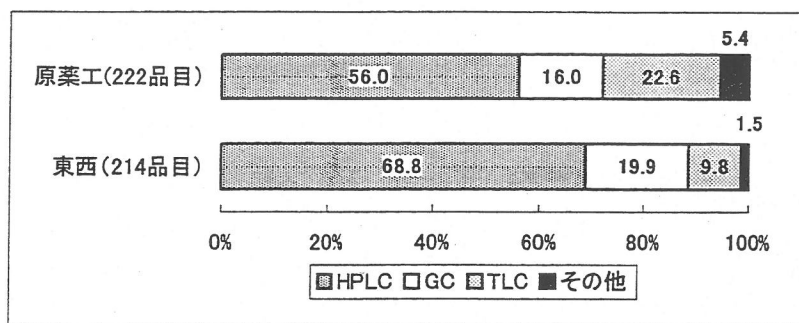


(質問7で「① ある」と回答した方は、次の7-1～4にお答え下さい。)

7-1. その不純物プロファイルの分析法は？ (品目によって方法が異なるときは各方法の品目数)

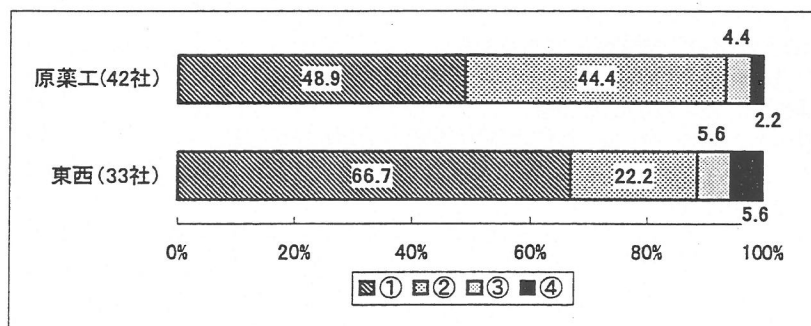
- ① HPLC法： 品目
 ② GC法： 品目
 ③ TLC法： 品目
 ④ その他 ()： 品目



- その他の方法
- ・電気泳動法
 - ・酵素法キット
 - ・PC法
 - ・旋光度測定
 - ・UV法
 - ・原子吸光
 - ・IC法

7-2. その不純物プロファイルはどのように活用していますか？

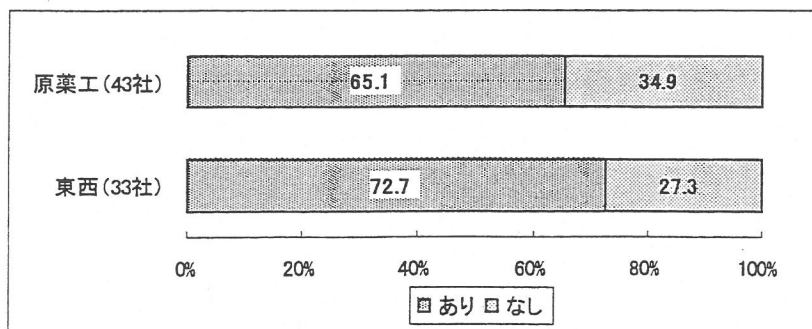
- ① 自主的にGMPに取り込み、製造工程管理や品質管理に積極的に利用している。
 ② 参考記録としてデータを収集し、プロファイルの著しい変化の有無を確認する程度。
 ③ 単に参考として記録する程度で、製造工程管理等への積極的な利用はない。
 ④ その他 ()



- ④その他
- ・変更管理 (3社)
 - ・製品規格 (1社)

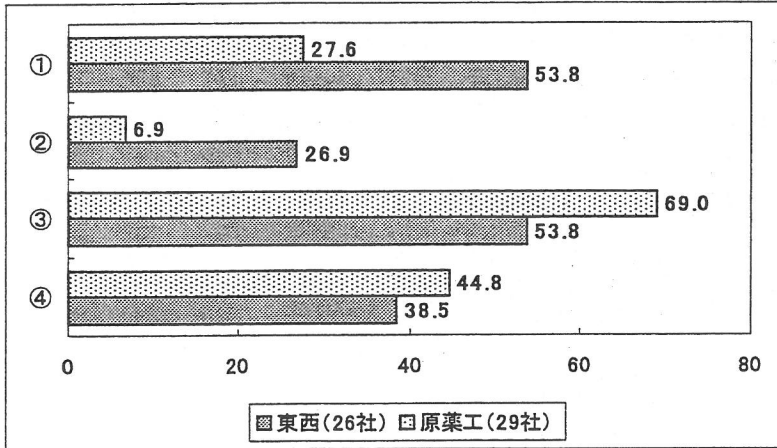
7-3. その不純物プロファイルを活用して製造工程の見直しや再点検等を実施した経験がありますか？

- ① ある ② ない



7-4. (質問7-2で①と答えた方) その不純物プロファイルの同等性の判断基準は？

- ① 各不純物が過去の実績の「平均値+3σ」の範囲にあるとき同等。
 ② 不純物総量が過去の実績の「平均値+3σ」の範囲にあるとき同等。
 ③ 規格値の範囲内にあるとき同等。
 ④ 新規の不純物ピークが認められないとき同等。
 ⑤ その他 ()



⑤その他

- ・原則は①+④であるが状況により②も判断基準としている。例えば明らかに製法の異なる原料に変更しようとする場合は①+④を判断基準とすると不可能な場合がある。
- ・これまでは③。今後は①。
- ・新規のピークが0.01%以下のこと。
- ・(a)パターンの一致, (b)0.1%以上の新規不純物が検出されない。
- ・0.05%以下の既知不純物は過去の実績からの変化(増加)が0.015%未満であること。
- ・明確な数値での規定はないが、問題なしと判断される時
- ・規格内であっても対照原薬中の量の2倍以内、且つ、新規の不純物ピークが0.1%以下。
- ・変更時のプロセスバリデーションにおいて上記①、②、④を全て満たすこと、ただし、④の新規不純物については0.10%を超える新規不純物を対象としている。

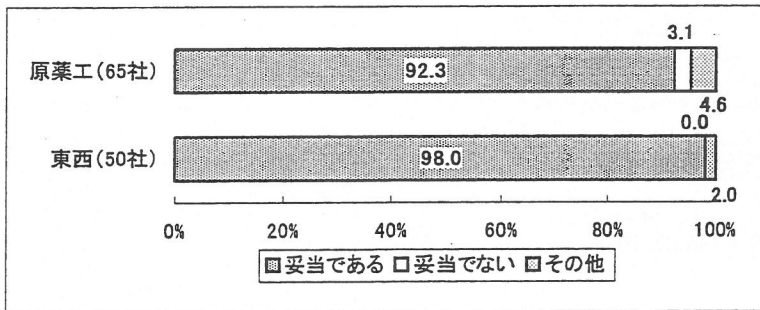
II. 不純物プロファイルの適用に関してお尋ねします。

1. 適用の対象について

不純物プロファイルを製造工程管理に適用するものは、主として化学合成で製造される原薬とされています。

しかし、不純物プロファイルの本来的な意義から考えて、「培養で得た 6-アミノペニシラン酸 (6-APA) や 7-アミノセファロスポラン酸 (7-ACA) を出発材料として化学合成される抗生物質は適用の対象とし、培養で製造される原薬であっても、アミノ酸のように単純な単一化合物として製造される原薬では精製工程が品質に大きく影響すると考えられることから、このような品目も適用の対象とする。」との考え方があります。この考え方は妥当と思えますか。

- ① 妥当である
 ② 妥当でない (理由:)
 ③ その他 ()



② 妥当でない理由

- ・抗生物質は適用妥当であるが、出発材料は生理活性の程度で判断。
- ・化学合成でないこと。
- ・精製工程が品質に大きく影響すると考えられるから、適用の対象となるのではないかと考えます。生薬などは適用外としても、醗酵法などによるものは化学合成品と同様に適用の範疇に入ると考えるのが妥当と思います。
- ・妥当であるが培養生産物についてはプロファイルの確定について非常に困難が予想される。

