

安定性モニタリングの規格不適合による製品回収と欠品のリスクを低減するために

安定性モニタリングの実施が GMPPIC/S ガイダンスとの6つのギャップの1つとして通知された。それによりそれまで行っていなかった製造所が安定性モニタリングを実施し始め、経年での含量、類縁/不純物、溶出試験が規格外となる事象が起き。それによる製品回収が増え始めた。

課題はいくつかある。

1. 安定性試験条件の解釈と 25°C×60%で規格不適合時の GMP 対応
2. 規格不適合の予測と対策（関係する GMP 事例集の 2013 年版と 2022 年版の相違）
3. 社内規格（項目の上乗せ基準）と承認書項目の内側規格設定時の注意事項
4. 統計確率で将来のリスク評価

1. 安定性試験条件の解釈と 25°C×60%でない場合の GMP 対応

2013 年 GMP 事例集 GMP 11-69（安定性モニタリング）

〔問〕安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか。

〔答〕「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 06030001 号）に述べられている一般的な原薬、製剤においては原則として 25°C±2°C、60% RH±5% RH の条件で保存する。ただし、**当面の間は承認条件による保存を認める**が、温湿度のモニタリングを行うこと。温湿度モニタリングに当たっては、保存環境の代表的なポイントを測定できるように配慮すること。また、湿度の影響を受けないものや、影響を受けない包装形態のものについては、必ずしも湿度管理を必要としない。なお、実際の保存条件から 25°C 保存への外挿が必要な場合は、「（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究報告書」（平成 24 年度厚生労働科学研究）を参照すること。

2022 年 GMP 事例集 GMP 11 の 2-5（安定性モニタリング）

〔問〕安定性モニタリングはどのような保存条件で行えばよいのか。

〔答〕有効期間又はリテスト期間にわたって規格に適合していることを評価する観点から、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 06030001 号）（以下 ICH-Q1A (R2) という）に述べられている長期保存試験の保存条件で保存することが望ましいが、**製造販売承認申請時に有効期間又はリテスト期間の設定に関する根拠資料や陳述書として提出した長期保存試験の保存条件が ICH-Q1A (R2) で述べられている条件から異なる場合には、当該保存条件でも差し支えない。**

⇒

文言は異なっているが、「申請当時の長期安定性試験の保管温度条件でよい」と述べている。問題は 25°C×60%の安定性モニタリングで規格不適合になった時の対応については述

べていない。通常、申請時の安定性条件で良いと言っているのですが、問題ないのだが、微妙に問題があるように感じている。その対応として下記が求められているように思う。

- ① SOP に 25°C×60%の安定性条件で規格を逸脱した製品で、申請当時「室温成り行き」で長期安定性を行っている製品は、「室温成り行き」に変更すると記載しておく。
- ② 逸脱した場合は、GMP 変更管理により、「室温成り行き」に変更する。
- ③ 念のために保存品（室温成り行き保管）の安定性評価を行い、規格に適合していることを確認する。

明確に 25°C×60%の条件で規格逸脱があった場合、当局に「製品回収しなくてよいか」と尋ねている企業があるようであるが、当局としては「回収しなくてよい」との発言はしずらく、「企業の判断で」となるのではないだろうか。製造所できちんと SOP で定めておくことである。

2. 規格不適合の予測と対策(関係する GMP 事例集の 2013 年版と 2022 年版の相違)

安定性モニタリングで気になるのは、結果が出てから慌てて回収しているように感じる。規格逸脱になり、OOS が確定すると製品回収になる。しかし、その傾向はその前の安定性モニタリングでわかっているはずである。

「安定性試験ガイドラインについて」 <https://www.pmda.go.jp/files/000156805.pdf>

4 製剤の安定性試験

(2)長期保存試験及び加速試

6) 評価

① 経時的に減少する定量値から有効期間を求める場合、分解曲線の 95%片側信頼限界が規格値の下限値

と交差する時期をもって決定する。ロット間の変動が小さいことが統計解析から明らかにされる場合は、全ロットのデータを一括して評価することができる。

例えば 2 年目に規格逸脱が起きた場合、1 年目に低下しており、一般的に低下は一次式が多いので、グラフにデータをプロットすれば、2 年目に規格を外れるかが予測できる。さらにより正確に予測したいなら回帰式を求めて、有効期間が 3 年であれば、3 年の時点のデータが規格内にはいつているかどうかである。そして安定性試験ガイドラインの評価にあるように、95%片側信頼限界が規格内に入っているかどうかになる。より安全を期したいなら、99%片側信頼限界が規格内に入っていれば安泰である。製品回収などをみていると、規格を外れた時点で製品回収を行っている。場合によっては出荷した全ロットを回収している。物流在庫品も同じであれば、当局が欠品回避を考慮してくれない限り、出庫できない。物流在庫品も回収対象になる。

