

後発医薬品に係る
CTD 第2部 (モジュール2)
記載例 (モックアップ)

ジーイー錠10mg

現在、後発医薬品は承認申請時にその製剤の設計思想やその設計プロセスについて、申請時点では明らかになっていないため、限られたスケジュールの中で(独)医薬品医療機器総合機構では手探りの状態で審査が行われており、審査側・申請側とも非効率となる照会等が発生している。したがって、後発医薬品においても CTD 申請を行うことは、申請段階で申請者側の意図を審査側に伝えることができ、審査側の理解を容易にし、審査の効率化を図ることができるものと期待される。

しかしながら、後発医薬品の CTD 申請を行うにあたって、ほとんどの後発医薬品メーカーが CTD 資料作成の経験がないため、資料の内容に大きなばらつきが生じるであろうことが予想された。後発医薬品は申請企業数及び年間申請数が新薬に比べて非常に多いため、このような問題を抱えたまま CTD 申請を行うことは却って審査を非効率にする可能性があった。

そこで今般、後発医薬品の CTD 資料のレベルを一定にするため、審査において非効率な照会を避け本質的な議論を進めることができるように、CTD 第1部作成の手引き及び第2部の概括資料の記載例(モックアップ)を作成した。

なお、内容はあくまでも創作されたものであり、例示されているものがすべて必要(不要)というものではなく、個々の判断基準をさすものではない。申請者は本作成の手引き及びモックアップを参考とし、申請する医薬品ごとに最も適切なかたちで作成する必要がある。

日本ジェネリック製薬協会

平成 27 年 8 月 31 日

本モックアップは、以下の製剤を想定して作成した。

剤形分類 : 経口投与する速放性製剤

素錠

用法・用量 : 先発製剤と同じ

効能・効果 : 先発製剤と同じ

貯法 : 先発製剤と同じで、有効期間が3年以上(空欄)

原薬 : 製造方法は MF を引用

規格は製造販売業者が作成した別紙規格(MF 引用ではない)

規格を担保する試験は製剤製造所で実施

本モックアップは、「製剤開発に関するガイドライン」(平成 22 年 6 月 28 日薬食審査発第 0628 第 1 号)、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成 18 年 9 月 1 日薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻発第 0901005 号)等に準じた開発(エンハンスアプローチ)で使用する用語の定義ならびに設計方針を参照した構成となった箇所等があるが、エンハンスアプローチを要求するものではなく、製剤開発において経験に基づく開発アプローチ(トラディショナルアプローチ)を否定するものではない。

本モックアップの作成にあたり、以下の資料を参照した。

○品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach

CTD 第二部 Mock コモン錠

(厚生労働科学研究班第二分科会)

○医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究

品質に関する概括資料 P2 モックアップ(記載例) サクラ錠

(厚生労働科学研究)

2.1 CTDの目次

【記載時の注意点】

- 申請においては、目次の項目番号並びにページ番号の取り方は、薬食審査発第0525003号通知（平成16年5月25日）の別添「グラニュラリティ・ドキュメント」、CTD申請に関する事務連絡(Q&A)等を参考にしてインデックス・見出し(タブ)などをつけてわかりやすくすること。
- ここでは、第2部の目次のみを記載する。(第3部から第5部の目次の記載は不要)
- なお、第3部から5部は、各部において分かりやすく目次をつけること。
- 文書の単位(1ページから始まる文書のくくり)は、作成する資料の量に応じて適切にまとめること。審査内容を踏まえたCTDの改訂(差換え)時に“文書の単位”毎で行うことに留意すること。
本モックアップでは次の通りとした；2.1, 2.2, 2.3.S, 2.3.P, 2.3.A, 2.3.R, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7

項目	頁
2.1 CTDの目次	1
2.2 緒言	1
2.3 品質に関する概括資料	1
2.3.S 原薬(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	1
2.3.S.1 一般情報(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	1
2.3.S.2 製造(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	1
2.3.S.3 特性(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	2
2.3.S.4 原薬の管理(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	2
2.3.S.5 標準品又は標準物質(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	12
2.3.S.6 容器及び施栓系(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	15
2.3.S.7 安定性(ジーイー, ○○○原薬株式会社)	15
2.3.P 製剤(ジーイー錠10mg, 素錠)	1
2.3.P.1 製剤及び処方(ジーイー錠10mg, 素錠)	1
2.3.P.2 製剤開発の経緯(ジーイー錠10mg, 素錠)	1
2.3.P.3 製造(ジーイー錠10mg, 素錠)	9
2.3.P.4 添加剤の管理(ジーイー錠10mg, 素錠)	16
2.3.P.5 製剤の管理(ジーイー錠10mg, 素錠)	17
2.3.P.6 標準品又は標準物質(ジーイー錠10mg, 素錠)	29
2.3.P.7 容器及び施栓系(ジーイー錠10mg, 素錠)	31
2.3.P.8 安定性(ジーイー錠10mg, 素錠)	32
2.3.A その他	1
2.3.A.1 製造施設及び設備(ジーイー錠10mg, 素錠)	1
2.3.A.2 外来性感染性物質の安全性評価(ジーイー錠10mg, 素錠)	1
2.3.A.3 添加剤(ジーイー錠10mg, 素錠)	1
2.3.R 各極の要求資料	1
2.4 非臨床に関する概括評価	1

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）	1
2.5.1 製品開発の根拠	1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	1
2.5.4 有効性の概括評価	1
2.5.5 安全性の概括評価	1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	1
2.5.7 参考文献	1
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表	1
2.6.1 緒言	1
2.6.2 薬理試験の概要文	1
2.6.3 薬理試験概要表	1
2.6.4 薬物動態試験の概要文	1
2.6.5 薬物動態試験概要表	1
2.6.6 毒性試験の概要文	1
2.6.7 毒性試験概要表	1
2.7 臨床概要	1
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要	1
2.7.1.1 背景及び概観	1
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	8
2.7.1.4 付録	8
2.7.2 臨床薬理試験の概要	10
2.7.3 臨床的有効性の概要	10
2.7.4 臨床的安全性の概要	10
2.7.4.1 医薬品への曝露	10
2.7.4.2 有害事象	10
2.7.4.3 臨床検査値の評価	11
2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	12
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	12
2.7.4.6 市販後データ	12
2.7.4.7 付録	12
2.7.5 参考文献	12
2.7.6 個々の試験のまとめ	12

2.2 緒言

緒言には、次の事項を記載する。

- ・ 製品開発の経緯の概要。
- ・ 先発製剤にはない新しい特徴、改良点（2.3.Pと一部重複することもあるが、2.3.Pも記載する）。先発医薬品と異なる含量の申請の場合、及び割線を付している場合には、その理由（学会や臨床現場からの使用ニーズ含む）について説明する。
- ・ 製品品質プロファイルの特徴。
- ・ 対面助言及び簡易相談等の相談全般。
- ・ 本申請品目が海外で承認されているものを導入する場合は、海外での承認剤形、用量、海外での承認規格を記載する。

2.3 品質に関する概括資料

2.3.S 原薬 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

ジーイーは、MF 登録番号 XXXMFXXXXX (平成 XX 年 XX 月 XX 日 MF 登録) を用いる。

【その他の記載時の注意点】

- MF を利用する際は、開示パートを把握し適切に記載すること。
- 先発製剤と異なる特定の性質等 (結晶形、水和物/無水物) の原薬を使用する場合、別に関係する項目を立てて示す。
- 複数購買により、個々の原薬で類縁物質、残留溶媒、粒子径等の設定が異なる場合、別に関係する項目を立てて示す。
- 原薬については先発、後発の違いはないため、既にあるモックアップ (平成 14 年 8 月 13 日事務連絡 CTD-品質に関する概括資料の原薬・製剤のモックアップ (記載例) について、平成 23 年度厚生労働科学研究 サクラミル) 等を参照し記載する。
- 複数の原薬ソースが有る場合、共通の記載内容になる箇所は、重複記載は不要とすることでよいが、それぞれの製造所で異なる場合は項目の下層にわけて記載する。

(例) 2.3.S.6 容器及び施栓系 (ジーイー)

- 原薬株式会社
表 1. 容器施栓系
- ◇◇◇原薬株式会社
表 2. 容器施栓系

- 配合剤については、2.3.S の項目を成分ごとに繰り返し記載する。

2.3.S.1 一般情報 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

2.3.S.1.1 名称

ジーイー

2.3.S.1.2 構造

(1) 構造式

(2) 分子式及び分子量

分子式 C_nH_nNO

分子量 XXX

2.3.S.1.3 一般特性

【その他の記載時の注意点】

- 製剤の品質特性に影響するような、原薬の特性については、2.3.P.2.1.1. に記載することでもよい (他社原薬を購入する場合等)。

2.3.S.2 製造 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

【その他の記載時の注意点】

- 当該 MF 内に複数の製造方法・製造場所があり、いずれか一方しか引用しないケースでは、どちらを使用するかを記載する。

- MF 記載の製造所以外で原薬保管を行う製造所があれば、もれなく記載する。
- 製造において複数の製造所を経由する場合（原薬中間体）は、その製造所のルート及び製造所で行っている工程を可能な範囲で記載する。
- 原薬の規格及び試験方法への適合を原薬の製造所において担保している場合、試験を行う製造所を明記する。

2.3.S.3 特性 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

原薬ジーイーには、・・・特性がある。また結晶多形はない。

【その他の記載時の注意点】

- 原薬が持つ一般特性はすべて記載し、それら特性のうち製剤化するにあたって必要とする個別の特性は 2.3.P.2.1.1 に記載する。なお、記載において 2.3.S と 2.3.P の記載は相互引用する形で記載することも可能であるが、そのときは参照先が分かるようにすること。
- 結晶多形が存在する場合、先発製剤と同じ結晶形であるか、違うものであるか、根拠となるデータを示しつつ記載する。同一有効成分に対して複数の MF を使用する場合、それらが同じ結晶形であるのか説明する。
- 先発医薬品の原薬と結晶形、水和物/無水物が異なる原薬から成る製剤を申請する場合は、先発医薬品との相違を記載する。また結晶形及び結晶転移の有無の判断根拠となるデータをあわせて記載する。
- 既承認医薬品の原薬と結晶形等が異なる原薬から成る製剤を新規に承認申請する場合は、薬食審査発 0616 第 1 号 (平成 23 年 6 月 16 日付け通知) 「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、該当する場合は必要に応じ記載する。
- 必要に応じて元素不純物、DNA 反応性 (変異原性) 不純物の製造工程における挙動等を記載する。(例えば、海外公定書に既に収載されている時や MF に既に設定されていることがわかっている場合)

2.3.S.4 原薬の管理 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

MF の規格及び試験方法の内容は EP であるが、別紙規格は EP を元に記載方法が日本薬局方の一般試験法に合うように一部変更を加えた。当該原薬の規格の担保は、製剤の製造所で行う。なお、規格設定の対応については、製造販売業者で行う。

【その他の記載時の注意点】

- 規格が別紙規格であって、その内容が海外公定書等を元にしてしている場合、その旨を記載する。
- 申請する原薬の規格と MF の規格の相違を説明する。製剤の製造所が規格の担保を行っている場合は、同項を立てて記載する。
(原薬の規格を製剤製造所が担保している場合、2.3.S.4 にきちんと規格の項を立てて必要な内容を記載)
- 複数購買による原薬それぞれの MF に記載された類縁物質や残留溶媒の設定がそれぞれ異なる場合で、製造販売業者が一つの規格、試験方法に合せることがあれば、それを記載する。
- 別紙規格の項を立てた場合は、承認申請書の別紙規格に記載する規格及び試験方法を記載する。日局規格においても別に規定する試験項目があれば、承認申請書に記載する規格及び試験方法を記載する。
- MF に記載された試験方法で、原薬メーカーが規格の担保を行う際は、MF を引用するため記載は省略すると理由を明記することで省略可能。
- 原薬の規格の照会対応を、原薬製造業者又は製造販売業者のどちらが対応するのか記載する。
- 個々の類縁物質の由来 (原因、反応工程含む) を記載する。

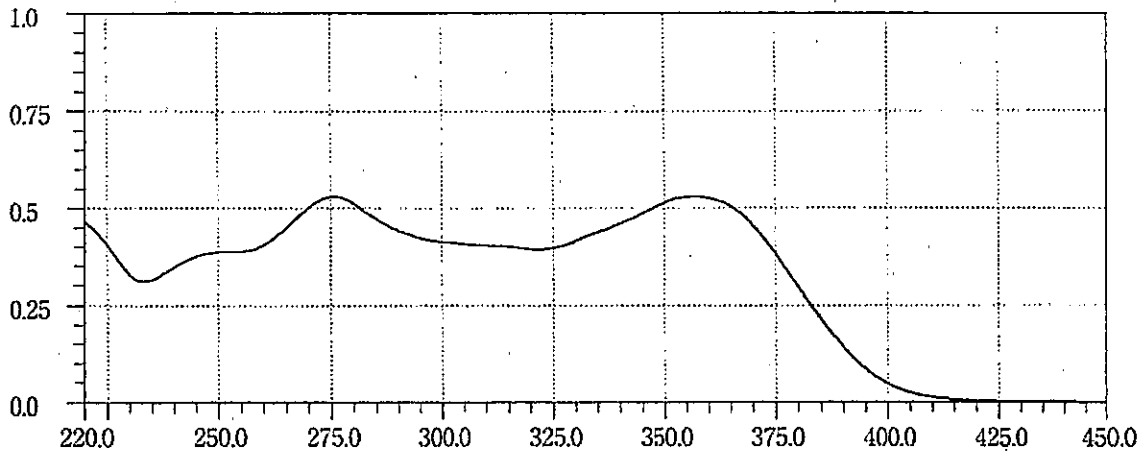
2.3.S.4.1 規格及び試験方法

本製剤における原薬の規格及び試験方法について、試験方法の概要及び規格を表***、図***~***に示す。

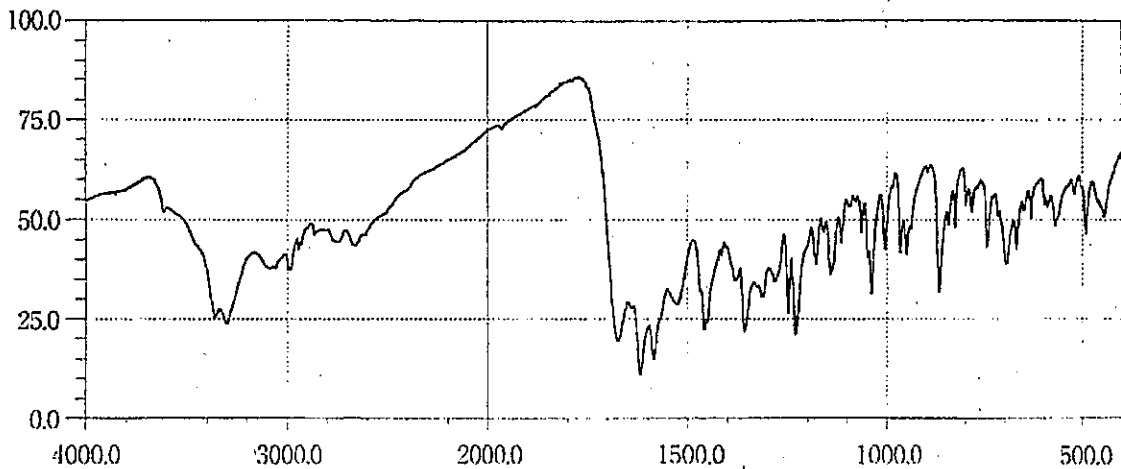
表*** 規格及び試験方法

試験項目	試験方法	規格値
性状 ※1	肉眼により観察	白色の結晶性粉末
確認試験	(1) ※1 紫外可視吸収スペクトル	同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
	(2) ※1 赤外スペクトル測定法 測定法：臭化カリウム錠剤法	同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
純度試験	重金属 日本薬局方 第2法 鉛標準液 XX mL	XX ppm 以下
	類縁物質 液体クロマトグラフィー 測定波長：XX nm カラム：■■■■ 移動相：■■■■	ジーイー以外の各々のピーク面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX より大きくない。 試料溶液の■■■■以外のピークの合計面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX より大きくない。
水分 ※1	■■■■法 試料採取量：XX g	XX %以下
定量法 ※1	滴定法	XX.X~XX.X % (脱水物換算)

※1 EP と同じ規格を採用



図*** 紫外可視吸収スペクトル



図*** 赤外吸収スペクトル

2.3.S.4.2 試験方法 (分析方法)

[1] 規格設定した試験項目

1. 性状

本品を白紙上にとり観察する。

2. 確認試験

(1) 本品の■■■溶液 (1→XX) につき、紫外可視吸光度法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルをを比較する。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較する。

3. 純度試験

重金属

本品 XX g をとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 XX mL を加える。

類縁物質

本品 XX mg を■■■XX mL に溶かし、試料溶液とする。この液 XX mL を正確に量り、■■■を加えて正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確に量り、■■■を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 XX μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計 (測定波長 : XX nm)

カラム : 内径 XX mm, 長さ XX cm のステンレス管に XX μm の液体クロマトグラフィー用■■■シリカゲルを充填する。

カラム温度 : XX °C 付近の一定温度

移動相 A : ■■■XX g を■■■XX mL に加えて溶かし、■■■ (XX→XX) を加えて pH XX に調整する。この液 XX mL に■■■XX g を加えて溶かし、■■■XX mL を加える。

移動相 B : ■■■XX g を■■■XX mL に加えて溶かし、■■■ (XX→XX) を加えて pH XX に調整する。この液 XX mL に■■■XX g を加えて溶かし、■■■XX mL を加える。

移動相の送液 : 移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
XX~XX	XX	XX
XX~XX	XX→XX	XX→XX
XX~XX	XX	XX

流量：毎分 XX mL

面積測定範囲：溶媒ピークの後から注入後 XX 分まで。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 XX mL を正確に量り、■■■を加えて正確に XX mL とする。この液 XX μL から得た■■■のピーク面積が、標準溶液の■■■のピーク面積の XX~XX % になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 XX μL につき、上記の条件で操作するとき、ジーイーのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ XX 段以上、XX 以下である。

システムの再現性：標準溶液 XX μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、■■■のピーク面積の相対標準偏差は XX % 以下である。

4. 水分

■■■法

5. 定量法

本品約 XX g を精密に量り、■■■XX mL に溶かし、■■■で滴定する (■■■法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$XX \text{ mol/L} \times \text{■■■XX mL} = XX \text{ mg} \times \text{■■■}$

[2] 規格設定しなかった項目の分析方法

6. 純度試験 残留溶媒

MF の添付資料を利用するため記載は省略する。

2.3.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

「分析法バリデーションに関するテキスト (実施項目)」及び「分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法)」に基づいて、表***に示す試験項目についてバリデーションを実施した。

