

1 クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方 (クロマトグラフィーのライフサイクルにおける変更管理)〈G1-5-181〉

医薬品の分析法(分析手法)は、目的に適った試験結果を与えるよう設定されなければならない。このことは、分析法のデザインから、開発、適格性評価、そして継続的検証に至るまでの分析法ライフサイクル全体において考慮される必要がある。医薬品開発の特に製造管理及び品質管理の分野においては、品質リスクアセスメントによるライフサイクル全体にわたる系統立った品質確保の取り組みが実践されている(参考情報「品質リスクマネジメントの基本的考え方」〈G0-2-170〉)。同様の取り組みを分析法のライフサイクル各ステージにおける管理戦略として適用する取り組みが示されている¹⁾⁴⁾。

医薬品やその構成成分、不純物の分析手法の中で各種クロマトグラフィーが汎用されている。このような中、クロマトグラフィーを用いた試験法に関する国際調和に伴い、分析条件の変更に関する手引きが示された(クロマトグラフィー総論(2.00))。しかし、分析条件変更の要因やタイミングは様々であり、ライフサイクル全般における位置づけを考慮した変更管理が必要となる。そこで、本参考情報では、クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略策定の方法論を段階ごとに概括し、分析法の変更を含む分析法の管理がより効率的に行われることを目的とする。下記に示す方法論は、新たな規制要件の追加や緩和を意図するものではなく、従来、試験室で行われてきた作業を系統的に文書化したものととらえることができる。また、公的試験検査機関での医薬品品質試験においても本文書に記載の変更管理の考え方が参考となる。

1. 試験の目的に適う試験結果を与える分析法

分析法をデザイン・開発する前に、まずは、分析法開発の目的・目標(目標プロファイル)が暫定的に設定され、開発後期にかけて最終化されていく。クロマトグラフィーを有効成分などの定量分析に用いる場合は、報告される結果が、不純物や添加剤などの存在下で、表示量を含む一定の範囲にわたり、ある真度と精度により分析対象物を定量できなければならない。また、不純物の定量試験では、報告の閾値⁵⁾から規格限度値の範囲内で、試料中に存在する様々な成分の存在下で、ある真度と精度により不純物を定量できなければならない。5項で述べるように、例えば、不純物プロファイルの変化などにより、分析法を変更する、あるいは分析法自体が不要となることもあるが、この分析法の目標プロファイルはライフサイクル全般にわたり、分析性能特性が適切であるかどうかの指標となり得る¹⁾。ここで、分析性能特性とは、主として、参考情報「分析法バリデーション」〈G1-1-130〉の“分析能パラメーター”で評価される特性である。(日本薬局方に規定する試験法では、医薬品各条に示された規格値や判定基準が目標プロファイルとなり得る。)

2. クロマトグラフィー案の策定と開発

分析法の目標プロファイルが提案されると、これを基に分析法の案を策定し、分析法の確立を行う。確立の過程においては、リスクアセスメントを行うことで、分析システムを含む一連の分析操作における変動要因とそれらが報告値に与える影響の理

解が深まる。特性要因図(石川ダイアグラム)などの手法により変動要因を探り、その原因を探り、排除していくことになる。その際、真度や精度だけでなく、それらに影響を与える特異性や直線性など、目標プロファイルで提案した関連する様々な分析能パラメーターの妥当性が確認される。一連の妥当性確認により、分析法の目標となるプロファイルはキーとなる分析性能特性に反映され¹⁾、同時にそれらの実験の結果から、変動要因を特定し、分析法を修正していくことが可能になる。また、実験計画法(DOE)などにより、変動要因間の関係性を明らかにすると共に、分析法が異なった状況で行われた場合に起こり得る変動の程度を調べることができる。そして、管理すべき変動要因とその許容可能な変動範囲が明確になり、分析法が最適化されていく。

リスクアセスメントの結果から管理戦略を策定する。管理項目としては、例えば、温度、試料溶液の安定性、繰返しの回数なども含まれるだろう。後述のようにシステム適合性の要件もあるだろう。

