

添付資料のまとめ方 その2

—地方委任医薬品について—

薬事研究センター
大住優子

まとめ方の基本

- 目次を作成する
- ページを付ける
- 適切な項目名，項目番号，表タイトル，表番号，図タイトル，図番号を付ける
- 試験毎，分析法毎，検討毎に
原理，操作法，データ取りしたシステムの概略など，評価項目及び評価基準，結果，考察

まとめ方の基本

- 結果

写真, クロマト, スペクトル, 測定値…

評価項目に応じたデータ, グラフ, 図…

計算式

実測値

- 試験, データ等に関する特記事項

- 考察

得られた結果から項目に応じた考察

必要なデータ数, 添付資料等

規格及び試験方法の設定に関する資料

	データ数, 添付資料など
性状	3ロット3回
確認試験	3ロット3回 呈色, T L C等の写真や吸収スペクトル
製剤均一性 崩壊性等	3ロット3回 (計量的でないものは3ロット1回)
定量法	3ロット3回 H P L Cのクロマトグラム等

規格及び試験方法の設定に関する資料

分析法 V	データ数, 添付資料など
特異性	設定した分析法に応じた検証データ H P L C法(内標準法)の場合, 標準溶液, 試料溶液, ブランク溶液, 内標準物質単独溶液などのクロマトグラム 確認試験の場合, 写真など (実測値と同時に検証可能)

規格及び試験方法の設定に関する資料

分析法 V	データ数, 添付資料など
直線性	原則 5 点の濃度でのデータ クロマトグラム等は省略可能
真度	原則 3 濃度 3 回のデータ クロマトグラム等は省略可能
室内再現精度	実験計画法に基づき設定した 検証によるデータ (例 繰り返し数 2 回で 6 日間) クロマトグラム等は省略可能

規格及び試験方法の設定に関する資料

分析法 V	データ数, 添付資料など
併行精度	試験濃度で繰り返し数 6 回の データ 実験計画法による室内再現精 度の場合, 同時検証可能 クロマトグラム等は省略可能
真度	原則 3 濃度 3 回のデータ クロマトグラム等は省略可能

規格及び試験方法の設定に関する資料

その他	データ数, 添付資料など
システム適合性	性能 1回のデータとクロマトグラム, 計算式など 再現性 原則6回のデータ クロマトグラム等は省略可能
その他の試験法等	設定根拠や検証に応じたデータ数, 添付資料

安定性に関する資料

	データ数, 添付資料など
性状	3ロット1回のデータ
確認試験	3ロット1回のデータ
製剤均一性 崩壊性等	3ロット3回(計量的でないものは3ロット1回)
定量法	3ロット3回のデータ (含量だけでなく, 残存率のデータ)

安定性に関する資料

- 原則， 3ロット3回のデータ
計量的でないものは， 3ロット1回のデータ
- 試験は開始時を含め4時点以上
途中の試験を省略するときは， その理由，
根拠等
- 写真， クロマトグラム等は不要
ただし， 求めに応じて提出できるように

安定性に関する資料

- 相対比較試験
原則， 3ロット3回のデータ
試験は開始時を含め3時点以上
測定項目は， 保存により影響を受けやすい項目及び安定性評価に必要な項目
(場合により， 加速試験より項目が多い)
写真， クロマトグラム等は不要
(求めに応じて提出できるように)

試験法の一変の場合の資料

- 新試験法については，規格及び試験方法の設定に関する資料に準じて作成
- 相関性資料（旧試験法と新試験法）
原則必要
個別対応
- 生薬成分の含量規格値変更など
個別対応
- その他，日局に関する整備など個別対応

記載方法について

記載方法

- 第十七改正日本薬局方原案作成要領ですが、
薬機規発第0529001号 (H26. 5. 29) で
一部改正が出されているので、最
新版を参考にして作成
「用字例」
- 第十六改正日本薬局方第二追補

記載方法

- 定量法にフォトダイオードアレイ検出器を用いたHPLC法を設定し、それを準用して、吸収スペクトルにより確認試験を設定する場合
日局タカルシトール軟膏の記載等を参考に記載
参考にする各条はより新しい収載のもの

