



2017年2月8日
第19回医薬品品質フォーラムシンポジウム

規格及び試験方法の合理化(1) リスクベースの合理化アプローチ

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

坂本 知昭

本発表は演者の個人的見解を示すものです

現行の「規格及び試験方法」について

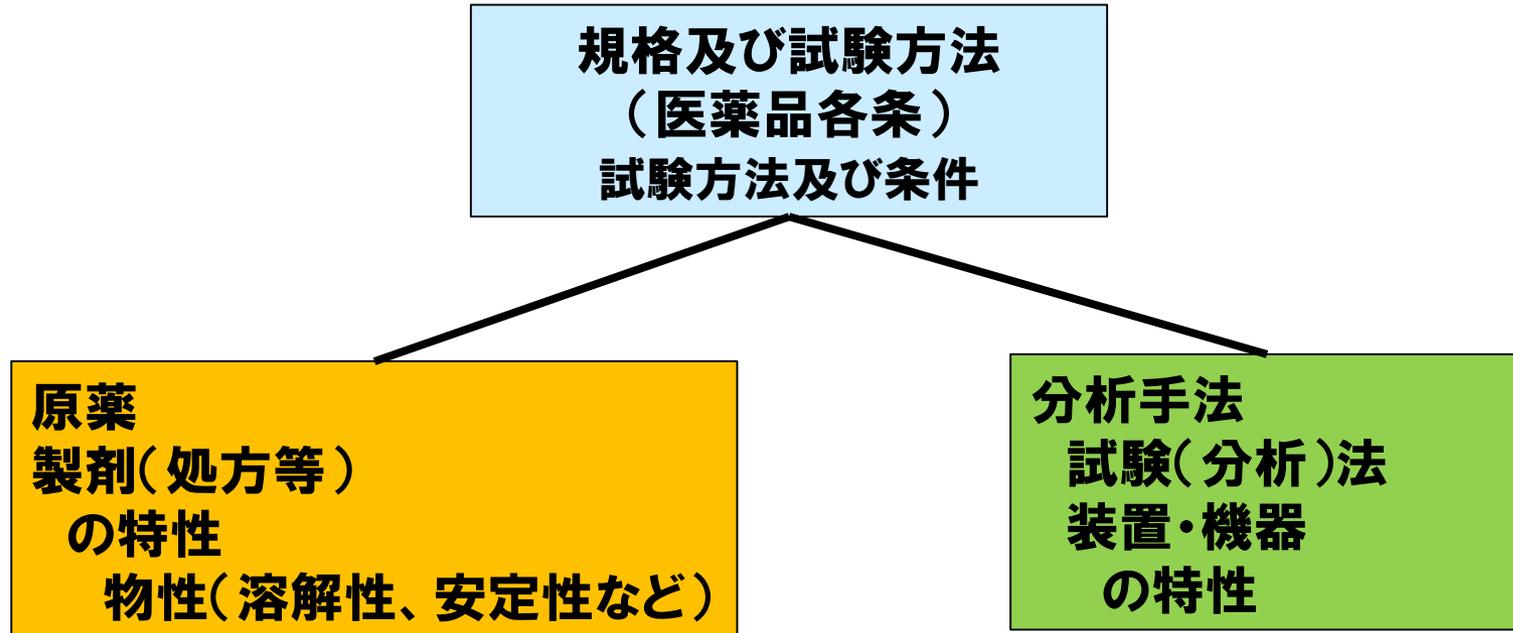
- 試験を適切に行うための情報が集約されたもの
（試験者が操作をイメージ可能）
- 第三者でも適切な試験の実施が可能
（客観的情報を与える役割）

申請書
合理化された記載

**SOPにより詳細を
規定**

どのように合理化するか？

規格及び試験方法の背景にあるもの



開発段階(及び工程管理)で得た知識がベース
= オーダーメイド

規格及び試験方法の合理化に向けた留意事項

- **試験手段(分析法)の特徴、試験対象物の物性、特性などにより、試験結果への影響因子(リスク因子)が異なる可能性がある。⇒ 単純に記載事項を選定できない場合がある。**
- **規格及び試験方法の記載内容において、試験結果に影響を与えるリスク因子は何かを特定することが重要である。**
- **リスクベースで記載事項を決定するアプローチは、第三者の評価において、客観的論拠を与えることに有用である。**

