

THE CHEMICAL TIMES

2020 No.1 (通巻255号)
ISSN 0285-2446

02 新年を迎えて 代表取締役社長 野澤 学

特 集

医薬品の品質管理

03 医薬品の品質に対する取り組み

中外製薬(株) 製薬品質部 課長 今若 太一

07 医薬品の元素不純物ガイドライン(ICH Q3D)と
ICP-MS:分析担当者の立場から見た現状

株式会社東レリサーチセンター 無機分析化学研究部 主任研究員 一ノ瀬 尊之 他

14 医薬品業界におけるデータインテグリティ実務対応

合同会社エクスプロ・アソシエイツ 代表 望月 清

トピックス

20 試薬の品質維持と管理法

関東化学株式会社 CSR部 井上 達也



KANTO CHEMICAL CO., INC.



新年を迎えて

代表取締役社長 野澤 学

あけましておめでとうございます。

「THE CHEMICAL TIMES」をご愛読の皆様におかれましては、つつがなく良い新年を迎えられたこととお慶び申し上げます。

昨年は、明治以降の憲政史上初めて譲位による皇位継承が行われ、皇太子徳仁親王が第126代天皇に即位されました。「令和」に新元号が改元され、祝賀ムードのなかで新しい時代への期待を感じた人も多かったのではないかと思います。また、初のアジア開催となったラグビーワールドカップでは、開催国の日本代表チームがベスト8にまで進出し、「ONE TEAM」を掲げチームの強い結束で強豪国と互角以上に渡り合う姿に感動したのではないのでしょうか。

日本経済は、長期化が懸念される米中貿易摩擦の影響や消費税の引き上げなどの景気減速局面を迎えております。一方では個人消費や設備投資などにおいて内需の底堅さが維持されており、加えて今年は東京オリンピック・パラリンピック開催で、関連需要の盛り上がりが見込まれると期待される所です。ただ、人手不足の深刻化は、景気に対する重石となり下押し圧力となっておりますが、企業は生産性を高

めるため今後ますます合理化やAIやIoTの推進が図られ、今後も産官学一体となって我が国産業界の進化を世界に示してゆきたいところであります。

ところで、化学業界にある我々にとって嬉しいニュースもありました。旭化成名誉フェローで名城大学教授の吉野彰氏がノーベル化学賞を受賞しました。日本人として同賞を受賞するのは10人目であり、産業界からは2002年に受賞した田中耕一さん以来2人目であります。吉野氏の栄えある受賞を祝し謹んでお喜び申し上げますとともに、今後のご活躍を心より祈念いたします。受賞理由は「リチウムイオン二次電池の開発」ですが、企業での研究成果が高く評価されたことは、同じ産業界にいる立場として大変感慨深いものがあります。平成の時代における大きな変革の一つとして、ノートパソコン、携帯電話／スマートフォン等のモバイル通信機器の発展・普及が挙げられますが、その中でリチウムイオン二次電池の果たした役割は大変大きなものでした。我々のライフスタイルを変えた発明と言っても過言ではありません。更には、今後の環境問題解決の一つとして挙げられている電気自動車（EV）やPHVにおいても本発明はますます重要な役割を果たすものと期待されています。

当社は昨年11月で創立75周年を迎えました。これはひとえにお客様、お取引先の皆さま、読者の皆さまによるご厚情の賜物と厚く感謝申し上げます。当社は、試薬、ライフサイエンス、化成品、電子材料と多岐に亘る事業構成により、基礎研究から先端産業まで幅広く皆様のお役に立てるよう今後も努力してまいります。また、本誌は1950年の創刊以来、今号で255号となり、今後も引き続き科学の最新的话题を提供するべくますます充実した内容にするよう引き続き取り組んでまいりますので、皆様のご指導、ご鞭撻を何卒よろしくお願い申し上げます。

この一年が皆様にとって光輝に満ちた幸多い年でありますように祈念しております。

医薬品の品質に対する取り組み

Initiatives for pharmaceutical quality

今若 太一 Taichi Imawaka (LEADER)

中外製薬(株) 製薬品質部 課長
PT QUALITY DEPT., CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

キーワード ... 品質、GMP、日本薬局方、原材料管理

01

はじめに

医薬品は、『諸刃の剣』とよくいわれる。本来、病気の診断、治療または予防の目的で使われるものであるが、適正な使い方をしなければ全く期待した効果が得られず、逆に副作用による健康障害を引き起こす原因となる。

その医薬品は『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年8月10日法律第145号)』(以下、医薬品医療機器等法と記載)¹⁾の第1章総則第1条において『「医薬品等の品質」、「有効性及び安全性の確保」、これらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止その他の必要な施策を策定し、及び実施しなければならない』ことが謳われている。

医薬品において、『品質』『有効性』『安全性』の確保は世界共通の要求事項である。

この要求事項に則り、筆者はこれまで医薬品用原材料分野において品質管理部門の業務に従事し、現在は品質保証部門において原材料の品質保証業務にあたっている。

本稿では、医薬品の品質に対する世界的な取り組みの歴史を取り上げた後、筆者の所属する中外製薬株式会社(以下、中外製薬)の「医薬品用原材料に対する品質への取り組み」を一例として紹介する。

02

薬害と医薬品に対する品質確保・改善に向けた取り組みの歴史

時代変遷と共に医薬品産業における品質への課題は日々変化している。そもそも医薬品は『諸刃の剣』であることから、有効性・安全性とともに常に副作用のリスクが伴う。そのリスクが問題になったきっかけのひとつにサリドマイド事件がある。

サリドマイド²⁾は旧西ドイツのグリュネンタール社が開発した催眠・鎮静薬であり、1957年から日本を含む世界の国々で発売され、発売当初は副作用が少なく安全な薬といわれた。しかし発売後、妊婦が服用すると胎児の手足に奇形を生じることが明らかになり、世界的な薬害事件となった³⁾。

サリドマイドは等量のR-(+)体とS-(-)体が混ざったラセミ体(光学異性体)として合成されるグルタミン酸誘導体である。この内、R-(+)体は鎮静作用をもたらす一方で、S-(-)体は抗炎症・血管新生抑制作用が強く、催奇形性を示す。この薬害はサリドマイドに含有するS-(-)体の催奇形性が原因として解明されている²⁾。

この事件は医薬品に潜む危険性が顕在化した事件となり、世界中で医薬品の安全性や有効性を確保することの重要性があらためて見直された。米国FDA(Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局)は薬事関連法規の大幅な改正を行い、その中の一つとして1963年に高品質な医薬品を製造するために必要な設備構造、生産管理、品質管理等に関する基準を法制化した。これが世界初のGMP(Good Manufacturing Practice: 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)である^{*1,3),4)}。さらに、1969年にはWHOがGMPを制定し、加盟国に対して医薬品貿易においてGMPに基づく証明制度を採用・実施するように勧告したことに伴い、日本では1972年に当時の厚生省で検討が開始され、1974年GMP通知(局長通知)、1980年9月「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(医薬品GMP省令)として施行され、その後数回の省令改正を経て、医薬品医療機器等法に基づき厚生労働大臣が定めた省令として現在に至っている。

もう一つ、医薬品の品質向上にむけた変遷の中での大きな転機には、バリデーション(Validation)²⁾という概念の導入がある。1970年代に米国において、輸液の滅菌が不完全だったことが原因で死亡事故が発生した。このことが契機となり、当時の米国FDAは製造所での製造工程の査察に力点を置くことに加え、

1976年にcGMP改正時にバリデーションの概念を確立した。バリデーションの目的は、目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造できるようにすることであり、堅牢ではない製造や試験による不良医薬品の発生・見逃しの抑制につながるものである。日本でも平成7年(1995年)に各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知薬発第一五八号⁵⁾において「バリデーション」が導入され、その後、平成25年(2013年)のGMP省令改定時(薬食監麻発0830第1号)⁶⁾にバリデーション基準についても改定され現在に至っている。

すなわち、医薬品産業では、問題が起こった後に対応するという事後対策的なアプローチでは人命に直結する取り返しのつかない事態を招きうることから、製造環境の効果的なマネジメントと管理及び仕組みによって問題の発生を抑制するといった事前対策的なアプローチによるコンプライアンスの達成が求められており、そのことが見えないリスク(試験では検出できない汚染等)からの回避にもつながるのである⁷⁾。それにより医薬品使用ユーザーである患者さんや医療関係者に対して安心・安全で高品質な医薬品を安定的に供給することができる。

*1 Good Laboratory Practice (GLP)
試験データの質の信頼性確保のための基準。サリドマイド事件等が発端となり、米国FDAがGMPの制定と共に取り組みを始め、1979年に法制化された⁸⁾。

*2 バリデーション
製造所の構造設備並びに、手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすること。

03 医療に必要な医薬品全般の品質を適正に確保する日本薬局方の役割

日本薬局方は、医薬品医療機器等法 第41条により、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定め、学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な医薬品の規格基準書であり⁹⁾、日本薬局方各条に収載されている医薬品の有効成分(原薬)、生薬、製剤、製造用原料は医薬品として定義されている。

製薬企業の品質部門は日本薬局方等の公定書又は厚生労働大臣から承認を受けた規格・試験法に基づき、試験を通じて品質を確認し、試験に合格したものが医薬品の製造に使用若しくは試験合格医薬品として出荷され市場に供給される。

日本薬局方の歴史は古く100年有余の歴史がある。その初版は外国人教師のエーキマン、ゲールツ、ランガルト等の協力を得て編纂され、明治19年6月に公布された。当時では国定薬局方としては世界で21番目の薬局方であり、東洋では最初の薬局方となった。その後、第二改正からは日本人のみによる改正作業が行われるようになり¹⁰⁾、今日に至るまで医薬品の開発、試験技術の向上に伴って改訂が重ねられ、最近では第十七改正日本薬局方第二追補が医薬品医療機器等法 第41条第1項の規定に基づき、令和元年6月28日に厚生労働省告示 第49号により告示され施行された¹¹⁾。

日本薬局方は医薬品医療機器等法において、「厚生労働大臣は、少なくとも10年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない」ことが、医薬品医療機器等法上に明記されており、近年は5年ごとの改正のほか、その内に改正告示から1年6か月ごとに二度の改正薬局方追補の告示が行われている。

日本薬局方の基本的な役割は医療に必要な医薬品全般の品質を適正に確保することである。

最近の日本薬局方は、我が国における保健医療上重要な医薬品の一覧となるとともに、国際社会の中においては、国レベルを越えた医薬品の品質確保にむけ、先進性及び国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし、貢献することも求められている¹²⁾。

第十八改正日本薬局方作成基本方針では5つの柱が提示されている¹²⁾。

<第十八改正日本薬局方作成の5つの柱>

- (1) 保健医療上重要な医薬品の全体的収載
- (2) 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- (3) 医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進
- (4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- (5) 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及

今後、2021年4月に告示が予定されている第十八改正日本薬局方はこれら5つの柱に基づいて告示・施行される¹³⁾(図1)。

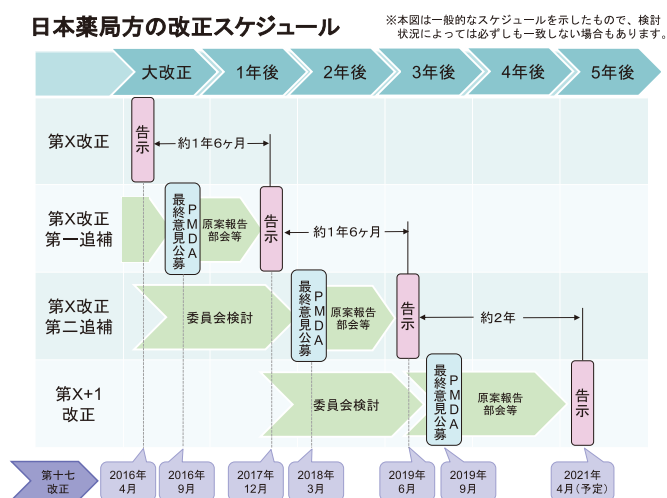


図1 日本薬局方の改正スケジュール
(出典独立行政法人医薬品医療機器総合機構HPより)

04

事例紹介_中外製薬における
医薬品用原材料の品質に対する取り組み

筆者の所属する中外製薬の品質保証部門ではグローバルに通用する品質保証機能の実現を目指し、改革に取り組んでいる。本項では筆者が現在担当している原材料の品質に対する取り組みを一例として紹介する。

Subject Matter Expert for raw materialsの役割

中外製薬の品質保証部門では2018年7月に原材料に特化した専門集団Subject Matter Expert for raw materials (原材料に対する内容領域専門家集団; 以下、SME-Mと記載)立ち上げ、筆者はその一員として日々の原材料における品質関連業務に対し、PDCAサイクルを回しながら以下のSME-M活動に従事している。

- ✓ 原材料とサプライヤー管理
- ✓ 原材料相談窓口
- ✓ 品質契約締結・更新と製品仕様書の維持管理
- ✓ サプライヤーからの変更連絡対応
- ✓ 新規原材料選定時の品質評価
- ✓ 原材料に関係する異常逸脱モニタリング
- ✓ サプライヤーに対する監査
- ✓ Review Board (図2)の運営
- ✓ 原材料及びサプライヤーに対するデータベース(MDM)を用いた品質情報の維持管理

