

事務連絡  
平成17年8月8日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

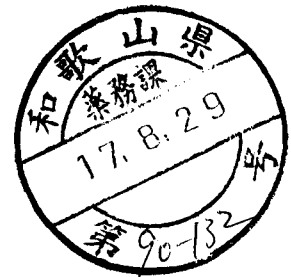
厚生労働省医薬食品局審査管理課

品質再評価に伴う難溶性薬物等の具体的な処理手順について（情報提供）

日頃、薬事行政の推進にあたり格別のご協力を賜り誠にありがとうございます。

さて、医療用医薬品の品質再評価における予試験の具体的な手順については、平成10年7月15日付医薬審第599号厚生省医薬安全局審査管理課長通知、平成12年8月15日付医薬審第948号厚生省医薬安全局審査管理課長通知及び平成13年7月13日付医薬審発第1083号厚生労働省医薬局審査管理課長通知により示しているところです。

今般、品質再評価に伴う難溶性薬物等の溶出試験条件（案）を設定することが困難な品目に対する具体的な処理手順を別紙の通りまとめましたので、溶出試験条件（案）設定作業を行なう際の一つの進め方として、御了知の上、貴管下関係企業に対し周知方ご配慮の程をお願い申し上げます。



## 品質再評価に伴う難溶性薬物等の具体的な処理手順について

品質再評価に伴う難溶性薬物・分解性物質の扱いについては、平成 13 年 5 月 22 日付け日薬連発第 412 号日本製薬団体連合会通知により、ディシジョンツリーが示され、標準製剤製造販売業者(先発製剤製造販売業者等)が予試験において標準的な溶出試験条件(案)を設定する際の一つの進め方として利用することを目的として提案されているところである。

今般、それに加え、難溶性薬物・分解性物質・吸着性物質・定量法に問題のある物質等の品目の溶出試験条件設定に関する具体的な処理手順をまとめたので、標準的な溶出試験条件(案)を設定する際の進め方の原則として参考とされたい。

なお、ここに示す処理手順によらずに、標準的な溶出試験条件(案)を設定することが可能かつ合理的な場合には、当該処理手順以外の方法で処理しても差し支えない。

## A. 難溶性薬物

## 【具体的な処理手順】

基本方針：

- ① 「難溶性薬物の溶出試験条件設定のためのディシジョンツリー」に従う。
- ② 難溶性の有効成分を脂溶性基剤に溶かして軟カプセルに充填した製剤については、溶出試験設定の対象から除外することを考慮する。
- ③ 散剤、細粒剤及び顆粒剤については、採取量を変更して試験を行う(採取量を減量することで界面活性剤の添加や回転数の増大を回避できる場合にはこれを検討する)。
- ④ 回転数は 100 回転、界面活性剤の添加濃度は 5%まで検討する(ポリソルベート 80 及び SDS での検討は必須とする)。
- ⑤ 新たな界面活性剤を用いる場合は、その妥当性(*in vivo*との関連においてその界面活性剤の使用が妥当かどうかの理由)を述べる。
- ⑥ ④の検討の結果、原則として6時間以内に85%の溶出を確保できるものは規格を設定し、85%以下のものは溶出規格を定めない(ただし、④で定めた2種類以外の界面活性剤による検討結果が提示された場合にあつては、その結果を活用することとする)。
- ⑦ 界面活性剤を添加した時の溶解度のデータを求める。
- ⑧ 経年変化をおこすものについては、品質担保の面においてこれをどのように考慮するか、安定性のデータを確認するなどして検討する必要がある。

## B. 分解性物質

【具体的な処理手順】

○「分解性物質の溶出試験条件設定のためのデシジョンツリー」に従う。

分解性あり 注) 溶液における安定性のデータにより分解性を確認。

↓ YES (申請者に提出を依頼)

分解物も含めて測定可能か(成分と分解物をあわせて測定する等)。

↓ 測定可能

↓ 測定困難又は不可能

当該測定法の検討【区分D】

↓  
個別検討

設定を検討

① pH1.2 で分解する場合: 「 $X_1$ ,  $X_2$ , 6.8, 水」の設定の可能性を判断

( $X_1$  は、分解しない pH でできるだけ低いもの、 $X_2$  は  $X_1$  と 6.8 の間で適切な pH)

② pH6.8 で分解する場合: 「1.2,  $X_1$ ,  $X_2$ , 水」の設定の可能性を判断

( $X_2$  は、分解しない pH でできるだけ高いもの、 $X_1$  は  $X_2$  と 1.2 の間で適切な pH)

