

# 日局17以降に向けての 日局の課題について —製造工程管理への日局の取組と フレキシブル化—

日本薬局方原案審議委員会総合委員会座長  
国立医薬品食品衛生研究所  
川西 徹



PMRSJ局方説明会  
(2014/3/13 & 3/19)

# 本日の話題

## ◆ 日本薬局方の課題

- ◆ 新しい品質管理手法 (ICH基準) とのギャップ
  - ◆ 医薬品の国際化への対応
  - ◆ 新技術への対応
- ## ◆ 日本薬局方原案審議委員会の対応
- ◆ 製法問題検討小委員会等の設置
- ## ◆ 日本薬局方の今後に向けての検討

# 日本薬局方の役割と性格

## — 公的・公共・公開の医薬品品質規範書 —

1. 日本薬局方は、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規範書である。
2. また、日本薬局方は、薬事行政、製薬企業、医療、薬学研究、薬学教育などに携わる多くの医薬品関係者の知識と経験を結集して作成されたものであり、それぞれの場で関係者に広く活用されるべき公共のものである。
3. さらに、日本薬局方は、その作成過程における透明性ととも、国民に医薬品の品質に関する情報を開示し、説明責任を果たす役割が求められる公開の書である。
4. 加えて、日本薬局方は、国際社会の中で、医薬品の品質規範書として、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。

# 問題その1. 日局内の問題

- ◆ ICH基準で品質管理をされている新薬を日局収載するに際して、最終製品の規格試験を中心とした日局スタイル\*に変えなければならなくなる。

\* 例： 類縁物質試験（不純物名を伏せ、不純物標準品を使わない一律的な設定等）



# ICHガイダンスと日本薬局方における 適用対象の違い

- ◆ ICHガイダンスは新薬を対象としており、我が国では通常後発医薬品は適用対象とされていない。
- ◆ 日本薬局方は後発医薬品、生薬等を含む多様な医薬品を適用対象としており、医薬品添加物も各条に含み、これらの品質基準書となっている。

# ICH-Q6Aの適用対象

- ◆ 原薬及び製剤の品質は、その設計、開発、工程内管理、GMP管理及び製造工程のバリデーションにより、また、開発から実際に製造されるまでの間に設定される規格により決まる。本ガイドラインは、出荷時ならびに有効期間中の**新原薬及び新製剤の品質**を保証するのに主要な役割を果たす規格、すなわち、試験方法、分析法ならびにその判定基準を対象としている。規格は、品質保証の重要な要素ではあるが、その唯一の要素というわけではない。前述のすべての要素が、品質の高い原薬や製剤の恒常的な製造を保証していくのに必要である。
- ◆ 本ガイドラインは、**新製剤(配合剤を含む)**及び、適用が必要な地域では、**新原薬の製造承認を対象**としたものであり、医薬品開発の臨床試験段階にある原薬及び製剤は対象としない。

# 日本薬局方各条への新規収載について

## ア. 新規収載について

### a) 優先的に新規収載をすべき品目

- 医療上汎用性があり、かつ必要性が高いと考えられる医薬品 (対象患者が多く、医療現場で広く用いられている医薬品等)
- 代替薬が無い医薬品 (希少疾病用医薬品等)
- 米国薬局方 (USP) や欧州薬局方 (EP) に収載され、諸外国でも広く使用されている医薬品

### b) 収載時期

- 既承認品で保健医療上重要な医薬品については、可能な限り速やかに収載する。
- 先発医薬品と後発医薬品の規格の統一や品質の向上を図る観点から、後発医薬品が承認された医薬品は可能な限り速やかな収載を行うよう検討する。
- 今後承認される新規開発医薬品については、承認後一定の期間を経た後に収載を検討することとし、例えば品質、安全性及び有効性に係る一定の情報を収集することが可能となり次第、速やかに収載検討対象とする。



# ICH基準と日本薬局方とのギャップ (ICH－Q6Aの品質管理の考え方から)

- ◆ 原薬及び製剤の品質は、その設計、開発、工程内管理、GMP管理及び製造工程のバリデーションにより、また、開発から実際に製造されるまでの間に設定される規格により決まる。本ガイドラインは、出荷時ならびに有効期間中の新原薬及び新製剤の品質を保証するのに主要な役割を果たす規格、すなわち、試験方法、分析法ならびにその判定基準を対象としている。規格は、品質保証の重要な要素ではあるが、その唯一の要素というわけではない。前述のすべての要素が、品質の高い原薬や製剤の恒常的な製造を保証していくのに必要である。
- ◆ 本ガイドラインは、新製剤(配合剤を含む)及び、適用が必要な地域では、新原薬の製造承認を対象としたものであり、医薬品開発の臨床試験段階にある原薬及び製剤は対象としない。



