7
本書の内容	7
資料	7
2. 元素不純物に関する規則とコンプライアンス	9
米国	9
欧州	10
日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH)	10
医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム (PIC/S)	11
薬局方	11
FDA の 21 CFR パート 11 および EU GMP 付録 11 — 電子記録および電子署名に関する規則	12
医薬品の開発、登録、販売	12
3. ラボの要件	13
サンプルおよびデータワークフローにおけるコンプライアンス	13
製薬ラボ全体の品質確保およびコンプライアンス	14
ワークフロー手順全体のコンプライアンス	14
各ワークフロー手順のコンプライアンス	15
4. 分析機器、メソッド、システムのバリデーション	17
分析データ品質の構成要素	17
機器	18
分析メソッドおよび手順のバリデーション	20
5. FDA パート 11 および EU 付録 11 に準拠した電子記録管理	23
規制要件と推奨事項	23
機器およびサプライヤによるサポートの要件	25
6. USP <232>/<233>/<2232> に準拠した元素不純物の分析	27
元素不純物に関する新 USP チャプターの策定	27
元素および限度の決定	28
機器と手順	30
公定 (機器) 手順	33
代替手順のバリデーション	38

7. 製薬ラボにおけるアプリケーションの拡大	39
有機溶媒の分析	39
元素形態および元素種の測定	39
全質量スクリーニングと半定量分析	40
References	41
Glossary	43

序文

米国食品医薬品局 (FDA) や、それと同等の国際的な保健機関は、医薬品中の有害な不純物を管理し、できる限り除去することを求めています。薬局方では、医薬品中の残留金属について守るべき限度値を定め、それを管理するためのメソッドも開発しています。たとえば、米国薬局方 (USP) は 1905 年から、重金属限度試験として知られるジェネラルチャプター <231> と呼ばれる手順を規定しています。しかし、この現行の薬局方手順は古い手法に基づいているため、毒性の高さをもとに規制対象元素の濃度を適切に監視するための感度、特異性、回収率を欠いていました。その状況は変わりつつあります。各規制当局は現在、より低濃度の元素の管理を義務づける、拘束力のあるガイドラインを策定しています。新しい薬局方メソッドは、ケミストリベースのメソッドではなく、最先端の機器をベースとしたものになります。

医薬品の開発および品質管理ラボでおこなわれる分析は厳しい規制の対象となりますが、こうした規制は分析の実施方法に大きな影響を与えます。規制の厳しい環境での分析では、ラボの管理や業務に特別な要件が伴います。たとえば、機器の適格性を確認し、メソッドやシステムのバリデーションを実施する必要があります。ルーチン業務は文書化された手順に従わなければならない、各分析ステップと分析結果も十分に文書化することが求められます。コンピュータシステムと電子記録についても、セキュリティ、分析データ再解析の可能性を確保するために、特別な注意を払う必要があります。

ケミストリベースの試験から機器分析へ移行するのに伴い、新たなグループが FDA やその他の規則の適用対象となります。そのなかには、機器のメーカーやサプライヤ、機器の操作やメンテナンスを担当する技術者などが含まれるほか、指定されているすべての機器がコンピュータによりコントロールされるため、IT 部署も規制の対象となります。

この入門書「規制の適用を受ける製薬ラボにおける元素不純物分析」では、規制要件の概要を紹介し、分析、ラボ管理、IT 管理、品質管理、バリデーションの担当者のために、機器適格性確認、メソッドおよびシステムのバリデーションから電子機器のコンプライアンスの確保まで、すべてのプロセスを解説します。

本書のコンセプト、実例、テンプレート、推奨手順は、アジレントの 20 年にわたる国際的な経験と、アジレントおよびラボコンプライアンスで実施されたバリデーションおよび適格性確認から得られた社内情報を基盤としています。本書を読めば、バリデーションや適格性確認のプロセスをスピードアップし、面倒な再分析を回避し、査察や監査に自信をもつことができます。

一般に、規則や品質基準は長期にわたって維持され、その間に大きな変更が加えられることはありません。規制当局や業界団体の策定したガイドラインは、それよりも頻繁に公開されます。もっとも頻繁に変更されるのが、解釈、査察、施行に関する慣行です。現時点で最新のものが、明日も適切であるとは限りません。そのため、あらゆる情報を適宜更新することが重要で、それにはインターネットなどのオンライン情報ツールが欠かせません。こうした点を考慮し、本書では以下のウェブサイトをご紹介します。これらのサイトでは、ラボのコンプライアンスに関する情報が定期的に更新されています。

- www.fda.gov
米国食品医薬品局のウェブサイト、生物医薬品業界の規則やガイドラインの詳細を掲載
- www.ema.europa.eu
欧州医薬品庁のウェブサイト
- www.ich.org
日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のウェブサイト
- www.picscheme.org
医薬品査察協定および医薬品査察協同スキームのウェブサイト
- www.usp.org
米国薬局方のウェブサイト
- www.who.org
世界保健機関のウェブサイト
- www.agilent.com/chem/icpms
ICP-MS の最新情報を掲載
- www.labcompliance.com
ラボの品質およびコンプライアンスのあらゆる問題に関連する参考資料や最新情報を掲載するウェブサイト

Dr. Ludwig Huber

グローバル FDA コンプライアンスチーフアドバイザー
ラボコンプライアンス
連絡先: ludwig_huber@labcompliance.com

Ed McCurdy

ICP-MS 製品マーケティング
アジレント・テクノロジー
連絡先: ed_mccurdy@agilent.com

このページは空白です。

1. はじめに

本書の内容では、元素不純物とは、環境中で検出される元素、または医薬品材料や添加剤の製造で使用および導入される元素と定義されます。これらの元素は、以下の2つの理由から、製薬ラボで監視する必要があります。

- 毒性があることで知られている金属は、原材料の試験から最終医薬品の品質管理まで、すべての製造プロセスで管理する必要があります。
- 金属は調剤の安定性に影響を与えたり、医薬品材料の劣化の触媒となったりすることがあります。

背景

金属不純物は、食品および医薬品分野で以前から監視されてきました。現行の重金属限度試験メソッド USP <231> は、薬局方に記載されています。このメソッドは100年以上前に策定されたもので、元素とチオアセトアミドの硫化物生成反応をベースにしています。硫化物沈殿の色の濃さを鉛標準と比較する手法です。この手法では、各元素が100%反応し、かつ鉛標準と同じように反応するものと仮定されています。

過去10年ほどで、この硫化物沈殿手法は、毒性が疑われる元素の濃度管理の目的には適さないことが認識されました。そのため、最先端の機器メソッドに置き換える必要が生じています。

医薬品への無機金属不純物混入の原因は多岐にわたります。例として、以下が考えられます。

- 原材料 (植物、動物性タンパク質)
- 添加剤 (安定剤、コーティング、結合剤、離型剤、香料、着色料)
- 原薬 (API) および医薬品の製造プロセスで導入される汚染。たとえば、パイプ、容器、その他の機器からの浸出など
- 触媒として意図的に添加される金属
- 包装材料から浸出する金属不純物

一部の金属は、汚染物質ではなく、有益な効果のある医薬品有効成分として使用されることもあります。また、無機物または微量元素として必要とされる場合もあります。たとえば、白金化合物のシスプラチンやカルボプラチン、オキサリプラチンは癌治療に広く用いられているほか、アルミニウムは制酸剤、亜鉛はインスリン懸濁液、鉄は貧血の治療や予防に用いられています。

本書の内容

本書では、概要に続いて、研究開発から製造までの医薬品製造プロセスに適用される規則を解説します。次いで、ラボの規制要件に関するさらに詳細な情報を提供します。セクション3では、サンプリングから試験レポートなどの文書のアーカイブ化までのサンプルおよびデータの流れに沿って、コンプライアンス要件を案内します。セクション4では、分析機器の適格性確認と、分析メソッド、ソフトウェア、システム全体のバリデーションを扱います。特に、公定法のベリフィケーションと分析メソッドの移管を重点的に解説します。セクション5では、各種のFDAおよび国際規則のコンプライアンスに求められる電子記録の管理に関する情報を提供します。

セクション6および7では、製薬業界における元素不純物分析アプリケーションを扱います。セクション6では医薬品および医薬品材料中の関連不純物に用いられる新USP手順を紹介し、セクション7では、他の重要なアプリケーションの概要を紹介し、

資料

本書の目的は元素不純物に関するコンプライアンスについての概要を提供することですが、さらなる詳細を得られる資料も数多く存在しています。そうした資料は、規制当局や業界団体、民間の著者が発表しているものです。規則および他の公式文書については、次のセクションで解説します。

民間の著者による文献は、従来の雑誌論文、オンライン記事、従来の書籍として数多く公開されています。オンライン記事については、一般的な検索エンジンで検索してください。このセクションでは、民間の著者や組織が発表した資料のいくつかをまとめています。

- Blake [1] は、論文「Harmonization on the USP, EP and Japan heavy metals testing procedure (USP, EP および日本の重金属試験法の調和)」のなかで、従来の比色分析の限界について論じています。
- Wang ほか [2] は1990年代に、感度、選択性、精度などの点で、最先端の分析における従来の比色分析の限界を認識しました。この研究チームは、医薬品材料中の微量元素の分析に関して、ICP-MSと比較したうえでの従来の重金属手順の限界を指摘しました。
- Lewen と共同研究者 [3] は、各薬局方で規定された元素について、従来手順とICP-MSを比較した詳細な評価を発表しました。

- Lorenz と共同研究者 [4] は、合成精製に関する判断を導くうえで有機金属 (スペシエーション) の知識の重要性について述べています。また、HPLC- ICP-MS の組み合わせを用いれば、原薬 (API) 中の有機金属の選択的かつ定量的な測定が可能であることを実証しました。
- Lira と共同研究者 [5] は、比色法に代わるものとして、添加剤中の重金属の分析における ICP-OES の使用を論じました。
- DeStefano と共同研究者 [6] は、USP <232> で規定された元素不純物の選択と限度値に関して、毒性学および規制上の根拠を説明しました。
- Fliszar ほか [7] は、医薬品包装材から浸出する金属の ICP-OES 分析について論じています。
- Li と共同研究者 [8] および Xia と共同研究者 [9] は、漢方薬中の毒性重金属の測定に ICP-MS を使用しました。
- Hussain と共同研究者 [10] は、USP <232>/<233> の 2011 年 5 月/6 月改訂版で定義された要件をもとに、USP <232> および <233> のコンプライアンスに関する ICP-MS システム性能のベリフィケーション方法を説明しています。
- アジレント・テクノロジーは、製薬ラボのバリデーションとコンプライアンスに関して、「Analytical Instrument Qualification and System Validation (分析機器適格性確認とシステムバリデーション)」 [11] および「Validation of Analytical Methods (分析メソッドのバリデーション)」 [12] という 2 つの入門文書を公開しています。これらの文書は、ラボにおけるコンプライアンスとバリデーションを理解するうえできわめて役立ちます。アジレントはそのほか、ICP-MS に関する入門書も公開しています。ICP-MS は、医薬品中の元素不純物の測定に関して USP の推奨する 2 つの機器のうちの 1 つです [13]。
- Huber は、分析ラボ向けのバリデーション参考書を上梓しています [14]。同書では、機器、分析メソッド、参照化合物、人員の適格性確認など、分析ラボのバリデーションのあらゆる面が扱われています。
- 適正自動製造基準 (GAMP) フォーラムは、コンピュータのバリデーションに関するガイドラインを策定しています。最新版は 2008 年に公開されたものです [15]。このガイドラインはコンピュータシステム全般について策定されたもので、その重要性から、コンピュータ化されたラボシステムのバリデーションに用いられています。

2. 元素不純物に関する規則とコンプライアンス

製薬業界は、きわめて厳しい規則が適用される業界です。医薬品の開発や製造は、あらゆる国で一連の法律、規則、指針、文書によって政府当局により管理され、新興国でも規制対象となることが多くなっています。基本となる重要規則のほとんどは、いわゆる GxP 規則と呼ばれるもので、優良試験所基準 (GLP)、優良臨床試験実施基準 (GCP)、優良製造品質管理基準 (GMP) などがあります。また、製品のラベル、規制環境におけるコンピュータの使用、販売認可などに関する特別な規則もあります。

規則の最大の目的は、医薬品の品質、安全性、効果を確保することです。新薬の販売認可では、規制当局がデータを検証し、その医薬品の効果が、不十分な安全性から生じる危険性を上回るか否かが判断されます。一般に、製薬業界の規則は最新の品質システム原則に従っており、データの精度、信頼性、完全性が特に重視されています。

FDA および同等の国際機関は、機器の適格性確認と分析メソッドおよびシステムのバリデーションを求めています。適格性確認を実施しなかったり、実施しても不適切だったりすると、医薬品および原薬 (API) の出荷停止などの規制措置につながることがあります。その根拠となっているのは、適格性確認やバリデーションがされていない、または不十分な機器やメソッドにより得られた分析結果は、誤っている可能性があるという前提です。コンプライアンスの重要性を鑑み、このセクションでは、規則および規制ガイダンスについて説明します。

このセクションでは、米国 FDA および欧州の保健機関の役割を説明し、もっとも重要性の高い文書を記載しています。また、PIC/S、ICH、薬局方など、製薬業界に大きな影響を与える他の組織や団体により作成および管理されているタスクや文書についても説明します。

米国

米国では、医薬品の開発および製造は、食品医薬品局 (FDA) により規制されています。FDA による活動の目的は、医薬品および獣医用薬品や生物学製品の安全性、効果、品質を確保し、公衆衛生を保護することにあります。FDA は医薬品のほか、食品、煙草、医療機器、化粧品なども規制しています。FDA の法的権限は、米連邦食品医薬品化粧品 (FD&C) 法に由来します。この法律は、不純物混入や不正表示のある食品および医薬品の州際通商を禁じた 1906 年の純正食品医薬品法を起源としています。

FD&C の第 1 版は、1938 年に議会を通過しました。この法律により、新薬の販売前に安全性を証明することが、初めて企業に義務づけられました。また、医薬品や治療機器の規則が追加されたほか、消費者保護を向上するために、全般的な更新も加えられました。

1962 年の修正法では、すべての医薬品に関して、安全性のほかに効果も証明することが義務づけられ、処方薬の広告を規制する権限が FDA に与えられました。1976 年の医療機器修正法では、診断機器を含めた医療機器の安全性と効果の確認に関する権限が FDA に与えられました。

これらの法律はごく全般的なもので、導入や執行に関する詳細は述べられていないのが一般的です。法の執行に関しては、FDA などの連邦当局がルールや規則を公布しています。これらの規則は、連邦広報の連邦規則集 (CFR) として公開され、法律の具体的な執行方法が一般市民や業界に通知されています。

これらの規則は一般に、業界や FDA の査察者が導入や執行に関する要件を定義できるほど詳細なものではありません。そのため、FDA は多くのテーマについて、査察および業界指針を策定しています。これらの指針はインターネットでの入手が可能です。FDA の職員や業界関係者が使用できるようになっています (www.fda.gov、[FDA Guidance] で検索)。これらの指針の目的は、議会により課せられた要件や、FDA の規則で定められた要件を明確にし、そうした法定規制要件を遵守する方法を説明することで、規制対象となる業界を支援することにあります。また、FDA の査察担当者が公正で効果的かつ一貫した形で規則を執行できるようにするために、具体的な検証および執行アプローチも規定されています。法律と規則は、業界が必ず守らなければいけない強制的なものです。指針文書はそうではありません。代替手段を用いて規則を遵守することも可能です。

製薬ラボの元素不純物分析に関連する重要な FDA 指針は、以下のとおりです。

- 医薬品製造に関する規格外 (OOS) 試験結果の調査 [16]
- パート 11、電子記録；電子署名 — 範囲と適用 [17]

FDA の規則および指針はきわめて安定したもので、通常は数年のあいだ変更されることはありません。それよりも変更が多いのが、査察および執行の慣行です。関連情報は、警告書、施設査察報告書 (EIR)、483 フォーム査察所見などの FDA の査

察関連文書で見ることができます。なかでも重要な文書が、FDA の警告書です。警告書は、重大な規則違反がある場合に企業に送付されます。送付された企業は、15 営業日以内に対応することが求められます。対応がない場合や、対応が不適切である場合には、新薬承認の延期、輸入の警告と禁止、製品リコールなどのさらなる措置が FDA によりとられます。2003 年 3 月以降、警告書は FDA の幹部により再検証され、FDA の現在の見解を反映するものになっています。

警告書は FDA のウェブサイト (www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters) で公開されています。唯一の問題は、数千件もの警告書が公開されていて、そのほとんどが医薬品の販売と表示に関係するものであるということです。そのため、ラボにとって有益なものを見つけ出すのは困難です。そこで役に立つのが、GxP の問題に関する警告書のみを公開しているサイトです。たとえば、www.fdawarningletter.com では、機器の適格性確認、メソッドのバリデーション、分析システムのバリデーションに関する引用が多数掲載されています。

欧州

欧州では、医薬品は欧州医薬品庁 (旧 EMEA、現 EMA) により評価され、販売が認可されます。EMA は欧州連合の分権機関で、本部はロンドンにあります。そのおもな役割は、公衆衛生を保護および促進することです。人が使用する医薬品に関する EMA の具体的な見解は、ヒト用医薬品委員会 (CHMP) により作成されています。米国と同様、欧州でも医薬品は販売前に販売認可を受ける必要があります。販売認可は、以下の方法で申請することができます。