変数的な変動要因(例えば移動相pHやカラムサイズ)として管理できない、分析法に残されている変動要因の影響を評価するため、適切なチェック試験としてシステム適合性試験(System suitability test)が設定される(参考情報「システム適合性」〈G1-2-181〉)。したがって、システム適合性試験は、以下に記す分析性能の適格性評価段階では、最小限の管理手法として考慮されるべきである。システム適合性試験は、影響され得る分析性能特性に焦点を当てて、目標プロファイルの要件を満たすと考えられることが保証されるように設定される必要がある。システム適合性試験では、例えば、分離度やシンメトリー係数などが設定される。

3. 適格性評価の準備段階

変動要因の明確化、集積された知識により、分析法の管理戦略が提案され、分析能力が適格となる準備が整う。

すなわち、既に日本薬局方に規定する試験法が存在する場合は、当該試験法をベースとして、更に実際の分析を行う試験室でどの程度追加の変動要因があるか、どこまで事前の情報が得られているかをあらかじめ把握・検討する必要がある。追加の変動要因には、例えば、試料、試薬、施設、機器、更に、それらの変動に伴い生じ得る繰返しの回数が挙げられる。日本薬局方に規定する試験法を適用する際、多くの場合は試験者が当該分析法の開発の間に得られた知識や理解を有していないため、試験者はこの追加の変動要因に起因するリスクの可能性を認識し、分析性能の適格性評価などにより、上記リスクが適切に軽減されるように保証する必要がある。(独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトで公開されているカラム情報などは事前の情報として有用だろう)。

4. 分析性能の適格性評価

適格性評価の目的は、日常的に使用される試験室で分析法が目標プロファイルを常に満たすことを確認することである。適格性評価のための試験実施に当たっては、プロトコールが作成され、手順書と適切な管理に従って実行される。試験の結果、例えば、報告値のばらつきが目標プロファイルの要件を超える恐れがある場合には、当該試験室に対して管理戦略が最適化されているか検討し、変動要因を特定し、分析法の管理戦略が改善・改訂されることもある。

日本薬局方に規定する試験法適用の際も、実験室や機器が異

なれば、異なる管理戦略が必要になる。日本薬局方に規定する試験法を実施する試験室における適格性評価のために、医薬品各条中の規格値や判定基準の意図する目標プロファイルに適用するように分析法の品質リスクマネジメントのプロセスが考慮されるべきである。

日本薬局方に規定する試験法適用時の適格性評価では、分析法を確立する際と同程度に分析能パラメーターの妥当性確認を再度行うことは必須ではないが、参考情報の「分析法バリデーション」(G1-I-130)にある分析能パラメーターのうち適切なものを用いて適格性を確認する必要がある。実施内容は、分析法のタイプ、関連する機器などを考慮する。さらに、試験試料に由来する要素に留意すべきである。例えば、日本薬局方に規定する試験法適用の際に、原薬及び製剤により異なる可能性のある不純物は、当該試験法の「特異性」に影響を与え得る。システム適合性試験で分離度が設定されている場合は、まずは、分離度で影響を確認し、特異性が低下している場合には、分析結果に与える影響を精査する。分析性能が低下している場合は、分析条件の検討が必要になるであろう。その他、特に製剤の添加剤が異なることにより、分析対象物質への妨害(特異性)、検出(検出限界)、添加回収率(真度)、定量値のばらつき(精度)に影響を与える可能性があるため、システム適合性試験や参考情報の「分析法バリデーション」(G1-I-130)にある分析能パラメーターのうち適切なものを用いて適格性評価を行う。

5. 分析法の継続的な検証

1) 日常的なモニタリング：この段階では、分析法の性能に関わるデータ、例えば、分析結果、システム適合性への適否、規格値からのずれや特定の傾向などのデータを収集し、解析する。もし、システム適合性への不適合、規格値からのずれや特定の傾向が明らかになった場合には、その原因解明に向けて検討を行い、修正や予防対策が行われなければならない。