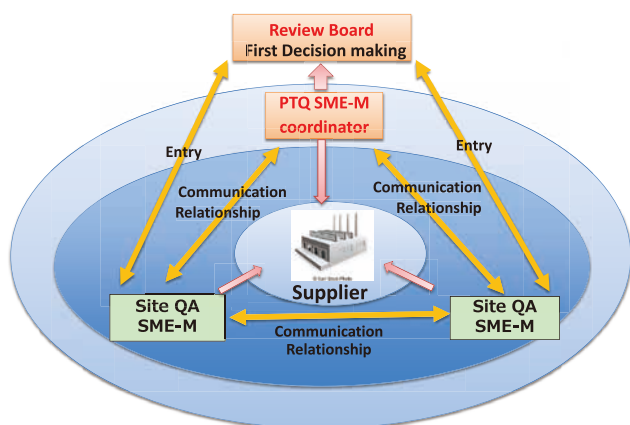


図2 Review Board^{*3} &
Relationship between PTQ SME-M and Site SME-M^{*4}

*3 Review Board for raw materials (以下、Review Boardと記載)
SME-Mが中心となって運営する原材料に特化した審議体。原材料審議事項に対する一次意思決定の判断機能を有する。Review Board での審議の結果、医薬品の影響が重大と考えられる案件等は、上位会議体への上申・報告が行われる。

*4 PTQ SME-M and Site SME-M
PT Quality SME-M (PTQ SME-M) and Plant Site SME-M (Site SME-M)
SME-MはPTQ SME-MとSite SME-Mから構成される専門集団

SME-Mは原材料に対する品質保証業務のほか、包括的な原材料管理のアドバイザー及びリーダーとしての役割を担い、現場の実務メンバー(研究開発、調達、生産管理、品質管理、製造

など)とコミュニケーションを図りながら、Review Boardを活用し原材料関連で発生する問題の早期解決の一役を担っている。Review Boardは現場(研究開発、調達、生産管理、品質管理、製造など)で発生する原材料案件を審議するためのコミュニケーションツールの一つであり、原材料に関する審議事項については、第一にReview Board で審議され、審議事項の大部分はReview Board の中で意思決定が行われる。

またSME-Mは各国規制や市場、環境変化を先見的、積極的に取り入れ、原材料管理戦略を立案し、スピーディに実行(情報発信、品質システム & 標準作業手順書への落とし込み・実行など)していくことを通じてPDCAサイクルを回し、原材料の品質を確保し向上させていくことが役割である。

医薬品を製造するために用いられる原材料は幅広く、中外製薬では国内外にある300近くものサプライヤーや取引業者が関係し、取り扱い品目は2000品目以上に達する。

これらの原材料及びそれらを供給するサプライヤーの管理はSME-Mが担う重要な役割の一つである。原材料とサプライヤーの管理は医薬品の恒常的な品質保証や安定供給を確保するうえでの重要事項である。中外製薬では原材料及びそれらを供給するサプライヤーの管理を行う上で取引基本契約とは別に品質契約書(Quality agreement)の締結と各原材料に対する製品仕様書をSME-Mが担当し品質保証面の原材料管理を行っている。

さらに、原材料を供給するサプライヤー管理・評価手法として、直接的に医薬品製造に使用される原材料と間接的に医薬品製造に使用される原材料でスコア分けを行い、原材料供給を行うサプライヤーの各製造所に対するリスク評価(例: 逸脱発生状況、原材料の基原など)を行い、リスク評価結果に応じたサプライヤー管理を実施することで監査対応を含め効率的かつ効果的なサプライヤー管理を実践している。

また、SME-Mではこれら原材料及びサプライヤーに対する品質関連情報を管理するシステムとして、データベース(Master Data Management for raw materials: MDM)を運用・管理し、これら原材料・サプライヤーに関する品質情報を一元的に関係部署に提供している。このデータベースを通じた情報はSME-Mと現場の実務メンバー間で情報交換の場(コミュニケーションツール)でもあり、SME-Mは情報の更新・管理を役割として担っている。

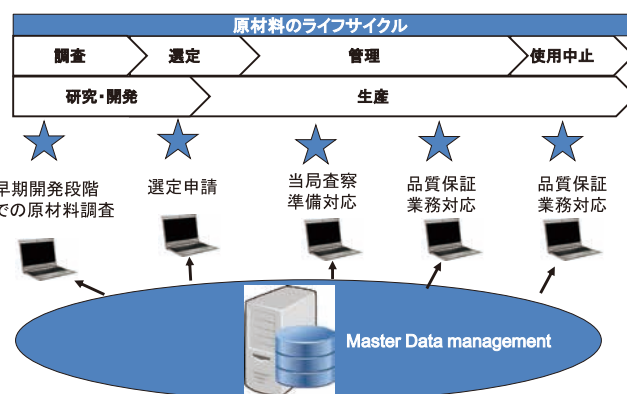


図3 Relation of the raw materials for pharmaceutical and the life cycle

最近では管理する情報が増加の一途にある中で、さらにMDMの基本コンセプトを進化させ、医薬品開発初期から始まる原材料選定からライフサイクル終結までの情報提供(図3)を目指し、整備している。

05 おわりに

我々医薬品に携わる者にとって、常に規制要求事項を満たしながら、適正な高品質の医薬品を必要としている医薬品ユーザーである患者さんのもとに確実にお届けし、安心して使用頂くことは世界共通事項である。

GMPの3つの基本要件は、「人為的な誤りを最小限にすること」、「汚染及び品質低下を防止すること」、「高い品質を保証するシステムを設計すること」である。医薬品が患者さんにとって意味のあるものである為には、製薬企業は常に安全で有効な医薬品が恒常的に製造されていることを保証していかなければならない。製薬企業は医薬品の品質を保証するために、医薬品そのものを試験して品質を確認することのみならず、医薬品の品質に影響を及ぼすことが考えられる製造設備、製造環境、原材料、品質システム、コンピューターシステム、製造方法、試験方法、作業者の教育訓練などの医薬品製造を取り巻くあらゆるハード面、ソフト面についても、GMP要件を解釈し具体的な手順に落とし込み遵守しなければならない。しかしながら、GMP要件の解釈は技術の進化やリスクの変化、社会情勢に伴って変わり得るものであることから、世界的なトレンドを踏まえつつ、現状に満足することなく継続的改善を続けていくことが必要である。一方、GMP要件の遵守状況は、製薬企業の監督官庁である規制当局による定期的な立ち入り検査(査察)を通じて評価され、不十分である場合は改善指示や指導を受けることになる。

本稿文頭で前述のように『諸刃の剣』といわれる医薬品は、医薬品医療機器等法により『「医薬品等の品質」、「有効性及び安全性の確保」、これらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止その他の必要な施策を策定し、及び実施しなければならない』ことが要求されており、製薬企業は『品質』・『有効性』・『安全性』の確保を行って来た。

また、医薬品の歴史的経過を見ても『品質』・『有効性』・『安全性』を確保するために、製薬企業はこれまで発生してきた薬害・副作用のリスクに対して、医薬品のライフサイクルを通して様々な『品質』に対するシステムを整備・運用をすることにより同じ過ちを繰り返し起こさないように努めているが、リスク自体を完全に消すことが保証されたわけではない。

筆者は医薬品に求められる『品質』・『有効性』・『安全性』の確保に対して、現在も原材料の品質保証業務を通じて医薬品の『品質』の確保に関与し、現在もその任に当たっている。

弊社でのSME-MIによる活動は、原材料管理における『品質』の確保の一例であるが、常に『品質』の確保・向上に向けた品質業務のソフト面とハード面の両輪に対し、改善活動を通じてスピーディにPDCAサイクルを回し、常に新たな『品質』の確保・向上に

向けたBest practiceを見出すことが重要であろう。GMPに基づく『医薬品の品質管理』を通じ、医薬品の『品質』の確保は製薬企業の使命であり、『品質』の確保・向上への追求に終わりはないと筆者は考える。

参考文献

- 1) 厚生労働省, 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律, (昭和三十五年法律第百四十五号) (昭和三十六年政令第十一号)
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1 (参照 2019-10-21).
- 2) サリドマイド, 『日本医事新報』第 4204 号 (2004 年 11 月 20 日発行) 掲載,
<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/clipharm/about/pdf/essay041120.pdf> (参照 2019-10-21).
- 3) 戦後の薬害事件の概要と教訓, 土井脩
https://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo_slides/yakugai_shiryo_sengo.pdf (参照 2019-10-21).
- 4) 田原繁広, これからはじめる GMP 入門【第 2 回】GMP とは何かーSISPQ を意識するー,
https://www.gmp-platform.com/topics_detail1/id=133 (参照 2019-10-21).
- 5) バリデーション基準について, 平成七年三月一日薬発第一五八号, 各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知,
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7247&dataType=1&ageNo=1 (参照 2019-10-21).
- 6) 厚生労働省, 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品, 医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について(バリデーション基準), 薬食監麻発第 0330001 号平成 17 年 3 月 30 日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知(改正バリデーション基準),
<https://www.pmda.go.jp/files/000158152.pdf> (参照 2019-10-21).
- 7) G. Wingate, 品質管理から品質保証への動き, Pharmaceutical Engineering, 2014, vol 34, No2, 1-5.
https://www.ispe.gr.jp/ISPE/02_katsudou/pdf/201410_ja.pdf (参照 2019-10-21).
- 8) 森曜子, 食品衛生検査における登録検査機関一試験結果の信頼性確保ー,
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kentouka/dl/annai3c.pdf> (参照 2019-10-21).
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 日本薬局方 HP
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html> (参照 2019-10-21).
- 10) 医薬品医療機器総合機構, 日本薬局方の歴史,
<http://www.pmda.go.jp/file/000219256.pdf> (参照 2019-10-21).
- 11) 厚生労働省, 第十七改正日本薬局方第二追補,
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000522545.pdf> (参照 2019-10-21).
- 12) 厚生労働省, 第十八改正日本薬局方作成基本方針,
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-lyakushokuhinkyoku/jp18kihonsousin.pdf> (参照 2019-10-21).
- 13) 医薬品医療機器総合機構, 日本薬局方の改正スケジュール(独立行政法人医薬品医療機器総合機構 HP),
<http://www.pmda.go.jp/file/000230637.pdf> (参照 2019-10-21).

医薬品の元素不純物ガイドライン(ICH Q3D)と ICP-MS: 分析担当者の立場から見た現状

Guideline for elemental impurities (ICH Q3D) and ICP-MS: current status from an analytical chemist's perspective

一ノ瀬 尊之 Takayuki Ichinose (Research Associate)

株式会社東レリサーチセンター 無機分析化学研究部 主任研究員
Inorganic Analysis Laboratories, Toray Research Center, Inc.

大塚 達哉 Tatsuya Otsuka (Senior Research Chemist)

株式会社東レリサーチセンター 無機分析化学研究部 研究員
Inorganic Analysis Laboratories, Toray Research Center, Inc.

キーワード ■■ 元素不純物、ICP-MS、バリデーション

01

はじめに

現在、周期表には110を超える元素が存在している。これら元素のなかで半分以上を占めているのが金属元素であるが、金属元素と生体の関わりについては、必須性と有害性が共に指摘されている。生体に役立っている元素は必須元素と言われ、カルシウム、リンなど、体の構成となる元素、ナトリウム、カリウムなどの電解質元素、鉄、亜鉛、銅、セレンなど、主として体の機能に関わる微量元素が知られている。とくに微量元素と生体の関わりに関する研究は、分析化学の進歩と共に、21世紀初頭に提唱されたメタロミクスとして、ゲノミクス、プロテオミクス等のいわゆるオミクス研究の一端を担うまで発展した。一方、金属元素の有害性については、過去に産業活動を優先した結果、大きな健康被害をもたらした公害病や、食品混入事件の原因だったことからわかるとおり、元素によっては重篤な疾病を引き起こすことが知られている。とくに、ビッグ4と呼ばれているカドミウム、鉛、ヒ素、水銀の4元素は人体への影響が大きい元素である。

医薬品の安全性を確保する目的としても、これら有害金属元素を管理することは重要であるため、古くから各極の薬局方で規定された重金属試験法により評価してきた。この重金属試験法は、硫化物により呈色させた金属性混在物を鉛の量として表す限度試験であり、規定量の鉛を含む比較液との色の濃さによって、目視で判定が行われる。近年になり、この試験法は、各々の元素に特異的な方法でないこと、定量性に欠けること、また、その規格値は必ずしも毒性に基づいたものでないことなど、種々の課題が指摘されるようになった。これは、毒性学の観点から、微量の曝露でも重篤な副作用の原因となることが明らかとなってきたこと、分析機器の発展により、高感度かつ多元素同時分析が

可能となってきたことが大きく寄与している。なお、溶液分光分析法としての無機元素分析は、原子吸光分析法(AAS: Atomic Absorption Spectrometry)の誕生から、多元素同時分析が可能となるICP(Inductively Coupled Plasma: 誘導結合プラズマ)の出現、さらに、高感度な質量分析計との組み合わせにより、爆発的な発展を続けている。

本稿では、このような背景を踏まえ、医薬品規制調和国際会議(ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)において制定された医薬品の「元素不純物ガイドライン: Q3D」(Guideline for Elemental Impurities: Q3D)について、その内容と最新動向を概説する。また、医薬品の品質管理手法としては比較的新しいICP-MSについて、元素不純物ガイドラインが施行されたここ数年間の動向を、一分析担当者の視点から紹介したい。

02

重金属試験法からQ3Dガイドライン作成へ

上述した重金属試験法は100年以上前に開発された方法であり、1905年に米国薬局方(USP: United States Pharmacopeia)の一般試験法 <231> Heavy Metalsとして採用された。日本薬局方(JP: Japanese Pharmacopoeia)では、戦後USPを取り込んで大改訂を行った第六改正日本薬局方(1951年3月1日)に、本試験法の記載が見られる。

現在の日本薬局方における1.07 重金属試験法は、酸性で硫化ナトリウム試液によって呈色する金属性混在物を鉛の量として表す限度試験であり、解説書によると、対象元素は「pH3.0~3.5で黄色~褐黒色の不溶性硫化物を生成するPb, Bi, Cu, Cd,