- 集中審査方式
- 相互承認方式
- 国内方式

もっとも一般的な手順は、集中審査方式です。国内方式は、おもに 1 か国でのみでの販売認可を申請する場合に用いられます。1 つの国で販売が認可されている場合、申請者はその国を基準国に指定し、相互承認方式を用いて他国での認可を申請することができます。安全性のリスクがない限り、相互承認の対象となる国により、販売認可申請が受理されます。

生物医薬品については、すべての販売認可申請で集中審査方式を用いる必要があります。この方式では、医薬品が EMA により評価されます。EMA 内で、CHMP がアプリケーションの実際的な評価をおこない、具体的な見解を出します。この見解を

もとに、EU が販売認可の是非を決定します。欧州における医薬品、またはいわゆる医療製品の GMP 要件は、EU 指針「The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4: Good Manufacturing Practices Medicinal Products for Human and Veterinary Use (欧州連合における医薬品に関する規則、第 4 巻：ヒトおよび獣医用医薬品の優良製造基準)」[18] で規定されています。

元素不純物に関するもっとも重要な文書が、「EMA Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst or Metal Reagents (金属触媒または金属試薬の残留物の上限値に関する EMA ガイドライン)」[19] です。この文書では、医薬品材料や医薬品中に存在する可能性のある 14 種類の金属触媒および金属試薬の管理に推奨される最大許容濃度が規定されています。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH)

ICH は、欧州、日本、米国の規制当局や同地域の製薬業界の専門家を集め、医薬品の承認申請に関する具体的および技術的側面を論じるために、1990 年に設立されました。

ICH の公開しているガイドラインは、欧州のように加盟国により法律として施行されているケースもあれば、米国 FDA のような各国内の規制当局によりガイドラインとして推奨されているケースもあります。

元素不純物に関するもっとも重要な ICH 文書は、以下のとおりです。

- **ICH Q3 シリーズ**
このシリーズでは、医薬品材料中の不純物の許容限度に関する指針が規定されています。もっとも注目すべきは、コンセプト文書と Q3D に関するビジネスプラン「Impurities – Guideline for Metal Impurities (不純物 – 金属不純物に関する指針)」です。この指針には、医薬品および医薬品成分中の金属不純物の定性的および定量的限度に関するグローバルポリシーが記載されています [20, 21]。
- **Q2(R1), Validation of Analytical Procedures: Definitions and Methodology (分析手順のバリデーション：定義と手法) [22]**
この指針は、分析メソッドのバリデーションに関するパラメータや手順を設定する際の国際標準となっています。

医薬品査察協定および 医薬品査察協同スキーム (PIC/S)

PIC/S は、GMP 規則および査察の世界調和という分野でもっとも重要な組織のひとつです。この組織の使命は、医薬品の分野において、調和のとれた優良製造品質管理基準 (GMP) 標準および査察の品質システムの国際的な策定、導入、維持を先導することにあります。使命達成の手段となるのが、調和のとれた GMP 標準および指針文書の推進、査察者をはじめとする管轄当局のトレーニング、査察団の評価 (および再評価)、管轄当局と国際組織のあいだでの協力とネットワーク作成の促進などです。2012 年 1 月現在、PIC/S には、EU 全加盟国、オーストラリア、シンガポール、カナダの保健機関や米国 FDA など、40 の規制当局が参加しています。さらにいくつかの組織が、PIC/S への加盟を申請しています。自国の GMP 規則をもたない新規加盟国は、PIC/S GMP に準拠する可能性が高いと考えられます。PIC/S GMP は、EU GMP 指針とほぼ同様のものです。たとえば、スイス、シンガポール、オーストラリアは、PIC/S GMP 指針を自国の GMP 規則とすると宣言しています。

製薬ラボの GMP に関するもっとも重要な文書は、「Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories (医薬品示品質管理ラボの査察)」指針 [23] です。この文書のおもな目的は、GMP 査察担当者に指針を提供し、査察に向けたトレーニングや準備を支援することにあります。規制対象となるラボが GMP 査察に向けた準備を整えるうえで役立つ役割を果たします。

薬局方

薬局方は、規制を受ける製薬業界のさまざまな分析局面に関して、特定のアプリケーションのための手法やジェネラルチャプターを策定しています。

米国薬局方

連邦食品医薬品化粧品法の 501 項によれば、USP 手法は法的基準の構成要素となるものです。医薬品材料や添加剤、医薬品に関する USP 基準が存在する場合、メーカーが販売認可を得るためには、その基準を満たす必要があります。USP は、元素不純物分析に影響を与えるいくつかのジェネラルチャプターを策定しています。

- **チャプター <1058> 「分析機器の適格性確認」 [24]**
このチャプターでは、分析機器の適格性確認に関する枠組みが規定されています。仕様書類の作成から据付、初期および継続的な試験、メンテナンスまで、すべてのプロセスが網羅されています。

- **チャプター <1224> 「分析手順の移管」**
管理されたメソッド移管に関して、4 種類のオプションと要素が記載されています [25]。
- **チャプター <1225> 「公定法のバリデーション」**
公定 (規定) メソッドのバリデーションに関するパラメータと試験が定義されています。このチャプターの推奨事項は、ラボが各自のメソッドを開発およびバリデーションする際にも役立ちます [26]。
- **チャプター <1226> 「公定法のペリフィケーション」**
公定および標準メソッドを導入するラボのためのチャプターです。このチャプターの推奨事項は、ラボが他ラボのバリデーション済みメソッドを導入する際にも役立ちます [27]。
- **チャプター <231>、<232>、<233>、<2232> [28-31]**
いずれも元素不純物分析に関連するチャプターです。詳細については、本書のセクション 6 を参照してください。

米国薬局方は、ルーチン分析や分析メソッド精度のバリデーションに使用できる標準や認定参照物質も開発および提供しています。

欧州薬局方

欧州薬局方は、最先端機器を用いた医薬品材料中の元素不純物の分析に関して、いくつかのジェネラルチャプターを提供しています。

- チャプター 2.2.23: 原子吸光分析法 (AAS)、フレームおよびグラファイトファーンエス AAS (GF-AAS) を含む
- チャプター 2.2.22 原子吸光分析法
- チャプター 2.2.57 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)
- チャプター 2.2.58 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)

中国薬局方

中国薬局方の付録 IX には、漢方薬 (TCM) 中の重金属に関する安全限度と複数の手順が記載されています。

- 比色法にもとづく限度試験
- 原子吸光分析法および誘導結合プラズマ質量分析法にもとづく定量試験

FDA の 21 CFR パート 11 および EU GMP 付録 11 — 電子記録および電子署名に 関する規則

米国食品医薬品局 (FDA) は 1997 年、電子記録、電子署名、手書き署名に関する FDA の許容基準 [32] を公布しました。21 CFR パート 11 と呼ばれるこの規則により、電子記録は紙の記録および手書き署名と同等のものとして扱えるようになりました。この規則は、優良試験所基準 (GLP)、優良臨床試験実施基準 (GCP)、現行優良製造品質管理基準 (cGMP) などの FDA 規制の対象となるすべての業界分野に適用されます。欧州では、同様の要件が EU GMP のチャプター 4 で公開され、2011 年に更新されたほか [33]、2011 年の EU GMP 指令付録 11 [34] でも公開されました。本書のセクション 5 では、パート 11 と付録 11 の要件を紹介します。

医薬品の開発、登録、販売

創薬、医薬品の開発および販売は、通常は 10 年以上かかる長いプロセスです。このプロセスは、図 1 に示すようにいくつかのフェーズに分けられます。基礎研究と活性の発見にはじまり、それにより得られた結果を用いて、薬剤候補の有効なターゲットが特定されます。

薬剤候補となるターゲット化合物が特定されたら、前臨床試験を経て、初期安全性試験がおこなわれます。これらの試験は、優良試験所基準の規制対象です。臨床試験は、優良臨床試験実施基準の規制対象となり、製造プロセスは現行優良製造品質管理基準の規制対象となります。品質管理ラボや、医薬品材料または原薬 (API) の製造プロセスも GMP の規制対象です。医薬品製造者は、前臨床試験の終了時に新薬臨床

試験開始届 (IND) を提出し、臨床試験の終了時に、新薬申請書 (NDA) または新たに設定された生物製剤承認申請書 (BLA) を提出します。申請は FDA によって精査され、医薬品が次のフェーズへ進めるかどうか決定されます。

医薬品が登録され、販売が開始されると、保健当局が市販製品試験や製造施設の査察を通じて、GMP 規則の遵守状況を定期的に監視します。規則が遵守されていない場合は、当局がなんらかの措置をとります。例としては、該当企業の経営陣への警告書送付、米国内の企業の場合は製品出荷の停止、米国外の企業の場合は輸入警告などがあります。

開発全体を通じて、GxP は以下の 3 つの原則が柱となります。

- 安全性。医薬品により得られる利益に対して、有害事象を最大限防止すること。
- 品質。技術的に優れた製品であること。
- 有効性。製品の効果を証明すること。

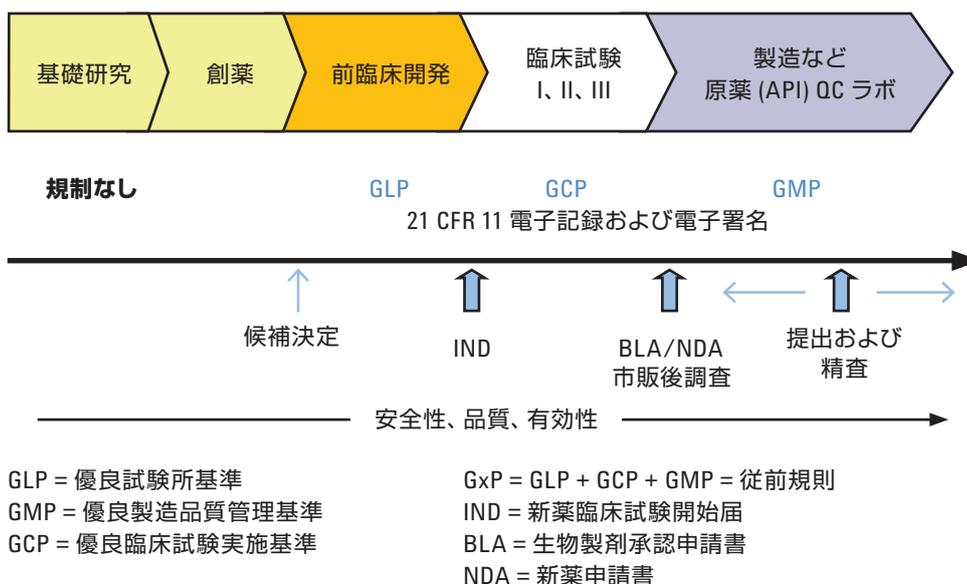


図 1. 医薬品の開発および製造における規則

3. ラボの要件

安全で効果のある医薬品の販売を認可し、製品として出荷するためには、生物製剤ラボで測定されるデータが正確で信頼できるものであることが重要です。そのため、生物製剤の製品開発および QC ラボは、データの品質を実証するために、GxP 規則を遵守する必要があります。

このセクションでは、製薬ラボの GxP 要件について説明します。このセクションを読むと、要件の多くは常識といえるもので、正式な遵守手順は必要ないのではないかと思えるかもしれませんが、規制の厳しい分野では、すべきことを理解するだけでは不十分で、要件を履行するだけでもまだ十分ではありません。もっとも重要なのは、履行した内容を文書化することです。なぜなら、査察担当者は、文書化されていないことは実行されていないものと見なすからです。

ここに記載された要件は、原則としては医薬品の開発および製造のすべてのフェーズに適用されますが、前臨床試験から最終製品の QC ラボまでのフェーズにおける履行には、漸進的なアプローチをとる必要があります。たとえば、臨床フェーズ I では、選択した分析手法が意図する用途に適している理由を記述した文書を作成すれば十分かもしれません。一方、フェーズ III では、記述内容はつねに実験により裏づけられなければなりません。GMP 規制環境では、このセクションに記載したすべての要件を満たす必要がありますが、初期のフェーズではかならずしも必要ないこともあります。

ラボの要件は、以下の2つのカテゴリーに分けられます。

- 一般的な品質システム要件**
 規制対象となる組織内のすべての活動に適用されます。たとえば、文書の管理、社内査察、人員の適格性確認などがあります。通常は管理要件と呼ばれます。
- ラボに特化した要件**
 ラボにおける特定の状況に適用されます。たとえば、分析メソッドのバリデーション、サンプリング、製品の試験と検証、試験報告書の承認などがあります。

サンプルおよびデータワークフローにおけるコンプライアンス

製薬ラボにおける規則の全体的な影響は、図 2 に示すように、サンプル/データワークフロー全体を見るとよくわかります。図の上の部分は、規制対象ラボに適用される一般的な品質確保の要件を示しています。図の下の方は、ラボにおける典型的なサンプルおよびデータのワークフローとおもな要件を示しています。中央の部分は、サンプルおよびデータのワークフロー全体に適用される要件を示しています。

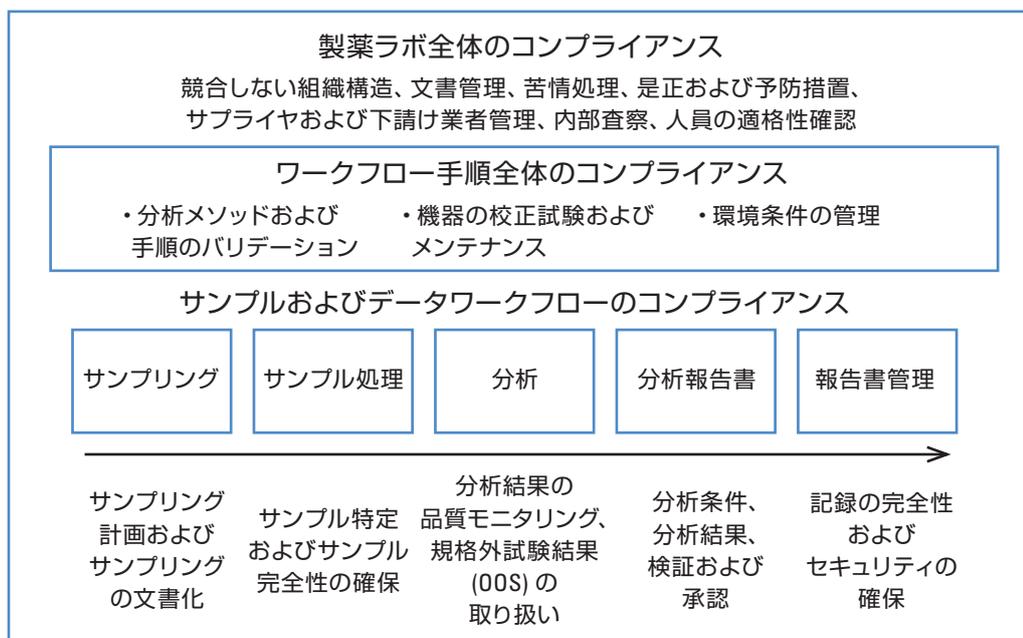


図 2. 製薬ラボのコンプライアンス要件

製薬ラボ全体の品質確保および コンプライアンス

製薬ラボは、規制対象となる業界で一般に受け入れられている品質確保のための慣行に従うことが求められます。そうした慣行には、以下のものがあります。

• 文書管理

GxP では、規制の対象となる文書について、作成および承認から配布、アーカイブ化、廃棄に至るまで管理することが求められています。一般的な文書としては、ポリシー、品質計画、マスタープラン、標準実施手順、分析記録やトレーニング記録などの記録があります。

• 組織の構造と責任

部署間の利害や対立がデータの品質およびコンプライアンスに悪影響を与えないように、組織の構造を調整する必要があります。

たとえば、財務部署と QA 部署は、ラボの活動から独立して業務をおこなう必要があります。それぞれの部署の業務と責任を定義する必要もあります。

• 人員の適格性確認

割り当てられた業務に応じて、人員の適格性を確認する必要があります。適格性は、教育、仕事経験、正式なトレーニングにより得られます。トレーニングの有効性を確認し、文書化する必要があります。

• 施設と環境

施設および環境の条件により、サンプル処理や機器、機器校正、適格性確認、分析に悪影響が出たり、無効になったりすることがないようにするための手順を策定する必要があります。

• 内部査察

内部査察は、あらゆる品質システムの重要な要素です。その目的は、各活動や既存の文書を評価し、それらがあらかじめ定義された内部および外部の基準、規則や顧客要件を満たしているかどうかを確認することにあります。

ワークフロー手順全体のコンプライアンス

いくつかの措置をすべてのワークフロー手順に適用する必要があります。具体的には図 2 の中央部に記載されています。

以下に例を挙げています。

• 分析メソッドおよび手順のバリデーション

GxP では、分析メソッドおよび手順のバリデーションをおこなない、それぞれの用途に適していることを証明することが求められています。メソッドバリデーションプロセスの最終的な目的は、メソッドが意図したとおりに正確に機能し、高い信頼性と再現性を得られるという証拠を提供することにあります。バリデーションをおこなう一般的なメソッド特性としては、計量精度、再現性、特異性、直線性、精度、堅牢性、定量下限、検出下限などがあります。本書のセクション 4 で、これらの要件を詳しく説明しています。