規格及び試験方法の合理化に向けたアプローチ (リスクベース)

1. 何がうまくいかないかも知れないのか？
2. うまくいかない可能性はどれくらいか？
3. うまくいかなかった場合、どんな結果(重大性)となるのか？

品質試験に当てはめると…

1. 試験の信頼性に影響を与えるものは何か？
2. 影響の程度はどれくらいか？
3. 影響が生じた場合、品質試験(判定)にどのような結果を与えるか？

「真度及び精度が同等以上」の判断のためには

変更法で達成される真度と精度が旧法と同等以上であると判断するためには…

- ✓ **変更法で分析法バリデーションを実施し、旧法の評価と同等以上であることを確認する(クロスバリデーションの考え方と同様)**
- ✓ **システム適合性の一部あるいは全ての基準が満足することを確認する**

規格及び試験方法におけるリスク因子候補選定から リスクアセスメントを行う際の考え方の一例

リスク因子候補の選定

- ✓ 各リスク因子候補を変更すると(規定しないと)何が起こるか？
- ✓ 他のどのようなリスク因子候補に影響を与えるか？

規格・基準及びその判定に対して影響を与える可能性について評価

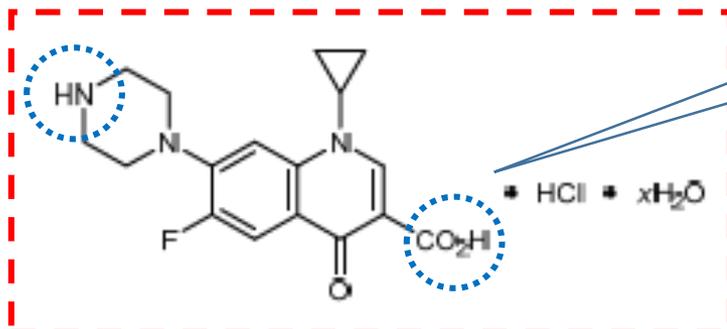
分析能パラメータの評価を活用できるか？
真度・精度・直線性など
システム適合性基準との比較で対応できるか？

シプロフロキサシン塩酸塩水和物を例としたリスク特定のアプローチの例 (本質・性状)

シプロフロキサシン塩酸塩水和物

Ciprofloxacin Hydrochloride Hydrate

塩酸シプロフロキサシン



$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot xH_2O$

1-Cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-

1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride hydrate

[86393-32-0, 一水和物]

本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、シプロフロキサシン塩酸塩($C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$: 367.80) 98.0 ~ 102.0%を含む。

性状 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

本品は光によって徐々に僅かに褐色を帯びた淡黄色となる。

「両性化合物」
HPLCを試験で用いる場合、
移動相のpHが分離性能に影
響を与える

「含量規格」
定量法の分析能との関連性

「溶解性」
洗浄溶媒の選定

「光安定性」
遮光の必要性

シプロフロキサシン塩酸塩水和物を例としたリスク特定 のアプローチの例（定量法）

定量法 本操作は遮光した容器を用いて行う。本品約25 mgを精密に量り、移動相に溶かし、正確に50 mLとし、試料溶液とする。別にシプロフロキサシン標準品を120℃で6時間減圧乾燥し、その約22.5 mgを精密に量り、水／リン酸混液（13：1）2 mLを加え、更に移動相を加えて溶かし、正確に50 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ 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、それぞれの液のシプロフロキサシンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

「光安定性」
遮光の必要性

「乾燥操作」
標準品：シプロフロキサシン

「標準品の希釈液」
シプロフロキサシン塩酸塩と溶解性が異なる

「注入量」
10 μ L

シプロフロキサシン塩酸塩($C_{17}H_{13}FN_3O_3 \cdot HCl$)の量(mg)

$$= M_S \times A_T / A_S \times 1.110$$

M_S ：シプロフロキサシン標準品の秤取量(mg)

シプロフロキサシン塩酸塩水和物を例としたリスク特定のアプローチの例（定量法）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：278 nm)

カラム：内径4 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40°C付近の一定温度

移動相：リン酸2.88 gに水を加えて1000 mLとし、トリエチルアミンを加えてpH 3.0に調整する。この液870 mLにアセトニトリル130 mLを加える。