Sb, Sn, Hgなどの有害性重金属]となっている。前処理法には第1法から第4法までが記載されているが、第1法を除き、試料を強熱し、灰化を行うものである。目視による判定が規定されているが、解説書にも記載があるとおり、現在は紫外可視吸光度測定法により、波長400nmで測定することが多い。重金属の限度値は、医薬品各条に記載されているが、鉛としての総量で5、10または20ppmとなっている。なお、欧州や米国の重金属試験法では、試薬としてチオアセトアミドを用いる点や、強熱温度に違いは見られるものの、同様の目視による限度試験が規定されている。前述したとおり、この重金属試験法では、Hg, Asなどの揮発性元素や、合成過程で触媒として用いられるRu, Pd, Ptなどの元素を評価できていないことが指摘されるようになり¹⁾、その限度値も、個々の元素の毒性から設定されたものではなかった。

このような状況の中、2008年にEMA(European Medicines Agency)から、"Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts"が発出され、また、2009年にはUSPから<232> Elemental Impurities-Limitsおよび<233> Elemental Impurities-Proceduresがドラフトとして提案された^{2,3)}。このことを受け、2009年11月にICHの新たなトピックスとしてQ3D(元素不純物)が決定された。なお、EMAの提案は、後の2012年に、欧州薬局方(EP: The European Pharmacopoeia)の2.4.20. Determination of Metal Catalyst or Metal Reagent Residuesおよび5.20. Metal Catalyst or Metal Reagent Residuesに掲載された。これは、その表題のとおり主に触媒として用いる金属元素(Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Cu, Mn, Fe, Zn)を対象としたものであった。一方、USPの対象元素はCd, Pb, As, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Cr, Mo, Ni, V, Cuの15元素であり、金属触媒に加え、ビッグ4や天然物由来の元素が含まれていた。これらの規定では、現Q3Dガイドラインと同様、各元素の許容一日曝露量(PDE: Permitted Daily Exposure)が、経口、注射、吸入の各投与経路について定められていたが、各極でPDE値が異なっており、対応に差が見られていた。

Q3Dガイドラインは、2013年にはステップ3となり、日本では2013年10月4日～11月29日の期間でパブリックコメント募集が行われた。その後、2014年12月16日にステップ4として公表され、2015年9月30日に「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」⁴⁾として発出された。

なお、上述のEPとUSPの規定は、Q3Dガイドラインに先んじて制定されたものの、その適用は延期され、各極におけるQ3Dガイドライン適用後、Q3Dと内容を合わせる形で改正されている。重金属試験法について言及すると、EPの2.4.8. Heavy Metalsは、動物にしか使用しない原薬に適用するための試験法として、引き続き残されてはいるものの、医薬品の各条からは、その記載が削除された。USPでは、2018年1月1日をもって一般試験法<231> Heavy Metals そのものが削除され、100年以上にわたったその役割を終えた。日本薬局方における1.07 重金属試験法は、医薬品だけでなく、多方面で使用されていることから、削除される方向にはない。

03 Q3Dガイドラインの概要

次に、Q3Dガイドラインを簡単に解説する。Q3Dガイドラインでは、Cd, Pb, As, Hgのビッグ4と呼ばれる元素や、Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Ptの白金族元素を含めた24元素が対象となっている。これらの元素は、それぞれの毒性により分類されており(表1)、各元素の許容限度値がPDEとして表され、学術データを元に設定されている。PDEとは、その元素を一生摂取し続けても有害現象が現れないと見積もられた一日あたりの許容摂取量である。また、スペシエーション(化学形態間の分布)についても言及されている。Q3Dガイドラインの安全性評価は、製剤中に残留する可能性が高い形態を考慮したものである。よって、AsおよびHgはそれぞれ無機ヒ素および無機水銀を想定したものであり、Crについては毒性の高いCr(VI)ではなく、Cr(III)の毒性情報に基づいたものであることに注意されたい。有機水銀と無機水銀、有機ヒ素と無機ヒ素では、それぞれ毒性が異なることが知られている。

表1 Q3Dガイドラインの元素の分類

クラスI	Cd, Pb, As, Hg (Big4と呼ばれる)	毒性が強く、意図的使用はあまり無く、鉱物性添加剤などに由来することが考えられ、リスクアセスメント評価が重要だが、必ず試験することを求めている → 全ての投与経路でアセスメントが必要
クラス2A	Co, V, Ni	医薬品中に存在する可能性が高く、すべての投与経路で評価が重要なもの → 天然物からの混入の可能性がありアセスメントが必要
クラス2B	Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	天然に存在する可能性が低く、意図的に添加された場合にのみ評価が必要なもの → 製造工程で使用された場合アセスメントが必要
クラス3	Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr	比較的毒性が低く、PDEが500μg/day以上で、経口製剤では評価を必要とされないが、注射剤、吸入剤では評価が必要なもの → 経口投与以外でアセスメントが必要
その他の検討元素	Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn	ガイドライン作成時に評価を実施し、毒性が低いPDE値を設定しなかった元素で、他のガイドラインや各局の規制、最終製品の品質を考慮するもの

表2に、Q3Dガイドラインの元素不純物のクラス分類、PDE値、オプション1の許容濃度限度値を示す。オプション1とは、PDE値から製剤またはその構成成分中の濃度への換算方法のひとつであり、一日摂取量が10gを超えない製剤における、製剤構成成分に共通の許容目標元素濃度を算出するものである。その他、オプション2aおよび2bは一日摂取量が規定されている製剤に対するもの、オプション3は最終製品を対象としたものとして規定されているが、詳しくはガイドラインを参照いただきたい。表中、太赤字で示した元素は、経口、注射、吸入の各投与経路におけるリスクアセスメントにおいて、意図的に添加されない場合に考慮すべき元素を示している。なお、表中Cdの吸入剤PDEは、改正Q3D(R1)の値を記載した。この改正は、根拠論文に誤りが見つかったため、PDE値が2μg/dayから3μg/dayに変更されたものである(2019年10月ステップ4)。

Q3Dガイドラインでは、対象となる元素不純物についてのリスクアセスメントを求めているが、必ずしも元素不純物の測定

表2 元素不純物のクラス分類、PDE値及び許容濃度限度値（オプション1）

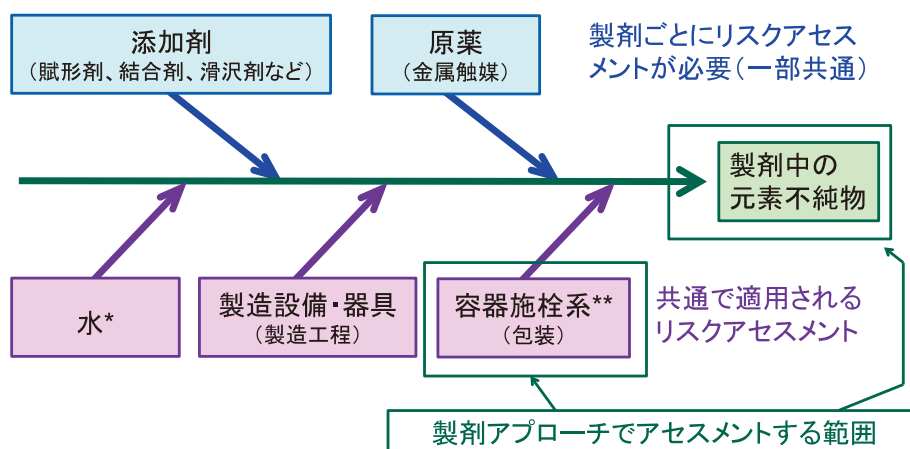
元素	クラス	PDE値(μg/day)			許容濃度限度値(μg/g)		
		経口製剤	注射剤	吸入剤	経口製剤	注射剤	吸入剤
Cd	I	5	2	3	0.5	0.2	0.3
Pb	I	5	5	5	0.5	0.5	0.5
As	I	15	15	2	1.5	1.5	0.2
Hg	I	30	3	1	3	0.3	0.1
Co	2A	50	5	3	5	0.5	0.3
V	2A	100	10	1	10	1	0.1
Ni	2A	200	20	5	20	2	0.5
Tl	2B	8	8	8	0.8	0.8	0.8
Au	2B	100	100	1	10	10	0.1
Pd	2B	100	10	1	10	1	0.1
Ir	2B	100	10	1	10	1	0.1
Os	2B	100	10	1	10	1	0.1
Rh	2B	100	10	1	10	1	0.1
Ru	2B	100	10	1	10	1	0.1
Se	2B	150	80	130	15	8	13
Ag	2B	150	10	7	15	1	0.7
Pt	2B	100	10	1	10	1	0.1
Li	3	550	250	25	55	25	2.5
Sb	3	1,200	90	20	120	9	2
Ba	3	1,400	700	300	140	70	30
Mo	3	3,000	1,500	10	300	150	1
Cu	3	3,000	300	30	300	30	3
Sn	3	6,000	600	60	600	60	6
Cr	3	11,000	1,100	3	1,100	110	0.3

(定量)を必要としているわけではない。データベースや公表文献などの入手可能な情報を元に、含有されていると考えられる元素不純物量をまとめ、予想される元素不純物量を推定し、アセスメントした結果を文書化すればよいとされている。しかしながら、元素不純物が混入する起源は、原薬、添加剤などの構成成分だけでなく、容器施栓系、製造設備・器具など多岐にわたる。図1には、Q3Dガイドラインに示されている元素不純物の潜在的な起源の図を一部改編して示している。図中上段に示した添加剤

および原薬は、製剤ごとにリスクアセスメントが必要であるが、下段に示した水、製造設備・器具、容器施栓系は種々の製剤共通に適用できる要素であることを示している。これらの要素を個々に評価し、総合した結果をもってアセスメントする方法は「構成成分アプローチ」と言われ、評価しなければならない製剤が多い場合に有利である。また、製剤のライフサイクルマネジメントにおいて、その一部で変更が生じた場合でも、変更された要素のみを再評価することで対応できる。そのため、欧州のQ3D実行ガイドライン⁵⁾では、構成成分アプローチを推奨している。しかし、構成成分によっては元素不純物情報が得られないなど、これらの要素すべてをアセスメントすることは容易ではない。よって、最終製品の分析で評価する手段(製剤アプローチ)も有力な選択肢である。なお、固形製剤では、その包装資材から金属が溶出する可能性は非常に低いため、容器施栓系を評価する必要はないとされている。

また、Q3Dでは各極間共通の理解を促進させるため、ガイドライン公開後にトレーニングマテリアルが作成された。ガイドライン本文に含めることができない詳細な内容、例えば、経口、注射、吸入以外の投与経路、Q3Dに含まれない元素の許容レベルの算出、ケーススタディなどについて記載されている。

一般的な経口錠剤は、合成して得た原薬の粉末に、賦形剤、結合剤、崩壊剤などを加えて均一な混合物とし、打錠機によって圧縮成型した後、コーティング、包装を経て製造される。構成成分アプローチでは、これらのすべてが評価対象となるが、元素不純物の混入起源として重要な要素は、原薬とある種の添加剤である。原薬の合成過程において、とくにその最終段階で金属触媒が用いられる場合は、それが残留している可能性が高いため、必ず評価しなければならない⁵⁾。また、その合成工程は、混合や打錠の工程と比較して厳しい条件を伴うことが多いため、設備からの混入が起こり得る可能性が一番高い。一方、添加剤では、タルク、酸化チタンなど、天然由来の鉱物性添加剤は、ビッグ4も含めた元素不純物を含む可能性が高く、また、採掘場所などの違いによって



*精製水、注射用水は公定書の水の品質要件に従えばよい

**経口固形製剤と包装資材との相互作用は基本的に無視できる
それ以外は評価が必要（E & L試験など）

図1 元素不純物の潜在的な起源

含有量のバラつきが大きいことが指摘されている⁶⁾。

PDE値は、ヒトが曝露される量、すなわち製剤が含有する不純物量に対して設定されていることから、元素不純物管理の責任は、製剤のMAH(Marketing Authorization Holders: 日本では製造販売業者)にあるとされている。よって、マスターファイル(MF)制度を利用しない限り、原薬メーカーに直接的責任はない。しかし、多くはMAHからの要請により、何らかの保証を行わなければならない。このことは、添加剤メーカーにとっても事情は同じである。

なお、Q3Dガイドラインでは、設定PDE値の30%を管理閾値と定義し、製剤中元素不純物の合計が一貫して設定PDE値の30%を超えないと予想される場合においては、さらなる管理は必要とされないと記載されている。よって、管理閾値を超えないことを申請時点で示し、以降は規格として設定しない、すなわち元素不純物の出荷試験は行わないという管理戦略を取るMAHが多いと思われる。

04 元素不純物の一般試験法

Q3Dガイドラインには、元素不純物の量を測定するためには、個々の元素不純物に対して特異性のある試験法を用いるべきであり、薬局方収載の試験法または適切な代替法を使用すべきであると記載されている。Q3Dガイドライン制定後しばらくの間、元素不純物に対する試験法として、USPには<233> Elemental

Impurities-Proceduresが、EPIには2.4.20. Determination of Elemental Impuritiesがそれぞれ収載されており、日本にはこれに相当する規定がない状況が続いていたが、2019年6月28日に施行された第十七改正日本薬局方第二追補に、一般試験法2.66「元素不純物試験法」および参考情報「製剤中の元素不純物の管理」が収載された。国際調和としては、日米欧三薬局方検討会議(PDG: Pharmacopoeial Discussion Group)において、「G-07 Elemental Impurities」とした試験法が作成中であるが、JP 2.66 元素不純物試験法は、USPやEPよりも遅れて発出されたことから、現行のPDG案に近いものであると思われる。