2) 分析法の変更：医薬品の製造と同様、分析法にも継続した改善活動や異なる環境での分析のために、変更を加えることもあるであろう。日本薬局方に規定する試験法を新たに適用する場合も、現在ある装置やカラムに合わせた変更が必要になる場合もあるであろう。さらに1)の日常的なモニタリングの結果、分析法の変更が必要となることも想定される。変更の程度に応じて、その変更が試験結果に及ぼす影響を評価するための作業内容や作業量は異なる。以下に想定される変更の事例を挙げる。

①分析法開発時に評価した分析手法の許容可能な変動範囲内で変更する場合は、その変更の影響評価はケースバイケースで行い、変更後の分析手法が目標プロファイルを常に満たしていることを確認することが必要である(ただし、分析法開発時にこのような変動範囲について検討していない場合には当てはまらない。)。なお、個々の条件変更は許容可能な変動範囲内であっても、複数の条件を変更することにより、以下の②と同様の対応を必要とする場合もある。

②分析法開発時に評価した分析手法の許容可能な変動範囲を超えて変更する場合は、リスクアセスメントを必要とするであろう。また、分析法開発時に品質リスクマネジメントにより変更許容範囲が検討されていない場合も、分析条件を変更する場合は、リスクアセスメントが必要となる。リスクアセスメントは、どの分析性能特性(分析能パラメーター)が変更により影響を受ける可能性があるかを考慮す

る。そして、変更により、分析性能が目標プロファイルを外れないことを確認するために適格性評価を行う(4.を参照)。具体的には、参考情報「分析法バリデーション」(G1-I-130)の分析能パラメーターのうち変更の影響を受ける可能性がある分析能パラメーターを用いて検証する。変更の影響を受ける可能性がある分析能パラメーターが、システム適合性試験の1項目として設定されている場合は、当該分析能パラメーターについてシステム適合性試験を用いて検証できる場合もある。さらにクロマトグラフィーにおけるカラムサイズや移動相組成などの変更においては、クロマトグラフィー総論(2.00)の「クロマトグラフィー条件の調整」を参考にし、変更の際に適切に分析性能の検証を行う。

③試験室を変更する、あるいは日本薬局方に規定する試験法を新たに適用する場合は、分析装置、試験者、試薬などの変化に伴い分析性能特性が影響を受ける可能性があるため、リスクアセスメントを行い、適切な適格性評価を行う(3., 4.を参照)。一方、同じ試験室において分析装置やカラムの更新、試験者の交替などを行う場合には、変更した分析システムにより、少なくともシステム適合性の試験を行って、変更前後で同等の結果が得られることを確認する。

④新しい分析法や技術へ変更する場合には、新しい手法が目標プロファイルに合致するか示すために、新しい分析法の開発時に適格性評価を行う必要がある(2., 3., 4.を参照)。

⑤目標プロファイルに影響するような変更(例えば、規格値の変更、元の目標プロファイルで考慮していなかった不純物などの新たな分析物量を測定するための手法への変更)の必要が出てきた場合は、目標プロファイルを更新し、分析法が新しい目標プロファイルの要求を満たすかどうか評価するために、現在の分析法と適格性評価の見直しが必要になるであろう(1., 2., 3., 4.を参照)。

分析法の変更が目的に適用試験結果を与えるかどうかを確認するための作業の程度は、①変更に伴うリスク、②当該分析法について得られている知識、③管理戦略、に依存する。どのような変更をしたとしても、程度の差はあれリスクアセスメントを行い、これにより変更された分析法が試験法の目的に適用(つまり、目標プロファイルで規定された範囲の)結果を与えることを確認する。

6. 参考資料

- 1) G.P. Martin, et al., Pharmacopeial Forum 39 (5), (2013).
- 2) Proposed New USP General Chapter: The Analytical Procedure life cycle<1220>, Pharmacopeial Forum 43 (1), (2017).
- 3) K.L. Barnett, et al., Pharmacopeial Forum 42 (5), (2016).
- 4) E. Kovacs, et al., Pharmacopeial Forum 42 (5), (2016).
- 5) ICH: Guideline for Q3A (R2), Impurities in New Drug Substances.