

適用可能な構造決定を必要とする閾値  
[「医薬品に使用する物質 (2034)」参照]  
よりも、名目含量に相当する不純物の一般的  
な許容限界が大きい場合、他の検出可能  
な不純物がある場合を除き、「不純物」の項  
(個別規格設定不純物) で述べた不純物に  
関してのみ有効とされる。他の検出可能な  
不純物がある場合は、承認された製品の中  
に存在することが知られていなかったので、  
もし存在するならば、通則の要件に従って、  
構造を同定し、報告し、規格化し、安全性  
を確認することを考慮しなければならない。  
「不純物」の項に記載されていない不純物  
ならびに他の検出可能な不純物(規格がな  
いことにより明確であるかどうかに関係な  
く)に該当する不純物の許容限界の妥当性  
を決めることは、その原薬のユーザーの責  
任である。

「不純物」の項で8個(A-H)の不純物  
が挙げられているモノグラフで、内2個(G  
-H)がその他の検出可能な不純物で、以下  
の許容値があると考えてみよう。

—不純物 A: 標準溶液 (b) (0.5%) で得ら  
れたクロマトグラムの主要ピーク面積よ  
りも大きくない。

—その他の不純物: 標準溶液 (c) (0.2%)  
で得られたクロマトグラムの主要ピーク  
面積よりも大きくない。

—トータル: 標準溶液 (b) (1.0%) で得ら  
れたクロマトグラムの主要ピーク面積の  
2倍よりも大きくない。

もし、以下の場合であれば、この原薬は試  
験に適合となる。

—不純物 A が 0.5% 以下の名目濃度を示す  
(ピーク面積から計算)

—不純物 B, C, D, E, F の各々が 0.2% 以下  
の名目濃度を示す (ピーク面積から計算)

—その他のどの不純物も、原薬について適  
用可能な構造決定を必要とする閾値以下  
の名目濃度で存在する (ピーク面積から  
計算)

—不純物の名目濃度の合計が無視可能な限  
度以上において、1.0% 以下である。

#### 原薬のモノグラフのユーザーへの勧告

モノグラフは、そのモノグラフが入念に  
作成された際及び/又はその改定時に考慮  
された不純物に対応する不純物プロファイ  
ルを有する原薬の適正な品質(確保)のた  
めの規格を定めている。モノグラフが医薬  
品用途に使用する特定ソースからの原薬の  
不純物を十分に管理できるかどうかを、と  
りわけ欧州薬局方モノグラフへの適合性証  
明(Certificate of Suitability)の手順を活  
用して、チェックするのは原薬ユーザーの  
責任である。

不純物の十分な管理とは、原薬が「不純  
物」の項に規定された不純物のみを含有す  
るということと、これら不純物の含量がモ  
ノグラフに記載された許容限界に適合して  
いることを意味する。

もし原薬が[不純物]の項で規定した以  
外の不純物を含有しているならば、これら不  
純物がモノグラフに記載された方法で検出  
可能であることを実証しなければならず、  
もし検出できなければ新たな方法を提案し、  
モノグラフの改訂を要請しなければならない。  
判明した含量と提案する限度によつて  
は、これら不純物の構造決定及び/または安  
全性の確認を考慮しなければならない。

もし単一の類縁物質試験が異なる不純物  
プロファイルをもカバーするものであるなら、  
販売承認保有者が異なる不純物プロファイ  
ルを持った原薬を使用しない限り、単一のソ  
ースからの既知のプロファイルの不純物のみ  
を試験成績書に記載すればよい。

## 不純物の構造決定

モノグラフが不純物について個々の限度を定めている場合は、例えば標準物質、クロマトグラムパターン (a type chromatogram) あるいは相対保持時間を用いるなどして、同定の方法を規定しなければならないことがある。原薬のユーザーは、例えば「不純物」の項と比較することにより (モノグラフ中に) 特定されている不純物プロフィールのための規格の適切性をチェックするなどして、モノグラフに同定の方法が規定されている不純物以外の不純物の同定の必要性を認識するだろう。欧州薬局方は、モノグラフに規定されていなければ、この目的のための標準物質、クロマトグラムパターン (a type chromatogram)、あるいは相対保持時間の情報を提供しない。したがって、ユーザーは同定のために有効な科学的技術を適用しなければならない。

## 新規不純物

新規製造工程あるいは確立された工程の変更が新規の不純物の発生を導いた場合、安全性の確認に関してモノグラフ「医薬品に使用する物質 (2034)」の規定を適用し、その不純物の管理のためのモノグラフの適切性を立証する必要がある。適合性証明書 (Certificate of Suitability) はある特定のソースからの原薬について新規不純物が十分に管理されていることを確認するための手段であり、さもなければこの証明書が規定した許容限界を管理するためだけのものとなる。後者の場合、モノグラフの改訂を始めなければならない。

## クロマトグラフ試験法

一般試験法「2.2.46 クロマトグラフ分離技術 (Chromatographic Separation

Techniques)」は不純物管理の種々の状況を取り扱っている。

モノグラフ開発に適切と考えられるカラムの販売名、その他の試薬ならびに機器の情報は EDQM ウェブ・サイト ([www.pheur.org](http://www.pheur.org)) で入手可能である。

## C-3 無機性不純物に対する不純物プロフィールについて

無機性不純物のプロフィール分析を行うための新たな分析手法として、高周波プラズマ誘導法(ICP)の日局一般試験法への導入を図るため、日局重金属試験法とICPによる個別重金属分析との比較試験を計画し、実行しつつある。

【目的】 医薬品原薬中に不純物として混在する可能性のある重金属類は、日局 14 「重金属試験法」により試験を行なうこととされ、その適否が判断されるが、鉛換算の総量分析法であることから、どのような種類の重金属がどれだけ入っているかについては、何の情報も得られない。不純物プロフィールによる原薬の製造管理が強く求められている現状を考えると、重金属類又は無機性不純物のプロフィール分析が可能な試験法の日局中への導入が必須と考えられる。

本研究においては、一定濃度となるよう数種の重金属類を添加した標準試料を用いて、日局「重金属試験法」を適用する一方、ICP-AES 及び ICP-MS による重金属類の個別分析法を適用し、日局「重金属試験法」と ICP-AES 又は ICP-MS による試験成績の比較検討を行い、高周波プラズマ誘導 (ICP) 分析法の有用性を確認する。

### 【混合金属標準液】

試料に添加した際に、重金属の総濃度が  $10\mu\text{g/mL}$  となるように市販品の重金属標準液を用いて下記の6種の混合金属標準

液を調製する。

- |   |
|---|
| ・ 混合金属標準液 1 : 鉛 10 $\mu$ g/mL, 銅 0 $\mu$ g/mL, カドミウム 0 $\mu$ g/mL |
| ・ 混合金属標準液 2 : 鉛 0 $\mu$ g/mL, 銅 10 $\mu$ g/mL, カドミウム 0 $\mu$ g/mL |
| ・ 混合金属標準液 3 : 鉛 0 $\mu$ g/mL, 銅 0 $\mu$ g/mL, カドミウム 10 $\mu$ g/mL |
| ・ 混合金属標準液 4 : 鉛 3 $\mu$ g/mL, 銅 7 $\mu$ g/mL, カドミウム 0 $\mu$ g/mL  |
| ・ 混合金属標準液 5 : 鉛 0 $\mu$ g/mL, 銅 3 $\mu$ g/mL, カドミウム 7 $\mu$ g/mL  |
| ・ 混合金属標準液 6 : 鉛 7 $\mu$ g/mL, 銅 0 $\mu$ g/mL, カドミウム 3 $\mu$ g/mL  |

### 【試験法】

#### 1. 重金属試験法

日局 14「乳糖」の純度試験(3)重金属に基づいて作成した別紙1に示す調製方法により調製された標準溶液, 試料溶液, 添加試料溶液及び添加標準試料につき, 日局 14 重金属試験法より試験を行なう。

ただし, 限度試験でなく鉛標準液より作成した検量線 ( $A_{400}$  vs. 濃度) より, 鉛換算の重金属含量 (ppm) を算出する。

各試料につき, 3回の繰り返し試験を行い, 平均値及び標準偏差を求める。

#### 2. ICP-AES 又は ICP-MS

別紙2及び3に示す標準溶液, 試料溶液, 添加試料溶液及び添加標準試料につき, ICP-AES 又は ICP-MS により試験を行う。

ただし, 今回実施する予備試験において, ICP-AES 又は ICP-MS による測定条件についても合わせて検討し, 可能であれば, 個別の重金属の含量評価に先立って, 0.2ppm 以上存在すると予測される重金属類のスクリーニングを行なう。