• 機器の校正および適格性確認

規制対象となる活動に影響を与える可能性のあるすべての機器について、適格性確認および校正を実施する必要があります。機器の校正および適格性確認の目的は、機器が意図される用途に適していて、その状態が保たれているという証拠を提供することにあります。校正および適格性確認を実施すべき機器としては、ハードウェア、Microsoft™ Excel™ スプレッドシートなどのソフトウェア、ハードウェアおよびソフトウェアで構成されるコンピュータシステム全体などがあります。

• 機器のメンテナンス

機器のメンテナンスを十分におこなない、適切な性能が継続的に得られるようにする必要があります。分析データに悪影響を与えるまえに問題を検知および解決するために、ハードウェアの定期点検手順を策定する必要があります。

• 環境条件の管理

温度や湿度などの環境条件を管理および監視し、機器の性能や材料に悪影響が出ないようにする必要があります。環境条件に関する仕様は、一般に機器や材料のサプライヤにより提供されています。

各ワークフロー手順のコンプライアンス

図 2 の下のセクションで示したすべてのワークフロー手順に、それぞれ個別の要件があります。以下に例を挙げています。

• サンプルング

その後の試験に用いる物質、材料、製品のサンプルングの際には、十分に文書化された手順に従う必要があります。査察の際には、サンプルングシステム、サンプルングの方法および時期、実施者を記載したサンプルング計画の提示が求められます。サンプルングデータを記録しておく必要があります。具体的には、使用したサンプルング手順、場所、サンプルを採取した人の特定、サンプルングに使用した機器、関係がある場合には環境条件などを記録します。

• 試験対象物の取り扱い

サンプルの採取から廃棄までを通じて、サンプルを適切に特定し、保護する必要があります。サンプルの受領、保護、保管、処理、保持、廃棄を1つの手順として記述する必要があります。この手順には、輸送や処理、ラベリング、保管の際の劣化、損失、損傷を防ぐための対策も含まれます。

• 分析

分析手順については、バリデーションされたメソッドのみを使用し、機器の適格性確認と十分なシステム適合性試験を実施する必要があります。分析するサンプルについて、仕様および許容基準を定義する必要があります。また、分析の手順とパラメータを文書化します。

• 規格外試験結果の取り扱い

GMP では、試験結果があらかじめ規定された許容基準から外れた場合には、かならず調査を実施することが求められています。これには、cGMP 規則が適用される範囲において、API および原材料製造中のラボ試験、最終製品の試験が含まれています。

• データのバリデーションおよび分析結果の報告書作成

分析結果には分析実施者が署名し、結果の検証および承認後には別の人物が署名する必要があります。たとえば、検証者となるのは、分析実施者の監督者や QA スタッフの一員などが該当します。

• 記録管理

分析に関連するすべての記録をアーカイブ化する必要があります。

これらの記録には、分析証明書 (CoA)、機器およびメソッドのパラメータ、定期性能確認報告書、クロマトグラムやスペクトルなどの補足情報、機器適格性確認の記録などが含まれます。アーカイブ期間は各規則により定義されますが、6年から15年以上になることもあります。アーカイブ期間全体にわたって記録のセキュリティ、完全性、可用性を確保するための対策を策定する必要があります。

このページは空白とします。

4. 分析機器、メソッド、システムのバリデーション

GxP では、分析データの生成、測定、評価に用いる分析機器およびメソッドが用途に適した状態であることが求められています。つまり、あらかじめ定義された仕様を遵守できるように設計、適格性確認、校正、確認がおこなわれた機器を使用しなければなりません。また、分析メソッドおよび手順のバリデーションをおこない、継続的に使用する際のシステムの適合性を確認する必要もあります。

このセクションでは、コンピュータシステムのバリデーション、メソッドのバリデーション、システムの試験など、機器の適格性確認とメンテナンスに関する推奨事項を紹介します。詳細に入るまえに、それぞれの活動が互いに関連しており、全体的なデータ品質に寄与していることを説明します。

分析データ品質の構成要素

USP チャプター <1058> [24] の冒頭では、信頼できる一貫した高品質の分析データを生成するために重要となる 4 つの構成要素が説明されています。図 3 では、それらの構成要素を、品質トライアングル内で層状に示しています。分析機器の適格性確認が、高品質データの基盤となっていることがわかります。

メソッドやシステムのバリデーションでも、意図した用途におけるシステムの適合性確認でも、品質管理サンプルの分析でも、かならず最初に機器の適格性確認をおこなう必要があります。これが他のすべての構成要素の基盤となります。文書化された一連の証拠により、機器が意図した目的に適した性能を有し、適切に維持および校正されていることを証明します。

機器の適格性確認が不十分だと、分析メソッドのバリデーションがうまくいかず、何週間も費やしてからようやく、機器があらかじめ定義された必要な性能仕様を満たしていないと判断するという事態になりかねません。

機器の適格性確認の次は、適格性が確認された機器で分析メソッドのバリデーションをおこないます。これはメソッドが意図したとおりに機能することを証明するためのものです。このバリデーションは、すべての特定の機器で個別におこなわれます。別のベンダーの機器でメソッドを使用したい場合は、それらの各機器でメソッドをバリデーションする必要があります。

その後、特定の機器と特定のメソッドを組み合わせ、システムの適合性試験をおこないます。これにより、特定の試験条件下でシステム全体が意図したとおりに機能することを確認します。

最上位の試験が、品質管理サンプルの分析です。十分に特徴がわかっている既知量の標準サンプルを分析して、正確な量、認定量、または既知量の分析結果と比較します。ここでも、有効な品質管理データを生成するためには、適格性が確認された機器とバリデーションされたメソッドを用いることが前提となります。

USP <233> では、サンプル分析の前後に、品質管理サンプルとして参照標準を分析することが求められています [30]。品質管理基準やシステム適合性基準が満たされた場合のみ、分析サンプルを分析することができます。USP チャプター <233> の詳細については、本書のセクション 6 を参照してください。

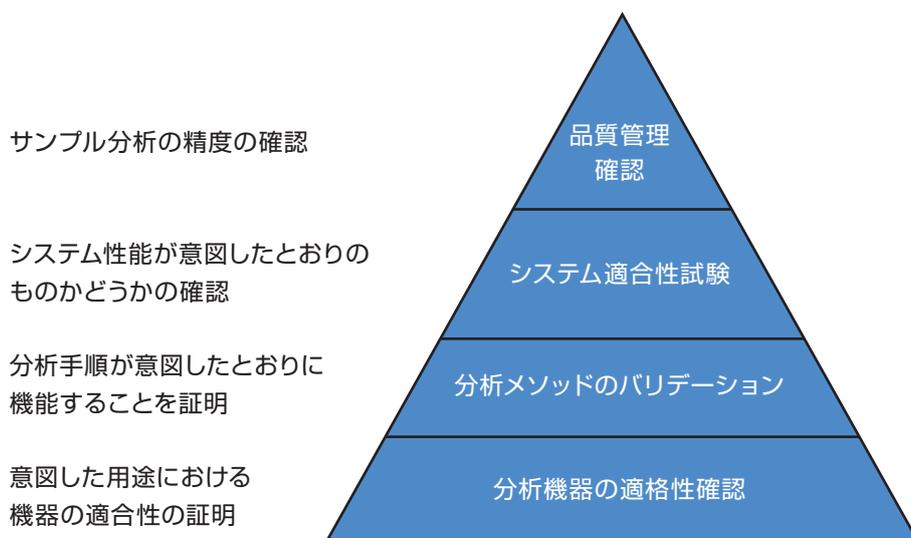


図 3. 分析データ品質の構成要素

機器

分析機器は、文書化された手順に従って適格性を確認し、十分なメンテナンスをおこなう必要があります。分析機器の標準プロセスは、USP チャプター <1058> 分析機器の適格性確認 [24] で定義されています。このセクションでは、適格性確認とメンテナンスに関する USP プロセスの簡単な概要を説明します。詳細情報については、アジレントの入門書「Analytical Instrument Qualification and System Validation (分析機器の適格性確認とシステムバリデーション)」[11] でご覧いただけます。

USP <1058> に準拠した分析機器の適格性確認

機器の適格性確認とコンピュータシステムのバリデーションは、製品の使用期間全体にわたって適用されます。特定の製品が必要になった時点から始まり、その機器が使用されなくなった時点で終了します。期間が長くて複雑であるため、このプロセスは、ライフサイクルフェーズと呼ばれる短いフェーズに分割されています。適格性確認とバリデーションに関しては、複数のライフサイクルモデルが提唱されています。USP では、製薬ラボで広く用いられている 4Q モデルが採用されています。そのプロセスを図 4 に示しています。

適格性確認プロセス全体は、設計時適格性確認 (DQ)、据付時適格性確認 (IQ)、稼働時適格性確認 (OQ)、稼働性能適格性確認 (PQ) という 4 つの適格性確認フェーズに分かれています。特定プロジェクトのプロセス全体の概要は適格性確認計画に記載され、試験結果は適格性確認報告書にまとめられます。

DQ フェーズでは、機器の要件仕様をユーザーが記述します。これには、意図したアプリケーションにおいて機器が備えるべきすべての機能、機器が満たすべき性能仕様などが含まれます。次に、記述した仕様とベンダーの仕様書を比較します。ベンダーの仕様がユーザーの要件と同等、あるいは上回っている場合、意図された用途に関して、設計の適格性が確認されたこととなります。

DQ フェーズには、公式なベンダー評価も含まれます。そのベンダーを利用した経験、書簡による査察、直接の査察などにより評価します。

選択した機器を購入し、機器がラボに届けられます。IQ フェーズでは、納品された製品と購入注文書と比較して、製品が完全であるかどうかを確認し、ベンダーの据付指示どおりに据付をおこないます。このフェーズには、湿度や室温などのラボの環境がベンダーの環境仕様を満たしているかどうかの確認が含まれることもあります。DQ フェーズで定義された構成仕様に従って、コンピュータシステムを設定します。据付プロセスの最後に、ベンダー、モデル、シリアルナンバー、その他の関連情報を記録し、IQ プロトコルを完成させます。

IQ フェーズが完了したら、要件仕様文書で定義された機能および性能仕様に照らして、機器の試験をおこないます。これらの OQ 試験は、ベンダーの代表者かユーザーにより実施します。いずれの場合でも、ユーザーの代表者が OQ 文書に署名する必要があります。機器の OQ は定期的に繰り返し実施します。また、機器を別のラボへ移動したときなど、大きな変更があった場合にもかならず実施します。

再適格性確認の頻度は、機器そのものやメーカーの推奨事項、ラボの経験、使用の程度などにより異なります。一般には、完全な質量分析計システム OQ 性能試験は、6~12 か月ごとにおこないます。

また、定期的な OQ のあいだに、機器の性能を毎日、または使用するたびに確認する必要があります。この PQ 試験は、アプリケーションに固有のもので、USP <1058> によれば、システム適合性試験と品質管理サンプルの分析を、定期 PQ 試験の代わりとすることができます。

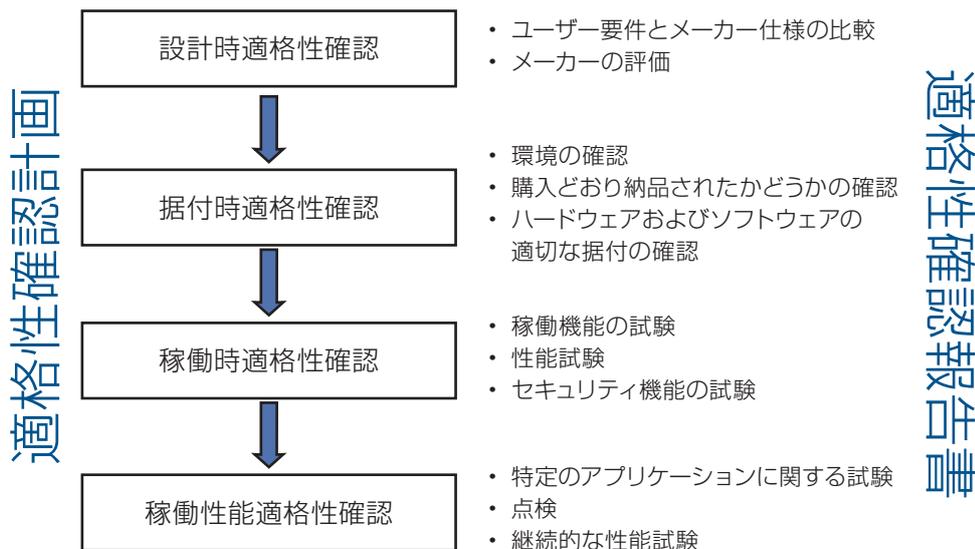


図 4. 4Q モデルに従った分析機器の適格性確認

ソフトウェアおよびコンピュータシステムのバリデーション

GxP 規制対象となる環境で使用されるソフトウェアとコンピュータシステムについては、バリデーションをおこなう必要があります。コンピュータシステムのバリデーションに求められる労力は、機器ハードウェアの場合よりも大きくなる場合があります。システムによって異なりますが、ソフトウェアおよびコンピュータシステムのバリデーションにかかる費用は、ソフトウェア本体の費用の 50 % 以上にもなることがあり、しかもその費用は増加傾向にあります。そのおもな原因としては、ソフトウェアの機能が増加していることや、システムがユーザーにより、またはユーザーのために構成される場合があることが挙げられます。医薬品または API の品質に大きな影響を与えるすべてのソフトウェア機能について、バリデーションを実施する必要があります。これはかならずしも、機能の適切さをユーザーのラボでつねに確認しなければならないということではありませんが、最低限、OQ フェーズですべての機能を特定し、OQ フェーズで試験の必要性を評価する必要があります。

コンピュータシステムのバリデーションに関する業界標準は、Good Automated Manufacturing Practice: A Risk-Based Approach for Compliant GxP Computerized Systems (優良自動製造基準：リスクベースの GxP 準拠コンピュータシステムアプローチ)、バージョン 5 [15] です。

機器ハードウェアと同様、コンピュータシステムのバリデーションも、ライフサイクルアプローチに従います。おもな違いは、以下のとおりです。

- サプライヤの適合性試験をさらに重点的におこないます。サプライヤは、文書化されたプロセスに従って開発されたこと、およびそのプロセスの一環としてソフトウェアのバリデーションがおこなわれたことを証明する文書を提供する必要があります (ソフトウェアバリデーション証明書など)。
- ハードウェアの機器適格性確認では、すべての仕様がユーザーの環境内で確認されますが、ソフトウェアの場合、これは不要です。比較的少数の主要ソフトウェア機能を確認し、完全なシステム試験を実施すれば十分です。試験すべき機能や、試験の程度については、妥当性が証明され、かつ文書化されたリスク評価にもとづいて決める必要があります。
- コンピュータシステムは、たびたびユーザーによりカスタマイズされます。たとえば、システムやデータ、機能へのアクセス権限の設定や、ネットワーク構成の設定などがそれにあたります。こうした構成を要件仕様文書に記載し、機能が適切に動くかどうかを確認する必要があります。

ソフトウェアおよびラボのコンピュータシステムのバリデーションの詳細および実例については、参考文献 11 を参照してください。

(故障予防) 点検

分析機器のメンテナンスを十分におこない、適切な性能が継続的に得られるようにする必要があります。分析データに悪影響が生じるまえに問題を検知および解決するために、ハードウェアの定期点検手順を策定しておかなければなりません。手順には、以下のことを記載します。

- メンテナンスを実施すべき時期
- 実施方法
- メンテナンス実施後に適格性確認を再度おこなうべきもの。
たとえば、機器メンテナンス後にはかならず PQ 試験を実施する必要があります。
- メンテナンスの文書化方法

予定内のメンテナンスは、文書化された機器メンテナンス計画に従って実施します。一部のベンダーは、定期的な点検サービスを含むメンテナンス契約を提供しています。一連の診断手順を実施し、重要な部品を交換し、継続的なシステムの稼働時間を確保できるようにします。

予定されたメンテナンス以外で必要となった予定外のメンテナンス活動については、機器のユーザーか機器の責任者により正式に要請する必要があります。メンテナンスの要請理由と優先順位を記入します。すべてのメンテナンス活動を機器のログブック内で文書化します。

欠陥のある機器や適格性のない機器の取り扱い

欠陥のある機器や適格性のない機器については、ラボから撤去します。大型機器や恒久的に設置された機器のように、撤去が不可能な場合には、欠陥または不適格と明確に表示します。一般的な問題に対応する手順を用意しておく必要があります。そうした手順には、修理後の再適格性確認の必要性や、実施すべき適格性確認の種類に関する情報も含めます。

機器の記録とその他の文書

すべての査察、メンテナンス、試験、校正、適格性確認、バリデーションなどの業務について、書面による記録を残す必要があります。これらの記録には業務実施日を含め、メンテナンス業務が標準作業手順 (SOP) 書に従っていたかどうかを明記する必要があります。

欠陥や故障により実施した機器修理についても、記録文書を残す必要があります。そうした記録では、故障の性質、故障の発見方法および日時、故障に対してとられた是正措置を文書化します。是正措置の一環として、故障発見以前に作成したデータに与える影響を検証する必要があります。そうした記録は、すべて機器のログブックに記入します。ログブックは、その機器により生成された分析データの保持期間と同じ期間にわたって維持する必要があります。