流量：シプロフロキサシンの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、シプロフロキサシンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ3500段以上、2.0以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、シプロフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

「測定波長」
吸収の極大波長

「カラム」
サイズ、粒径、充填剤の種類

「カラム温度」
流量との関連性

「移動相のpH」
両性化合物であり、pKaが2つ

「流量」
他の試験条件との関連性

「システムの性能」
カラムの理論段数とシンメトリー係数

「システムの再現性」
注入精度：規格値と実測値

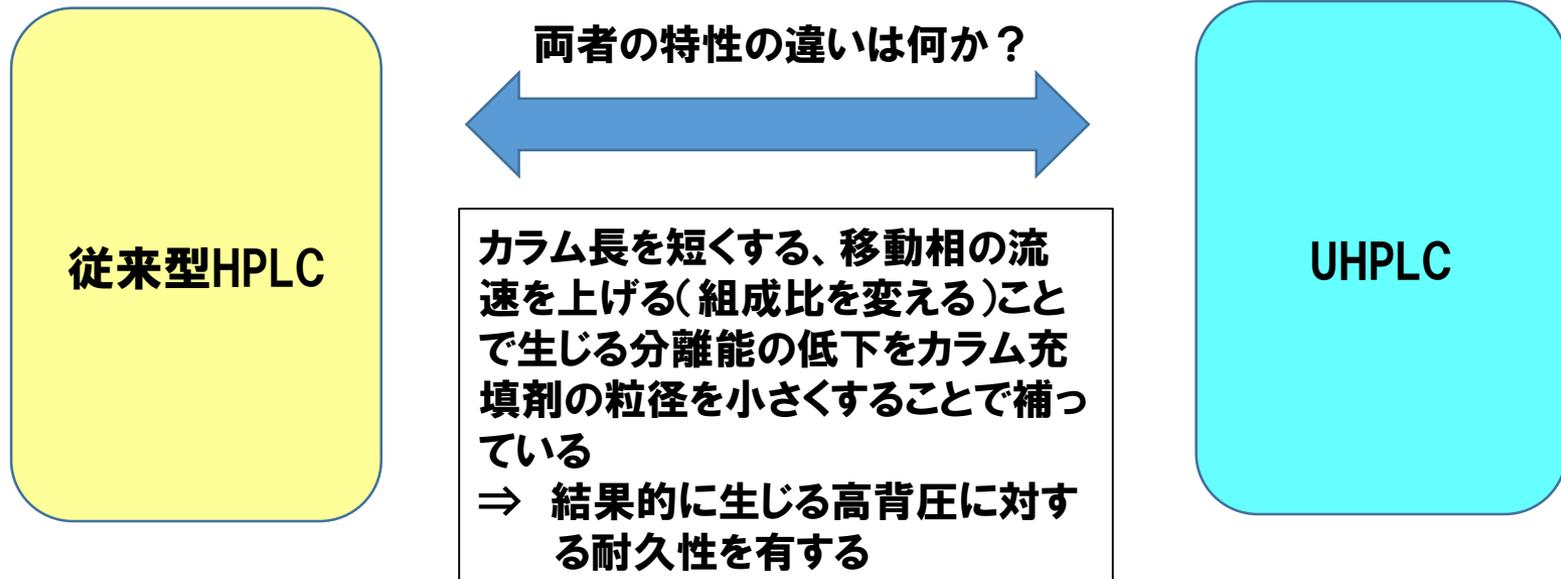
「貯法」
安定性との関連性

規格及び試験方法からどのようなリスク因子に結びつけるか？ (定量法)

- 遮光操作： 光安定性
- 標準品： 乾燥(フリー体を使用)
標準溶液調製時の溶媒の違い(溶解性の違い)
- 試料溶液の濃度： 注入量と併せて直線性の検討範囲の保証
- 標準溶液の濃度： 試料溶液の濃度とリンクする必要性
- 注入量： 使用カラムの適用範囲であること(試料・標準溶液濃度とリンク)
- 測定波長： 検出感度の変化
- カラム温度： 保持時間との関連性
- 移動相： 至適pH範囲の保証(pKaが2つ)
- 流量： 類縁物質における分離能への影響
- システムの性能： カラムパフォーマンスと規格値・実測値との関連性
- 含量規格との関連性と実測値
- 貯法： 安定性とリンク(試験・保管時における安定性の確保)

