

規格及び試験方法の合理化（2）

～化成品の観点からの考察～

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

日本化薬株式会社 永井 祐子

本日の内容

- 「日本薬局方」及び「本邦承認書の規格及び試験方法」
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」記載の合理化案
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」その他の合理化案
- Knowledge蓄積によるEstablished Conditions更なる合理化案

本日の内容

- 「日本薬局方」及び「本邦承認書の規格及び試験方法」
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」記載の合理化案
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」その他の合理化案
- Knowledge蓄積によるEstablished Conditions更なる合理化案

「日本薬局方」

「日本薬局方 まえがき」より抜粋

日本薬局方は、その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて、わが国の医薬品の品質を確保するために必要な公的基準を示すものであり、医薬品全般の品質を総合的に保証するための規格及び試験方法の標準を示すとともに医療上重要とされた医薬品の品質等に係る判断基準を明確にする役割を有するとされた

また、・・・関係者に広く活用されるべき公共の規格書としての性格を有するとともに、国民に医薬品の品質に関する情報を公開し、説明責任を果たす役割をもち・・・



品質の確保に加え、関係者に広く活用されるべき公共の規格書として、少なくとも薬学の知識を有する者には、一見して直ちに規格及び試験方法の作成者の意思どおりに試験しうるよう作成される必要がある

医薬品承認書の「規格及び試験方法」①

「新医薬品の規格及び試験方法の設定について（医薬審発第568号）」より抜粋（Q6A）

本ガイドラインは、新原薬と新製剤について、世界規模での単一の規格及び試験方法（以下「規格」）の設定を促進することを目的としている・・・
規格とは、試験方法、その試験に用いる分析法に関する記載、ならびにその方法で試験したときの適否の判定基準（限度値、許容範囲あるいはその他の基準）からなるリストと定義される

「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について（医薬審発第571号）」より抜粋（Q6B）

本ガイドラインは、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）を新たに承認申請し、上市を目指すに当たって、規格及び試験方法の設定並びにその根拠を可能な限り国際的に整合性のあるものとするための一般的な原則について、明らかにしたものである・・・

「規格及び試験方法」とは、試験項目、用いる分析方法、及びその方法で試験したときの規格値/適否の判定基準（数値で表した限度値又は範囲、あるいはその他の基準）を示したものとして定義される

医薬品承認書の「規格及び試験方法」②

「新医薬品の規格及び試験方法の設定について（医薬審発第568号）」の前文より抜粋（Q6A）

第2. 新医薬品の規格及び試験方法の設定に関する留意事項

1. 薬局方の取扱い

(1) 規格及び試験方法の設定に際しては、日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法、標準品及び試薬・試液等を準用することを原則とするが、日本薬局方以外の試験方法等を採用することは、それらが米国薬局方及び欧州薬局方等に収載されている場合には差し支えない

(2) 本ガイドライン「2. 8. 薬局方の一般試験法とその判定基準」において、「適切なものがあれば、新医薬品の承認申請においても薬局方の一般試験法を利用すべきである。」でいう「薬局方」とは、日本薬局方をいう



「本邦承認書の規格及び試験方法」は、
「日本薬局方」と比較し、その目的や位置づけは異なる
同様な記載（形式）を必須と考えなくても良いのではないか

本日の内容

- 「日本薬局方」及び「本邦承認書の規格及び試験方法」
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」記載の合理化案
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」その他の合理化案
- Knowledge蓄積によるEstablished Conditions更なる合理化案

日局 オフロキサシンを例に挙げての考察 (純度試験における不純物の定量試験-HPLC法-)

類縁物質 本操作は光を避けて行う。本品10mgを水/アセトニトリル混液(6:1) 50mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(6:1)を加えて正確に20mLとする。更にこの液1mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(6:1)を加えて正確に10mL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、試料溶液のオフロキサシン以外のピークの各々のピーク面積は、標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の2/5倍より大きくない。また、それらのピークの合計面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：294nm)

カラム：内径4.6mm、長さ25cm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てんする

カラム温度：45 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム7.0g及び酢酸アンモニウム4.0gを水1300mLに溶かし、リン酸を加えてpH2.2に調整し、アセトニトリル240mLを加える