表*** 各試験項目で実施したバリデーション

試験項目	分析能 パラメーター	特異性	直線性	真度	併行精度	室内再現精度	検出限界	定量限界	範囲
[1] 規格設定した 試験項目	性状 ※1	—	—	—	—	—	—	—	—
	確認試験 (1)	◎	—	—	—	—	—	—	—
	確認試験 (2)	◎	—	—	—	—	—	—	—
	純度試験 重金属※2	—	—	—	—	—	—	—	—
	純度試験 類縁物質	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	水分 ※2	—	—	—	—	—	—	—	—
	定量法	◎	◎	◎	◎	◎	—	—	◎

表中の◎はバリデーション実施項目、—は実施不要を示す。

※1 性状は分析法バリデーション対象外。

※2 重金属及び水分については添加回収実験を行った。

各試験項目において実施した各分析能パラメーターの判定基準及び結果を表***~***に示す。

【その他の記載時の注意点】

- ・ ICH Q2A の項目から不要とした場合は、不要とする理由を記載する。
- ・ 判定基準値のほか、チャートや検討範囲等の要約を記載する。

表*** 確認試験 (1)

分析能パラメーター	判定基準	結果
特異性		

表*** 確認試験 (2)

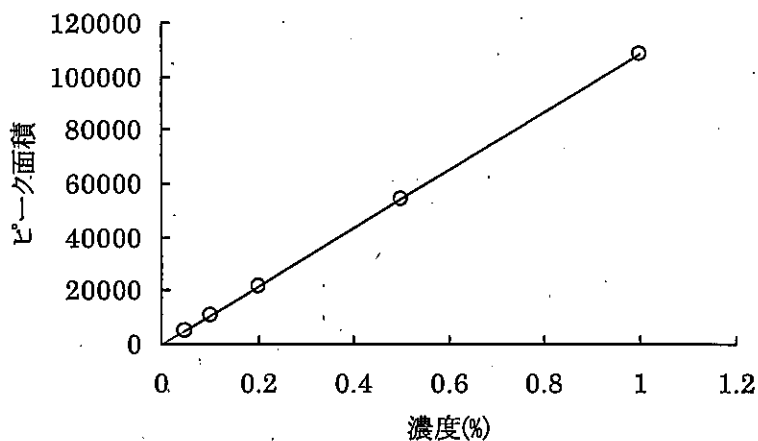
分析能パラメーター	判定基準	結果
特異性		

表*** 純度試験 重金属

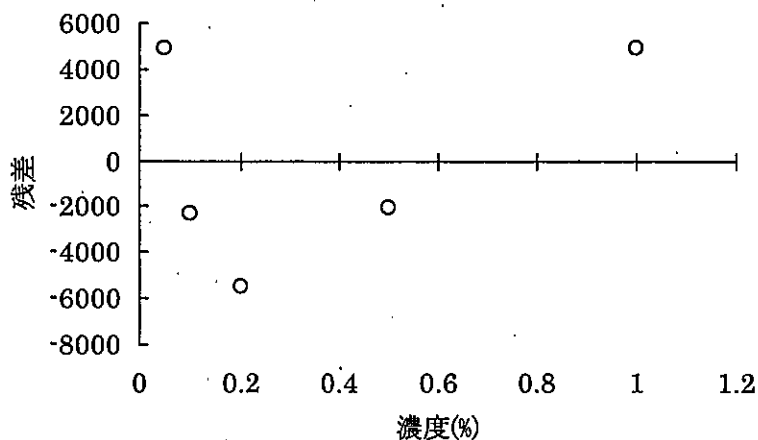
分析能パラメーター	判定基準	結果
添加回収率		

表*** 純度試験 類縁物質

分析能パラメーター	概要	判定基準	結果
特異性	有効成分, 各類縁物質, 強制分解物を測定		
直線性	0.05%~1.0%の5水準を測定		良好 (図***, ***)
真度	0.05%, 0.2%, 1.0%の3水準を3回繰り返し		
併行精度	0.2%付近で2回×6日間繰り返し (自由度6)		
室内再現精度	0.2%付近で2回×6日間繰り返し (自由度5)		
定量限界及び検出限界	0.03%, 0.04%, 0.05%の3水準を3回繰り返し		
範囲			



図*** 純度試験 類縁物質 直線性



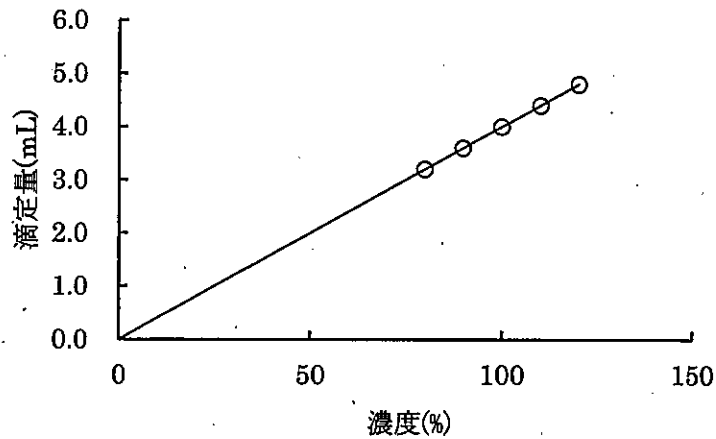
図*** 純度試験 類縁物質 残差プロット

表*** 水分

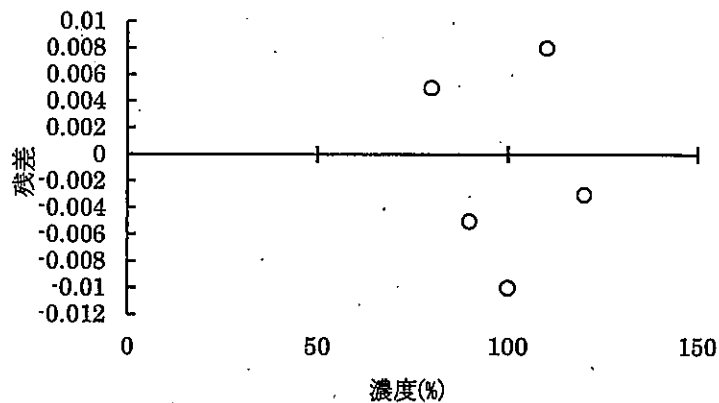
分析能パラメーター	判定基準	結果
添加回収率		

表*** 定量法

分析能パラメーター	概要	判定基準	結果
特異性	確認試験及び純度試験で担保		
直線性	80~120%の5水準を測定		良好 (図***, ***)
真度	80~120%の3水準で3回繰り返し		
併行精度	100%付近で2回×6日間繰り返し (自由度6)		
室内再現精度	100%付近で2回×6日間繰り返し (自由度5)		
範囲			



図*** 定量法 直線性



図*** (5) 定量法 残差プロット

2.3.S.4.4 ロット分析

[1] 規格設定した試験項目の試験結果

本原薬の申請用検体3ロットのロット番号、製造年月日、用途を表***に、ロット分析結果の一覧を表***に示す。なお、残留溶媒については原薬製造所で実施したロット分析結果を記載した。

表*** 申請用検体のロット番号、製造年月日及び用途

製造場所：〇〇〇原薬株式会社

試験場所：〇〇〇株式会社 ◎◎◎研究所

Lot No.	製造年月日	用途
A-001	XXXX年XX月XX日	規格設定用、安定性試験検体製造
A-002	XXXX年XX月XX日	規格設定用、安定性試験検体製造、治験薬製造
A-003	XXXX年XX月XX日	規格設定用

表*** 残留溶媒試験検体のロット番号、製造年月日及び用途

製造場所：〇〇〇原薬株式会社

試験場所：〇〇〇原薬株式会社

Lot No.	製造年月日	用途
AG-101	XXXX年XX月XX日	規格設定用（実生産品）
AG-102	XXXX年XX月XX日	規格設定用（実生産品）
AG-103	XXXX年XX月XX日	規格設定用（実生産品）

表*** ロット分析結果

試験名	回数	Lot No.		
		A-001	A-002	A-003
性状	1	*1	*1	*1
	2	*1	*1	*1
	3	*1	*1	*1
確認試験 (1)	1	*2	*2	*2
	2	*2	*2	*2
	3	*2	*2	*2
確認試験 (2)	1	*3	*3	*3
	2	*3	*3	*3
	3	*3	*3	*3
純度試験 重金属	1	XXppm 以下	XXppm 以下	XXppm 以下
	2	XXppm 以下	XXppm 以下	XXppm 以下
	3	XXppm 以下	XXppm 以下	XXppm 以下
純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 IV 類縁物質含量 (%)	1	N. D. ^{注)}	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.
純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
水分	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
定量法 含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

- *1 白色の結晶性粉末
- *2 同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
- *3 同一波数のところに同様の強度の吸収を認めた。

表*** ロット分析結果

試験名	ICH 濃度限度値	Lot No.			
		回数	AG-101	AG-102	AG-103
純度試験 残留溶媒 φ φ φ φ (検出限界: XXXppm)	XXXppm 以下*	1	N. D. ^{注)}	N. D.	N. D.
		2	N. D.	N. D.	N. D.
		3	N. D.	N. D.	N. D.
純度試験 残留溶媒 φ φ φ (検出限界: XXXppm)	XXXppm 以下*	1	N. D. ^{注)}	N. D.	N. D.
		2	N. D.	N. D.	N. D.
		3	N. D.	N. D.	N. D.

注) N. D. : 検出せず

* 医薬品の残留溶媒ガイドライン (平成10年3月30日付医薬審第307号)

2.3.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

本原薬は EP 収載品であり、本原薬の規格については本質的には EP と同じ規格を採用した。但し、重金属については日本薬局方一般試験法の第2法を採用した。また類縁物質及び残留溶媒については製造方法から混入する可能性のある物質について独自に検討した。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 規格設定の根拠、規格を担保する者の設定の考え方を記載する。
(例)
 - ・ 海外 (USP, EP, BP) の公定書を根拠とする
 - ・ 新薬の ICH を参考にする
 - ・ 「水分」の設定では、安定性、吸湿、加水分解などによる影響を踏まえた上で、それらを説明する。
- ・ 個々の類縁物質の由来 (原因, 反応工程含む) を記載する。

[1] 規格設定した試験項目

1. 性状

EP に従い、規格を「白色の結晶性粉末である。」と設定した。試験結果はいずれも白色の結晶性粉末であり、規格は妥当であると判断した。

2. 確認試験 (1)

EP に従い、規格を「本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。」と設定した。なお、設定した参照スペクトルは標準品を測定した結果であるが、EP の参照スペクトルと一致することを確認している。試験結果はいずれも同一波長のところに同様の強度の吸収を認め、規格は妥当であると判断した。

確認試験 (2)

EP に従い、規格を「本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。」と設定した。なお、設定した参照スペクトルは標準品を測定した結果であるが、EP の参照スペクトルと一致することを確認している。試験結果はいずれも同一波数のところに同様の強度の吸収を認め、規格は妥当であると判断した。

3. 純度試験 重金属

EP では EP 一般試験法第●法 (湿式灰化法) に従うが、日本薬局方一般試験法でそれに相当する第2法を採用した。規格は EP に従い「XX ppm 以下」とした。試験結果はいずれの検液の呈する色とも比較液 (XX ppm 相当) の呈する色より濃くなく、規格は妥当であると判断した。

純度試験 類縁物質

本原薬の製造工程において混入する可能性のある類縁物質 I, II, III, IV を分析対象とした。本原薬中から検出された類縁物質は、類縁物質 I は XX~XX%, 類縁物質 II は XX~XX%, 類縁物質 III は XX~XX% であり、類縁物質 IV は検出されなかった。また、それ以外に未知のピークは検出されず、総類縁物質は XX~XX% であった。検出されたピークはいずれも既知物質であることから、個々の類縁物質の規格は構造決定の閾値に相当する XX% 以下とし、総類縁物質の規格は実測値に基づき XX% 以下とした。規格判定は試料溶液と標準溶液のピーク面積の比較によるものとし、「ジーイー以外の各々のピーク面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX より大きくない。また試料溶液の■■■以外のピークの合計面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX より大きくない。」と設定した。

4. 水分

EP に従い、規格を「XX% 以下」と設定した。試験結果は XX~XX % であり、規格は妥当であると判断した。

5. 定量法

EP に従い、規格を「本品は定量するとき、ジーイーを XX.X % 以上を含む。」と設定した。試験結果は XX~XX % であり、規格は妥当であると判断した。

[2] 規格設定しなかった試験項目

6. 純度試験 (残留溶媒)

平成 10 年 3 月 30 日付医薬審第 307 号「医薬品の残留溶媒ガイドライン」で規定された残留溶媒がいずれも検出されていなかったことから、残留溶媒規格を設定しなかった。

2.3.S.5 標準品又は標準物質 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

本原薬の試験で使用する定量用ジーイーは以下の規格及び試験方法に適合するものである。必要ならば次に示す方法で精製する。

[1] 精製方法

・・・で再結晶し、乾燥する。

[2] 規格及び試験方法

本品は定量するとき、ジーイー (C_8H_8NO : XX) XX~XX % を含む。

性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 XX cm^{-1} , XX m^{-1} , XX cm^{-1} , XX cm^{-1} 及び XX cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品の■■■溶液 (1→XX) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により■■■測定するとき、 δ XX ppm 付近に二重線のシグナル A 及び単一線のシグナル B を、 δ XX ppm 付近に三重線のシグナル C を、 δ XX ppm 付近に単一線のシグナル D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ XX : XX : XX : XX である。

純度試験 類縁物質

本品 XX mg を■■■XX mL に溶かし、試料溶液とする。この液 XX mL を正確に量り、■■■を加えて正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確に量り、■■■を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 XX 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により試験を行う。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

ジーイー以外の各々のピーク面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX より大きくない。
また、試料溶液の■■■以外のピークの合計面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX 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：XX nm）

カラム：内径 XX mm、長さ XX cm のステンレス管に XX μm の液体クロマトグラフィー用 ■■■シルカゲルを充填する。

カラム温度：XX °C 付近の一定温度

移動相 A：■■■XX g を■■■XX mL に加えて溶かし、■■■ (XX→XX) を加えて pH XX に調整する。この液 XX mL に■■■XX g を加えて溶かし、■■■XX mL を加える。

移動相 B：■■■XX g を■■■XX mL に加えて溶かし、■■■ (XX→XX) を加えて pH XX に調整する。この液 XX mL に■■■XX g を加えて溶かし、■■■XX mL を加える。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
XX~XX	XX	XX
XX~XX	XX→XX	XX→XX
XX~XX	XX	XX

流量：毎分 XX mL

面積測定範囲：溶媒ピークの後から注入後 XX 分まで。

システム適合性

検出の確認：標準溶液 XX mL を正確に量り、■■■を加えて正確に XX mL とする。この液 XX μL から得た■■■のピーク面積が、標準溶液の■■■のピーク面積の XX~XX % になることを確認する。

システムの性能：標準溶液 XX μL につき、上記の条件で操作するとき、ジーイーのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ XX 段以上、XX 以下である。

システムの再現性：標準溶液 XX μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、■■■のピーク面積の相対標準偏差は XX % 以下である。

水分

XX % 以下 (XX g, ■■■法)

定量法

本品約 XX g を精密に量り、■■■XX mL に溶かし、■■■で滴定する (■■■法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

XX mol/L ■■■XX mL = XX mg■■■

[3] ロット分析

標準品のロット分析結果の一覧を表***に示す。

表*** ロット分析結果
 試験場所：○○○株式会社 ◎◎◎研究所

試験名	回数	Lot No.
		St-001
性状	1	*1
	2	*1
	3	*1
確認試験 (1)	1	*2
	2	*2
	3	*2
確認試験 (2)	1	*3
	2	*3
	3	*3
純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 IV 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
水分	1	XX
	2	XX
	3	XX
定量法 含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
	平均	XX

*1 白色の結晶性粉末

*2 波数 XX cm⁻¹, XX m⁻¹, XX cm⁻¹, XX cm⁻¹ 及び XX cm⁻¹ 付近に吸収を認める..

*3 δ XX ppm 付近に二重線のシグナル A 及び単一線のシグナル B を, δ XX ppm 付近に三重線のシグナル C を, δ XX ppm 付近に単一線のシグナル D を示し, 各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ XX : XX : XX : XX である.