# ICHレベルの医薬品の品質確保(恒常性確保)の考え方

## 製造工程

## 製品

製造工程の構築

プロセス評価／検証

妥当性評価・検証

製造工程管理 (工程操作等  
パラメータおよび工程内管理試験)

恒常性保証

特性・品質解析  
構造解析・分子特性  
品質評価

規格・試験方法

一定性保証

安定性試験

非臨床/臨床試験

## 問題その2. 国際化時代における問題

- ◆ 海外の日局利用者の日局理解(日本における医薬品品質管理の理解)を妨げる
- ◆ 日局基準適合製品でも海外で認められない可能性 → 日本製薬企業の海外展開の障害
- ◆ 日本向け製品の場合、日局基準の試験が必要 → 医薬品原料を海外に求める場合の障害
- ◆ → 日局医薬品の孤立化

# 医薬品の国際化

- ◆ 医薬品原材料供給の国際化
- ◆ 医薬品製造の国際化
- ◆ 医薬品流通の国際化

# 医薬品の輸出入量

表1 日本における医薬品の輸出入額

(億円)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
輸出額	3,677	3,721	3,744	3,799	3,844	3,787	3,590
輸入額	9,060	9,912	10,784	11,424	13,286	15,226	17,250
輸出超過額(輸出－輸入)	△5,383	△6,191	△7,040	△7,625	△9,442	△11,438	△13,660

(出所) 財務省 貿易統計

表5 日本国内の製薬企業の売上高推移

(億円)

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
日本企業	海外売上高	18,303	20,853	25,120	27,595	29,513	31,689
	日本国内売上高	46,836	48,322	47,418	48,503	49,305	51,535
海外企業	日本国内売上高	18,651	20,404	20,699	22,292	23,789	25,432

(註) 日本企業は 2012 年 3 月現在製薬協に加盟する医薬品事業を主業とする東証一部上場企業 26 社。

海外企業は製薬協に加盟する海外企業の日本法人 15 社 (2012 年 3 月時点)。

海外企業については各社の単体売上高を日本国内売上高とみなした。一部外部データにより補正を行った。

(出所) 日本企業 有価証券報告書

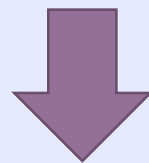
海外企業 製薬協活動概況調査

長澤 優, 医薬産業政策研究所リサーチペーパーシリーズ  
No58 (2013年 4月)



# ICH基準の後発医薬品への適用 — 我が国と欧米との違い —

- ◆ ICH基準は新薬を対象としており、我が国では通常後発医薬品は適用対象とされていない。
- ◆ 一方欧米では後発医薬品の承認申請においてもICH品質ガイダンスが適用されているという実態がある。



- ◆ 欧米薬局方はICH基準の考えを積極的に取り入れており、このことが各条の作り等にも反映されており、日局と欧米薬局方のスタイルの違いを生んでいる

## 問題その3. 新技術等への対応

- ◆ QbD等の新しい品質管理手法やPAT等を利用して品質管理された医薬品の日局収載は差し迫っている

# PMDA Experience with QbD

- Applications with QbD in Japan

Number of approved products (until January in 2014)

2008	2009	2010	2011	2012	2013
3	3	2	11	11	12

- Consultations with PMDA on QbD

Number of Consultations (until January in 2014)

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	0	2	2	4	4	3

# 収載候補品目選定方針の変更

- ◆ 日局では従来、再審査が終了したときに各条収載を検討するというクライテリアが暗黙の了解のように実践されていた
- ◆ (再審査をめやすにしていた理由は、有効性・安全性について確認がとれたということ)
- ◆ 最近この方針を変え、製造販売後調査基本計画書に基づく調査及び評価を終了し、有効性・安全性に問題がない旨の文書が提出されていることを条件に、再審査期間終了前の品目についても、保健医療上重要な医薬品と評価されるものは、収載候補品目として、各条原案の審議を開始するようになっている。