① 又は②の4液性で設定【区分E】

↓ 設定可能

個別検討

設定可能な液性のみでの溶出試験

設定不可能

↓ 合理的な理由有り

個別検討【区分F】

↓ 合理的な理由無し

溶出試験設定不可【区分G】

【区分D】分解物も含めた測定法を設定

対応⇒個別品目ごとに、分解の妥当性、当該測定法の妥当性等を評価する。

【区分E】代替4液性を設定

対応⇒個別品目ごとに、4液性の妥当性等を評価する。

【区分F】設定可能な液性のみで設定

対応⇒個別品目ごとに、設定が不可能な液性について、その合理的な理由等を確認する。

【区分G】溶出試験設定不可能

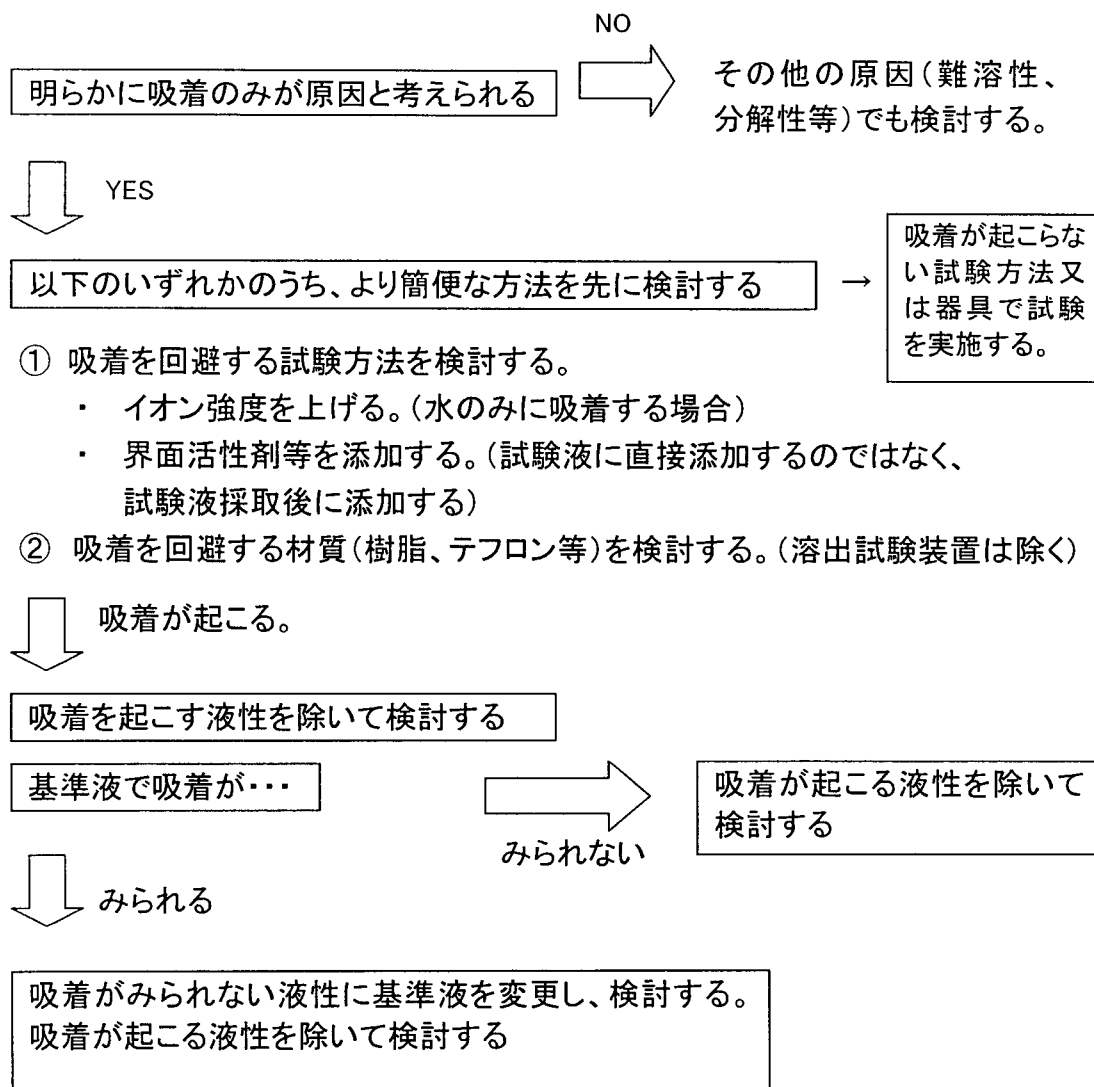
対応⇒溶出試験を除外する。必要に応じ、その他の方法で品質等の確認を行う。

## C. 吸着性物質

### 【具体的な処理手順】

基本方針：

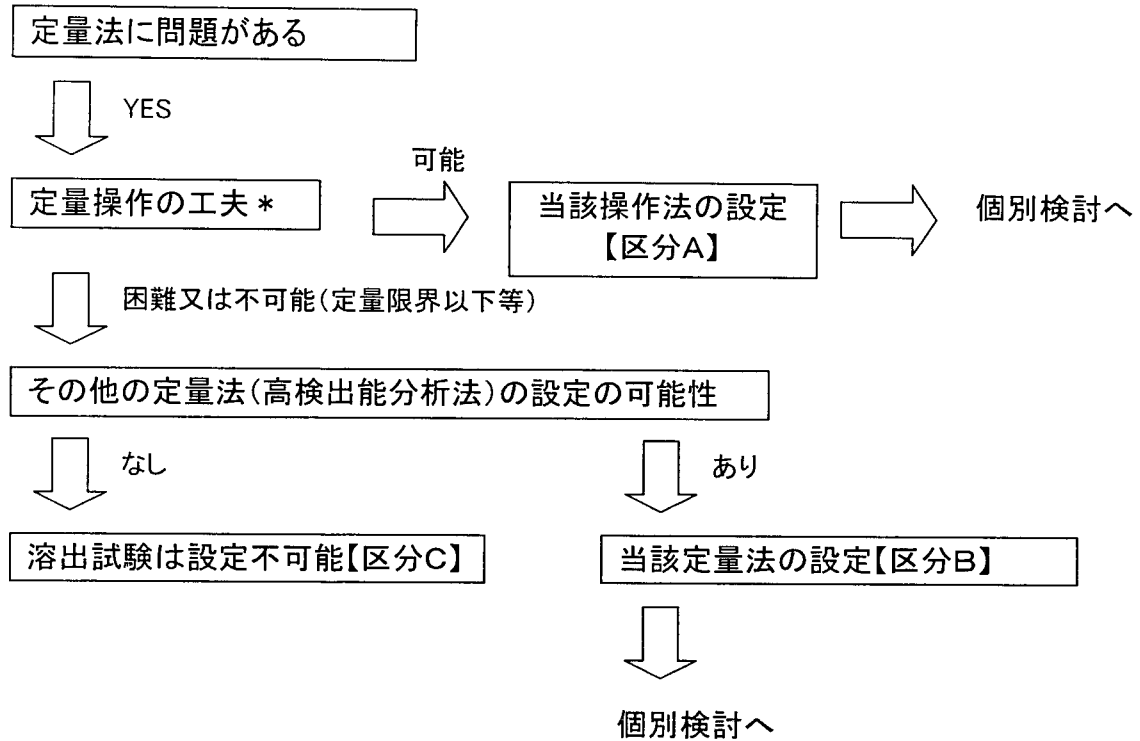
- ① 具体的に検討したフィルターやチューブについて報告してもらおう。(何種類くらい検討したのか。どの器具でどのくらい吸着するのか、具体的な数字を示す等。)
- ② 検討が不十分と思われる企業に対しては、検討の数を増やすように指示する。
- ③ 一番吸着の低いフィルターやチューブを選択し、後発もそれに合わせる。(吸着率の検討は後発も別途行う。)



## D. 定量法に問題がある物質

### 【具体的な処理手順】

- 汎用性・一般性、精度・信頼性などの観点から溶出試験(公的試験法)に採用することが適当かどうかを判断。



\*:例) 抽出・濃縮の方法を変更することにより、必要な試験液量を減らしたり、ばらつきを少なくすることができる場合等

### 【区分A】通常の定量操作を工夫

対応⇒個別品目ごとに、通常の定量操作を工夫(一部改良)する必要性及びその妥当性を明らかにする。

### 【区分B】その他の定量法を設定

対応⇒個別品目ごとに、その他の定量法の設定の必要性及びその妥当性を判断する。

### 【区分C】溶出試験設定不可能

対応⇒溶出試験を除外する。必要に応じ、その他の方法で品質等の確認を行う。