

第1章 化学合成医薬品の規格設定と分析法バリデーション実施範囲 ～治験実施時～

第1節 分析法バリデーション実施におけるポイント～分析能パラメータ 選択(分析法バリデーションの必要範囲)の妥当性とその評価

大日本住友製薬(株) 数崎 正人

はじめに

医薬品の分析法が実際に使用される意図に合致していることを科学的な根拠に基づいて証明しなければならない。これが医薬品分析に携わる研究者の共通の認識である。この使命に基づき、分析化学に携わる研究者達はバリデーションという言葉が普及する遙か以前から、分析法を確立するにあたり、分析結果の信頼性を示すために各パラメータを自身の考えに基づいて分析法を評価していた。しかし、どのようなタイプの検討を実施すべきかについては共通に認識されているものの、実際にどのように実施するかについては明確に規定されていなかったため、種々のバリデーション実施方法が論じられていた¹⁻⁴⁾。

1990年、迅速な新医薬品の提供を目的として、日米欧の3局によりICH(International Conference on Harmonization of Technical Requirement of Pharmaceuticals for Human Use)が形成され、承認審査資料のハーモナイゼーションが推進された。ICHにおいて分析法バリデーションについても議論が重ねられた結果、規格試験項目ごとに検討すべき分析能パラメータが定められた後、分析法バリデーションの実施項目および実施内容が3極で合意された。日本においては1995年に分析法バリデーションの実施項目が、“分析法バリデーションに関するテキストについて”⁵⁾として通知され、1997年、実施方法が“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”⁶⁾として通知された。これらの通知により、医薬品の承認申請に用いられる試験方法については分析法バリデーションを実施し、分析法が試験の目的に適う方法であることを検証することが要求されることとなった。その後、日本では第13改正日本薬局方から分析法バリデーションが記載された。現在、医薬品に関しては上記ガイドラインに加えて、USP⁷⁾およびFDA^{8,9)}からも分析法バリデーションについての指針が発表されている。なお、日本薬局方既記載の試験方法では、試験実施施設の分析システムを用いて当該試験法が目的に適う試験結果を与えることを試験実施前に適切な形で検証する必要がある。

これらの指針において、バリデーションとは、分析能力を検証、確認、評価する行為であり、そのための計画書および報告書の作成、データの取得、考察、判断、承認を文書化する行為と

第2部

定義される。なお、試験法とは、局方の一般試験法や医薬品各条に記載される項目であり、試料のサンプリング法、分析法、規格値が含まれる。分析法とは、試料の状態や量の測定結果を得る過程と定義される。

分析法バリデーションにおいて検討すべき項目は分析能パラメータと呼ばれ、特異性、検出限界、定量限界、直線性、真度、精度、範囲、頑健性が挙げられる。なお、頑健性は、分析能パラメータには含まれないが、実分析を行う際の信頼性確保のために必要な項目である。これら各分析能パラメータの検討により得られた数値を総合的に評価して、分析法の採用の可否や規格値の設定が行われる。

本稿は、現時点での上記検討項目の実用的な手順を提示するものである。また、本稿で分析能パラメータの評価基準として示したものは、目安である。実際に分析法バリデーションを実施する際には、対象とされる医薬品のタイプや開発段階および規制当局の要求事項により、バリデーションへの要求事項は常に変動していることを認識し、個々の目的とする分析法や分析が実施される状況に応じて基準値を定める必要がある。また、本稿では原薬を主な対象とする。製剤についても記載するが、原料や中間体の分析能パラメータの基準値は、対象としない。なお、クロマトグラフ法に焦点を絞って解説するが、この考え方は他の試験法へも適用可能である。

1. 分析法バリデーションの基本的手順

分析法バリデーションでは分析過程に起因するバラツキを評価するため、全ての検討を均一な試料を用いて行う。原薬や液体は均一な試料とみなしても差し支えない。また、分析作業実施時においては共存物質による分析対象成分の吸着等が認められることがあるため、できる限り共存物質が存在する状態で検討を行い、実際に分析が実施される状態での分析法の性能を評価することが必要である。加えて、分析手順の操作を初めから繰り返すことにより、直前の分析操作が次の分析結果に影響を及ぼさないように注意すべきである。

2. 純度試験の評価に必要な分析能パラメータ

純度試験において検討すべき分析能パラメータを下表に示す。純度試験は本来、規格値として規格限度値が設定されることから限度試験として取り扱われる。しかし、治験実施段階における純度試験の取り扱い方によっては、純度試験を限度試験ではなく定量試験として取り扱う方が適切な場合がある。定量試験と限度試験の区別は試験項目ではなく、試験結果を導き出す

第3章 試験法技術移転および分析法変更に伴う同等性評価の具体的な考え方/同等性評価に必要な分析能パラメータと科学的妥当性

シミックホールディングス(株), (株)応用医学研究所 河崎 孝男

はじめに

医薬品の開発から生産における製品のライフサイクルにおいて、試験方法の技術移転や分析法の変更は戦略上必要不可欠の事項である。分析法は規格および試験方法の基礎として、開発から生産への医薬品の品質の一貫性を保証する上で重要な項目であり、試験方法の技術移転および分析法の変更の適切な実施が求められる。

また、薬事法の改正に伴い製造受託機関や外部試験機関の活用が活発に行われるようになり、分析法の技術移管は従来の自社での開発研究所から工場の品質管理部門のみでなく、外部の受託試験実施機関へも必要となっている。更に開発を促進するため、開発中においても外部の分析受託機関の活用が重要視されており、図1の矢印で示すように種々の過程で分析技術移管が発生する。

