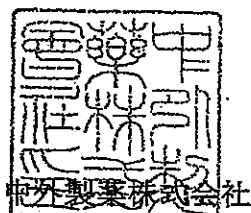


平成25年6月27日

厚生労働省医薬食品局

審査管理課長

赤川 治郎 殿



代表取締役社長

小坂 達 郎



タミフルカプセル75の使用期限延長に関する報告書

抗インフルエンザウイルス剤であるタミフルカプセル75につきましては、平成20年11月10日付にて、新型インフルエンザ対策として行政備蓄される製品の使用期限を7年に延長することを目的とする規格及び試験方法等の製造販売承認事項一部変更申請が承認され、その後に製造する行政備蓄品は使用期限を7年とし、供給して参りました。

今般、タミフルカプセル75の製造元であるロシュ社により、新たに使用期限を10年への延長が可能と判断できる安定性試験結果が得られ、弊社として当該試験成績を評価し、わが国においても10年への延長が可能であると判断いたしました。

つきましては、これに基づき、使用期限を10年に設定することといたしましたので、安定性試験結果報告書（別紙）を添えてご報告申し上げます。

なお、
、申し添えます。

以上

安定性試験結果報告書

(1) 概要

[Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted] 弊社は [Redacted] ロシュ社の根拠資料を精査した結果、わが国におけるタミフルカプセル75の使用期限を、現行の7年から10年に延長することが可能と判断致しました。以下に、弊社が使用期限延長を決定した経緯について報告します。

タミフルカプセル75の使用期限延長は、本来、3ロット以上の製品について保存期間10年以上の長期保存試験結果から判断すべきですが、現時点では保存期間10年以上の安定性試験結果が [Redacted] ロットであるため、保存期間 [Redacted] 年及び [Redacted] 年の実測値の結果を加え、更に、ロシュ社で実施した統計解析による使用期限の予測結果を再評価し、総合的に判断致しました。

(2) 安定性試験結果

弊社がロシュ社から入手しました、タミフルカプセル75の安定性試験結果について、ロットの詳細を表 2-1に、安定性試験結果を表 2-2～表 2-4に示します。安定性試験は、性状(内容物のみ)、純度試験、溶出試験及び定量法について実施しました。

ロット [Redacted] を25°C/60%RH で [Redacted] 年間保存した結果、純度試験の [Redacted] [Redacted] 及びすべての不純物が試験開始時に比べ若干増加していますが、10年保存後も承認規格内でした。他の項目は、試験開始時と比べほとんど変化を認めず、承認規格に適合することを確認しました。

ロット [Redacted] を25°C/60%RH で [Redacted] 年間保存した結果、純度試験の [Redacted] [Redacted] 及びすべての不純物が試験開始時に比べ若干増加していますが、 [Redacted] 年保存後も承認規格内でした。他の項目は、試験開始時と比べほとんど変化を認めず、承認規格に適合することを確認しました。

ロット [Redacted] を25°C/60%RH で [Redacted] 年間保存した結果、純度試験の [Redacted] [Redacted] 及びすべての不純物が試験開始時に比べ若干増加していますが、 [Redacted] 年保存後も承認規格内でした。他の項目は、試験開始時と比べほとんど変化を認めず、承認規格に適合することを確認しました。

表 2-1 ロットの詳細

ロット番号	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
製造場所	[Redacted]		
ロットサイズ (kg) (CP 数)	[Redacted] [Redacted]	[Redacted] [Redacted]	[Redacted] [Redacted]
包装形態	[Redacted] 包装		
製造年月	[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]年[Redacted]月
試験開始年月	[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]年[Redacted]月
保存期間 (年)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 2-2 タミフルカプセル75 (ロット番号: █████ 保存条件: 25°C/60%RH) の安定性試験結果

保存期間 (箇月)	性状 ^{*1}	定量法 (mg)	測定項目 純度試験 (%)					溶出試験 (3分) 平均溶出率 (最小~最大) (%)
			█████	█████	█████	その他の 不純物 合計	すべての 不純物の 合計	
規格	適合 ^{*2}	█████ ^{*3}	█████	█████	█████	█████	█████	█████
0	適合	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
█████	適合	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
█████	適合	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████

n.d. = not detected

*1: 試験及び判定は内容物のみ実施。

*2: キャップが淡黄色、ボディが明るい灰色の不透明な硬カプセル剤、内容物は白色~微黄白色の粉末又は塊のある粉末。

*3: 98.5 mg のオセルタミビルリン酸塩は、75 mg のオセルタミビルに相当する。

表 2-3 タミフルカプセル75 (ロット番号: █████ 保存条件: 25°C/60%RH) の安定性試験結果

保存期間 (箇月)	性状 ^{*1}	定量法 (mg)	測定項目 純度試験 (%)					溶出試験 (3分) 平均溶出率 (最小~最大) (%)
			█████	█████	█████	その他の 不純物 合計	すべての 不純物の 合計	
規格	適合 ^{*2}	█████ ^{*3}	█████	█████	█████	█████	█████	█████
0	適合	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
█████	適合	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████

