

はじめに

生体試料中薬物濃度測定はICH「TK試験」ガイドラインに端を発し、1998年12月FDAから "Bioanalytical Methods Validation for Human Studies" のDraft Guidanceが発布されるに至りバリデーションの内容が明確になった。それに伴い、今の生体試料中薬物濃度測定の分析バリデーションや薬物濃度測定が、ある程度一般化及び定着義務化されて来た。現行のFDAの分析法バリデーションは2001年5月に "Guidance for Industry, Bioanalytical Methods Validation" として発布された。今回そのガイダンスの内容と実際の試験方法について説明する。

1. FDAガイドラインの内容

1.1 バリデーションの構成

1.1.1 バリデーションパラメーター

- 1) 真度 (Precision)
- 2) 精度 (Accuracy)
- 3) 特異性 (Specificity)
- 4) 感度 (Sensitivity)
- 5) 再現性 (Reproducibility)
- 6) 安定性 (Stability)

1.1.2 Full Validation

初めて生体試料中薬物濃度測定法を開発し実施する場合は完全なバリデーションが必要。

1.1.3 Partial Validation

既にバリデートされた生体試料中薬物濃度測定法の修正である場合、部分的なバリデーションが行われる。変更は以下の場合に行われる。

- 1) 施設間または担当者間での生体試料中薬物濃度測定法の移管
- 2) 分析法の変更(例, 検出システムの変更)

第2部

- 3) 生体採取時の凝固剤の変更
- 4) 同種におけるマトリックスの変更(例, ヒト血漿から尿)
- 5) 試料処理手順の変更
- 6) 同じマトリックスにおける種の変更(例, ラット血漿からマウス血漿)
- 7) 適切な濃度範囲の変更
- 8) 計測機器やソフトウェアの変更
- 9) 試料量が限定される時
- 10) 珍しいマトリックス
- 11) 併用薬の存在下における測定対象物質に対する特異性の証明
- 12) 特定の代謝物存在下における測定対象物質に対する特異性の証明

1.1.4 Cross-Validation

クロスバリデーションは、同一の試験で、または複数の試験を通じて、データ作成に2種類以上の生体試料中薬物濃度測定法が用いられた場合に、バリデーションパラメータを比較することである。クロスバリデーションの1例は、元のバリデートされた生体試料中薬物濃度測定法を基準とし、変更した生体試料中薬物濃度測定法の双方を比較することである。

1.1.5 バリデーションの過程

生体試料中薬物濃度測定法を開発し、分析法のバリデーションを行うとき次の3つの過程がある。

- 1) 標準物質の準備
- 2) 生体試料中薬物濃度測定法の開発及び確立
- 3) 実サンプル測定時のバリデーションと基準

1.2 標準物質

生体試料中の薬剤とその代謝物を測定するとき、検量線用に標準物質を添加した試料及び品質管理サンプル(QCサンプル)を用いて行う。添加試料調製に用いる標準品の純度は、試験データに影響を与える。このため、既知濃度の溶液調製には同一性と純度が既知の保証された分析用標準品を用いる。通常3種類の標準物質を用いる。1) 公的に認められた標準品, 2) 信頼のおける市販の標準品, 3) 純度が既知の合成品である。

田辺製薬(株) 町田 佳男

はじめに

1997年、ガイドライン「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」¹⁾が通知され、2001年、「JP13」²⁾から「JP14」へ改訂の際、一般試験法 3.液体クロマトグラフ法による定量法及び純度試験類縁物質並びに一般試験法 9.ガスクロマトグラフ法による定量法、純度試験残留溶媒及び類縁物質の操作条件は試験条件とシステム適合性に区分して記載するようになった。更に、「JP13」においてカラムの選定、試験の再現性、検出感度と呼ばれていた項目はシステムの性能、システムの再現性、検出の確認という項目に変更となった。これらの実施内容について数多くの先生方によりガイドラインを詳解した書物やジャーナルが発行^{3,4)}され、様々な場所で講演会が開催されている。今回はJP (Japanese Pharmacopoeia: 日本薬局方)、USP (United States Pharmacopoeia: アメリカ薬局方) 及びEP (European Pharmacopoeia: ヨーロッパ薬局方) との比較も含めて、システム適合性試験の実施例と試験方法設定時の留意点について以下に詳説するものとする。

1. システム適合性試験とは

システム適合性試験(システムの性能、システムの再現性、検出の確認)はどこに定義されているのかについて、読者の理解を深めるためにこれらの用語の解説から本章を始める。

「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」¹⁾において、システム適合性試験は次のように定めてられている。「システム適合性試験は、多くの分析法にとって欠くことのできない一部分である。この試験は、装置、電子工学的技術を用いる系、分析操作及び分析試料がそれらだけで評価を行える完結したシステムを構成しているという考え方に基づいている。分析法において確立すべきシステム適合性のパラメータはバリデートしようとする分析法のタイプに依存している。詳細については、薬局方を参照すること」と記載されている。また、平成19年3月9日に通知された第16改正日本薬局方原案作成要領⁵⁾にはシステム適合性の目的及び記載事項を以下のように解説している。これによると、システム適合性試験は簡便な試験方法とすべきであるが、規格設定時と同様の性能確認を行えることやシステム適合性試験が終了していないと試験分析が開始できないことなどが記載されている。

システム適合性の目的は、医薬品の試験に使用するシステムが、当該医薬品の規格が設定されたときと同様に、試験を行うのに適切な性能で稼動していることを毎回の試験ごとに確かめることである。システム適合性の試験方法及び判定基準は各条中に規定する。各条の判定基準を満たさない場合には、そのシステムを用いて所定の分析を行ってはならない。システム適合性は一連の分析ごとに実施されるルーチン試験としての性格をもつことから、多くの時間と労力を費やすことなく確認できる方法を設定することが望まれる。システム適合性の記載事項は化学薬品を例にとって記載したものであり、それぞれの各条においては、製品の特性や試験の目的によって、品質試験を行うのに適切な状態を維持しているかどうかを評価するために必要な項目を設定する。

システム適合性の記載事項は医薬品各条中において別に規定するもののほか、「システムの性能」及び「システムの再現性」を定める。純度試験においてはこれらに加え、「検出の確認」を定める場合がある。

2. システム適合性試験の設定について

システム適合性試験として、どのような試験を採用すればよいのかについてを「JP15」一般試験法から考察してみた。「JP15」に記載されているシステム適合性に関連する記載を表1にまとめた。＜2.01＞液体クロマトグラフィーの試験の再現性や＜2.47＞浸透圧測定法の装置の適合性はシステム適合性試験に該当すると考えられるが、＜2.60＞融点測定法の装置適合性及び＜2.52＞熱分析法の装置の校正などは運転時適格性評価 (Operational Qualification : OQ) 又は性能適格性評価 (Performance Qualification : PQ) に相当するであろう。「JP15」一般試験法においてシステム適合性、OQ及びPQが混同され、適合性、調整法、校正などの区分に表記されている。今後の課題として、JPにおける表記の整合化が必要と思われる。記載内容を吟味して、読者においては混同しないようにして頂きたい。

本章では以下、クロマトグラフィー（薄層クロマトグラフィーを除く）に焦点をあてて、システムの性能、システムの再現性及び検出の確認について解説する。