分析メソッドおよび手順のバリデーション

GxP では、分析メソッドのバリデーションを実施し、意図する用途への適合性を実証することが求められています。医薬品の品質、効果、安全性の確認に用いるすべてのメソッドについて、バリデーションを実施する必要があります。メソッドバリデーションプロセスの究極の目的は、メソッドが意図されたとおりに正確に機能し、高い信頼性と再現性が得られるという証拠を提供することにあります。

規制当局や他の公的機関は、分析メソッドバリデーションに関する複数の文書を作成しています。たとえば、USP は「公定法のバリデーション」に関するジェネラルチャプターを公開しています [26]。分析メソッドのバリデーションに関する国際的な参考文献としては、ICH Q2(R1) ガイド「分析手順のバリデーション」があります [22]。

ターゲットアプリケーションにおける ICH バリデーションパラメータ

ICH Q2 および USP チャプター <1225> では、意図される各アプリケーションに関するバリデーションパラメータが規定されています。USP チャプター <233> に記載されているように、これらのパラメータは、公定法に代わる手順を試験する際に入力値として用いられます。詳細については、本書のセクション 6 を参照してください。

ICH Q2 バリデーションパラメータを表 1 にまとめています。この表には堅牢性が含まれていませんが、ICH では、メソッド開発の際に堅牢性をテストすることが望ましいとされています。FDA などの他の規制当局では、関連する堅牢性のテストを一連のメソッドバリデーションに含めることが望ましいとされています。

表 1. ICH バリデーションパラメータ (用語および手法の詳細については参考文献 12 を参照)

分析タスク	不純物試験			
	同定	定量	限度試験	アッセイ
真度	不要	要	不要	要
精度				
並行精度	不要	要	不要	要
室内再現精度	不要	要	不要	要
再現性	不要	要	不要	不要
特異性	要	要	要	要
検出下限	不要	不要	要	不要
定量下限	不要	要	不要	不要
直線性	不要	要	不要	要
範囲	不要	要	不要	要

ICH アプローチのコンセプトは、表 1 に記載されたすべての分析パラメータのバリデーションを、かならずしも常に実施しなくてもよいということです。たとえば、微量の定量分析に用いるメソッドの場合、メソッドの定量下限や、機器のダイナミックレンジ全体の直線性を試験およびバリデーションする必要はありません。バリデーションの程度も、医薬品のライフサイクルフェーズにより異なります。臨床フェーズ III や医薬品製造管理においては完全なバリデーションが求められますが、室内再現精度、再現性、堅牢性などの時間がかかるほとんどの試験は、前臨床試験やフェーズ I 臨床試験では必要ではないケースが多くなります。それでも、メソッドが意図する用途に適合すると考える根拠を説明することは求められます。

メソッドバリデーションの戦略

メソッドのバリデーションでは、通常分析する未知サンプルと同様のサンプルまたは標準を用いて、ラボ内での実験により、特定のメソッドの妥当性を実証します。準備と実施は、バリデーションプロトコルに従う必要があります。その場合に望ましいのは、手順ごとの指示フォーマットとして作成された文書です。

機器適格性確認やコンピュータシステムのバリデーションと同様、メソッドのバリデーションも 1 回限りのものではありません。新たなメソッドの導入が必要になった時点からはじまり、メソッドがもう使われなくなった時点で終了します。期間が長く複雑であるため、プロセスは複数のフェーズに分かれています。各プロセスを図 5 に示しています。

まず、担当者、責任、提出書類を含めたバリデーション計画を策定します。次に、メソッドの範囲を定義します。これには、ターゲット化合物とその濃度範囲、サンプルマトリックス、使用するべき特定の機器、当該メソッドを用いてサンプル分析をおこなう場所が含まれます。分析すべき対象が明らかになったら、性能、特性、性能試験、許容基準を定義します。その後、実験のあらゆる詳細を含めた試験プロトコルを作成し、試験プロトコルに従って試験を実施します。試験結果を許容基準と比較します。最後に、メソッドを日常的に使用し、分析時に継続的なシステム性能を確認するための手順を策定します。試験には、システム適合性試験または品質管理サンプルの分析が含まれることもあります。すべての実験条件とバリデーション結果をバリデーション報告書として文書化します。

公定法のベリフィケーション

規制の厳しい環境で業務をおこなうラボについては、米国材料試験協会 (ASTM) や USP のように、広く認められた機関により策定およびバリデーションされた公定法を用いることを推奨します。たとえば、米国食品医薬品化粧品法では、FDA の規制対象となる業界に対して、公定法を使用するか、それとの同等性を実証することが求められています。

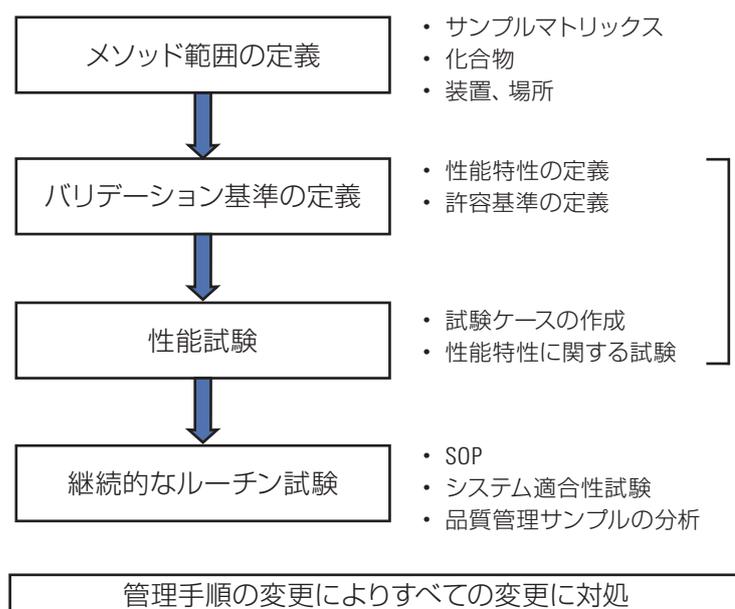


図 5. メソッドバリデーションプロセス

これらのメソッドはバリデーション済みであるため、ラボでさらなるバリデーションやベリフィケーション、試験をおこなわずにそのまま使用できると思われるがちですが、それは誤った考えです。FDA GMP 規則の 21 CFR 211.194 a では、次のように述べられています。「採用するメソッドが、米国薬局方の現行リビジョンまたは他の認定標準参照のものである場合、または認定された新薬アプリケーション内で詳細が記述され、その参照するメソッドを修正しない場合は、メソッドおよび参照を明らかにすれば十分である。使用するすべての試験メソッドの適合性については、実際の使用条件のもとで確認しなければならない」

つまり、公定法については、変更されない場合はバリデーションをおこなう必要はありませんが、実際にメソッドを使用するラボは、そのメソッドを問題なく実行するだけの能力があることを実証しなければなりません。この点は、USP <233> でも推奨されています。このチャプターでは、新しい公定機器メソッドであっても、代替手順について記載されているのと同じように、その適格性を確認し、バリデーション試験によりメソッドの適合性を実証することが推奨されています。その後の継続的なルーチン使用の際の試験は、システム適合性試験で十分です。

試験の対象や程度は、正当性が立証され、文書化されているリスク評価をもとに決定します。USP チャプター <1226> に基準が記載されています。

- 使用者のトレーニングおよび経験のレベル
- 関連する装置または機器
- 特定の実施手順
- 試験対象となる材料 (不純物プロフィールなど)

- 医薬品材料の合成経路
- 不純物回収率におけるマトリックスの影響
- 検出器シグナルレスポンスの妥当性

組織内で開発したメソッドのバリデーションと同じく、公定法の評価とベリフィケーションについても、バリデーション計画や SOP などの文書化されたプロセスに従う必要があります。結果をバリデーションとプロトコルとして文書化する必要もあります。

分析メソッドの移管

バリデーション済みのメソッドをラボ間で移管する場合、移管先のラボは、そのメソッドを問題なく実行できることを証明する必要があります。一般に、メソッドが移管されるケースとしては、研究開発 (R&D) ラボから品質管理 (QC) 部署、製品ラインが出資会社から受託ラボへ移る場合のサイト A からサイト B、製品が他社に買収された場合の会社 X から会社 Y などがあります。USP は、「分析手順の移管」と題されたチャプター <1224> を公開しています [25]。

おもな推奨事項は以下のとおりです。

- 移管元のラボは、十分に特性の判明している 1 つまたは複数のサンプルを定義し、メソッド精度などのメソッドパラメータおよび許容基準を文書化する。サンプルは、当初のメソッドバリデーションの際に規定された全範囲をカバーするものとする。
- 移管先のラボでサンプルを分析し、結果を許容基準と比較する。

- 分析の重要性およびメソッドの複雑性に応じて、バリデーション試験を1回または2回繰り返す。たとえば、不純物定量分析における定量下限など。

メソッド移管の際には、移管計画や SOP などの文書化されたプロセスに従います。

5. FDA パート 11 および EU 付録 11 に準拠した電子記録管理

元素不純物分析に用いる分析機器は、特定のアプリケーションソフトウェアによりコンピュータシステムと接続しています。ソフトウェアでは、機器パラメータのコントロール、シグナルおよびスペクトルデータの採取、オリジナルのデジタルデータの有意な分析結果（濃度など）への変換、最終的な分析結果の印刷、規定の保持期間における機器およびメソッドパラメータ、オリジナルデータ、処理済みデータの保管とアーカイブ化などがおこなわれます。米国と欧州連合は、コンピュータおよび電子記録、電子署名の管理に関する規則を定めています。米国の規則は FDA 21 CFR パート 11 [32] で、業界指針文書「範囲とアプリケーション」により補足されています [17]。それに相当する欧州の規則である EU GMP のチャプター 4 [33] では、文書化についての詳細が説明され、EU GMP 付録 11 [34] では、コンピュータシステムの管理に関する要件が定められています。21 CFR パート 11 は、FDA の規制環境で用いられるすべてのコンピュータシステムに適用されます。前述の EU 文書は、欧州 GMP の規制対象となるシステムおよび環境に適用されます。

これらの文書の目的は、電子記録および電子署名について、紙の記録および手書き署名と同等の信用性および信頼性を確保することにあります。また、コンピュータシステムを使用することで、手動システムの使用時に比べて製品品質および品質管理に悪影響が出ないようにするという目的もあります。

このテーマは重要性が高いため、本書ではコンピュータシステムおよび電子記録の管理に 1 セクションを割いています。このセクションでは、医薬品開発および QC ラボで用いられるコンピュータシステムに関する参考文献で規定された重要な要件をすべて扱っています。

規制要件と推奨事項

要件と推奨事項については、US FDA パート 11 [32]、補足指針「範囲とアプリケーション」 [17]、EU GMP 付録 11 [34] をもとにしています。

リスク評価

患者の安全性、データの完全性、製品品質を考慮したうえで、コンピュータシステムのライフサイクル全体を通じて、EU 付録 11 に従ってリスク管理を適用する必要があります。リスク管理システムの一部として、妥当性が立証され、文書化されたコンピュータシステムのリスク評価をもとに、バリデーションおよびデータ完全性管理の程度を判断する必要があります。

推奨事項は以下のとおりです。

- コンピュータシステムのリスクのレベル (高、中、低) を決定する。データの完全性、製品 (医薬品) 品質、患者の安全性におけるシステムの影響を基準とする。
- 定義されたカテゴリーに従って、適切なコンプライアンス活動の種類と程度を適用する。バリデーションおよび再バリデーションの程度、電子オーディットトレイルの導入の有無、バックアップの頻度など。

システムバリデーション

電子記録の作成、保持、アーカイブ化に用いられるコンピュータシステムのバリデーションをおこない、記録の正確性と信頼性を確保する必要があります。

推奨事項は以下のとおりです。

- 本書のセクション 4 に記載されたバリデーションのライフサイクルモデルに従う。
- リスクベースのバリデーションコンセプトを適用する。
- 付録 11 チャプター 4 [33] で、査察の際に作成および提供するべき文書の種類を確認する。

データの正確性

他のシステムとデータを電子的に交換するシステムについては、リスクを最小限に抑えるために、正確で安全なエントリおよびデータ処理を確保できる適切なチェック機能を備えている必要があります。手動で入力された重要なデータについては、データの正確性を確認する必要があります。この確認は、第 2 の操作者がおこなうことも、バリデーション済みの電子手法を用いることもできます。

推奨事項は以下のとおりです。

- コンピュータシステム間のデータ転送の精度を確認する。稼働時適格性確認または稼働性能適格性確認の際に実施する。
- 可能な場合は、ソフトウェアの機能を用いて、手動データ入力の妥当性と正確性を確認する。
- 手動データ入力を確認するソフトウェア機能がない場合は、高リスクのデータについて、第 2 の人物により正確性を確認する。

権限のあるユーザーへのアクセス制限および権限チェック

システムやデータへのアクセスを権限のあるユーザーのみに制限するための手順および技術的管理措置を導入する必要があります。

権限のないシステムへの入力を防止するための措置としては、キー、パスカード、パスワード付きの個人コード、バイオメトリクス、コンピュータ装置およびデータ保管エリアへのアクセス制限などがあります。

システムで権限チェックを実施し、システムの使用、電子記録への電子署名、記録の変更、操作の実行などを権限のあるユーザーしかおこなえないようにする必要があります。また、日時を含むデータの入力、変更、確認、削除を実行する操作者の固有 ID を記録できるシステム設計が求められます。

推奨事項は以下のとおりです。

- パスワードの作成、配布、維持に関するポリシーを策定する。
- ユーザー ID とパスワードなどにより、システムへのアクセスを制限するための手順を策定する。各従業員が固有のユーザー ID を持ち、固有のパスワードを選択するようにする。
- システムの機能およびデータへのアクセスを制限するための手順を策定する。
- インストールしたソフトウェアを用いて組織のパスワードポリシーおよび手順を導入できることを確認する。
- システムを設定し、組織のパスワードポリシーを導入する。
- システムを設定し、システムおよびデータへのアクセス制限に関する組織の手順を導入する。
- パスワードポリシーとシステムおよびデータへのアクセス制限に関する手順が適切に導入されたことを確認する。
- 権限のあるユーザーのリストを作成する。

生データおよび記録の複製

文書の多くはハイブリッド形式、つまり一部は電子化、一部は紙の書類という形式で存在しています。規制対象となる環境では、生データとして使用するデータを定義する必要があります。最低でも、品質に関する判断に用いられるすべてのデータを生データとして定義します。記録の複製を作成する場合は、複製を正確および完璧なものとするか、オリジナル記録の文脈と意味を提示する必要があります。

推奨事項は以下のとおりです。

- 各アプリケーションについて、生データを定義する。たとえば、オリジナルの電子記録、中間的な処理データ、コンピュータからのプリントアウトなど。

- 分光分析システムについては、オリジナルの電子記録を生データとして定義する。
- 分析結果の印刷後、検証や当局による複製に備えて電子生データを保持する。
- 上記の検証や電子記録複製の権限に関して質問がある場合は、当局に問い合わせる。

記録の保護

規定の記録保持期間を通じて記録を保護し、正確性を保ち、常に検索できるようにしておく必要があります。物理的および電子的な手段の両方で喪失や損傷を防ぎ、データの安全性を確保します。保存したデータのアクセス性、可読性、正確性を確認する必要もあります。保持期間全体を通じて、データへのアクセスを確保します。すべての関連データについて、定期的なバックアップを実施します。バリデーションの際にバックアップデータの完全性と正確性、およびデータ復旧機能を確認し、定期的に監視する必要があります。

推奨事項は以下のとおりです。

- 電子記録の保持については、組織の手順に従う。
- 関連する GxP 規則で定められた要件に従い、各記録について必要な保持期間を確認する。
- システムをアップデートまたは新システムと交換した際には、電子記録を移動させる。バリデーション済みのファイル変換ルーチンについて、ベンダーに問い合わせる。
- 保持期間全体を通じて、電子記録の可用性および完全性を定期的に確認する。
- 電子記録のバックアップを作成する。
- バックアップおよび復旧手順のバリデーションを実施する。

コンピュータ生成したタイムスタンプつきオーディットトレイル

コンピュータ生成したタイムスタンプつきの安全なオーディットトレイルを用いて、重要な電子記録の作成、修正、削除に関する入力および行動の日時を個別に記録する必要があります。記録の変更により、以前に記録された情報がわからなくなってしまうかもしれません。つまり、修正した記録は、記録の新バージョンとして保存する必要があります。オーディットトレイル関連文書については、少なくとも当該電子記録に求められる保持期間のあいだ維持し、当局による検証や複製のために提供できる状態にしておく必要があります。オーディットトレイル関連文書は、定期的に検証する必要があります。バッチリリースを示す記録については、オリジナルの入力以降でデータに変更があった際には、その旨を示す印刷物を作成できるようにしておきます。

推奨事項は以下のとおりです。

- コンピュータ化された分光分析システムのユーザー要件仕様に電子オーディットトレイルを含める。
- オーディットトレイルに含めるべき要件を特定する。変更された内容、変更した人、変更の日時、オプションとして変更理由など。
- オーディットトレイル関連文書を人が読める形式で利用できるようにする。
- 変更された記録が置き換えられたり、オリジナルの記録がわからなくなったりしないようにする。
- 電子オーディットトレイル関連文書を定期的に検証する。
- 電子オーディットトレイルの機能が適切かどうかを確認する。
- 当該記録の保持期間を通じてオーディットトレイル関連文書を保持する。
- 変更された記録を印刷物で認識できるソフトウェアを使用する。そうしたソフトウェアを利用できない場合は、手順を導入する。