流量：オフロキサシンの保持時間が約20分になるように調整する

面積測定範囲：溶媒のピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液1mLを正確に量り、水/アセトニトリル混液(6:1)溶液を加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得たオフロキサシンのピーク面積が、標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の4~6%になることを確認する

システムの性能：試料溶液0.5mLをとり、オフロキサシン脱メチル体の水/アセトニトリル混液(6:1)(1 \rightarrow 20000)1mLを加え、更に水/アセトニトリル混液(6:1)を加え、100mLとする。この液10 μ Lにつき上記の条件で操作するとき、オフロキサシン脱メチル体、オフロキサシンの順に溶出し、その分離度は2.5以上である

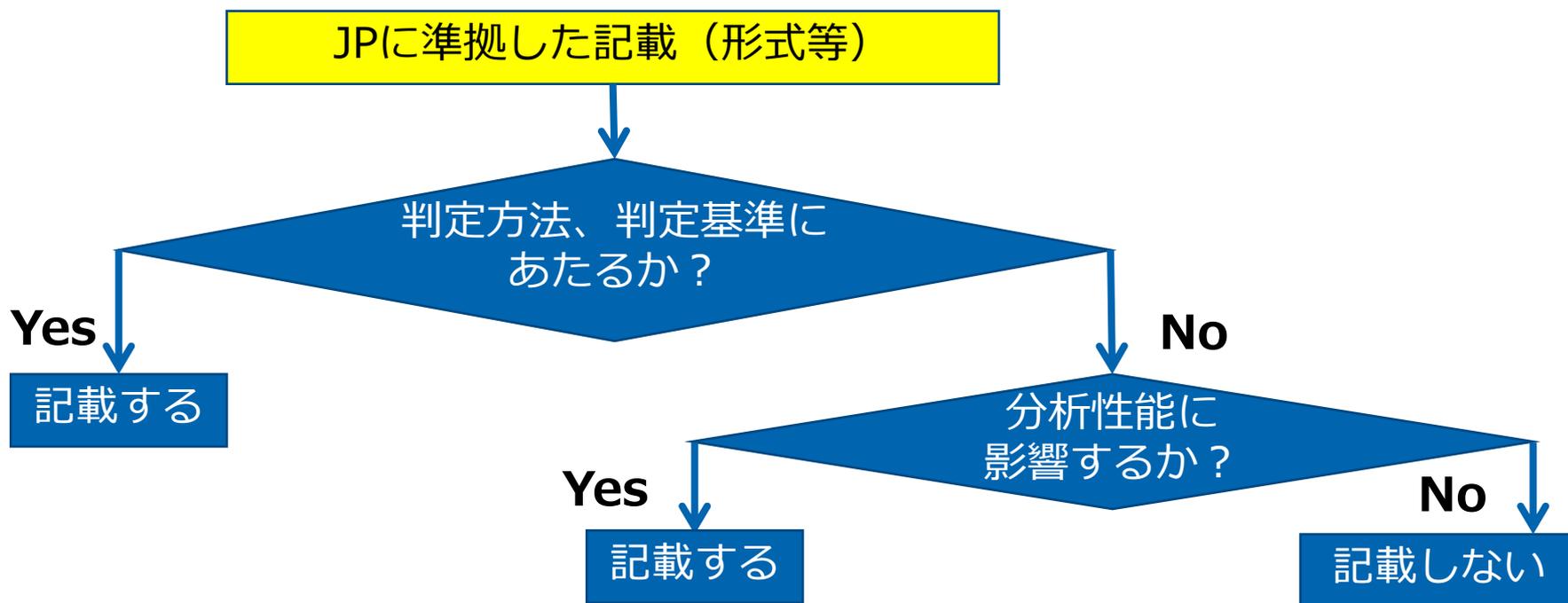
システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である

承認書記載要素

(純度試験における不純物の定量試験-HPLC法-の場合)

- サンプルング (分量、個数)
- 試料の調製
 - (製剤) 前処理
 - 希釈液の調製
- クロマトグラフィー
 - 検出器、カラム、カラム温度、移動相、流量、測定範囲
- 判定方法 (適否の判定基準)
 - 面100/標準ピークとの比較
- 判定基準 (適否の判定基準)
- システム適合性
- その他
 - 試薬の調製、標準品/標準物質
 - 実施上の注意