JP 2.66 元素不純物試験法の内容は、種々の試料調製法と、分析手順1としてICP発光分光分析法(ICP-OES: Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry)、分析手順2としてICP質量分析法(ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)が定められている。しかし、操作の詳細についての記載はなく、別途実施者が定める必要がある。JP 2.66には、定めた試験法に対するバリデーション要件が、限度試験と定量試験についてそれぞれ規定されている。試料中の目標限度値(Target limit)もしくは目標濃度(Target concentration)を、測定用に調製した試料溶液中の濃度に換算した値を「J」と定義し、一日用量が10g/dayの経口固形製剤について、鉛およびヒ素のケースが示されている。表3に、三薬局方の定量試験の概要を示した。JP 2.66は、USP <233>とEP 2.4.20.を包括したような内容となっている。

表3 元素不純物試験法（定量試験）における三薬局方間比較

項目	内容	JP 2.66	USP <233>	EP 2.4.20.
特異性	適合基準	他の分析対象元素など含有の可能性がある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的に評価できること。	他の目標元素やマトリックスの存在が想定される条件下において、明確に目標元素を測定し得る方法であること。真度と精度が適切であることで実証される(USP <1225>参照)。	共存し得る成分(キャリアガス、不純物、他の元素、マトリックスなど)の存在下で、測定対象元素を明確に評価できること。真度の評価基準を満たすことで実証される。
直線性(範囲)	標準溶液	ブランク、0.5J～1.5J/内で3濃度	ブランク、0.5J、1.5J	記載なし
	適合基準	真度の要件を満たすことにより示す		
真度	濃度	0.5J～1.5J/内の3濃度	0.5J ～1.5J/(濃度数の記載なし)	0.5J ～1.5J/内の3濃度
	分析数	各濃度3回		
	適合基準	各濃度における添加回収率の平均値が70～150%		
併行精度	濃度	1濃度(1J)または3濃度	1濃度(1J)	1濃度(1J)または3濃度
	分析数	6回(1濃度)または9回(3濃度×3回)	6回	6回(1濃度)または9回(3濃度×3回)
	適合基準	相対標準偏差が20%以下		
室内再現精度	条件	併行精度の分析を、分析日、装置、分析者のいずれか1つ以上を変えて、少なくとも1度再実施する。	異なる日、異なる装置、異なる分析者またはそれらの組み合わせで、併行精度試験を再実施する。	異なる日、異なる装置、異なる分析者で併行精度試験を行う。3条件のうち1条件のみ実施すればよい。
	濃度	1濃度(1J)または3濃度	1濃度(1J)	1濃度(1J)または3濃度
	分析数	12回(6回×2)または18回(3濃度×3回×2)	12回(6回×2)	12回(6回×2)または18回(3濃度×3回×2)
	適合基準	相対標準偏差が25%以下		
定量限界	濃度	0.5J以下	記載なし	真度を満たす最低濃度(J未満)
	適合基準	真度の評価基準に適合すること		

05

ICP-MSによる元素不純物分析

5-1 分析法の概要

Q3Dガイドライン対象の元素不純物を、十分な感度で定量するにはICP-MSが有効である。一般に、ICP-MSに導入する試料は、溶液化する必要があるため、溶媒に可溶な場合以外、乾式灰化法、湿式灰化法、マイクロ波酸分解法などの前処理法が使用される。湿式灰化法、マイクロ波酸分解法は、試料に酸を添加し、加熱しながら有機物の分解と金属元素の溶解を行うが、元素によってはこの過程において不溶性の化合物を形成したり、揮発性の形態となり損失してしまうことがあるため注意が必要である。表2に記載された元素では、As, Hg, Os, Ru, Se, Crが条件によっては揮散する可能性がある。マイクロ波酸分解法は、JP 2.66に記載されている密閉容器内分解に相当し、その名の通り密閉した容器内で試料分解を行うため、外部からの汚染や揮発性元素の散逸を防ぐことができる。なお、Q3D対象元素では、AsおよびHgがガラス1元素として含まれていることから、マイクロ波酸分解法が有用である。以下に、マイクロ波酸分解法とICP-MSについて簡単に解説する。

5-2 マイクロ波酸分解法

マイクロ波酸分解法では、試料を分解容器に量り取り、適切な酸を添加した後、マイクロ波照射により直接加熱して分解する。有機物を分解する際、硝酸を用いることが第一選択であるが、硝酸のみで分解できない場合は、過酸化水素水や過塩素酸を補助的に加えることがある。ただし、これらの試薬は、多量の有機物に

作用させると爆発する危険があるため、使用には注意を要する。添加剤として、難溶性の酸化チタンや、タルク、カオリンなどのケイ酸化合物が含有されている場合、フッ化水素酸を同時に添加すると溶解可能となる。Pd, Ru, Ptなど白金族元素を十分に溶解させるためには塩酸を同時に添加するとよい。近年は、単一反応チャンバーを搭載し、多品種・多検体の同時処理が可能な装置も普及し始めている⁷⁾。

5-3 ICP-MSの多原子イオン干渉

ICP-MSでは、通常、プラス1価の単原子イオンを検出して分析するが、多原子で構成されるイオンの存在が問題となることがある。例えば、プラズマガスとして用いられるAr由来の $^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}^+$ や $^{40}\text{Ar}_2^+$ は、それぞれ $^{56}\text{Fe}^+$ や $^{80}\text{Se}^+$ と同重体となるため、これらの測定を妨害する。上記のような現象は多原子イオン干渉と呼ばれ、ICP-MS測定の際には十分に注意する必要がある。Q3Dガイドライン対象元素では、 $^{75}\text{As}^+$ に対する $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ 、 $^{51}\text{V}^+$ に対する $^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}^+$ 、 $^{111}\text{Cd}^+$ に対する $^{95}\text{Mo}^{16}\text{O}^+$ がよく知られている。

これら多原子イオンを除去するためには、コリジョン・リアクションセル(CRC: Collision Reaction Cell)法が有効である。CRC法は、イオンレンズ系内のセルに不活性ガスもしくは反応ガスを導入し、ガスとの衝突もしくは反応により、干渉する多原子イオンを除去する方法である。

ガス反応による多原子イオン除去の例として、図2に4vol%王水中の $^{75}\text{As}^+$ のICP-MSスペクトルを示す⁸⁾。反応ガスを使用しない標準モードでは、Asを含まない溶液においても $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ のピークが見られるが、反応ガスとしてアンモニアを用いたCRCモードでは $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ のピークは観測されず、ガスとの反応によ

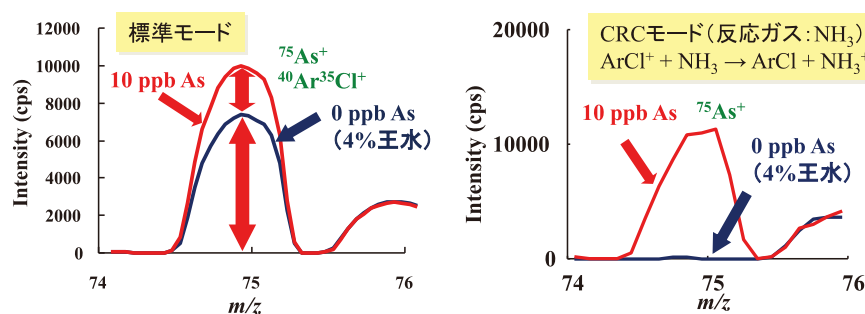


図2 4vol%王水中のAsのICP-MSスペクトル（標準モードとCRCモード）

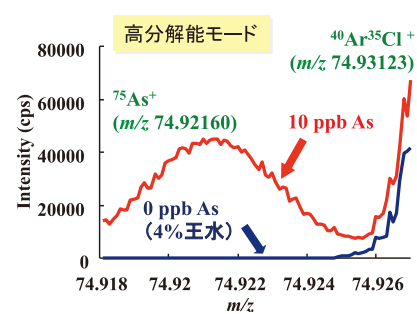


図3 4vol%王水中のAsのICP-SFMSスペクトル (R=10,000)

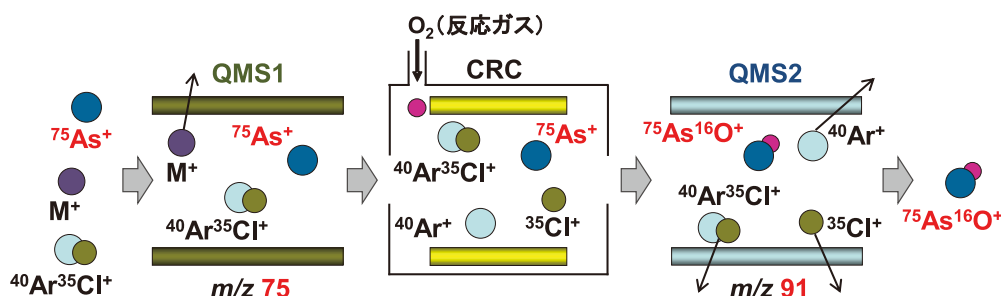


図4 ICP-MS/MSによるマスシフト法の原理

り多原子イオンが除去できることがわかる。また、高分解能な磁場型二重収束質量分析計(ICP-SFMS: ICP Sector Field Mass Spectrometer)で分離して測定することも可能である。上述の $^{75}\text{As}^+$ では、 $^{75}\text{As}^+(m/z\ 74.92160)$ と $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+(m/z\ 74.93123)$ は、質量分解能 $R=10,000$ で分離でき(図3)、Asの定量が可能となる。

さらに、Asについては、タンデム四重極質量分析計(ICP-MS/MS)によるマスシフト法も有効である。ICP-MS/MSによるマスシフト法の原理を図4に示す⁹⁾。前段の四重極質量分析計(QMS1)で、 $^{75}\text{As}^+$ 、 $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ 、 $^{40}\text{Ca}^{35}\text{Cl}^+$ など、 m/z (質量電荷比)75のイオンのみが選択され、CRCに導入される。CRCに導入されたイオンは、セル内で酸素ガスと衝突・反応する。Asについては、プロダクトイオンとして $^{75}\text{As}^{16}\text{O}^+$ が生成するが、その反応性は他の多原子イオンとは異なるため、後段の四重極質量分析計(QMS2)により、マスシフトした $m/z\ 91$ で選択的に検出することができる。ICP-MS/MSでは、QMS1が $m/z\ 75$ 以外のすべてのイオンを除去するため、イオン選択性が飛躍的に向上する。ICP-SFMSでは、質量分解能を上げることによる感度低下が避けられないが、ICP-MS/MSのマスシフト法では、より高感度に測定可能である⁹⁾。

06 ICP-MSによるバリデーション実施例

ここでは、経口製剤を例としたバリデーション実施例を示す¹⁰⁾。試料には市販の錠剤を用い、対象元素はクラス1、2AおよびPdを含めた8元素とした。前処理はマイクロ波酸分解法を用い、AsおよびVの測定には四重極型ICP-MSのCRC法を用いた。許容濃度限度値は、一日最大摂取量を10gとした製剤アプローチを適用した。各元素の許容濃度限度値は表2と同じである。バリデーションとしては、許容濃度限度値に対して10~150%の範囲(10, 30, 100, 150%)で添加試料を調製し、真度は各水準における添加回収率($n=3$ の平均値)、併行精度は100%添加試料($n=6$)の相対標準偏差を求めて評価した。真度および併行精度のいずれも評価基準を満たし(表4)、許容濃度限度値の10%濃度を定量限界とする試験法を確立した。よって、本法を用いることにより、管理閾値(30%)に対する評価が十分可能である。

表4 経口製剤のバリデーション実施例

クラス	元素	添加回収率(%)				RSD(%)
		10% 添加試料	30% 添加試料	100% 添加試料	150% 添加試料	100% 添加試料
I	Cd	80	102	100	101	2
	Pb	101	99	100	100	3
	As	98	97	94	96	3
	Hg	100	99	99	99	3
2A	Co	101	99	102	100	3
	V	91	95	92	93	2
	Ni	97	100	102	101	3
2B	Pd	99	98	102	100	3

07 各極におけるQ3D適用状況と最新動向

各極における元素不純物ガイドラインの適用状況について述べる。欧州および米国では、2016年6月より新製剤への適用が開始された。日本では遅れることおよそ10ヵ月後の2017年4月1日から新製剤への適用が開始された。既存製剤への適用については、2014年12月16日のステップ4ガイドライン公表後36ヵ月間は期待されなかったことがガイドラインに明記されていたこともあり、欧州では2017年12月より市場の全製剤に、米国では2018年1月よりすべての製剤へ開始された。一方、日本の適用状況について述べると、前述の日本で発出されたガイドライン⁴⁾には、新原薬を用いた製剤および既存の原薬を用いて新たに承認される製剤(新製剤)に適用すると記載されている。これに従うと、新たなジェネリック医薬品も含まれることとなるが、日本では、ICHガイドラインはあくまで新薬に適用するものという立場をとっているため、ジェネリック医薬品にはまだ適用されていない。また、OTC医薬品も含めた既存製剤への適用もまだ開始されておらず、あくまでも新薬のみへの適用となっている。

このように、欧米と比較して、日本での適用状況が遅れている背景には、ICP-MS導入の他に、日本の製薬業界特有の事情もあると思われる。しかしながら、2021年告示予定の第十八改正日本薬局方作成基本方針には、「元素不純物の管理について、国際的な動向を踏まえ、日本薬局方への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り組む」と明記されている。現在、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」に、参考情報「製剤中の元素不純物の管理」を統合し、試験法名を「2.66 元素不純物」とする改正案、日本薬局方の医薬品製剤に原則として本規定が適用される通則案が意見公募中であり(2019年11月1日)、元素不純物の管理に関する措置が進められている。