分析法の変更管理における考え方

例)分析時間の短縮を目的とした超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)への変更のケース



HPLCと比較したUHPLCの特性

1. **配管の最適化： 配管におけるサンプル拡散の影響**
2. **グラジエントミキサーの最適化： カラム内容量とグラジエント遅れ容量(グラジエントミキサからカラムまでのシステム容量)の比率を保たないと分離パターンが変化**
3. **検出器セルの選択： 検出器セル内でのピーク拡散も分離に影響(ピーク容量に対してセル容量が大きすぎると分離を悪くする)**

UHPLCにおける装置の最適化

1. 配管の最適化

オートサンプラー～検出器間の配管の内径を細くする
(例:0.1mm内径)

2. システム遅れ容量の最適化(グラジエント溶出の場合)

小容量のミキサへの変更(カラムの少容量化への対応)

3. 検出器セルの最適化

セミマイクロ(小容量)セルへの変更(ピーク容量の低下への対応)

超高速LC分析へのメソッドの移行における留意点

1. カラムの選択

- カラムの分離能はカラム長と充填剤粒子径の比率で決まる
 - 粒子径が小さくなれば、カラム長を短くしてもカラム分離能は変わらない。
 - 移動相線速度を高めるため、カラム内径を小さくする。

2. 移動相流量の設定

- 移動相流量はカラム内径や充填剤粒子径を考慮して設定
 - 最適流量は充填剤粒子径に反比例して増大
 - カラム圧に注意(最大使用圧力以下)

3. グラジエントプログラムの設定

- カラム内容量と移動相の比率から設定
 - ピークの保持は…
 - カラム容量に比例して遅くなる。
 - 移動相流量に反比例して早くなる。

4. サンプル溶媒と注入量

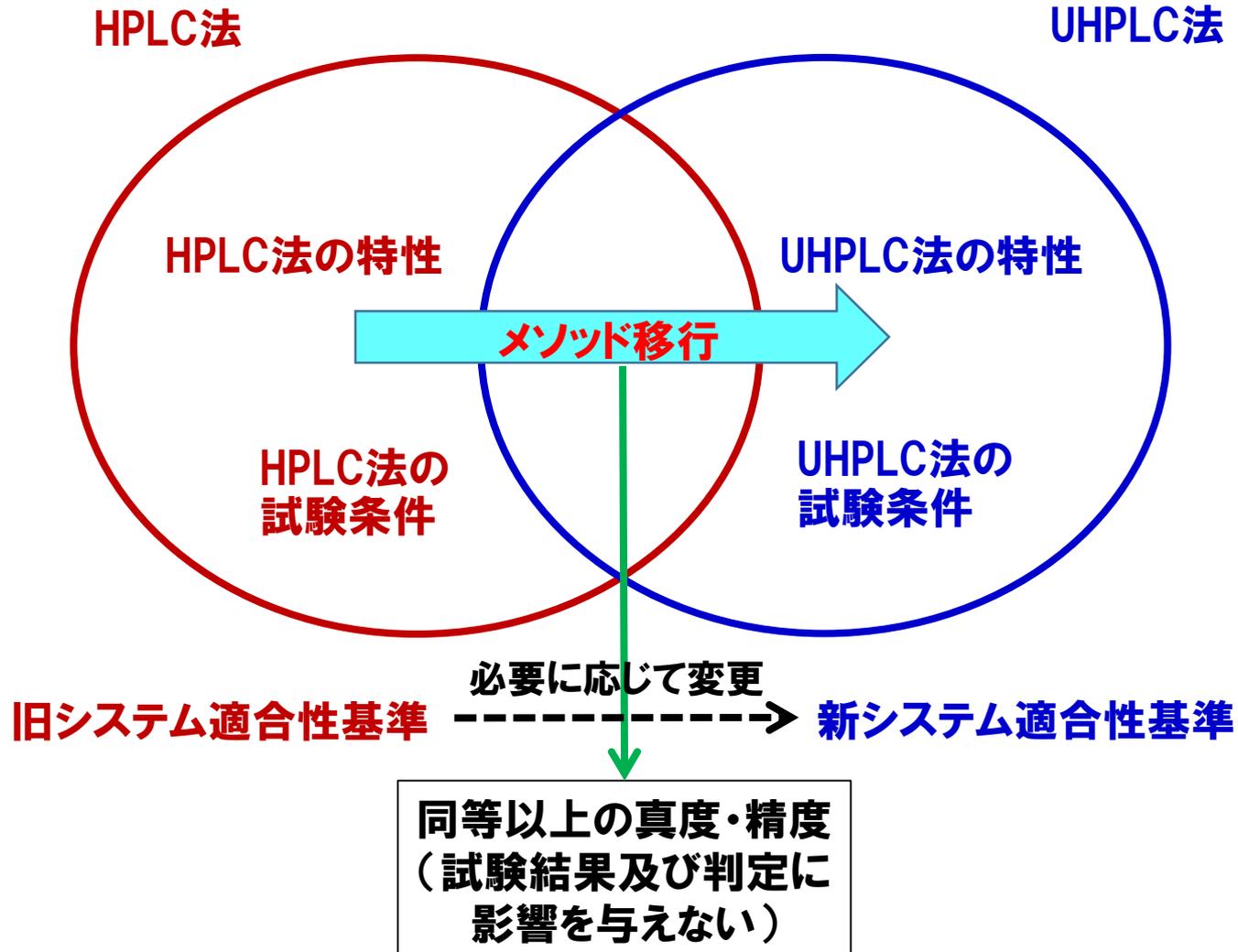
- 移動相より溶出力が強いサンプル溶媒の使用
 - 注入量が多いとピーク形状が崩れる
 - 溶出力が弱いサンプル溶媒では大量注入も可能