記載方法

- HPLC法のグラジエント法を設定する場合
日本薬局方原案作成要領や日局各条のグラジエント法の記載を参考
参考にする各条はより新しい収載のもの

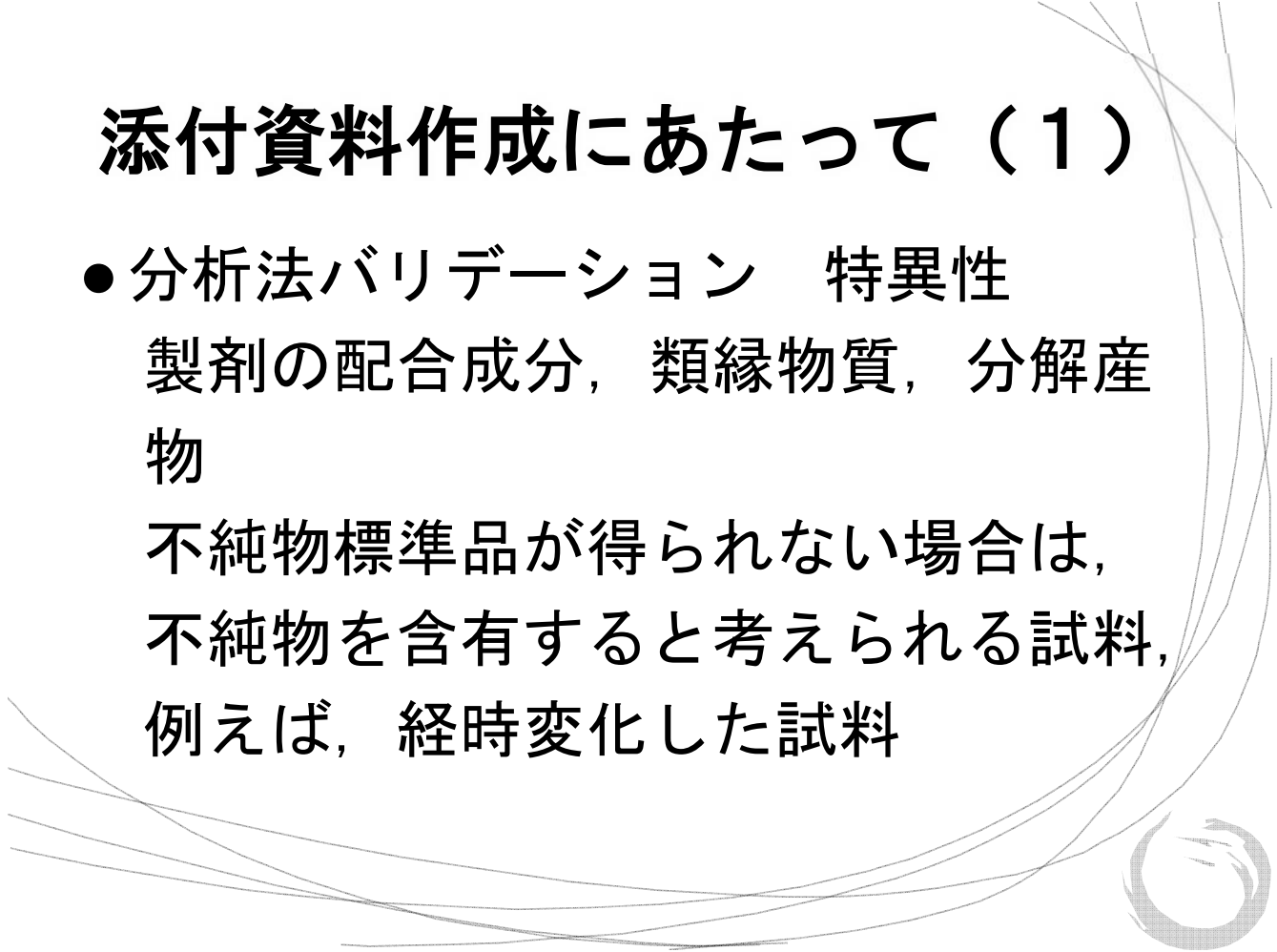
記載方法

- HPLC法のグラジエント法を設定する場合の留意点
 - ①グラジエント条件には、再平衡化時間は、通例、記載しない。
 - ②再平衡化時間に目的のピークが溶出することがないようにグラジエント条件を設定する。
 - ③グラジエント法で洗いの操作を行う場合は個別相談。

添付資料作成にあたって



添付資料作成にあたって（1）

- 分析法バリデーション 特異性
製剤の配合成分，類縁物質，分解産物
不純物標準品が得られない場合は，
不純物を含有すると考えられる試料，
例えば，経時変化した試料
- 

添付資料作成にあたって（２）

- 分析法バリデーション 真度

生薬や純度の低い原薬の添加回収試験は、ブランクに生薬や原薬を添加するか、又は標準物質を添加することも可能。

前者の場合は、別途、添加する生薬や原薬を分析し、含量を求める。

添付資料作成にあたって（２）

- 分析法バリデーション 真度の例

カンゾウ配合剤

グリチルリチン酸二カリウム配合剤

標準物質：グリチルリチン酸標準品

規格：1日量中にカンゾウ／グリチル

リチン酸二カリウムのグリチルリ

チン酸として〇〇～△△mg

添付資料作成にあたって（２）

- 分析法バリデーション 真度の例
- ①カンゾウ／グリチルリチン酸二カリウムを添加する
- ②グリチルリチン酸標準品を添加する

$$\text{回収率 (\%)} = (\text{実測値} / \text{添加量}) \times 100$$

添付資料作成にあたって（２）

- 分析法バリデーション 真度の例
- ①では、別途、添加したカンゾウ／グリチルリチン酸二カリウムを試験して、グリチルリチン酸含量を求め、添加量を「グリチルリチン酸として添加した量」に換算し、この値と実測値から回収率を求める。