2.3.S.6 容器及び施栓系 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

表*** 容器施栓系

包装形態	使用する容器施栓	備考
一次包装	ポリエチレン袋	ヒートシールで気密性を担保
二次包装	ポリエチレンドラム	

2.3.S.7 安定性 (ジーイー, ○○○原薬株式会社)

原薬の有効期間/リテスト期間は, ●●●●に包装し, 25±2℃/60±5%RH の条件で保存するとき, ●ヶ月と設定されている。

【その他の記載時の注意点】

- MF に記載された内容とは異なる貯蔵方法, リテスト期間又は有効期間を製造販売業者で設定することがあれば, 根拠となるデータとともにその旨を記載する。
- MF で設定されている貯蔵方法, リテスト期間又は有効期間を自社で適切に確認しておくこと。

2.3.P 製剤 (ジーイー錠 10mg, 素錠)

2.3.P.1 製剤及び処方 (ジーイー錠 10mg, 素錠)

本製剤の処方表は表***のとおりであり、容器施栓系は表***のとおりである。

表*** 成分及び分量

配合目的	規格	成分	分量(mg)
有効成分	別紙規格	ジーイー	10
賦形剤	日局	乳糖水和物	適量(103)
結合剤	日局	■ ■	5
可溶化剤	日局	■ ■ ■	10
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	2
計			130

表*** 容器施栓系

包装形態	使用する容器施栓
PTP 包装	ポリプロピレンフィルム アルミニウム箔 アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装	ポリエチレン瓶 ポリエチレン蓋 乾燥剤 (シリカゲル)

2.3.P.2 製剤開発の経緯 (ジーイー錠 10mg, 素錠)

(注釈)

- CTD 申請は、承認申請のために必要とされる共通様式、構成を定めたものであり、CTD 申請する際の開発方法は定められていない。
- したがって、従来のトラディショナルアプローチ等（経験則による開発等）による開発を否定するものではなく、「製剤開発に関するガイドライン」（平成 22年 6月 28日薬食審査発第 0628 第 1号）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18年 9月 1日薬食審査発第 0901004号、薬食監麻発第 0901005号）に準じた開発（エンハンスアプローチ）を要件とするものではない。
- トラディショナルアプローチ、エンハンスアプローチのいずれに基づき開発した場合であっても、申請する企業において行った開発の経緯を記載すること。
- なお、本項（2.3.P.2）及び次項（2.3.P.3）の記載は、厚生労働科学研究班第二分科会で検討された「品質リスクマネジメントを取り入れた Minimal Approach CTD 第二部 Mock コモン錠」をトラディショナルアプローチの事例として参照し、作成した。
- 原薬が低溶解性又は/及び低膜透過性の場合には、製剤的工夫内容（例えば、添加物による溶解性又は透過性の改善）を具体的に説明する。
- 含量違いの製剤の申請では、処方及び変更程度、変更水準がわかるように表等をいれ説明する。

2.3.P.2.1 製剤成分

本製剤で使用している成分は 2.3.P.1 製剤及び処方 で示したとおりである。

2.3.P.2.1.1 原薬

有効成分であるジーイーは BCS クラス II に分類され、難溶性で膜透過性の高い薬物である。溶

解性はエタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。結晶多形は無く、センパツ錠と同じ結晶形である。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 2.3.S の原薬の一般特性のうち、製剤の品質特性に影響がある特性については記載する。
- ・ 有効成分の溶解度、フリー体/塩、BCS クラス、結晶多形、安定性、粒度分布が、製剤品質への影響又は/及び体内における吸収への影響があるときは見解を示す。
- ・ 先発医薬品の原薬と結晶形、水和物/無水物が異なる原薬から成る製剤を申請する場合は、先発医薬品との相違を記載する。また結晶形及び結晶転移の有無の判断根拠となるデータをあわせて記載する。
- ・ 既承認医薬品の原薬と結晶形等が異なる原薬から成る製剤を新規に承認申請する場合は、薬食審査発 0616 第 1 号(平成 23 年 6 月 16 日付け通知)「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、該当する場合は必要に応じ記載する。

2.3.P.2.1.2 添加剤

先発製剤は、薬物の溶解性を向上するために■■■■■■■■■■を使用しており、その技術の特許権利化している(登録番号:特許第 XXXXXX 号)。本特許を回避するために、本製剤は可溶化剤に■■■■を用いて、溶解性を向上して先発製剤と類似した溶出挙動を得た。

添加剤は、賦形剤に乳糖水和物、結合剤に■■■、可溶化剤に■■■■、滑沢剤にステアリン酸マグネシウムを採用した。

乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウムは製剤設計にあたっての第一選択の賦形剤、滑沢剤として採用し、■■■については乾式造粒を行う際の第一選択の結合剤である。

本製剤は、用法・用量上、一日最大で XX 錠投与される。本製剤に使用している添加剤は、いずれも公定規格に適合する添加剤であり、申請する投与経路及び配合目的において使用前例の範囲内である。(医薬品添加物辞典に収載)。各添加剤の規格、分量、経口投与時の一日最大投与量を下記表に示す。

配合目的	規格	成分	分量(mg)	一日最大投与量	新添加物
賦形剤	日局	乳糖水和物	適量(103)	XXmg	該当しない
結合剤	日局	■■■	5	XXmg	該当しない
可溶化剤	日局	■■■■	10	XXmg	該当しない
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	2	XXmg	該当しない

(130mg/1錠)

【その他の記載時の注意点】

- ・ 使用した添加剤名(添加剤の設定根拠は、2.3.P.2.2 製剤設計に記載)を示す。
- ・ 使用した添加剤との配合変化がある場合は、試験結果とそれに対する考察を示す。(配合変化がない場合も検討が実施されていればその概要を記載する。)
- ・ 新添加物ではないと判断した場合には、その前例の根拠(医薬品添加物事典、簡易相談等)を記載する。
- ・ 2.3.P.2.2.1 製剤設計で述べられていない添加剤の選定理由を記載する。

2.3.P.2.2 製剤

2.3.P.2.2.1 製剤設計

(1) 設計方針と目標製品品質プロファイル

本製剤は先発製剤と品質、有効性、安全性を同等とすることを基本的な設計方針とした。

また、ジーイーは、吸湿により変色する性質があるため、製造条件面で水分に留意した製剤設計を行う必要があった。そのため、直接打錠法又は乾式造粒法による製剤化が妥当であると考え、設計方針に反映した。

表***. 目標製品品質プロファイル (QTPP)

力価及び剤形	有効成分 10mg を含有する錠剤 (即放性製剤)
品質	製剤均一性, 溶出性, 含量等の規格が先発製剤と同等
有効性及び安全性	先発製剤と生物学的に同等
形状	患者が服薬遵守できる大きさの錠剤. 質量は 130mg で直径約 XX mm の円形の素錠
強度及び物性	輸送及び取り扱いに関して耐久性のある製剤
有効期間	最終包装形態で 3 年以上 (室温)

【その他の記載時の注意点】

- ・ 本項には、申請品目の開発戦略 (製剤開発の進め方) を記載する。
- ・ 開発戦略には次の事項が含まれる。
 - (トラディショナルアプローチ)
 - ・ 過去の経験 (例えば, 類似の既承認製剤の実績)
 - (エンハンスアプローチ)
 - ・ 実験計画法の利用や品質リスクマネジメントの活用
 - ・ 目標製品品質プロファイル (QTPP) の設定と初期リスク評価の実施
 - (トラディショナル, エンハンスアプローチとも)
 - ・ 最終的な製造工程及び品質保証の管理戦略
 - 1 製造工程の品質に及ぼす影響と重要品質特性 (Critical Quality Attribute) の特定
 - 2 製造工程開発後のリスク評価
 - 3 重要工程パラメーターの製剤品質に及ぼす影響 (評価条件検討・評価法)
 - 4 その他のパラメーターの製剤品質に及ぼす影響 (評価条件検討・評価法)
 - 5 管理戦略の検討及び構築 (品質特性の検討, 工程パラメーター, 最終製品規格, 最終製品)
 - 6 管理戦略適用後のリスク評価
- ・ その他, トラディショナルアプローチ, エンハンスアプローチの複合した開発があれば, 両方の記載も想定される。

(2) 重要品質特性

目標製品品質プロファイルに示した品質特性から, 下記の表***に示す項目を製品の重要品質特性と考えた。次にこれら重要品質特性を原薬, 添加剤 (処方), 製造工程, 包装形態のいずれの因子で制御するかを表***に示した。さらに各因子が重要品質特性に及ぼすリスクを洗い出し表***にまとめた。

表*** 製品の重要品質特性 (Product CQA)

性状	白色の素錠
製剤均一性	日局に適合
溶出性	XX 分間で XX %以上
含量	XX ~ XX %
先発製剤との溶出挙動の類似性	標準製剤と類似
類縁物質	その他個々の類縁物質：報告の閾値以下 (XX%以下)
安定性	加速試験 (40℃, 75%RH, 6ヶ月) で安定 (規格に適合)

表*** 重要品質特性を制御する因子

重要品質特性	原薬	添加剤	製造工程	包装形態
性状	—	○	—	○
製剤均一性	—	—	○	—
溶出性	○	○	○	—
含量	—	—	—	—
先発製剤との溶出挙動の類似性	○	○	○	—
類縁物質	—	—	—	—

各品質特性には、安定性 (有効期間内での変化) を含む。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 本モックアップはトラディショナルアプローチの事例であるため重要特性する因子を○のみで記載した。
- ・ エンハンスアプローチの記載では High, Medium, Low と 3段階での記載が推奨される。

表*** 各因子が重要品質特性に及ぼすリスク分析

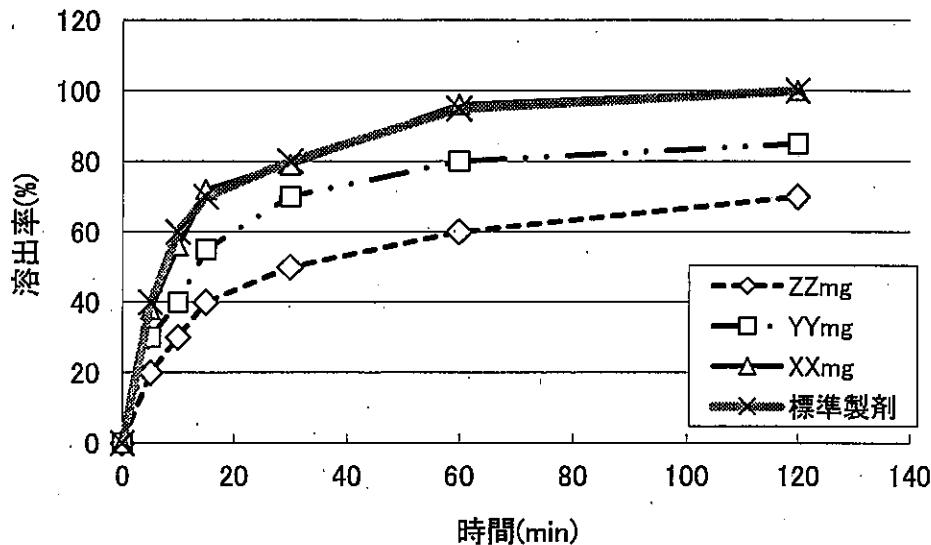
因子	考えられるリスク
原薬	溶解性が低いことから、粒子径が溶出性に影響を与える可能性がある。
添加剤	可溶化剤の種類と添加量は製剤の溶出性に影響を与える可能性がある。
	疎水性の添加剤 (滑沢剤) は溶出性に影響を与える可能性がある。
	添加剤の種類によっては、 <u>原薬</u> との配合性により、変色する可能性がある。
製造工程	有効成分は水分に弱いいため、湿式造粒の選択は分解物の生成及び製剤の安定性に影響を与える可能性がある。
	直打法の場合、原薬の分級が製剤均一性に影響を与える可能性がある。
	滑沢剤の過剰混合は表面の疎水性を増大させ、溶出を遅延させる可能性がある。
	過剰な打錠圧は錠剤の崩壊性を低下させ、溶出を遅延させる可能性がある。
包装形態	防湿性能が不十分な場合、有効成分の変色が起き、性状が変化する可能性がある。

(3) 製剤設計

目標製品品質プロファイルを基に製品の重要品質特性を定め、その重要品質特性を達成することを目標に製剤設計を行った。

2.3.P.2.1 製剤成分でも述べたとおり、先発製剤は有効成分の溶解性向上のために■■■■■■■■

■を使用しており、その技術の特許権利化している（登録番号：特許第 XXXXXX 号）。特許回避を念頭に溶解性が改善される添加剤を検討し、適切な添加剤として可溶化剤に■■■を選択した。図***に示すように、可溶化剤の配合量を XX mg とすることで、溶解性を向上して先発製剤と同レベルの最終溶出率を達成した。



図*** 可溶化剤■■■の処方量と溶出挙動

製法に関わる特許として、「湿式造粒による有効成分の分解を抑制した製造方法」という内容の出願特許（文献番号：特許公表 XXXX-XXXXXX）がある。これを回避するために、ローラーコンパクターによる乾式造粒法と直接打錠法の検討を行った。打錠工程時の打錠末の流動性が非常に悪く安定した製造を行うことが困難であったため、直接打錠法は採用せず、乾式造粒法による製法を採用した。

有効成分が吸湿すると錠剤変色を起こすことがわかっていたため、そのアプローチとして初めに各種添加剤との配合変化試験を実施し、変色を引き起こす添加剤のスクリーニングを実施した。その結果から配合性の良い添加剤を組み合わせ、標準製剤と溶出プロファイルの類似性が得られるまで試作検討を繰り返した。

最終の包装形態は、防湿を目的としてPTPシートにアルミピロー包装とした。バラ包装については利便性の観点からポリエチレン瓶を採用し、容器では完全な防湿ができないため乾燥剤を使用した。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 設計におけるコンセプト/目標を示す（品質面での改善ポイント、安定供給を考慮した製造方法（特殊な機器、特殊な添加剤を用いない等）の検討、ユーザビリティを考慮した製剤化等）。
- ・ 設計における留意事項を示す。（有効成分の分解、添加剤との配合性、錠剤物性/溶出性への影響要素等）
- ・ 回避すべき特許を記載する。
- ・ 処方設計の詳細な経緯
- ・ 包装形態設定の経緯と根拠を示す。
- ・ 添加剤の選択理由/根拠、処方検討の経緯を示す。
- ・ 割線がある場合には、割線の必要性について記載する。
- ・ 割線がある場合には、分割後の均一性、溶出性、安定性についての見解を記載する。

2.3.P.2.2.2 過量仕込み

有効成分の分解等を見越した過量仕込みは設定しなかった。

2.3.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質

先発製剤と本製剤は、溶解性改善の方法は異なるが、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日医薬審第487号)及びその一部改正通知(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)(以下、合わせて「生物学的同等性試験ガイドライン」とする)に従った溶出試験で溶出挙動が類似していることを確認した。また、ヒトによる生物学的同等性試験の結果より、先発製剤と本製剤が生物学的に同等であることを検証できたことから、先発製剤とは異なる設計ではあるが同様の薬物動態であることを確認した。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 製剤の物理的・化学的性質(錠剤物性、製品品質に影響を与える要素)並びに生物学的性質(体内での薬物動態や安定性に影響を与える要素)を示す。
 - 1 物理的・化学的：pH、イオン強度、溶出特性、分散性、再調製の際の溶解性、有効成分の粒度分布/凝集性/結晶多形、レオロジー特性等
 - 2 生物学的：有効成分の溶解性/膜透過性・吸収性、見かけの透過係数、生体内で想定される安定性等

2.3.P.2.3 製造工程の開発の経緯

本製剤は特許回避のために、直接打錠法又は乾式造粒法を選択する必要があった。直接打錠法の場合、打錠工程における粉体の流動性が悪く、安定した製造を行うことができなかつたため、乾式造粒法を選択した。

製造手順は、まず有効成分であるジーイー、乳糖水和物、■■■、並びに■■■■を混合後に乾式造粒機にて乾式造粒を行う。造粒末を整粒した後、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠を行うのが本製剤の製造手順となる。

実生産スケールの製造工程の確立に向けて、各工程が品質へ及ぼす影響を以下のとおり、検討した(表***).

本製剤の溶出性は処方中の可溶化剤により目標品質を達成しているが、原薬粒子径と滑沢剤の過剰混合は溶出性に影響を与える可能性がある。また打錠工程において高い打圧が崩壊性に影響し、溶出を遅延させる可能性がある。製剤均一性については混合・造粒工程で有効成分濃度を均一とし、打錠工程で質量を一定にする設計であるため、これらの工程は品質に影響を与える可能性がある。

表*** 製造工程が品質へ及ぼす影響の有無

	原薬粒子径	混合・造粒	整粒	滑沢剤混合	打錠
溶出性	○			○	○
製剤均一性		○			○

(1) 原薬粒子径

ジーイーは難溶性薬物であるため原薬粒度が本製剤の溶出に影響することが考えられるが、原薬粒子径 D_{50} : XX~YY までの範囲で検討した結果、溶出性に影響がないことを確認した。よって、原薬粒子径の規格を D_{50} が YY 以下と設定した。なお、受入れ時にこの規格を満たさないことも想定し、必要に応じて粉碎を行うこととした。

(2) 混合・造粒

本工程は、有効成分の均一性確保と打錠時に成形性確保のための流動性を付与することを目的としている。

混合機には汎用性の高い拡散式混合機を採用した。混合時間を変動させた場合、下記表***に示

すとおり、「XX~XX」の範囲で有効成分濃度の均一性が得られることを確認した。なお、有効成分濃度の均一性の評価はHPLC法であり、工程管理として実施することは困難であるため、有効成分濃度の均一性の担保は混合時間で管理することとした（重要パラメーター）。

造粒機はローラーコンパクターを採用した。圧縮成形性は良好であり、適当なサイズのスラグを得ることができた。

表*** 混合時間による含量均一性への影響

評価項目	評価結果		
	混合 5 分	混合 10 分	混合 15 分
平均含量 (%)	XX.X	XX.X	XX.X
標準偏差	X.X	X.X	X.X

(3) 整粒

造粒工程で得たスラグを適当なサイズに整えることを目的としている。整粒末を XX mm 以下とするために、コーミルを用いてスラグを XX mm のスクリーンに通した。得られた整粒末の滑沢剤混合後の圧縮度は XX% であり、打錠用充填末としては標準的な流動性であった。

(4) 滑沢剤混合

打錠工程において杵離れのよい充填末を得るために滑沢剤を混合する。有効成分は混合・造粒工程で均一としているため、本工程は有効成分の均一性には寄与しない。一方で、滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムが過量の場合、混合時間を長くすることで造粒物の疎水性が高くなり、溶出遅延を引き起こす可能性がある。

混合時間が溶出性に及ぼす影響を調べた結果、混合時間を長くしても溶出性の変化は認められなかった（表***）。よって、滑沢剤の添加量は最適化できており、滑沢剤の混合時間について特別の管理を要するものではないと考えた。

表*** 滑沢剤混合時間による溶出性への影響

評価項目	評価結果		
	混合 2 分	混合 5 分	混合 20 分
溶出率 (%)	XX.X	XX.X	XX.X

(5) 打錠

本工程は有効成分を一投与単位に加工することを目的としている。打錠機は一般的なロータリ一式打錠機を用いた。

本製剤の打錠成形性は良好であり、質量のばらつきは C.V. XX % と極めて小さい範囲に収まった（表***）。但し、打錠中の平均質量のドリフトは認められ、定期的な充填量の調整が必要であった。よって、平均錠剤質量を重要パラメーターとした。

製造パラメーターである打錠圧を変化させた場合、下記表***に示すとおりに、打錠圧により製剤の錠剤厚み、錠剤硬度にやや変化を認めたが、いずれも溶出性の規格を満たしており、打錠圧は溶出性に影響を及ぼさなかった。

打錠圧は品質に影響を与えないものの、硬度 XX N、錠厚 XX mm を目安として打錠圧を調整することとした。

表*** 打錠工程における質量のばらつき

評価項目	評価結果
平均質量 (mg)	XX
標準偏差	XX
C.V. (%)	XX

表*** 打錠圧による錠剤物性及び溶出性への影響

評価項目	評価結果		
	打錠圧 8kN	打錠圧 10kN	打錠圧 15kN
錠剤厚み (mm)	XX	XX	XX
錠剤硬度 (N)	XX	XX	XX
溶出性 (%) 【XX分, XX%以上】	XX.X~XX.X 【適合】	XX.X~XX.X 【適合】	XX.X~XX.X 【適合】

【その他の記載時の注意点】

- ・ 選択した製造工程の設定根拠（特許回避，有効成分の分解回避，安定供給を考慮した汎用的な製造方法等）を示す。
- ・ 実生産スケールの製造工程確立に向けた製造工程のリスク評価を示す。
- ・ 検討を踏まえて決定された管理戦略（パラメーターの管理，工程管理，規格及び試験方法による管理等）が明確にわかるようにする（重要工程に限らない）。