n.d. = not detected

*1: 試験及び判定は内容物のみ実施。

*2: キャップが淡黄色、ボディが明るい灰色の不透明な硬カプセル剤、内容物は白色~微黄白色の粉末又は塊のある粉末。

*3: 98.5 mg のオセルタミビルリン酸塩は、75 mg のオセルタミビルに相当する。

表 2-4 タミフルカプセル75 (ロット番号: [redacted] 保存条件: 25°C/60%RH) の安定性試験結果

保存期間 (箇月)	性状 ^{*1}	定量法 (mg)	測定項目 純度試験 (%)					溶出試験 (3分) 平均溶出率 (最小~最大) (%)
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	その他の 不純物 合計	すべての 不純物の 合計	
規格	適合 ^{*2}	[redacted] (%) ^{*3}	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
0	適合	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	適合	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

n.d. = not detected

*1: 試験及び判定は内容物のみ実施。

*2: キャップが淡黄色, ボディーが明るい灰色の不透明な硬カプセル剤, 内容物は白色~微黄白色の粉末又は塊のある粉末。

*3: 98.5 mg のオセルタミビルリン酸塩は, 75 mg のオセルタミビルに相当する。

(3) 統計解析

タミフルカプセル75の包装品について、統計解析に用いた安定性試験ロットを、表 3-1に示します。以下の統計解析結果から、 $25^{\circ}\text{C}/60\%RH$ 保存条件下でのタミフルカプセル75の使用期限は、純度試験の使用期限予測結果を基に、 120 箇月と推定されることを確認しました。

詳細な統計解析結果は、以下のとおりです。

統計解析は、 $25^{\circ}\text{C}/60\%RH$ 保存条件下の、定量法、純度試験及びすべての不純物)及び溶出試験の安定性試験結果を用いて行いました。その内、使用期限予測には、安定性の指標である、定量法と純度試験及びすべての不純物)の結果を用い、その項目の中で最も短い期間をタミフルカプセル75の使用期限と推定しました。保存により、定量法の含量は減少傾向が認められること、また、純度試験で評価される及びが主な分解物であることから、本試験項目を選択しました。

定量法の使用期限予測結果を表 3-2に、代表ロットの回帰直線を図 3-1に示します。使用期限予測の結果、 120 箇月以上となりました(表 3-2)。なお、回帰直線による使用期限予測では、 120 箇月以上となりました(表 3-2、図 3-1)。

純度試験は、及びすべての不純物について使用期限予測の結果を、表 3-3～表 3-5に、代表ロットの回帰直線を図 3-2～図 3-4に示します。使用期限予測の結果、 120 箇月以上、 120 箇月以上、すべての不純物は 120 箇月以上と推定されました。すべての不純物の使用期限予測が 120 箇月と 120 箇月未満だったロットは、のロットであり(表 3-5)、他のロットのすべての不純物の使用期限予測は 120 箇月以上でした。なお、ロットは、 $25^{\circ}\text{C}/60\%RH$ 保存条件下で10年間保存後の分析結果は前述のとおり承認規格に適合しています(表 2-2)。また、回帰直線による使用期限予測では、及びすべての不純物共に 120 箇月以上となりました(図 3-2～図 3-4)。

溶出試験の安定性試験結果を、表 3-6に示します。すべての安定性試験結果は、承認規格に適合し、回帰直線による有効期間予測では、 120 箇月以上となり(図 3-5)、経時的な影響は受けないことを確認しました。

(4) 結論

$25^{\circ}\text{C}/60\%RH$ 保存条件下、 1 年、 2 年及び 3 年の計3ロットの安定性試験結果は、承認規格に十分に適合し、使用期限10年を支持する結果であることを確認しました。また、統計解析結果より、 $25^{\circ}\text{C}/60\%RH$ 保存条件下でのタミフルカプセル75の使用期限は、純度試験の使用期限予測結果を基に、 120 箇月と推定されました。更に、定量法、純度試験及びすべての不純物)及び溶出試験についても120箇月の使用期限を満足すると推定されました。

以上の結果から、タミフルカプセル75の室温保存での使用期限を10年に延長することが可能であると判断いたしました。

なお、2002年5月に製造されたロットで、 $25^{\circ}\text{C}/60\%RH$ の条件下で10年間保存した場合において、十分に承認規格に適合していることを考えあわせると、2002年5月以降に製造された製品については、室温下において適切に保管されている場合、製造後10年間は承認規格から逸脱しないものと考えられます。

表 3-1 タミフルカプセル75の統計解析に用いた安定性試験ロット

製剤製造場所	ロット番号	保存条件	保存期間 (箇月)
■	■	■°C/■%RH	■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■

表 3-2 タミフルカプセル75 安定性試験 使用期限予測 定量法 (■包装)



ロット番号	保存条件	■ (%/月)	■	■ (%/月)	■ (月)	使用期限予測 (月)	
						■	■
■	■°C/ ■%RH	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■

表 3-3 タミフルカプセル75 安定性試験 使用期限予測 純度試験 (■包装)

ロット番号	保存条件	■ (%/月)	■	■ (%/月)	■ (月)	使用期限予測 (月)	
						■	■
■	■°C/ ■%RH	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■

