イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.3 品質に関する概括資料

千寿製薬株式会社

目 次

緒言 1

2.3.S 原薬 2
2.3.S.1 一般情報 2
2.3.S.1.1 名称 2
2.3.S.1.2 構造 2
2.3.S.1.3 一般特性 2
2.3.S.2 製造 4
2.3.S.2.1 製造業者 4
2.3.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール 4
2.3.S.2.2.1 イブプロフェン L-リシンの製造工程 4
2.3.S.2.2.2 製造方法 6
2.3.S.2.3 原材料の管理 7
2.3.S.2.3.1 イブプロフェン L-リシン製造に用いる原材料 7
2.3.S.2.3.2 動物由来、メラミン又はその誘発物質の原材料 8
2.3.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 9
2.3.S.2.5 プロセス・バリデーション並びに評価 9
2.3.S.2.5.1 工程内管理 9
2.3.S.2.5.2 品質試験 10
2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯 10
2.3.S.2.6.1 製造工程の開発上の全体像 10
2.3.S.3 特性 12
2.3.S.3.1 構造その他の特性の解明 12
2.3.S.3.2 不純物 16
2.3.S.4 原薬の管理 17
2.3.S.4.1 規格及び試験方法 17
2.3.S.4.2 試験方法（分析方法） 17
2.3.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション 24
2.3.S.4.3.1 確認試験（2） 24
2.3.S.4.3.2 類縁物質（1） 30
2.3.S.4.3.3 類縁物質（2） 35
2.3.S.4.3.4 残留溶媒 44
2.3.S.4.3.5 定量法 61
2.3.S.4.4 ロット分析 66
2.3.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 70
2.3.S.5 標準品又は標準物質 77
2.3.S.6 容器及び施栓系 78

2.3.S.7 安定性 79
2.3.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 79
2.3.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 79
2.3.S.7.3 安定性データ 80

2.3.P 製剤 89
2.3.P.1 製剤及び処方 89
2.3.P.2 製剤開発の経緯 90
2.3.P.2.1 製剤成分 90
2.3.P.2.2 製剤 90
2.3.P.2.2.1 製剤設計 90
2.3.P.2.2.2 過量仕込み 90
2.3.P.2.2.3 物理化学的及び生物学的性質 90
2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯 90
2.3.P.2.3.1 最終滅菌工程の滅菌保証 90
2.3.P.2.4 容器及び施栓系 90
2.3.P.2.4.1 容器及び施栓系の適合性評価 90
2.3.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 91
2.3.P.2.5.1 容器完全性 91
2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性 92
2.3.P.3 製造 94
2.3.P.3.1 製造業者 94
2.3.P.3.2 製造処方 94
2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール 95
2.3.P.3.3.1 製造フロー 95
2.3.P.3.3.2 製造工程の概略 96
2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 96
2.3.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価 97
2.3.P.3.5.1 イブリーフ®静注 20 mg のプロセス・バリデーション 97
2.3.P.3.5.2 イブリーフ®静注 20 mg の最終滅菌のバリデーション 100
2.3.P.4 添加剤の管理 103
2.3.P.4.1 規格及び試験方法 103
2.3.P.4.2 試験方法（分析方法） 103
2.3.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション 103
2.3.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 103
2.3.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 103
2.3.P.4.6 新規添加剤 103

2.3.P.5 製剤の管理 104
2.3.P.5.1 規格及び試験方法 104
2.3.P.5.2 試験方法（分析方法） 104
2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション 108
2.3.P.5.3.1 確認試験（1） 108
2.3.P.5.3.2 確認試験（2） 110
2.3.P.5.3.3 純度試験（類縁物質（1）） 113
2.3.P.5.3.4 純度試験（類縁物質（2）） 116
2.3.P.5.3.5 エンドトキシン 121
2.3.P.5.3.6 無菌 122
2.3.P.5.3.7 定量法（イブプロフェン） 122
2.3.P.5.4 ロット分析 126
2.3.P.5.5 不純物の特性 132
2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性 135
2.3.P.6 標準品及び標準物質 143
2.3.P.7 容器及び施栓系 144
2.3.P.7.1 バイアル 144
2.3.P.7.2 ゴム栓 144
2.3.P.7.3 フリップオフ栓 144
2.3.P.8 安定性 145
2.3.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 145
2.3.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 145
2.3.P.8.3 安定性データ 146
2.3.P.8.3.1 長期保存試験及び加速試験 146
2.3.P.8.3.2 苛酷試験（光） 157
2.3.P.8.3.3 使用時の安定性試験 158
2.3.P.8.3.4 安定性試験の結論 158