営業部門から「製品回収は百歩譲る。しかし欠品だけは避けて欲しい」と言われた。理由が分からなかったので「なぜ?」と尋ねたところ、「製品回収なら物流在庫と交換でき

て販売を継続できる。しかし欠品になると他社の代替品若しくは類似の製品が納入される。一度他社の製品が納入されると、再度自社製品を購入してもらうには並大抵の営業努力では難しい」との返答であった。かつ、他社の製品に変わることは、同じ薬剤の代替品であっても、かつ溶出試験の同等性が評価されていても実際は微妙にことなるので、せっかく今の製品で症状が安定している患者様に健康上のリスクを与える可能性があるので、欠品は自社の営業の視点だけでなく、患者様の視点からも欠品は避けたい。

なぜ早い段階で対応されないかである。安定試験モニタリングにおいて、まずはデータを折れ線グラフにプロットすることである。グラフを見れば有効期間終了時点で規格不適合が出る可能性が一目瞭然である。厳密に計算したいなら、回帰式を求め、有効期間終了時点の95%片側信頼限界が規格内に入っていないと、OOSが出る可能性があり、それによって不適合が確定する場合が生じる。その確率は、外れている割合が高いほど、リスクが高くなる。OOSが出ると、これは製剤と分析のバラツキによる確率の問題になり、仮に一度はリテストしても、 $n = 4 \sim 6$ であればすべてのデータが規格適合しなければならないので、OOSが確定する確率が最初のOOS発生確率よりも高くなる。

日本薬局方の規格設定は分析バラツキも考慮した規格設定である。試験がバラつくので $n=3$ にして平均をとり判定（3個の内1個が規格外）して規格に入っていると適合と勘違いしているQA/QCもおられるが、それは日局を正しく理解していない。「全てのデータが規格に入ると前提」である。

含量（規格 93.0~107.0%、製剤&分析バラツキ $C_v=1.0\%$ とすると 95%信頼区間は $\pm 2.0\%$ になる）を例にとり、3年目（有効期間終了時）の値が 94.0% となると、含量が有効期間の片側信頼限界は 92.0%（平均値 $94.0 - 2.0 = 92.0$ ）が規格下限を下回っているなら、規格下限値を 1% 下回っていることになり、そのリスクの確率は約 15% になる。

規格下限 (93.0%)

—92— —93— —94— —95— —96 (%)

3年目の値 94

3年目の値の95%片側信頼限界 92 ~ 94 (過量仕込無し)

規格の下限を下回る確率は約 15% [$(94-93)/1 = 1\sigma$] になり、もし初回試験で OOS が出ると、明確なラボエラーは見つからず、工程にも問題はない。問題は含量の値低下による製剤と試験バラツキで規格を下回るリスクがあることになる。

その場合、リテスト $n = 4$ なら $1 - (1-0.15)^4 = 0.478$ (不適合の確率 48%)

リテスト $n = 6$ なら $1 - (1-0.15)^6 = 0.623$ (不適合の確率 62%)

過量仕込み（割り増し仕込み）を 2% 行っていると

規格下限 (93.0%)

—92— —93— —94— —95— —96 (%)

3年目の値 96 注1)

注1) 厳密には3年目に100⇒94%になっているので、2%⇒1.88%になる。

$(96-93) / 1 (\sigma) = 3 \sigma$ となり、規格を下回る確率は0.15% (千三つの半分) になる。

1%過量仕込みであれば、 $(95-93) / 1 = 2 \sigma$ となり、規格を下回る確率が約2.5%になる。

安定性モニタリングの1年目、2年目で下降傾向があり、有効期間3年目で規格を下回るリスクがある場合には、早めに過量仕込みを行ってれば、万が一規格を下回り、OOSが確定して製品回収を行っても、過量仕込み対策を行っているロットは回収の対象にならないので、欠品を来さない。

実際の製品の σ は製品品質調査時の σ を使うとよい。その σ にはロット内の製剤バラツキ、ロット間バラツキと分析バラツキが含まれている。

ICHQ8 より

2.2.2 過量仕込み

製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために、または有効期間を延長するために原薬の過量仕込みを行うことは**一般に勧められない**。

製剤製造中の過量仕込みは、最終製品中に過量として残るか否かにかかわらず、製品の安全性と有効性を考慮したうえで正当な理由が示されるべきである。提供される情報としては、