### 【結果及び考察】

現在, 重金属試験の結果は得られているが, ICP の分析が遅れているため, 本実験に関する結果及び考察は, 後日, 追加報告を行うこととする。

#### C-4 安定性試験と貯法及び有効期限とリテストについて

#### (1) ICH合意の安定性試験と貯法について (Ver.2)

昨年度の報告において、『ICHでの合意を受けて「安定性試験ガイドラインの改定について」が通知され, 合わせて質疑応答集も示されたが, そこでは, 安定性試験の結果を反映させて貯法(保存温度)をどう規定すべきかにつき, 明確な考え方が示されていないため, 欧州医薬品庁(EMA)のガイドラインを参考にして, わが国においても同様な対応をすべきこと, ただし, わが国の規制の現状及び気候条件も加味した柔軟な対応が期待される』ことを具体的に示した。その後, 昨年4月, EMAのガイドラインの修正版が出されたことから, 昨年度の報告の見直しが必要となった。そこで, EMAの修正版に対応させて昨年度報告のバージョンアップと合わせて問題点の整理を行うこととした。また, 表中に示された安定性試験と保存温度の関係で不明確な部分を質疑応答集の中に組み込んでもらえるよう, Q&A(案)の作成を行うこととした。

この問題に関する欧州医薬品庁(EMA)からのガイドライン “Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medical Products in the Products Particulars” (CPMA/QWP/609/96, 28 Jan. 1998) は, ICH/Q1A(R2)のSTEP4合意前に出されたものであるが, 合意後も特に見直されることなく, 昨年3月まで運用されてきた。昨年4月この改訂版 “Note for Guidance on Declaration

of Storage Conditions, A: In the Product Information of Medicinal Products B: For Active Substances (CPMA/QWP/609/96/Rev 1, 3 April 2003) が出された (参考資料参照)。

変更点が明らかとなるよう、新しいガイドラインに示される安定性試験と要求される表示の関係を見え消しの形で表2に示した。

表2. EMEAのガイドラインに示される安定性試験と要求される表示 (修正版)

安定性試験	要求される表示
長期: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , $60\% \text{RH} \pm 5\%$ 加速: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , $75\% \text{RH} \pm 5\%$ 又は 長期: $30^{\circ}\text{C}$ , $65\% \text{RH}$ 加速: $40^{\circ}\text{C}$ , $75\% \text{RH}$	特に保存に関する情報はいない。
長期: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , $60\% \text{RH} \pm 5\%$ 加速(中間): $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , $60$ <u>又は</u> $65\% \text{RH} \pm 5\%$ 又は 長期: $30^{\circ}\text{C}$ , $65\% \text{RH}$	$30^{\circ}\text{C}$ 以下で保存する。
長期: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , $60\% \text{RH} \pm 5\%$	$25^{\circ}\text{C}$ 以下で保存する。
長期: $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	<u>冷蔵で <math>2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}</math> で保存する。</u> 又は <u>冷蔵で輸送及び保存する。</u>
長期: $0^{\circ}\text{C}$ 以下	<u>冷凍で試験した温度で保存する。</u> 又は <u>冷凍で輸送及び保存する。</u>

(注) アンダーライン部は、追加事項

EMEAの改正の要点としては、

- (1) 長期の安定性試験条件として、 $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$  と別に  $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH}$  を追加
- (2) 中間的 (intermediate) な安定性試験条件として、 $30^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$  と別に  $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH}$  を追加
- (3) 安定性試験条件を示す温度及び相対湿度に対する許容幅を示さず、一点表示
- (4) 冷蔵又は冷凍条件での保存が要求される場合の表示につき、保存温度を具体的に示さず、「冷蔵」又は「冷凍」を用いて表示。ただし、添付文書 (Package Leaflet) 等で具体的温度、例えば、 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$  を示すこと。

が挙げられるが、詳しい解説は示されていない。

一方、わが国においても「安定性試験ガイドラインの改定について」が通知されたが (医薬審第 0603001 号, H15.6.3), 微細な改正にとどまり、依然として上記の EMEA のガイドラインの内容を反映するものとはなっていない。

表2に示される安定性試験条件と保存温度の関係は、欧州の気候条件を考えた場合、科学的に妥当なものと考えられるが、この表2は、わが国の気候条件と規制の現状を加味して、表3のように改める必要があるものと考ええる。また、表3に示される内容のスムーズ

な運用を図るためには、適当な解説が必要と思われるので、これらを Q&A 形式にまとめて次の「安定性試験ガイドライン」の改正に

合わせ、質疑応答集の中に組み込んでいただくことを意図して、表3に関わる下記のような Q&A (案) を作成した。

表3. 安定性試験条件と保存にあたって要求される表示 (案)

安定性試験	要求される表示
長期：25℃，60%RH（3年） 加速：40℃，75%RH（6箇月） 又は 中間：30℃，60又は65%RH（1年）	室温保存
長期：25℃，60%RH（3年未満）	25℃以下で保存する。
長期：5℃±3℃（3年） 加速：25℃，60%RH（6箇月）	2℃～8℃で保存する。
長期：5℃±3℃（3年未満）	5℃以下で保存する。
長期：0℃以下	試験した温度で保存する。

「安定性試験ガイドラインに関する  
質疑応答集」への追加 (案)

現行の「安定性試験ガイドラインに関する  
質疑応答集」に上記の表3を掲載し、次のよ  
うな Q&A を追加することを提案する。

Q1：欧州医薬品庁 (EMEA) は、ICH 合  
意の安定性試験ガイドラインを踏まえて、安  
定性試験の各試験条件に対応させて、製品に  
「要求される表示」内容を定め、ガイダンス  
ノートとして公表していますが、わが国にお  
いても同様な対応をする考えはないか。

A1. EMEA がそのような対応をしている  
ことは承知している。わが国としては、  
その問題について、独立したガイドラインの  
作成は考えていないが、この質疑応答集の中  
で明示することを考えており、現在、既に次  
のような素案(上記の表3)を準備している。

以下、表3を踏まえての Q&A (案)：

Q2. EMEA の「要求される表示」と比較  
して、いくつかの点で差異があるように思わ  
れるが、その背景は何か。

A2. ヨーロッパと異なる、夏季の高温多湿  
な気候条件を考慮して、いわゆる「冷蔵」保  
存が必要とされる製品に対して特別な配慮  
をしたことと、わが国のレギュレーションの  
現状に合わせた対応を行った結果とお考え  
いただきたい。

Q3. EMEA では、「30℃以下で保存」の製  
品群があることを認めています、わが国で  
はこれを認めないということか。

A3. そういうことではない。日本薬局方通  
則9で「室温は1～30℃」と定義している  
ので、「30℃以下での保存」は、室温保存に  
包含されるという意味である。

Q 4. 貯法の表示を「室温」とするためには、長期保存試験に加え、加速試験においても安定であることが必要か。

A 4. 原則、そのとおりである。ただし、加速試験としては、わが国における通常の試験条件（40℃/75%RH/6箇月）に替えて、中間的な試験条件（30℃/60%RH/1年、又は30℃/65%RH/1年）で代替できるものと考えている。

Q 5. Q1 に関連して、25℃における長期保存試験のデータしかない場合に、「室温」表示が可能か。

A 5. 25℃の長期保存試験のデータしかない場合、貯法の表示は「25℃以下」が望ましい。「室温」と表示する場合、加速試験（40℃/75%RH/6箇月）又は中間的な試験（30℃/65%RH/1年）で安定であることが、サブデータとして必要とされる。ただし、表中には示していないが、長期保存試験が25℃/60%RHでなく、30℃/65%RHで行われた場合、「室温」の表示で差し支えない。

Q 6. 5℃の長期保存試験では安定であるが、加速試験が行われていない場合、保存温度の表示は「5℃以下」としているが、何故「2～8℃」ではないのか。

A 6. 別途、25℃/60%RH/6箇月の加速試験が行われ、その安定性が担保されている場合、「2～8℃」の保存で問題はないが、長期保存試験だけの場合、安定性試験の試験温度と実際の流通現場での保存温度の管理のされ方に差異があることを考慮して、区別して考えている。例えば、実際の医療現場での5℃管理（5±3℃）の冷蔵庫の場合、頻繁な開閉により夏季の庫内温度は上限（8℃）

付近となることが推測されることから、「5℃以下」であることを要求している。この場合、加速試験のサポートがないだけに、例えば、8±1℃での安定性試験を実施し、8℃付近の保存温度においても安定であることを確認しておくことが望ましい。