2.3.P.2.4 容器及び施栓系

包装形態	使用する容器施栓	パイロットスケールでの 包装単位	実生産予定 包装単位
PTP包装	ポリプロピレンフィルム アルミニウム箔 アルミニウム・ポリエチレンラミネート フィルム	XXX錠	XXX錠
バラ包装	ポリエチレン瓶 ポリエチレン蓋 乾燥剤（シリカゲル）	XXX錠	XXX錠

本製剤は吸湿により変色する傾向が認められる。そのため、先発製剤と同様に防湿包装を施すことで品質を担保することとした。

PTP包装品についてはアルミピローを施すことで防湿性を担保した。バラ包装品については容器を透過する水分を除去する目的で乾燥剤を使用した。

以上の包装形態で安定性試験を実施したところ、室温3年の安定性が推定できる結果を得ることができた。(2.3.P.8.1 表***~***)

2.3.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

本製剤は経口固形製剤であり、微生物による汚染のリスクは小さいため、微生物限度試験は設定しなかった。

2.3.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

該当する資料はない。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 本モックアップは錠剤であるため資料はないとしたが、剤形により必要な場合は記載する。

2.3.P.3 製造 (ジーイー錠 10mg, 素錠)**2.3.P.3.1 製造者**

本製剤は〇〇〇株式会社 〇〇〇工場及び〇〇〇株式会社 〇〇〇工場にて製造する予定である。

<製造所所在地>

- (1) 〇〇〇株式会社 〇〇〇工場
 ■県■市■■■■■ XXXX-XX
- (2) 〇〇〇株式会社 〇〇〇工場
 ■県■市■■■■■ XXXX-XX

<製造工程の分担範囲>

受入れ試験	混合・造粒	整粒	滑沢剤混合	打錠	充填・包装・表示	試験・保管
製造所 (1)					製造所 (2)	

【その他の記載時の注意点】

- 複数の工場で製造する際は、工程の分担範囲を示す。

2.3.P.3.2 製造処方

(1) 製造スケール

本製剤の実生産工程を反映したパイロットスケールにおける製造処方及び実生産で予定している製造処方を表***に示した。

表*** パイロットスケールにおける製造処方及び実生産で予定している製造処方

工程	成分名	規格	基本処方 (1錠)	パイロットスケール での仕込量 (XXX錠分)	実生産予定 標準仕込量 (XXXX錠分)
混合・造粒	ジーイー	別紙規格	10 mg	X. XXX kg	XX. XXX kg
	乳糖水和物	日局	103 mg	X. XXX kg	XX. XXX kg
	■■■	日局	5 mg	X. XXX kg	XX. XXX kg
	■■■■■	日局	10 mg	X. XXX kg	XX. XXX kg
	顆粒		128 mg	XX. XXX kg	XXX. XX kg
滑沢剤 混合, 打錠	ステアリン酸マグネシウム	日局	2 mg	X. XXX kg	X. XXX kg
	錠剤		130 mg	XX. XXX kg	XXX. XX kg

【その他の記載時の注意点】

- 流動層造粒，コーティング等で溶媒（精製水，エタノール等）を使用する場合は，使用溶媒の種類，使用量等を記載する。

(2) 過量仕込み

製造工程でのロスを検討した原薬の過量仕込みは設定しなかった。

【その他の記載時の注意点】

過量仕込みを行う場合は、仕込み量設定の根拠、妥当性を示す。

2.3.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

パイロットスケール(XXX 万錠/ロット)で製造した製造工程の実績に基づいて記載する。なお、実生産スケールにおける製造工程のプロセスパラメーターは、実生産バリデーションでの検討及びその結果により変更することがある。

実生産バリデーションは、平成●年●月頃を予定し、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について」(平成25年4月19日付け事務連絡)の別紙1に従い評価を行う。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 複数ロットを用いて次工程を行う場合はその旨がわかるよう記載する。
- ・ 実生産バリデーションの予定時期を記載する。また、実生産とパイロットスケールの同等性の評価をどのように実施するのか記載する。

<パイロットスケールでの製造工程>

重要工程

<第二工程>混合・造粒工程

<第五工程>打錠工程

<第一工程>受入れ試験工程

別紙規格 ジーイーに適合することを確認する。

<第二工程>混合・造粒工程

粒子径 D_{50} が $YY \mu\text{m}$ 以下となるよう衝撃式粉砕機で必要に応じて粉砕したジーイー『X. XXX kg』を乳糖水和物『X. XXX kg』、■■『X. XXX kg』及び■■■■『X. XXX kg』と共に拡散式混合機(“XXX L”)に入れ“XX~XX分”混合する。混合品を乾式造粒機を用いて造粒する。

<第三工程>整粒工程

第二工程で製造した造粒品『XX. XXX kg』を乾式造粒機(スクリーン径“XX mm”)に通し、整粒する。

<第四工程>滑沢剤混合工程

第三工程で製造した整粒品『XX. XXX kg』及びステアリン酸マグネシウム『X. XXX kg』を拡散式混合機(“XXX L”)に入れ、『XX分』混合する。

<第五工程>打錠工程

第四工程で製造した打錠用顆粒末『XX. XXX kg』をロータリー式打錠機を用い、杵径 XX mm で平均錠剤質量(10錠以上) $130 \pm X \text{ mg}$ 、錠厚『XX mm』、錠剤硬度『XX N』となるように打錠する。

<第六工程>充填・包装・表示工程

PTP 包装機を用い、“ポリプロピレンフィルム”に錠剤を充填し、“アルミニウム箔”をセットして加熱シールする。シール品を裁断し、PTPシートとする。PTPシートをアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムでシールし、袋充填品とする【工程管理1】。

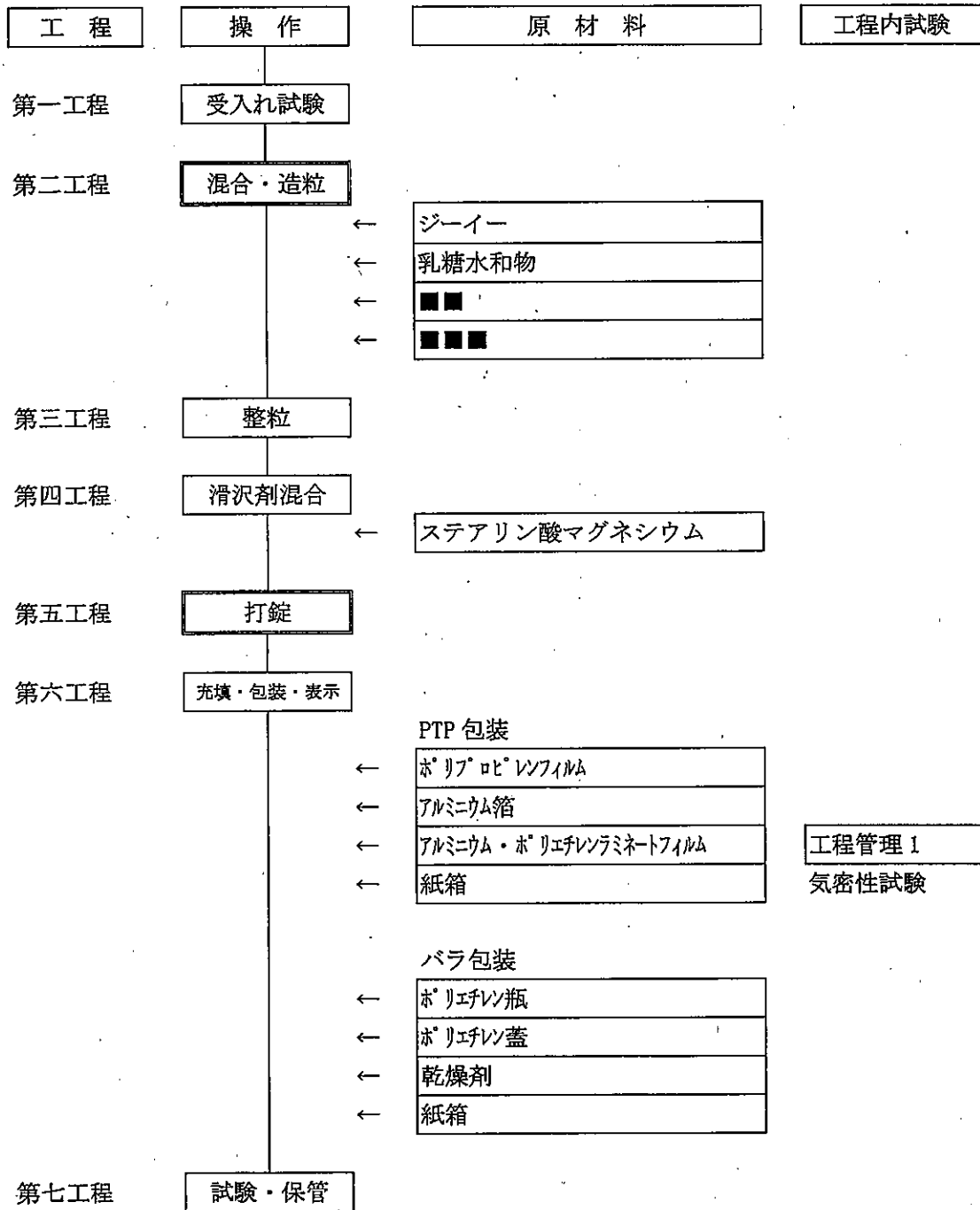
錠剤を“ポリエチレン瓶”に充填し、乾燥剤(“シリカゲル”)付きの“ポリエチレン蓋”で開栓トルク XX N・cm 以上で施栓し、表示する。
袋充填品又は瓶充填品を“紙箱”に入れ、表示する。

<第七工程>試験・保管工程
包装品を試験し、保管する。

【工程管理1】気密性試験

工程試料を減圧度-XX kPa 以下でXX 秒間水中に沈めるとき、気泡の発生を認めない。

製造工程流れ図



2.3.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

以下に示す工程を重要工程と位置づけ、下記のとおり認めた。

(1) 重要工程及び重要中間体

製剤工程で制御する重要品質特性を考慮して、重要工程の管理を以下のように設定した。

<重要工程>

- 第二工程 混合・造粒工程
- 第五工程 打錠工程

(2) 重要工程及び重要中間体の選定理由

重要品質特性 (CQA) のうち、製剤工程で制御する特性は溶出性、製剤均一性、安定性である。安定性については水分を加えない乾式造粒法を選択することにより担保している。溶出性については処方中の可溶化剤により担保しており、製剤工程中に溶出性に影響を及ぼすパラメーターはなかった。一方で製剤均一性については混合工程における混合時間及び打錠工程における平均錠剤質量の制御により担保している。これら2つのパラメーターを重要パラメーターとし、これら重要パラメーターを含む工程 (混合・造粒工程、打錠工程) を重要工程と位置付けた。これら重要パラメーターの管理戦略を表***に示した。

表*** 重要パラメーターの管理戦略

工程	項目	理由	管理戦略
混合	混合時間	有効成分の均一性を制御し、混合機の容量及びスケール (仕込み量) に応じて適切な混合時間を管理する必要がある。	混合時間の管理幅を設定
打錠	錠剤質量	打錠時の錠剤質量のばらつきは小さいが、長時間での平均質量の変化 (ドリフト) の制御のために平均錠剤質量を管理する必要がある。	平均錠剤質量の管理幅を設定

2.3.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

パイロットスケール (XXX 万錠/ロット) で製造した安定性評価用ロット (ロット番号: ▽▽▽, ▽▽▽, ▽▽▽) の製造実績を以下に示す。各工程の評価項目並びに評価結果は次のとおりであった。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 申請時に実生産スケールのデータがある場合はその評価結果を記載する。
- ・ 申請時にない場合は、最終的な CTD 改訂においてデータを追加する。

(1) 第二工程, 第三工程 (混合・造粒工程, 整粒工程)

パイロットスケールの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール (2.3.P.3.3) に示した操作条件で造粒し、続いて整粒を実施した。

その結果、いずれのロットの造粒品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、測定した工程プロセスパラメーターが妥当であることが確認できた (表***).

表*** パイロットスケールにおける混合条件と混合品、造粒条件と整粒品の評価結果

Lot No.		▽▽▽	▽▽▽	▽▽▽
混合	回転数	XX 回転/分	XX 回転/分	XX 回転/分
	混合時間	XX 分	XX 分	XX 分
混合品の評価	平均主薬含量(10箇所) (対理論値%)	XX %	XX %	XX %
	主薬含量のばらつき (10箇所) (C.V.)	XX %	XX %	XX %
造粒	ロール油圧	XX Mpa	XX Mpa	XX Mpa
	ロール回転数	XX rpm	XX rpm	XX rpm
	スクリー回転数	XX rpm	XX rpm	XX rpm
	ロール電流値	XX A	XX A	XX A
整粒	スクリーンサイズ	XX mm	XX mm	XX mm
整粒品の評価	粒度分布			
	XX mesh on	XX %	XX %	XX %
	XXX mesh on	XX %	XX %	XX %
	XXX mesh pass	XX %	XX %	XX %
	圧縮度	XX %	XX %	XX %
	ゆるみ比容積	XX mL/g	XX mL/g	XX mL/g
	固め比容積	XX mL/g	XX mL/g	XX mL/g
	主薬含量(3回) (対理論値%)	XX %	XX %	XX %
	粒度別含量			
	XX mesh on	XX %	XX %	XX %
XXX mesh on	XX %	XX %	XX %	
XXX mesh pass	XX %	XX %	XX %	

(2) 第四工程 (滑沢剤混合工程)

パイロットスケールの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール (2.3.P.3.3) に示した操作条件で混合した。

その結果、いずれのロットの混合品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメーターが妥当であることが確認できた。

表*** パイロットスケールにおける混合条件と混合品の評価結果

Lot No.		▽▽▽	▽▽▽	▽▽▽
滑沢剤混合	回転数	XX 回転/分	XX 回転/分	XX 回転/分
	混合時間	XX 分	XX 分	XX 分
混合品の評価	圧縮度	XX %	XX %	XX %
	ゆるみ比容積	XX mL/g	XX mL/g	XX mL/g
	固め比容積	XX mL/g	XX mL/g	XX mL/g

(3) 第五工程 (打錠工程)

パイロットスケールの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール (2.3.P.3.3) に示した操作条件で打錠した。

その結果、いずれのロットの錠剤においても良好な品質が確保でき、経時的な品質の均質性や

ロット間での再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメーターが妥当であることが確認できた。

表*** パイロットスケールにおける打錠条件と錠剤の評価結果

Lot No.		▽▽▽	▽▽▽	▽▽▽	
打錠	予圧	X kN	X kN	X kN	
	本圧 (打錠圧)	X kN	X kN	X kN	
	回転数	XX 回転/分	XX 回転/分	XX 回転/分	
錠剤の評価	初期	外観	良好	良好	良好
		質量(10個)	XXX.X mg	XXX.X mg	XXX.X mg
		硬度(10個)	X.X N	X.X N	X.X N
		主薬含量(3回)	XX %	XX %	XX %
	中期	外観	良好	良好	良好
		質量(10個)	XXX.X mg	XXX.X mg	XXX.X mg
		硬度(10個)	X.X N	X.X N	X.X N
		主薬含量(3回)	XX %	XX %	XX %
	終期	外観	良好	良好	良好
		質量(10個)	XXX.X mg	XXX.X mg	XXX.X mg
		硬度(10個)	X.X N	X.X N	X.X N
		主薬含量(3回)	XX%	XX%	XX%
	崩壊時間(6個)		X.X 分	X.X 分	X.X 分
	溶出性(6個)		XX %	XX %	XX %
	質量偏差 判定値(10個)		XX %	XX %	XX %
	含量均一性 判定値(10個)		XX %	XX %	XX %

※外観：スティッキング、キャッピングの有無を目視で確認。

質量、硬度、主薬含量：XX錠の評価結果の平均値

崩壊時間：日局崩壊試験法（水、37℃、補助盤なし）でのXX錠の崩壊時間の平均値

溶出性：規格及び試験方法の溶出性

(4) 第六工程（充填・包装・表示工程）

パイロットスケールの3ロットについて、製造工程及びプロセスコントロール（2.3.P.3.3）に示した操作条件で包装した。

その結果、いずれのロットの包装品においても良好な品質が確保でき、再現性も良好であることから、設定した工程プロセスパラメーターが妥当であることが確認できた。

また、包装品の安定性についても、40℃/75%RHでの6ヶ月の保存において、品質の変化は認められず、包装設計が妥当であることを確認できた（2.3.P.8 表***~***）。

表*** パイロットスケールにおける包装条件と包装品の評価結果

Lot No.		▽▽▽	▽▽▽	▽▽▽
PTP 包装	PTP シール温度	XXX °C	XXX °C	XXX °C
	ピローシール温度	XXX °C	XXX °C	XXX °C
PTP 包装品の評価	外観	良好	良好	良好
	リークテスト(3回)	適合	適合	適合
バラ包装	開栓トルク(3回)	XX N	XX N	XX N
バラ包装品の評価	外観	良好	良好	良好

以上の結果より、設定したジーイー錠 10mg のパイロットスケールでの製造工程、製造条件により、安定した品質の製剤が製造できることを確認した。

2.3.P.4 添加剤の管理 (ジーイー錠 10mg, 素錠)

2.3.P.4.1 規格及び試験方法

本製剤に使用する添加物の規格を下記表に示す。

成分	規格
乳糖水和物	日局
■ ■	日局
■ ■ ■	日局
ステアリン酸マグネシウム	日局

2.3.P.4.2 試験方法 (分析方法)

いずれの添加剤の試験方法も公定書のとおりである。

2.3.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

いずれの添加剤も日局収載の試験方法である。

2.3.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

いずれの添加剤の試験方法も日局に従うものであり、妥当である。

2.3.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

乳糖水和物はウシの乳に由来する。製造方法は、日本薬局方乳糖水和物によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した乳を原料として製する。

2.3.P.4.6 新規添加剤

本製剤には、新規添加剤は使用していない。

【その他の記載時の注意点】

- 新規添加剤を使用している際は、必要に応じて記載する。
- 「試験方法 (分析方法) のバリデーション」としてバリデーションの実施が必要な場合はその内容を記載する。

2.3.P.5 製剤の管理 (ジーイー錠 10mg, 素錠)

