

薬食審査発第 0601001 号

平成 21 年 6 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



抗インフルエンザウイルス薬リレンザの有効期間の延長について

抗インフルエンザウイルス薬であるリレンザについては、その製造販売業者であるグラクソ・スミスクライン株式会社より、その安定性に係るデータを添付した上で、本年 6 月製造分からその有効期間を 7 年間に延長する旨の報告書（別添）が提出され、その内容を確認したところ、今回の有効期間の延長は適切であると思料するので、貴管下関係者に周知方お願いする。

なお、既に、国、都道府県により備蓄されているものについても、室温において、適切に保管されているものについては、製造後 7 年間は承認された規格を逸脱することはないと考えられるので、その旨申し添える。



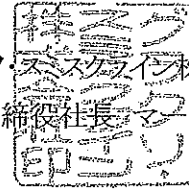
平成 21 年 5 月 8 日

厚生労働省医薬食品局

審査管理課長 中垣 俊郎 殿

グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 マーク・デュノワイエ



リレンザ 使用期限延長に関する報告書

リレンザは、その貯蔵方法及び有効期間欄を空欄（有効期間 3 年以上）として平成 11 年 12 月 27 日に承認されました。当初は使用期限を 3 年としておりましたが、その後、安定性試験の結果に基づき平成 17 年 11 月出荷分より使用期限を 5 年と設定して販売しております。今般、7 年の使用期限を保証できる安定性試験結果が新たに得られましたので、この結果に基づき、平成 21 年 6 月以降製造分より、使用期限を 7 年と設定することとしましたので報告いたします。

安定性試験結果を別紙に示します。また安定性試験報告書を別途提出いたします。

なお、欧州におきましては 2009 年 3 月 16 日に有効期間を 7 年とする変更申請を行い、現在当局の審査を受けております。米国におきましては 2009 年 5 月 4 日に申請を行い、同月 8 日に承認されております。

以上

平成21年5月8日

序論

グラクソ・スミスクライン社はリレンザの有効期限を5年から7年に延長するための安定性試験を行いました。

結果

表1に安定性試験に用いたロットの詳細を示します。また、表2に安定性試験の実施計画を示します。

ロット002の試料は1998年8月に30°C/60%RHで保存され、2003年11月からは30°C/65%RHで保存されました。その試料はICHガイドラインに従い60ヶ月まで試験を行い、その後は119ヶ月のポイントで試験を行いました。

ロット003の試料は1998年8月に30°C/60%RHで保存され、2003年11月からは30°C/65%RHで保存されました。その試料はICHガイドラインに従い60ヶ月まで試験を行い、その後は122ヶ月のポイントで試験を行いました。

ロット119の試料は2000年11月に30°C/60%RHで保存され、2003年11月からは30°C/65%RHで保存されました。その試料は試験開始時、92ヶ月及び96ヶ月のポイントのみで試験を行いました。

ロット132の試料は2001年12月に25°C/60%RH及び30°C/60%RHで保存され、後者の保存条件は2003年11月からは30°C/65%RHに変更されました。25°C/60%RHで保存した試料は試験開始時及び79ヶ月のポイントのみで試験されました。しかしながら、その試料は製造してから11ヶ月後に安定性試験を開始したため、実際の保存期間は84ヶ月(7年)を超えています。この最終製品は製造してから安定性試験を開始するまで倉庫になりゆき温度で保管されていました。それとは別に、ロット132については25°C/60%RHの結果を補足するために、30°C/65%RHで60ヶ月の安定性試験を実施しました。

表3～7に示すとおり、全ての安定性試験においてリレンザは安定でした。

含量と微粒子量の試験結果について

本製品の規格は、現行製造所（GSK [] 工場、[]）で製造された3ロットの実測値に基づき、以下の根拠で各々設定しております。

含量規格：3ロットの実測値の平均値が [] %（個々の範囲： [] ～ [] %）であり、標準偏差が [] %であったことから、3×標準偏差を考慮すると [] ～ [] %となるため、表示量に対して [] ～ [] %を含量規格として設定。（ [] ～ [] mg/ブリスターに相当）

微粒子量：3ロットの実測値の平均値が [] mg/ブリスター（個々の範囲： [] ～ [] mg/ブリスター）であり、標準偏差が [] mg/ブリスターであったことから、3×標準偏

差及び製造元の規格を考慮し、 $\blacksquare \sim \blacksquare$ mg/プリスターを微粒子量の規格として設定。

今回の安定性試験において、含量は $\blacksquare$ mg/プリスターから $\blacksquare$ mg/プリスター ($\blacksquare$ %から $\blacksquare$ %に相当) の数値幅が得られ、また、微粒子量は、 $\blacksquare$ mg/プリスターから $\blacksquare$ mg/プリスターの数値幅が得られました。

含量につきましては、数値の幅および中心値は規格設定時の結果と同等であると考えております。一方、微粒子量については、規格設定時の実測値と比較すると中心値が低めとなっておりますが、数値の幅は同等と考えております。また、経時的に数値が増加または減少するという傾向も見られないことから、安定性の評価における問題はないものと考えております。

結論

これらの結果より、リレンザは室温保管において、有効期間を5年から7年に延長して問題ないと判断します。

表1 ロットの詳細

ロット番号	002	003	119	132
製造スケール	実生産			
製造場所	GLAXO WELLCOME PRODUCTION			
包装形態	アルミニウム プリスター			
製造年月	1998 年 6 月	1998 年 6 月	2000 年 8 月	2001 年 1 月
試験開始年月	1998 年 8 月	1998 年 8 月	2000 年 11 月	2001 年 12 月