なお、8±1℃での安定性試験において分解等、変化が認められる場合には、「5℃以下」での保存を要求されることは当然であるが、加えて安定であることを保証できる範囲内に有効期間を短く設定することも考慮する必要がある。

Q 7. EMEA では、具体的な温度を用いずに「冷蔵」及び「冷凍」の用語を用いて、保存条件を簡潔に表現しているが、わが国でも同様な簡潔表示とできないか。

A 7. 日本薬局方通則9において、「冷所」は定義されているが、「冷蔵」及び「冷凍」の定義がないため、その使用を差し控えている。日局通則中で、これらの用語を定義し、品質管理のための用語として広く利用したいというご意見があることもよく承知している。

以上、安定性試験と要求される表示の関係について、EMEAのガイダンスノートを参考にわが国でのあり方につき、昨年度に引き続いての検討を行った。この問題は、医薬品の製造及び品質管理の問題として重要ではあるが、日本薬局方で採り上げるべき問題としては、ややなじみにくいため、「安定性試験ガイドライン」の改定に合わせて、質疑応答集の形で対応していただけるよう、問題点をQ&A形式にまとめ直した。

## (2) 有効期限とリテストについて (Ver.2)

昨年度の報告において、「原薬 GMP ガイドライン」が通知され（医薬発第 1200 号，H13.11.02），国内的運用が開始されたが，本ガイドライン中に示される新しいコンセプト「リテスト」については，わが国の GMP の中に従来なかった概念であり，実質的な運用を考えるといくつかの疑問点もあることから，運用上，問題となりそうな事項につき考察し，具体的な提案を行った。日本薬局方との関係においては，通則 39 項に医薬品各条における表示の問題として「有効期限」の用語が用いられているので，「リテスト」の考え方を許容するのであれば，有効期限との関係も含めて，通則中で何らかの対応があり得るのではないかと考え，通則（案）の提案も行った。

この問題に関するその後の関係者との議論の中で，「リテスト」は GMP の問題であり，参考情報も含めて，薬局方の中で取り上げることにはなじまないのではないか。通知（原薬 GMP ガイドライン）に対する質疑応答集（Q&A）が出されているわけだから，その改定の際，必要事項につき，取り込んでもらうことが現実的であると結論された。そこで，昨年度，整理した考え方及びその後の議論も含めて，「リテスト」の実際の運用に関わるいくつかの問題につき，以下のよう Q&A 形式にまとめ直した。Q 1. リテスト期間を超えて保存された原薬の再利用の可否は，どのように判断したらよいか。

A 1. リテスト期間とは，「原薬が定められた条件の下で保存された場合に，その品質が設定された規格内にあると想定される期間であり，当該原薬が製剤の製造に使用できる期間」ともいえる。この場合の判断基準としては，各製造者がそれぞれの責任において出荷判定規格を予め定めておく必要がある，それにより再利用の可否を判断することになる。

Q 2. リテストにより再利用が認められる医薬品の範囲は定められているのか。

A 2. 原薬 GMP ガイドラインが適用される化学薬品をその対象として考えている。すなわち，一定の保存条件の下であれば，相当な期間その品質が確保されることが，安定性試験等の結果により保証されていることが前提となる。バイテク応用医薬品／生物起源由来医薬品又はある種の抗生物質などのように，化学的に不安定であることが予め知られている原薬はリテストの対象として考えない。この場合，リテスト期間ではなく，従来どおり有効期限を設定する必要がある。

Q 3. 出荷判定規格はどのように定めたらよいか。

A 3. 出荷判定規格は，設定する貯法とリテスト期間内において，承認規格を満足し得る品質が確保されるよう安定性試験結果に基づいて設定する。なお，承認規格は有効期間内において有効性と安全性を保証し得る品質が保持されることを基本として設定するが，出荷判定規格は，例えば，承認の際の含量規格：98.0～102.0%である場合，出荷判定の含量規格としては「98.5%

以上」とし、承認規格より厳しい規格設定が求められるのではないか。

Q 4. 複数回、リテストを行うことができるとしているが、2回目以降のリテスト期間の設定について、初回と同様に考えてよいか。

A 4. 品質が安定であれば、2回目以降もリテストを実施し、規格に適合すれば再利用できるが、長期間の保存により、通常の規格試験ではチェックし得ない化学変化があり、その結果が安全性に重大な影響を及ぼし得る可能性を完全に否定することはできない。したがって、2回目以降のリテスト期間については、順次、短い期間を設定することとし、リテスト後、できるだけ速やかに使用することが望ましい。また、リテストの回数及びトータル期間などについては、当該原薬の特性などをよく考慮し、製造者の責任において自主的に設定すべきである。

Q 5. ガイドラインでは、「一般的通例としては、使用期限ではなく、リテスト日を使用する」とあるが、リテスト日とは何か

A 5. リテスト日とは、「当該日付以後、原薬が依然として規格に適合し、製剤の製造に使用できることを確認するために、試験検査しなければならないことを示す日付」であり、リテスト期間が設定されている原薬について設けられる。

Q 6. 既承認品目のリテスト期間及びリテスト日について (第 11.6 章)  
既に承認を取得している原薬であっ

て、特にリテスト期間が承認事項に含まれていない品目については、リテスト期間及びリテスト日をどのように設定し、管理していけばよいか。

A 6. 長期の保存安定性試験や既存の参考品等のデータに基づき、その原薬の品質が十分に安定で、求められる規格に適合すると判断される期間を評価した上で、自社の責任においてリテスト期間及びリテスト日を設定し、管理を行うことでよい。なお、不安定であることが知られている原薬等については、リテスト期間ではなく、有効期間を設定し、これに基づき管理を行う必要がある。

Q 7. 平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号によれば、「新有効成分含有医薬品については、原薬の安定性試験を考慮し、有効期間の代わりにリテスト期間を設定し、申請することができる場合がある」とされている。その場合、申請書の貯蔵方法及び有効期間欄並びに備考欄にその旨を明記することとなっているが、3年以上のリテスト期間を設定する場合の申請書の貯蔵方法及び有効期間欄への記載はどのようにすればよいか。

A 7. 貯蔵方法又は有効期間の設定については、室温で3年以上安定である場合、申請書の貯蔵方法及び有効期間欄は空欄のままでもよいとしている。室温で3年以上安定である原薬にリテスト期間を設定する場合も同様と考え、新たに承認申請する品目では貯蔵方法及び有効期間欄は空欄のままとし、備考欄にリテスト期間を設定する旨の記載をすることでよい。ただし、リテスト期間を延長する場合は、3年以内の



リテスト期間の管理方法と同様に、製造者の責任で自主管理する必要がある。

Q 8. 使用期限及びリテスト日が設定されている原薬が、使用期限を越えて保存された場合、リテストした結果、規格に適合していることが確認されれば、出荷してよいか。また、その後の運用はリテスト日より実施してよいか。

A 8. 同一品目で、使用期限とリテスト日を併用することはできない。従って、使用期限を設定されている品目については、使用期限を越えて使用・出荷することはできない。長期保存試験などで安定であることの客観的な裏付けが得られている品目については、事前に当該品目の取扱いをリテスト期間及びリテスト日に変更・実施することを製品標準書等に明記しておけば、その後の運用は、有効期間でなく、リテスト期間及びリテスト日より実施することができる。

## D. 結 論

(1) 古い既承認原薬では、経済原則に基づく合成法/精製法の一元化が進む結果、不純物プロファイルに大きな差異は認められなくなり、製法の差異を包含して共通の類縁物質試験の適用が可能となるものと推定された。また、原薬の供給事情が国際化する中で、旧来の規格試験法の見直しを進めてゆかないと、粗悪品も含めて日局品として許容してしまう状況にあることも確認された。一方、再審査期間が終了して間もない原薬の場合、製法の差異は不純物プロファイルの差異に確実に反映されると推察されることから、それらの類縁物

質は「別に規定する」方向で考えざるを得ないと思われる。

(2) 類縁物質を含めた不純物管理のあり方を日局本文の中で規定することには無理があると思われることから、参考情報での対応を前提に考える必要がある。

(3) 原薬中の重金属類及びその他の無機性不純物に対して、重金属試験法及び強熱残分試験法がそれぞれ適用され、総量規制が行われているが、製造管理の立場からはプロファイル分析が必要とされており、高周波プラズマ誘導 (ICP) 分析法の一般試験法への早期導入が必要とされる。