本製剤の規格及び試験方法は、製剤開発の経緯、安定性試験の成績及びパイロットスケールで製造したロット分析結果に基づいて設定した。

【その他の記載の注意点】

- 先発製剤とは異なる剤形であって、剤形特有の試験を設定した場合には、設定の経緯を記載する。
- 規格設定の検討を行った項目については記載する。

2.3.P.5.1 規格及び試験方法

本製剤の規格及び試験方法について、試験方法の概要及び規格を表***に示す。

表*** 規格及び試験方法

試験項目		試験方法	規格値
性状		肉眼により観察	白色の素錠
確認試験	紫外可視吸収スペクトル	紫外可視吸光度測定法 試料濃度：XX mg/mL 溶解溶媒：■■■	波長 XX~XXnm 及び XX~XXnm に吸収の極大を示す。
製剤均一性 (含量均一性試験)		液体クロマトグラフィー 測定法：内標準法 測定波長：XX nm カラム：■■■ 移動相：■■■	日本薬局方 製剤均一性 含量均一性試験判定基準に適合
溶出性		溶出試験条件 測定法：パドル法 回転数：XX 回転 試験液：■■■ 試験条件 (液体クロマトグラフィー) 測定法：絶対検量線法 測定波長：XX nm カラム：■■■ 移動相：■■■	XX 分間の溶出率は XX % 以上
含量		製剤均一性と同条件	表示量の XX.X~XX.X % に対応するジーイーを含む。

2.3.P.5.2 試験方法 (分析方法)

[1] 規格設定した試験方法を以下に示す。

(1) 性状

本品を白紙上にとり観察する。

(2) 確認試験

本品を粉末とし、ジーイー (C₁₂H₁₁NO : XXX) XX mg に対応する量を取り、■■■XX mL を加えて振り混ぜ、超音波処理した後、ろ過する。ろ液 XX mL に、■■■を加えて XX mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定する。

(3) 製剤均一性 含量均一性試験

本品 1 個をとり、内標準溶液 XX mL を正確に加え、■■■を加えてよく振り混ぜて崩壊させた

後、超音波処理し、■■■を加えて XX mL とする。この液を孔径 0. XX μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 XX mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に定量用ジーイーを XX $^{\circ}$ C で XX 時間乾燥し、その約 XX mg を精密に量り、■■■を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確に量り、内標準溶液 XX mL を正確に加え、■■■を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 XX μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するジーイーのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ジーイー (C}_n\text{H}_n\text{NO : XXX) の量 (mg)} = M_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times XX$$

M_s : 定量用ジーイーの秤取量 (mg)

XX : 希釈係数

内標準溶液 ●●● (内標準物質) の移動相溶液 (XX \rightarrow XXXX)

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

定量法のシステム適合性を準用する。

(4) 溶出性

試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 XX 回転で試験を行う。

本品 1 個をとり、試験を開始し、XX 分後に溶出液 XX mL 以上をとり、孔径 0. XX μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 XX mL を除き、次のろ液 XX mL を正確に量り、水 XX mL 及び■■■XX mL をそれぞれ正確に加え、試料溶液とする。別に定量用ジーイーを XX $^{\circ}$ C で XX 時間乾燥し、その約 XX mg を精密に量り、■■■を加えて溶かし、正確に XX mL とする。この液 XX mL を正確に量り、■■■XX mL を正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 XX 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により試験を行い、それぞれの液のジーイーのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

ジーイー (C_nH_nNO : XXX) の表示量に対する溶出率 (%)

$$= M_s \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{C} \times XX$$

M_s : 定量用ジーイーの秤取量 (mg)

C : 1 錠中のジーイー (C_nH_nNO : XXX) の表示量 (mg)

XX : 希釈係数

試験条件

定量法の試験条件を準用する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 XX μ L につき、上記の条件で操作するとき、ジーイーのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ XX 段以上、XX 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 XX μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジーイーのピーク面積の相対標準偏差は XX % 以下である。

(5) 定量法

本品 XX 個をとり、■■■XX mL を加え、振り混ぜて崩壊させる。この液に■■■を加え、次に内標準溶液 XX mL を正確に加えて振り混ぜ、超音波処理した後、■■■を加えて XX mL とする。この液を孔径 0. XX μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 XX mL を除き、次のろ液 XX mL を量り、■■■を加えて XX mL とし、試料溶液とする。別に定量用ジーイーを XX $^{\circ}$ C で XX 時間乾燥し、その約 XX mg を精密に量り、■■■を加えて溶かし、更に内標準溶液 XX mL を正確に加えた後、■■■を加えて XX mL とする。この液 XX mL を量り、■■■を加えて XX mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 XX μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー

ーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するジーイーのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ジーイー (C}_n\text{H}_n\text{NO : XXX) の量 (mg)} = M_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times XX$$

M_s : 定量用ジーイーの秤取量 (mg)

XX : 希釈係数

内標準溶液 ●●● (内標準物質) の移動相溶液 (XX→XXXX)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : XX nm)

カラム : 内径 XX mm, 長さ XX cm のステンレス管に XX μ m の液体クロマトグラフィー用 ■■■
 ■シリカゲルを充填する。

カラム温度 : XX $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : ■■■■XX g を ■■■■XX mL に加えて溶かし, ■■■■ (1→XX) を加えて pH XX に調整する。この液 XX mL に ■■■■XX g を加えて溶かし, ■■■■XX mL を加える。

流量 : ジーイーの保持時間が約 XX 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 XX μ L につき, 上記の条件で操作するとき, ジーイー, 内標準物質の順に溶出し, その分離度は XX 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 XX μ L につき, 上記の条件で試験を XX 回繰り返すとき, 内標準物質のピーク面積に対するジーイーのピーク面積の比の相対標準偏差は XX % 以下である。

[2] 規格設定しなかった項目の分析方法

(6) 純度試験 類縁物質

本品 XX 個をとり, ■■■■XX mL を加え, 振り混ぜて崩壊させた後, 孔径 0. XX μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 XX mL を除き, 次のろ液を試料溶液とする。試料溶液 XX μ L につき, 次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し, 面積百分率法によりそれらの量を求める。

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : XX nm)

カラム : 内径 XX mm, 長さ XX cm のステンレス管に XX μ m の液体クロマトグラフィー用 ■■■
 ■シリカゲルを充填する。

カラム温度 : XX $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A : ■■■■XX g を ■■■■XX mL に加えて溶かし, ■■■■ (1→XX) を加えて pH XX に調整する。この液 XX mL に ■■■■XX g を加えて溶かし, ■■■■XX mL を加える。

移動相 B : ■■■■XX g を ■■■■XX mL に加えて溶かし, ■■■■ (1→XX) を加えて pH XX に調整する。この液 XX mL に ■■■■XX g を加えて溶かし, ■■■■XX mL を加える。

移動相の送液 : 移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
XX~XX	XX→XX	XX→XX
XX~XX	XX→XX	XX→XX
XX~XX	XX→XX	XX→XX
XX~XX	XX→XX	XX→XX

流量：毎分 XX mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から注入後 XX 分まで

システム適合性

検出の確認：試料溶液 XX mL を正確に量り，■■■を加えて正確に XX mL とし，システム適合性試験用溶液とする。システム適合性試験用溶液 XX mL を正確に量り，■■■を加えて正確に XX mL とする。この液 XX μL から得たジーイーのピーク面積が，試料溶液のジーイーのピーク面積の XX~XX % になることを確認する。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 XX μL につき，上記の条件で操作するとき，ジーイーのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ XX 段以上，XX 以下である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 XX μL につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，ジーイーのピーク面積の相対標準偏差は XX 以下である。

【その他の記載時の注意点】

- 類縁物質や残留溶媒等，検討はしたが規格に設定しなかった項目がある場合には，規格に設定しなかった項目の試験方法を記載する。

2.3.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）」に基づいて，表***に示す試験項目についてバリデーションを実施した。

【その他の記載時の注意点】

- 判定基準値のほか，チャートや検討範囲等の要約を記載する。

表*** 各試験項目で実施したバリデーション

試験項目	分析能 パラメーター	特異性	直線性	真度	併行精度	室内再現精度	検出限界	定量限界	範囲
[1] 規格設定した試験項目	(1) 性状	—	—	—	—	—	—	—	—
	(2) 確認試験	◎	—	—	—	—	—	—	—
	(3) 製剤均一性 含量均一性試験	◎	◎	◎	◎	◎	—	—	◎
	(4) 溶出性	◎	◎	◎	◎	◎	—	—	◎
	(5) 定量法	◎	◎	◎	◎	◎	—	—	◎
[2] 規格設定しなかった試験項目	(6) 純度試験 類縁物質	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

表中の◎はバリデーション実施項目，—は実施不要を示す。

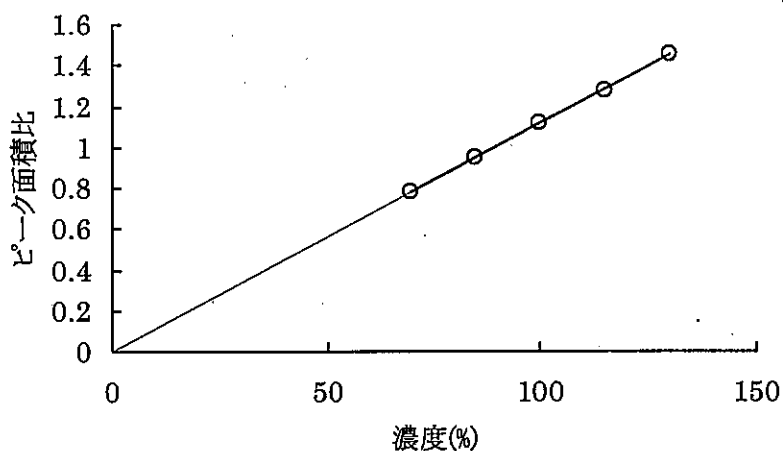
各試験項目において実施した各分析能パラメーターの判定基準及び結果を表***~***に示す。

表*** (2) 確認試験

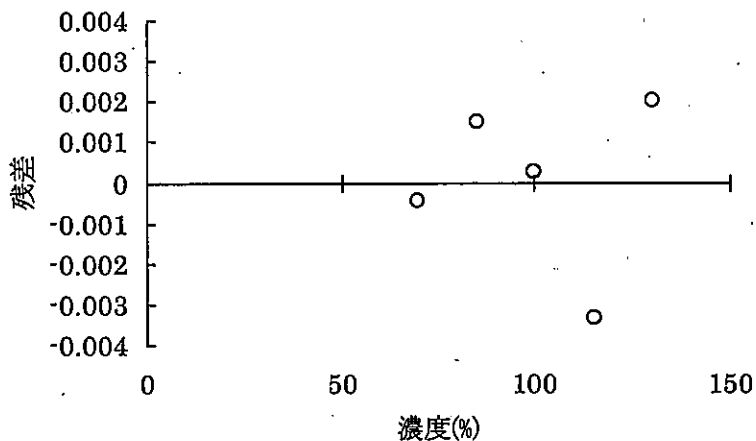
分析能パラメーター	判定基準	結果
特異性		

表*** (3) 製剤均一性 含量均一性試験

分析能パラメーター	概要	判定基準	結果
特異性	分析対象物, プラセボ, 内標準物質, 強制分解物を測定		
直線性	70~130%の5水準を測定		良好 (図***, ***)
真度	70~130%の3水準で3回 繰り返し		
併行精度	100%付近で2回×6日間 繰り返し (自由度6)		
室内再現精度	100%付近で2回×6日間 繰り返し (自由度5)		
範囲			



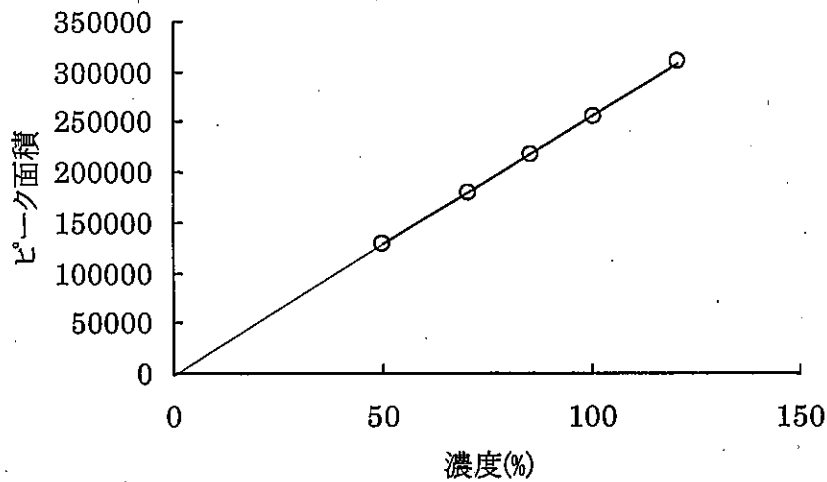
図*** (3) 製剤均一性 含量均一性試験 直線性



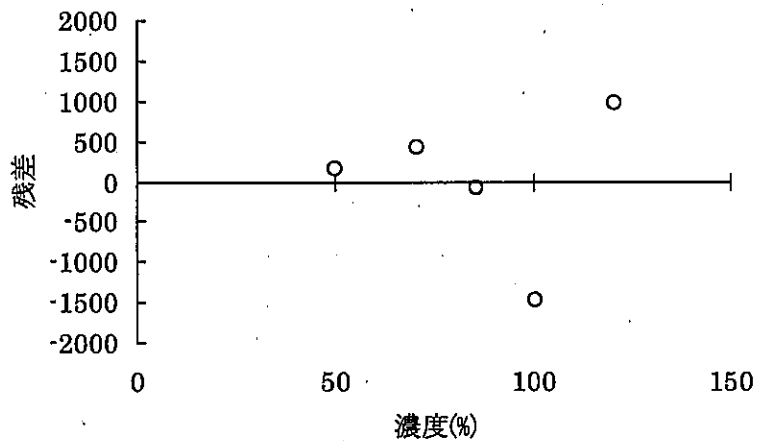
図*** (3) 製剤均一性 含量均一性試験 残差プロット

表*** (4) 溶出性

分析能パラメーター	概要	判定基準	結果
特異性	分析対象物の溶液, ブランクを測定		
直線性	50~120%の5水準を測定		良好 (図***, ***)
真度	50~120%の3水準を3回 繰り返し		
併行精度	85%の1水準を2回×6日 間繰り返し (自由度3)		
室内再現精度	85%の1水準を2回×6日 間繰り返し (自由度5)		
範囲			



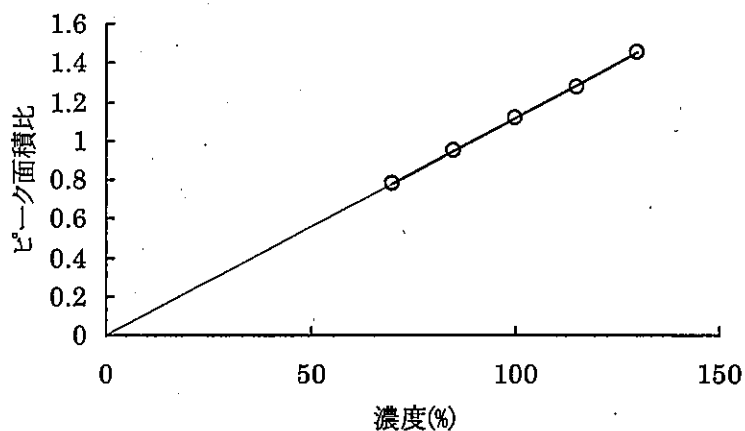
図*** (4) 溶出性 直線性



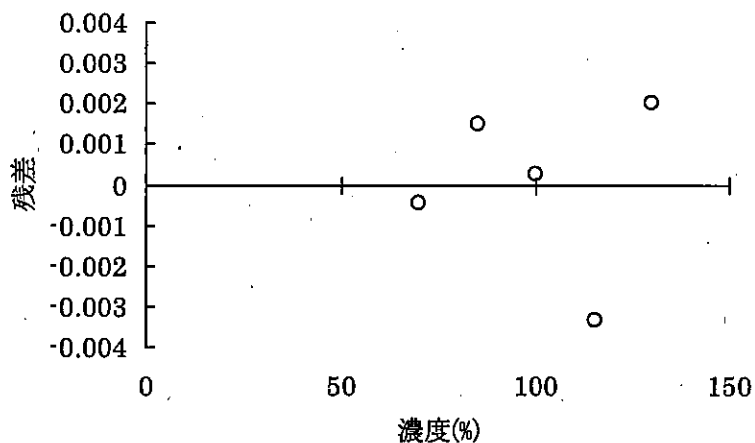
図*** (4) 溶出性 残差プロット

表*** (5) 定量法

分析能パラメーター	概要	判定基準	結果
特異性	分析対象物, プラセボ, 内標準物質, 強制分解物を測定		
直線性	70~130%の5水準を測定		良好 (図***, ***)
真度	70~130%の3水準で3回 繰り返し		
併行精度	100%付近で2回×6日間 繰り返し (自由度6)		
室内再現精度	100%付近で2回×6日間 繰り返し (自由度5)		
範囲			



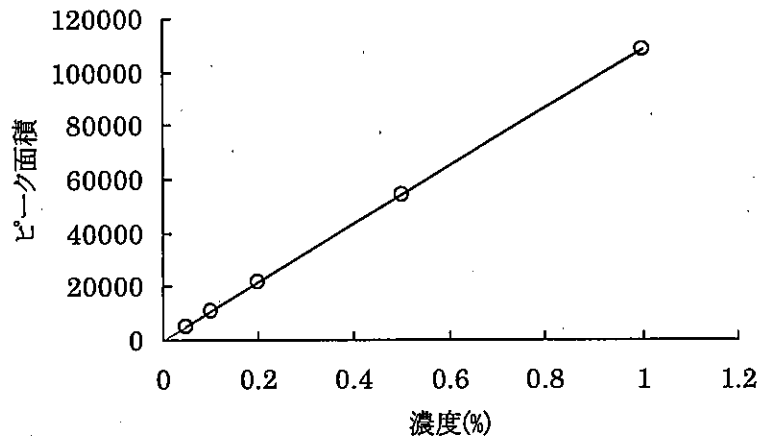
図*** (5) 定量法 直線性



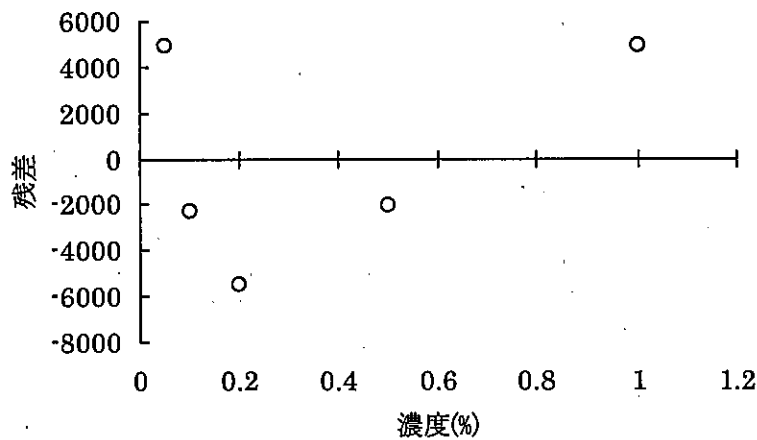
図*** (5) 定量法 残差プロット

表*** (6) 純度試験 類縁物質

分析能パラメーター	概要	判定基準	結果
特異性	有効成分, 各類縁物質, 強制分解物, プラセボを測定		
直線性	0.05%~120%の5水準を測定		良好 (図***, ***)
真度	0.05%, 0.2%, 1.0%の3水準を3回繰り返す		
併行精度	0.2%付近で2回×6日間繰り返す (自由度6)		
室内再現精度	0.2%付近で2回×6日間繰り返す (自由度5)		
定量限界及び検出限界	0.03%, 0.04%, 0.05%の3水準を3回繰り返す		
範囲			