5. 検出器の応答速度の設定

- 検出器の応答速度を早めないとピーク追従性が悪くなる

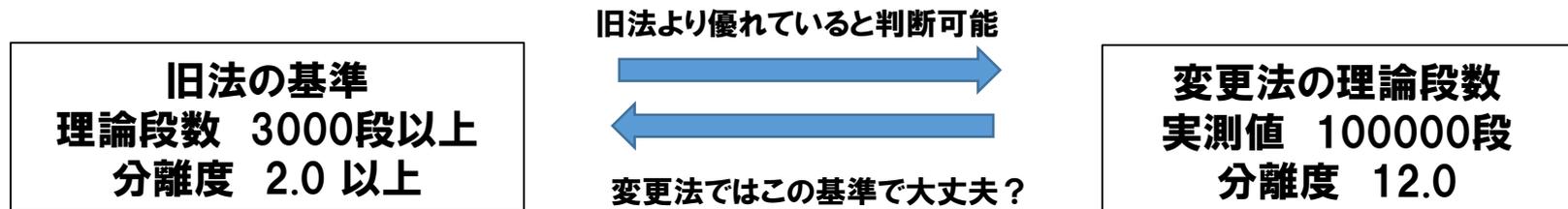
分析法の変更管理における考え方

(HPLC→UHPLCの例)



システム適合性の基準で対応可能か？

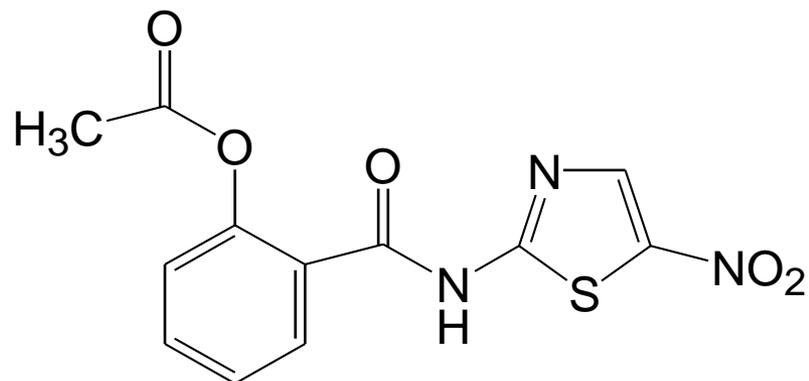
変更法が旧法の基準と同等以上の場合、変更法が旧法よりも優れていると判断することは可能かもしれないが、変更法に旧法の基準は適用できないこともある