# 今、日局がとりかかからなければならないこと (私見)

- 「日本薬局方(日局)への医薬品品質管理の新しい潮流の導入(=新薬でとられている医薬品品質管理との齟齬の解消)
  - 「医薬品の国際化の時代に対応した日局をめざして
  - 「我が国の医薬品品質管理の思想を体現した日局をめざして
- 日局が21世紀の我が国の医薬品品質規範で有り続けることができるように！！

# 本日の話題

- ◆ 日本薬局方の課題
  - ◆ 新しい品質管理手法(ICH基準)とのギャップ
  - ◆ 医薬品の国際化への対応
  - ◆ 新技術への対応
- ◆ **日本薬局方原案審議委員会の対応**
  - ◆ 製法問題検討小委員会等の設置
- ◆ 日本薬局方の今後に向けての検討

# 製法問題検討小委員会の設置 (背景)

- 」 日本薬局方(日局)は医薬品の規格基準書であり、本規格を満たせば、我が国では医薬品として認められる。
- 」 一方で、同じ有効成分からなる原薬であっても製造方法が異なる製品においては、同一規格による医薬品の品質管理は必ずしも合理的とはいえないという議論がある(例えば製造方法が異なれば、不純物は異なる)。
- 」 現在新薬はICHガイドラインに準拠して品質管理を行っており、規格試験に加えて工程管理によって品質が担保されている医薬品が多くなっている。

# 製法問題検討小委員会の設置 (問題意識)

- ◆ (1)製法の異なる医薬品をカバーする各条規格の設定(日局のフレキシブル化)
- ◆ (2)工程管理によって品質管理されている医薬品の品質基準の設定 (製造工程管理の明確化)

に際して、現行の日局の収載ルールは硬直的すぎるのでは？



# 日本薬局方におけるフレキシビリティ

## ◆ 第十六改正日本薬局方

- ◆ 最終製品の品質規格を中心とした品質基準
- ◆ 現状でのフレキシビリティ
  - ◆ 通則11: 医薬品各条の試験において「別に規定する」とあるのは、薬事法に基づく承認の際に規定することを示す。
  - ◆ 通則12: 製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、その品質が日本薬局方に適合することが恒常的に保証される場合には、出荷時の検査などにおいて、必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。
  - ◆ 通則13: 本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。
  - ◆ 通則14: 生物学的な試験法の規定は、試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる。

# 製法問題検討小委員会の設置 (検討内容)

- ◆ 日局の作り方を工夫することで、(1)医薬品の品質管理に柔軟性をもたらす、(2)ICH基準に極力あわせる、(3)医薬品の国際化に対応する、(4)日局がQbDなどの最新の考え方の阻害にならないようにする。
- ◆ そのためにも、日局17に向けて、医薬品の種類の別に配慮しながら、製品横断的に問題点を解析し、共通の理解のもと、日局原案作成方法の新しいフレームワークを検討する。

# 日本薬局方の審議体制

厚生労働省  
薬事・食品衛生  
審議会

日本薬局方  
部会

医薬品医療  
機器総合機構

製法問題検討小委員会

総合委員会

総合小委員会

化学薬品委員会(1)(2)

抗生物質委員会

生物薬品委員会

生薬等(B)委員会

生薬等(A)委員会

医薬品添加物委員会

理化学試験法委員会

製剤委員会

WG(溶出性)

WG(Inhalation)

物性試験法委員会

WG(粘着力試験法)

生物試験法委員会

WG(無菌製剤関連情報)

医薬品名称委員会

国際調和検討委員会

WG(Pros. Harmonization)

標準品委員会

# 本日の話題

- ◆ 日本薬局方の課題
  - ◆ 新しい品質管理手法(ICH基準)とのギャップ
  - ◆ 医薬品の国際化への対応
  - ◆ 新技術への対応
- ◆ 日本薬局方原案審議委員会の対応
  - ◆ 製法問題検討小委員会等の設置
- ◆ 日本薬局方の今後に向けての検討



# 製法問題小委員会での論点

- ◆ **【論点1】**製造工程(製造方法)の違いが原因で、既存の医薬品各条の様式で妥当な医薬品品質管理を示すことが困難な場合は何か？
- ◆ **【論点2】**医薬品の品質管理において、製造工程管理で管理することが合理的な品質特性は何か？
- ◆ **【論点3】**工程管理試験の中で今後汎用され、局方試験法としての収載を検討した方がよいと考えられる標準的試験法は何か？
- ◆ **【論点4】**局方医薬品について、製造工程の開発・確立、あるいは製造工程管理に関して総則、参考情報等としてまとめることが有益な事項はあるか？