Q3Dガイドラインの最新状況として、現在、改正Q3D(R2)の準備がなされている(2020年11月ステップ4予定)。Q3D(R2)は、皮膚および経皮投与PDEを新たに設定するものである。現在、トレーニングマテリアルによって、経口、注射、吸入以外の経路における許容値設定の考え方が述べられているが、その中では経皮剤が最も大きな部分を占めているため、本改正により、元素不純物に対する共通の理解が一層進むことになると思われる。現時点の案を見る限り、注射PDEを開始点として適用し、経皮吸収を補正する係数が適用されるようである。また、Co、Ni、Crについては、アレルギー性皮膚炎への注意が考慮され、とくにNiは、PDEだけでなく製剤中濃度も評価する必要がある。

現在のICHは、日本、米国、EU、スイス、カナダの他、ブラジル、中国、シンガポール、韓国、台湾も参加しており、非ICH国でもICHガイドラインを使用することができる。そのため、元素不純物への関心は世界中で高まってきており、とくに、米国向けの原薬を製造しているといわれるインドでは、ICP-MSがかなりの頻度で使用されているという情報もある。

08

医薬品の品質管理とICP-MS

ICP-MSがR. S. Houkらによって最初に発表されたのは1980年であった。その後のICP-MSの進歩は、高感度化と多原子イオン干渉回避への道のりであったと言える。四重極型ICP-MSでは、1990年代のクールプラズマ法、2000年代のCRC法、2010年代のICP-MS/MS法へと進化した。ICP-SFMSでは、装置の小型化とさらなる高感度化を達成したが、これらはおもに半導体産業からの要求に対応してきたものであった。公定法への採用状況を見ても、JIS K 0133「高周波プラズマ質量分析通則」が制定されたのは2000年7月20日であるが、日本薬局方の一般試験法に収載されたのは、これに遅れること12年後の第十六改正日本薬局方第一追補(2012年10月1日適用)であった¹¹⁾。

医薬品の品質管理は、液体クロマトグラフィー (HPLC) によるものが中心であったが、Q3Dの適用によりICP-MSが普及し始めた。分析者の立場から見れば、HPLCとICP-MSでは、用いる試薬・器具ひとつとっても、必要とされる知識が全く異なる。HPLCでは有機溶媒とガラス器具を主に用いるが、ICP-MSでは酸とプラスチック容器を主に用いる¹²⁾。今まで、無機元素の分析、とくに微量分析を経験したことのないユーザーにとって、ICP-MSは機器の導入コストだけでなく、様々な要件でハードルが高いであろう。フッ化水素酸については、それが危険な毒物であるがため、事業所によっては使用が許可されないこともあり、使用が必須である半導体に係る分析担当者にとっては、想像もできないことである。

また、医薬品にとって薬局方はまさにバイブルであり、その一字一句をなぞらえて試験を行わなければならない場合も多い。局方では、ホールピペットとメスフラスコがなかば常識であったが、近年の元素不純物分析の普及により、プラスチック器具への認知度も高まってきたことは、長年無機元素分析に携わってきた者として歓迎されることである。

次に、医薬品の試験でつきもののシステム適合性について述べる。三薬局方には、元素不純物試験法以外に、ICP-MSおよびICP-OESに関する一般試験法、JP 2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法、USP <730> Plasma Spectrochemistry, EP. 2.2.58. Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometryが収載されている。それぞれにシステム適合性試験の要件が記載されているが、JPとEPでは、バックグラウンドやスペクトル強度の他、酸化物イオン比、二価イオン比などが規定されている¹¹⁾。しかし、ICP-MSの進化は、これらの規定が制定された以降も続いているため、分析目的によってはマッチしないケースが多くなっている。JP 2.66には、「2.63に記載のシステム適合性基準を満たす上で必要な要件と異なる場合がある」の但し書きが加えられおり、EP 2.4.20.にも同様の記載があるが、このことを配慮しているようである。それに対し、USPではドリフト(短期間装置安定性)以外の項目は規定されていない。

09

おわりに

医薬品の元素不純物を規制するQ3Dガイドラインについて、その制定過程、概要、最新動向を概説した。また、医薬品の品質管理におけるICP-MSの立ち位置について、一分析担当者の視点から紹介した。

欧米では、既存製剤への適用が先行しており、添加剤の元素不純物データベース¹³⁾など、構成成分アプローチの基盤が整い、元素不純物に対する品質が確保されつつあるようである。一方、日本としては、Q3Dのみならず、ICHのQシリーズ、さらには近年非常に関心の高いデータインテグリティについても、いわゆる欧米スタンダードに合わせていかなければならない。しかし、こと金属元素分析に関しては、冒頭に述べたメタロミクス、ICP-MS/MSとも日本発祥である。このことを誇りに持ちつつ、日本品質のさらなる向上、発展に貢献していきたい。

参考文献

- 1) T. DeStefano, R. Thomas, "From Heavy Metals Testing to the Measurement of Elemental Impurities in Pharmaceuticals: Over 100 Years in Making the Change", *Spectroscopy*, Vol.33, Issue 5, 14-19 (2018), <http://www.spectroscopyonline.com/heavy-metals-testing-measurement-elemental-impurities-pharmaceuticals-over-100-years-making-change> (参照 2019-10-5).
- 2) 植西裕子, ICH Q3D ステップ 2b ガイドライン 医薬品中の金属不純物の品質管理に関する課題と今後の取り組み, PHARM TECH JAPAN, **29**(13), 2579-2589 (2013).
- 3) 四方田千佳子, 速報 ICH Q3D(元素不純物のガイドライン)の最新動向, PHARM TECH JAPAN, **30**(14), 2667-2672 (2014).
- 4) 厚生労働省, 医薬品の元素不純物ガイドラインについて, 薬食審査発 0930 第4号 (平成 27 年 9 月 30 日) (2015).
- 5) EMA, Implementation strategy of ICH Q3D guideline, EMA/CHMP/QWP/115498/2017, (2017).
- 6) G. Li, D. Schoneker, K. L. Ulman, J. J. Sturm, L. M. Thackery, J. F. Kauffman, Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients, *J. Pharmaceut. Sci.*, **104**(12), 4197-4206 (2015).
- 7) S. Hussain, T. Michel, The Application of Single-Reaction-Chamber Microwave Digestion to the Preparation of Pharmaceutical Samples in Accordance with USP <232> and <233>, *Spectroscopy*, **27**(10), (2012), <http://www.spectroscopyonline.com/application-single-reaction-chamber-microwave-digestion-preparation-pharmaceutical-samples-accordanc> (参照 2019-10-5).
- 8) 中山明弘, 医薬品製剤中の金属分析の実際, 第15回 医薬品品質フォーラムシンポジウム (東京, 2013-11-1), <http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/15thRecord/15Forum7.pdf> (参照 2019-10-5).
- 9) J. Shirataki, K. Fujisaki, K. Sakaguchi, N. Sato, Quantification of Trace Arsenic in Whole Blood by ICP-QMS/QMS, *Anal. Sci.*, **34**(6), 735-738 (2018).
- 10) 大塚達哉, ICH Q3D 元素不純物の分析法バリデーション実施例, The TRC News, 201709-02 (September 2017), <https://www.toray-research.co.jp/technical-info/trcnews/pdf/201709-02.pdf> (参照 2019-10-5).
- 11) 小椋康光, ICP-AES と ICP-MS の一般試験法への新規収載, PHARM TECH JAPAN, **28**(14), 2791-2794 (2012).
- 12) 坂口晃一, 超微量元素分析のための器具, ぶんせき, **356**(8), 444-448 (2004).
- 13) R. Boetzel, A. Ceszlak, C. Day, P. Drumm, J. G. Bejar, J. Glennon, L. Harris, C. I. Heghes, R. Horga, P. L. Jacobs, W. J.T.M. Keurentjes, F. King, C. W. Lee, N. Lewen, C. A. Marchant, F. A. Maris, W. Nye, S. Powell, H. Rockstroh, L. Rutter, M. Schweitzer, E. Shannon, L. Smallshaw, A. Teasdale, S. Thompson, D. Wilkinson, An Elemental Impurities Excipient Database: A Viable Tool for ICH Q3D Drug Product Risk Assessment, *J. Pharmaceut. Sci.*, **107**(9), 2335-2340 (2018).

医薬品業界におけるデータインテグリティ実務対応

Data Integrity Implementation in Pharmaceutical Industries

望月 清 Kiyoshi Mochizuki (CEO)

合同会社エクスプロ・アソシエイツ 代表
Xpro Associates LLC

キーワード ... データインテグリティ、GMP、FDA、査察指摘

01 はじめに

医薬品業界においてデータインテグリティ対応が大きな課題となっている。そのため、海外規制当局や業界団体からデータインテグリティ対応のガイダンスが数々発行されている。また、FDA (Food and Drug Administration: アメリカ食品医薬品局) 査察における指摘内容は入手可能であり、査察現場においてどのようなデータインテグリティ指摘がなされているか把握できる。本稿では、ガイダンスだけではなくFDA査察におけるデータインテグリティ指摘をふまえたデータインテグリティの実務対応を以下の順に紹介する。

- 02 データインテグリティの基礎
- 03 データインテグリティを危うくする要因
- 04 FDA査察指摘の傾向
- 05 ラボにおけるデータインテグリティ対応
- 06 データレビューのデータインテグリティ対応
- 07 QAによる監査証拠のレビュー

02 データインテグリティの基礎

データインテグリティとはデータが完全で一貫性があり正確であること、つまりデータが信頼できることである。以下、データインテグリティの基礎として以下の説明を行う。

- 1. 目的
- 2. 要件
- 3. 電子記録の真正性確保
- 4. 信頼性基準
- 5. 用語

1. データインテグリティの目的

データインテグリティの目的は患者の安全性を確保することである。

2. データインテグリティの要件

データインテグリティの要件はALCOA原則(アルコア原則)、もしくはその拡張版であるALCOA+(アルコアプラス)であると言われている(図1参照)。

ALCOA+の各項目が関連するGMP (Good Manufacturing Practice: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)の条文番号を表1に記載した。図1のALCOA+の説明はGMPなら当然のことと思われるかもしれないが、関連するGMP条文をALCOA+項目の観点から読み込むとALCOA+の理解を深めることができる。また、GMP解釈の再確認にもなる。

ALCOA原則 (アルコア原則)

A	Attributable 帰属性	記録・作業の個人や装置を特定できること
L	Legible 見読性	保存期間をとおして読めること
C	Contemporaneous 同時記録性	発生時点で記録すること
O	Original 原本性	最初に捉えた情報を保存すること
A	Accurate 正確性	正確であること

ALCOA+ (アルコアプラス) 以下を追加したALCOA原則

Complete 完全性	事象を再現できる記録があること
Consistent 一貫性	記録に矛盾がないこと
Enduring 耐用性	保存期間に堪えること
Available 可用性	必要なときに使用できること

出典: PIC/Sの査察官向けデータインテグリティガイダンス[®] 他

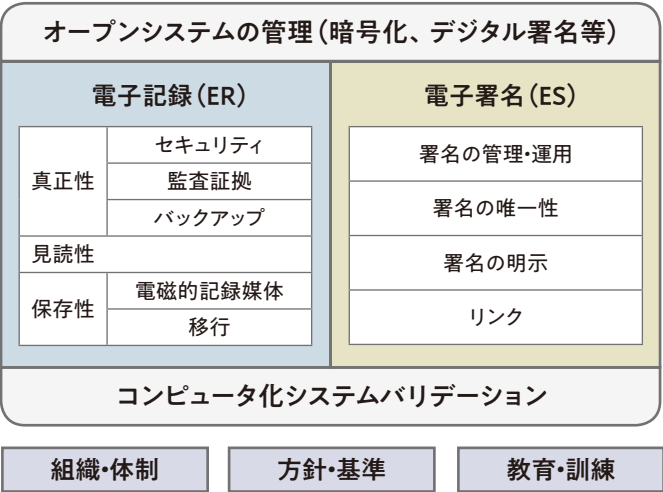
図1 ALCOA原則とALCOA+ (プラス)

3.電子記録の真正性確保

コンピュータ化システムにおける電子記録の真正性(しんせい)確保の要件として厚労省 ERES (Electric Record and Electric Signature: 電磁氣的記録及び電子署名) 指針¹⁾に以下の3項目があげられている(図2参照)。

- ・セキュリティ(アクセス権限)
- ・監査証跡(Audit Trail)
- ・バックアップ

電子記録の真正性の確保とは、電子記録を完全、正確、かつ信頼できるものにするものである。コンピュータ化システムに対してFDAが査察において指摘したデータインテグリティ不適合は、この真正性確保の3要件に分類することができる²⁾。コンピュータ化システムにおけるデータインテグリティ対応の技術要件は、電子記録の真正性確保の3要件であると考えるとよい。



セキュリティ
IDとパスワードなどによりシステムへのアクセスを権限者のみに制限する。

監査証跡
記録の生成・変更・削除および操作の履歴情報であり以下の情報を含める。
誰が 何時 何から何へ 変更・削除の理由
手書きの生データを変更・削除する場合と同じ概念である。

バックアップ
システムの障害対応および災害対応のために取得する。いざと言うときにシステム復旧に使用できるよう、改変や損傷からの保護が必要。

図2 厚労省 ERES 指針の概要

4.信頼性基準

薬機法施行規則³⁾の第43条に「申請資料の信頼性の基準」が定められている。申請資料を信頼できるものとするために以下の3要件が定められており、その要旨を図3に示す。

正確性	▶ 申請資料はデータに基づき「正確」に作成すること
完全性/網羅性	▶ 良いと取りをしないこと(仮説証明型のテストではない) ・得られたデータはすべて記録・保存する ・期待結果が出るまでやり直すなど もつてのほか
保存性	▶ データは所定の期間保存すること