(4) 安定性試験と貯法 (保存方法) の関係及び有効期限とリテストについて、製造者の立場からみて不明確なことが多いことから、昨年度の報告をベースに実際的な運用に向けて Q&A 形式でのまとめ直しを行った。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 (1)メシル酸ガベキサート(Code No. MG-1~5)

	Experiment	Rt(min)	Peak area(%)				
			Labo.A	Labo.B	Labo.C	Labo.D	
MG-1	Imp. 1	Exp. 1	5.35	0.02	0.02	0.05	<0.02
		Exp. 2	5.36	0.03	0.01	0.03	<0.02
		Exp. 3	5.37	0.04	0.01	0.04	<0.02
	Aver.	5.36	0.03	0.01	0.04	<0.02	
Total Imp.			0.03	0.01	0.04	<0.02	
MG-2	Imp. 1	Exp. 1	5.35	0.02	0.02	0.04	<0.02
		Exp. 2	5.37	0.03	0.02	0.03	<0.02
		Exp. 3	5.37	0.04	0.03	0.03	<0.02
	Aver.	5.36	0.03	0.02	0.03	<0.02	
Total Imp.			0.03	0.02	0.03	<0.02	
MG-3	Imp. 1	Exp. 1	5.36	0.09	0.10	0.10	0.08
		Exp. 2	5.37	0.11	0.12	0.11	0.08
		Exp. 3	5.37	0.12	0.12	0.10	0.07
	Aver.	5.37	0.11	0.12	0.10	0.08	
Imp. 2	Exp. 1	15.00	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	
	Exp. 2	15.08	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	
	Exp. 3	15.14	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	
Aver.	15.08	0.03	0.12	0.10	0.08		
Total Imp.			0.14	0.12	0.10	0.08	
MG-4	Imp. 1	Exp. 1	5.36	0.03	0.03	0.03	0.02
		Exp. 2	5.37	0.04	0.06	0.03	0.02
		Exp. 3	5.37	0.05	0.06	0.03	<0.02
	Aver.	5.36	0.04	0.05	0.03	0.02	
Imp. 2	Exp. 1	5.13	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	
	Exp. 2		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	Exp. 3		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
Aver.		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
Total Imp.			0.04	0.05	0.03	0.02	
MG-5	Imp. 1	Exp. 1	5.36	0.03	0.05	0.03	<0.02
		Exp. 2	5.37	0.04	0.05	0.02	<0.02
		Exp. 3	5.36	0.05	0.03	0.03	<0.02
	Aver.	5.36	0.04	0.04	0.03	<0.02	
Imp. 2	Exp. 1	5.12	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	
	Exp. 2		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	Exp. 3		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
Aver.		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
Total Imp.			0.04	0.04	0.03	<0.02	

表 1 (2) インドメタシン (Code No. IM-1~3)

	Experiment	Rt(min)	Peak area(%)				
			Labo.A	Labo.B	Labo.C	Labo.D	
IM-1	Imp. 1	Exp. 1	4.78	0.03	0.03	0.03	0.03
		Exp. 2	4.77	0.03	0.03	0.03	0.03
		Exp. 3	4.79	0.04	0.03	0.03	0.03
	Aver.	4.78	0.03	0.03	0.03	0.03	
Imp. 2	Exp. 1	14.00	0.02	0.02	0.05	0.02	
	Exp. 2	13.96	0.02	0.02	0.07	0.02	
	Exp. 3	14.06	0.02	0.02	0.08	0.02	
	Aver.	14.01	0.02	0.02	0.07	0.02	
Imp. 3	Exp. 1		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
	Exp. 2		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
	Exp. 3		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
	Aver.		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
Total Imp.			0.05	0.05	0.12	0.05	
IM-2	Imp. 1	Exp. 1	12.18	0.03	0.03	0.08	0.05
		Exp. 2	12.19	0.03	0.03	0.09	0.05
		Exp. 3	12.28	0.03	0.03	0.11	0.05
	Aver.	12.22	0.03	0.03	0.09	0.05	
Imp. 2	Exp. 1	12.83	0.02	0.02	0.02	<0.02	
	Exp. 2	12.85	0.02	0.02	0.02	<0.02	
	Exp. 3	12.94	0.02	0.02	0.02	<0.02	
	Aver.	12.87	0.02	0.02	0.02	<0.02	
Imp. 3	Exp. 1	13.97	0.29	0.28	0.28	0.28	
	Exp. 2	14.00	0.29	0.28	0.28	0.28	
	Exp. 3	14.10	0.29	0.28	0.28	0.28	
	Aver.	14.00	0.29	0.28	0.28	0.28	
Imp. 4	Exp. 1	17.19	0.21	0.20	0.21	0.20	
	Exp. 2	17.23	0.21	0.20	0.21	0.21	
	Exp. 3	17.35	0.21	0.21	0.21	0.21	
	Aver.	17.26	0.21	0.20	0.21	0.21	
Total Imp.			0.55	0.53	0.60	0.54	
IM-3	Imp. 1	Exp. 1	16.48	0.03	0.03	0.06	0.02
		Exp. 2	16.54	0.02	0.03	0.07	0.02
		Exp. 3	16.70	0.02	0.03	0.09	0.02
	Aver.	16.57	0.02	0.03	0.07	0.02	
Imp. 2	Exp. 1		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
	Exp. 2		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
	Exp. 3		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
	Aver.		<0.02	<0.02	0.02	<0.02	
Total Imp.			0.02	0.03	0.09	0.02	

表 1 (3) ユビデカレノン (Code No. UR-1~3)

	Experiment	Rt(min)	Peak area(%)			
			Labo.A	Labo.B	Labo.C	Labo.D
<b>UR-1</b>						
Imp. 1	Exp. 1	7.25	0.14	0.12	0.13	0.13
	Exp. 2	7.25	0.13	0.11	0.13	0.13
	Exp. 3	7.24	0.13	0.11	0.13	0.13
	Aver.	7.25	0.13	0.11	0.13	0.13
Imp. 2	Exp. 1	8.02	<0.02	0.04	<0.02	<0.02
	Exp. 2	7.97	<0.02	0.03	<0.02	<0.02
	Exp. 3	7.97	<0.02	0.03	<0.02	<0.02
	Aver.	7.99	<0.02	0.04	<0.02	<0.02
Imp. 3	Exp. 1	14.70	0.05	0.05	0.06	0.08
	Exp. 2	14.71	0.05	0.06	0.07	0.07
	Exp. 3	14.73	0.05	0.06	0.07	0.07
	Aver.	14.71	0.05	0.06	0.07	0.07
Total Imp.			0.18	0.21	0.20	0.21
<b>UR-2</b>						
Imp. 1	Exp. 1	7.25	0.23	0.21	0.23	0.22
	Exp. 2	7.25	0.23	0.22	0.22	0.22
	Exp. 3	7.25	0.23	0.21	0.23	0.22
	Aver.	7.25	0.23	0.21	0.22	0.22
Imp. 2	Exp. 1	7.99	<0.02	0.02	0.02	<0.02
	Exp. 2	7.95	<0.02	0.03	0.02	<0.02
	Exp. 3	7.97	<0.02	0.03	0.02	<0.02
	Aver.		<0.02	0.03	0.02	<0.02
Imp. 3	Exp. 1	9.61	0.02	<0.02	0.02	<0.02
	Exp. 2	9.56	0.02	<0.02	0.02	<0.02
	Exp. 3	9.57	0.02	<0.02	0.02	<0.02
	Aver.	9.58	0.02	<0.02	0.02	<0.02
Imp. 4	Exp. 1	14.73	0.05	0.05	0.06	0.06
	Exp. 2	14.69	0.04	0.04	0.05	0.07
	Exp. 3	14.75	0.04	0.04	0.05	0.05
	Aver.	14.72	0.04	0.04	0.05	0.06
Total Imp.			0.29	0.28	0.32	0.29
<b>UR-3</b>						
Imp. 1	Exp. 1	7.25	0.23	0.19	0.20	0.20
	Exp. 2	7.24	0.22	0.12	0.20	0.21
	Exp. 3	7.25	0.21	0.19	0.20	0.21
	Aver.	7.25	0.22	0.17	0.20	0.21
Imp. 2	Exp. 1	7.97	<0.02	0.03	<0.02	0.02
	Exp. 2	7.97	<0.02	0.03	<0.02	0.02
	Exp. 3	7.98	<0.02	0.04	<0.02	<0.02
	Aver.	7.97	<0.02	0.03	<0.02	0.02
Imp. 3	Exp. 1	9.62	0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	Exp. 2	9.57	0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	Exp. 3	9.61	0.02	<0.02	<0.02	0.02
	Aver.	9.60	0.02	<0.02	<0.02	<0.02
Imp. 4	Exp. 1	14.68	0.05	0.06	0.06	0.07
	Exp. 2	14.70	0.04	0.06	0.07	0.05
	Exp. 3	14.71	0.04	0.05	0.06	0.04
	Aver.	14.70	0.04	0.06	0.06	0.05
Total Imp.			0.28	0.26	0.26	0.26