**【論点1】製造工程(製造方法)の違いが原因で、既存の医薬品各条の様式で妥当な医薬品品質管理を示すことが困難な場合は何か？**

- ◆ 不純物(特に製造工程由来不純物)
- ◆ 目的物質関連物質および目的物質由来不純物等々(バイオ医薬品)
- ◆ 製剤の品質特性(溶出性等)

## 【論点2】医薬品の品質管理において、**製造工程管理で管理することが合理的な品質特性**は何か？

- ◆ 確認試験(NIRの活用)
- ◆ 水分含量(NIRの活用)
- ◆ 原薬製造工程における類縁物質、残留溶媒、金属(原料、中間体、原薬に振り分けて適切な工程で管理)
- ◆ マイコトキシン (生薬において工程管理として管理)
- ◆ 定量 (PATを用いたモニタリングやQbDアプローチ)
- ◆ 製剤均一性
- ◆ 溶出性

# 具体的検討内容

## 【製造工程に関連する局方医薬品の要件の収載】

(1)局方医薬品の製造工程に関する留意事項については、総則や参考情報等への収載を行う

(2)製造工程管理試験について重要な試験は一般試験法に収載する

## 【製造工程に関わる品質管理の要件を局方医薬品各条に表現するための枠組みの導入】

(1)EPの“Production”の項に相当する、“製造要件”の項を日局各条に導入

(2)EPの“Potential Adulteration”の項に相当する、“不正混入物質”（異図的混入物質？）の項を導入

## 【不純物（類縁物質）の規格設定について】

(1)不純物標準品を用い、不純物名を明らかにする、純度試験の設定を認める。

(2)異なる製法の製品は別法純度試験規格も導入



# 【製造工程に関連する局方医薬品の要件の収載】

- ◆ 局方医薬品の製造工程を確立する上で、必要な要件を総則、参考情報等に収載する方向(まずはICHガイダンスの中で適切なものの局方化)
- ◆ 局方医薬品の製造工程管理の在り方について総則、参考情報等に収載する方向(まずはICHガイダンスの中で妥当なものの局方化)
- ◆ 製造工程管理試験で汎用される試験法については局方一般試験法として積極的に収載する方向(一般的ではないものは参考情報?)

# 製造工程の開発・確立、あるいは製造工程管理に関して総則、参考情報等としてまとめることが有益な事項は？

- ◆ 化学薬品： ICH-Q1 ?、ICH-Q3 (不純物) ?、ICH-Q6A の一部
- ◆ 生物薬品： ICH-Q5A (バイオ医薬品のウィルス安全性: 参考情報に既収載)、ICH-Q5B (バイオ医薬品の遺伝子発現構成体の安定性)、ICH-Q5C (バイオ医薬品の安定性)?、ICHQ5D (バイオ医薬品の細胞基材)、ICH-Q6B (バイオ医薬品の規格および試験法)
- ◆ ICH-Qトリオ +  $\alpha$  : ICH-Q8R2, ICH-Q11の必要部分
- ◆ 製造工程管理を最終製品試験の代替とする際の具体的指針

# 工程管理試験の中で今後汎用され、局方試験法としての収載を検討した方がよいと考えられる標準的試験法は？

- ◆ 近赤外吸収スペクトル法
- ◆ 近赤外イメージング法
- ◆ ラマン分光法(原材料の受入試験)
- ◆ レーザー回折法による粒子径測定法
- ◆ ラージサンプルサイズに対する製剤均一性試験法
- ◆ 宿主由来タンパク質、宿主由来DNA

# 【多様な品質管理法を局方医薬品各条に表現するための工夫】

- ◆ EP Production の項に学ぶ
- ◆ PRODUCTION
- ◆ Statements under the heading Production draw attention to particular aspects of the manufacturing process but are not necessarily comprehensive. They constitute **mandatory requirements for manufacturers, unless otherwise stated. They may relate, for example, to source materials; to the manufacturing process itself and its validation and control; to in-process testing; or to testing that is to be carried out by the manufacturer on the final article, either on selected batches or on each batch prior to release.** These statements cannot necessarily be verified on a sample of the final article by an independent analyst. The competent authority may establish that the instructions have been followed, for example, by examination of data received from the manufacturer, by inspection of manufacture or by testing appropriate samples.
- ◆ **The absence of a Production section does not imply that attention to features such as those referred to above is not required.**



# EP: ERYTHROPOIETIN CONCENTRATED SOLUTION

## PRODUCTION

Erythropoietin is produced in rodent cells *in vitro* by a method based on recombinant DNA technology.