表 3-4 タミフルカプセル75 安定性試験 使用期限予測 純度試験 (■包装)

ロット番号	保存条件	■ (%/月)	■	■ (%/月)	■ (月)	使用期限予測 (月)	
						■	■
■	■°C/ ■%RH	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■

図 3-1 タミフルカプセル75 安定性試験結果 回帰直線 定量法、包装, ロット番号:

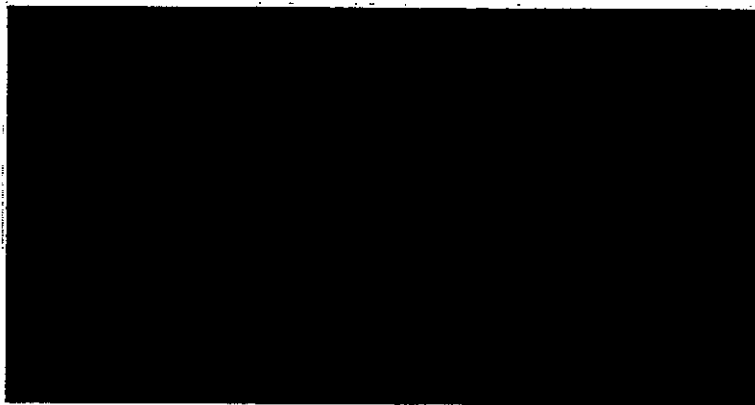





図 3-2 タミフルカプセル75 安定性試験結果 回帰直線 純度試験  
包装, ロット番号:

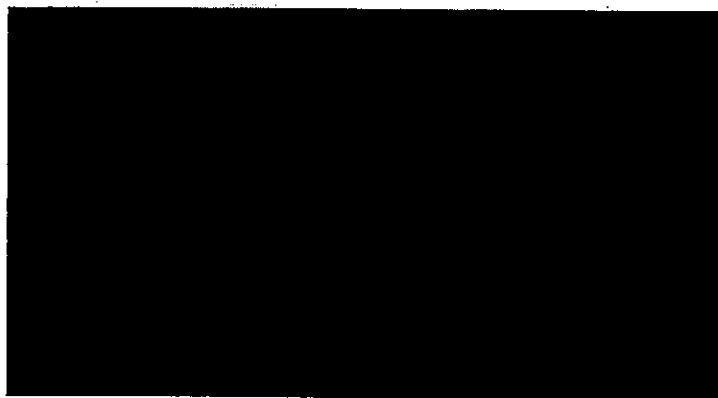

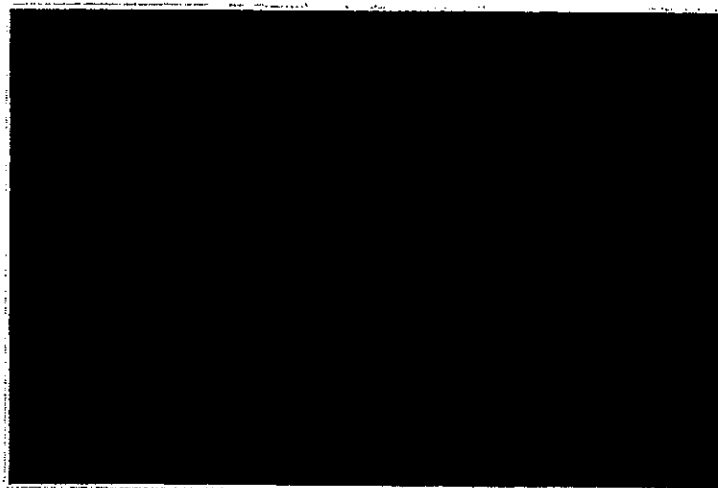


図 3-3 タミフルカプセル75 安定性試験結果 回帰直線 純度試験  
包装, ロット番号:



8

図 3-4 タミフルカプセル75 安定性試験結果 回帰直線 純度試験 すべての不純物 ()
包装, ロット番号: ()

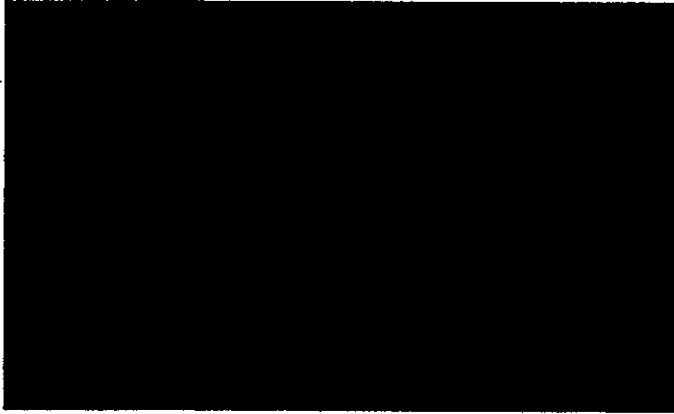


図 3-5 タミフルカプセル75 安定性試験結果 回帰直線 溶出試験 ()包装)