③ その他

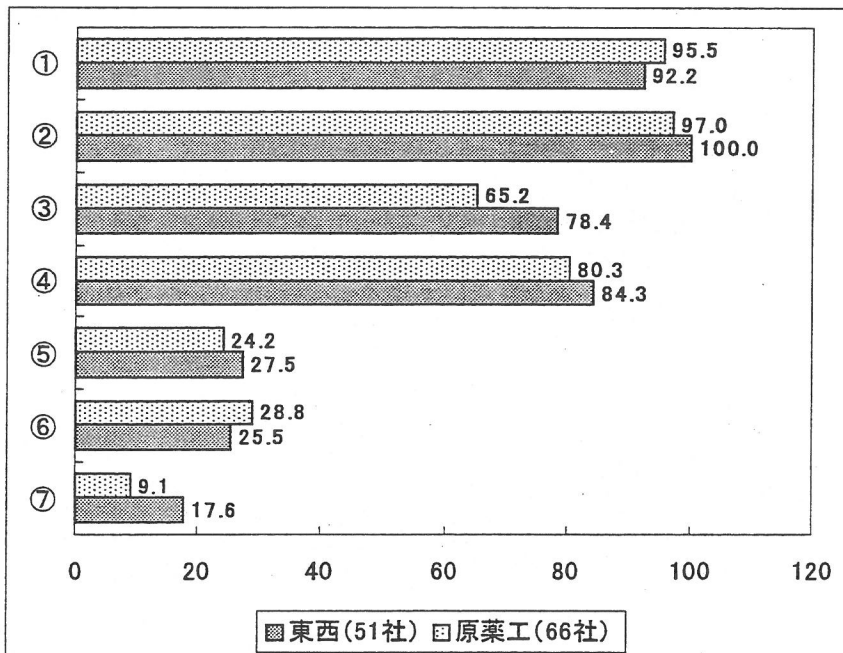
- ・各品目の状況による。
- ・質問の意図がよくわかりません。
- ・一律に適用できないと考えます。適用できる品目かどうかは、個別に判断すべきものと考えます。

2. 適用頻度について

不純物プロファイルによる製造工程の恒常性の確認は、プロファイルに変化が生じる可能性のある変更が行われた場合等においては実施する必要があると考えられます。

次のような場合は、実施する必要があると思われますか、ないと思われますか。あると思われる項に印を付けて下さい。「その他」には①～⑥以外の場合があれば記載して下さい。（複数回答可）

- ① 原材料の品質が変わった場合
- ② 製造工程を変更した場合
- ③ 設備（製造機器・装置）の一部又は全部が更新された場合
- ④ 製造施設を変更した場合
- ⑤ 製造設備（反応タンク、パイプライン等を含む製造機器・装置）の老朽化等を考慮した、一定の期間ごと。
- ⑥ 同一の反応装置・パイプラインで製造する原薬が変わったときの初期のロット
- ⑦ その他（ ）



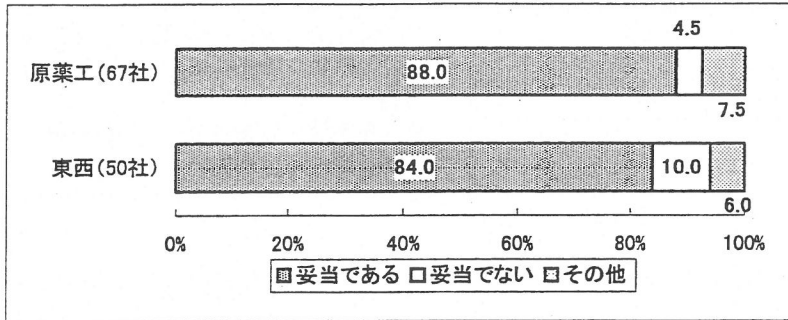
⑦ その他

- ・製造スケールが変わった場合、スケールアップ、ロットサイズを変更した場合。（3社）
- ・不純物の内容に応じて各社が決めれば良いと考えます
- ・工程異常が発生した時、製造時の工程管理パラメータにおいて通常と異なる状態が認められた場合、予期せぬ異常が発生したとき。（3社）
- ・重要中間体以降の副原料や溶媒が変わった時、原材料の製造方法や購入先が変わるとき。（2社）
- ・年1回定期的→シャットダウン前後。
- ・定期的再バリデーション。
- ・直接包材の変更、メカニズムの異なる設備導入時。
- ・計測機器。
- ・①，②，③は基礎データやバリデーションデータの蓄積によって変化していくものである。
- ・①は、原料で不純物プロファイルを確認することでも良いと考えます。
- ・④は、変更部分によっては必要ない場合も考えられる
- ・⑤は、反応の種類によるのではないのでしょうか
- ・⑤は回顧的バリデーションで対応できます。

Ⅲ. 基準不純物プロファイル作成の基本的要件（別紙1）についてお尋ねします。

1. プロファイルを確立すべき不純物として、「①類縁物質（原料，中間体，副生成物，分解物等），②残留溶媒，③無機化合物」が挙げられ，化学合成医薬品の場合は類縁物質の不純物プロファイルは必須とされています。また，精製工程（再結晶等を含む）等に使用する有機溶媒に関して，残留溶媒のプロファイルも考慮の対象になっています。これらのことは妥当と思いませんか。

- ① 妥当である
- ② 妥当でない（理由： _____）
- ③ その他（ _____）



② 妥当でない理由： _____)

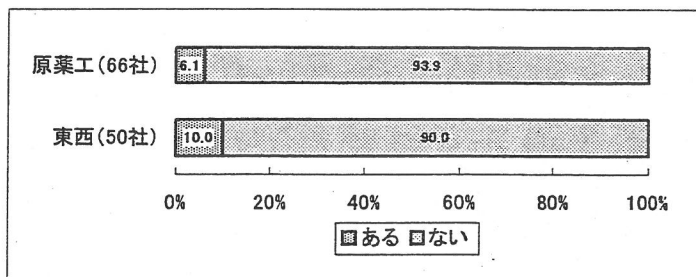
- ・①②は妥当と思うが，③については個々の無機化合物まで明らかにする必要があるのか疑問である。
- ・妥当であると思うが，プロファイルが確立されている以外の新規不純物が新たにできてしまった場合に，既存の分析法で検出できるとは限らない点をどのように保証していくのが問題だと思う。
- ・有害無機化合物はと素試験や重金属試験で別途試験されている為，不純物プロファイルに含めなくてもよいと考える。
- ・原薬が有機化合物ならば無機化合物のプロファイルは不要と思います。
- ・無機化合物に関してほとんど触れていないので。
- ・溶媒の種類と残留量で足切りすべきである。
- ・クラス3の溶媒は個々に設定する必要はない。
- ・変動が大きいので。

③ その他

- ・無機化合物については分析手段対応できていない事業所も多く，時期尚早。
- ・妥当性は，溶媒の種類により異なると思われる。
- ・残留溶媒については「残留溶媒ガイドライン」を参照し，必要に応じて実施する。
- ・残留溶媒の種類と量により異なるため，一概に言えない。±3σ管理の厳しいケースもある。
- ・①妥当と考えますが，原薬にてプロファイルを求めているので，基準値等は異なる考えが適用されてよいのでは。
- ・溶媒の種類による。
- ・残留溶媒及び無機化合物のプロファイルがどのようなものか理解できませんが，規格での管理で十分と考えます。
- ・残留溶媒についてはICHのガイドラインで個別に規格を設定すればよいと考える。

2. プロファイルを確立すべき不純物として、「①類縁物質（原料、中間体、副生成物、分解物等）、②残留溶媒、③無機化合物」以外に対象とすべき不純物又は対象とすることが望ましい不純物がありますか。ある場合はそれをお示し下さい。