図*** (6) 純度試験 類縁物質 直線性



図*** (6) 純度試験 類縁物質 残差プロット

2.3.P.5.4 ロット分析

本製剤の申請用検体3ロットのロット番号、製造スケール、製造年月日及び用途を表***に、ロット分析結果の一覧を表***に示す。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 試験場所を記載する。
- ・ 原薬のロット番号も記載する（複数のMFを利用している場合はいずれのMFであるのか特定出来るようにする）。

表*** 申請用検体のロット番号、製造スケール、製造年月日及び用途

製造場所：○○○株式会社 ○○○工場

試験場所：○○○株式会社 ◎◎◎研究所

製剤 Lot No.	使用原薬 Lot No.	製造 スケール	製造年月日	用途
P-001	A-001	XX万錠	平成XX年XX月XX日	規格設定, 安定性試験
P-002	A-002	XX万錠	平成XX年XX月XX日	規格設定, 安定性試験
P-003	A-003	XX万錠	平成XX年XX月XX日	規格設定, 安定性試験, 生物学的同等性試験

表*** ロット分析結果

試験名	回数	Lot No.		
		P-001	P-002	P-003
(1) 性状	1	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
	2	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
	3	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
(2) 確認試験	1	*1	*1	*1
	2	*1	*1	*1
	3	*1	*1	*1
(3) 含量均一性試験 判定値 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
(4) 溶出性 溶出率 (%) (最小～最大)	1	XX～XX	XX～XX	XX～XX
	2	XX～XX	XX～XX	XX～XX
	3	XX～XX	XX～XX	XX～XX
(5) 定量法 含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	N. D. 注)	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

*1 波長 XX～XX nm, XX～XX nm に吸収の極大を示す。

2.3.P.5.5 不純物の特性

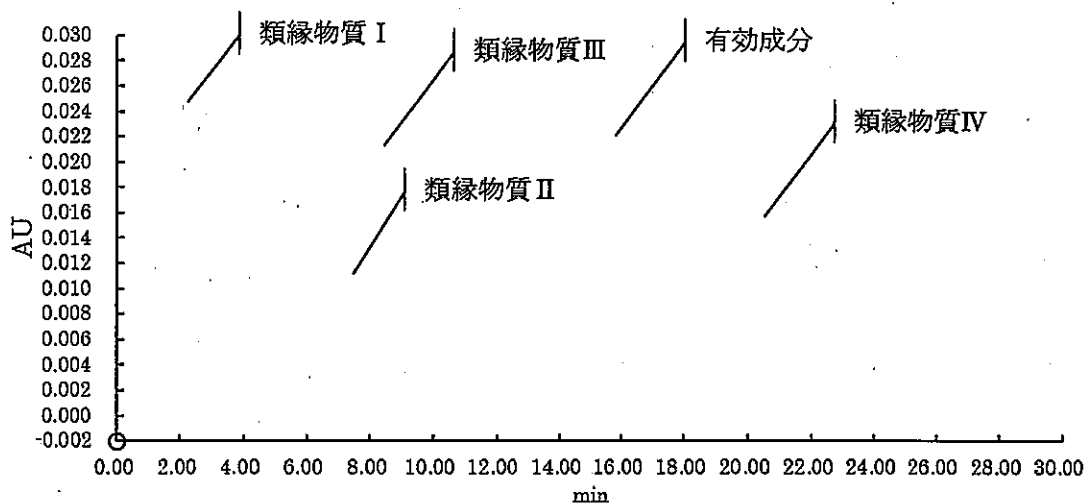
(1) 類縁物質

本製剤の規格設定及び申請用安定性試験に測定の対象とした類縁物質の一覧及び代表的クロマトグラムを表***及び図***に示す。

本製剤において認められた類縁物質はすべて原薬由来のものであり、製造工程中で生成された分解生成物及び反応生成物は認められなかった。類縁物質のロット分析結果は表***に示す。

表*** ジーイー及び類縁物質の一覧表

名称	構造式	ジーイーに対する 相対保持時間	由来
ジーイー		(1.0)	
類縁物質 I		XX	原薬由来 副生成物
類縁物質 II		XX	原薬由来 出発原料
類縁物質 III		XX	原薬由来 合成中間体
類縁物質 IV		XX	原薬由来 副生成物



図*** 類縁物質の各クロマトグラム

【その他の記載時の注意点】

- ・ 想定される類縁物質を全て挙げ、それらが捕捉可能な試験条件であるか説明する。
- ・ 類縁物質のクロマトグラムには、ピークの帰属（どの類縁物質又は有効成分）を記載する。

(2) 残留溶媒

本製剤の製造工程において溶媒は使用していない。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 製造工程中にて溶媒等を使用し、かつ規格及び試験方法の設定をしないのであれば、2.3.P.5.2～2.3.P.6 にかけて、一連の経緯・妥当性について示す。
- ・ 必要に応じて元素不純物、DNA 反応性 (変異原性) 不純物の製造工程における挙動等を記載する。(例えば、海外公定書に既に収載されている時や MF に既に設定されていることがわかっている場合)

2.3.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

規格設定した試験項目並びに検討を行ったが規格に採用しなかった試験項目 (純度試験 類縁物質) の妥当性については、以下にその根拠を示す。

[1] 規格設定した試験項目

(1) 性状

本製剤はいずれのロットも白色であった。よって、規格は「白色の素錠である。」と設定した。

(2) 確認試験

ジーイーは紫外部に吸収を有することから、紫外可視吸光度測定法を確認試験として設定した。

本製剤は、波長 XX～XXnm 及び XX～XXnm に吸収の極大を示した。よって規格は「波長 XX～XXnm 及び XX～XXnm に吸収の極大を示す。」と設定した。

(3) 製剤均一性 含量均一性試験

本製剤の有効成分含量は 1 錠あたり 10mg であることから含量均一性試験を選択した。

本製剤はいずれも判定値 XX～XX % で、日本薬局方の判定基準である 15.0% 以下に適合した。よって、規格は「含量均一性試験を行うとき、適合する。」と設定した。

(4) 溶出性

本製剤の溶出比較試験の結果より、試験液■■■、パドル法 XX 回転が最もロット間の差を検出しやすい試験液であると判断されたため、溶出試験の条件として採用した。この試験条件で試験製剤は XX 分後に 95% 以上の平均溶出率を示したため、XX 分を試験時間とした。

本製剤は個々の溶出率 XX～XX % であった。また、加速試験においても変化がないことを確認した(2.3.P.8.3 表***～表***)。よって、規格は「試験液に■■■XXXmL を用い、パドル法により、毎分 XX 回転で試験を行うとき、本品の XX 分間の溶出率は XX % 以上。」と設定した。

(5) 定量法

本製剤の含量は、いずれも XX～XX % (平均値 $\pm 3\sigma$: XX \pm X%) であった。また、加速試験においても変化がないことを確認した(2.3.P.8.3 表***～表***)。よって、規格は「本品は定量するとき、表示量の XX.X～XX.X % に対応するジーイーを含む。」と設定した。

[2] 規格設定しなかった試験項目

(6) 純度試験 (類縁物質)

本製剤製造時の試験においては類縁物質 I が認められた。また加速試験においても類縁物質 I のみ検出し、増加は認められなかった。

製剤中から検出された類縁物質は、原薬由来の類縁物質 I であり、製剤で新たな分解生成物を認めなかったことから、製剤の規格及び試験方法は設定しなかった。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 類縁物質や残留溶媒等、検討はしたが規格設定しなかった項目がある場合には、規格に設定しなかった理由も含めて記載する。
- ・ 本項における説明は具体的にデータ（ロット分析、安定性試験成績、開発中のデータ等）を提示するなどして詳細に説明する。

2.3.P.6 標準品又は標準物質（ジーイー錠 10mg, 素錠）

製剤の試験で使用する定量用ジーイーは以下の規格及び試験方法に適合するものである。必要ならば次に示す方法で精製する。

[1] 精製方法

・・・で再結晶し、乾燥する。

[2] 規格及び試験方法

本品は定量するとき、ジーイー（ $C_nH_mNO : XX$ ） $XX \sim XX$ %を含む。

性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験

(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行うとき、波数 $XX \text{ cm}^{-1}$, $XX \text{ m}^{-1}$, $XX \text{ cm}^{-1}$, $XX \text{ cm}^{-1}$ 及び $XX \text{ cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

(2) 本品の■■■溶液（1→XX）につき、核磁気共鳴スペクトル測定用テトラメチルシランを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により■■■測定するとき、 $\delta XX \text{ ppm}$ 付近に二重線のシグナルA及び単一線のシグナルBを、 $\delta XX \text{ ppm}$ 付近に三重線のシグナルCを、 $\delta XX \text{ ppm}$ 付近に単一線のシグナルDを示し、各シグナルの面積強度比A : B : C : D はほぼ $XX : XX : XX : XX$ である。

純度試験 類縁物質

本品 $XX \text{ mg}$ を■■■ $XX \text{ mL}$ に溶かし、試料溶液とする。この液 $XX \text{ mL}$ を正確に量り、■■■を加えて正確に $XX \text{ mL}$ とする。この液 $XX \text{ mL}$ を正確に量り、■■■を加えて $XX \text{ mL}$ とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $XX \mu\text{L}$ ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行う。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、試料溶液のジーイー以外の各々のピーク面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX より大きくない。また、試料溶液の■■■以外のピークの合計面積は、標準溶液のジーイーのピーク面積の XX/XX 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 : $XX \text{ nm}$ ）

カラム : 内径 $XX \text{ mm}$, 長さ $XX \text{ cm}$ のステンレス管に $XX \mu\text{m}$ の液体クロマトグラフィー用■■■
■■■シルカゲルを充填する。

カラム温度 : $XX \text{ }^\circ\text{C}$ 付近の一定温度

移動相 A : ■■■ $XX \text{ g}$ を■■■ $XX \text{ mL}$ に加えて溶かし、■■■（ $XX \rightarrow XX$ ）を加えて $\text{pH } XX$ に調整する。この液 $XX \text{ mL}$ に■■■ $XX \text{ g}$ を加えて溶かし、■■■ $XX \text{ mL}$ を加える。

移動相 B : ■■■ $XX \text{ g}$ を■■■ $XX \text{ mL}$ に加えて溶かし、■■■（ $XX \rightarrow XX$ ）を加えて $\text{pH } XX$ に調整する。この液 $XX \text{ mL}$ に■■■ $XX \text{ g}$ を加えて溶かし、■■■ $XX \text{ mL}$ を加える。

移動相の送液 : 移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
XX~XX	XX	XX
XX~XX	XX→XX	XX→XX
XX~XX	XX	XX

流量 : 毎分 XX mL

面積測定範囲 : 溶媒ピークの後から注入後 XX 分まで。

システム適合性

検出の確認 : 標準溶液 XX mL を正確に量り, ■■■を加えて正確に XX mL とする。この液 XX μL から得た■■■のピーク面積が, 標準溶液の■■■のピーク面積の XX~XX % になることを確認する。

システムの性能 : 標準溶液 XX μL につき, 上記の条件で操作するとき, ジーイーのピークの理論段数及びシンメトリー係数は, それぞれ XX 段以上, XX 以下である。

システムの再現性 : 標準溶液 XX μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, ■■■のピーク面積の相対標準偏差は XX % 以下である。

水分

XX % 以下 (XX g, ■■■法)

定量法

本品約 XX g を精密に量り, ■■■XX mL に溶かし, ■■■で滴定する (■■■法)。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

$XX \text{ mol/L} \times \text{■■■XX mL} = XX \text{ mg}$

[3] ロット分析

標準品のロット分析結果の一覧を表***に示す。

表*** ロット分析結果
 試験場所：〇〇〇株式会社 ◎◎◎研究所

試験名	回数	Lot No.
		St-001
性状	1	*1
	2	*1
	3	*1
確認試験 (1)	1	*2
	2	*2
	3	*2
確認試験 (2)	1	*3
	2	*3
	3	*3
純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 類縁物質 IV 類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
水分	1	XX
	2	XX
	3	XX
定量法 含量 (%)	1	XX
	2	XX
	3	XX
	平均	XX

*1 白色の結晶性粉末

*2 波数 XX cm⁻¹, XX m⁻¹, XX cm⁻¹, XX cm⁻¹ 及び XX cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

*3 δ XX ppm 付近に二重線のシグナル A 及び単一線のシグナル B を, δ XX ppm 付近に三重線のシグナル C を, δ XX ppm 付近に単一線のシグナル D を示し, 各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ XX : XX : XX : XX である。

2.3.P.7 容器及び施栓系 (ジーイー錠 10mg, 素錠)

最終の包装形態は, 防湿を目的として PTP シートにアルミピロー包装とした。バラ包装については利便性の観点からポリエチレン瓶を採用し, 容器では完全な防湿ができないため乾燥剤を使

用した。

安定性試験に使用した容器、施栓系の規格については、資材メーカーからの分析証明書(3.2.P.7表***~***)を参照する。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 申請時、安定性試験に使用した容器・施栓系の規格を記載する。
- ・ 自社で規格設定していない場合は、製造メーカーの分析証明書(COA)をモジュール3に添付する。
- ・ 気密性、遮光性、防湿性を目的とした場合は、その旨を規格に記載する。(たとえば、瓶の色等)
- ・ 申請時から変更があった場合は、CTD改訂時に追記してください。

2.3.P.8 安定性 (ジーイー錠 10mg, 素錠)

(前提条件)

- ・ 本モックアップは、先発製剤の有効期間が3年以上(空欄)であることを前提とした。

2.3.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審43号)に準拠して安定性を実施した結果、表***~***に示すとおり、本製剤は加速試験6ヶ月間で安定であった。

したがって、ジーイー錠 10mg は、錠剤をPTP包装にアルミピローで包装、又は乾燥剤を入れたポリエチレン瓶包装することで、3年間は安定であると推察する。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 先発製剤の有効期間が3年未満で、実施中の長期保存試験結果から有効期間を外挿する場合は、その判断の根拠を示す。

2.3.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

今後、以下の条件にて安定性試験を計画する。

1) 試験検体

ジーイー錠 10mg. 2.3.P.8.3 の試験検体3ロットについて実施

2) 保存条件

試験	温度	湿度	保存形態	備考
長期保存試験	25℃	60%RH	PTP包装 (ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔) ピロー包装 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) XX錠	
			ポリエチレン瓶 乾燥剤(シリカゲル) XX錠	

3) 測定項目・時期

試験場所：〇〇〇株式会社 ◎◎◎研究所

測定項目	0	3	6	9	12	18	24	36
性状	○	○	○	○	○	○	○	○
確認試験	○							○
製剤均一性	○							○
溶出性	○	○	○	○	○	○	○	○
含量	○	○	○	○	○	○	○	○

試験方法，試験規格は2.3.P.5.2，2.3.P.8.3に準じる。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 加速試験にて申請した場合は，長期保存試験の計画を記載する。
- ・ 先発製剤の有効期間が3年未満で，長期保存試験継続中のときは，継続中であることを記載する。
- ・ 審査期間中に継続中の安定性試験結果を提出する場合は，結果の入手予定時期および機構への提出予定時期を記載する。

2.3.P.8.3 安定性データ

(1) 試験条件

1) 試験検体

ジーイー錠 10mg

製造場所：〇〇〇株式会社 〇〇〇工場

試験場所：〇〇〇株式会社 ◎◎◎研究所

Lot No.	スケール	製造年月日	製造場所
P-001	XX 万錠	XX 年 XX 月 XX 日	〇〇〇株式会社 〇〇〇工場
P-002	XX 万錠	XX 年 XX 月 XX 日	〇〇〇株式会社 〇〇〇工場
P-003	XX 万錠	XX 年 XX 月 XX 日	〇〇〇株式会社 〇〇〇工場

2) 保存条件

試験	温度	湿度	保存形態	備考
加速試験	40℃	75%RH	PTP包装 (ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔) ピロー包装 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) XX 錠	
			ポリエチレン瓶 乾燥剤(シリカゲル) XX 錠	

3) 測定時期

測定時点 (箇月)	0	1	2	3	4	6
加速試験	○	○		○		○

4) 測定項目

①測定した項目、試験方法、規格値は以下のとおり。

試験項目	試験方法	規格値
性状	肉眼により観察	白色の素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法 試料濃度：XX mg/mL 溶解溶媒：■■■■	波長 XX～XXnm 及び XX～XX nm に吸収の極大を示す。
製剤均一性 (含量均一性試験)	液体クロマトグラフィー 測定法：内標準法 測定波長：XX nm カラム：■■■■ 移動相：■■■■	日本薬局方 製剤均一性 含量均一性試験 判定基準に適合
溶出性	溶出試験条件 測定法：パドル法 回転数：XX 回転 試験液：■■■■ 試験条件 (液体クロマトグラフィー) 測定法：絶対検量線法 測定波長：XX nm カラム：■■■■ 移動相：■■■■	XX 分間の溶出率は XX% 以上
含量	製剤均一性と同条件	表示量の XX.X ～XX.X % に対応するジーイーを含む。
類縁物質	液体クロマトグラフィー 測定法：内部標準法 測定波長：XX nm カラム：■■■■ 移動相：■■■■	—

これらの試験項目については、2.3.P.5.2 試験方法 (分析方法) に記載の方法を用いた。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 複数の包装単位が存在する場合は、安定性試験検体として選択した包装単位を明確にするとともにその選択根拠を記載する。
- ・ 含量違いの製剤等があり、減数試験 (ブラケットティング法、マトリキシング法) をしている場合は、根拠、妥当性を記載する。
- ・ 2.3.P.5.1 で設定した規格のうち、安定性試験での評価を行わない理由を記載する。
- ・ 安定性試験で固有の試験方法を追加設定した際は、その試験方法も本項に記載する。
- ・ 規格及び試験方法に設定されている項目と異なる代替法を採用した際は、試験方法が異なることによる評価への影響についての見解を記載する。
- ・ 他の規格にない評価については、必要に応じ記載する。