電子署名

パート 11 および付録 11 では、記録に電子署名を付することが認められています。パート 11 には、電子署名の実行に関する詳細な要件が記載されています。電子署名に関連する情報には、以下のものが含まれます。

- 明確な署名者の氏名。
- 署名が実行された日時。
- 署名の意味。たとえば、検証、承認、責任、所有など。
- 手書き署名と電子署名は、それぞれの遡及する電子記録に恒久的に関連づける必要があります。

推奨事項は以下のとおりです。

- 電子署名を用いるか手書きの署名を用いるかを決定し、文書化する。
- 電子署名を用いる場合は、必要とされるソフトウェア機能をシステムのユーザー要件仕様文書に含める。
- 電子署名を使用する場合は、組織が電子署名を使用する旨を記載した書簡を FDA に送付する (米国 FDA の規制対象となる業界のみ適用)。
- 電子署名の意味および責任について従業員のトレーニングをおこなう。
- 電子署名を使用できるようにシステムを設定する。
- 電子署名の機能が適切かどうかを確認する。

定期的な評価

コンピュータシステムを定期的に評価し、有効な状態であることを確認する必要があります。

推奨事項は以下のとおりです。

- コンピュータシステムを定期的に検証するための手順を策定および導入する。
- 検証の頻度を年 2 回に設定する。
- 評価には、現在の機能範囲、逸脱の記録、インシデント、問題、アップグレード履歴、信頼性、セキュリティおよびバリデーションレポートを含め、特に定期的な稼働性能適格性確認の結果を重点的に扱う。

機器およびサプライヤによるサポートの要件

コンピュータシステムのユーザーが関連する規則や指針を遵守するためには、システムのサプライヤの援助が必要です。ここで挙げる要件は、機器およびサポートに関連しています。

機器

サプライヤは、ユーザーによる規制遵守を可能にするために必要なすべての機能を備えた機器およびシステムを提供しなければなりません。サプライヤの包括的な声明により、当該ソフトウェアまたはシステムがパート 11 または FDA 規則に遵守している、または遵守すると認定されていると述べられていても、ユーザーの組織はその声明に頼ってはいけません。要件を定義および文書化し、ソフトウェアがその要件を満たしているかどうかを確認する責任は、ユーザーにあります。しかし、システムの選択および据付が終われば、自動的に規制を遵守した形でシステムが稼働するわけではありません。導入および遵守、執行すべき手順を、ユーザーが定義する必要があります。たとえば、システムの操作者は正式なトレーニングを受ける必要があります。また、システムやデータ、タスクへのアクセス管理の設定と確認など、要件を満たすようにシステムを設定する必要もあります。

システム要件は以下のとおりです。

- パスワードの有効期限、ログインの失敗が規定回数に達した場合の自動的なログアウトなど、ユーザー組織のパスワードポリシーに従って、システムへのアクセスを権限のあるユーザーのみに制限すること。
- 権限チェックにより、ユーザー組織の手順に従って、データやアプリケーション、タスクへのアクセス権限を確認すること。
- ユーザー組織の規定に従って、生データおよび処理データを記録およびアーカイブ化すること。
- 機器およびメソッドパラメータを記録およびアーカイブ化すること。

- ユーザー組織のバックアップポリシーおよび手順に従って、データのバックアップを確保すること。
- 権限のあるユーザーを、そのユーザーが作成した記録と関連付けること。
- 変更の内容、変更の実行者、変更の日時に関する情報を含めた電子オーデットトレイル (日付およびタイムスタンプによる)。
- オプションとして、オーデットトレイルの際に変更の理由を入力すること。
- オーデットトレイル表がユーザーにより変更不可能であること。
- オーデットトレイル機能により、生データ、処理データ、メソッドおよび機器パラメータに加えられた変更のログを記録すること。
- 以前に記録された情報がわからなくなるならないこと。
- 変更された記録を、印刷物で認識できること (リビジョン番号など)。
- オーデットトレイル表が検証可能であること。
- オーデットトレイル表が印刷可能であること。
- データが偶発的および付随的な削除から保護されていること。
- チェックサムルーチンなどによる、保存および転送の際のファイル精度のベリフィケーション。
- 電子署名を使用する場合は、明確なユーザーの氏名が署名実行時にソフトウェア上で表示され、ユーザー ID およびパスワードの再入力ユーザーに求められること。また、検証や承認など、署名の理由をユーザーが入力できること。
- 手書き署名および電子署名が、署名の対象となる記録と関連付けられていること。

サポート

サプライヤによるサポートの要件は以下のとおりです。

- サプライヤは、適切な品質管理システムに準拠してシステムが開発されたことを示す証拠を文書化すること。これには、ソフトウェアの開発、提供、サポートが適格な人員によりおこなわれたという証明も含まれる。また、ソフトウェアおよび文書に関して、サプライヤが効果的なリビジョンおよびバージョン管理システムを有している必要がある。
- ユーザーから要請があった場合は、サプライヤはユーザーによる査察に同意すること。
- ユーザーから要請があった場合は、システム提供およびサポートに関して、ユーザーとのあいだで正式な契約を結ぶこと。この契約には、責任の明示も含まれる。
- サプライヤによる最新のシステム文書の提供。
- データの精度や完全性に大きな影響を与えるソフトウェアの欠陥やエラーが生じた際のユーザーへの警告。
- 電話またはオンサイトサポートによるシステムサポート。
- ソフトウェアまたはシステム機能のリストのユーザーへの提供。
- サプライヤによるシステム操作に関するトレーニングの提供。
- サプライヤによる据付サービスの提供。
- サプライヤによる据付時適格性確認および稼働時適格性確認、再適格性確認に関するサービスの提供。

6. USP <232>/<233>/<2232> に準拠した 元素不純物の分析

医薬品材料に含まれる元素不純物 (これまでは重金属と呼ばれていました) の測定には、長い歴史があります。このセクションでは、従来の手順に代わって、最先端機器をベースにした新手法を用いた新チャプターが導入される経緯を説明します。また、元素および限度値が決定された経緯も紹介します。最後に、2つの公定法と、それぞれのベリフィケーションプロセス、代替手順のバリデーションについて説明します。

元素不純物に関する新 USP チャプターの策定

USP チャプター <231> の歴史と限界

環境や食品に含まれる元素不純物は長年にわたって規制され、医薬品に含まれるものについても規制対象とされてきました。医薬品に関する規則は国家の保健機関で策定および管理されていますが、分析の手法は薬局方が策定しています。たとえば、米国、欧州、日本の薬局方は、医薬品および医薬品材料中の元素分析に関するチャプターを策定しています。現行の薬局方メソッドで規定されている元素は、ヒ素 (As)、カドミウム (Cd)、銅 (Cu)、スズ (Sn)、アンチモン (Sb)、鉛 (Pb)、ビスマス (Bi)、銀 (Ag)、水銀 (Hg)、モリブデン (Mo) です。分析手法はいずれの薬局方でも同様で、弱酸溶媒からの硫化金属の沈殿をベースにしています。試験溶液中で生成された黒または茶色の沈殿物の強度を、10 ppm 硫化鉛参照物質と比較します。米国では、このメソッドは USP ジェネラルチャプター <231>「重金属分析」 [28] として公開されています。この手法は 100 年以上前に開発されたものです。精度や感度に限界があるにもかかわらず、それほど長きにわたってこの手法が使用されてきたのは、機器や人員の訓練に多額の投資をする必要がないなど、実務面でいくつかの利点があるためです。

ここ 20 年で、比色法の重大な欠点により、新手法の必要性が明らかになりました。比色法の欠点としては、以下のようなものがあります。

- 主観的な視認に頼って、サンプル溶液と鉛標準溶液を比較すること。
- 有色の硫化物沈殿を形成する元素にしか適用できないこと。
- 選択性がないため、毒性の高い元素と低い元素を識別できないこと。

- 優れた検出下限を得るためには、大量のサンプルが必要となること (たとえば、10 ppm の検出下限を得るためには、最低でも 2 g のサンプルが必要)。
- 時間と手間がかかること。
- 固体サンプルの前処理では、600 °C のファーネスでサンプルを灰化させる必要があるため、揮発性元素が失われてしまうこと。
- 揮発性元素のロスには元素特異的なものなので、正しい定量結果が得られないこと。たとえば、固体サンプル中の水銀はまったく回収されない。

より優れた手法の策定

1995 年には、こうした金属のロスは現行法に伴う大きな問題であることを、すでに Blake [1] が指摘していました。「燃焼中の金属のロスを考えると、現行の USP、JP、EP 一般試験法で得られる試験結果の有効性は疑わしいものである」

Wang と共同研究者は、2000 年に発表した論文のなかで [2]、この点をさらに明確に論じました。「製薬業界では現在でも広く受け入れられ、使用されているが、硫化沈殿物の色の強度は非特異的で、感度が低く、時間と手間がかかるうえに、予想以上に回収率が低く、まったく回収できないことも多い」。著者らは同じ論文のなかで、そうした制約のない ICP-MS ベースの手法を提案しています。

Lewen と共同研究者 [3] は、USP <231> に記載された 10 種類の元素と、パラジウム、白金、セレン、ルテニウムについて、ICP-MS メソッドを開発し、最適化しました。この ICP-MS 分析と密閉容器酸分解を用いたサンプル前処理手法は「優れた感度が得られ、サンプルの必要量が少なく、元素干渉が最小限に抑えられ、迅速かつ自動の複数元素分析の手段となりうる」ことが明らかになりました。また、サブ ppb レベルの検出下限により、より濃度の低いサンプル溶液の分析が可能であるため、大量のサンプルを使う必要がなくなり、サンプルマトリックスが分析結果に与える影響を最小限に抑えられることも指摘されています。この研究で用いられたサンプル量は公定法の 40 分の 1 (0.025 g 対 1 g) で、使用した溶液に含まれるサンプルマトリックスの濃度はわずか 1 mg/mL でした。

Lewen と共同研究者は、比色法と ICP-MS 手法の回収率も比較しました。この研究により、比色法ではセレン、スズ、アンチモン、ルテニウム、水銀の回収率が 10% を大きく下回り、揮発性が高い水銀に至っては、まったく回収できないことが明らかにになりました。

回収率が 50% を超えた元素は銀だけでした。

この論文では、回収率は元素の種類だけでなく、サンプルマトリックスにも左右されることが指摘されています。また、手順に手間がかかることから、分析実施者の作業慣行によっても変わることが明らかになりました。これでは信頼性の高い定量は不可能です。

新チャプターの策定

上述の研究が公開されて間もなく、USP は USP、FDA (米国の食品医薬品局)、業界のスタッフで構成される「重金属および金属不純物に関する臨時諮問委員会」を組織しました。この委員会に与えられた任務は、新ジェネラルチャプターを提案することでした。用いるべき手法の条件は、以下のとおりです。

- 最先端の機器をベースにしていること (誘導結合プラズマ質量分析や原子吸光分析など)。
- 十分な選択性、感度、堅牢性を備え、コストがかからないこと。
- 現実的な毒性的限度に対処でき、試験対象金属の合計ではなく、個々の金属について試験結果を報告できること。
- 医薬品、医薬品材料、食品、健康補助食品に適用できること。
- コストが安いこと。

また、策定した手法が世界的に認められるようにするために、他の薬局方や ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) と協力することも求められました。

金属不純物諮問委員会は、以下の推奨事項を策定しました。

- 原薬 および添加剤に含まれる毒性元素として、ヒ素、カドミウム、鉛、水銀をかならず試験すること。
- それに加えて、触媒として使用する EMA (欧州医薬品庁) 金属触媒指針で規定された 11 元素のうち、鉄および亜鉛以外を試験対象に含めること。
- USP <467> 「揮発性有機溶媒」のモデルに従った限度計算に関して、複数のオプションを策定すること。
- まず 3 つの新ジェネラルチャプターを策定し、導入戦略に従って USP 通則を更新すること。
- 発効日を EMA 金属触媒指針と一致させること。

何度かの予備公開と会議を経て、Pharmacopeial Forum (PF) 2010 年 1 月号で最初の新チャプター案が発表されました。

2011 年 5 月に若干の修正が施され、2012 年 6 月にも二次補正のなかで変更が加えられ [29, 30]、最終メソッドに近いとされるさらなる修正案が公開されました。USP は業界および学会の専門家から、チャプター草案に関する意見を集めました。また、FDA と業界のあいだで解釈の相違が生じることを避けるために、改訂プロセスに FDA を参加させる試みもなされました。

USP は委員会の推奨事項に従い、薬局方の通則セクションのなかで <231> から新チャプターへの移行を文書化する計画です。現在、USP <231> に従った元素不純物分析が求められる USP モノグラフは 1000 件ほど存在しています。提案されている発効日以降は、そうしたモノグラフについては、新チャプターに従うことが求められます。USP は各モノグラフを変更するのではなく、通則セクションで声明を発表し、2014 年 4 月以降、<231> 手法は <233> に置き換えられ、モノグラフ内で特に記載がない限り、<232> の元素および限度が適用される旨を公布する予定です。

チャプターの概要

諮問委員会では、チャプター <231> をまず 3 つの新チャプター <232>、<233>、<2232> で置き換え、数年後に第 4 のチャプターを追加することが提案されました。これらのチャプターは、プラズマ分光化学分析に関する <730>、分析機器適格性確認に関する <1058>、分析メソッドバリデーションに関する <1225> および <1226> という既存チャプターが基盤となっています (図 6 参照)。

チャプター <232> では、医薬品に含まれる元素不純物とされる元素の種類と含有量の限度が規定されています。

チャプター <233> では、2 つの公定試験法に用いられる機器、サンプル前処理、分析メソッドと、ラボにおけるそれぞれのペリフィケーションについて説明されています。また、代替手法および試験のバリデーション手順、システム適合性試験の許容基準も記載されています。

チャプター <2232> 案は、健康補助食品に含まれる元素不純物の分析に関するものになる予定です。このチャプターは 2012 年 5 月に更新されています [31]。

元素および限度の決定

USP <232> で規定された元素と限度は、手法の対応力ではなく、元素の毒性をもとに決定されています。USP <232> には、<231> で分析が求められている 10 元素のうち、Cd、Pb、As、Hg、Cu、Mo の 6 元素のみが含まれています。加えて、6 種類の白金族元素 (PGE)、触媒として一般に用いられる元素 (Ru、Rh、Pd、Os、Ir、Pt)、その他の 3 つの元素 (Cr、Ni、V) がリストに追加されています。DeStefano と Zaidi [6] は、元素不純物限度に関する毒物学的根拠と規制の根拠について詳細に解説しています。この決定に際して、USP は米国環境保護庁 (EPA) の公開する参照用量 (RfD) の根拠 [35] や、金属触媒または金属試薬の残留物の規定限度に関する EMA 指針の根拠 [19] を参考にしました。

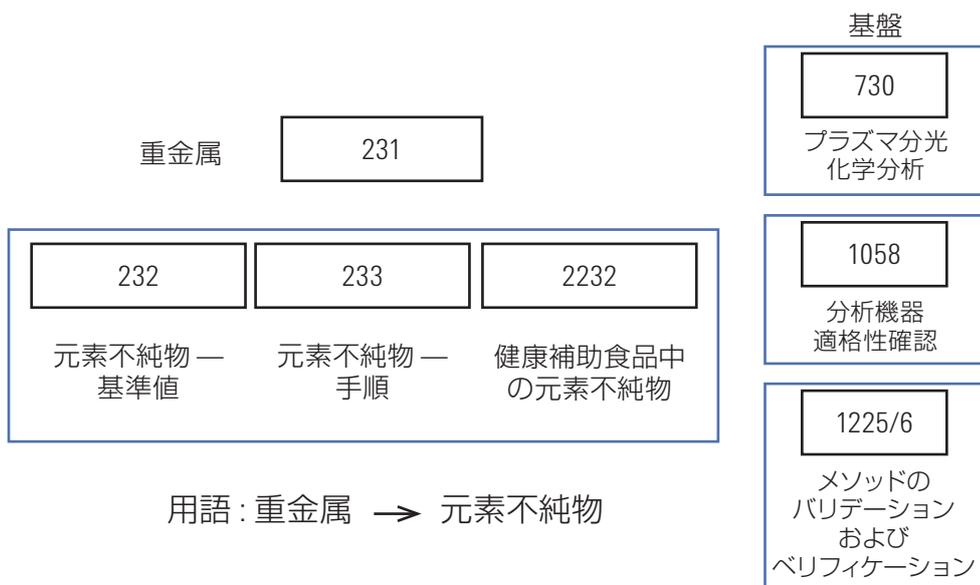


図 6. 元素不純物分析に関する USP チャプターの概要

おもな決定基準は以下のとおりです。

- 該当金属への曝露に伴う人体での毒性
- 試験対象物中に該当金属が存在する可能性
- 該当金属へのその他の曝露源
- 別の金属による付加的な毒性
- 毒性に関するリスクが増加する特別な集団

USP チャプター <467> および残留金属限度に関する ICH Q3C (R4) と同様に、<232> で規定された濃度限度の計算には、いわゆる PDE (1 日曝露許容量) が用いられています。これは EMA の金属触媒残留指針にも沿っています。