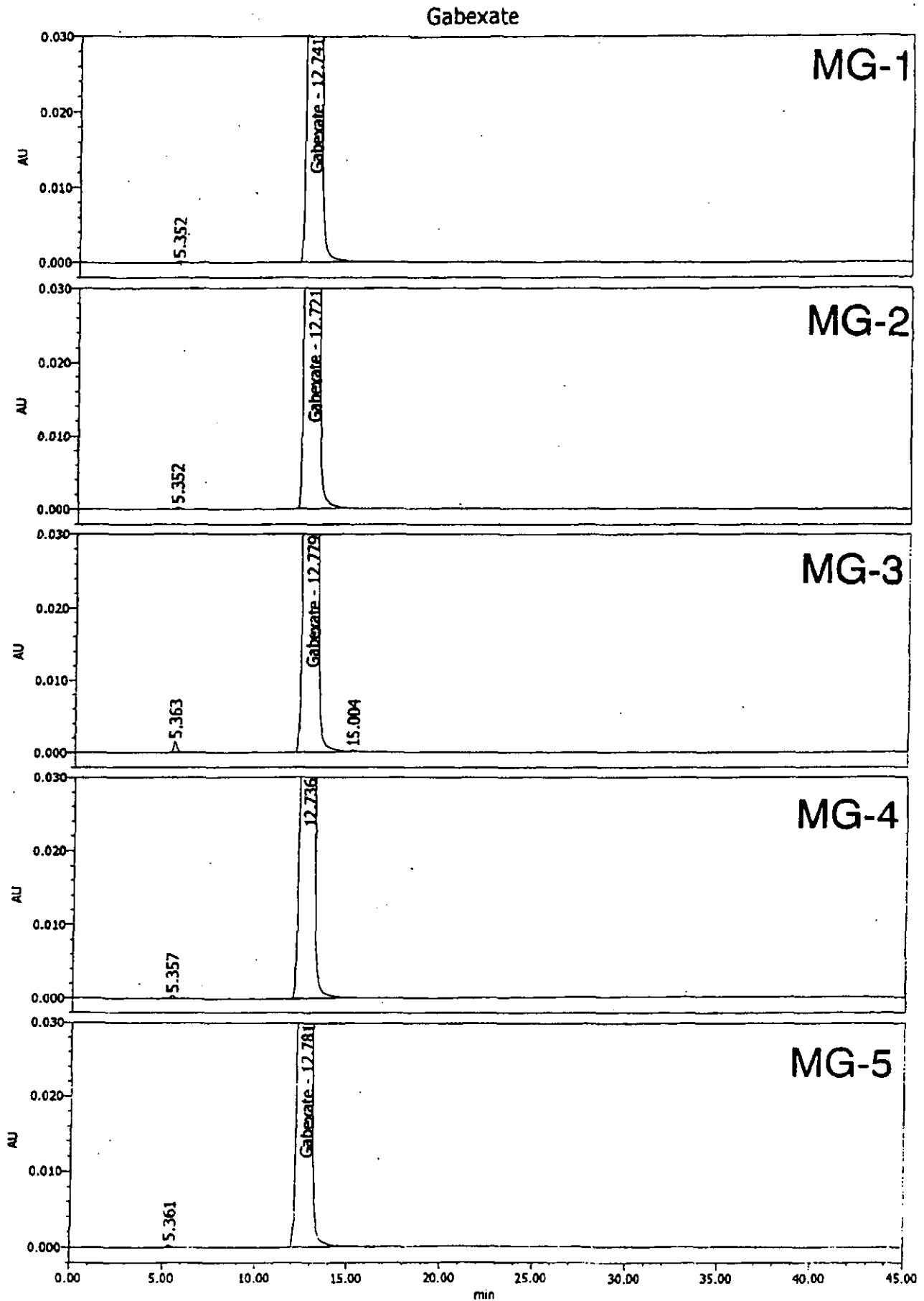


図1 (1) メシル酸ガベキサート (MG-1~5) のHPLCクロマトグラム

Indometacin

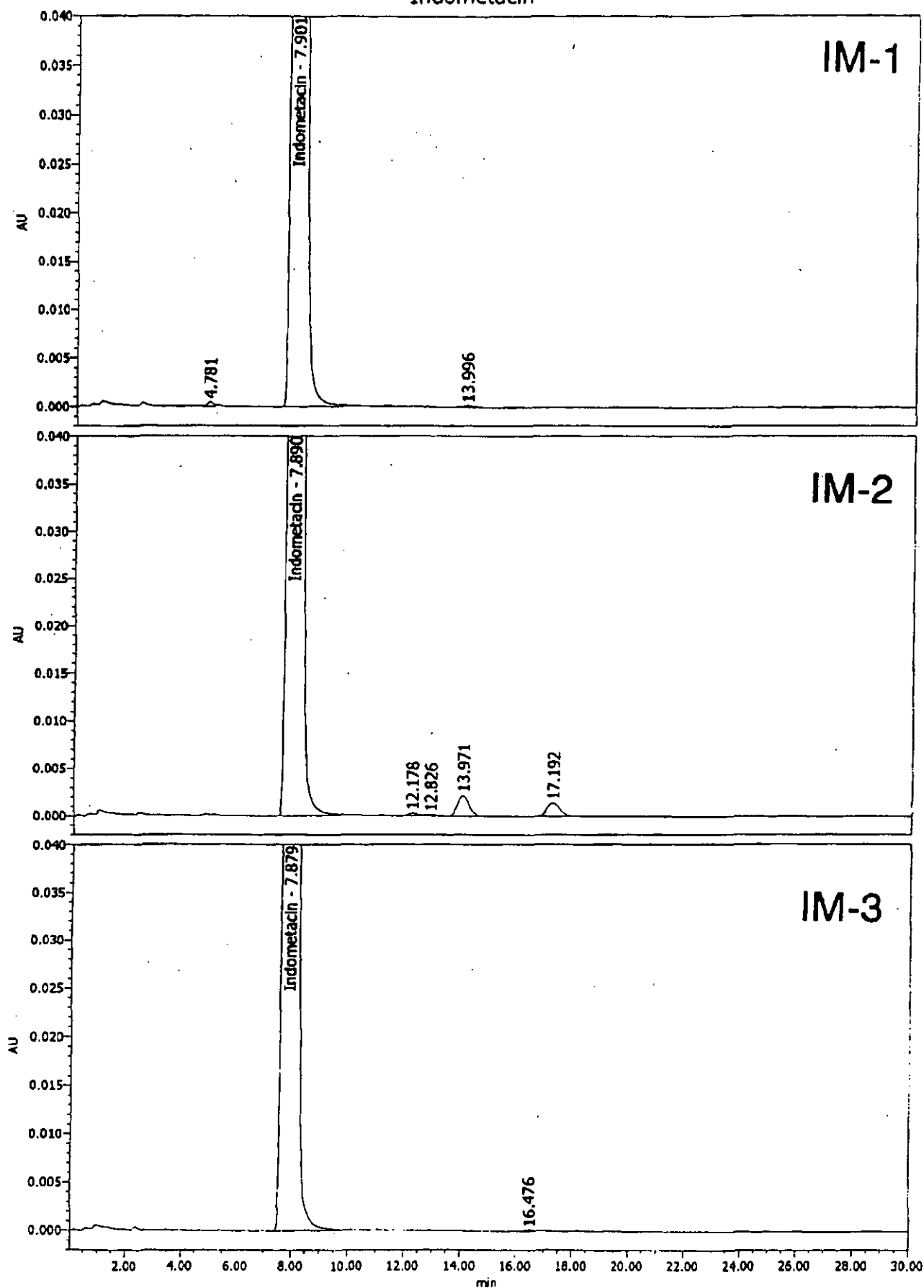


図1 (2) インドメタシンの (IM-1~3) のHPLCクロマトグラム

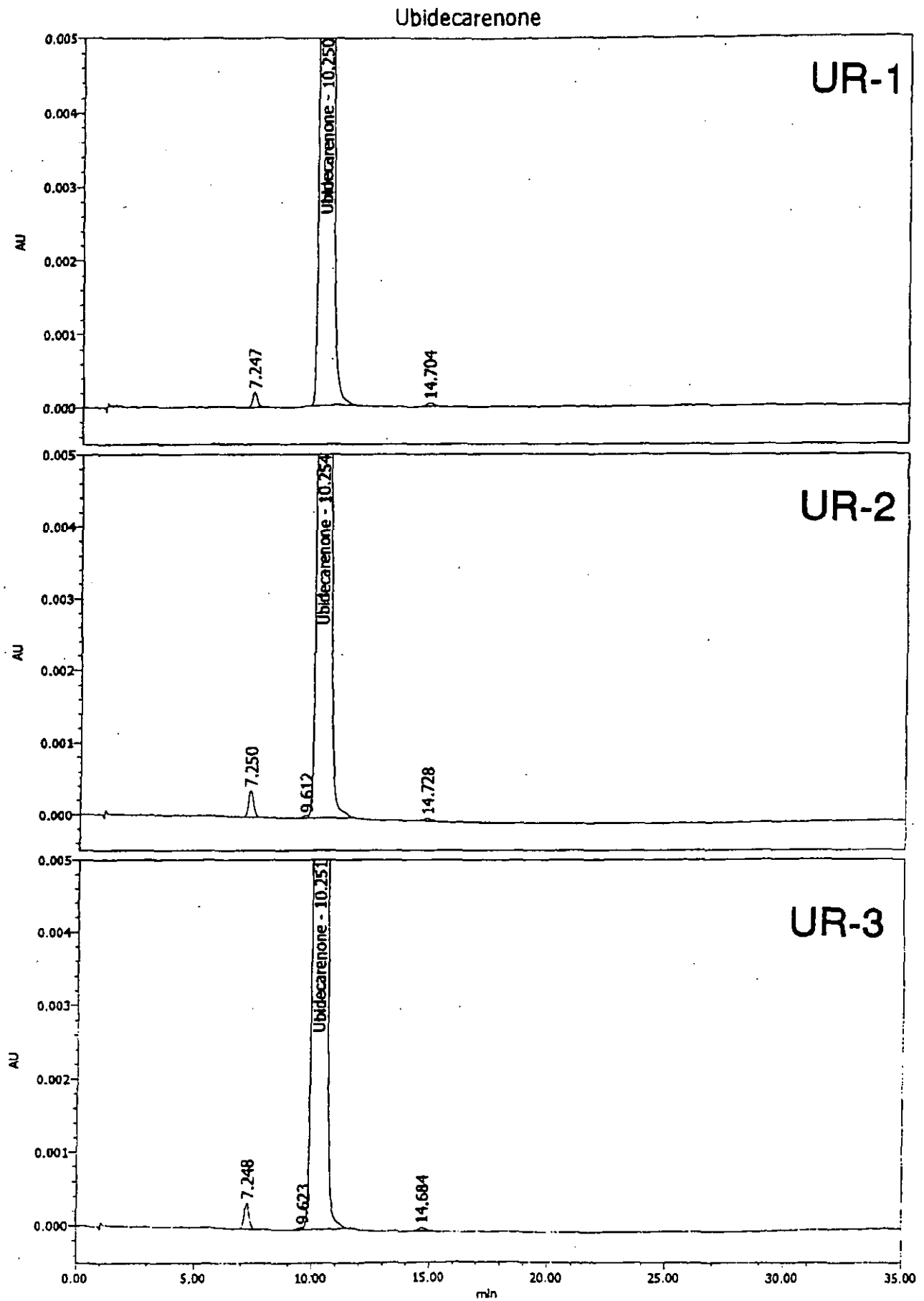


図1 (3) ユビデカレノン (UR-1~3) のHPLCクロマトグラム

Phase changes involving either the desired molecule, solvent, inert carrier or vehicle (e.g., dissolution, crystallization, evaporation, drying, sublimation, distillation, or absorption)  
 Phase separation (e.g., filtration or centrifugation)  
 Chemical changes involving the desired molecule (e.g., removal or addition of water of hydration, acetylation, formation of a salt)  
 Adjustments of the solution containing the molecule (e.g., adjustment of pH)  
 Precision measurement of added excipient components, in-process solutions, recycled materials (e.g., weighing, volumetric measuring)  
 Mixing of multiple components  
 Changes that occur in surface area, particle size, or lot or batch uniformity (e.g., milling, agglomeration, blending).

### Documentation and Record Keeping

Documentation required for the early steps in the process should provide a chain of documentation, but need not be as comprehensive as in latter parts of the process. The minimum documentation that should be applied in order to promote uniformity in excipient GMP inspections is:

- the assignment of a unique lot or batch number to the released or certified excipient
  - the preparation of a lot or batch record
  - demonstration that the lot or batch has been prepared using GMP guidelines from the processing point at which excipient manufacturing practices have been determined to apply
  - demonstration that the lot or batch is homogeneous within the manufacturer's specifications (This does not necessitate final blending of continuous process material if process controls can demonstrate compliance to specifications throughout the lot or batch.)
  - demonstration that the lot or batch is not commingled with material from other lots or batches for the purpose of either hiding or diluting an adulterated batch
  - demonstration that the lot or batch has been sampled in accordance with a sampling plan that ensures a representative sample of the lot or batch
  - demonstration that the lot or batch has been analyzed using scientifically established tests and methods designed to ensure that the product meets standards, specifications, and characteristics
  - demonstration that an excipient has stability data to support the intended period of use. (These data can be obtained from actual studies on the specific excipient or from applicable model product studies that can reasonably be expected to simulate the performance of the specific excipient.)
- Complete documentation should exist when:
- the excipient can be identified and quantified for those processes where the molecule is produced during the course of the process (In this regard, a theoretical yield should be established with appropriate limits, and there should be an investigation if the actual yield falls outside the limits.)
  - a contaminant, impurity, or other substance likely to adversely affect the purity or form of the molecule is identified and subsequent attempts are made to remove it
  - any significant aberration occurs outside of the normal manufacturing process.
- Complete documentation should be continued throughout the remainder of the process for all significant processing steps until the excipient is packaged and transported to the end user.