Prior to batch release, the following tests are carried out on each batch of the final product, unless exemption has been granted by the competent authority.

**Host cell-derived proteins:** the limit is approved by the competent authority.

**Host cell- and vector-derived DNA:** the limit is approved by the competent authority.

## ● EP Monograph中の Production の項への記載事項 例

- ✓ 製造工程中で生成する可能性のある不純物に対する配慮
  - 遺伝毒性不純物: 例 Betahistine mesilate
  - 潜在的な不純物: 例 Dalteparin sodium 等
- ✓ 製造工程中の処理による目的物質(有効成分)の変化の可能性
  - 確認試験における注意に関する特記:  
例: Enoxaparin sodium
- ✓ 製法の確立中に確認すべき事項  
例: Human Coagulation Factor IX, Human Fibrinogen, Insulin Preparations等

✓中間体で確認すべき事項

例:Hepatitis A and Typhoid Polysaccharide Vaccine, Influenza Vaccine, Human Coagulation Factor IX等多数

✓製法由来不純物(宿主由来DNA, 宿主由来タンパク質等)

例:Human Insulin, Somatropin, 他多数

✓製造方法に関する特記事項(遺伝子組換技術等、抗菌保存剤の添加、添加剤の添加、一定以上の生物活性の保証)

例:生物薬品Recombinant technology derived-drugs、Human Coagulation Factor IX

例:生薬Ginseng Dry Extract, Senna Leaf Dry Extract

✓確認すべき品質特性としての異常毒性否定試験、ヒスタミン試験

例:Aprotinin他(生体成分から抽出した生物学的製剤)

# “製法要件” の項の導入

- ◆ EP Production の項に準じた項の日局各条への導入
- ◆ 継続的な検討事項
  - ✓ 製造工程中の管理の比重の高いバイオ医薬品/生体由来製品/生物学的製剤 に関しては活用の範囲は広い(製法由来不純物、中間体での品質試験、製法に関する特記事項)。
  - ✓ 化学合成医薬品については、不純物に関する配慮に限定されている。
  - ✓ 生薬については、製法関連事項に限定されている。
  - ✓ 製造工程パラメータ管理、製造工程中の工程管理試験、製法確立の過程でのバリデーション、あるいは最終製品の規格試験のいずれかによる品質確保が可とされる品質特性の場合、妥当な記載方法は？



# “不正混入物質” の項の導入

- ◆ グリセリンへの混入が報告されているジエチレングリコール、ヘパリンへの混入が報告されている過硫酸化コンドロイチン硫酸等の不正混入物質 (adulteration) に対する日局の対応
- ◆ 従来日局では不純物の試験として扱って来たが、有効成分や製法に由来する不純物ではない。そこで今後は「不正混入物質」の項を導入して、この項に記載する
- ◆ EPの Potential Adulteration の項と同様な扱いとする

# POTENTIAL ADULTERATION

- ◆ Due to the increasing number of fraudulent activities and cases of adulteration, information may be made available to Ph. Eur. users to help detect adulterated materials (i.e. active substances, excipients, intermediate products, bulk products and finished products).
- ◆ To this purpose, a method for the detection of potential adulterants and relevant limits, together with a reminder that all stages of production and sourcing are subjected to a suitable quality system, may be included in this section of monographs on substances for which an incident has occurred or that present a risk of deliberate contamination. The frequency of testing by manufacturers or by users (e.g. manufacturers of intermediate products, bulk products and finished products, where relevant) depends on a risk assessment, taking into account the level of knowledge of the whole supply chain and national requirements.
- ◆ This section constitutes requirements for the whole supply chain, from manufacturers to users (e.g. manufacturers of intermediate products, bulk products and finished products, where relevant). The absence of this section does not imply that attention to features such as those referred to above is not required.