① ある () ② ない



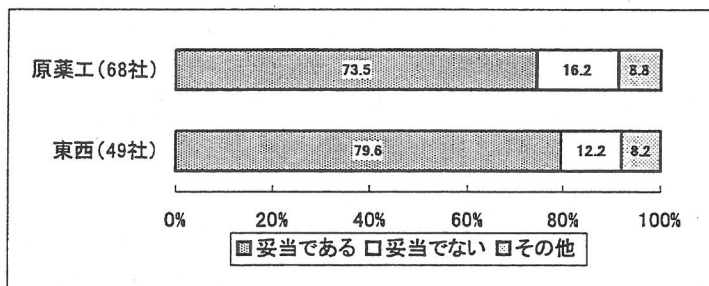
① ある

- ・混入が予想されるもの触媒、工程助剤（ろ過助剤等）。
- ・エナンチオマー（副作用の強いもの）。
- ・配位子 有機触媒。
- ・原材料に含有する不純物。
- ・直接接触する容器、包装からの抽出物。
- ・注射剤用原薬の場合には、菌試験等が必要。
- ・構造異性体、結晶多形、光学異性体。
- ・一次容器からの溶出物。

3. 基準不純物プロファイル作成に必要なロット数を、製造頻度の多寡によって次のようにしたことは妥当だと思いますか。

- ・製造頻度の高い原薬：直近の連続した10ロット以上
- ・製造頻度の低い原薬：2～9ロット（入手可能な数）

① 妥当である ② 妥当でない（理由： ） ③ その他（ ）



② 妥当でない理由

- ・既存原薬、新規原薬でロット数を分けたほうがいい。
- ・製造期間が製品により異なる為、頻度で区分しないで、入手可能なロット数を設定する。
- ・連続3ロットで充分である。
- ・バリデーションが3ロットであり、それ以上不要。
- ・バリデーションと同じ3ロットでよい。
- ・既存原薬は製造経験が豊富で、不純物プロファイルの変動が大きくないので、3ロットで十分。
- ・5ロット程度で充分と思います。
- ・製造頻度の高低の基準があいまい。一律に10ロット以上では厳しい。
- ・製造頻度の低い原薬は1～9ロットとすべき。
- ・不純物プロファイルの作成の際には、統計的手法が用いられると思います。製造頻度の少ない原薬の場合、2～9ロットのデータでは統計解析などで有意義な不純物プロファイルが得られないと思います。
- ・2ロットで設定した場合、新規な不純物が出てくる場合がある。
- ・2ロットでは統計的評価は出来ない。
- ・2ロットは少なすぎるのでは！
- ・2ロットではσが算出できないので「3～9ロット」へ変更しては。
- ・10ロットでは少な過ぎる。
- ・製造頻度の低い原薬はリスク評価の観点から、プロセス開発経緯も踏まえてプロファイルを作成すべき。
- ・基準値の統計的処理を行い求めるため、少ないと意味がない。工程が確実に安定する期間が必ず必要である。
- ・「直近の連続した」を「代表的な」に変更すべきであると考え。年間50ロット以上製造している原薬について、連続10ロットを抽出した場合には、製造期間が隔たってしまい不純物プロファイル設定に失敗した

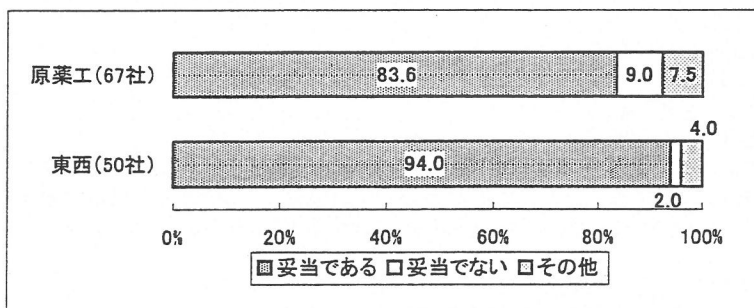
経験がある。季節変動も考慮して毎月の初回製造ロット一年分を抽出して対照プロファイルを設定した。
 ・妥当でない場合として無機化合物は必要ない。

③ その他

- ・不純物の毒性等を基準において、適性ロット数を決めるべきでは？
- ・製造頻度が更に低い場合はどうかんがえたらよいか？
- ・妥当と思うが、申請時の実測値は3ロット以上と記載されており最低3ロット以上が望ましい。
- ・頻度の低い場合には入手可能な数で行い、その後10ロット以上まとまったところで再検討する必要があると考える。
- ・直近の6Lot以上で行い、不足する場合は入手数で暫定規準とし、6Lot実施後に規準不純物プロファイルとする。
- ・原薬は出発原料の途中から分岐してロットを形成することがあるため、連続した原薬ロットではなく出発原料からの製造工程をすべて含むように「直近の品質を代表する10ロット以上」が良い。
- ・製造頻度の多寡の基準が曖昧である。
- ・頻度の高低について、具体的に記載する必要有り。例えば、年間10ロット未満を頻度が低いとする。
- ・製造頻度の高い・低い定義が必要と思います。また、GMP上の変更時の再バリデーションとの整合性をとる必要がありませんか。
- ・基本的には①であるが、例えば1~2年以内というように期限を設けてはどうか。
- ・シーズ(キャンペーン)間の変動を反映するサブリングが妥当となる場合等もあると思う。
- ・アニュアルレビューの活用。

4. 不純物プロファイルを得るための分析法を、「HPLC法を中心とした定量的分離分析法」にしたことは妥当と思いますか。

① 妥当である ② 妥当でない(理由:) ③ その他()



② 妥当でない理由

- ・物の特性により判断すべきでは？
- ・不純物に適した方法を用いることがよいと考えます。
- ・無機物等容易にモニター波長にかからないものは多数ある。
- ・分析方法は各企業が科学的根拠に基づき方法を選択すべき。
- ・個々の製品により不純物に対する試験が異なる。
- ・無機物には適用できないし、残留溶媒も困難な場合あり。

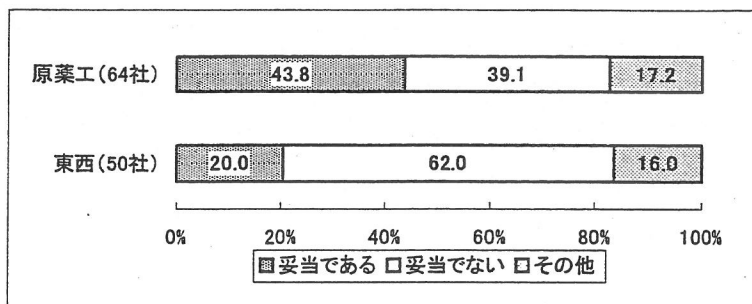
③ その他

- ・わからない(No. 22)
- ・化学合成品以外の原薬(微生物由来酵素剤等)は定性分析でも可とすべき。
- ・既知不純物に対しては妥当であるが、新規不純物に対しては補完を要す。
- ・類縁物質に対しては妥当。
- ・HPLC法の場合、相対保持時間で確認することが主だと思うが、相対保持時間のみで同定することは、本当に同じ成分かは、充分かとの思いがあり、その他の検出器(「MS」「ダイオードアレイ」等)も組み合わせて、正確性を高める必要があると考える。
- ・GC法、TLC法等の併用。
- ・HPLC及びGC法を中心とした定量的分離分析法が妥当。
- ・無機物の場合は他の分析法も可能である。

- 基本的には、妥当であると考えますが、無機化合物については、日局の重金属、ヒ素測定法(限度試験)で実施。
- 非常に多くの実績がある既存品で製法や設備等の品質に影響するような内容の変更が伴わないなら、HPLC法のような精度の高い分析法までは必要ないのではないのでしょうか。基本的には不純物プロファイルの確認にはLC法が必要と考えます。
- HPLC法を中心とした分析法でよいと思うが、不純物の定量はHPLCの面積比とすべき。不純物の定量は困難。

5. 不純物プロファイルでの不純物の定量的分析精度は、相対標準偏差として「2%以下」を求めています。これは妥当と思いませんか。

① 妥当である ② 妥当でない (理由:) ③ その他 ()



② 妥当でない理由:

- 類縁物質に限れば、妥当である。
- 不純物 0.1% で RSD 2% ということは標準偏差は 0.002% か? HPLC でもそこまで精度はないと思う。
- 分析精度や規格値を考慮して設定したほうがいい。
- 製品によって、そこまで精度が出せないものがある。
- 分析法にもよるので、もう少し緩くても良いのでは。
- 微量な不純物に対して RSD 2% はきびしいと思われる。
- 分析すべき不純物は微量であり、「2%以下」は不必要。
- RSD をどのように求めるかが不明確であるので、定義を明確にするべきである。例えば、「SST 中の 1% 標準溶液におけるピーク面積の RSD とする」などのように明確にして欲しい。特に、不純物の測定値の RSD とすると、不純物量が少ない場合にはわずかな差でも RSD は大きくなるので、このような値の RSD は妥当ではない。
- 検出レベルが低いので精度の維持が困難である。経験上 5% 以下がよい。
- 分析対象が微量なものとなるため 実際に行ってみないと判断できない。
- 一律 2% は厳しい。ピークがブロードになると 10% ちかくなることがある。
- もともと微量の定量となるため厳しい場合がある。
- 極微量成分 (0.05% 台の不純物など) は 2% ではきびしい。RSD ≤ 5% くらいが妥当か。
- 不純物は微量であるので、相対標準偏差として 10% 以下が適切である。
- 検出レベルを「0.05~0.1%」にするのであれば厳しすぎる。
- 微量分析なので 5% 以下程度でも良いのではないか。
- 定量値が低い場合は 2% 以上必要。
- 厳しすぎるのでせめて「3%以下」。
- 定量限界付近の値を示す不純物を測定する分析方法に RSD 2% 以下を要求するのは過剰。RSD は測定対象の濃度に応じて決めるべき。なお、定量限界付近では最低 RSD 10% はみっておく必要があると考える。
- GC 法で行う場合、精度的に RSD 2% 以下はむずかしい。
- 0.1% 以下の不純物を含め無い場合は妥当です。極く微量不純物については、定量誤差も大きいので 2% に固定しないで欲しいと思います。
- 少し厳しい。
- 不純物プロファイルでの不純物の定量の場合には 0.1% 付近を定量するため、原薬の定量法程高い精度は要求されないと考えます。原薬の不純物の場合 3.0~5.0% が妥当ではないかと思えます。
- 微量不純物定量の場合「2%以下」では厳しいケースがある。
- 0.1% 程度のものを 2% の精度で測定するのは困難。
- 不純物の量が少ないので、2% 以下は厳しいと考える。
- 微量定量になるため、必ずしも 2% 以下に限定する必要はない。0.1% レベルであれば、試験法によっては 10% 程度も許容できるのでは。
- 微量の不純物で 2% で管理することは、HPLC の能力から困難な場合がある。

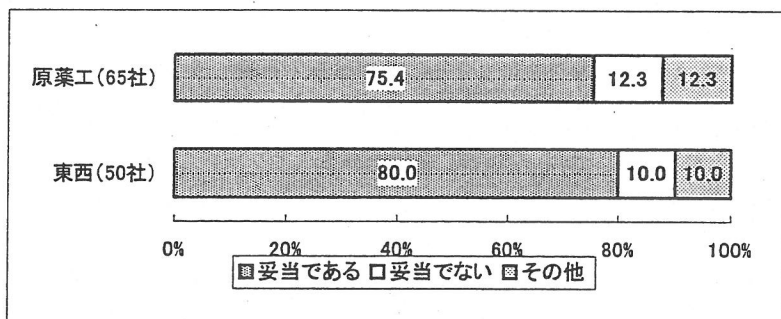
- ・0.05~0.1%の不純物を相対標準偏差2%以下の精度で分析することはかなり難しいと思われる。
- ・各社の実状によるため、一律には決められない。
- ・含有量が0.1%以下の場合、定量限界付近では厳しい。
- ・分析機器によっては2%以下を保証できないものもある。
- ・2%以下の精度が必要とは思えません。5%以下が妥当では？
- ・不純物の定量レベルから考えると2%以下の精度は厳しすぎる。
- ・一律2%は厳しい。ピークがブロードになると10%近くなることがある。
- ・不純物の種類/量/取り扱うケタ数により異なる。例えば、0.11%の実測値の不純物で「2%以下」という管理をするのか？このようなレベルの不純物の場合は5%くらいとすべきではないか。
- ・原薬は多様なプロファイルを有するため、一律に決めるのは困難である。例えば、分離の良くない隣接するピークなどの場合には2%以下は厳しく、10%程度が望ましい。
- ・極微量の不純物の場合相対標準偏差が2%以内に納まるのが厳しい場合がある。
- ・不純物のリスクは一律ではないため、要求される分析精度も異なるはず。
- ・0.1%レベルの不純物量のRSDであれば2%以下は厳しい。
- ・微量成分の場合、厳しすぎる
- ・小数点第1位のレベルで論じられるものであるため、RSD 10%以下でも分析誤差範囲内となり、問題ない。
- ・不純物の測定で定量限界付近のものはS/N=10から、CV=10%程度が妥当と考える。
- ・微量な不純物に対してRSD 2%はきびしいと思われる。
- ・品目によっては厳しい。
- ・品目によっては、0.05~0.1% (2%?) のレベルで達成するのは厳しい。
- ・もともと微量成分の分析であり場合によっては5%以下で十分。
- ・微量のため、RSD 2%を確保する系を見つけることが困難と思われる。
- ・分析バリデーションのガイドラインでは、不純物の定量試験における定量限界は10 σ としている。したがって定量限界付近の濃度においては、10%まで許容している。弊社では、これをベースに不純物の測定法を設定している。したがって、少なくとも定量限界付近においては「2%以下」は厳しすぎる。
- ・厳しすぎる。不純物の定量分析精度はもっと緩くても支障はない。
- ・HPLC グラジエント法を用いた場合、「2%以下」が困難な場合がある。「5%以下」が妥当と考える。
- ・c-GMP, Note 97年9月号にも、システム適合性は6回注入の場合3%以下でよいと規定されている。
- ・残留溶媒の場合はばらつきが大きい。
- ・不純物プロファイルは微量測定に該当し2%以下は厳しい。
- ・規格値、試験法等のレベルにより異なると思う。

③ その他

- ・バリデーションの段階では、2%以下が妥当であるが、製造時には、現在の分析機器の精度を考慮すれば、HPLCでは1%以下、GCでは2%以下の管理が妥当と思われる。
- ・よくわからない。
- ・分からない。対象物質、定量方法によって異なる。
- ・HPLC法でなく分析精度が低い試験法を用いざるを得ない場合もある。
- ・化学合成品以外の原薬（微生物由来酵素剤等）は定性分析でも可とすべき。
- ・わからない
- ・3.0%以下でもいいのでは。理由：不純物量0.1%未満か以上を問題にしており、 $0.09 + 3\sigma = 0.1$ 従って $\sigma / 0.09 = 3.7\% \approx 3.0\%$
- ・基準がよくわかりません。
- ・実際にデータを評価していない為、現時点においては判断できない
- ・JPTIでは規定例では「2.0%」としています。HPLC法を前提と受け止めます。
- ・可能か確認する必要がある。
- ・理想的には「2%以下」であるが、微量物質には適用が困難な場合が多い。
- ・2%の根拠が不明。
- ・イクラティック法の場合は妥当と思われるが、グラジエント法や昇温法の場合は厳しいと考える。
- ・品目により分析精度の対象が異なることから、相対標準偏差だけでなく、品目毎に定める。

6. 不純物プロフィールでの不純物の検出レベルは、「0.05~0.1%」を求めています。これは妥当と思いませんか。

① 妥当である ② 妥当でない (理由:) ③ その他 ()



② 妥当でない理由:

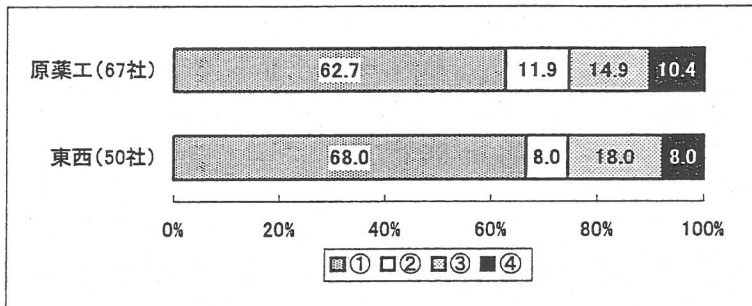
- 規格値を考慮して設定したほうがいい
- 現に0.2%で管理しているものもある。
- 最大1日と投与量が2gを超える場合には、0.05%未満であることとあるので、0.05%は検出レベルではなく、定量レベルであることが必要なのではないか。
- 0.1%を評価する場合、その定量限界は0.05%以下が必要である。
- 0.05%以下の不純物が対象外となってしまう。微量でも高い毒性を有する物質はありうると考えられるため。
- 個々の製品の不純物に対する試験は異なり、規定数値も異なります。
- 表現が曖昧。「定量限界;0.05%以下」という様に分析バリデーションでも使用する表現で明確にするべき。
- 定量限界・検出限界を加味した設定。
- 不純物のリスクは一律ではないため、要求される検出レベルも異なるはず。
- 投与量により決めるべきである。
- 現在は、0.01%の検出感度は十分ある。
- 10ppmの不純物を測定できるレベルが求められている。

③ その他

- よくわからない。
- 分からない。対象物質、定量方法によって異なる。
- 化学合成品以外の原薬（微生物由来酵素剤等）は定性分析でも可とすべき。
- わからない
- 品質・人体への影響に応じてランク分けが必要と考えます。
- 設定根拠が不明である。
- 検出レベルという用語の定義が必要であると思います。
- HPLCではOKだが、TLCでは厳しいのではないか。
- 検出限界0.01%、定量限界0.05%。
- 類縁物質の場合は妥当。
- 目標としての数値であれば妥当である。
- 一概に決められない。残留溶媒ではもっと低レベルの検出が必要なものがある。
- 新薬の考えで扱うのであれば、必要と考えます。
- 妥当と考えるが、品目により設定が困難なものもあるので、品目毎に定める。

7. 長期使用実績のある原薬は、特に安全性に関する問題が指摘されていない限り、その使用実績により安全性は担保されていると見なし、不純物プロファイルで検出される不純物はその量に関わりなく同定する必要はないとされていますが、これは妥当と思いますか。

- ① 妥当である
- ② 不純物ガイドライン(Q3A)に準じて、0.1%以上の不純物は構造を明らかにすべきである。
- ③ 不純物ガイドライン(Q3A)に準じるのは厳しすぎるが、少なくとも0.5%以上の不純物はその構造を明らかにすべきである。
- ④ その他 ()

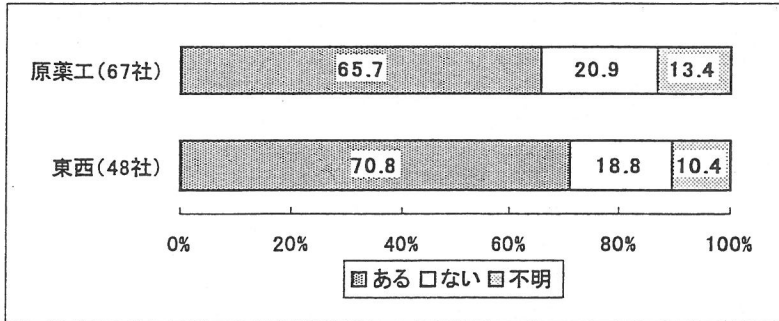


④ その他

- ・ 同定の必要はないが、自己担保として検討はしておくことが望ましい。
- ・ 使用実績のある化合物に対し、安全性上問題ないものであれば、この段階で構造解析は不要と考えます。構造解析する目的のひとつに安全であるかどうかを判断するために行うものと考えています。
- ・ 妥当であると思うが、実績のある量を超えたときには同定が必要になると考える。
- ・ 不純物プロファイルが同等で、その量（例えばHPLC面積比等で）が過去最大以下であることを管理すれば同定は必要ないと思う。
- ・ 実績ある原薬はプロファイルが変わらない場合、同定する必要なし。変わる場合、0.1%以上は同定が必要。
- ・ 原薬と言っても各種あり、天然物由来の物を除外すれば、②が妥当と思います。
- ・ 不純物プロファイルと同定の必要性は必ずしも関係ないものであると考えますが、投与量をベースに、0.1%あるいは0.5%以上の不純物は出来る限りその構造を明らかにすべきものと考えます。
- ・ 不純物は可能な限り、同定しておくべきである。
- ・ 自社担保として、Q3Aに準じた構造説明をすべきである。
- ・ 基本的には①と考えるが、薬理作用の強さ等により②を努力するのがよい
- ・ 不純物プロファイルという概念を導入するに際しては、妥当であると思うが、将将来は、構造を明らかにすべきであると思う。
- ・ わかりません。
- ・ 個々の状況により異なる。
- ・ 「特に安全性に関する問題が指摘されていない」医薬品は存在するのか？

8. 不純物プロファイルを得るための分析法として「HPLC法」を例示しましたが、ケースバイケースで適切な方法を採用することは可能です。貴社の製品でHPLC法以外の分析方法を採用する可能性のある品目がありますか。

① ある ② ない ③ 不明



9. HPLC法以外にどのような分析法を採用する予定ですか。質問8で「① ある」と回答された方はお答え下さい。

HPLC法以外の分析法： ()

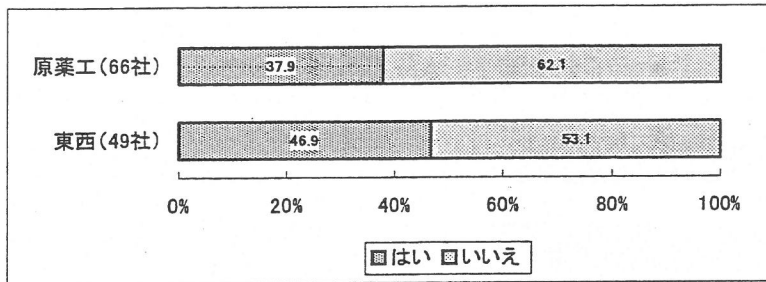
分析法	採用企業数 (全108社)
GC法	58
TLC法	26
PC法	1
電気泳動法	5
キャピラリー電気泳動法	4
LC/MS	3
GC/MS	2
ICP/MS	1
ICP分光分析	5
原子吸光度法	8
蛍光X線分析	1
赤外吸収スペクトル法	1
紫外吸収スペクトル法	2
滴定法	3
重量法	1
重金属試験法	1
塩化物試験法	1
ヒ素試験法	1
無機定量法	1
IC法	1

IV. 不純物プロファイルの同等性に対する考え方についてお尋ねします。

不純物プロファイルを製造工程管理等に適用する際には、当該ロットの不純物プロファイルが過去の製品の不純物プロファイル（基準不純物プロファイル）と同等であることを確認することになりますが、同等性の判断指標を何にするべきかが問題となります。次の考え方に対する貴社の見解をお答え下さい。