### Product Lot or Batch Consistency and Audit

Excipient manufacturing plants often produce laboratory or pilot lots or batches. Scale-up to commercial production may involve several stages, and data should be reviewed to demonstrate the adequacy of the scale-up process. Scale-up may introduce significant problems in consistency among lots or batches. Pilot lots or batches should serve as the basis for establishing in-process and finished product purity specifications.

Typically, manufacturers will generate reports that discuss the development and limitation of the manufacturing process. Summaries of such reports should be reviewed to determine if the plant is capable of adequately producing the excipient. The reports, where appropriate, serve as the basis for the validation of the manufacturing and control process, as well as the basic documentation to demonstrate that the process performs consistently.

A review of a process flow chart is helpful in understanding the various processing stages. As part of the review of the processing records, the critical stages and sampling points should be identified. The normal limits from in-process testing should be determined, along with the action to be taken by the manufacturer should these specifications not be met. For example, an in-process test result may show the presence of some unreacted material which may indicate that the process time should be extended.

## (1081) GEL STRENGTH OF GELATIN

Pipet 105 mL of water at 10° to 15° into a standard Bloom bottle, add 7.5 g of Gelatin, and stir. Allow to stand for 1 hour, then bring to a temperature of 62° in 15 minutes by placing in a water bath regulated at 65° (the substance may be swirled several times to aid solution). Finally mix by inversion, allow to stand for 15 minutes, and place in a water bath at 10 ± 0.1° Chill, without disturbance, for 17 hours. Determine the gel strength in a Bloom Gelometer (a device developed to make this determination under standardized conditions) adjusted for 4-mm depression and to deliver 200 ± 5 g of shot per 5 seconds, using the 12.7-mm diameter (nonbeveled) plunger.

## (1086) IMPURITIES IN OFFICIAL ARTICLES

Concepts about purity change with time and are inseparable from developments in analytical chemistry. If a material previously considered to be pure can be resolved into more than one component, that material can be redefined into new terms of purity and impurity. Inorganic, organic, biochemical, isomeric, or polymeric components can all be considered impurities. Microbiological species or strains are sometimes described in similar terms of resolving into more than one component.

Communications about compendial articles may be improved by including in this Pharmacopeia the definitions of terms and the contexts in which these terms are used. (See *Definitions* below.) There has been much activity and discussion in recent years about term definition. Certain industry-wide concerns about terminology and context deserve widespread publication and ready retrievability and are included here. (See *Industrial Concepts* below.) See *Foreign Substances and Impurities*, in the section *Tests and Assays*, under *General Notices and Requirements*, as well as the recently adopted general chapter, *Ordinary Impurities* (466). Some other general chapters added over the years have also addressed topics of purity or impurity as these have come into focus or as analytical methodology has become available. Analytical aspects are enlarged upon in the chapter *Validation of Compendial Methods* (1225).