# 【不純物（類縁物質）の規格設定について】

- ◆ JPにおける各条の純度試験（不純物標準品を用いない相対保持時間法）
- ◆ EPにおける各条の純度試験
- ◆ USPにおける純度試験のフレキシブル化
- ◆ その他



# 日局の類縁物質の限度値設定1 (標準的な記載例)

本品 \*mg を  $\Delta\Delta$  \*mL に溶かし、試料溶液とする。この液 \*mL を正確に量り、移動相を加えて正確に \*mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 \* $\mu$ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により、試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  に対する相対保持時間約 \* の (抗生物質の場合には  $\square\square$  と化合物名を記載することができる) のピーク面積は、標準溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  のピーク面積の \* 倍より大きくなく、試料溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  に対する相対保持時間約 \* の (抗生物質の場合には  $\blacklozenge\blacklozenge$  の化合物名を記載することができる) ピーク面積は、標準溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  のピーク面積の \* 倍より大きくなく、試料溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  及び上記以外のピークの面積は、標準溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  のピーク面積より大きくない。また、試料溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  以外のピークの合計面積は、標準溶液の  $\bigcirc\bigcirc$  のピーク面積の \* 倍より大きくない。

ただし、 $\bigcirc\bigcirc$  に対する相対保持時間約 \* 及び約 \* のピーク面積は自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数 1.39 及び 1.11 を乗じた値とする (感度補正係数を記載する場合)。



# 日局の類縁物質の限度値設定2 (面積百分率法)

本品 \* mgを△△ \* mLに溶かし，試料溶液とする．試料溶液 \*  $\mu$ Lにつき，次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う．試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し，面積百分率法によりそれらの量を求めるとき，○○に対する相対保持時間約\*，約\*，約\*及び約\*のピークの量はそれぞれ×%以下，相対保持時間約\*のピークの量は×%以下，相保持時間約\*のピークの量は×%以下であり，○○及び上記のピーク以外のピークの量は×%以下である．また，○○及び○○に対する相対保持時間約\*以外のピークの合計量は×%以下である．

# EP における各条の純度試験

- ◆ EPの純度試験は、異なる製法で製造された製品において新たな不純物が検出されると、純度試験に不純物を追加する設定方法が採用されている。不純物の化学名は明らかにされる
- ◆ 不純物標準品を用いてシステム適合性の確認、あるいは不純物ピークの確認が行われる。

# Fluphenazine enantate のEP 純度試験 (1)

## Column:

- size:  $l = 0.25$  m,  $\text{Ø} = 4.6$  mm,
- stationary phase: spherical octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu\text{m}$ ).

## Mobile phase:

- mobile phase A: 10 g/L solution of ammonium carbonate R adjusted to pH 7.5 with dilute hydrochloric acid R,
- mobile phase B: mobile phase A, acetonitrile R, methanol R (7.5:45:45 V/V/V),

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 7	20	80
7 - 17	20 $\rightarrow$ 0	80 $\rightarrow$ 100
17 - 80	0	100

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 260 nm.



# Fluphenazine enantate のEP 純度試験 (2)

**Injection:** 10  $\mu$ L.

**Relative retention** with reference to fluphenazine decanoate (retention time = about 34 min): impurity A = about 0.13; impurity B = about 0.33; impurity C = about 0.76; impurity D = about 0.82.

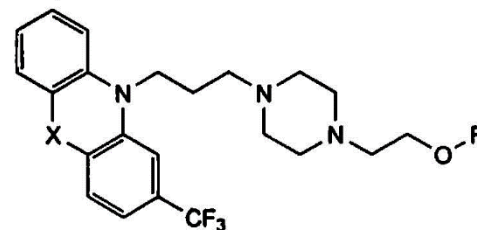
**System suitability:** reference solution (a):

- **resolution:** minimum 6 between the peaks due to impurity C and impurity D.

**Limits:**

- **impurity A:** not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.5 per cent),
- **impurity B:** not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (1.0 per cent),
- **any other impurity:** not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent),
- **total:** not more than 2.0 per cent,
- **disregard limit for any other impurity:** 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

## IMPURITIES



- A. X = SO, R = H: fluphenazine S-oxide,
- B. X = S, R = H: fluphenazine,
- C. X = S, R = CO-[CH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>: fluphenazine enantate,
- D. X = S, R = CO-[CH<sub>2</sub>]<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>: fluphenazine octanoate,
- E. X = S, R = CO-[CH<sub>2</sub>]<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>: fluphenazine nonanoate,
- F. X = S, R = CO-[CH<sub>2</sub>]<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>: fluphenazine undecanoate,
- G. X = S, R = CO-[CH<sub>2</sub>]<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>: fluphenazine dodecanoate.



