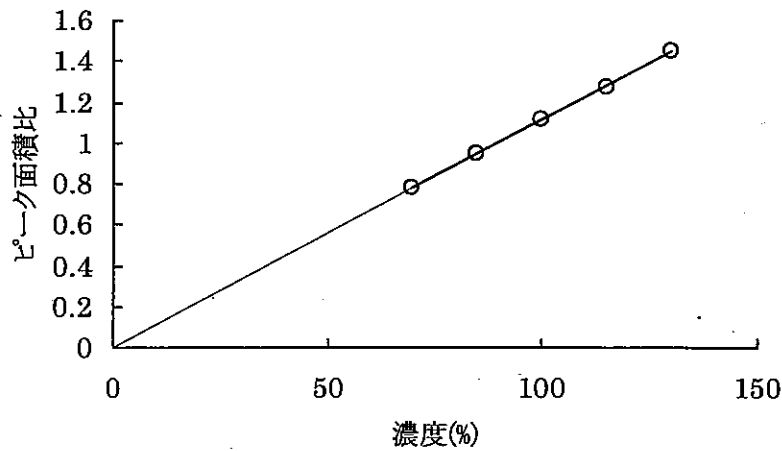
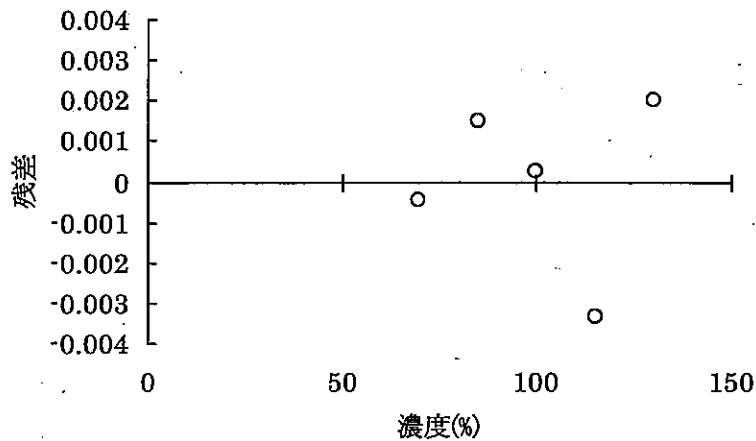