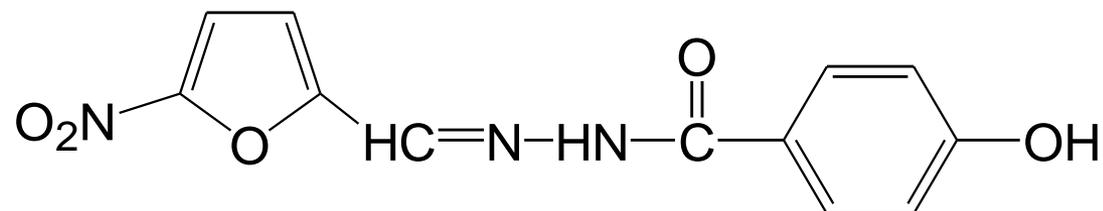
変更法で旧法の基準を適用できない場合には、変更法の実測値に応じた基準の再設定が必要となる可能性がある

承認後、変更が予想される分析法の特性及び分析対象物の物性等を考慮した、システム適合性に替わる、出荷試験の際に試験できる適合性のクライテリア(分析性能の適合性)を設定することが妥当か(基準値は実測値から設定するべき)?

例) 定量法の試験条件ならびに分析法(HPLC→UHPLC)の変更



主成分: ニタゾキサニド



内標準物質: ニフロキサニド

分解物の分離条件の検討とUHPLCへのメソッド変更

規格及び試験方法の定量条件

Gradient condition for HPLC

Phosphate buffer / AcCN		
0 min	97	3
3 min	97	3
10 min	95	5
20 min	60	40
23 min	60	40
24 min	97	3
40 min	Stop	