添付資料作成にあたって（3）

- 確認試験（T L C）の分析法バリデーション
 1. 試験項目：〇〇の確認試験
 2. 試験実施場所（他の試験法も含めて資料の冒頭に記載することで構わない）
 3. 分析法：試料溶液及び標準溶液の調製法，T L Cの条件，確認方法など

添付資料作成にあたって（3）

- 確認試験（T L C）の分析法バリデーション
 4. 評価する分析能パラメータ：
特異性
 5. 評価基準，評価項目，評価方法：
項目 ブランクによる他成分の影響
基準 他成分の影響がないこと

添付資料作成にあたって（3）

- 確認試験（T L C）の分析法バリデーション

追加5. 経時変化した試料等を用いた場合

項目 経時品と試料の比較

基準 経時による影響を受けない/不純物の影響を受けない 等

添付資料作成にあたって（3）

- 確認試験（T L C）の分析法バリデーション

6. 試験実施時期（他の試験法も含めて資料の冒頭に記載することで構わない）

7. 使用した標準品，試料，ブランク試料等

追加7 経時変化した試料，主な試薬

8. 主な機器（他の試験法も含めて資料の冒頭に記載することで構わない）

添付資料作成にあたって（３）

- 確認試験（T L C）の分析法バリデーション

9. 結果

試験を行った全ての検体について

R_f 値，色調などの結果

写真

10. 考察

添付資料作成にあたって（４）

- 定量法（H P L C）の分析法バリデーション

1. 試験項目：〇〇の確認試験

2. 試験実施場所（他の試験法も含めて資料の冒頭に記載することで構わない）

3. 分析法：試料溶液及び標準溶液の調製法，H P L Cの条件など

添付資料作成にあたって（４）

- 定量法（HPLC）の分析法バリデーション

4. 評価する分析能パラメータ：

特異性，直線性，真度，精度（室内再現精度，併行精度），範囲

5. 評価基準，評価項目，評価方法：

各分析能パラメータごとに設定

添付資料作成にあたって（４）

パラメータ	評価項目	評価基準
特異性	妨害ピークの影響	影響を受けない
直線性	相関係数	≥ 0.0
	y切片の影響	$\leq 0.0\%$
真度	個々の回収率	$0.0 \sim 0.0\%$
	95%信頼区間	$0.0 \sim 0.0\%$
室内再現精度	一元配置分散分析により算出	$\leq 0.0\%$
併行精度	//	$\leq 0.0\%$

添付資料作成にあたって（４）

パラメータ	評価項目	評価基準
範囲	濃度範囲	真度，精度及び直線性を満たす濃度範囲

評価項目，評価基準は各社で設定.

評価基準は適切に設定.

記載は個々の分析能パラメータごとに結果，考察と併記することでも可.

添付資料作成にあたって（４）

- 定量法（HPLC）の分析法バリデーション

6. 試験実施時期（他の試験法も含めて資料の冒頭に記載することで構わない）

7. 使用した標準品，試料，ブランク試料等

追加7 経時変化した試料，主な試薬

8. 主な機器（他の試験法も含めて資料の冒頭に記載することで構わない）

添付資料作成にあたって（４）

- 定量法（HPLC）の分析法バリデーション

9. 結果

各分析能パラメータごとに，必要な結果

クロマト，グラフ等

10. 考察

添付資料作成にあたって（４）

- その他，定量法（HPLC）に必要な検証

1. システム適合性

性能，再現性

2. その他追加

①標準溶液，試料溶液の安定性

②頑健性

その他留意頂きたいこと

その他

- 局外規は2002以降，見直しがされていないため，引用する場合，名称等に注意すること．試薬・試液等で日局に同等のものが収載されている場合は日局を用いること．
- 局外生規は最新の2012を用いること．

その他

- 一物多名称の申請の際，元の承認以降，日局の改正（追補を含む）が行われている場合の留意点

- ① 局外規，局外生規，別紙規格から日局に収載されている成分
- ② 新たに日局標準品として収載
- ③ 試薬・試液が日局に収載
- ④ 一般試験法の改正 など

お願い

見直し・チェック頂きたいこと

添付資料で見直して頂きたい点

- 単位の誤記，記載漏れはないか
- 計算式の記載ミス，計算ミスがないか
- 必要な桁数まで記載されているか
- 一連の結果表等の中で数値の桁数がそろっているか
- 数値の羅列になっていないか
- 初出の代数，数値等の説明があるか

添付資料で見直して頂きたい点

- 分析法バリデーションを適切に実施しているか
- 判定基準を示し，それに基づき自ら評価を行っているか
- 得られた結果に基づいて，適切に考察を行っているか
- 適切な位置に正しく陳述がされているか
等々……