出典：薬機法施行規則の第43条

図3 申請資料の信頼性の基準 要旨

この基準は申請資料が対象であるが、GMPデータを信頼できるものとする場合にも適用できると考えられる。すなわち、この基準の3要件をデータインテグリティ対応の手順要件と考えるとよい。

5.データインテグリティの用語

データインテグリティの実務対応を説明するうえで必要となる用語を以下に説明する。

5-1. 生データ

PIC/S GMP⁴⁾「第4章 文書化」における生データの説明:

- ・少なくとも、品質判定に用いる全てのデータを生データと規定すること
- ・生データとなる電子記録を規定すること

厚労省「GMP事例集(2013年版)GMP20-5」⁵⁾における定義:

- ・最終結果を得るために使用した元となるデータ
- ・最終結果を得るに至った過程を含む記録
- ・最終結果を検証することができるもの

従来は生データを「最初にとらえた情報」と規定していたかもしれないが、GMPにおける現時点での生データ定義は上記のとおりである。

表1 ALCOA+と関連するPIC/Sガイドの条文番号

ALCOA principle	PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal products, PE009 (Part I): (製剤GMP)	PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal products, PE009 (Part II): (原薬GMP)	Annex 11 (Computerised Systems) (コンピュータ化システム)	PIC/S Guide to Good Distribution Practice for Medicinal products, PE011: (GDP)
Attributable	[4.20, c & f], [4.21, c & i], [4.29 point 5]	[5.43], [6.14], [6.18], [6.52]	[2], [12.1], [12.4], [15]	[4.2.4], [4.2.5]
Legible	[4.1], [4.2], [4.7], [4.8], [4.9], [4.10]	[6.11], [6.14], [6.15], [6.50]	[4.8], [7.1], [7.2], [8.1], [9], [10], [17]	[4.2.3], [4.2.9]
Contemporaneous	[4.8]	[6.14]	[12.4], [14]	[4.1], [4.2.9]
Original	[4.9], [4.27], [Paragraph "Record"]	[6.14], [6.15], [6.16]	[8.2], [9]	[4.2.5]
Accurate	[4.1], [6.17]	[5.40], [5.42], [5.45], [5.46], [5.47], [6.6]	[Paragraph "Principles"] [4.8], [5], [6], [7.2], [10], [11]	[4.2.3]
Complete	[4.8]	[6.16], [6.50], [6.60], [6.61]	[4.8], [7.1], [7.2], [9]	[4.2.3], [4.2.5]
Consistent	[4.2]	[6.15], [6.50]	[4.8], [5]	[4.2.3]
Enduring	[4.1], [4.10]	[6.11], [6.12], [6.14]	[7.1], [17]	[4.2.6]
Available	[Paragraph "Principle"], [4.1]	[6.12], [6.15], [6.16]	[3.4], [7.1], [16], [17]	[4.2.1]

出典：PIC/Sの査察官向けデータインテグリティガイダンス⁸⁾

5-2. 重要工程パラメータ

(CPP: Critical Process Parameter)

ICH-Q8 製剤開発⁶⁾における定義:

- ・変動が重要品質特性(CQA: Critical Quality Attribute)に影響をおよぼす工程パラメータ
- ・要求品質を保証するためにモニタリングや管理が必要

5-3. メタデータ

メタデータとはデータの意味を理解するのに必要な情報のことである。データの数値だけでは何を意味するのかわからない。たとえば「23」という数値は、「mg」といった単位表示のようなメタデータがなければ何の意味もない。データを収集した日時のタイムスタンプ、データを生成したテストや分析を実施した人のユーザーID、データ収集に使用した機器のID、監査証跡などもメタデータとなる。(出典: FDAのデータインテグリティガイダンス⁷⁾ §3-1b)
メタデータも生データである。

5-4. オリジナル・レコード

紙であろうが、電子であろうが最初に捉えた情報(出典: PIC/Sの査察官むけデータインテグリティガイダンス⁸⁾ §7.5)

5-5. 真正コピー (True Copy)

オリジナル・レコードの正確な検証済みコピー(出典: MHRAのGXPデータインテグリティガイダンス⁹⁾ §6.11.2)

5-6. ダイナミック・レコード (動的記録形式の記録)

データ処理、データ解析、データ拡大表示ができるような動的記録形式の記録。例えば、電子的に維持されているクロマトグラフィーのオリジナル・レコード。(出典: MHRAのGXPデータインテグリティガイダンス⁹⁾ §6.11.1)
オリジナル・レコードが電子的なダイナミック・レコードである場合、オリジナル・レコードもしくはその真正コピーを電子的に維持しなければならない。

5-7. スタティック・レコード (静的記録形式の記録)

紙やPDFのように、データが固定されており再処理や拡大表示ができないような静的記録形式の記録。

(出典: MHRAのGXPデータインテグリティガイダンス⁹⁾ §6.11.1)

スタティック・レコードを紙もしくはPDFフォーマットで維持してよいが、以下のものを含めて保管すること。

- ・メタデータ
- ・関連する監査証跡
- ・結果ファイル
- ・各分析の実行に特有なソフトウェア/システムの構成設定
- ・生データセットの再構成に必要な全データ処理の実行記録(メソッドと監査証跡を含む)

(出典: PIC/Sの査察官むけデータインテグリティガイダンス⁸⁾ §8.10.2)

なお、上記を紙で維持するのはGMP的にやっかいであると記載されている。紙より電子で維持する方が楽であると示唆しているように思える。

03 データインテグリティを危うくする要因

データインテグリティを危うくする要因として以下の2つがあげられる。

- ・悪意/故意
データ改ざん、不都合の隠蔽、意図的な逸脱行為など
- ・無知/不注意
そこまでやる必要があるとは知らなかった(無知)、うっかりミスを犯した(不注意)など

無知や不注意によるデータインテグリティ不適合も悪意/故意によるデータインテグリティ不適合も、患者の安全を脅かすという点では同じである。無知/不注意に起因したデータインテグリティ不適合が許容されるわけではない。

申請資料の信頼性の基準の要旨を図3に示したが、完全性/網羅性(良いとこ取りをしないこと)には注意が必要である。例えば、不安定な試験法や不安定な機器を使用している場合、規格外の結果となりやすい。そして、規格外の結果となった理由を、不安定な試験法や機器が原因だと担当者レベルで勝手に判断し、試験をやり直し良い結果だけを記録に残すような慣習となりがちである。このような慣習が発覚すると、データインテグリティ不適合として指摘を受ける。

完全性/網羅性が求められていることを知らずに(無知)、試験をやり直し良い結果だけを記録していたために指摘を受ける例は大変多い。

- ▶ 得られたデータはすべて記録・保存すること
- ▶ 期待結果が出るまでやり直すなどもってのほか

04 FDA査察指摘の傾向

1.FDAの査察

FDA査察における観察所見(Observation)はForm FDA 483(通称: 483)に記載され、査察最終日に査察官から企業へ提出される。483を受け取った企業は観察所見に対する回答を15営業日以内にFDAへ提出しなければならない。483に対する回答が不適切であると、FDAは警告書(Warning Letter: WL)を発行する。WLを受け取った企業は、15営業日以内にWLへの回答を提出しなければならない。WLに対する回答が不十分である場合、米国への輸入制限、リコールなどの行政措置がとられる(図4参照)。WLはFDAのサイトに全数公開されており、483は請求ベースで開示される。483には「査察官」による観察所見がすべて記載される。WLには回答が不十分であり規制不適合とし

て「FDA」が判断した内容だけが記載される。査察現場における生の指摘を知るには483に記載された観察所見を調査し整理するのがよい。

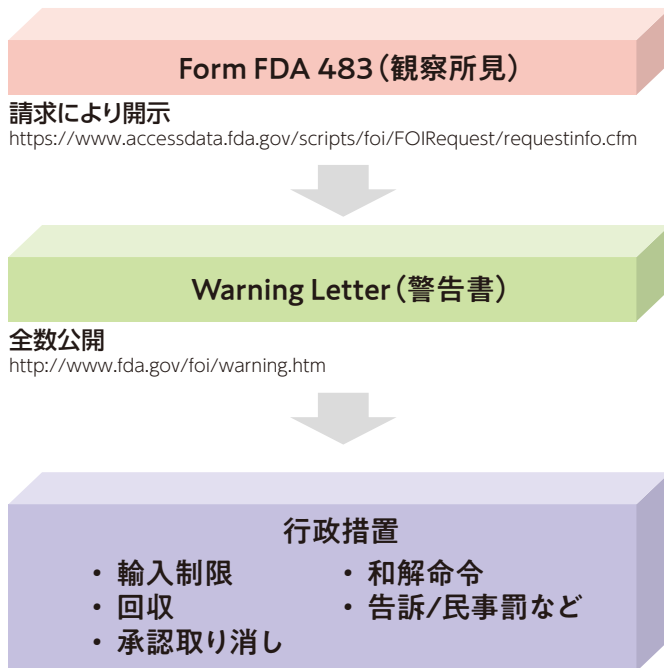


図4 FDA 483とWarning Letter (警告書)

2. Form FDA 483

データインテグリティを指摘した400件の483における主な指摘事項とその件数を表2にまとめた。データインテグリティの指摘はQCラボに多く、QCラボにおける指摘と製造における指摘件数はほぼ10:1であった。表2の傾向はおおむねQCラボにおける指摘の傾向と考えて良い。指摘件数の多いものから要点を以下に解説する。

表2 FDA 483指摘400件におけるデータインテグリティ指摘項目

順位	指摘項目	件数
1	データインテグリティ基本機能が欠如 (アカウント管理、電子記録の保護、監査証跡、CSV、...)	TNTC ^{*1}
2	監査証跡のレビュー、電子記録のレビューがなされていない	127
3	OOS処理、再テストが不適切	126
4	システム管理者権限の付与が不適切	81
5	バックアップが不適切	78
6	電子記録が維持されていない	77
7	ブランク用紙の管理が不適切	74
8	時刻管理が不適切	51
9	機器使用台帳(ログ)の管理が不適切	44
10	手動解析/再解析が不適切	42
11	試し打ちが不適切 (プレコンディショニング、テストインジェクションなど)	34

*1: Too Numerous To Count (TNTC: 数え切れないほど多い)
1件の483に複数の指摘が記載されるので、指摘件数の合計は400とはならない

2-1. データインテグリティ基本機能 (ERES機能)

ERES指針に記載されたアカウント管理機能、アクセス制限機能、監査証跡機能が欠如している機器を使用していると指摘を受ける。また、エクスプローラ等のOS機能によるデータの変更・削除が可能であると指摘を受ける。当然で

はあるが、バリデーションしていないと指摘を受ける。導入時にバリデーションするのは当たり前であるが、ラボ機器といえどもPQもきっちり行うこと。変更時バリデーション、再バリデーションも不適切であると指摘を受ける。

2-2. 監査証跡/電子記録のレビュー

ダイナミック・レコードは監査証跡を含む電子記録によりデータレビューしていないと指摘される。

2-3. OOS処理/再テスト

繰り返し測定を行い良い結果しか報告していないと、OOS (Out of Specification: 規格外) 処理を指摘される。既出荷品の品質判定に疑いありということで、Warning Letter になりやすい指摘である。

2-4. システム管理者権限の付与

試験や製造を実施・照査・承認する職員がシステム管理者権限を持っていると、自らが関与した記録の改ざんができるので指摘される。

2-5. バックアップ

電子的なダイナミック・レコードをバックアップしていないと指摘される。

- ・ ネットワークに接続されていないスタンドアローンの機器や装置が指摘されやすい。バックアップの隔離保管や改変・削除からの保護を指摘されることもある。
- ・ IMS (ラボ情報管理システム) やCDS (クロマトデータシステム) などサーバーシステムはIT部門などがバックアップを担当している事が多いが、GMP教育を受けずに作業していると指摘される。

2-6. 電子記録の維持

ほとんどのラボ機器のオリジナル・レコードは電子的なダイナミック・レコードとみなされる。それらの機器は電子記録を維持していないと指摘される。例えば、HPLC (高速液体クロマトグラフ)、GC (ガスクロマトグラフ)、IR (赤外分光光度計)、UV-VIS (紫外可視分光光度計) などは電子記録を維持しなければならない。

2-7. ブランク用紙の管理

試験や製造を実施・照査・承認する職員が記録用紙を発行及びコピーできると、自らが関与した不都合なデータの差し替えができるので指摘される。

2-8. 時計の真正性

試験や製造を実施・照査・承認する職員が機器の時計を調整できると、自らが関与した試験のバックデートができるので指摘される。

2-9. 機器使用台帳(ログブック、ユースログ)

機器使用台帳の記入もれ、同時記録性などが指摘される。
機器使用台帳のFDA cGMP要件は21CFR§211.182に記載されている。

2-10. 手動解析/再解析

手動解析/再解析はその開始条件を含めて手順化し、データレビューにおいて手動解析/再解析の妥当性を電子記録により精査しないと指摘される。

2-11. プレコンディショニング/テストインジェクション

HPLCのプレコンディショニング(機器使用前調整)は良いとご取りの隠れ蓑になりやすい。プレコンディショニングは手順化しデータレビューにおいてその正当性を電子記録により確認しないと指摘される。

国内企業へ発出された483に記載されたデータインテグリティ指摘の要約と解説を下記連載にて紹介している。ご興味があれば参照されたい。

WEB連載「ラボにおけるERESとCSV」

http://www.gmp-platform.com/topics_detail2/id=58

05 ラボにおけるデータインテグリティ対応

ラボにおけるデータインテグリティ対応の項目を以下に紹介する。

記録の特定と維持

- ・ 生データとメタデータの特定
- ・ 監査証跡を必要とする「生データとクリティカルな操作」を特定
- ・ ダイナミックかスタティックかの見極め
- ・ ダイナミックならオリジナル形式の電子記録を維持
- ・ スタティックでも監査証跡を含むメタデータを維持
- ・ 再測定、試し打ちなど全ての記録を維持