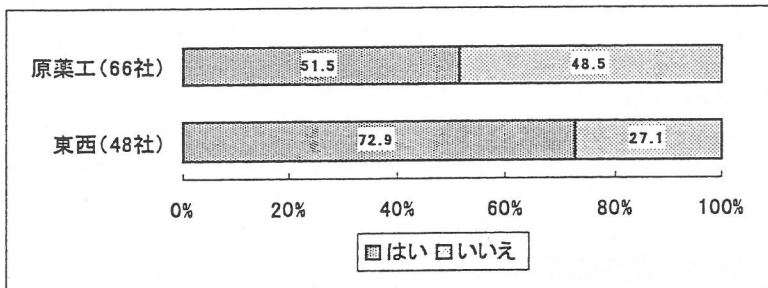
1. 不純物の総量を同等性の判断指標とすることは妥当である。

① はい ② いいえ



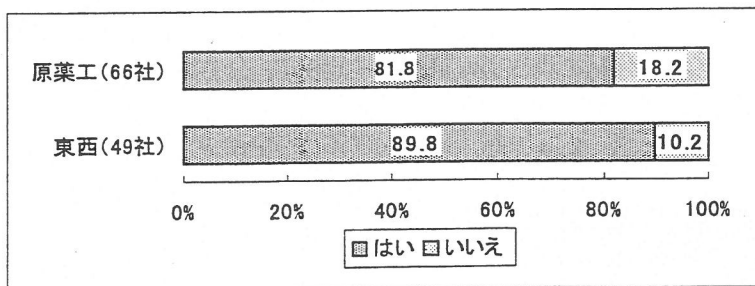
2. 規格値を同等性の判断指標とすることは妥当である。

① はい ② いいえ



3. クロマトグラムのパターン比較を同等性の判断指標とすることは妥当である。（パターン比較とは、新規不純物ピークを含めたピークの有無を定性的に比較することを意味します。）

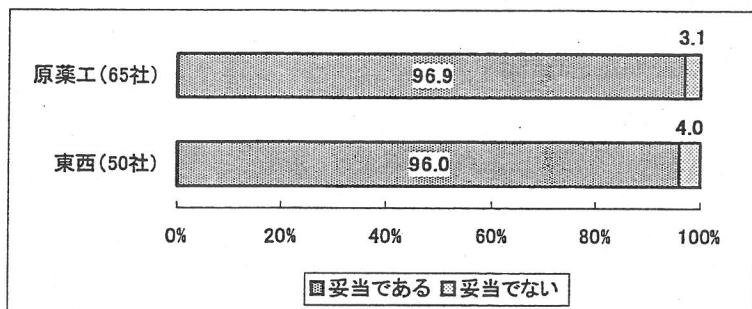
① はい ② いいえ



V. 不純物プロファイルの同等性評価基準（別紙2）についてお尋ねします。

1. 不純物プロファイルの同等性は、新規不純物質に関する同等性評価（判定(1)）と既知不純物質に関する同等性評価（判定(2)）の2段階による同等性評価基準が示されていますが、このように新規と既知のそれぞれの不純物について2段階で評価することに対して、妥当と思われますか。

- ① 妥当である
 ② 妥当でない（理由： _____）



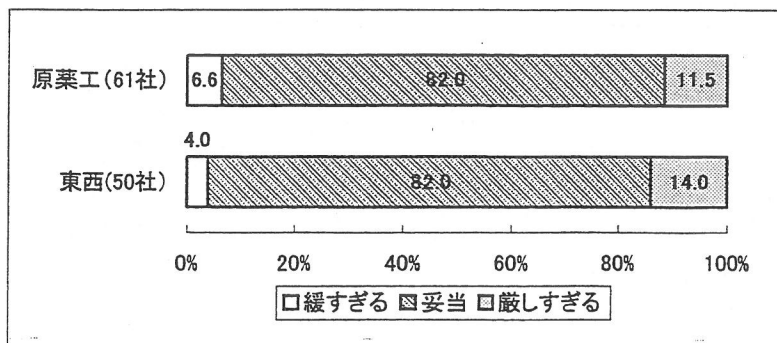
② 妥当でない理由

- ・既知の0.2%の根拠がない。
- ・不純物プロファイルは、規格のあるのは除くべき。
- ・総量に関する評価を含めた3段階での評価が必要と考える

2. 新規不純物に関するプロファイルの同等性評価基準（案）に関して

2-(1). [判定(1)] は、新薬の不純物ガイドライン (ICH: Q3A) を参考にして、①最大1日投与量が2g以下の原薬では個々の不純物は0.1%未満、②最大1日投与量が2gを超える原薬では個々の不純物は0.05%未満、である場合に「同等である」と判断し、この基準に適合しないときは「同等ではない」と判断することになっています。新規不純物に対するこの同等性評価基準は妥当と思えますか。

- ① 評価基準案は緩すぎる。
 ② 妥当である。
 ③ 評価基準案は厳しすぎる。



2-(2). 質問2-(1)で「①評価基準は緩すぎる」又は「③評価基準は厳しすぎる」と回答した方にお尋ねします。

新規不純物に対して、あなたが適切と考えている同等性評価基準を具体的にお答え下さい。

(

)

「①評価基準は緩すぎる」

- ・不純物総量も規制すべき。新規不純物が10個あれば1% (0.5%) 近くなるがそれでよいのか。
- ・答えになっておりませんが、ご参考まで：基準値の設定は重要かと思うが、投与量のみで決定するのではなく、薬効、投与形態、投与期間などを考慮してより細分化したほうがよいと思う。数十ppmのレベルで問題が発生した例があるため0.05%は緩すぎると考える。
- ・新規不純物は構造が不明だから、正確な定量が出来ないと考えます。定量性が有ることの確認を多波長 HPLC 等でチェックし、主成分と同等の場合に2-(1)を適用するべきです。
- ・1日投与量の境界値として2gが不適切(緩すぎる)。
- ・妥当な検出レベルで、新規不純物を認めないこと。
- ・何らかの安全性確認試験は必要と考える。

「③評価基準は厳しすぎる」

- ・不純物の特性により、個々の規格を設定すべきと考える。
- ・個々の製品により異なります。(No. 54)
- ・化学合成品以外の原薬(微生物由来酵素剤等)では、残留溶媒等1%未満としたい。
- ・剤型、用法を考慮すべきで、一律の基準を適用するのは無理がある。
- ・最大1日投与量2gの0.05%あるいは0.1%基準からLD₅₀を算定すると強毒薬扱いになるので、もう少し緩めるべきである。
- ・最大1日投与量が2g以下の原薬では個々の不純物は0.1%以下。
- ・全て0.1%未満。
- ・同等性基準としての0.1%に対しては異論はないが、投与量が極端に少ない原薬について構造決定の要否の基準を0.1%にするには問題がある。
- ・投与量に関係なく一律「0.1%未満」とする。
- ・0.5%未満。
- ・投与量の多少に関わらず0.10%以下。
- ・2g以下の場合：0.2%未満、2gを超える場合：0.1%未満。

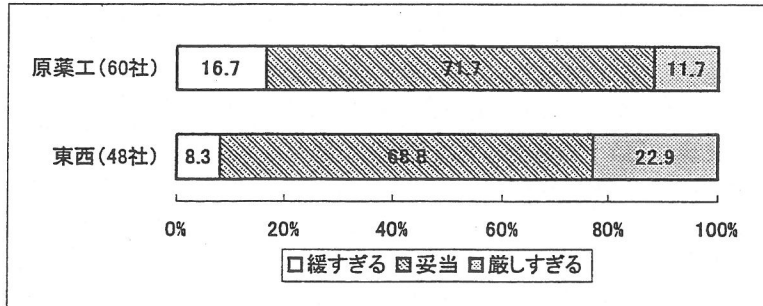
その他のコメント

- ・0.1%未満では0.05%で基準を満たさないこととなります。即ち、0.0499...% OKとなる。0.05%未満は0.0449...%であれば、OKである。①と②の差は0.005%です。①と②を決める意味はほとんどないと思います。①の記載を見直す必要があります。
- ・0.1%未満又は0.5%未満の設定根拠が不明のため緩いのか厳しいのかよくわからない。
- ・原薬メーカーが投与量まで関知できるのでしょうか。
- ・評価基準案の「未満」の表現を「以下」に変更する。
- ・ただし、未満は使うべきでない。

3. 既知不純物に関するプロファイルの同等性評価基準（案）に関して

3-(1). 判定(2)では、個々の既存不純物の検出量が 0.2%未満の場合は同等と判断することになってい
ます。既知不純物に対するこの同等性評価基準は妥当と思いますか。

- ① 評価基準案は緩すぎる。 ② 妥当である。 ③ 評価基準案は厳しすぎる。



3-(2). 質問3-(1)で「①評価基準は緩すぎる」又は「③評価基準は厳しすぎる」と回答した方にお尋ね
します。

個々の既存不純物に関して、あなたが適切と考えている同等と判断すべきレベルを具体的にお答え
下さい。 ()