(2) 試験結果

1) 加速試験

いずれの包装においても全てのロットで類縁物質 I の含量が報告の必要な閾値 (0.1%) を超えているが、開始時からのものであり、増加傾向を認められなかった。

2) 結論

加速試験の結果、全ての項目で規格に適合した。また、含量の低下傾向、溶出の遅延傾向は認められなかった。以上のことより、有効期間は室温で3年以上、「気密容器」とした。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 試験毎にその結果をについて評価するとともに、複数の試験（加速、長期、苛酷等）を行っている場合は、試験結果全体についてまとめる。
- ・ 貯法、有効期間の結論を記載する。

表*** 加速試験

(PTP 包装しアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム包装した製品 (XX 錠)) ロット番号 : P-001

試験名	回数	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
(1) 性状*1	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(2) 確認試験*2	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(3) 含量均一性試験 判定値 (%) 規格 : 15.0%以下	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(4) 溶出性 溶出率 (%) (最小~最大) 規格 : XX%以上	1	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	2	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	3	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
(5) 定量法 含量 (%) 規格 : XX~XX%	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	N. D. 注)	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

*1 性状における適合は「白色の素錠である。」である。

*2 確認試験における適合は「波長 XX~XX nm, XX~XX nm に吸収の極大を示す。」である。

表*** 加速試験

(PTP包装しアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム包装した製品 (XX錠))

ロット番号：P-002

試験名	回数	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
(1) 性状*1	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(2) 確認試験*2	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(3) 含量均一性試験 判定値 (%) 規格：15.0%以下	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(4) 溶出性 溶出率 (%) (最小～最大) 規格：XX%以上	1	XX～XX	XX～XX	XX～XX	XX～XX
	2	XX～XX	XX～XX	XX～XX	XX～XX
	3	XX～XX	XX～XX	XX～XX	XX～XX
(5) 定量法 含量 (%) 規格：XX～XX%	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	N. D. 注)	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

*1 性状における適合は「白色の素錠である。」である。

*2 確認試験における適合は「波長 XX～XX nm, XX～XX nm に吸収の極大を示す。」である。

表*** 加速試験

(PTP包装シアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム包装した製品 (XX錠))

ロット番号：P-003

試験名	回数	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
(1) 性状*1	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(2) 確認試験*2	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(3) 含量均一性試験 判定値 (%) 規格：15.0%以下	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(4) 溶出性 溶出率 (%) (最小～最大) 規格：XX%以上	1	XX～XX	XX～XX	XX～XX	XX～XX
	2	XX～XX	XX～XX	XX～XX	XX～XX
	3	XX～XX	XX～XX	XX～XX	XX～XX
(5) 定量法 含量 (%) 規格：XX～XX%	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	N. D. ^{注)}	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

*1 性状における適合は「白色の素錠である。」である。

*2 確認試験における適合は「波長 XX～XX nm, XX～XX nm に吸収の極大を示す。」である。

表*** 加速試験
 (乾燥剤(シリカゲル)付きのポリエチレン瓶に入れた製品(XX錠))
 ロット番号:P-001

試験名	回数	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
(1) 性状*1	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(2) 確認試験*2	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(3) 含量均一性試験 判定値(%) 規格:15.0%以下	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(4) 溶出性 溶出率(%) (最小~最大) 規格:XX%以上	1	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	2	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	3	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
(5) 定量法 含量(%) 規格:XX~XX%	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量(%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量(%)	1	N. D. ^{注)}	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量(%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量(%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

*1 性状における適合は「白色の素錠である。」である。

*2 確認試験における適合は「波長 XX~XX nm, XX~XX nm に吸収の極大を示す。」である。

表*** 加速試験

(乾燥剤(シリカゲル)付きのポリエチレン瓶に入れた製品(XX錠))

ロット番号:P-002

試験名	回数	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
(1) 性状*1	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(2) 確認試験*2	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(3) 含量均一性試験 判定値(%) 規格:15.0%以下	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(4) 溶出性 溶出率(%) (最小~最大) 規格:XX%以上	1	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	2	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	3	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
(5) 定量法 含量(%) 規格:XX~XX%	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質I 類縁物質含量(%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質II 類縁物質含量(%)	1	N. D. ^{注)}	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質III 類縁物質含量(%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量(%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量(%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

*1 性状における適合は「白色の素錠である。」である。

*2 確認試験における適合は「波長XX~XX nm, XX~XX nmに吸収の極大を示す。」である。

表*** 加速試験

(乾燥剤(シリカゲル)付きのポリエチレン瓶に入れた製品, (XX錠))

ロット番号: P-003

試験名	回数	Initial	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
(1) 性状*1	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(2) 確認試験*2	1	適合	適合	適合	適合
	2	適合	適合	適合	適合
	3	適合	適合	適合	適合
(3) 含量均一性試験 判定値 (%) 規格: 15.0%以下	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(4) 溶出性 溶出率 (%) (最小~最大) 規格: XX%以上	1	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	2	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
	3	XX~XX	XX~XX	XX~XX	XX~XX
(5) 定量法 含量 (%) 規格: XX~XX%	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
	平均	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 I 類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 II 類縁物質含量 (%)	1	N. D. 注)	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 類縁物質 III 類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 上記以外の個々のピーク 最大類縁物質含量 (%)	1	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
(6) 純度試験 類縁物質 総類縁物質含量 (%)	1	XX	XX	XX	XX
	2	XX	XX	XX	XX
	3	XX	XX	XX	XX

注) N. D. : 検出せず

*1 性状における適合は「白色の素錠である。」である。

*2 確認試験における適合は「波長 XX~XX nm, XX~XX nm に吸収の極大を示す。」である。

2.3.A その他

以下、下位項目に該当する資料はない。

2.3.A.1 製造施設及び設備 (ジーイー錠 10 mg, 素錠)

2.3.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (ジーイー錠 10 mg, 素錠)

2.3.A.3 添加剤 (ジーイー錠 10 mg, 素錠)

【その他の記載時の注意点】

- ・ 必要に応じて記載する。(平成21年7月7日付け薬食審査0707発第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 別紙3を参照)
- ・ 新規添加剤を使用している際は、2.3.A.3に記載する。またモジュール1の1.13にも重複して記載、添付する。

2.3.R 各極の要求資料
該当する資料はない。

2.4 非臨床に関する概括評価

本製剤は申請区分(10の3)その他の医薬品として開発された。「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」(平成26年11月21日 薬食審査発1121第12号)に従うと、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験は不要である。

また、原薬に含まれる類縁物質はいずれも安全性の確認が必要な閾値以下であった。製剤にて増加する分解生成物は認められず、安定性試験においても増加は認められなかった(2.3.P.8.1 表***~***参照)。

以上により、本製剤において非臨床試験は不要と判断した。

2.5 臨床に関する概括評価 (臨床概括評価)

2.5.1 製品開発の根拠

ジーイーは、〇〇〇株式会社において開発された■■■■系■■■■薬である。国内では、「〇〇〇」を効能効果として「センパツ錠 10mg」の販売名で XX 年 XX 月から販売されている。

当社は、1錠中にジーイーを 10mg 含有する錠剤である、センパツ錠 10mg の後発医薬品ジーイー錠 10mg の開発を企画した。健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験より、センパツ錠 10mg とジーイー錠 10mg が生物学的に同等であると判断したことから、本品の新規承認申請を行う。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ジーイー錠 10mg は、センパツ錠 10mg の後発医薬品として開発された。

本品の開発にあたって、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、生物学的同等性試験を実施した。

生物学的同等性評価パラメーターである AUCt 及び Cmax の対数値について、信頼区間法により判定を行ったところ、平均値の差の 90%信頼区間は AUCt が $\log(XX) \sim \log(XX)$ 、Cmax は $\log(XX) \sim \log(XX)$ であり、生物学的同等性の基準を満たしていた (2.7 参照)。

以上より、センパツ錠 10mg とジーイー錠 10mg は生物学的に同等であると判断した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当する資料はない。

2.5.4 有効性の概括評価

該当する資料はない。

2.5.5 安全性の概括評価

ジーイー錠 10mg とセンパツ錠 10mg の生物学的同等性試験において認められた有害事象及び副作用を、2.7.4.2 に示す。生物学的同等性試験において、死亡及び重篤な有害事象に該当する事例は認められなかった。また、生物学的同等性で認められた臨床検査値の変動は、いずれも生理的変動又は被験者固有の変動範囲内と判断された(2.7.4.3 参照)。

ジーイーは成人に対して「〇〇」の効能・効果、「成人には 1 日 1 回 1 錠(ジーイーとして 10mg)を経口投与する。」の用法・用量で、〇〇〇株式会社より承認されている。生物学的同等性試験において、ジーイー錠 10mg はセンパツ錠 10mg との生物学的同等性が示され、有害事象及び副作用において、特に問題となるものはないと判断された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

生物学的同等性試験の結果から、ジーイー錠 10mg とセンパツ錠 10mg は生物学的に同等であることが示された。

このことから、ジーイー錠 10mg は臨床現場においてセンパツ錠 10mg の代替薬として使用可能であると考える。

【その他の記載時の注意点】

- 生物学的同等性試験中で、先発製剤と申請品目の間で、有害事象に何らかの相違が見られた場合、PD 試験により同等性を評価した場合は、その結果に応じた考察を、2.5.6 に記載する。

2.5.7 参考文献

該当する資料はない。

1 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2 2.6.1 緒言

3 本製剤は申請区分(10の3)その他の医薬品として開発された。「医薬品の承認申請に際し留意
4 すべき事項について」(平成26年11月21日 薬食審査発1121第12号)に従うと、薬理試験、
5 薬物動態試験及び毒性試験は不要である。

6
7 本製剤には新規添加剤は含まれない。また、原薬に含まれる類縁物質はいずれも安全性の確認
8 が必要な閾値以下であった。製剤にて増加する分解生成物は認められず、安定性試験においても
9 増加は認められなかった(2.3.P.8.1 表***~***参照)。

10
11 以上により、本製剤において非臨床試験は不要と判断した。

12
13
14 以下、下位項目に該当する資料はない。

15
16 2.6.2 薬理試験の概要文

17 2.6.3 薬理試験概要表

18 2.6.4 薬物動態試験の概要文

19 2.6.5 薬物動態試験概要表

20 2.6.6 毒性試験の概要文

21 2.6.7 毒性試験概要表

22

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

【その他の記載時の注意点】

- 2.7.1 又は 2.7.6 の項において、BE 試験は少なくとも以下の点を記載する。

対象

目標症例数

試験の目的

用法・用量 (クロスオーバー試験の休薬期間を含む)

薬物濃度の測定ポイント

総投与症例数、解析対象集団の症例数

下記コメントの薬物動態パラメーターの概要

AUC T が AUC ∞ の何%以上であるか。

同等性の判定結果 (手順)

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 背景

センパツ錠 10mg は、△△△株式会社において開発された■■■系■■■薬である。海外においては、……既に欧・米など世界 XX カ国以上で承認され、市販されている¹⁾。本邦においては、1錠中にジーイーを 10mg 含有する錠剤であるセンパツ錠 10mg が、XX 年 XX 月から販売されている²⁾。

薬理的には、■■■効果によって交感神経系が活性化されることで、……■■■が増強されると考えられている。……と報告されている³⁾。薬物動態については、健康成人にとしてジーイー10mg を絶食単回経口投与したとき、ジーイーの tmax は XX hr ……であった⁴⁾。

当社は 1錠中にジーイーを 10mg 含有する錠剤である、センパツ錠 10mg の後発医薬品ジーイー錠 10mg を開発した。

センパツ錠 10mg との生物学的同等性を検証するにあたり、「生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、溶出試験及び健康成人男性志願者を対象とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法によるバイオアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。2.7.1.2 に溶出試験及び生物学的同等性試験の結果の要約を示した。

2.7.1.1.2 試験方法の概観

健康成人男性にジーイー10mg を単回経口投与したとき、ジーイーの薬物動態パラメーターは、表***のとおりであった⁵⁾。

センパツ錠 10mg の用法・用量は、「成人には 1 日 1 回 1 錠 (ジーイーとして 10mg) を経口投与する。」と規定されている⁷⁾。生物学的同等性試験ガイドラインでは、投与量は「原則として、1 投与単位又は臨床常用量を用いる。」と規定されているため、ジーイーの定量下限及び表***の Cmax より、本治験の 1 回投与量を 1 投与単位である 1 錠 (ジーイーとして 10mg) とした。予試験の被験者数は、表***の薬物動態⁶⁾ より、本試験の被験者数及び採血時間を含む適切な試験方法を定めるために必要と考えられる例数の 1 群 XX 例とした。

ジーイー錠 10mg の生物学的同等性試験にて用いたヒト血漿試料中のジーイー濃度測定には、液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリーを採用した。本測定法の分析法バリデーションの結果の要約を 2.7.1.1.3 に示した。また、溶出試験でのジーイーの定量法には液体クロマトグラフィーを採用し、分析法バリデーション結果の要約を 2.7.1.1.4 に示した。

【その他の記載時の注意点】

- ヒト以外を対象に生物学的同等性試験を実施した場合には、その理由とともに、試験法の妥当性及び設定根拠を説明すること。試験結果は 2.6 に記載する。
- 含量違いの製剤の申請にて溶出試験で同等性を説明する場合は、2.3.P.2 製剤開発の経緯等を

参照（注意点参照）して説明する。

- ・ 同等性の検証に BE 試験と溶出試験のいずれも利用するなど説明が複雑な場合は図を用いるなど開発方針をわかりやすく説明する。

【補足】

- ・ 試験（BE 試験）の情報は、モジュール 5 5.3.1.2 に記載する。
- ・ 溶出挙動は、モジュール 5 5.3.1.3 に記載する。
- ・ 分析法の検討の情報は、モジュール 5 5.3.1.4 に記載する。

2.7.1.1.3 生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション

「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」（平成 26 年 4 月 1 日 薬食審査発 0401 第 1 号）に基づいて、ヒト血液試料中のジーイー濃度測定法の分析法バリデーションを実施した結果を表***~***に示す。

表***の検量線の 2ng/mL の繰返し 2 回目が 15%を超えたが、7 濃度中 6 濃度が±15%以内であったことから基準に適合していると判断した。その他の項目についてはすべて基準内であった。

以上より、生体試料中薬物濃度分析法の妥当性が確認され、十分な信頼性を有することが確認できた。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」に従って行ったバリデーションの結果および、その結論を記載する。
- ・ 実分析資料の結果はモジュール 2 へ記載不要。
- ・ バリデーションにおいて、その他の考察すべき評価項目があればその結果を記載する。
例えば、
 - ・ 分析の棄却及び理由
 - ・ 再分析
 - ・ 逸脱事項の発生（とその影響）
 - ・ 参照する別の試験、文献情報
 - ・ 代表的なクロマトグラム（内因性物質、光学分離等の場合）
があげられる。

本項の記載にあたり、5.3.1.4 にあたる内容については本協会が示した「「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」に基づく製造販売承認申請添付資料の記載事例作成について」から、概要を纏める。

表*** ヒト血液試料中のジーイー濃度測定法の分析法バリデーションの結果

分析対象物質			ジーイー
マトリックス			ヘパリン添加血漿
定量範囲 (ng/mL)			1.00 ~ 100.00
選択性	レスポンス比	標準物質	X.X % ~ X.X %
		内標準物質	-X.X % ~ -X.X %
定量下限	Ing/mL	真度	-X.X %
		精度	-X.X %
検量線 (n=3)	真度	LLOQ	-X.X %
		LLOQ以外	-X.X % ~ -X.X %
	回帰式(1回目)	y=0. ___x+0.00___ (重み1/x ²)	
キャリアオーバー	レスポンス比	標準物質	-X.X %
		内標準物質	-X.X %
分析単位内変動 (n=5)	精度	LLOQ	-X.X %
		LLOQ以外	X.X % ~ -X.X %
	真度	LLOQ	-X.X %
		LLOQ以外	-X.X % ~ -X.X %
分析単位間変動 (3日間)	精度	LLOQ	X.X %
		LLOQ以外	X.X % ~ X.X %
	真度	LLOQ	-X.X %
		LLOQ以外	-X.X % ~ -X.X %
マトリックス効果	精度	低濃度	X.X %
		高濃度	X.X %
希釈の妥当性	5倍	精度	X.X %
		真度	-X.X %
短期保存安定性	室温	4時間	-X.X % ~ -X.X %
凍結融解安定性	-30℃設定/室温	5回	-X.X % ~ -X.X %
前処理後試料中安定性	15℃設定	3日間	-X.X % ~ -X.X %
長期保存安定性	-30℃設定	2ヶ月	-X.X % ~ X.X %
標準溶液中安定性	4℃設定	4週間	-X.X % ~ -X.X %

表*** ISR 予試験[試験番号; XXX]

ISR 実施率 (ISR 実施試料数/全実試料)	XX.X% (XX/XXX)
基準内試料率 (基準内試料数/ISR 実施試料数)	XX.X% (XX/XX)
判定	基準内

表*** ISR 本試験[試験番号; XXX]

ISR 実施率 (ISR 実施試料数/全実試料)	XX.X% (XX/XXX)
基準内試料率 (基準内試料数/ISR 実施試料数)	XX.X% (XX/XX)
判定	基準内

2.7.1.1.4 溶出試験及び分析法バリデーション

溶出試験に用いる定量法の分析法バリデーションの概要を以下に示す。

表*** 溶出試験におけるジーイー定量法の分析法バリデーションの結果

項目		結果
特異性		
直線性	相関係数	
	回帰式	
	残差平方和	
範囲		
真度	回収率	
	真度の信頼区間	
併行精度	標準偏差	
	相対標準偏差	
	標準偏差の信頼区間	
室内（室間）再現精度	標準偏差	
	相対標準偏差	
	標準偏差の信頼区間	

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験

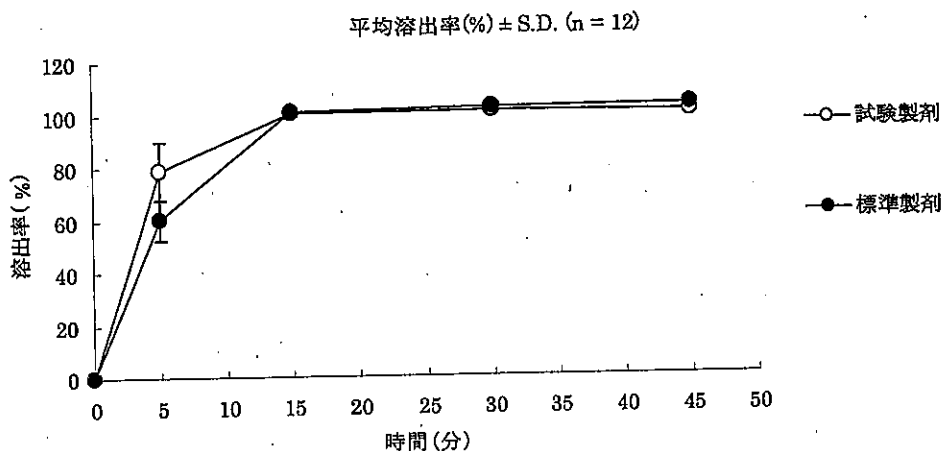
生物学的同等性試験ガイドラインに従い、標準製剤を選定し、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