PDE は、「慢性的に当該金属に曝露しても健康に悪影響が生じる可能性の低い薬剤的な最大許容量」と定義されます。

PDE 限度は、ICH Q3D 専門家グループの初期協議の内容と一致しています [20]。元素の種類および限度に関する ICH の推奨事項が最終的な Q3D 指針で変更になった場合には、USP は既存の USP 改訂プロセスによりチャプターを更新し、変更に対応します。

表 2 に、2012 年 6 月現在の USP <232> [29] で規定された 15 元素の 1 日曝露許容量 (PDE) を示しています。最初の草案にあったグループ I およびグループ II 分析対象物は、2011 年 5 月の改訂で単一の表にまとめられましたが、毒性の強い元素である As、Cd、Hg、Pb (「ビッグ 4」と呼ばれることもあります) については、他の元素よりも大幅に低い濃度で規制されており、すべてのサンプルで測定する必要があります。これら 4 つの毒性が高い普遍的な元素に対する懸念を反映し、As の PDE は、

2012 年 6 月の改訂でさらに引き下げられました (1.5 µg/日)。他の 11 元素 (2011 年 5 月の改訂では Mn が含まれていましたが、最新の草案では削除されています) の測定の必要性は、妥当性が立証され、かつ文書化されたリスク評価にもとづいて決定する必要があります。判断の基準となるのは、製造プロセスから考えられる不純物存在の可能性 (該当元素が処理触媒として使用されているなど) と、サプライヤによる医薬品成分の情報です。

医薬品が非経口投与され、総投与量が 100 mL/日を上回る場合、溶液の成分中で生じうる絶対量をもとに限度値が設定されます。この値は、大量非経口投与 (LVP) 限度と呼ばれます。限度値も表 2 に示しています。

元素不純物の毒性は、患者の曝露の度合いや医薬品の投与形態に関連しています。USP <232> では、投与経路、つまり医薬品が患者の体内に入る道筋をもとに、3 種類の限度が規定されています。非経口で投与される医薬品 (注射や移植など) と、吸入曝露により投与される医薬品 (エアロゾル、吸入、ガスなど) については、曝露係数が異なります。固体および液体の経口投与、粘膜投与、局所投与などすべての曝露経路については、共通の (より高い) 限度が定められています。その理由としては、液体および固体の経口投与よりも、注射/吸引による投与のほうが体内への吸収量が多くなることが予想されるためです。そのため、非経口および吸引投与の場合、経口投与よりも限度値は低くなります。

表 2. 経口投与 (非経口および吸引医薬品の限度は、一般にこれよりも大幅に低くなります。参考文献 29 参照) および大量非経口投与用の医薬品における元素不純物の限度。PDE = 体重 50 kg の場合の 1 日曝露許容量 LVP = 大量非経口投与 (1 日あたりの投与量が 100 mL 以上)

* Cr は医薬品の安全上の懸念とは見なされず、25 µg/日という 1 日投与限度は、吸引投与用の医薬品のみ適用されます。

元素	経口投与 PDE (µg/日)	LVP 成分限度 (µg/g)
カドミウム	25	0.25
鉛	5	0.5
無機ヒ素	1.5	0.15
無機水銀	15	0.15
イリジウム	100	1.0
オスミウム	100	1.0
パラジウム	100	1.0
白金	100	1.0
ロジウム	100	1.0
ルテニウム	100	1.0
クロム	- *	- *
モリブデン	100	1.0
ニッケル	500	5.0
バナジウム	100	1.0
銅	1000	25

新チャプター <232> では、各投与経路について医薬品成分の限度値が記載されています (表 3 参照)。これらの限度値に法的拘束力はありませんが、材料のサプライヤおよび医薬品メーカーのあいだでの討議の際に用いられるデフォルト値として推奨されています。医薬品については、経口 (および粘膜または局所)、非経口、吸引という 3 種類の投与経路の推奨値が記載されています。

USP <232> では、試験結果が限度値を上回るか下回るかを評価するために、医薬品オプション、合計オプション、1 日の投与量が 100 mL を超える非経口投与医薬品に適用される LVP オプションという複数のオプションが規定されています。

医薬品オプションでは、医薬品に含まれる各元素の量を測定し、測定結果を 1 日あたりの最大投与量に換算したうえで、表 2 に示す 1 日あたりの投与量に修正した PDE と比較します。1 日あたりの投与量に換算した各元素不純物の測定値が、規定の PDE を上回ってはなりません。

合計オプションでは、医薬品成分 (原材料、添加剤、原薬) に含まれる不純物を測定し、医薬品成分中の量および医薬品における各成分のパーセンテージをもとに、医薬品中の元素不純物量を算出します。

表 3. 医薬品成分に推奨されるデフォルト限度値。1 日あたりの最大投与量が 10 g/日以下の医薬品に用いられる医薬品材料および添加剤のデフォルト濃度限度値。

* Cr は医薬品の安全上の懸念とは見なされず、25 µg/日という 1 日投与限度は、吸引投与用の医薬品のみ適用されます。

元素	経口投与 医薬品 (µg/g)	非経口投与 医薬品 (µg/g)	吸引投与 医薬品 (µg/g)
カドミウム	2.5	0.25	0.15
鉛	0.5	0.5	0.5
無機ヒ素	0.15	0.15	0.15
無機水銀	1.5	0.15	0.15
イリジウム	10	1.0	0.15
オスミウム	10	1.0	0.15
パラジウム	10	1.0	0.15
白金	10	1.0	0.15
ロジウム	10	1.0	0.15
ルテニウム	100	10	1.5
クロム	- *	- *	2.5
モリブデン	10	1.0	25
ニッケル	50	5.0	0.15
バナジウム	100	10	30
銅	100	10	7

1 日あたりの投与量が 10 mL 未満の経口投与医薬品と非経口/吸引投与医薬品については、医薬品オプションまたは合計オプションのいずれかを使用できます。1 日あたりの投与量が 10~100 mL の非経口投与医薬品については、合計オプションのみを使用できます。

LVP については、医薬品製造に用いられる各成分ごとに量を管理する必要があります。

各成分に含まれる元素不純物の量が、表 2 に示す LVP 成分限度値を上回ってはなりません。

合計オプションと LVP オプションについては、医薬品メーカーは製造プロセスのあいだに不純物が医薬品に導入されていないことを確認する必要があります。

機器と手順

チャプター <233> では、2 つの公定試験法に用いられる機器、サンプル前処理、分析メソッドと、ラボにおけるそれぞれのベリフィケーションについて説明されています。また、試験対象材料中に存在する可能性のある元素として、試験する必要のあるターゲット元素も規定されています。いずれのサンプルでも、ターゲット元素に鉛、水銀、ヒ素、カドミウムを含める必要があります。原薬または医薬品製造中に添加される可能性

のある白金族元素 (PGE) も試験する必要があります。USP チャプター <233> では、提案されている公定法に代わる手法として採用する、公定法以外の手法のバリデーションのための基準と手順も説明されています。

USP <233> では、各元素の酸化状態、有機複合体、その他の化学形態の測定、すなわちスペシエーションは求められていません。しかし、毒性が化学形態により左右されることがあるため、元素の化学形態に関する情報は重要です。ヒ素と水銀については、無機形態と有機複合形態の毒性が大きく異なるため、特に注意を払う必要があります。<232> で規定されたヒ素の限度値は、もっとも毒性の高い無機形態を基準にしています。ヒ素の測定については、総 As 量が規定限度値を下回る場合、材料中のすべての As が無機形態 (亜ヒ酸塩 (As(III)) およびヒ酸塩 (As(V)) で存在するとしても、材料中の無機 As は限度値を下回るという前提のもとで、通常は総ヒ素量として測定することが可能です。As の総量が規定の PDE を上回る場合は、スペシエーション分析により各形態を定量する必要があります。

同様に、水銀の限度値も、無機 Hg(II) 酸化形態を基準にしています。もっとも毒性の高いメチル水銀形態は、医薬品で問題になることはほとんどありません。ただし、最近まで、Hg (チメロサルまたはチオマーサルとして) は抗菌剤として多くのワクチンに添加されていました。

メチル水銀の試験については、総水銀量が PDE 限度値を上回った場合に、魚由来の材料などのメチル水銀を含む可能性のある材料のみが必要となります。スペシエーション手順については、USP モノグラフおよび文献が引用されています。たとえば、Lorentz と共同研究者 [4] は、原薬中の各金属および有機金属化合物のスペシエーションおよび定量に用いる HPLC-ICP-MS ベースの手法を紹介しています。

機器

USP 金属不純物委員会は、前述のすべての必要条件を満たす可能性のある複数の機器を検証しました。検証された機器は、以下のとおりです。

- フレーム原子吸光分析 (FAAS)
- 黒鉛炉原子吸光分析 (GFAAS)
- 誘導結合プラズマ原子発光分析 (発光分光法、ICP-OES)
- 誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS)
- 原子蛍光分光分析
- 蛍光 X 線分光分析

各機器は機能や性能だけでなく、初期投資コストと継続コストといったコスト面でもさまざまに異なります。コストの高い機器は、機能や性能が高いのが一般的です。

求められる機能および性能基準は、以下のとおりです。

- 多数の元素を分析できること。
- 多元素による干渉、オーバーラップ/寄与が少ないこと (特異性)。
- 複数元素分析の所要時間が短いこと。
- 高度な自動化機能。
- 広い直線性およびダイナミックレンジ。
- さまざまなマトリックスに対する高い耐性。
- USP <232> 要件遵守のために必要となるサンプル量が少ないこと。
- スペシエーションのための HPLC など、他のテクニックと容易に連結できること。

1 回の複数元素測定で規制対象のすべての元素を分析できる機器は、ICP-OES と ICP-MS だけです。感度と直線性という点では、ICP-MS が最高の性能であることは明らかです。

USP 委員会は各機器の長所と短所を検証したのち、望ましい機器として ICP-OES と ICP-MS を提案しました。USP <233> では、公定法で両方の機器カテゴリーが用いられ、サンプル前処理には密閉容器内でのマイクロ波分解が採用されています。<232> で規定された基準を完全に満たしていれば、限度分析手順および定量分析手順として、代替手法を用いることも可能です。代替手法については、<233> で規定された徹底的なバリデーション試験により、基準を満たしていることを証明する必要があります。

予算が許す場合は、ICP-MS か ICP-OES のいずれかの公定法を採用することが推奨されます。すべての面で機能が優れ、他の手法と同等かそれ以上の性能が得られるだけでなく、これらが公定法である事実を過小評価してはいけません。無作為の確認分析のためにサンプルを FDA へ送付する必要性が生じた場合、FDA では分析に公定法が用いられますが、その際には分析結果が医薬品メーカーでの分析結果と同一であることが求められます。差異が生じた場合には、一般に公定法の分析結果のほうが正しいと見なされます。

高速複数元素分析が可能な機器を妥当とする他の根拠は、以下のとおりです。

- 世界各地の複数のサプライヤから原薬や添加剤を調達する傾向が強まっており、サプライヤからの情報がほとんど得られず、場合によっては信頼できないケースもあります。しかし、不純物の存在の有無や存在する不純物の種類が不明な場合には、幅広いスクリーニングが必要となります。特に、USP <233> の要件では、他の元素やマトリックス成分の存在下で分析する場合でも、分析対象物を「明

確に」同定することが求められています。この要件を遵守するためには、ICP-MS によるスクリーニング分析などのテクニックを用いて、サンプル中に含まれるすべての元素を識別し、未知または不測の干渉の可能性を排除するためのなんらかの対策をとれる手法が求められます。

- 各サプライヤが異なる製造プロセスを用いていて、さまざまに異なる未知の不純物プロフィールが生じる可能性があります。

ICP-OES と ICP-MS のもっとも顕著な違いは、ICP-MS のほうが直線範囲が大幅に広く、検出下限と定量下限が大幅に低いことです。

USP <232> で求められる PDE 限度は、USP <233> で言及されているいずれの機器テクニック (ICP-OES と ICP-MS) を用いても、直接分析により測定できますが、多くの新薬では、ますます洗練されてコストの高い原薬が用いられるようになっており、ごく少量しか利用できない場合もあります。そうした mg スケールのサンプルの前処理に伴う大容量希釈により、できるだけ低い検出下限をもつ機器が必要となることがあります。低い検出下限と広いダイナミックレンジでの直線キャリブレーション (Agilent 7700 シリーズの場合は 9 桁) は、ICP-MS のきわめて貴重な特性です。検出下限の低さは、USP <232> でもっとも微量レベルでの管理が求められている、As、Cd、Hg、Pb などの毒性が高い微量元素の分析では特に重要となります。

また、医薬品の種類や投与経路に応じて、USP <232> で定義された PDE 限度 (表 2) を調整しなければならない点も考慮する必要があります。たとえば、非経口で投与される医薬品の場合、一般に経口投与医薬品の 10 分の 1 に調整した PDE 基準を満たさなければなりません。また、大量非経口投与 (LVP) 医薬品 (1 日の投与量が 100 mL 以上) の場合、一般に経口投与医薬品の 100 分の 1 の PDE 基準を満たす必要があります。

さらに、サンプル前処理の際に適用された希釈係数に応じて、PDE 限度を補正する必要がある点にも考慮しなければなりません。たとえば、経口投与用の固形医薬品および添加剤の場合、Cd の成分限度値は 2.5 µg/g (ppm) です。サンプル分解の際の希釈係数が 250 倍 (0.2 g を分解し、最終体積 50 mL になるように希釈する場合など) の場合、サンプル分解物中の Cd の PDE 限度値は 10 ng/mL (ppb) になります。その半分のターゲット限度 — 0.5J (5 ng/mL) で正確な回収率を実証する必要があるため、求められる検出下限は少なくともその 10 分の 1 (0.5 ng/mL) になります。表 6 に示すように、この濃度であれば、ICP-MS で容易に測定できます。非経口および吸引投与用の医薬品および添加剤の成分限度は、前述の値よりも 10 分の 1 以上低くなるため、分解サンプルで求められる検出下限は 0.05 ng/mL 以下になりますが、それでも十分に ICP-MS の測定範囲内に収まります。

サンプル前処理

USP <232>/<233> を用いて分析できるサンプルはさまざまなので、これらのメソッドにおいて、すべての種類のサンプルに適用できるサンプル前処理アプローチを詳細に提示するのは現実的ではありません。直接 (非溶媒和) 分析できる医薬品サンプルもあれば、水性溶媒 (水や希釈酸など) や適切な有機溶媒 (2-プトキシエタノール : 水、DMSO、DGME など) を用いたサンプル希釈や可溶化により前処理できるサンプルもあります。水性溶媒または有機溶媒によるサンプル希釈や可溶化を用いた手法では、化学的安定性を考慮する必要があります。また、有機溶媒の場合には、サンプル中に存在する化合物の揮発性の変化も考慮する必要があります。多くの原薬については、有機溶媒による希釈が好ましいアプローチです。この場合、分析対象物を安定化するなんらかの対策をとり、キャリブレーション標準よりも揮発性が高い、または低い化合物種の存在に起因する回収率の変化を避ける必要があります。

多くの原材料、添加剤、中間物質、原薬、最終製品は、一般的に用いられるいずれかの水性溶媒または有機溶媒に溶解しないため、酸分解が必要となります。USP <233> では、そうした不溶性サンプルの分解に「強酸」を用いることが規定されていますが、それぞれのサンプルにおいて許容範囲の回収率およびサンプル安定性を得られる酸組成および分解手法の開発およびバリデーションについては、各ラボの裁量に委ねられています。とはいえ、分解が必要なほとんどのサンプルに適用できる、いくつかの一般的なポイントもあります。

USP <232> の元素リストには、Hg と白金族元素が含まれています。これらの元素は、硝酸 (HNO₃) や硝酸/過酸化水素 (HNO₃/H₂O₂) といった酸化マトリックス中に低濃度で存在する場合は化学的に不安定になります。長期間にわたって安定し、確実に測定することができるのは、分解溶液に HCl などの錯化剤が含まれている場合のみです。USP <233> では、Hg を測定する際に ICP-MS で分析するサンプルに適切な安定剤を添加しなければならないとは特に明記されていませんが、Hg を化学的に安定させるためには、HCl などの錯化剤を添加する必要があります。これは広く知られています (Hg は改訂後のジェネラルチャプターにおいて、すべてのサンプルでの測定が義務づけられている元素です)。

医薬品は、原薬、充てん剤、結合剤、着色料、コーティングの複雑な組み合わせでできています。コーティングには、胃酸から保護して医薬品成分が小腸で放出されるように調合された有機ポリマーが使われていることもあります。サンプルの種類がさまざまで、マトリックスが複雑で幅広いことから、医薬品サンプルを完全に分解するためには、一般にはマイクロ波分解が用いられるケースが多くなります。USP <233> では、固体サンプルに適した分解テクニックとして、密閉容器マイクロ波分解が言及されています。密閉容器分解では、USP <231> の問題点として論じた Hg などの揮発性元素のロスも避けられます。

密閉容器マイクロ波分解アプローチの例を表 4 に示しています。

表 4. 医薬品サンプルの密閉容器マイクロ波分解メソッドの例

分解条件

マイクロ波オーブンの製造会社およびモデル	Milestone Ethos
ロータータイプ	高圧、石英インサート
ローター容量	20 mL までのサンプルを 10 バイアル
分解	
サンプル重量	0.2 g
HNO ₃	1 mL
HCl	0.25 mL
H ₂ O ₂	0.5 mL
イオン交換水	3.5 mL
オープンプログラム	
分解前 (室温)	15 分
昇温 (1200 W まで、150 °C)	15 分
保持 (1200 W、150 °C)	10 分
冷却	15 分
試料の希釈	
イオン交換水	50 mL に定容
トータル希釈係数	250 倍