インテグリティの確保

- ・ 時刻の真正性確保
 - ◇ 時刻の調整権限を現場の職員に与えてはいけない、など
- ・ アカウント管理
 - ◇ ID/PWを共有してはいけない、など
- ・ アクセス権限
 - ◇ システム管理者権限を現場の職員に与えてはいけない、など
- ・ OS機能による変更・削除からの保護
 - ◇ エクスプローラの操作によりデータを変更・削除できてはいけない、など

記録の維持

- ・ バックアップ/リストア
- ・ アーカイブ/リトリブ (必要時)

試験の管理

- ・ 手動解析/再解析の手順化とデータレビュー
- ・ プレコンディショニングの手順化とデータレビュー
- ・ データレビューの手順化(監査証跡を含む電子記録をレビュー)
- ・ QAによる監査証跡の自己点検(QA: Quality Assurance 品質保証部門)
- ・ OOS処理の徹底
 - 「FDAガイダンス_OOS調査」¹⁰⁾ あるいは「MHRAのOOS/OOT調査ガイダンス」¹¹⁾を参考にする

06 データレビューのデータインテグリティ対応

データレビューアーによるデータレビューは試験毎に実施しなければならない。紙生データの場合は、紙生データをレビューする。オリジナル・レコードがダイナミック・レコード形式の場合は電子記録が生データとなるので、監査証跡を含む電子記録を試験毎にレビューしなければならない。以下、データレビューのデータインテグリティ対応について説明する。

1. データレビュー手順

- ・ 監査証跡のレビュー手順を規定
- ・ 監査証跡レビュー対象のデータを規定 など

2. 日常のデータレビューにおいて

- ・ ダイナミック・レコードは電子記録をレビューすること
 - ◇ 波形や画像の拡大によるデータ精査
 - ◇ 自動および手動の解析内容を精査 など
- ・ 監査証跡と電子記録により下記観点でレビューすること
 - ◇ 権限なくデータやパラメータが変更・削除されていないか
 - ◇ 使用したパラメータは正しいか
 - ◇ 不都合な事象を隠蔽していないか
 - ◇ 正当な理由なく繰り返し測定していないか(繰り返し測定の妥当性を記録により確認)
 - ◇ 試し打ち(テストインジェクション)は妥当か
 - ◇ 正当な理由なく手動解析/再解析をしていないか
 - ◇ 手動解析/再解析の開始条件は規定を満たしているか
 - ◇ 手動解析/再解析の内容は妥当か
 - ◇ シングル・インジェクションは妥当か など
- ・ 監査証跡をレビューした記録を残すこと

07

QAによる監査証跡レビュー

PIC/Sの査察官向けデータインテグリティガイダンス⁸⁾の§9.6に以下の要旨が記載されている。

- ・QAは監査証跡のレビュー計画を策定すること
- ・このレビューは自己点検に組み入れること
- ・監査証跡のレビューにおいて、データレビューの効果と適格性を確認すること
- ・QAによる監査証跡レビューは抜き取りでもよいし、標的を決めて実施してもよい

データレビューアーによるデータレビューは試験毎に実施しなければならないが、QAによる監査証跡レビューは自己点検の一環として抜き取りで実施すればよい。QAは試験毎にレビューするのではなく、品質システム(仕組み)が期待どおり機能していることを確認するのである。

QAによるレビューのポイントを以下にまとめる。

- ・自己点検の一環として、抜き取りもしくは標的を定めてレビューする
- そのレビューにおいて：
 - ・データレビューが手順どおり実施されていることを確認
 - ・データインテグリティを保証できるデータレビュー内容であることを確認(パラメータの確認、良いところ取り有無の確認などが適切になされているかを確認)
 - ・システム管理者権限のもとになされた操作の正当性を確認
 - ・良いところ取りをしていないことを確認
 - ・不都合な事象を隠蔽していないことを確認

上記のQAレビューは監査証跡により行うのが基本である。監査証跡機能が無い場合には、以下が保証されている記録をレビューすることで同等の効果を得ることができる。

- ・操作がすべて抜けなく真正なタイムスタンプとともに記録されている
- ・得られたデータがすべて抜けなく真正なタイムスタンプとともに記録されている

08

おわりに

以上、査察指摘事例の多いラボにおけるデータインテグリティ実務対応方法を紹介した。一方、製造における装置や機器は種類が多くそれぞれのシステム構成や操作方法も異なる。そのため製造におけるデータインテグリティ指摘の傾向は掴みづらいものとなっている。製造におけるデータインテグリティの実務対応方法は、査察指摘事例が十分蓄積され指摘傾向が明確になった段階で解説したいと考えている。本稿がみなさまのご参考になれば幸いである。

本稿のお問い合わせ先:

mochizuki-kiyoshi@xpro-asso.com

参考文献

- 1) 厚生労働省, 医薬品等の承認又は許可等に係わる申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について, 薬食発第 0401022 号、平成 17 年 4 月 1 日 (2005).
- 2) 望月清, WEB 連載 ラボにおける ERES と CSV 第 31 回, https://www.gmp-platform.com/topics_detail1/id=4437 (参照 2019-10-7)
- 3) 厚生労働省, 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則, 昭和三十六年厚生省令第一号, https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=336M50000100001 (参照 2019-10-7)
- 4) PIC/S, GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I, PE 009-14 (Part I), (2018).
- 5) 厚生労働省, GMP 事例集 (2013 年版), GMP20-5, (2013).
- 6) 厚生労働省, ICH-Q8 製剤開発に関するガイドラインの改定、薬食審査発第 0628 第 1 号、平成 22 年 6 月 28 日 (2010).
- 7) FDA, Guidance for Industry: Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions and Answers, (2018).
- 8) PIC/S, GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS, PI 041-1 (Draft 3), (2018).
- 9) MHRA, 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions, (2018)
- 10) FDA, Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, (2006)
- 11) MHRA, Out of Specification & Out of Trend Investigations, (2017)

試薬の品質維持と管理法

Quality maintenance and management for reagents

井上 達也 Tatsuya Inoue

関東化学株式会社 CSR部
CSR Division, Kanto Chemical Co., Inc.

キーワード

● ● ● 試薬、容器、材質

01 はじめに

大垣藩医江沢養樹の長男として生まれ、1811年に津山藩医宇田川玄真の養子となった宇田川榕菴(1798~1846)が、その著書「舎密試薬編」(稿本)(天保3年:1832年)において、初めて用語として試薬を用いた。今日に至り、試薬の用途は、大きく拡大し、その重要性も増してきた。

また、近年の品質管理の厳密化の流れを受け、試薬の品質管理についても議論がなされ、その中心は、試薬の品質そのものと保管管理に関するものであった。

試薬の品質は、日本薬局方(JP)では主にJIS規格を引用し、米国薬局方(USP)ではACS規格を引用し、欧州薬局方(Ph. Eur.)では各試薬を規定している。それぞれの局方で試験を実施する場合、それぞれの局方で規定する試薬を用いることとなるが、品質が異なることがあり、この問題を解消する目的で三極に対応した汎用試薬も登場してきた。しかし、試験を行う上では、数多くの試薬を使用する必要があり、この部分は、試薬各社の品質管理に依存している。

試薬は、その品種の多さから、試薬各社での合成、外部企業での委託合成、試薬業者間での調達、多岐にわたっている。試薬は、工業薬品と異なり、内容量が少ない特徴があり、工業薬品とは異なる管理技術を必要としている。

02 容器材質の選択と管理¹⁾

試薬にとって、容器は極めて重要であり、高品位で製造した試薬も、容器からの汚染やキャップの隙間からの酸素侵入が繰り返されると、低品質の試薬に劣化してしまう。

容器の選択は、組成や添加剤に関する情報を収集することから始まる。試薬の容器として頻繁に使われるガラスは、二酸化ケイ素(SiO_2)単一成分で生産されていると誤解される向きが多いが、その品質は単純なものではなく、目的に応じて各種の添加剤を加え、また化学処理がなされる。

1) ガラス

ガラス製瓶は、主としてソーダ石灰ガラスで製造され、褐色瓶は微量の酸化鉄(Ⅲ)や酸化チタン(Ⅳ)、硫黄、炭素を添加したものである。

表1の低損失ホウケイ酸ガラスの低損失の意味は、光ファイバー向けの性質を向上させたもので、内部を通過する光の損失が少ないことを意味している。また、鉛ガラスは、比重が大きく、屈折率が高く、軟質で加工性がよく、電気絶縁性にもすぐれることから、光学ガラス(フリントガラス)、装飾工芸用クリスタルガラスとも呼ばれている。

表1 ガラスの化学組成の例

種類\組成(質量%)	SiO_2	Na_2O	K_2O	CaO	MgO	BaO	Al_2O_3	PbO	B_2O_3	Li_2O
石英	99.5									
瓶用ソーダガラス	70~74	13~16		10~13		0~0.5	1.5~2.5			
光学用鉛ガラス	35		7.2					58		
電気用鉛ガラス	63	7.6	6	0.3	0.2		0.6	21	0.2	
アルミノホウケイ酸ガラス	74.7	6.4	0.5	0.9		2.2	5.6		9.6	
低膨張ホウケイ酸ガラス	80.5	3.8	0.4				2.2		12.9	
低損失ホウケイ酸ガラス	70		0.5				1.1		28	1.2

ここで、実際に市販されている白色ガラス瓶とアンプル瓶(茶)を粉砕し、全反射蛍光X線で分析した例を図1、2に示す。測定は大気で行っており、原子番号がアルミニウム(Al)より小さい元素の感度は極めて低い。また、銀(Ag)及びニッケル(Ni)のピークが出現しているが、これは、X線管球に由来するものである。

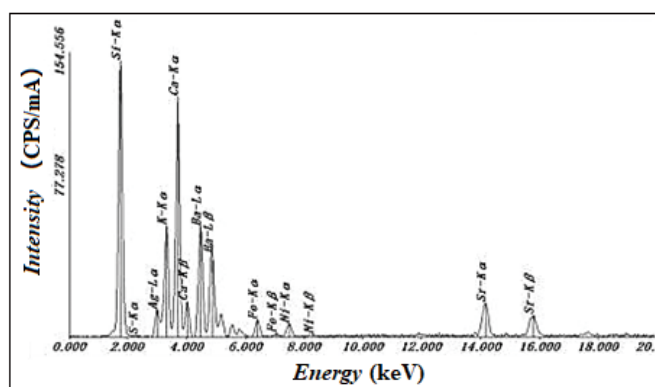


図1 全反射蛍光X線による白色ガラス瓶の分析例

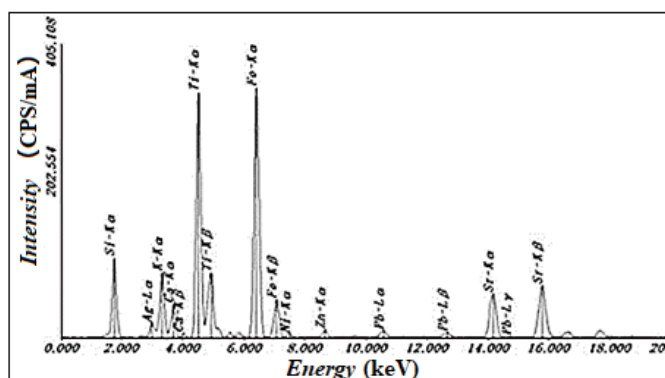


図2 全反射蛍光X線によるアンプル瓶(茶)の分析例

アンプル瓶(茶)でチタン(Ti)が検出されているが、これはFeO₄群の形成を促進し、色調をさらに濃くするために添加されたものである。ガラスは、今後も改良され、組成が変化していくと考えられ、最新の情報を把握しておくことが重要であろう。

液体の試薬をガラス瓶に充填した場合、代表的な溶出成分は、ナトリウム(Na)であり、その溶出を減らす目的で各種の処理が行われ、その代表がサルファー処理(ブルーム処理ともいう)である。方法としては、瓶の内面に硫酸アンモニウム液を塗布し、加熱処理し、生成する硫酸水素ナトリウムを酸化ナトリウムと反応させ、表面に生じた硫酸ナトリウムの白色粉末(ブルーム)を水で洗い流すものである。この処理を行ったガラス瓶に蒸留水を充填し、120℃のオートクレーブで加熱し、観測されたナトリウムの変化の例を図3に示す。

ガラス瓶は、その組成に加え、処理の選択によって使い分けるものといえる。

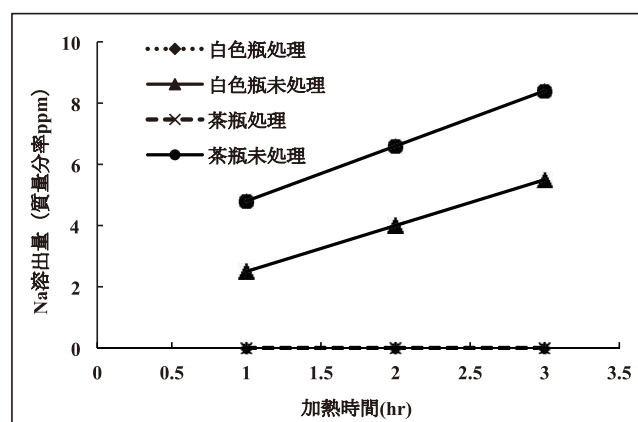


図3 サルファー処理の有無によるナトリウムの溶出変化の例

2) 樹脂²⁻⁴⁾

樹脂製容器を試薬に用いる場合、各種の機能付与剤が使用されていると、微量分析用の容器としては問題を起こす場合もある。主要な機能付与剤の例を表2に示すが、機能分類は大まかなものであり、単一の機能付与剤が、複数の機能を与える場合もある。