表*** (3) 製剤均一性 含量均一性試験

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			



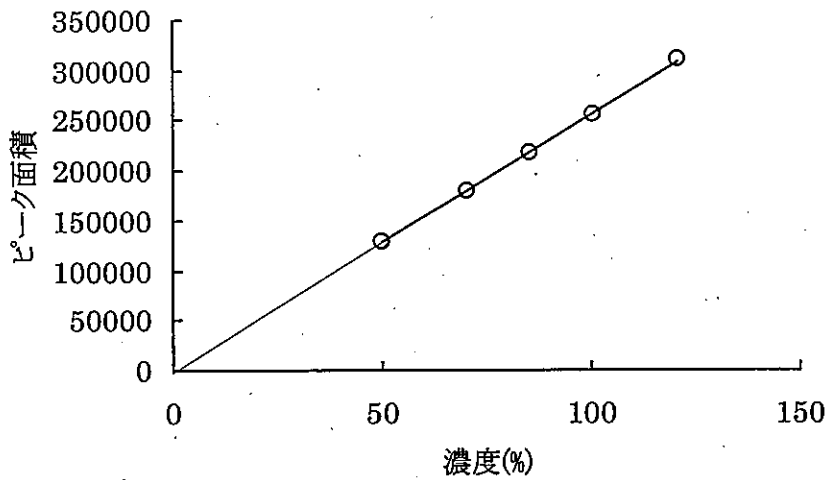
図*** (3) 製剤均一性 含量均一性試験 直線性



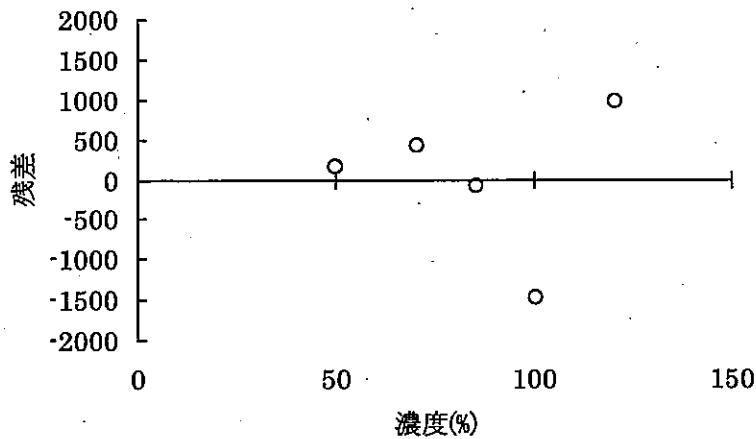
図*** (3) 製剤均一性 含量均一性試験 残差プロット

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			



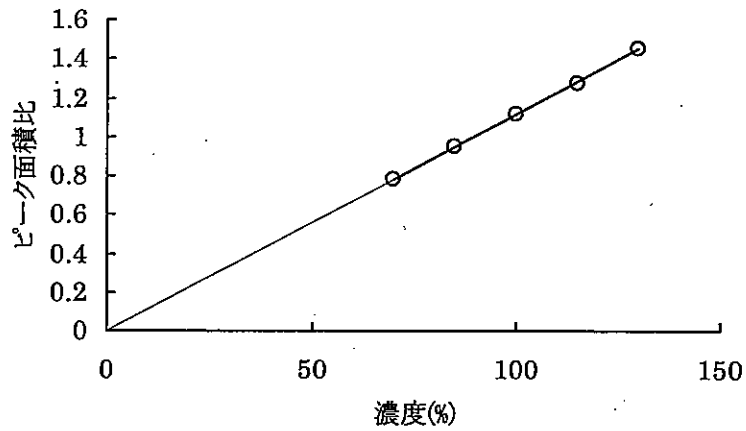
図*** (4) 溶出性 直線性



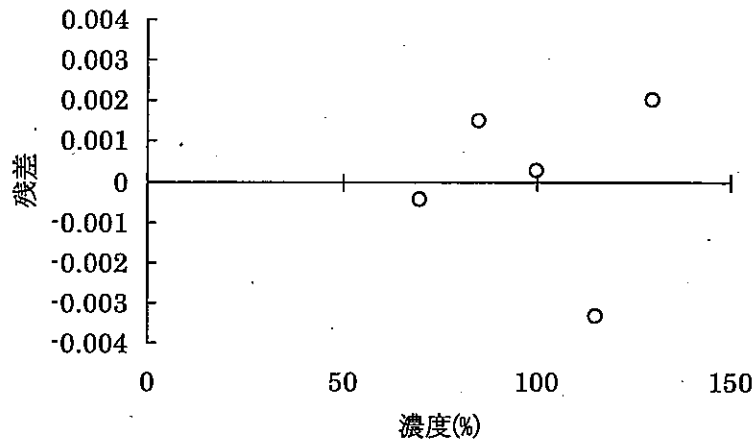
図*** (4) 溶出性 残差プロット

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			



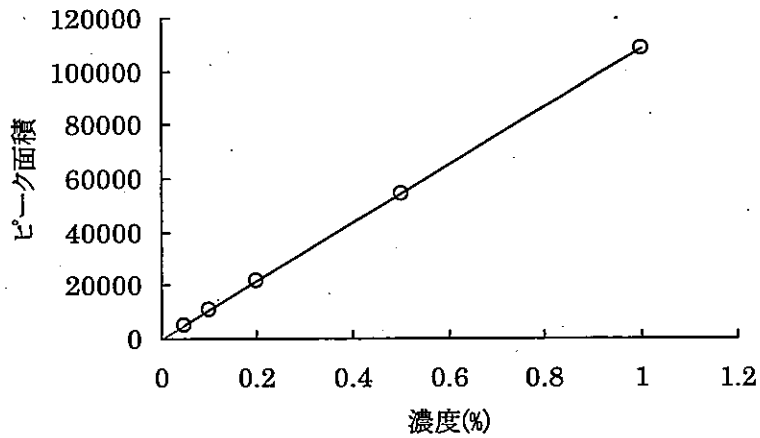
図*** (5) 定量法 直線性



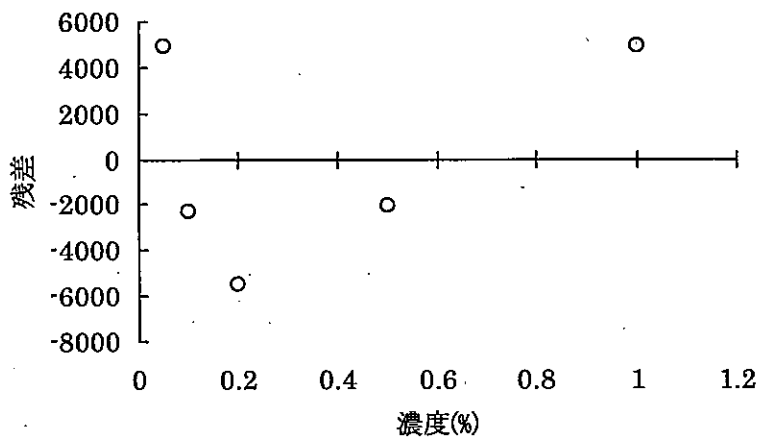
図*** (5) 定量法 残差プロット

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：〇〇〇株式会社 〇〇〇工場

試験場所：〇〇〇株式会社 〇〇〇研究所

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

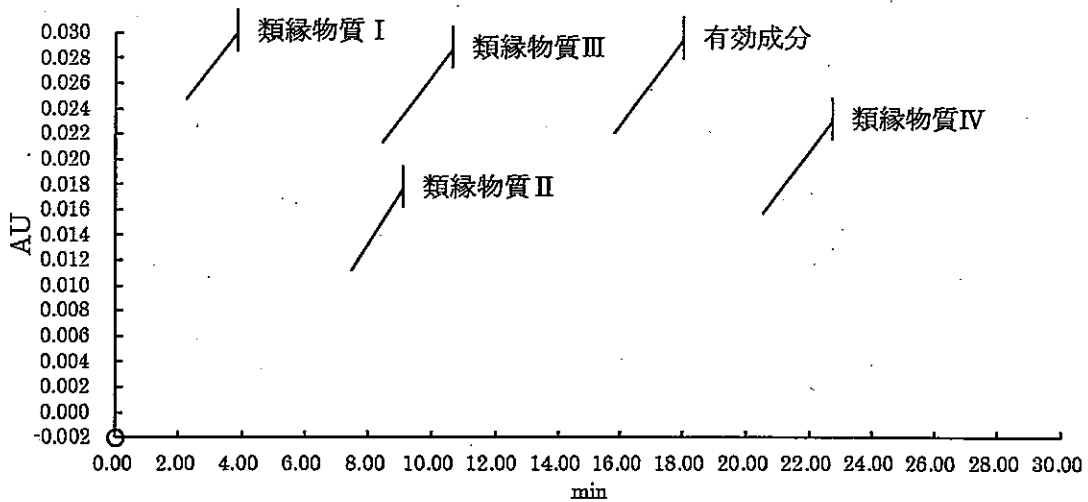
(1) 類縁物質

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。

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

[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 〇〇〇研究所

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：○○○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：○○○株式会社 ○○○工場