Monographs on bulk pharmaceutical chemicals usually cite one of three types of purity tests: (1) a chromatographic purity test coupled with a nonspecific assay; (2) a chromatographic purity-indicating method that serves as the assay; or (3) a specific test and limit for a known impurity, an approach that usually requires a reference standard for that impurity. Modern separation methods clearly play a



dominant role in scientific research today because these methods simultaneously separate and measure components and fulfill the analytical ideal of making measurements only on purified specimens. Nevertheless, the more classical methods based on titrimetry, colorimetry, spectrophotometry, single or multiple partitions, or changes in physical constants (or any other tests or assays) lose none of their previous validities. The *purity profile* of a specimen that is constructed from the results of experiments using a number of analytical methods is the ultimate goal.

Purity or impurity measurements on finished preparations present a challenge to Pharmacopeial standard setting. Where degradation of a preparation over time is at issue, the same analytical methods that are stability-indicating are also purity-indicating. Resolution of the active ingredient(s) from the excipients necessary to the preparation presents the same qualitative problem. Thus, many monographs for Pharmacopeial preparations feature chromatographic assays. Where more significant impurities are known, some monographs set forth specific limit tests. In general, however, this Pharmacopeia does not repeat impurity tests in subsequent preparations where these appear in the monographs of bulk pharmaceutical chemicals and where these impurities are not expected to increase. There is consistency between compendial standards and *Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals* (1077), and it is presumed that adequate retention specimens are in storage for the exact batch of bulk chemicals used in any specific lot of a preparation. Whenever analysis of an official preparation raises a question of the official attributes of any of the bulks used, subsequent analysis of retention specimens is in order.

#### Definitions—

**Foreign Substances**—Foreign substances, which are introduced by contamination or adulteration, are not consequences of the synthesis or preparation of compendial articles and thus cannot be anticipated when monograph tests and assays are selected. The presence of objectionable foreign substances not revealed by monograph tests and assays constitutes a variance from the official standard. Examples of foreign substances include ephedrine in ipecac or a pesticide in an oral liquid analgesic. Allowance is made in this Pharmacopeia for the detection of foreign substances by unofficial methods. (See *Foreign Substances and Impurities*, in the section *Tests and Assays*, under *General Notices and Requirements*.)

**Toxic Impurities**—Toxic impurities have significant undesirable biological activity, even as minor components, and require individual identification and quantitation by specific tests. These impurities may arise out of the synthesis, preparation, or degradation of compendial articles. Based on validation data, individualized tests and specifications are selected. These feature comparison to a reference standard of the impurity, if available. It is incumbent on the manufacturer to provide data that would support the classification of such impurities as toxic impurities.

**Concomitant Components**—Concomitant components are characteristic of many bulk pharmaceutical chemicals and are not considered to be impurities in the pharmacopeial sense. Limits on contents, or specified ranges, or defined mixtures are set forth for concomitant components in this Pharmacopeia. Examples of concomitant components are geometric and optical isomers (or racemates) and antibiotics that are mixtures. Any component that can be considered a toxic impurity because of significant undesirable biological effect is not considered to be a concomitant component.

**Signal Impurities**—Signal impurities are distinct from ordinary impurities in that they require individual identification and quantitation by specific tests. Based on validation data, individualized tests and specifications are selected. These feature a comparison to a reference standard of the impurity, if available.

Signal impurities may include some process-related impurities or degradation products that provide key information about the process, such as diazotizable substances in thiazides. It is incumbent on the manufacturer to provide data that would support the classification of such impurities as signal impurities rather than ordinary impurities.

**Ordinary Impurities**—Ordinary impurities are those species in bulk pharmaceutical chemicals that are innocuous by virtue of having no significant, undesirable biological activity in the amounts present. These impurities may arise out of the synthesis, preparation, or degradation of compendial articles. Selections of tests and assays allow for anticipated amounts of impurities that are unobjectionable for the customary use of the article. The presence of ordinary impurities is controlled in monographs in this Pharmacopeia by including tests for *Ordinary Impurities* (466). Tests for *related substances* or *chromatographic purity* may also control the presence of ordinary impurities.

Unless otherwise specified in an individual monograph, estimation of the amount and number of ordinary impurities is made by relative methods rather than by strict comparison to individual Reference Standards. Nonspecific detection of ordinary impurities is also consistent with this classification.

The value of 2.0% was selected as the general limit on ordinary impurities in monographs where documentation did not support adoption of other values. This value represents the maximum allowable impact from this source of variation, when taken with the variation allowed by the composite of other Pharmacopeial tests and assays for both the bulk pharmaceutical chemical and the preparations.

Where a monograph sets limits on concomitant components, signal impurities, and/or toxic impurities, these species are not to be included in the estimation of ordinary impurities unless so stated in the individual monograph.

**Industrial Concepts**—Pharmaceutical manufacturers interact with regulatory agencies in developing new drug substances and new drug products, and cooperate with the compendia in writing official monographs for the compendial articles the manufacturers produce. Establishment of impurity limits in drug substances should proceed on a rational basis so that everyone involved in the development and approval phases can carry on their work in a predictable fashion. Although drug development in the United States is the primary focus of this section of the chapter, the subject also has broad applicability across national boundaries.

Manufacturers share with regulatory agencies and with the compendia the goal of making available to the public high-quality products that are both safe and efficacious. This goal continues to be achieved through rational approaches to the complex process of drug development. Tests used at all stages of drug development and marketing should not be interpreted individually but as a whole. Controls on raw materials and on manufacturing as well as those on drug substances, along with toxicological and clinical studies performed, ensure the safety and efficacy of drug products. It has been suggested that impurities should be identified when they exceed some set amount, e.g., 0.1, 0.3, or 0.5%. It is more rational to identify impurities and to set limits based on the factors detailed here, relying on the scientific judgments of manufacturers, the compendia, and regulators to arrive at sets of acceptable limits for identified and unidentified impurities.

Limits are set for impurity levels as one of the steps in ensuring the identity, strength, quality, and chemical purity of drug substances. The ultimate goal is to produce a final drug product of high quality and at a reasonable cost that is safe and efficacious and remains so throughout its shelf life. The setting of limits for impurities in bulk drug substances is a complex process that considers a number of factors:

- (1) the toxicology of a drug substance containing typical levels of impurities and/or the toxicology of impurities relative to a drug substance;
- (2) the route of administration, e.g., oral, topical, parenteral, or intrathecal;
- (3) the daily dose, i.e., frequency and amount (micrograms or grams) administered of a drug substance;
- (4) the target population (age and disease state), e.g., neonates, children, or senior citizens;
- (5) the pharmacology of an impurity, when appropriate;
- (6) the source of a drug substance, e.g., synthetic, natural product, or biotechnology;

(7) the duration of therapy; i.e., administration over a long period (treatment of chronic conditions) versus administration intended for a short duration (treatment of acute conditions); and

(8) the capability of a manufacturer to produce high-quality material at a reasonable cost to consumers.

Concepts for setting impurity limits in bulk drug substances are the concerns of the regulatory and compendial agencies as well as the pharmaceutical industry. The basic tenet for setting limits is that levels of impurities in a drug substance must be controlled to ensure its safety and quality throughout its development into and use as a drug product. The concepts are derived from issues and experiences with drug substances from traditional sources and technologies. Issues arising from biotechnologically produced drug substances, e.g., recombinant DNA and hybridomas, are still being defined and so are not necessarily covered by these concepts. However, the concepts can serve as a general foundation to address specific issues arising from biotechnology.

The setting of limits on impurities in drug substances is an evolutionary process, beginning in the United States before an investigational new drug (IND) is filed and continuing until well after the approval of a new drug application (NDA). Therefore, it is appropriate to address different stages in drug development as separate issues. There are three points in the drug development process where the setting of limits may be significantly different: (1) at the initial IND application, (2) at the filing of the NDA, and (3) after NDA approval. The filing of an abbreviated new drug application (ANDA) is another activity in which limits are set on impurities. Since the approach may vary from that of filing an NDA, it is addressed as a separate issue. The underlying assumption is that the analytical methods used to evaluate impurities in a drug substance are suitable for their intended purpose at each stage in the development.

An impurity is any component of a drug substance (excluding water) that is not the chemical entity defined as the drug substance. The impurity profile of a drug substance is a description of the impurities present in a typical lot of a drug substance produced by a given manufacturing process. The description includes the identity or some qualitative analytical designation (if unidentified), the range of each impurity observed, and the classification of each identified impurity.