「①評価基準は緩すぎる」

- 過去の実績平均値 + 3σ ≤ 0.2%の場合に実績との整合性がとれないので、評価基準は過去の実績平均値 + 3σ の範囲内の一本にすべきである。過去の実績から、平均値 + 3σ 以内。(2社)
- 0.2%未満であっても、±3σ の範囲内のものを同等である事の基本とする。
- ケースにもよるが例えば 0.001%だった不純物が 0.15%になった場合、150倍にもなり、それまで微量で問題なかったものが 0.1%を超え問題になる危険がある。よって 0.1%未満の場合同等とし、これまでも 0.1% 超えていたものについては平均値 + 3σ 以下なら同等とする。
- 「過去に製造した原薬から得た値の平均値 + 3σ」で判断すべきだと思います。
- 0.2%未満の既存不純物であっても実績を大きく超過することは避けるべきと考える。
- 安全性が担保できるレベル。
- 判定(1)と同じレベルで判断すべきと考えます。
- 未知不純物と同じ基準。
- 既存不純物の場合、10ロットを分析した場合に恒常的に検出されるであろうレベルが明確になるはずである。一律 0.2%未満同等とする考え方は、プロファイルで同等性を評価するという主旨にそぐわない。
- 0.05%未満。
- 0.1%未満とすべき<ICH:Q3Aのガイドラインに準じるべき>、0.1%。(2社)
- 既知であっても安全性の保証がないので、新規取り扱いと同じ 0.1%が妥当である。

「③評価基準は厳しすぎる」

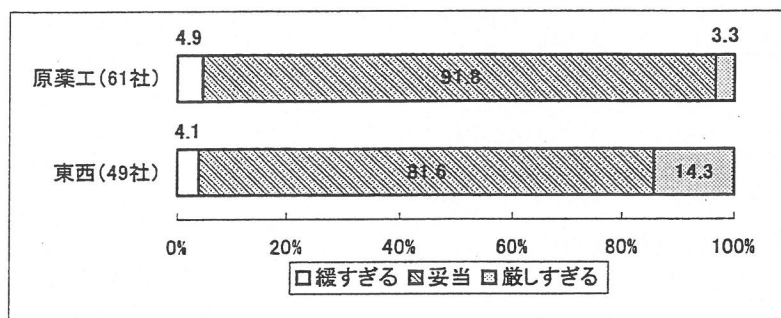
- 不純物の特性により、ここの規格を設定すべきと考える。
- 化学合成品以外の原薬(微生物由来酵素剤等)では、残留溶媒等 1%未満としたい(No. 28)
- 剤型、用法を考慮すべきで、一律の基準を適用するのは無理がある。(No. 33)
- 0.9%
- 0.5%, 0.5%未満, 0.5%未満, 0.5%未満で同等。(4社)
- 0.2%では、分析バラツキで超える可能性が高い。0.2%「未満」を 0.2%「以下」に。
- 過去の実績の「平均値 + 3σ」
- 規格値のあるのは除くべき。安全性も考慮すべきであり一律としない。
- 既知不純物は、過去の不純物量(実績)と比べて判断すべきで、一律に 0.2%未満と線引き出来ない。
- 既存不純物の安全性により基準はかわるべきである。
- 過去の実績も考慮し、「平均値 + 3σ」以下。次の質問3-(3)と同じよいのでは。
- 既に製剤で安全性が確認されている場合においては、過去実績値に基づいて設定すべきと考える。
- 不純物の規格値に合わせて、既存不純物の検出量を設定する。
- 個々の製品により異なります。
- 既存であろうと毒性レベルで問題が発生するか否かを論議すべきで、その結果が無い場合の判断基準は少なくとも ICH ガイドラインに適合する必要がある。

その他のコメント

- 0.2%未満とする根拠は何でしょうか？

3-(3). 判定(2)では、個々の既存不純物の検出量が 0.2%以上の場合は「過去に製造した原薬から得た値の平均値+3 σ 」の範囲にあるとき、既知不純物に関する不純物プロファイルは同等と判定することになっています。既知不純物に対するこの同等性評価基準は妥当と思いますか。

- ① 評価基準案は緩すぎる。
 ② 妥当である。
 ③ 評価基準案は厳しすぎる。



3-(4). 質問3-(3)で「①評価基準は緩すぎる」又は「③評価基準は厳しすぎる」と回答した方にお尋ねします。

0.2%以上又はあるレベル以上混在する個々の既存不純物に関して、あなたが適切と考えている同等と判断すべきレベルを具体的にお答え下さい。

()

「①評価基準は緩すぎる」

- ・前項と同じく、「0.2%以上」ではなく「0.1%以上」とすべきと考える。
- ・0.2%以下でも、過去の実績から、平均値+3 σ 以内と思います。
- ・ σ の値がケースバイケースで、適切な同等性評価ができない事態が生じる懸念がある。製造技術が稚拙で、 σ が大きいようなプロセスでは、許容範囲が広がる。
- ・安全性が担保できるレベル。

「③評価基準は厳しすぎる」

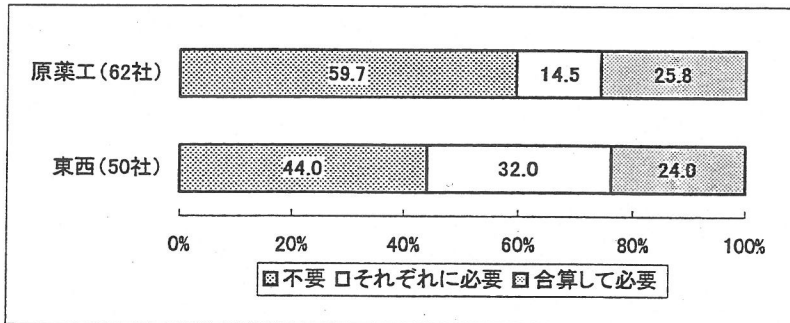
- ・化学合成品以外の原薬（微生物由来酵素剤等）では、残留溶媒等1%未満としたい。
- ・過去の実績値に基づいて設定または判断すればよいと思う。
- ・安全性、すなわち毒性データを考慮した規格値がすでに設定してある場合は、規格値内であれば同等と判断しても構わないと考える。
- ・規格値のあるのは除くべき。安全性も考慮すべきであり一律としない。
- ・規格値と比較し、それ以下であれば同等と判定すべきである。
- ・既存不純物の安全性により基準はかわるべきである。
- ・規格値を超えない。
- ・安全性が担保されるレベルまでは同等とする。
- ・個々の製品により異なります。

その他のコメント

- ・過去のデータより規格を定めるとプラス方向に徐々に変化した場合、規格がだんだん緩くなる。規格値の固定化が必要と思われる。
- ・毒性を考慮した評価基準として欲しい。

4. 不純物プロファイルの同等性評価基準（案）には、不純物総量の観点からの評価基準は示されていません。このことに関してどのように思われますか

- ① 不純物総量の観点からの評価基準を示す必要性はない。
- ② 新規不純物と既存不純物のそれぞれについて総量の観点からの評価基準を示す必要がある。
- ③ 新規不純物と既存不純物を合計した総量の観点からの評価基準を示す必要がある。