# USPの純度試験のフレキシブル化

- ◆ ドネペジル塩酸塩の純度試験法は第一法に加えて第二法が設定されている。
- ◆ 先に第一法のみを記載した各条が収載された後に、後発品メーカーからの要望により第二法が追加された。
- ◆ 第一法の場合はラベル表示は不要だが、第二法以降のものについては、どの方法によるものかがわかるよう、該当する試験法番号の記載が求められている。
- ◆ USP主導で第一法及び第二法といった製法違いによる場合分けの各条を収載していくことはなく、企業からの要望があった場合にフレキシブルに対応していく方針とのこと。
- ◆ 他にPaclitaxel、Loratadine、Paroxetine Hydrochloride、Meloxicamなどが同様のフレキシブルモノグラフとなっている。

# 純度試験第一法

Procedure 1 : 合成ルートと規格化されている不純物構造式

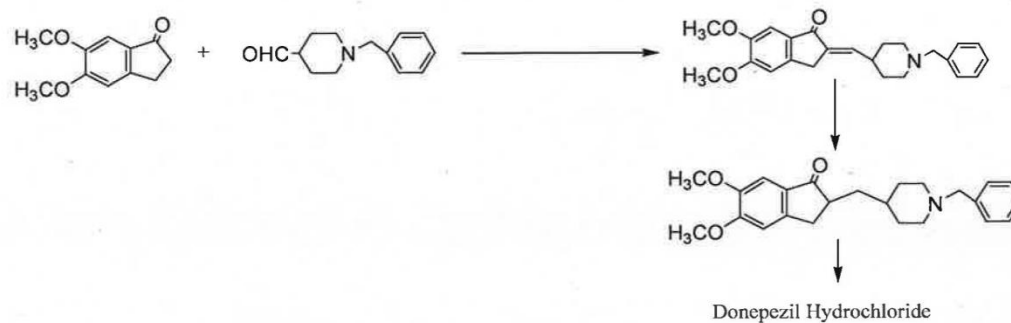


Table 1

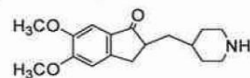
Name	Relative Retention Time	Acceptance Criteria, NMT (%)
Desbenzyl donepezil <sup>a</sup>	0.33	0.2
Hydroxydonepezil <sup>b</sup>	0.54	0.2
Donepezil related compound A <sup>c</sup>	0.92	0.1
Donepezil hydrochloride	1.0	—
Any individual unspecified impurity	—	0.1
Total impurities	—	1.0

<sup>a</sup> 5,6-Dimethoxy-2-(piperidin-4-ylmethyl)indan-1-one.

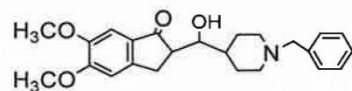
<sup>b</sup> 2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)(hydroxy)methyl]-5,6-dimethoxyindan-1-one.

<sup>c</sup> (E)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methylene]-5,6-dimethoxyindan-1-one.

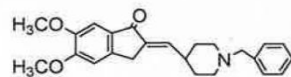
a



b



c



# 純度試験第二法

Procedure 2: 合成ルートと規格化されている不純物構造式

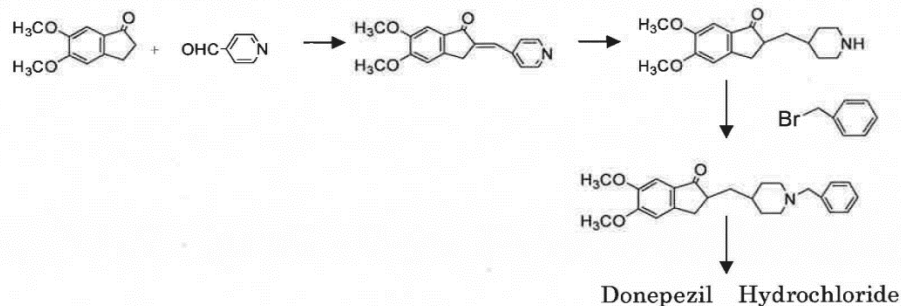


Table 3

Name	Relative Retention Time <sup>a</sup>	Relative Response Factor	Acceptance Criteria, NMT (%)
Desbenzyl donepezil <sup>b</sup>	0.23	1.5	0.15
Donepezil pyridine analog (DPMI) <sup>b</sup>	0.49	1.9	0.15
Donepezilbenzyl bromide <sup>c</sup>	0.68	0.73	0.15
Donepezil hydrochloride	1.0	1.0	—
Dehydrodeoxy donepezil <sup>d</sup>	1.72	2.0	0.15
Deoxydonepezil <sup>d</sup>	2.12	0.67	0.15
Any individual unspecified impurity	—	1.0	0.1
Total Impurities	—	—	0.5

<sup>a</sup> Relative retention times are based on 1-ml gradient delay volume.