- 1) 過量仕込み量、
- 2) 過量仕込みの理由 (想定されており、且つ文書化された製造工程中の損失量を補填するためなど)、
- 3) 過量分についての妥当性、が挙げられる。3.2.P.3.2 項の製造処方に示す原薬の量には、過量分も含める必要がある。

⇒

「一般に勧められない」と記載されているが、ダメとはなっていない。実際、GMP 事例集 (2013 年版) では認めていた。

2013 年 GMP 事例集

経年の低下対策の過量仕込みは、ICHQ8 と GMP 事例集でも認められている。

[問] GMP7-32 (標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、一部改正施行通知第3章第3の7(4)の「標準的仕込量及びその根拠」については、どのように考えればよいか。

[答]

1. 標準的仕込量については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を

定量したとき、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合には、製造販売承認（届出）書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. **流通過程における経時変化、季節変化等**に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーショndata等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書に成分の分量の増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合には差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。

⇒

「流通過程における経時変化」が明確に認められている。

2022年 GMP 事例集

GMP7-19（標準的仕込み量）

〔問〕 GMP 省令第7条の医薬品製品標準書に記載する事項のうち、改正省令公布通知第3の10(3)①カの「秤量、調製、充填等の作業における標準的仕込み量及びその妥当性を示す根拠（GMP 省令第13条に規定するバリデーションの結果等）」については、どのように考えればよいか。

一方、「妥当性を示す根拠」とは、「標準的仕込み量」（上記補正を行う場合には、補正が行える範囲、条件も含む）の妥当性を示す根拠のことであり、製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致する製品を恒常的に製造できることを示すデータが該当する。具体的には、試作やスケールアップ時の技術検討、バリデーション等のデータに加え、製造販売承認書の「規格及び試験方法」を満たすことのみでは証明できない、溶出プロファイルや不純物プロファイルと言った、治験薬と商業生産スケールで製造した当該医薬品との品質の一貫性を示すデータ等が挙げられる。ただし、品目の特性、標準的仕込み量を設定する成分の含有目的、物性等により必要となるデータは異なることとなる。

⇒

「製造過程におけるロスを踏まえ、最終製品が製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」に記載された成分・分量に合致するものとなるように定めた仕込み量を指す」となり、「流通過程における経時変化」が削除されている。これをどう考えるか？

ビタミン剤などは経年での低下を加味した過量仕込みを認めないと、3年の有効期間を確保できないため、有効期間が短くなってしまいます。これまで認めてきたため、これを認めないとすると大きな混乱が生じる。実際にある製造所が県の指導で、「経年の過量仕込み」を問題になされたが、過去からの経緯やもし認めない場合の問題点などを伝えると県もそれ以上は指摘がなかったようである。2022年版GMP事例集では洗浄のホールドタイムなども盛り込んでおり、それはGMP省令や通知の逐条解説では求めている項目である。GMP事例集は参考に供するものとの位置づけであるが、実際はPMDAや都道府県が求めている。これが曖昧な日本のGMPの“匙加減”のように感じる。GMP省令改正でDIが導入されたと言われているが、欧米のようなDIガイダンスもなく、GMP事例集で欧米の考え、ALCOA+を紹介することで求めている。今後PMDAがどこまで求めるかに左右される。それは今後の指摘事項を見てみないとわからない。

この過量仕込みも同様である。まだ指摘事項になっていないかつ、2013年GMP事例集に流通段階の過量仕込みは認められており、2022年GMP事例集では明確に禁止していないので、“慣性の法則”が働いていると考え、現時点では問題ないと考えている。皆さんはどう考えられるだろう？

3. 社内規格（項目の上乗せ基準）と承認書項目の内側規格設定時の注意事項

第三者委員会報告から学ぶ

当社に対する行政処分について 日医工(株) 2021年3月3日

調査報告書 TMI 総合法律事務所（概略版）より 2021年2月16日

類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において日医工が独自に設定した社内規格に適合しなかったOOSロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められてないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例

⇒

社内規格であっても原則出荷は禁止で出荷する場合はSOPに記載する（PMDAの考え方？）ことが求められている。

それが、2022年GMP事例集で明確になっている。

GMP11-59（規格外結果） 2022年GMP事例集

[問] GMP省令第7条の医薬品製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認（届出）書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合、製品が当該規格を外れたとき、所要の措置として、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定はどのように行えばよいか。

[答] 「自主規格」を外れた製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある、これら「自主規格」を外れた場合の取扱いについては、あらかじめ手順書等に規定しておくこと。