2.3.A その他 159
2.3.A.1 製造施設及び設備 159
2.3.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 159
2.3.A.3 添加剤 159

2.3 品質に関する概括資料

緒言

申請医薬品の販売名、剤形等は下記のとおりである。

販売名	イブリーフ®静注 20 mg
原薬の一般名	イブプロフェン L-リシン Ibuprofen L-Lysine
企業名	千寿製薬株式会社
剤形	水性注射剤
成分・含量（2 mL 中）	イブプロフェンとして 20 mg
効能・効果	下記疾患で保存療法（水分制限、利尿剤投与等）が無効の場合 未熟児動脈管開存症

2.3.S 原薬

1. 名称・構造

1) 化学名

（日本名）

(2*RS*)-2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパン酸- (2*S*)-2,6-ジアミノヘキサン酸 (1/1)

（英名）

(2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid- (2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid (1/1)

2) JAN

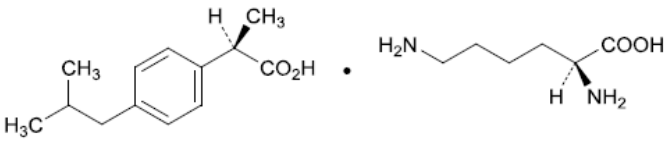
（日本名）

イブプロフェン L-リシン

（英名）

Ibuprofen L-Lysine

3) 化学構造：



及び鏡像異性体

4) 分子式：$C_{13}H_{18}O_2$・$C_6H_{14}N_2O_2$

5) 分子量： 352.47

2. 一般特性

1) 性状

白色～灰白色の固体である。

2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）又はジメチルスルホキシドに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

3. 安定性

試験	温度	湿度	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	3、6、9、12、18、24 及び 36 ヵ月	安定であった
加速試験	40℃	75%RH	1、3 及び 6 ヵ月	性状が 3 ヵ月以降わずかに黄変したが、その他の項目は変化なし
苛酷試験(光)	25℃	60%RH	総照度 120 万 lx·h 及び総近紫外放射エネルギー200 W·h/m^2 を満たす期間	安定であった

※2.3 品質に関する概括資料の目次における、緒言（P 1）、2.3.S 原薬（P 2～P 88）の記載を前ページ～当ページに集約した。

2.3.P 製剤

1. 性状・組成

イブリーフ®静注 20 mg は無色澄明で、静脈内投与に適した無菌注射剤である。本剤は有効成分としてイブプロフェン L-リシンを 17.09 mg/mL（イブプロフェンとして 10 mg/mL）含有する。溶剤は注射用水で、pH を 6～8 に調整するため、pH 調節剤を加えることがある。

2. 安定性

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C	60%RH	−	ガラスバイアル、ゴム栓及びフリップオフ栓	1,2,3,6,9,12,18,24,30 及び 36 ヵ月	安定であった
加速試験	40°C	75%RH	−		1,2,3 及び 6 ヵ月	安定であった
苛酷試験(光)	成り行き	成り行き	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル、ゴム栓、フリップオフ栓及び紙箱	総照度として 120 万 lx·h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200 W·h/m^2 を満たす期間	安定であった
				ガラスバイアル、ゴム栓及びフリップオフ栓		類縁物質の増加を認めた

2.3.A その他

記載事項なし

※2.3 品質に関する概括資料の目次における、2.3.P 製剤～2.3.A その他（P 89～P 159）の記載を当ページに集約した。