Following are two more terms that enlarge upon those given under *Definitions*.

**Related Substances**—Related substances are structurally related to a drug substance. These substances may be identified or unidentified degradation products or impurities arising from a manufacturing process or during storage of a material.

**Process Contaminants**—Process contaminants are identified or unidentified substances (excluding related substances and water), including reagents, inorganics (e.g., heavy metals, chloride, or sulfate), raw materials, and solvents. These substances may be introduced during manufacturing or handling procedures.

**Initial IND Filing**—At the initial IND filing, the chemical nature of a bulk substance has generally been defined. The manufacturing process normally is in an early stage of development, and materials may be produced on a laboratory scale. Usually, few batches have been made and, therefore, little historical data are available. The reference materials of a drug substance may be relatively impure. Limits for the purity of a drug substance are set to indicate drug quality. The setting of limits on related substances and process contaminants can be characterized as follows.

(1) Limits are set on total impurities, and an upper limit may be set on any single impurity. The limit for total impurities should maintain, if possible, a nominal composition material balance.

(2) Impurity profiles are documented. These are profiles of the lots of drug substances used in clinical studies and in toxicological studies that establish the safety of drug substances. The lots used in these studies should be typical products of the manufacturing process in use at that time.

(3) Limits for residual solvents are based on the known toxicology of the solvents and on the manufacturing capabilities and dosing regimens.

(4) General inorganic contaminants are monitored by appropriate tests such as a heavy metals limit test and/or a test for residue on ignition. Traditional compendial limits are applied unless otherwise indicated. Specific metal contaminants that appear during manufacturing should be monitored by appropriate analytical techniques, and limits should be set based on the toxicological properties of these metals.

(5) Appropriate limits are set for impurities known to be toxic.

(6) If appropriate, enantiomeric purity is controlled.

Although water is not classified as an impurity, limits for water content may be needed to ensure the stability or ease of processing a drug substance.

**NDA Filing**—During the IND phases of drug development, the manufacturing process for a drug substance may undergo a number of revisions. Generally, the scale will have changed from laboratory size and will approach or reach full production batch size. A number of batches will normally have been produced, and a historical data base of the results of testing for impurities will exist. When significant changes in a manufacturing process are made, the impurity profile should be reviewed to determine if the toxicological studies are still supportive.

At the NDA stage a reference standard of defined purity is available, analytical methods have been validated, impurity and degradation profiles are known, and enantiomeric purity has been evaluated. The setting of limits on related substances and process contaminants can be characterized as follows.

(1) Consistency of the impurity profile of a drug substance has been established.

(2) IND limits for total and individual impurities (identified and unidentified) are reviewed and adjusted based on manufacturing experience and toxicological data.

(3) Impurities present in significant amounts are identified and individual limits are set. However, it is not always possible to identify and/or prepare authentic substances for impurities. The labile nature of some impurities precludes this possibility. Limits may be set on these substances based on comparison of lots produced and used in toxicological and clinical studies.

(4) The impurity profiles of the lots designated for marketing should not be significantly different from those of the lot(s) used for toxicological and clinical studies.

(5) The composition material balance should be used, if possible, to evaluate the adequacy of the controls.

(6) Limits for residual solvents are based on the known toxicology of the solvents and on the manufacturing capabilities and dosing regimens.

(7) Limits are set for inorganic contaminants by appropriate tests such as a heavy metals limit test and/or by a test for residue on ignition. Traditional compendial limits are applied unless otherwise indicated. Based on toxicological properties, limits may be set for specific metal contaminants that appear during manufacturing.

**Post NDA Approval**—After approval and marketing of a pharmaceutical product, significant changes may be made in manufacturing the bulk drug substance. There may be technological, ecological, economic, or safety reasons for these changes. If they occur, the Pharmacopeial and NDA impurity limits and rationale should be reviewed; the limits should be revised when indicated to ensure similar or improved quality of the drug substance.

**ANDA Filing**—The drug substance for a pharmaceutical product eligible for ANDA status normally is an official article and should be well characterized analytically. Drug substances are typically available from multiple sources, and each source may have a different manufacturing process. Therefore, it is essential that the dosage-form manufacturer evaluate each supplier's drug substance impurity profiles. Limits can then be set based on the more detailed concepts described for NDA filing, including review of compendial monographs for appropriateness.

## (1087) INTRINSIC DISSOLUTION

This chapter discusses determination of the rate of intrinsic dissolution.

The measurement of intrinsic dissolution rates is a tool in the functionality and characterization of bulk drug substances and excipients. The intrinsic dissolution rate is defined as the dissolution rate of pure substances under the condition of constant surface area. The dissolution rate and bioavailability of a drug substance are influenced by its solid state properties: crystallinity, amorphism, polymorphism, hydration, solvation, particle size, and particle surface area. The measured intrinsic dissolution rate is dependent on these solid state properties. The dissolution rate is also influenced by extrinsic factors,

**EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE  
QUALITY OF MEDICINES (EDQM)**

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION

資料No.1412-61



COUNCIL OF EUROPE    CONSEIL DE L'EUROPE

Roger L. Williams  
Executive Vice President and CEO  
USP Convention  
12601 Twinbrook Parkway  
USA ROCKVILLE, MD 20852-1790

RZ/PH/2003-138L  
IM/lake

Strasbourg, 17 January 2003

**Subject: Impurities control in EP monographs.**

Dear Roger

Over the past year we have been reviewing policy for impurities control in monographs on active ingredients. A new information chapter has recently been approved by the European Pharmacopoeia Commission and we enclose a copy for your information since we know that USP is working on the same topic.

With our best regards

Yours sincerely,

Agnès ARTIGES  
Director

Peter CASTLE  
Head of Division I

Copy: E. Sheinin, M. Marques

Encl: PA/PH/SG (02) 61, 5R

1

## INTRODUCTION

2 *The European Pharmacopoeia Commission has recently carried out a review of the policy*  
3 *applied during monograph elaboration for the control of impurities, notably in active*  
4 *substances. A workshop on this was organised in December 2001 with participants from*  
5 *European Pharmacopoeia groups of experts, licensing authorities, official control*  
6 *laboratories and industry associations. One of the conclusions of the workshop was that an*  
7 *information chapter to clarify the present situation in the European Pharmacopoeia would be*  
8 *needed.*

9 *This information chapter, which gives information on various aspects of impurity control and*  
10 *the scope of monographs in this regard has now been approved by the European*  
11 *Pharmacopoeia Commission. It will be included in the 5<sup>th</sup> Edition, scheduled for publication*  
12 *in mid-2004. In the mean time, the chapter is included in Pharmeuropa for the information of*  
13 *users of the Pharmacopoeia.*

14 **5. CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR**  
15 **PHARMACEUTICAL USE**

16 *This chapter is for information and guidance.*

17 **Preamble**

18 The monographs of the European Pharmacopoeia on substances for pharmaceutical use are  
19 designed to ensure acceptable quality for users. The role of the Pharmacopoeia in public  
20 health protection requires that adequate control of impurities be provided by monographs. The  
21 quality required is based on scientific, technical and regulatory considerations.

22 Requirements concerning impurities are given in specific monographs and in the general  
23 monograph *Substances for Pharmaceutical Use (2034)*. Specific monographs and the general  
24 monograph are complementary: specific monographs prescribe acceptance criteria for  
25 impurities whereas the general monograph deals with the need for qualification, identification  
26 and reporting of any organic impurities that occur in *active substances*.

27 The provisions of the 'Related substances' section of the general monograph, notably those  
28 concerning thresholds, do not apply to excipients; also excluded from the provisions of this  
29 section are: biological and biotechnological products; peptides; oligonucleotides;  
30 radiopharmaceuticals; fermentation products and semisynthetic products derived therefrom;  
31 and crude products of animal and plant origin. Although the thresholds stated in the general  
32 monograph do not apply, the general concepts of reporting, identification and qualification of  
33 impurities on which they are based are equally valid for these classes.

34 Basis for the elaboration of monographs of the European Pharmacopoeia European  
35 Pharmacopoeia monographs are elaborated on substances that are present in medicinal  
36 products that have been authorised by the competent authorities of Parties to the European  
37 Pharmacopoeia Convention. Consequently, these monographs do not necessarily cover all  
38 sources of substances for pharmaceutical use on the world market.

39 Organic and inorganic impurities present in those substances that have been evaluated by the  
40 competent authorities are qualified with respect to safety at the maximum authorised content.