- 「日局 オフロキサシン」を例とし、承認書記載要素ごとに、以下の観点から記載の合理化を考察



承認書記載要素ごとの記載の合理化考察①

本品10mgを水／アセトニトリル混液（6:1）50mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液（6:1）を加えて正確に20mLとする。更にこの液1mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液（6:1）を加えて正確に10mL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、

サンプリング

⇒試料溶液を希釈したものを標準溶液とするため、10mgのサンプリングは精度等の分析性能への影響は少ないと予想される

⇒精密や正確に量る必要がないものはサンプリング量を記載する必要はないのではないか

試料の調製

⇒試料の調製は分析性能への影響は少ないと予想される

⇒希釈液と濃度記載でよいのではないか

試料溶液：オフロキサシン（0.2mg/mL）希釈液溶液

標準溶液：試料溶液1mLの200倍希釈液溶液

希釈液：水／アセトニトリル混液（6:1）

注入量：10 μ L

承認書記載要素ごとの記載の合理化考察②

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294nm）

カラム：内径4.6mm，長さ25cm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てんする

カラム温度：45 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム7.0g及び酢酸アンモニウム4.0gを水1300mLに溶かし，リン酸を加えてpH2.2に調整し，アセトニトリル240mLを加える

流量：オフロキサシンの保持時間が約20分になるように調整する

面積測定範囲：溶媒のピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍の範囲

クロマトグラフィー

⇒移動相は濃度記載でより簡略化してはどうか

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μ m），ステンレス管（内径4.6mm，長さ25cm）

カラム温度：45 $^{\circ}$ C

移動相：過塩素酸ナトリウム（5.4g/L）・酢酸アンモニウム（3.1g/L）溶液→リン酸でpH：2.2に調整／アセトニトリル混液（65：12）

オフロキサシンの保持時間：約20分

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍

承認書記載要素ごとの記載の合理化考察③

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、試料溶液のオフロキサシン以外のピークの各々のピーク面積は、標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の2/5倍より大きくない。また、それらのピークの合計面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない

判定方法

⇒ピーク面積を自動積分法により測定し、標準溶液のオフロキサシンと試料溶液の類縁物質のピーク面積による判定方法であり、重要な要素と考えられる

⇒HPLC検出器とピーク面積（自動積分法）程度の記載でよいのではないかと

判定基準

⇒「ピークの面積より大きくない」との面積値による判定基準であり、重要な要素と考えられる

⇒規格設定の妥当性や分析法バリデーションの際は数字で判断するため、数字記載でよいのではないかと

判定方法 液体クロマトグラフィー，紫外吸光光度計，ピーク面積（自動積分法）
判定基準 個々の類縁物質：0.2%未満，類縁物質の合計量：0.5%未満

承認書記載要素ごとの記載の合理化考察④

検出の確認：標準溶液1mLを正確に量り、水／アセトニトリル混液（6:1）溶液を加えて正確に20mLとする。この液10 μ Lから得たオフロキサシンのピーク面積が、標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の4～6%になることを確認する

システムの性能：試料溶液0.5mLをとり、オフロキサシン脱メチル体の水／アセトニトリル混液（6:1）（1 \rightarrow 20000）1mLを加え、更に水／アセトニトリル混液（6:1）を加え、100mLとする。この液10 μ Lにつき上記の条件で操作するとき、オフロキサシン脱メチル体、オフロキサシンの順に溶出し、その分離度は2.5以上である

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、オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である

システム適合性

⇒簡略に記載してはどうか

検出の確認：標準溶液を20倍に希釈した液10 μ Lから得たオフロキサシンのピーク面積：標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の4～6%

システムの性能：オフロキサシン脱メチル体、オフロキサシンの順に溶出し、その分離度が2.5以上（オフロキサシン（1 μ g/mL）・オフロキサシン脱メチル体（0.5 μ g/mL）希釈液溶液：10 μ L）

システムの再現性：オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差：2.0%以下（標準溶液：10 μ L、繰り返し6回）