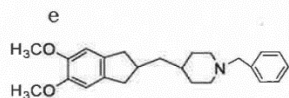
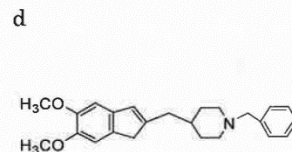
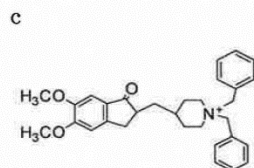
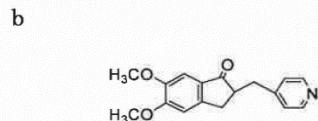
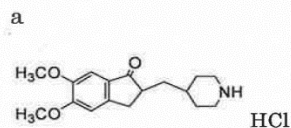
<sup>b</sup> 5,6-Dimethoxy-2-(piperidin-4-ylmethyl)indan-1-one.

<sup>c</sup> 5,6-Dimethoxy-2-(pyridin-4-ylmethyl)indan-1-one.

<sup>d</sup> 1,1-Dibenzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl]piperidinium.

<sup>e</sup> 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxyindan-2-yl)methyl]piperidine.

<sup>f</sup> 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxyindan-2-yl)methyl]piperidine.





## 日局ドネペジル塩酸塩純度(類縁物質)試験

### 純度試験

(2) 類縁物質 本品50mgを移動相25mLに溶かす. この液10mLをとり, 移動相を加えて50mLとし, 試料溶液とする. この液2mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に100mLとする. この液5mLを正確に量り, 移動相を加えて正確に100mLとし, 標準溶液とする. 試料溶液及び標準溶液20  $\mu$  Lずつを正確にとり, 次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い, それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき, 試料溶液のドネペジル以外のピークの面積は, 標準溶液のドネペジルのピーク面積より大きくない.



## 不純物規格設定の新たな方針(提案) :

1. 各条収載原案では原案作成会社からの提案に基づく純度試験法を標準法とする。標準法は従来の日局純度試験法である(不純物標準品を用いない)相対保持時間法に加えて、**新薬で行われているICHガイダンスに従った(不純物標準品を用い不純物を個別設定する)方法の提案も可とする。**
2. USPの手法を参考に、医薬品各条に収載された製品と**製法の違いにより不純物プロファイルが異なり同一管理が難しいと判断される製品の場合は、別法としての純度試験法の提案を可とする。**その場合は別法の提案会社は、提案根拠となるデータもあわせて添付する必要がある。**別法の提案は、不純物標準品を用いる個別設定法に限り、当面の間原薬のみに認める。**

## 不純物規格設定の新たな方針：（続き）

3. 不純物標準品を用い不純物を個別設定する純度試験法においては、欧米薬局方と同様に、**純度試験の中に各不純物の化学名（および構造式）を明記する。**
4. 不純物標準品を用いる純度試験法を採用する場合不純物標準品の供給が必要となるが、供給方法については別途標準品委員会で議論
5. 個別の製品について採用する純度試験に関する表示方法は別途検討中

# 今後の予定（決定事項ではない）

## 【製造工程に関連する局方医薬品の要件の収載】

総則あるいは参考情報へ収載する内容に応じて担当委員会を決定、収載案の作成を依頼

## 【製造工程に関わる品質管理の要件を局方医薬品各条に表現するための枠組みの導入】

- (1) “製造要件”の項、“不正混入物質”の項について、総則での規定を作成
- (2) それぞれの項について、18局原案作成要領における記載案を作成

## 【不純物（類縁物質）の規格設定について】

- (1) 不純物の供給体制および個別製品で用いる試験法の表示法を検討
- (2) 液体クロマトグラフィー試験法の国際調和にあわせて、新たに導入する純度試験法の記載例を作成

## 【その他の検討】

- (1) 生物薬品については生物薬品総則等の検討を担当委員会に依頼
- (2) 製剤試験法のフレキシブル化の可能性、妥当性については担当委員会に検討を依頼
- (3) QbDへの対応については、継続的な検討課題とする

ご静聴有り難うございます！！