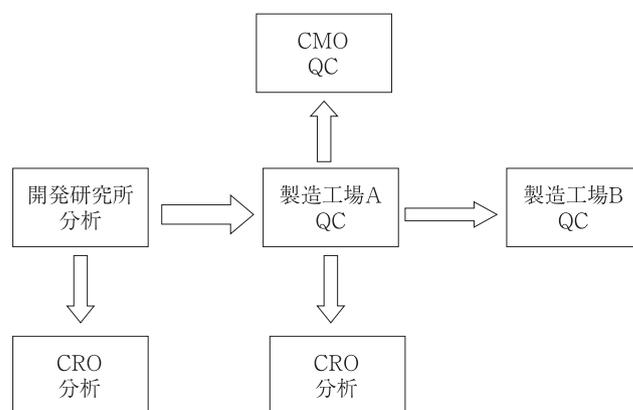


図1 試験法技術移転のケース
CRO(受託研究機関：Contract Research Organization)
CMO(受託製造機関：Contract Manufacturing Organization)
QC(品質管理：Quality Control)

したがって、分析技術移転や分析方法の変更を計画する際には、品質への影響度もあわせて評価する視点も重要となり、適切な管理や実施が求められる。分析技術移転での基本を表1に

表1 分析技術移転手順の基本

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 組織の確立（誰から誰に）：役割を明確にする → 組織図の作成 ・ 技術情報の整理（何を、何のために）：研究開発報告書で整理する ・ 移転計画書（何時、何処で、どのように）を作成し、移転記録を作成する → トレーサビリティの確保 ・ 結果報告書の作成（情報の保存、保証） ・ 移転された技術に対する変更：技術情報として更新（製品仕様書の作成と更新） |
|---|

示したが、①組織を確立して役割を明確化し、②技術情報を整理して提供し、③移転計画書を作成し、移転記録を作成し、④報告書を作成し、⑤移転された方法が確実に実施に移されるように、技術情報を更新することである。

1. 試験法技術移転とそれに伴う同等性評価

分析法の技術移転は、1990年後半から2000年前半においてFDA (Food and Drug Administration, 米国食品医薬品局) の承認前査察 (Pre-Approval Inspection) での主要な点検項目のひとつとして取り上げられた。米国製薬工業協会 (PhRMA, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) においても、2000年に医薬品の試験法の技術移転に関するワークショップを開催し、検討を行っている。2003年には国際製薬技術協会 (ISPE, International Society for Pharmaceutical Engineering) がFDA、欧州規制当局、カナダ保健庁、米国薬学者協会、日本製剤機械技術研究会および日本厚生労働省と調整し、「技術移管ガイドライン」を作成¹⁾した。一方、日本においても厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」で検討されており、平成15年5月に「医薬品製造技術移転指針」としてその成果が公表²⁾されている。また、2011年11月に発刊された米国薬局方 (USP 35) においても General Information (1224) TRANSFER OF ANALYTICAL PROCEDURES が追加された。更に、2011年に国際保健機構 (WHO, World Health Organization) が Technical Report Series Annex 7: WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing の中で、Quality control: analytical method transfer として分析方法の技術移転を示した³⁾。分析法技術移転においても「5W1H」を明確にすることである。

1.1 技術移転の方法

USP では表2に示す⁴⁾ように、分析法の技術移転の方法として4つの方法が示されている。1番目が移転元 (SU) と移転先 (RU) との並行分析試験での結果を比較する方法で、2番目はバリ

第5章 開発段階に合わせた分析法バリデーションの実施時期とその範囲

シミックホールディングス(株), (株)応用医学研究所 河崎 孝男

はじめに

分析法バリデーションは医薬品の品質設計および医薬品の品質を保証する試験結果に対して重要な事項である。医薬品の製造販売承認申請時の申請資料での要求事項として、分析法バリデーションに関して「日米EU医薬品規制調和国際会議：International Conference on Harmonization (ICH)」でICHガイドラインQ2AおよびQ2Bとして制定^{1,2)}され、日本薬局方やUSP (United States Pharmacopeia) 等、各国の公定書にも収載されている。しかし、分析法バリデーション実施には多大のアクティビティーが必要であり、開発研究ステージにおける分析法開発担当者には大きな負担となっている。

ICHガイドラインQ2A「分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)について」の中で、「分析法バリデーションの目的は、医薬品の試験に用いられる分析法が、使用される意図にふさわしいことを立証することにある」と記されている。また、2011年10月(米国)および11月(ベルギー)で開催された「Pharmaceutical Quality System (ICH Q10) Conference」において、G. Franceの講演「How the PQS supports a QbD Approach, including RTRt」の中で、前臨床段階から臨床段階における各ステージでの分析法の検証に関して、表1の考えを示した³⁾。更に、FDAの企業向けガイダンス「cGMP for Phase 1 Investigational Drugs」においても、「Laboratory tests used should be scientifically sound (e.g., specific, sensitive, and accurate) suitable and reliable」と示されている⁴⁾。

表1 各開発ステージにおける分析法の検証

開発ステージ	Pre-clinical	Phase I	Phase II	Phase III
分析法の検証	Reliable Data	Scientifically Sound Data	Qualified Method	ICH Method Validation

したがって、一義的にICHガイドラインに記された内容で分析法バリデーションを実施するのではなく、開発の各ステージで求められる目的に応じた計画を立て、実施することが開発を促進する上でも有用である。