5. 不純物プロファイルの同等性評価基準（案）（別紙2）に対する率直なご感想、ご意見をお聞かせ下さい。（ ）

（肯定的評価）

- 妥当であると考えます。
- 妥当な基準である。
- 現在の科学的水準から考えて妥当と思われる。
- 特に問題ありません。
- 特に問題はない。
- 判断基準が明確。
- 本基準は妥当と考えるが、平均値+3σの根拠を記載願いたい。
- 基本的には妥当な評価基準であると思う。しかし、個々の不純物の基準値が基準（案）では0.1%未満であるのに別図では0.10%未満となっており、表現に不整合があるので整合させて欲しい。
- この案は妥当な評価案だと思うが、個々の品目について新薬並の分析法バリデーションを実施するのは大変。試験方法をどの程度までバリエーションすればよいか明示して欲しい。
- 総じて、妥当な線であると思います。但し、原薬それぞれに特別な事情が有ると思いますので、そのような例外をどのように取り扱うかが問題だと思います。
- シンプルで判りやすい。0.05%、0.1%、0.2%等の数字の根拠をICH Q3, BACPAC-1 との考え方の違いを含めて、示していただければ、これらの数値にとらわれず、科学的説明により種々のケースで議論できると考える。
- 指標となる評価基準があることは良いことであるが、企業としてはケースバイケースで考える必要がある。
- 具体的な数値が記載されているため判断に曖昧さがなく非常に良い基準案と考える。但し、その数値についてはより厳しくしてはと思う。前述したが、薬の投与量、投与形態、投与期間、薬効など生物学的な知見を考慮に入れより細分化した数値設定をしてはと思う。同等性評価の基準は現場の品質管理において最も悩むところであるため、このような具体的な評価基準が作成されることを強く望む。
- 特になし。
- 既存薬について適用するのは難しいが、総量規制を追加すれば良くできている。

（同等性判断）

- 評価基準が満足されていれば別の製法で製造された原薬でも同等と判断すべきではないか。
- 異なる製法（施設・設備の変更を含む）の同等性の基準に関しても、少しは言及してほしい。
- 今回該当しない微生物原薬、植物抽出原薬、動物抽出原薬等の不純物の取扱いはどうするのか。これらの方がより問題と思われる。
- 既存不純物で安全性が確認されているものも一律に扱うべきでない。安全性データより製造者が基準を設定すべきである。未知の不純物についてもどれだけの安全性データが確保できるかによるべきとは思いますが、今回のガイドラインはその目安と考える。
- 新規不純物が見つかった場合は、安全性を担保できる確証が必要である。

(判断基準値への意見)

- ・新規不純物に関するプロファイル案は、妥当であるが、1日の投与量(2g)という規則で、含量(0.1%, 0.05%)を決定するのは、原料供給メーカーあるいはプロセスチェンジを行う中間体製造メーカーの参入の障害となる可能性がある。
- ・最大1日投与量2g以下の場合でも、含有量がマイクロオーダーのものに関しては0.1%以上0.5%でも良いと思われる。
- ・個々の原薬の性質によって基準が考慮されるべきであり、一律な基準では運用が難しいのではないかと考える。
- ・同等性評価基準(案)は(2)でよい。
- ・新薬は市販後調査もあるので、基準を決めるのは理解できるが、原薬の不純物プロファイルとして、既知は0.2%までは同等と決める理由が理解できない。
- ・設備変更した場合、平均値+3σは厳しい。管理されているほどバラツキは小さくなるので、他の評価基準も取り入れて頂きたい。
- ・ICHQ3A, Q6A ガイドラインに沿った不純物の規格を設定し、その規格に適合していれば同等とすべきである。

(基準値とロット数)

- ・平均値+3σについては別な問題も発生する可能性がある。直近10ロットの不純物データ(%)のうちN.D.の様な数値化できない値が得られた場合、平均値+3σは算出できません。基本的には平均値+3σを基準とすることに異論は無いが上記のような場合の措置についても明確にしておく必要があると思います。弊社では実際に上記のケースに遭遇し対応に苦慮しています。
- ・判定(2)で10ロット以上のデータが取れない(例えば2ロット)場合も平均値+3σでよいのでしょうか。ハモイズが目的であるので海外当局にも確認し通用するものにする必要があると思います。
- ・HPLCの個々のピークの比較(平均値+3σ)と総量の観点の比較(平均値+3σ)の両方が必要と思います。
- ・対照ロットの設定は、製造頻度が少ない場合でも3ロット以上、製造頻度の多いものは代表10ロット以上(選定根拠は必要)と原薬の製造頻度によってロット数に幅を持たせていただきたい。また設定時のロットは参考品(保存サンプル)を含めて可としていただきたい。
- ・判定(2)の直近10ロットでの評価は厳しい。過去の実績での最大値以下とすべきと考える。理由は、直近10ロットでの評価では、既知不純物の評価判断がその都度変わってくる。

(案文の文言)

- ・「同等」と「同等以上」が少し混同している印象。
- ・未満の表現は以下とすべき。
- ・別紙(2)と別図に整合しない箇所が見られます。「平均値+3σの範囲」は「平均値+3σ以下又は未満」かと思えます。図中の0.10%は0.1%、図中の塗りつぶし部分は推定できますがFAX, メールではよくわかりません。
- ・桁の丸め方で、0.1%未満, 0.05%未満の解釈に疑問を生じるのではないか。
- ・「平均値+3σ」の範囲の表現では、上下限の値が無い。平均値+3σが上限値の意味であれば、判りやすく「平均値+3σ」以下とすべき。

(実施・運用)

- ・原薬の特性を考慮して不純物の試験方法を検討する必要があり、時間と相当な労力を要する。
- ・製法を変えた場合に、従来と同じ測定系で不純物プロファイルを測定し、その評価が適切に行える事を考慮すべきだと思います。例えば、UVの吸収パターンが同じである事を多波長検出のHPLCで確認する程度が必要だと思います。

(否定的評価)

- ・本質的な「同等性」を評価する内容になっていない。
- ・投与経路が考慮されていない。
- ・生薬、天然物由来の原薬については不要ではないか。

VI. 既存原薬の不純物プロファイルの設定に関してお尋ねします。

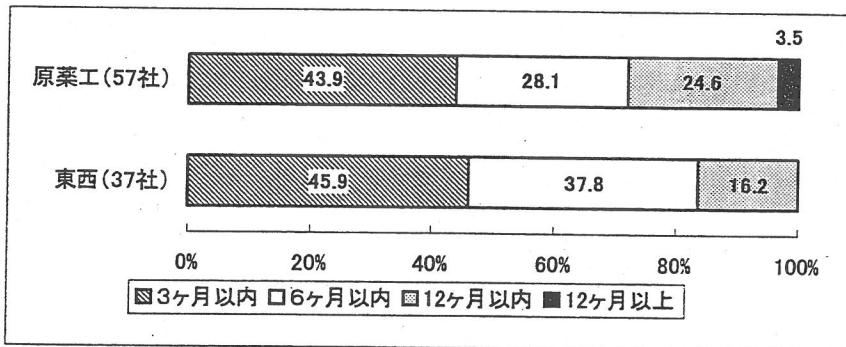
貴社が製造する原薬で、不純物プロファイルがまだ確立されていない品目がある場合、今後それらの不純物プロファイルを早急に設定していく必要があります。

1. 新規に不純物プロファイルを設定する場合、1品目当たりの設定に要する期間（時間）はどのくらいを予定又は想定していますか。

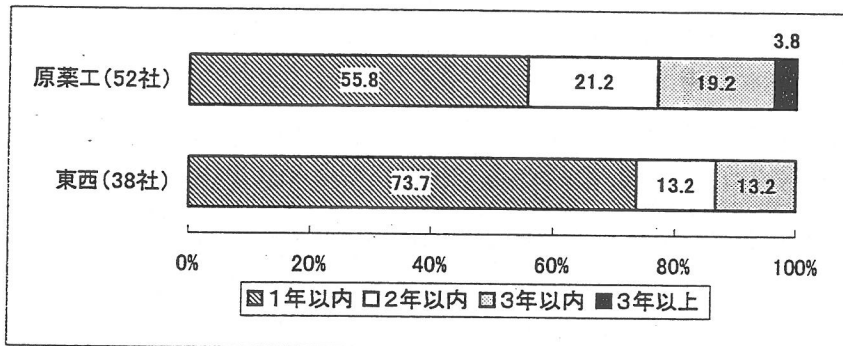
確立が比較的容易と予想される品目 : (ヶ月, 年)

確立に相当の検討を要すると予想される品目 : (ヶ月, 年)

確立が比較的容易と予想される品目



確立に相当の検討を要すると予想される品目



2. プロファイルを新規に設定する場合でも、同時に数品目を並行して検討されると思われます。その場合、1年間で何品目の不純物プロファイルが設定できますか。 品目