ソフトウェアの計算に基づく UHPLCの推奨分離条件

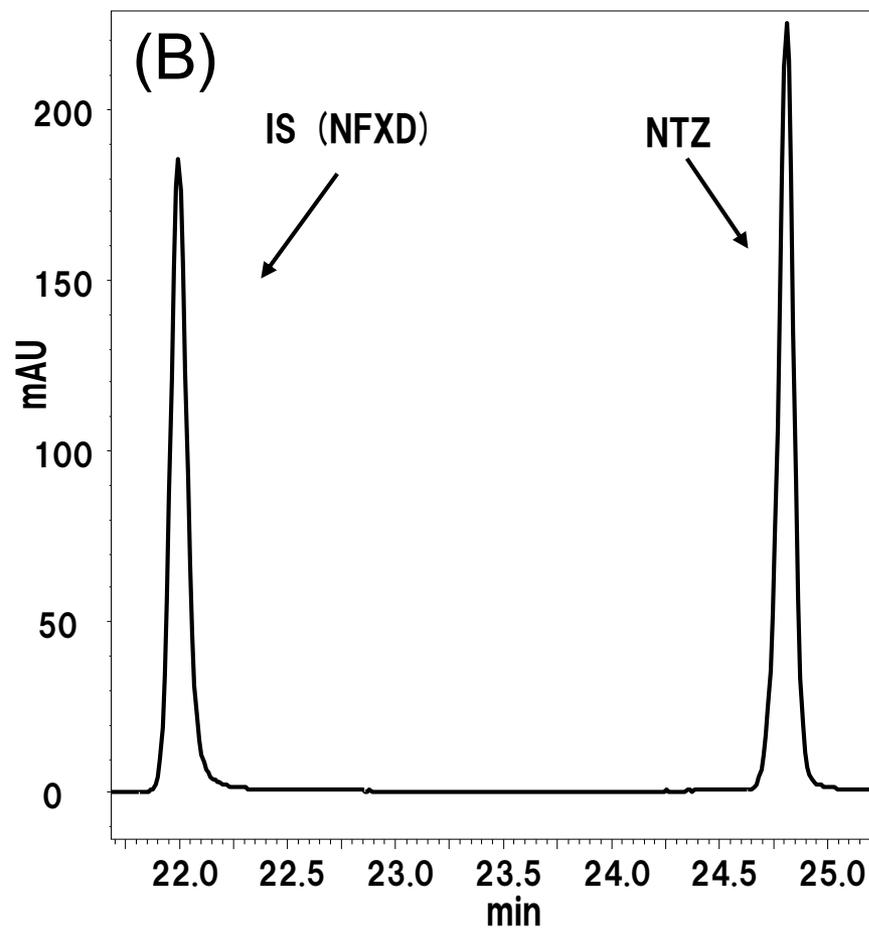
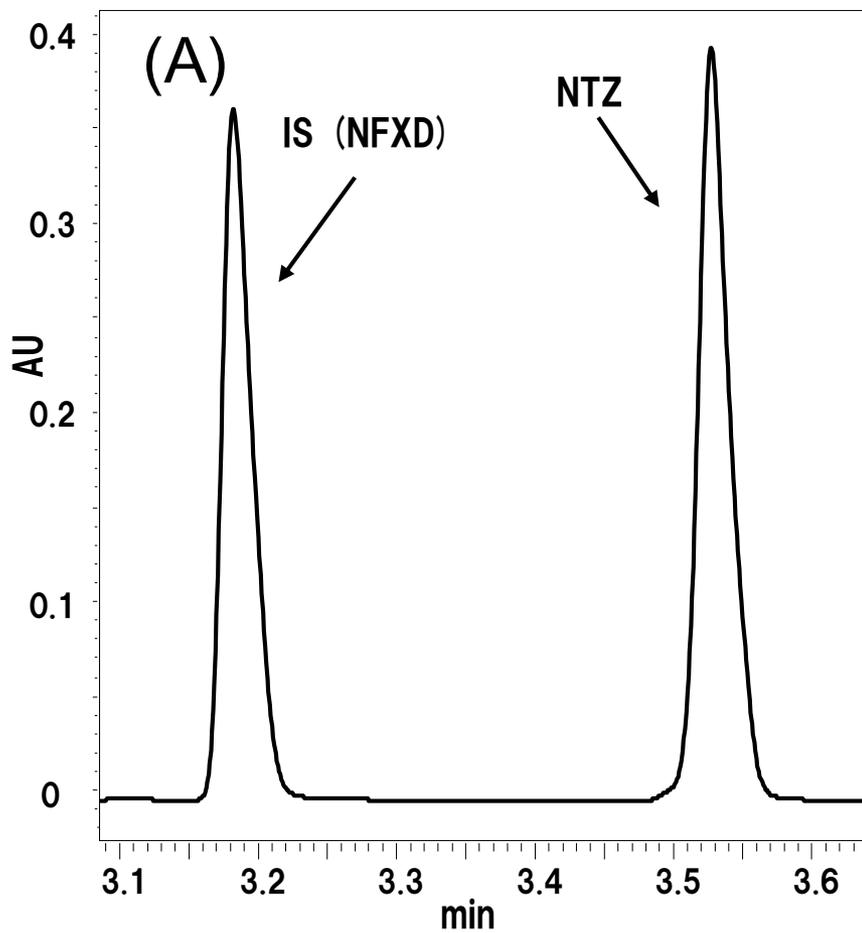
Initial converted condition

Phosphate buffer / AcCN		
0.00 min	97	3
0.72 min	97	3
1.70 min	95	5
3.50 min	48	52
4.00 min	40	60
4.02 min	97	3
6.00 min	Stop	

条件最適化後のUHPLCの 分離条件

Modified condition

Phosphate buffer / AcCN		
0.00 min	97	3
0.72 min	97	3
2.00 min	95	5
3.50 min	48	52
4.00 min	40	60
4.02 min	97	3
6.00 min	Stop	