公定 (機器) 手順

チャプター <233> では、元素不純物の同時定量に適した定量分析手法として、2 つの望ましい手順が述べられています。手順 1 は誘導結合プラズマ発光分析 (ICP-OES)、手順 2 は誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) をベースにしたものです。

このチャプターには、メソッド実施にあたっての手順ごとの指示が記載されています。サンプル前処理とサンプル分析には、本書のセクション 3 で説明した GxP および品質管理の一般原則が適用されます。具体的には、以下のとおりです。

- 手順 1 または 2 において機器をはじめて使用する前に適格性確認をおこない、機器が当該アプリケーションに求められる文書化仕様を満たしていることを証明すること。USP <1058> で規定され、本書のセクション 4 で説明したプロセスに従うことを推奨します。これにはコンピュータシステムのバリデーションも含まれます。

- 特定のサンプルにおいて機器をはじめて使用する前に、チャプター <233> で規定された代替手順のバリデーション要件を満たしていることを確認し、その機器における手順の適切性を確認すること。

- 標準化溶液の作成に用いる試薬などの材料が適切な品質であることを確認すること。たとえば、USP チャプター <730> によれば、溶液には元素が混入してはいけません。

- 標準溶液に用いる (認定) 参照物質が適切な品質であることを確認し、文書化すること。

- 分析実施者が機器や手順に関するトレーニングを受けていること。また、そのトレーニングを文書化すること。

- メーカーの推奨事項に従って機器パラメータを設定すること。

いずれの手順についても、メソッド実施において推奨されるステップは同じです。

1. マトリックスマッチングを行った溶液でターゲット元素の 2J の標準溶液 1 を作成します。酸濃度はサンプル溶液の濃度と同じとします。
(J は、機器の分析範囲になるように適切に希釈したターゲット限度の分析対象元素の濃度 (w/w) です)
2. マトリックスマッチングを行った溶液でターゲット元素 0.5J の標準溶液 2 を作成します。
3. サンプル原液を作成します (水銀については、前述したように HCl などの安定剤の添加を推奨します)。
4. 最終濃度が 2J を超えないように希釈し、サンプル溶液を作成します。
5. ブランクを作成します (マトリックスマッチングをおこなう)。
6. メーカーの推奨事項に従って ICP-MS または ICP-OES を設定します。
7. 標準溶液 1、2、ブランクを分析し、キャリブレーションをおこないます。
8. 適切に希釈したサンプル溶液を分析し、定量結果を評価します。
9. 標準溶液 1 を再度分析し、変動を測定します。

ステップ 7~9 の結果をもとに、システム適合性結果を計算します。

適合性要件

- 変動: サンプル溶液分析前後の標準溶液 1 (2J) の分析結果を比較します。
- 適合性基準: 各ターゲットの偏差が 20 % 未満。

ICP-MS 公定法の性能ベリフィケーション

定量手順に関する ICP-MS の性能ベリフィケーションの際に生成するデータセットの例を、以下に示しています (USP <232>/<233> の 2011 年 5 月/6 月改訂版にもとづく)。ただし、限度試験の性能ベリフィケーション要件は、基本的には同じプロセスおよび限度に従います。USP <232>/<233> の 2011 年 5 月/6 月改訂版にもとづく性能ベリフィケーションデータは、参考文献 10 で詳細に紹介されています。

使用した機器は Agilent 7700x ICP-MS です。機器の動作条件を表 5 に示しています。

表 5. 医薬品サンプルに用いた ICP-MS 動作条件

ICP-MS 動作条件	
機器	Agilent 7700x
プラズマモード	ノーマル、ロバストモード
RF パワー (W)	1550
サンプリング位置 (mm)	8
キャリアガス流量 (L/min)	0.95
希釈ガス流量 (L/min)	0.15
スプレーチャンバ温度 (°C)	2
引き出し電極 1 (V)	0
エネルギーディスクリミネーション (V)	4
He セルガス流量 (mL/min)	4

ベースのサンプル前処理手法を用いた場合に、低濃度で化学的に不安定になるいくつかの元素が含まれます。HNO₃ 不溶性元素の安定化に使用できるそれ以外の酸 (HCl および H₂SO₄) は、スペクトル中の Cl- および S- ベースのバックグラウンド干渉の原因になるため、ICP-MS では使用が避けられてきました。

しかし、7700x などの最先端の ICP-MS 機器は、コリジョン/リアクションセル (CRC) 技術を搭載しています。この技術により、そうした干渉を無視できるレベルにまで低減できるため、現在では 0.5 % HCl が日常的に ICP-MS 分析のサンプル前処理に用いられています。HCl を添加すれば、ほとんどの元素が長期間にわたって安定に保たれます。USP <232> で規定されている元素の場合、こうした元素でもっとも重要となるのが水銀 (Hg)

ですが、すべての白金族元素 (PGE) についても、HCl の添加により低濃度での化学的安定性を確保する必要があります。ヘリウム (He) セルガスモードを使えば、すべての分析対象物で同じ機器動作条件を使用できるので、メソッド開発がきわめて簡単になります。

図 7 の検量線は、前述した 2 % HNO₃/0.5 % HCl サンプル前処理溶液中の As、Cd、Hg、Pb、Pd、Pt を 7700x の He モードで測定したものです。

これらの検量線を見ると、HCl による安定化が必要な元素 (Hg、Pd、Pt) でも、1ng/L 以下の検出下限と優れた感度および直線性が得られていることがわかります。

表 6 に示す Agilent 7700x のメソッド性能指標では、ICP-MS の検出下限性能がさらに実証されています。この表のメソッド検出下限は、無添加分解ジェルキャップサンプルの繰り返し 3σ から算出したものです (n = 10 external (外部) 繰り返し)。1J 実際管理限度値は、250 倍希釈を基準に算出しています (50 mL 中に 0.2 g など)。表 6 のデータには、ほとんどの元素について複数の同位体 (一次 (優先) アイソトープ、二次 (クオリファイア) アイソトープ) の数字が含まれています。クオリファイアイオンは、有機質量分析で一般的に用いられるアプローチで、ターゲット元素を「明確に」同定するという USP <233> 要件を満たす必要のある ICP-MS 分析でも有効です。詳細については、参考文献 10 をご覧ください。

USP <233> で規定されている「システム適合性確認」では、選択した分析メソッドについて、サンプルバッチ前後に測定した 2J 標準溶液の結果の変動が 20 % 未満であることを実証することが求められています。表 7 を見ると、7700x では結果の変動がほとんどの元素で 2~3 % 前後で、求められる安定性水準を大幅に上回っていることがわかります。

ターゲット濃度の 0.5~1.5 倍 (0.5J~1.5J) の複数の添加濃度において、実際の添加回収率 (実際値の 70 %~150 % 以内) を実証する必要があります。表 8 は、7700x の正確な添加回収率 (70 %~150 % に十分に収まっています) と 1 桁 % 範囲での優れた精度を示しています。0.5J~1.5J の添加濃度で 20 % RSD 未満という許容基準が十分に満たされています。

定量手順についても、「堅牢性」試験の許容性能を実証する必要があります (限度手順ではこの試験は不要)。この試験では、異なる日に実施するか、異なる機器を用いるか、異なる人が分析をおこなうかのいずれかの方法により、再現性試験を実施する必要があります。

この試験でも、Agilent 7700x ICP-MS で得られたデータは (0.5J (最悪のケース) で添加したジェルキャップサンプル、詳細は参考文献 10 参照)、サンプル 2 セット間での変動が 25 % 未満と

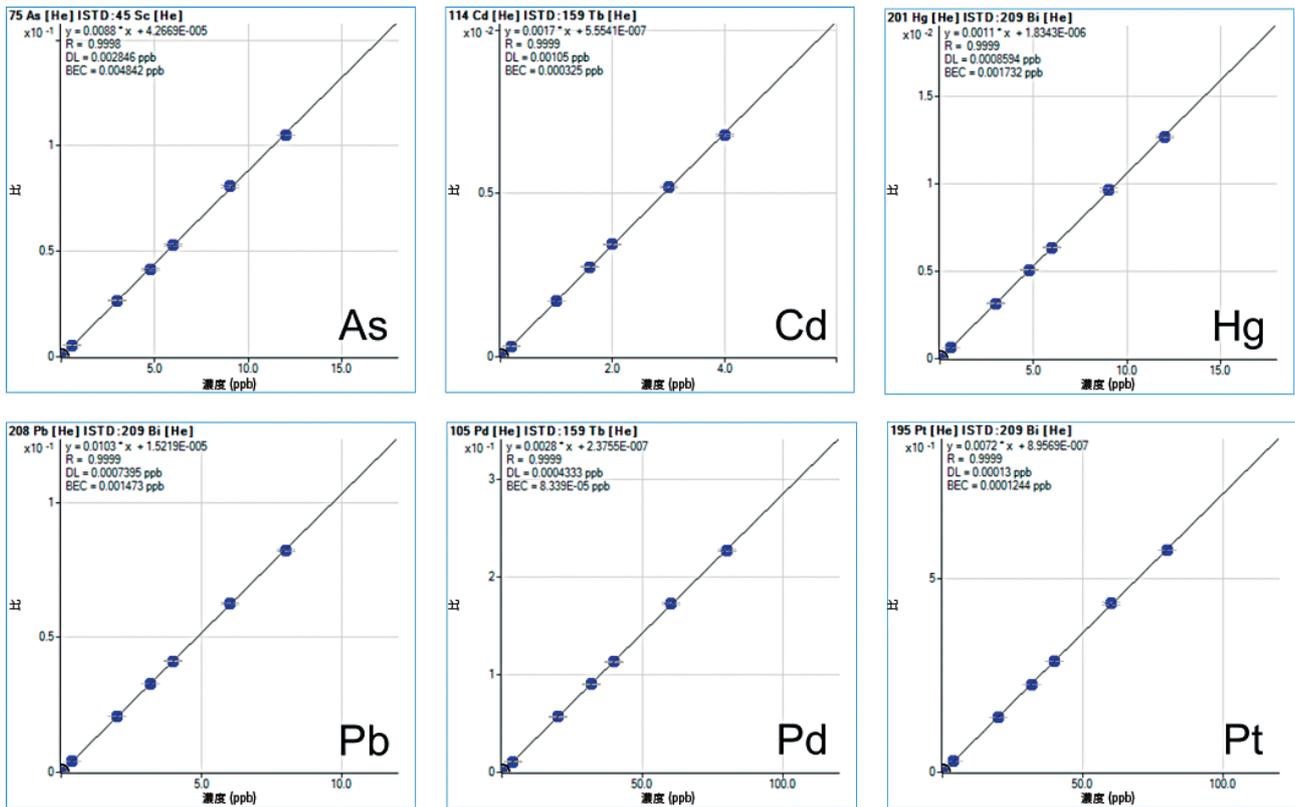


図 7. USP <232>/<233> で規制対象となる元素の ICP-MS 検量線例

いう性能基準を十分に満たしています。変動はほとんどの元素で 5% 以下で、すべての元素で 10% を下回りました。

全体として、ICP-MS システム性能のベリフィケーションでは、精度、安定性、添加回収率のデータがメソッド要件の範囲内に十分に収まり、微量元素の管理濃度よりも数桁低い検出下限が得られました。これらのデータにより、管理限度が将来的に大幅に引き下げられたとしても、7700x を使えば、USP メソッドの規制対象となる医薬品で求められる要件を満たせることが裏づけられています。

7700x で標準的に用いられるシンプルなヘリウムセルガスモードでは、分析対象物の「明確な」同定および定量という USP <233> の要件を満たすことができます。He モードなら、分析対象物のすべての同位体に対する干渉要因を除去できるため、「クオリファイア」または「確認」アイトープを用いて、一次アイトープで報告された結果を確認することが可能です。

7700x などの最先端の ICP-MS システムは、フル質量スペクトル機能を搭載しているほか、一般的に用いられるすべての有機溶媒に対する耐性も備えています。また、クロマトグラフィシステムと連結し、As や Hg などの異なる形態や化学種を総合的に分離および分析することが可能です。USP <232> では、元素の総濃度が規定値を超えた場合に、こうした形態や化学種の分析が求められています。これらのさらなる機能については、セクション 7 で説明します。

表 6. ICP-MS 検出下限とメソッド要件の比較 (2011 年 5 月/6 月改訂版にもとづく)。J 値は 250 倍の希釈係数を想定。
* 10 回の非添加ジェルキャップサンプルの測定から MDL を算出。

質量	元素	セルモード	内部標準	積分時間 (秒)	1 日の投与量 PDE (ug/日)	成分限度値 (ug/g)	1J 実際値 (ng/mL)	MDL* (ng/mL)
51	V	He	Sc	0.5	250	25	100	0.162
52	Cr	He	Sc	0.5	250	25	100	0.176
53	Cr	He	Sc	0.1	250	25	100	0.261
55	Mn	He	Sc	0.5	2500	250	1000	1.694
60	Ni	He	Sc	0.5	250	25	100	0.359
62	Ni	He	Sc	0.5	250	25	100	0.339
63	Cu	He	Sc	0.5	2500	250	1000	1.333
65	Cu	He	Sc	0.5	2500	250	1000	1.114
75	As	He	Sc	1	15	1.5	6	0.015
95	Mo	He	Tb	0.5	250	25	100	0.180
97	Mo	He	Tb	0.5	250	25	100	0.183
101	Ru	He	Tb	0.5	100	10	40	0.063
103	Rh	He	Tb	0.5	100	10	40	0.070
105	Pd	He	Tb	0.5	100	10	40	0.063
111	Cd	He	Tb	0.75	5	0.5	2	0.005
114	Cd	He	Tb	0.75	5	0.5	2	0.004
188	Os	He	Bi	0.5	100	10	40	0.274
189	Os	He	Bi	0.5	100	10	40	0.270
191	Ir	He	Bi	0.5	100	10	40	0.065
193	Ir	He	Bi	0.5	100	10	40	0.062
194	Pt	He	Bi	0.5	100	10	40	0.064
195	Pt	He	Bi	0.5	100	10	40	0.066
200	Hg	He	Bi	2	15	1.5	6	0.059
201	Hg	He	Bi	2	15	1.5	6	0.060
202	Hg	He	Bi	2	15	1.5	6	0.061
206	Pb	He	Bi	0.5	10	1	4	0.013
207	Pb	He	Bi	0.5	10	1	4	0.014
208	Pb	He	Bi	0.5	10	1	4	0.011

表 7. ジェルキャップサンプルバッチ前後の ICP-MS システム適合性 (変動) 性能

質量	元素	2J 実際値	測定平均 (n = 6)	% RSD	変動 (%)	限度値
51	V	200	202.3	0.6	-0.3	20%
52	Cr	200	202.0	0.6	-0.5	20%
53	Cr	200	202.9	0.9	-0.5	20%
55	Mn	2000	2025.8	1.2	2.6	20%
60	Ni	200	202.3	0.7	-0.9	20%
62	Ni	200	201.9	0.8	-1.5	20%
63	Cu	2000	2105.4	2.8	7.0	20%
65	Cu	2000	2112.4	3.1	7.5	20%
75	As	12	12.2	0.8	-1.7	20%
95	Mo	200	202.2	0.5	-0.5	20%
97	Mo	200	202.2	0.6	-0.5	20%
101	Ru	80	80.6	0.9	2.1	20%
103	Rh	80	80.3	0.9	2.1	20%
105	Pd	80	80.3	0.8	1.5	20%
111	Cd	4	3.9	0.8	-0.1	20%
114	Cd	4	4.0	0.6	0.0	20%
188	Os	80	78.3	1.3	-2.9	20%
189	Os	80	78.4	1.2	-2.6	20%
191	Ir	80	81.6	1.5	3.6	20%
193	Ir	80	81.7	1.4	3.2	20%
194	Pt	80	82.0	1.6	3.7	20%
195	Pt	80	82.1	1.6	4.0	20%
200	Hg	12	12.2	1.3	3.1	20%
201	Hg	12	12.2	1.6	3.6	20%
202	Hg	12	12.2	1.5	3.2	20%
206	Pb	8	8.0	0.6	0.9	20%
207	Pb	8	8.0	0.6	1.1	20%
208	Pb	8	8.0	0.6	1.2	20%

表 8. ジェルキャップサンプルにおける 0.5J および 1.5J の ICP-MS 添加回収率。限度値 — 0.5J および 1.5J の添加濃度において 20 %RSD。