なお、医薬品製品標準書については、改正省令公布通知第3の10(3)①ア及びイ(ア)にあるとおり、承認事項の規格より厳格な規格が設定される場合には、当該規格の根拠をあらかじめ明記しておく必要がある。

また、定期的又は随時に製品品質の照査を行い製造販売承認(届出)書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに一部変更承認等の申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に連絡すること。

回収理由

当該製品において、社内基準を上回る微生物が検出されたため、自主回収をさせていただきます。

回収理由

当該製品につきましては品質試験を実施し、承認規格内ではありますが、他ロット製品に比べエンドトキシン試験の値が若干高い製品がありました。念のために自主回収することと致します。

⇒

なぜ、承認書外の追加の規格(社内規格)または承認書の規格項目より厳しい内側規格を外れたら回収するかが理解できなかった。今回の第三者委員会報告とGMP事例集で明確になった。

回収理由

委託先製造所において製造した当該ロットに対して実施した微生物限度試験において、日本薬局方参考情報に記載の許容限度値を超える真菌数が検出されました。調査の結果、検出された菌は一般環境中に存在するアオカビ属(Penicillium)で、その他に病原性を有する恐れのある細菌は検出されませんでした。保健衛生上の安全性を確保できない恐れがあるため、当該ロットを自主回収いたします。

⇒

どうして製品回収する必要があるのか? 参考情報が承認書の規格の位置づけなのか? 固型剤には微生物の規格が設定されていないものが多い。まだ自主管理している。このレベルに抑えている。管理していなければ大腸菌が入っていても分からない。当局から指摘されたのだろうか? 社内規格で管理しているから回収になったともいえる。管理していなければ分からなかったことである。もし、大学の薬学部で学生に固形剤の医薬品を入手して微生物限度試験してその結果を学会誌に「参考情報超えていた!」と報告になったら、超えていた製品回収するのだろうか? また私が食品分析センターに依頼してその結果をネットで公開したらどうなるのだろうか? 私はお金がないのでできないが。

参考（日本薬局方参考情報）

参考情報は、医薬品の品質確保の上で必要な参考事項及び参考となる試験法を記載し、日本薬局方に付したものである。したがって、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に基づく承認の際に規定された場合を除き、医薬品の適否の判断を示すものではないが、日本薬局方を補足する重要情報として位置付けられている。参考情報を日本薬局方と一体として運用することにより、日本薬局方の質的向上や利用者の利便性の向上に資することができる。

⇒

これらを考えると、以下の対策が良い。

- ① 追加の社内規格は設定しない（微生物試験も含め）
- ② 追加の社内規格は安定性モニタリングの対象外と SOP に定めておくつまり出荷時だけの規格である旨を規定しておく。
- ③ もし社内規格を設定するなら規格を外れた場合のことを SOP に定めておく。そして念のために都道府県にその SOP で良いかを確認しておく。

4. 統計確率で将来のリスク評価

1) 溶出試験の製品回収リスク削減には確率の考えが必須

日局には溶出試験の判定方法が2つある。12個中、10個までが判定値内であればよいとするのと、Q値を用いる方法がある。Q値は新しく設定された判定方法でバラツキに対して緩く、平均値を重視する方法になっている。これまでの経験から、新製品はQ値設定を行う方が安定性モニタリングで不適合になるリスクが低い傾向がある（設定値によるが）。

バラツキが大きく、1/12の規格外出ている場合は、確率的に溶出試験で7%不適合になりまる（1/14ロット不適）。

1/12Tの場合；不良率 1/12 (p)、11/12 (q；1-p)

適合する場合

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/12) \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192 \quad \text{合格する確率} = 0.93 \text{ (93\%)}$$

OOSになり明確なラボエラーが見つからない、製造工程でも問題が見つからない場合。ラボエラーの可能性も否定できないことから、再試験を行います。その時の試験数はn=4~6で行われているところが多いかと思われる。再試験の時は全て適合する必要がある。合格する確率は下記になる。

$$n=4 \text{ で全て合格} \quad 0.934 = 0.748 \text{ (75\%)}$$

$$n=6 \text{ で全て合格} \quad 0.936 = 0.647 \text{ (65\%)}$$

すなわち、1/3 (33%) ~1/4 (25%) 不適合になるということである。

統計・確率的に事実を眺めるとは、「時々、追加の6錠/カプセルの試験を行っているということは、いつか溶出試験でOOSが発生して溶出試験不適合になる」を考慮して対策を行うことが必須なのである。でないとそのような製品はいつか安定性モニタリングで溶出試験不適合になり該当ロットの製品回収を行うことになる。起きてからではなく、統計・確率をの視点で将来のリスクを予測して今対策することになる。