その他（実施上の注意）：本操作は光を避けて行う

⇒試験結果に影響を与えるため、簡略に記載してはどうか

実施上の注意：光を避けて操作

「日局 オフロキサシン」記載の合理化案

判定方法：液体クロマトグラフィー，紫外吸光光度計，ピーク面積（自動積分法）

判定基準：個々の類縁物質：0.2%未満，類縁物質の合計量：0.5%未満

試験方法

試料溶液：オフロキサシン（0.2mg/mL）希釈液溶液

標準溶液：試料溶液1mLの200倍希釈液溶液

希釈液：水／アセトニトリル混液（6:1）

注入量：10 μ L

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μ m），ステンレス管（内径4.6mm，長さ25cm）

カラム温度：45 $^{\circ}$ C

移動相：過塩素酸ナトリウム（5.4g/L）・酢酸アンモニウム（3.1g/L）溶液→リン酸でpH：2.2に調整／アセトニトリル混液（65：12）

オフロキサシンの保持時間：約20分

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍

システム適合性

検出の確認：標準溶液を20倍に希釈した液10 μ Lから得たオフロキサシンのピーク面積：標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の4～6%

システムの性能：オフロキサシン脱メチル体，オフロキサシンの順に溶出し，その分離度が2.5以上（オフロキサシン（1 μ g/mL）・オフロキサシン脱メチル体（0.5 μ g/mL）希釈液溶液：10 μ L）

システムの再現性：オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差：2.0%以下（標準溶液：10 μ L，繰り返し6回）

実施上の注意：光を避けて操作

日本薬局方の通則・一般試験方法を準用し、
サンプリング量を記載しているものは、精
密や正確に量るものとするなど記載ルール
を基に設定

本日の内容

- 「日本薬局方」及び「本邦承認書の規格及び試験方法」
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」記載の合理化案
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」その他の合理化案
- Knowledge蓄積によるEstablished Conditions更なる合理化案

承認後の変更制度の合理化案

「日局 オフロキサシン」を例として

判定方法：液体クロマトグラフィー，紫外吸光光度計，ピーク面積（自動積分法）
判定基準：個々の類縁物質：0.2%未満，類縁物質の合計量：0.5%未満

変更は一変

試験方法

試料溶液：オフロキサシン（0.2mg/mL）希釈液溶液

標準溶液：試料溶液1mLの200倍希釈液溶液

希釈液：水／アセトニトリル混液（6:1）

注入量：10 μ L

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μ m），ステンレス管（内径4.6mm，長さ25cm）

カラム温度：45 $^{\circ}$ C

移動相：過塩素酸ナトリウム（5.4g/L）・酢酸アンモニウム（3.1g/L）溶液→リン酸でpH：2.2に調整／アセトニトリル混液（65：12）

オフロキサシンの保持時間：約20分

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍

システム適合性

検出の確認：標準溶液を20倍に希釈した液10 μ Lから得たオフロキサシンのピーク面積：標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の4~6%

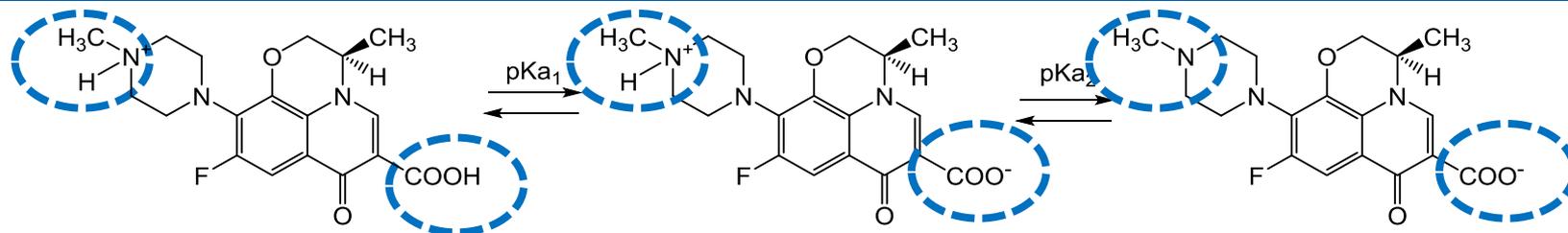
システムの性能：オフロキサシン脱メチル体，オフロキサシンの順に溶出し，その分離度が2.5以上（オフロキサシン（1 μ g/mL）・オフロキサシン脱メチル体（0.5 μ g/mL）希釈液溶液：10 μ L）

システムの再現性：オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差：2.0%以下（標準溶液：10 μ L，繰り返し6回）