試験場所：○○○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	○○○株式会社 ○○○工場
P-002	XX 万錠	XX 年 XX 月 XX 日	○○○株式会社 ○○○工場
P-003	XX 万錠	XX 年 XX 月 XX 日	○○○株式会社 ○○○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	P T P 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~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-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-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-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られる。

【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 ヲ国以上で承認され、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 t_{max} は XX hr ……であった⁵⁾。

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⁶⁾。

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 C_{max} 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	1ng/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錠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

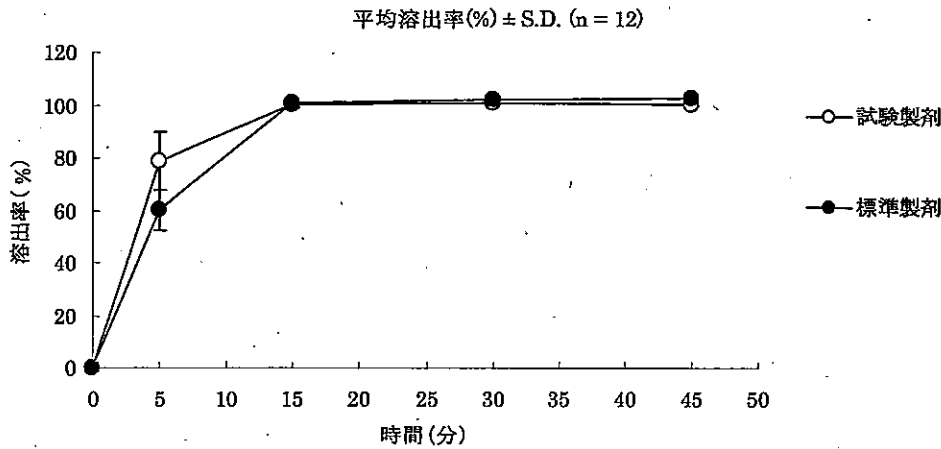
生物学的同等性試験ガイドラインに従い、標準製剤を選定し、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