2) 日局標準品の純度補正がされることによる品質リスクの予測とその対応

日局 (JP) 標準品用原料を提供していた。当時は99.3%で調整して提供していた。なぜならJP標準品は100.0%で配布されていたからである。0.7%下駄をはいていた。

標準品の管理が国立衛研から公定書協会（現医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）に移管された。そして、「99.5%未満の標準品は純度補正係数を設定」（注1）が新たに定められた。そのため、そのJP標準品は0.7%含量純度が上がり、原薬の純度が0.7%低下した（本来の値であるが）。

何が起きたか？

この原薬バルクの規格は97.0~101.0%

- ・平均値が97.4%に低下（従来は0.7%の下駄をはいていたので98.1%）
- ・経年での低下は無し
- ・分析バラツキはCv=0.4%

規格下限を下回る確率は、平均値から規格下限まで $(97.4 - 97.0) / 0.4 = 1.0 \sigma$

つまり、OOSが発生する確率は約15%である。バラツキの問題であり、ラボエラーはなく、製造工程にも問題はない。リテストは当時n=4。

出荷時や安定性モニタリング及び原薬の顧客での受入れ試験でOOSが出る約15%ある。

出荷時はOOSが確定すれば廃棄で済むが、顧客の受入れ試験でOOSになると顧客との対応が大変難しくなる。また安定性モニタリングでOOSになり、分析バラツキの関係でOOSが確定すると、原薬の回収だけでなく、その原薬を使った製造販売業者の製品の回収も起きる。なぜなら顧客は3年の担保データを信用して使っており、その保証がなくなり、製造所で使う前に試験を通常行っていない。つまり、使用時の規格内との担保の保証がない場合、製剤の規格に適合していてもGMP不備で回収になる場合がある。

回収理由

本製品の原薬であるヒスタミン二塩酸塩の受入試験において、間違った有効期限を原薬に表示していたため、有効期限を過ぎた原薬を使用して製造した製品を出荷していたことが判明しました。本件に関するPMDAによるGMP調査において、GMP管理の不備を指摘されました。指導内容を真摯に受け止め、不備の認められた製造番号0306~0325の20ロットについて、自主回収を行います

⇒このように製剤に使う前の原薬が規格適合していることを説明していないと製剤で適合であっても回収になっている。

そこで、原薬製造所の合成部、QA、QC と本社担当者と筆者（本社 QA 長兼品責）で直ぐに会議を行い対策を検討した。

この原薬の最終工程は蒸留していたので、不純物が若干多めの初留と後留部分の廃棄を増やして純度を高めた。このままでは収率が減り、コストに影響するので、合成部には純度 Up の方法を検討してもらうことにした。

繰り返しになるが、規格不適合、OOS 確定してから対応するのではなく、データを統計確率の視点で見れば、将来の問題点が見えてくる。今対策を行い、品質トラブルの影響を最小限にすることが、本来の QA と QC の業務であるが、多くの製造所の製品回収、改善命令や第三者委員会報告（概略版）を見ていると、あまり品質に貢献しないことに時間を割き、品質保証に必須の知識不足で品質問題を大きくしている製造販売業と製造所が多いように感じるのは気のせいであろうか？

福井県の健康被害があった製造所では、概略版でさえ、QA と QC が気付く 7 つの視点を全て見逃してしまっていた。また富山の製造所では QA が間違っただ判断をして QA が品質トラブルを増やしていた。

品質管理と品質保証 30 年経験してきた者として、もっと QA と QC に携わるものとしてのプライドを持って、知識習得と過去問対策に取り組んで欲しいと願っている。このように QA と QC の現場力が低下してきたのは、やはり会社が QA と QC の人材育成に力を注いでこなかったつけが今出ているのかもしれない。コスト削減でアルバイトや派遣を入れてコスト削減をし、学ぶ時間を減らしてコスト削減をしてきた経営者は業績 Up で評価され、その後任の経営者は前任者のつけに苦慮し、前任者が得た収益よりも大きな損失を今払っているように思えてならない。

ご意見ございましたら、inorinohinshitu@gmail.com まで直接いただけるとありがたい。

(注 1) <https://www.pmrj-rs.jp/faq/>

定量的試験に用いる化学薬品標準品は、原則純度を補正係数として表示し、定量的試験に用いる際には純度補正を行うこととなりました。日局 17 第一追補以降、新規に設定された標準品、及び 2019 年以降当財団でロットを更新した標準品については、マスバランス法による純度を補正係数として表示しています。

以上