表2 樹脂に用いられる代表的な機能付与剤の例

機能分類	機能付与剤
可塑剤・安定剤	エポキシ化植物油: エポキシ化大豆油(ESBO), エポキシ化アマニ油(ELSO)
	フタル酸エステル類: ジオクチルフタレート(DOP), ジブチルフタレート(DBP)
	ポリエステル系可塑剤: 二塩基酸とグリコール類のポリエステル
核剤・透明化剤	カルボン酸金属塩系: パラ第三ブチル安息香酸アルミニウム塩, 安息香酸ナトリウム
	ソルビトール系: ジベンジリデンソルビトール
	リン酸エステル金属塩: リン酸エステルナトリウム塩
帯電防止剤	アニオン系活性剤: アルキルスルホン酸塩, アルキルベンゼンスルホン酸塩
	カチオン系活性剤: 第4級アンモニウム塩型, 第4級アンモニウム樹脂型
	非イオン活性剤: グリセリンモノ脂肪酸エステル類, 脂肪酸ジエタノールアミド
	両性活性剤: アルキルベタイン型, アルキルイミダゾリウムベタイン型
滑剤	炭化水素系滑剤: パラフィンワックス, 合成ポリエチレン, 流動パラフィン
	脂肪酸, 高級アルコール系: ステアリン酸, ペヘニン酸, 12-ヒドロキシステアリン酸
	脂肪酸アミド系: ステアリン酸アミド, エチレンビスステアリン酸アミド
	金属せっけん系: ステアリン酸Ca, Zn, Mg, Pb塩
	エステル系: グリセリンモノステアレート, グリセリンモノオレート

一般的に試薬の容器は、分析の妨害となる汚染を回避するため、極力機能付与剤を含まないものが選択される。実際に上表の機能付与剤が検出された例として、塩化ビニル製のクリーンドラフトの分析例を図4に示す。酸を多用し、金属汚染を忌避する分析では、しばしば塩化ビニル製のクリーンドラフトが用いられる。その一部を削り取り、全反射蛍光X線で分析したところ鉛が検出され、硫酸添加・灰化処理—ICP発光分光分析で鉛(Pb)の含有量を確認すると、質量分率約0.5%であった。塩化ビニルは、古くから安定剤として鉛やわずの有機塩類が添加されており、このことがリサイクルの足かせともなっているが、近年ではカルシウム(Ca)一亜鉛(Zn)系などに移行しつつある。

分析の観点からすれば、塩化ビニル製のクリーンドラフトを使用しているから金属汚染はないと考えることは拙速であり、清掃管理が必要ともいえる。

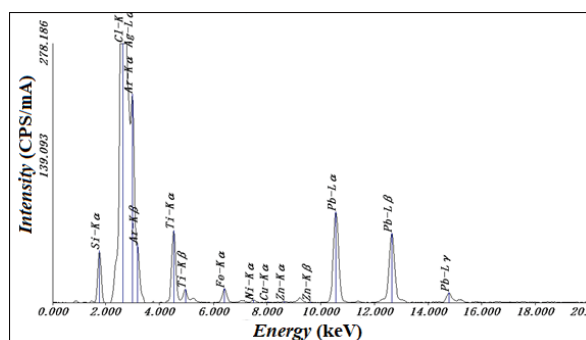


図4 全反射蛍光X線による塩化ビニル製クリーンドラフト素材の分析例

また、容器の形状に成型する工程での汚染も問題となる。ポリエチレン製瓶の場合、500 mLの市販溶液を蒸発・酸回収—ICP発光分光分析法分析すると、金属不純物は、広範に分布する結果となった(表3)。一方で、成型する前のポリエチレンペレットでは、これほどのばらつきはなかった。このことから、成型時に汚染が生じていることが考えられる。汚染源としては、金型、製造環境、金型洗浄方法などからの汚染が、想定される。昨今、市販されている容器は、3系統に分かれており、添加剤無添加、酸洗浄処理、処理なしの表示がなされている。

表3 市販ポリエチレン製瓶の不純物の例

分析種ng/g	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Al	64	21	2700	400	720	22	6500	2800	6800
Ca	<10	280	<10	250	1100	32	200	38	460
Cr	50	22	100	<10	<10	250	<10	190	590
Cu	390	380	140	230	160	150	44	440	670
Fe	220	24	22	<10	<10	<10	68	18	200
Mg	10	40	10	150	480	11	3200	2500	6800
Na	5400	2600	35	<10	<10	<10	440	16	12
Ni	62	44	10	<10	40	10	<10	15	24
Pb	46	60	43	<10	<10	<10	<10	<10	10
Ti	11	<10	92	130	370	11	860	220	360
Zn	90	96	150	22	40	150	17	43	120

試薬の管理に関して、容器の選定は重要であるが、試薬のレベルによっては、容器洗浄がこれを上回る現状である。洗浄については目的に応じて方法が異なり、本稿では書ききれないため、割愛する。この状況は、試薬の使用者が自ら調製した溶液や標準液を保管する容器を選択する場合も同様である。

03 試薬の保証期間、有効期限

試薬の経時変化は、容器の影響を強く受けることもあり、その保証期間は、容器と共にあるといっても過言ではない。前述した材質からの汚染などに加え、気密性、遮光性などが重要な要因となる。試薬の保証期間は、これらの要素を含んで決定されているが、あくまでも開封前までの保証である。保証に関しては2種類の表現があり、年数などの期間で示す保証期間(Shelf life)と日付で示す有効期限(expiry date/expiration date)が一般的である。

試薬メーカーとして、購入使用者の試薬の扱い方及び保存環境が、各使用者で異なるため、統一した開封後の保証は不可能である。近年、米国薬局方(USP)では、試験用溶液類などのモノグラフに容器材質及び保管条件と共に使用期間を表示し始めているが、すべてを確定させるにはさらに膨大な時間を要するであろう。

・Stannous Chloride, Acid, Stronger, TS—Dissolve 40 g of stannous chloride in 100 mL of hydrochloric acid.

Store glass containers, and use within 3 months.

・Sodium Bisulfite TS—Dissolve 10 g of sodium bisulfite in water to make 30 mL. **Prepare this solution fresh.**

・Silver Diethyldithiocarbamate TS—Dissolve 1 g of silver diethyldithiocarbamate in 200 mL of pyridine from a freshly opened bottle or that which has been recently distilled. **Store in light-resistant containers, and use within 30 days.**

一方、モノグラフで規定されていない場合、「USPモノグラフのテキストにこの情報が記載されていない場合、この期間を定義するのはラボの責任で、期間の決定を裏付けるには実験データが必要であり、任意の期間を想定してはならない。」と述べている。

裏付けデータを得るための実験は、目的を明確にして計画することが肝要であり、大きくは3系統に分かれると考えられる。

- 純然たるJIS特級の試薬であれば、経時変化しやすい項目を抽出し、その項目が不適合となった時点で使用の限界と判断される。
- 標準液やpH緩衝液であれば、濃度やpHが必要とする限界を超えて変化した時点で使用の限界と判断される。標準液の評価は、ある時点で保証期間内の未開封標準液と比較する方法が簡便であろう。
- 一般的な試験用溶液類の場合、標準液側の濁りの発生や発色が低下するなど、使用上の問題が発生する時点で使用の限界と判断される。

こうして得られたデータに基づき、使用の限界を定めたとしても、不確定な要素がまだ残っている。

L-アスコルビン酸溶液(100 g/L)を例に使用期間に影響する要素を列記する。

a) 採水の問題

溶液の調製には、純水又は超純水が用いられることが多く、採水の際に泡立てると、L-アスコルビン酸の変化要因である酸素を取り込ことになる。泡立っていない採水は、二酸化炭素の影響を受ける場合更に重要である。また、採水時に初流カットを行うかも影響するケースがある。

b) 容器及び溶解の問題

L-アスコルビン酸をビーカーにはかりとり、水を加えて、スターラーで激しくかき混ぜると、酸素との接触及び溶液への取り込みを促進することになる。水に溶けやすい試薬を溶解する場合、適切な容器(溶液を入れた場合、空間容量が20%以下になるもの)にはかりとり、泡立てずに水を加え、あまり泡立ないように穏やかに振り混ぜることが好ましい。また、試薬をビーカーにとり放置すると、吸湿することもある。2-プロパノール100 mLを100 mLガラス製ビーカーにとり、放置し、水分量の変化を追った例を図5に示す。

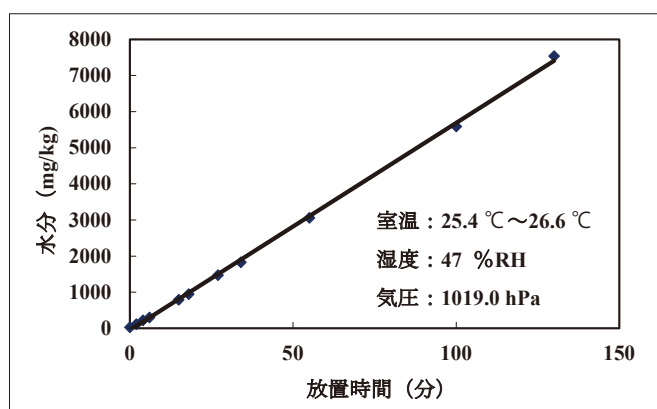


図5 2-プロパノールの吸湿変化の例

c) 使用時の問題

L-アスコルビン酸溶液(100 g/L)は、冷蔵保管が一般的であるが、試験者が保管場所から取り出し、長時間実験台に放置するか、蓋を長時間開け放てば、変化の要因となる。これらの要因が重なれば、設定した使用期限よりも前に劣化が起きてしまう。L-アスコルビン酸溶液(100 g/L)の場合、酸化が進行すれば着色するため、使用期限に加え着色したら使用しないルールを併用することが、好ましい。

最近では、開封後の使用期限等が求められていることが多いが、前述したように各使用者の使用方法の違いなどで、確定したデータを示すことはできない。一般的な、使用可能期限の目安を次に記述する。

溶剤	ほとんどの溶剤は安定しており、開封後3ヶ月から12ヶ月は、使用できることが多い。
酸	ほとんどの酸は非常に安定しており、開封後少なくとも6ヶ月間使用できることが多い。
塩	多くの無機塩は安定しており、開封後少なくとも6ヶ月間は使用できることが多い。
pH緩衝液	pH 7未満の緩衝液は開封後2~3ヶ月は使用できることが多い。7を超える場合は、二酸化炭素の吸収により、開封後1ヶ月が限界であることが多い。
滴定用溶液	通常は、滴定溶液は安定しているが、アルカリ溶液は、二酸化炭素を吸収の問題もある。特殊なケースを除けば、開封後3ヶ月程度使用することができることが多い。
標準液	性質と濃度によって異なるが、ほとんどの100~1000 ppmの標準液は、数ヶ月~1年程度安定している。しかし、1 ppm以下となれば、変化しやすくなり、安心して使える限度は、ほぼ1日程度である。

04 おわりに

試薬は、使用状況に合わせ、なるべく短期間で消費する容量を購入することが基本であろう。

また、品質システムの維持強化には、試薬に関する上記の内容に関連した、教育・訓練が欠かせない。

参考文献

- 1) 山口晃、ガラスの着色について、色材協会誌 52(11)、642-649 (1979)
- 2) 関東化学株式会社編、試薬に学ぶ化学分析技術 (ダイヤモンド社、2009)。
- 3) 日本化学会編、化学便覧 基礎編 (丸善出版、改訂 5 版、2004)。
- 4) 日本分析化学会編、分析化学便覧 (丸善出版、改訂六版、2011)。

キーワード解説

PIC/S：医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム

各国の医療関係の査察当局による、査察基準の国際整合を目的とする組織。

PIC/S加盟国間で製造された医薬品類は、同等の査察を受け、同等の品質水準にあると見なせるため、輸出入が容易となる。世界の主要国の医薬品に関する公的機関が加盟しており、日本は2014年7月に加盟した。

ICH：医薬品規制調和国際会議

各国の医療関係の規制当局と製薬業界の代表者による、規制内容の国際調和を目的とする組織。最終合意に至った調和内容は各国の規制当局からガイドラインとして通知され、国内規制等へ取り込まれる。品質 (Quality) に関わるICH-Qシリーズ、安全性 (Safety) に関わるICH-Sシリーズ等が運用されている。

GxP：Good "xxx" Practice

医療技術の適正な管理運用を行う規範の総称。医薬品製造時の規範となるGMP (Manufacturing) の他、臨床試験のGCP (Clinical)、製造販売のGQP (Quality) というように初期開発から販売後の安全管理に至るまで、種々の規範が運用されている。

小さな容器に 大きなメリット

使い切り可能な少量包装

PIC/S GMP 対策※

コンタミ対策

試薬管理の効率化

使い切り試薬は関東化学

- pH標準液 JCSS 包装：100mL×20/箱
- 日本薬局方対応 容量分析用標準液 包装：100mL
- 残留溶媒試験用試薬 包装：100mL



pH電極挿入可能



※ PIC/S GMP ガイドライン パート1 第6章では「試験室の試薬、試液、ガラス器具、標準品及び培地の品質には、特別な注意を払うこと。それらは手順書に従って、調製、管理すること。管理レベルは、その用途及び利用可能な安定性データに相応したものであること。」と明記されており、一度開封した試薬の管理は開封後の安全性データに基づいておこなわれることが望まれています。

※無断転載および複製を禁じます。



関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング

電話 (03) 6214-1090 FAX (03) 3241-1047

HP <http://www.kanto.co.jp/times/>

E-mail: chemiti-info@gms.kanto.co.jp 編集責任者：猪瀬真人

2020年1月発行