錠剤抽出物から得たUHPLC (A) 及びHPLCクロマトグラム

適格性評価項目の比較

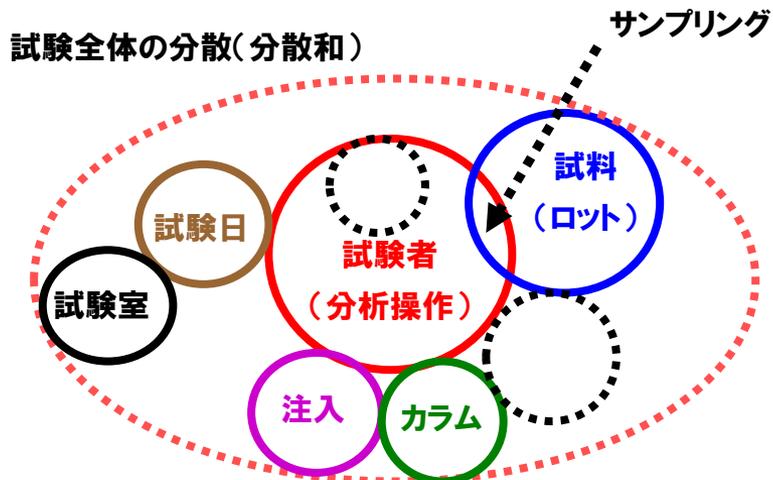
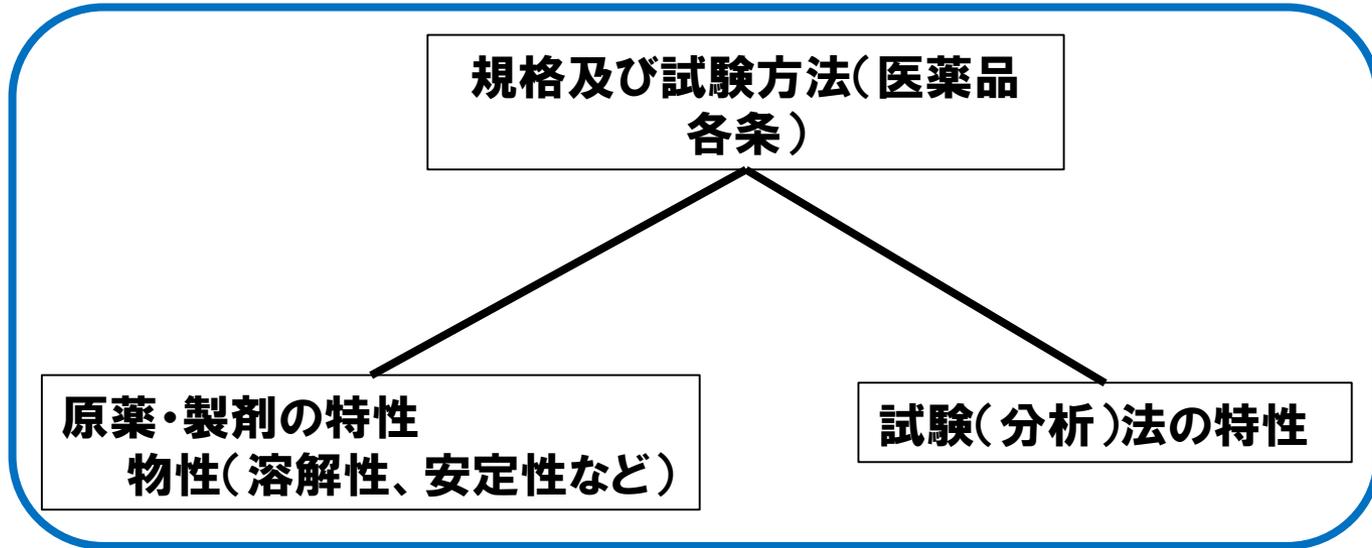
	UHPLC	HPLC
シンメトリー係数	1.2	2.0
理論段数	165500	122700
システムの再現性 (n=6)	0.25%	0.15%
室内再現性 (n=30)	1.56%	1.30%
直線性(相関係数)	UHPLC: $y = 0.0106x + 0.0865$ ($R^2 = 0.9963$) HPLC: $y = 0.0110x - 0.0492$ ($R^2 = 0.9988$)	

錠剤の定量結果

UHPLC	HPLC
1. 99.9±0.19 %	1. 102.7±4.17 %
2. 98.5±0.35 %	2. 105.4±4.48 %
3. 98.4±0.15 %	3. 103.8±4.82 %
Reference standard (100.0 %)	Reference standard (100.0 %)
98.7±0.27 %	103.2±3.42 %

まとめ

規格及び試験方法の合理化アプローチに試験条件変更時のバリデーションの考え方を適用できないか？



目標とする規格・基準及びその判定に影響を与えない項目は合理化できる



2つの考え方

合理化の判断基準は従来通りの日本薬局方の記載要領と同等の内容

「承認時の判断材料のため、従来記載に近い内容の規格及び試験方法(基準規格)の提出は必要ではないか？」とする考え方が前提

ご清聴有難うございました

**具体的な「規格及び試験方法の合理化案」につきましては、
永井先生よりご紹介いただきます。**