先発製剤センバツ錠 10mg の3ロットにつき、pH1.2, XX, 6.8, …水の試験液を用いて溶出試験を行った。中間の溶出性を示すロット番号 SP-999 を標準製剤として選択し、pH 3.0~pH 5.0 の試験液として pH XX, パドル回転数 100 rpm の試験液として pH XX を選択した。

試験製剤ジーイー錠 10mg 及び標準製剤センバツ錠 10mg について、生物学的同等性試験ガイドラインに従い、溶出試験を実施し、試験結果を表***に、各試験液及び回転数の平均溶出曲線を図***に示した。いずれの試験液及び回転数においても、溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

表*** ジーイー錠 10mg 及びセンバツ錠 10mg の類似性の判定基準及び判定結果

試験液 (回転数)	比較時点	平均溶出率 (%)		両製剤の差 (%)	判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤			
pH1.2 (50rpm)	XX 分	XX.X	XX.X	X.X	15%以内	類似
	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		
pH XX (50rpm)	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		類似
	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		
pH6.8 (50rpm)	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		類似
	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		
水 (50rpm)	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		類似
	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		
pH XX (100rpm)	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		類似
	XX 分	XX.X	XX.X	X.X		



図*** 試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線

【その他の記載時の注意点】

- ・ 試験液ごとについて平均溶出曲線を図示する。
- ・ 溶出試験による同等性の判定については、用いた手法により表の形式を変更して必要事項を記載する。
- ・ F2 関数を使用した場合の判定値，判定基準，判定
・ 個々の溶出率の判定結果

2.7.1.2.2 生物学的同等性試験

健康成人男性志願者を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー法により，ジーイー錠 10mg 及びセンパツ錠 10mg を絶食単回経口投与し，生物学的同等性試験ガイドラインに従い，両製剤間の生物学的同等性を評価した。

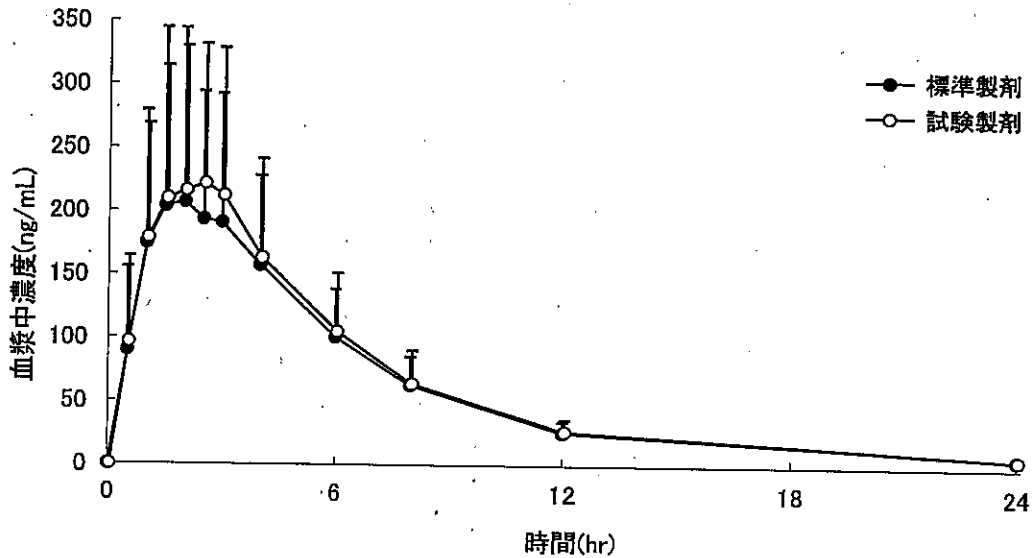
(1) 予試験

予試験において，両製剤を 1 錠経口投与した後の各被験者の C_{max} は XX ~ XX ng/mL であり，十分に血漿中ジーイー濃度推移が確認されたため，投与量及び定量範囲は妥当であった。各被験者の t_{max} は XX ~ XX hr であり，採血時点は「投与直前に 1 点， C_{max} に達するまでに 1 点， C_{max} 附近に 2 点，消失過程に 3 点の計 7 点以上」を満たしていた。 AUC 比 (AUC_t/AUC_{∞}) の平均値は試験製剤，標準製剤それぞれ XX %，XX % であり，最終採血時点は「 AUC_t が AUC_{∞} の 80% 以上になる時点」を満たしていた。第 II 期投与前の血漿中濃度は全被験者で定量下限値未満であり，休薬期間は妥当であった。以上により，予試験の試験デザインは適切であり，生物学的同等性の判定を行うことができると判断した。

また， AUC_t 及び C_{max} の正規性の確認を行ったところ，対数正規性を示したため，生物学的同等性試験ガイドラインに従い，統計解析には対数値を用いた。

予試験の血漿中ジーイーの平均濃度推移を図***に，試験結果の要約を表***，解析結果を表***に示した。

生物学的同等性評価パラメーターである AUC_t 及び C_{max} の対数値について，信頼区間法により判定を行ったところ，平均値の差の 90% 信頼区間は AUC_t が $\log(XX) \sim \log(XX)$ ， C_{max} は $\log(XX) \sim \log(XX)$ であった。



図*** 血漿中ジーイーの平均濃度推移

表*** 解析結果

薬物動態パラメーター		試験製剤 (平均値±標準偏差)	標準製剤 (平均値±標準偏差)	幾何平均比	幾何平均比の 90%信頼区間	判定
判定パラメーター	AUC _t (Og·hr/mL)					
	C _{max} (Og/mL)					
参考パラメーター	AUC _{inf} (Og·hr/mL)					—
	T _{max} (hr)					—
	t _{1/2} (hr)			—	—	—

信頼区間に基づく1群推定例数を算出したところ、AUC_tがXX例、C_{max}がXX例であった。例数不足によりC_{max}が生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準を満たさなかったが、適切な被験者数で本試験を実施することで生物学的同等性を評価できると判断した。本試験の被験者数はC_{max}の推定例数が1群XX例と算出されたことから、1群XX例（総被験者数XX例）が適切であると考えた。

本試験は予試験と同一の試験デザインで1群XX例（総被験者数XX例）にて実施した。

(2) 本試験

本試験において、両製剤を1錠経口投与した後の各被験者のC_{max}はXX~XX ng/mLであり、十分に血漿中ジーイー濃度推移が確認されたため、投与量及び定量範囲は妥当であった。各被験者のt_{max}はXX~XX hrであり、採血時点は「投与直前に1点、C_{max}に達するまでに1点、C_{max}附近に2点、消失過程に3点の計7点以上」を満たしていた。AUC比の平均値は試験製剤、標準製剤それぞれXX%、XX%であり、最終採血時点は「AUC_tがAUC_∞の80%以上になる時点」を満たしていた。第II期投与前の血漿中濃度は全被験者で定量下限値未満であり、休薬期間は妥当であった。以上により、本試験の試験デザインは適切であり、生物学的同等性の判定を行うことができると判断した。

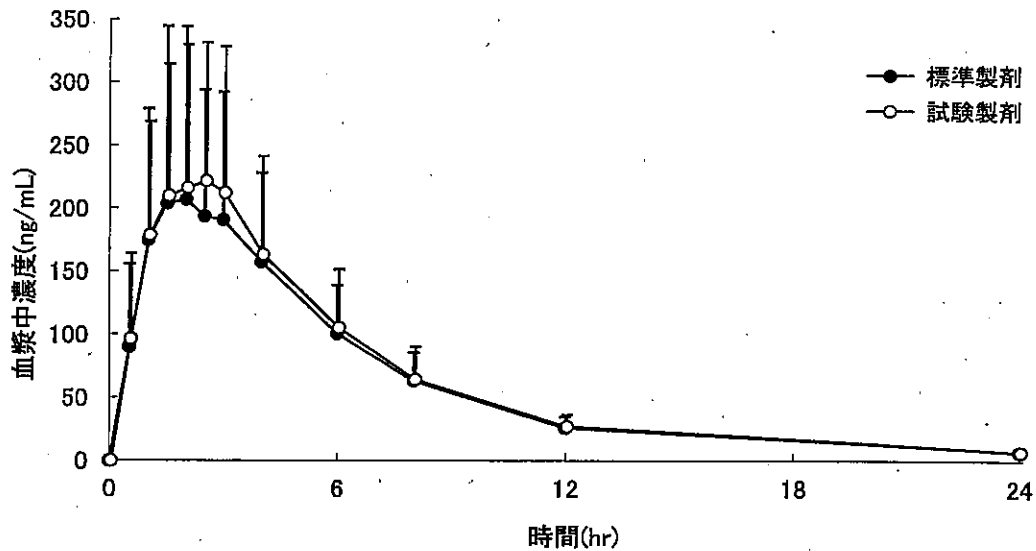
また、 AUC_t 及び C_{max} の正規性の確認を行ったところ、対数正規性を示したため、生物学的同等性試験ガイドラインに従い、統計解析には対数値を用いた。

本試験の血漿中ジーイーの平均濃度推移を図***に、試験結果の要約を表***、解析結果を表***に示した。

生物学的同等性評価パラメーターである AUC_t 及び C_{max} の対数値について、信頼区間法により判定を行ったところ、平均値の差の90%信頼区間は AUC_t が $\log(XX) \sim \log(XX)$ 、 C_{max} は $\log(XX) \sim \log(XX)$ であり、 AUC_t 及び C_{max} が生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準を満たした。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 治験開始時の実施計画書に基づき例数追加試験を実施した場合は、統計解析計画書に基づいた解析結果を記載する（本試験のみの結果と本試験と例数追加試験の結果を合わせた解析を行うことになっていた場合は両方）。



図*** 血漿中ジーイーの平均濃度推移

表*** 解析結果

薬物動態パラメーター		試験製剤 (平均値±標準偏差)	標準製剤 (平均値±標準偏差)	幾何平均比	幾何平均比の 90%信頼区間	判定
判定パラメーター	AUC_t ($\text{Og} \cdot \text{hr/mL}$)					
	C_{max} (Og/mL)					
参考パラメーター	AUC_{inf} ($\text{Og} \cdot \text{hr/mL}$)					—
	T_{max} (hr)					—
	$t_{1/2}$ (hr)			—	—	—

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験製剤ジーイー錠 10mg と標準製剤センパツ錠 10mg は、溶出試験において溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、生物学的同等性試験においても、 AUC_t 及び C_{max} が生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていたことから、生物学的に同等であり、治療学的な同等性を保証できると判断した。

2.7.1.4 付録

表*** 試験結果の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	投与方法 (用量, 剤形, 投与経路)	被験者の数 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	ロット番号	薬物動態パラメーターの平均値 (標準偏差)						添付資料番号
						Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Ke1 (/hr)	
XXX	生学的等価性試験	非盲検, 2期クロスオーバー法	ジーイー錠として投与, 経口	YY名 健康成人男性 志願者 XX.X (XX~XX)	ジーイー錠 10mg; P-003	X.XXX (XX.X)	X.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	X.XX (XX.X)	X.XXXX (XX.X)	
						X.XXX (XX.X)	X.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	X.XX (XX.X)	X.XXXX (XX.X)	
XXX	生学的等価性試験	非盲検, 2期クロスオーバー法	ジーイー錠として投与, 経口	ZZ名 健康成人男性 志願者 XX.X (XX~XX)	ジーイー錠 10mg; P-003	X.XXX (XX.X)	X.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	X.XX (XX.X)	X.XXXX (XX.X)	
						X.XXX (XX.X)	X.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	XXX.XX (XX.X)	X.XX (XX.X)	X.XXXX (XX.X)	

2.7.2 臨床薬理試験の概要

以下、下位項目に該当する資料はない。

- 2.7.2.1 背景及び概観
- 2.7.2.2 個々の試験結果の要約
- 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析
- 2.7.2.4 特別な試験
- 2.7.2.5 付録

2.7.3 臨床的有効性の概要

以下、下位項目に該当する資料はない。

- 2.7.3.1 背景及び概観
- 2.7.3.2 個々の試験結果の要約
- 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析
- 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
- 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性
- 2.7.3.6 付録

2.7.4 臨床的安全性の概要

【その他の記載時の注意点】

- ・ 2.7.4 又は 2.7.6 の項において安全性の結果の概要を記載する。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

健康成人男性志願者を対象に休薬期間を X 日間以上とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法により、ジーイー錠 10mg 及びセンパツ錠 10mg を絶食単回経口投与した。被験者数は予試験 XX 例，本試験 XX 例であった。

【その他の記載時の注意点】

- ・ 有害事象の定義，有害事象の評価を記載する。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

治験薬が投与された全ての被験者を安全性の評価の対象とした。被験者数は予試験 XX 例，本試験 XX 例であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学特性及びその他の特性

予試験の被験者の年齢は XX～XX 歳，BMI は XXX～XXX，本試験の被験者の年齢は XX～XX 歳，BMI は XXX～XXX であった。

2.7.4.2 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表***，***に示した。■■■投与の XX 例中 1 例（1 件）に有害事象が認められた。本事象は ALT 増加であり治験薬との因果関係は関連なしと判定された。処置することなく回復しており臨床上問題はないと判断された。

死亡及び重篤な有害事象に該当する事例は認められなかった。

【その他の記載時の注意点】

- 有害事象、副作用の発現がある場合については、事象ごとの内訳もわかるように記載する。

表*** 有害事象及び副作用発現頻度

		全体			予試験			本試験		
		総投与例数	例数 (%)	件数	総投与例数	例数 (%)	件数	総投与例数	例数 (%)	件数
有害事象	試験製剤	XX	0 (0.0)	0	YY	0 (0.0)	0	ZZ	0 (0.0)	0
	標準製剤	XX	1 (X.X)	1	YY	1 (X.X)	1	ZZ	0 (0.0)	0
副作用*	試験製剤	XX	0 (0.0)	0	YY	0 (0.0)	0	ZZ	0 (0.0)	0
	標準製剤	XX	0 (0.0)	0	YY	0 (0.0)	0	ZZ	0 (0.0)	0

* : 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

表*** 事象の内訳

有害事象	件数
ALT 増加	1

2.7.4.3 臨床検査値の評価

生物学的同等性試験において認められた、臨床検査値の逸脱の一覧を表***及び****に示した。ジーイー錠 10mg 投与では XX 例中 XX 例、センバツ錠 10mg では XX 例中 XX 例に投与後に逸脱値が認められた。ジーイー錠 10mg 投与では 5 例 (5 件) (被験者番号###の白血球数, 被験者番号###の尿反応 (pH), 及び被験者番号###の中性脂肪), ■■■投与では 2 例 (2 件) (被験者番号###の尿反応 (pH)) はいずれも生理的変動又は被験者固有の変動範囲内と判定された。

表*** 臨床検査逸脱値一覧 (予試験)

群	期	被験者番号	検査項目			治験薬投与前	投与後 24 時間	変動の判定	異常変動の判定
			項目名	基準値	単位				
XX	XX	###	●●	XX ~ XX	/	XXX	XXX'		
		###	▲▲	YY ~ YY		YYY	YYY'		
				
		###	◆◆	ZZ ~ ZZ		ZZZ	ZZZ'		

表*** 臨床検査逸脱値一覧 (本試験)

群	期	被験者番号	検査項目			治験薬投与前	投与後 24 時間	変動の判定	異常変動の判定
			項目名	基準値	単位				
XX	XX	###	●●	XX ~ XX	/	XXX	XXX'		
		###	▲▲	YY ~ YY		YYY	YYY'		
				
		###	◆◆	ZZ ~ ZZ		ZZZ	ZZZ'		

2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

生物学的同源性試験において認められた, 理化学的検査値の逸脱の一覧を表***及び***に示した. XX 例中 XX 例に投与後に逸脱値が認められたが, いずれも変動無と判定され, 臨床的に重要な異常は認められなかった.

表*** 理化学的検査逸脱値一覧 (予試験)

群	期	被験者番号	検査項目			治験薬投与前	投与後24時間	変動の判定	異常変動の判定
			項目名	基準値	単位				
XX	XX	###	●●	XX ~ XX	/	XXX	XXX'		
		###	▲▲	YY ~ YY		YYY	YYY'		

表*** 理化学的検査逸脱値一覧 (本試験)

群	期	被験者番号	検査項目			治験薬投与前	投与後24時間	変動の判定	異常変動の判定
			項目名	基準値	単位				
XX	XX	###	●●	XX ~ XX	/	XXX	XXX'		
		###	▲▲	YY ~ YY		YYY	YYY'		

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

該当する資料はない.

2.7.4.6 市販後データ

該当する資料はない.

2.7.4.7 付録

該当する資料はない.

2.7.5 参考文献

- 1) ●●●
- 2) ●●●
- 3) ●●●
- 4) ●●●
- 5) ●●●
- 6) ●●●
- 7) ●●●

2.7.6 個々の試験のまとめ

本申請のために実施した臨床試験を表***に示した.

表*** 臨床試験一覧表

試験の種類	試験デザイン	対象	投与方法	例数	添付資料
●●●	2剤2期のクロスオーバー法	健康成人男性	絶食単回経口投与	XX例	
●●●					

(1) 試験方法

治験の標題：	
治験責任医師名：	
実施医療機関：	
公表文献：	
治験期間：	開発のフェーズ：
目的：	
治験方法：	
被験者数（計画時及び解析時）：	
被験者の組入れ基準：	
被験薬，対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：	
投与期間：	
評価基準：	
統計手法：	
治験期間：	

(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

予試験では、スクリーニング検査を受けた XX 例の志願者より XX 例の適格者が選定された。そのうち XX 例が入所し、計画例数の XX 例に治験薬が投与された。第Ⅱ期投与前に 1 例（被験者番号 XXX）が有害事象のため担当医師の判断により中止となった。第Ⅱ期は XX 例に治験薬が投与され、完了例数は XX 例であった。

本試験では、スクリーニング検査を受けた XX 例の志願者より XX 例の適格者が選定された。そのうち XX 例が入所し、計画例数の ZZ 例に治験薬が投与された。第Ⅱ期は ZZ 例に治験薬が投与され、完了例数は ZZ 例であった。

2) 生物学的同等性

2.7.1.2.2 項に記した。

3) 安全性

2.7.4 項に記した。