質量	元素	0.5J サンプル		回収率		1.5J サンプル		平均	
		実際値	平均	%	%RSD	実際値	平均	%	%RSD
51	V	50	52.84	106	1.6	150	157.4	105	1.6
52	Cr	50	52.63	105	2.3	150	155.9	104	1.4
53	Cr	50	52.74	106	2.2	150	157.2	105	1.6
55	Mn	500	524.0	105	1.7	1500	1696	113	1.1
60	Ni	50	52.96	106	1.9	150	155.9	104	1.5
62	Ni	50	52.72	105	1.9	150	156.1	104	1.5
63	Cu	500	523.9	105	1.7	1500	1733	116	1.4
65	Cu	500	524.0	105	1.2	1500	1727	115	1.4
75	As	3	3.21	107	3.9	9	9.53	106	3.2
95	Mo	50	52.61	105	1.8	150	157.5	105	1.5
97	Mo	50	52.65	105	1.6	150	157.1	105	1.4
101	Ru	20	20.75	104	2.0	60	62.64	104	1.2
103	Rh	20	20.91	105	2.0	60	62.57	104	1.2
105	Pd	20	20.77	104	2.2	60	62.19	104	1.2
111	Cd	1	1.03	103	2.7	3	3.04	101	1.2
114	Cd	1	1.04	104	2.5	3	3.08	103	1.3
188	Os	20	17.15	86	1.8	60	52.51	88	1.3
189	Os	20	17.17	86	1.6	60	52.63	88	1.2
191	Ir	20	20.56	103	1.6	60	63.33	106	1.2
193	Ir	20	20.63	103	1.9	60	63.42	106	1.1
194	Pt	20	20.63	103	1.8	60	63.77	106	1.2
195	Pt	20	20.64	103	1.6	60	63.87	107	1.1
200	Hg	3	3.09	103	2.0	9	9.51	106	1.3
201	Hg	3	3.09	103	2.3	9	9.47	105	1.0
202	Hg	3	3.08	103	1.9	9	9.47	105	1.3
206	Pb	2	2.08	104	1.9	6	6.21	104	1.5
207	Pb	2	2.08	104	1.9	6	6.22	104	1.4
208	Pb	2	2.08	103	2.1	6	6.20	103	1.1

代替手順のバリデーション

USP では、薬局方の通則により、代替手順の使用が認められています。また、チャプター <233> では、元素不純物について、次のように明記されています。「許容基準を満たし、かつバリデーションが実施された代替手順は、本試験のための公定法と同等のものと思なされる」。また、システムのメソッド適合性も、すでに説明したように、システム適合性試験により確認する必要があります。チャプター <233> では、2種類のバリデーション手順が提示されています。

限度手順

限度手順については、検出性能、短期精度 (並行精度)、特異性を試験する必要があります。パラメータ、テスト手法、許容基準を表 9 にまとめています。詳細は USP チャプター <233> に記載されています [30]。

表 9. 代替 (非機器) 手法の限度手順バリデーション

パラメータ	試験	許容基準
検出性能 (1)	添加サンプルと標準のレスポンス比較	添加サンプルのレスポンスが標準のレスポンスを上回ること
検出性能 (2)	ターゲット濃度の 80 % における添加サンプルのレスポンス	レスポンスが限度値の 100 % における添加サンプルを下回ること
特異性	存在する可能性のある他の成分のレスポンスを測定	存在が予想される成分の存在下において、各ターゲット元素を明確に評価できること

定量手順

定量手順については、真度、短期精度 (並行精度)、堅牢性 (室内再現精度)、特異性を試験する必要があります。パラメータ、テスト手法、許容基準を表 10 にまとめています。すべての規定量における真度要件を満たせば、定量下限、範囲、直線性が間接的に実証されることとなります。

表 10. 代替 (非機器) 手法の定量手順バリデーション

パラメータ	試験	許容基準
真度	添加サンプルを 0.5J~1.5J の標準サンプルと比較	回収率 70~150 %
精度 (並行精度)	1.0J で添加した 6 つのブランクサンプルを分析	RSD <20 % (n = 6)
精度 (室内再現精度)	複数の実施者、複数のシステム、2 日間 (必要なのはいずれか 1 つの試験のみ) において実施した試験の再現性	RSD <25 % (n = 12)
特異性	存在する可能性のある他の成分のレスポンスを測定	存在が予想される成分の存在下において、各ターゲット元素を明確に評価できること
LOQ、範囲、直線性	なし	真度の基準が満たされていること

7. 製薬ラボにおけるアプリケーションの拡大

有機溶媒の分析

多くの原薬は、MSO、DGME、2-プトキシエタノール水などの有機溶媒にのみ溶解します。そのため、有機溶媒のルーチン分析は、多くの製薬ラボの要件となります。また、ICP-OESは有機溶媒中での低濃度分析で制約があることから、一部のラボではICP-MSが有機溶媒分析に適したテクニックとなります。

Agilent 7700x ICP-MSの進歩により、製薬ラボで一般的に用いられるものを含むほとんどの有機溶媒について、簡単なルーチン分析が可能になっています。

最近では、7700向けに内径1.5 mmの新有機用トーチが開発されました。これにより、揮発性溶媒に対するプラズマ耐性を保ちながら、それまで使われていた1 mmトーチよりも感度が向上しています。

新トーチ設計に加えて、新バージョンのICP-MS MassHunterソフトウェアと7700の修正版ファームウェアにより、点火シーケンスの際のキャリアガス、メイクアップガス、オプションガスパラメータに関して、最適な流速とタイミングが得られるようになっています。これにより、溶媒に対するプラズマの耐性が大幅に高まり、きわめて揮発性の高い有機溶媒でも信頼性の高いプラズマ点火が可能になっています。

元素形態および元素種の測定

USP <232>には、元素形態(元素種)に関するセクションが含まれています。そのセクションでは、AsとHgの一部の形態は他の形態よりも毒性が大幅に高くなるため、特に注意を払う必要があると記載されています。AsのPDEは、無機Asを基準にしています。総As濃度が限度値を上回った場合は、各As種を分離および定量できる手順を用いて、サンプルを再分析しなければなりません。

こうした要件が設けられているのは、無機Asの毒性が、アルセノバタインなどの一般的な有機形態よりも大幅に高いからです。従って、異なる化学種を分離し、無機Asの濃度(亜ヒ酸塩(As(III))とヒ酸塩(As(V)の合計)が限度値を下回っていることを確認するためには、スペシエーションをおこなう必要があります。Agilent 7700 ICP-MSはHPLCと容易に連結できるため、図8に示すように、USP <232>に従ったヒ素種のルーチン分離が可能です。

Agilent 1260 LCとAgilent 7700x ICP-MSを用いたLC-ICP-MSにより得られたAs(III)とAs(V)のクロマトグラムと検量線は、As(III)とAs(V)の両方を有機As種から高速(12分未満)かつ完全に分離できることを示しています。

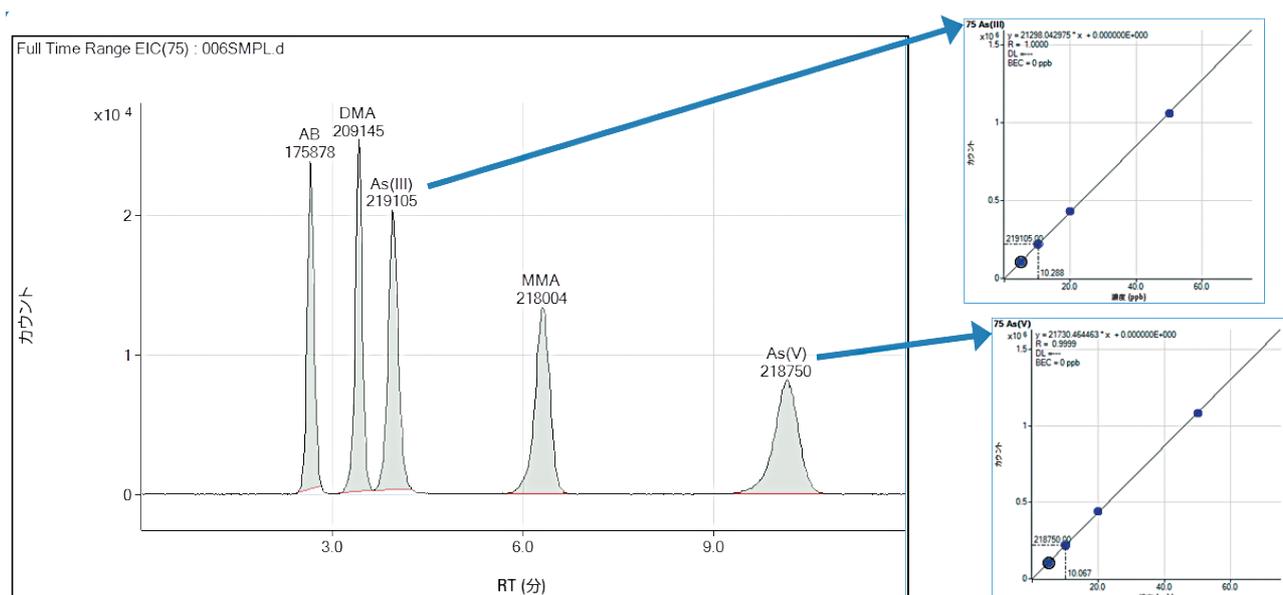


図 8. LC-ICP-MSによる無機ヒ素(As(III)とAs(V))の測定を示すクロマトグラムと検量線

全質量スクリーニングと半定量分析

新 USP <232> 試験法草案で規制対象とされている 16 種類の元素すべてを低濃度で確実に (干渉なく) 分析できることに加え、7700x では、ヘリウム (He) セルモードと組み合わせた独自のスクリーニング機能を使用できます。He モードでは、サンプルのマトリックスにかかわらず、すべての分析対象物から多原子干渉を除去できます。そのため、He モードによるスクリーニングを使用すれば、シンプルで解釈の容易なスペクトルが得られます。これにより、図 9 に示すように、1 回的高速スキャンで総合的な元素組成を知ることができます。

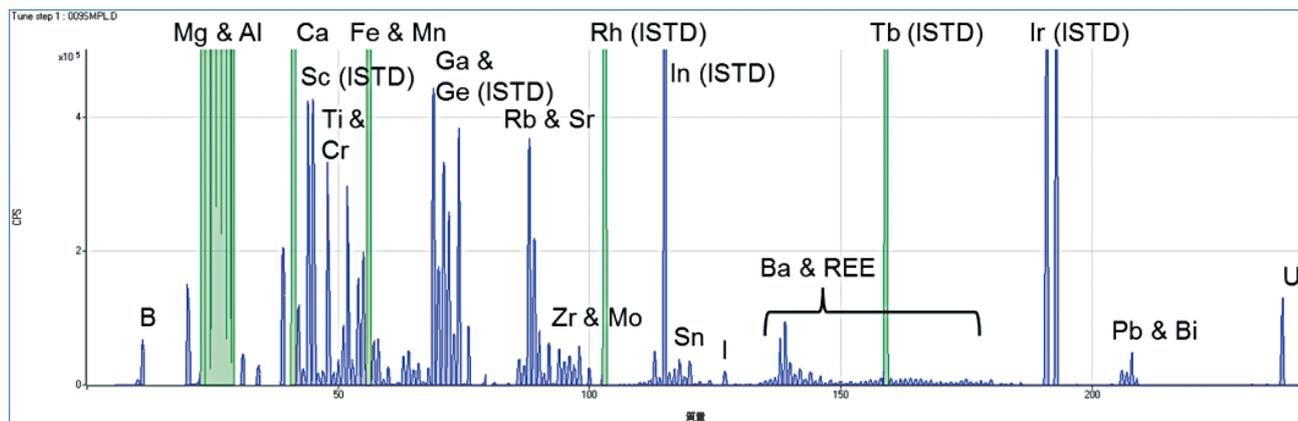


図 9. ICP-MS を用いて測定した天然植物材料の全質量範囲「スクリーニング」(半定量分析) の例

References

1. Blake, K. B. (1995). Harmonization of the USP, EP, and JP heavy metals testing procedure. *Pharm. Forum*, 21(6), 1632–1637.
2. Wang, T., Wu, J., Hartman, R., Jia, X. & Egan, R. S. (2000). A multi-element ICP-MS survey method as an alternative to the heavy metals limit test for pharmaceutical materials. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 23, 867–890.
3. Lewen, N., Mathew, S., Schenkenberger, M. & Raglione, T. (2004). A rapid ICP-MS screen for heavy metals in pharmaceutical compounds. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35, 739–752.
4. Lorenz, M. A., Wang, D. D. & Angus, P. D. A. (2006). Analysis of residual metals and organometallics by high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS). *American Pharmaceutical Review*, July/August, 49–53.
5. Lira, S., Brush, P., Senak, L., Wu, C. & Malawer, E. (2008). The use of inductively coupled plasma–optical emission spectroscopy in the determination of heavy metals in crosopovidone and povidone as a replacement for the concomitant visual comparison test. *Pharm. Forum*, 34(6), 1613–1618.
6. DeStefano, A. J., Zaidia, K., Cecil, T. L. & Giancaspro, G. I. (2010). Elemental impurities — Information. *Pharm. Forum*, 36(1), 1–9.
7. Fliszar, K. A., Walker, D & Allain, L. (2006). Profiling of metal ions leached from pharmaceutical packaging, PDA. *J. Pharm. Sci. and Tech.*, 60, 337–342.
8. Li, Y-X., Huang, W-F., & Yuan, K. (2011). Determination of trace elements and heavy metal in different parts of *Rabdosia rubescens*. *J. Chem. Soc. Pak.*, 33(3).
9. Xia, B., Lu, Z., Wang, X-M., Wang, K. & Ji, S. (2007). Fast determination of five toxic elements in traditional Chinese medicine (TCM). Agilent application note, publication number 5989-7590EN.
10. Hussain, S., Liba, A. & McCurdy, E. (2011). Validating the Agilent 7700x ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233>. Agilent application note, publication number 5990-9365EN.
11. Agilent Technologies (2009). Analytical Instrument Qualification and System Validation. Primer, publication number 5990-3288EN.
12. Agilent Technologies (2010). Validation of Analytical Methods. Primer, publication number 5990-5140EN.
13. Agilent Technologies (2005). ICP-MS: Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry. Primer, publication number 5989-3526EN.
14. Huber, L. (1998). Validation and Qualification in Analytical Laboratories. Interpharm, Informa Healthcare, New York, USA. Second revision 2007.
15. GAMP, Good Automated Manufacturing Practice, A Risk-Based Approach for Compliant GxP Computerized Systems. Version 5, 2008.
16. U.S. FDA (2006). Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production.
17. U.S. FDA (2003). Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Applications.
18. Commission of the European Communities. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Good Manufacturing Practices, Medicinal Products for Human and Veterinary Use.
19. EMA (2002). Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst or Metal Reagents.
20. ICH (2009). ICH Q3D: Impurities — Guideline for Metal Impurities. Final Concept Paper, Endorsed by the Steering Committee.
21. ICH (2009). ICH Q3D: Impurities — Guideline for Metal Impurities. Business Plan.
22. ICH (2005). ICH Q2(R1), Validation of Analytical Procedures: Definitions and Methodology. Geneva, in 2005 incorporated in Q2(R1).
23. PICS (2005). Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories.
24. USP Chapter <1058>, Analytical Instrument Qualification. Rockville, USA, 2008.
25. USP Chapter <1224>, Transfer of Analytical Procedures. Rockville, USA, 2012.
26. USP Chapter <1225>, Validation of Compendial Methods. Rockville, USA, 2012.

27. USP Chapter <1226>, Verification of Compendial Methods. Rockville, USA, 2012.
28. USP Chapter <231>, Heavy Metal Analysis. Rockville, USA, 2012.
29. USP Chapter <232>, Elemental Impurities — Limits, Second Supplement to USP 35 - NF 30, June 2012.
30. USP Chapter <233>, Elemental Impurities — Procedures, Second Supplement to USP 35 - NF 30, June 2012.
31. Elemental Contaminants in Dietary Supplements (<2232>). Pharmacopeial Forum, 36(1) Jan/Feb 2010, update PF 37(3), May/June 2012.
32. U.S. FDA, Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations: 21 CFR 11 "Electronic Records; Electronic Signatures" .
33. EU GMP, Chapter 4, Documentation. 2011 update.
34. Computerized Systems, Annex 11 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice. 2011 update.
35. EPA, Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment (1996). Integrated Risk Information System (IRIS). Cincinnati, Ohio.

Glossary

API	Active pharmaceutical ingredient	PQ	Performance qualification
CFR	(US) Code of Federal Regulations	QA	Quality assurance
cGMP	Current good manufacturing practice	QC	Quality control
DQ	Design qualification	SOP	Standard operating procedure
EMA	European Medicines Agency (previously EMEA)	SST	System suitability testing
EP	European Pharmacopeia	USP	United States Pharmacopeia
EU	European Union		
FDA	Food and Drug Administration		
GAMP	Good automated manufacturing practice		
GCP	Good clinical practice		
GLP	Good laboratory practice		
GMP	Good manufacturing practice		
GxP	Good practices x stands for clinical, laboratory or manufacturing		
ICH	International Conference for Harmonization		
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry		
ICP-OES	Inductively coupled plasma optical emission spectroscopy		
IQ	Installation qualification		
JP	Japanese Pharmacopeia		
LVP	Large volume parenterals		
NOEL	No-observed effect level		
OOS	Out of specification		
OQ	Operational qualification		
PDE	Permitted daily exposure		
PF	Pharmacopeial forum		
PGEs	Platinum group elements (Pt, Pd, Ru, Rh, Os, Ir)		
PGMs	Platinum group metals (Pt, Pd, Ru, Rh, Os, Ir)		
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention/ Cooperation Scheme		

詳細情報

ホームページ:

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ:

0120-477-111

本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は
予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2012

Printed in Japan, July 3, 2012

5991-0436JAJP



Agilent Technologies