実施上の注意：光を避けて操作

変更する場合は、変更する内容や当該物質の物性などにより分析性能に与える影響（リスク）は異なる
変更前に案件ごとにリスクベースの考え方により一変／軽微変更を判断

例えば判定方法及び判定基準を変更せず HPLC⇒UHPLCへ変更する場合（例：オフロキサシン）



試験方法

試料溶液：オフロキサシン（0.2mg/mL）希釈液溶液

標準溶液：試料溶液1mLの200倍希釈液溶液

希釈液：水／アセトニトリル混液（6:1）

注入量：**10 μ L**

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル（**5 μ m**），ステンレス管（**内径4.6mm，長さ25cm**）

カラム温度：**45 $^{\circ}$ C**

移動相：過塩素酸ナトリウム（5.4g/L）・酢酸アンモニウム（3.1g/L）溶液→リン酸でpH：2.2に調整／アセトニトリル混液（**65：12**）

オフロキサシンの保持時間：**約20分**

面積測定範囲：**溶媒ピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍**

システム適合性

検出の確認：標準溶液を**20倍**に希釈した液**10 μ L**から得たオフロキサシンのピーク面積：**標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の4～6%**

システムの性能：オフロキサシン脱メチル体，オフロキサシンの順に溶出し，その分離度が**2.5以上**（オフロキサシン（1 μ g/mL）・オフロキサシン脱メチル体（0.5 μ g/mL）希釈液溶液：**10 μ L**）

システムの再現性：オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差：2.0%以下（標準溶液：**10 μ L**，繰り返し6回）

実施上の注意：光を避けて操作

赤字：個人的に変更可能性が比較的高いと思うもの
なお、物性やUHPLCへの変更目的（真度・精度向上、試験の効率化など）により、変更箇所・変更内容は異なり、変更内容に応じたリスク評価が必要

pKaが2つあり移動相pHを大きく変更することはリスクが高いと考えられ、移動相変更は最小にしたい

承認後の薬事手続きフロー案

(純度試験における不純物の定量試験-HPLC法-の場合)

例：新規の不純物が検出された場合

新規不純物を定量できるよう現行試験法の再検討し、変更に応じた分析法バリデーション (Q2A、Q2B) を実施し、新規不純物を定量する

定量した不純物Q3A(R2)、Q3B(R2)に基づき規格 (判定方法、判定基準) 設定が必要か？

Yes

一変申請

No

その他記載の変更は必要か？

No

薬事的な手続きは不要

Yes

リスク評価の考え方の

- ✓ 真度及び精度は同等以上か？
- ✓ Full Validationが必要な変更か・Partial Validation以下で済む変更か 等

本変更に関してリスクが高いと考えられるか？

No

軽微変更

Yes

一変申請

変更に関して判断に迷う場合は、PMDA相談制度 (軽微変更届事前確認相談等) を考慮する (Q12 PACMPが活用できるか？)

その他合理化案

- 日局未収載医薬品では、他極の薬局方（USP及びPh. Eur）を明記した上で引用しても良いのではないか
（通則、総則、一般試験法、標準品・標準液及び試薬・試液）
- ICHガイドライン（新薬）では、安定性試験（Q1A）にのみロット数（3ロット以上の基準ロット）が規定されている
規格値設定においてロット数（3ロット）、試験の繰返し（3試料）が規定（合理的理由があれば他でも可）されているのは本邦のみ（薬食審査発第0109005号、薬生審査発0311第3号）
試験の繰返しは分析法バリデーションを考慮し設定するものである。繰返し3試料に拘る必要はないのではないか
- 標準物質の記載を見直す必要はないか

本日の内容

- 「日本薬局方」及び「本邦承認書の規格及び試験方法」
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」記載の合理化案
- 「本邦承認書の規格及び試験方法」その他の合理化案
- Knowledge蓄積によるEstablished Conditions更なる合理化案