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。

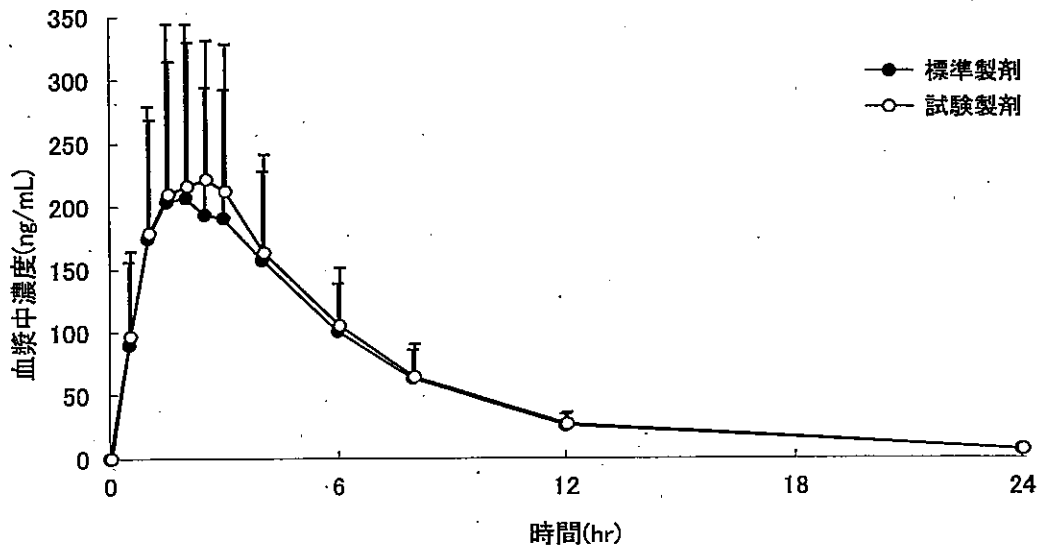
(1) 予試験

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_t 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。

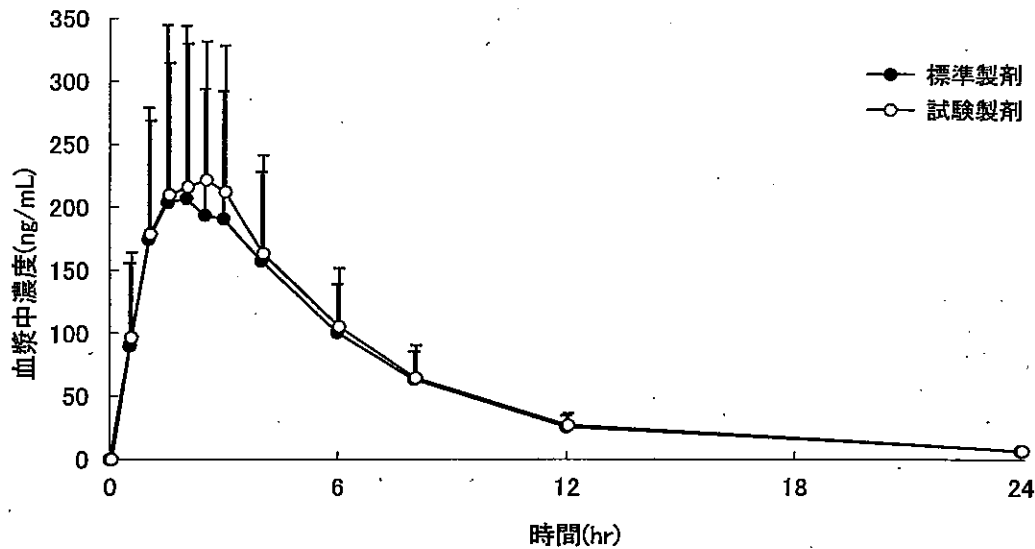
また、 AUC_t 及び C_{max} の正規性の確認を行ったところ、対数正規性を示したため、生物学的同等性試験ガイドラインに従い、統計解析には対数値を用いた。

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 ($Og \cdot hr/mL$)					
	C_{max} (Og/mL)					
参考パラメーター	AUC_{inf} ($Og \cdot hr/mL$)					—
	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 同性的 試験	非盲検, 2 期クロスオ バー法	ジーイー錠 として, 経口 剤, 10mg	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)	
					センバツ錠 10mg: SP-999	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 同性的 試験	非盲検, 2 期クロスオ バー法	ジーイー錠 として, 経口 剤, 10mg	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)	
					センバツ錠 10mg: SP-999	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 総合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临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、センパツ錠 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

生物学的同等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。