記載の合理化案

判定方法：液体クロマトグラフィー，紫外吸光光度計，ピーク面積（自動積分法）
判定基準：個々の類縁物質：0.2%未満，類縁物質の合計量：0.5%未満

試験方法

試料溶液：オフロキサシン（0.2mg/mL）希釈液溶液

標準溶液：試料溶液1mLの200倍希釈液溶液

希釈液：水／アセトニトリル混液（6:1）

注入量：10 μ L

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μ m），ステンレス管（内径4.6mm，長さ25cm）

カラム温度：45 $^{\circ}$ C

移動相：過塩素酸ナトリウム（5.4g/L）・酢酸アンモニウム（3.1g/L）溶液→リン酸でpH：2.2に調整／アセトニトリル混液（65：12）

オフロキサシンの保持時間：約20分

面積測定範囲：溶媒ピークの後からオフロキサシンの保持時間の約1.8倍

システム適合性

検出の確認：標準溶液を20倍に希釈した液10 μ Lから得たオフロキサシンのピーク面積：標準溶液のオフロキサシンのピーク面積の4~6%

システムの性能：オフロキサシン脱メチル体，オフロキサシンの順に溶出し，その分離度が2.5以上（オフロキサシン（1 μ g/mL）・オフロキサシン脱メチル体（0.5 μ g/mL）希釈液溶液：10 μ L）

システムの再現性：オフロキサシンのピーク面積の相対標準偏差：2.0%以下（標準溶液：10 μ L，繰り返し6回）

実施上の注意：光を避けて操作

- 判定方法及び判定基準
- 詳細な試験方法
- システム適合性

Knowledge蓄積による更なる合理化案例①

判定方法：液体クロマトグラフィー，紫外吸光光度計，ピーク面積（自動積分法）

判定基準：個々の類縁物質：0.2%未満，類縁物質の合計量：0.5%未満

- 判定方法及び判定基準
- 試験法の原理

- 試験性能を担保する基準

例えば・・・分析性能クライテリア

特異性：製剤添加剤成分の影響を受けず，目的とする不純物を特異的に測定することができる十分な識別能

感度：定量限界（S/N比 10 以上）0.1%以下

範囲：0.1% から 0.2%を含む範囲において，95%の信頼性をもって，報告値が 80%の確率で真値の±0.02%

直線性：0.05 ～ 1.0% の範囲において直線性，回帰式の相関係数0.9X 以上，原点を通過する直線

試験性能を担保する基準を、当該分析法が使用される意図にふさわしいことを立証するために実施したバリデーションの基準値を基に「分析性能クライテリア（試験性能を担保する基準）」として設定し、承認審査の際に申請者と審査側とでコミットし承認事項とする
なお、出荷試験ごとには分析性能クライテリアの確認は実施しない

論点

- 「試験性能を担保する基準」とは何か？
- どのように設定するか？

Knowledge蓄積による更なる合理化案例②

判定方法：液体クロマトグラフィー，紫外吸光光度計，ピーク面積（自動積分法）

判定基準：個々の類縁物質：0.2%未満，類縁物質の合計量：0.5%未満

- 判定方法及び判定基準
- 試験法の原理

例えば・・・分析性能適合性

オフロキサシン脱メチル体，オフロキサシンの順に溶出し，その分離度がX.X以上（オフロキサシン（1 μ g/mL）・オフロキサシン脱メチル体（0.5 μ g/mL）希釈液溶液：10 μ L）^{注1)}

試料溶液 1 mL の2000倍希釈液溶液，200倍希釈液溶液，100倍希釈液溶液（10 μ L，各繰り返し2回），オフロキサシンの濃度換算したピーク面積の相対標準偏差：X.X%以下，オフロキサシンのピーク面積の回帰式の相関係数0.9X 以上^{注2)}

注1)特異性への適合性として設定，互いにもっとも接近して溶出する2成分の分離度を規定など

注2)真度，精度，定量限界，直線性及び範囲（不純物の報告の閾値～規格の限度値の120%を含むように設定；この場合0.05～1.0%）への適合性として設定

• 試験性能を担保する基準

出荷試験ごとに試験性能を確認するための基準を「分析性能適合性（試験性能を担保する基準）」として、基準値は実測値等を基に規定する。合わせてシステム適合性を削除する一連の品質試験ごとに使用する分析システムの性能確認を行うためのシステム適合性について、分析性能をより確認可能な方法にリバイスする考え方

論点

- 「試験性能を担保する基準」とは何か？
- どのように設定するか？

まとめ

- Q12実装化と関わりなく、現行の「本邦承認書の規格及び試験方法」において合理化可能な箇所が存在
⇒早期の合理化を希望します
- Q12実装化に向けて、Knowledge蓄積による更なる合理化実現のために「試験性能を担保する基準」に関する議論等、更なる検討が必要
⇒産官学での更なる議論を希望します

ご静聴ありがとうございました