表2 安定性試験の実施計画

保存条件	ロット 番号	保存期間 (ヶ月)																	
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	79	92	96	119	122	
30℃/65%RH	002	XY Z	X	X	XY Z	XY	XY	XY	XY	XY Z	XY Z	XY Z	W	—	—	—	WX YZ	—	
30℃/65%RH	003	XY Z	X	X	XY Z	XY	XY	XY	XY	XY Z	XY Z	XY Z	—	—	—	—	—	WX YZ	
30℃/65%RH	119	XY Z	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	WX YZ	WX YZ	—	—	
30℃/65%RH	132	WX YZ	X	X	WX YZ	X	WX YZ	XY	WX YZ	WX YZ	WX YZ	WX YZ	—	—	—	—	—	—	
25℃/60%RH	132	WX YZ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	WX YZ	—	—	—	—	

測定項目 W: 含量均一性 (サンプル数: ■プリスター+■プリスター (ディスクとして ■枚+■枚))

測定項目 X: 性状、含量 (サンプル数: ■プリスター (ディスク ■枚)、微粒子量 (サンプル数 ■プリスター(ディスク ■枚))

測定項目 Y: 類縁物質 (サンプル数: ■プリスター (ディスク ■枚))

測定項目 Z: 微生物限度試験 (サンプル数: ■プリスター (ディスク ■枚))

—: 実施せず

表3 リレンザ(ロット 002)の安定性試験結果

保存条件: 30℃/65%RH*

測定項目	規格	保存期間（ヶ月）													
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	119	
性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量 (mg/プリスター)	■~■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
含量均一性	適合	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	適合	適合	
微粒子量 (mg/プリスター)	■~■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
類縁物質(% w/w)	—														
GR228446	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
GR121158	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
GW420414	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
GR152919	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
GR212339	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
GR169473	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
その他（個々）	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
総量	■	■	—	—	■	■	■	■	■	■	■	■	—	■	
微生物限度試験	適合	適合	—	—	適合	—	—	—	—	適合	適合	適合	—	適合	

—: 実施せず

*: 保存条件は 2003 年 11 月 3 日より ICH ガイドラインに従い 30℃/60%RH から 30℃/65%RH に変更

表4 リレンザ(ロット 003)の安定性試験結果

保存条件: 30℃/65%RH*

測定項目	規格	保存期間（ヶ月）												
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60	122	
性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量 (mg/プリスター)	■~■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
含量均一性	適合	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	適合	
微粒子量 (mg/プリスター)	■~■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
類縁物質(% w/w)	—													
GR228446			—	—										
GR121158			—	—										
GW420414			—	—										
GR152919			—	—										
GR212339			—	—										
GR169473			—	—										
その他（個々）			—	—										
総量			—	—										
微生物限度試験	適合	適合	—	—	適合	—	—	—	—	適合	適合	適合	適合	

—: 実施せず

ND: 検出せず

*: 保存条件は 2003 年 11 月 3 日より ICH ガイドラインに従い 30℃/60%RH から 30℃/65%RH に変更

表5 リレンザ(ロット 119)の安定性試験結果

保存条件: 30℃/65%RH*

測定項目	規格	保存期間 (ヶ月)		
		0	92	96
性状	適合	適合	適合	適合
含量 (mg/ブリスター)	■~■	■	■	■
含量均一性	適合	—	適合	適合
微粒子量 (mg/ブリスター)	■~■	■	■	■
類似物質(% w/w)	—			
GR228446		■	■	■
GR121158		■	■	■
GW420414		■	■	■
GR152919		■	■	■
GR212339		■	■	■
GR169473		■	■	■
その他 (個々)		■	■	■
総量		■	■	■
微生物限度試験	適合	適合	適合	適合

—: 実施せず

*: 保存条件は 2003 年 11 月 3 日より ICH ガイドラインに従い 30℃/60%RH から 30℃/65%RH に変更

表6 リレンザ(ロット 132)の安定性試験結果

保存条件: 30℃/65%RH*

測定項目	規格	保存期間（ヶ月）											
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60	
性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
含量 (mg/ブリスター)	■~■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
含量均一性	適合	適合	—	—	適合	—	適合	—	適合	適合	適合	適合	
微粒子量 (mg/ブリスター)	■~■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
類似物質(% w/w)	—												
GR228446		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
GR121158		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
GW420414		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
GR152919		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
GR212339		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
GR169473		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
その他（個々）		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
総量		■	—	—	■	—	■	■	■	■	■	■	
微生物限度試験	適合	適合	—	—	適合	—	適合	—	適合	適合	適合	適合	

—: 実施せず

*: 保存条件は 2003 年 11 月 3 日より ICH ガイドラインに従い 30℃/60%RH から 30℃/65%RH に変更

表7 リレンザ(ロット 132)の安定性試験結果

保存条件: 25℃/60%RH

測定項目	規格	保存期間 (ヶ月)	
		0	79
性状	適合	適合	適合
含量 (mg/ブリスター)	■~■	■	■
含量均一性	適合	適合	適合
微粒子量 (mg/ブリスター)	■~■	■	■
類似物質(% w/w)	—		
GR228446		■	■
GR121158		■	■
GW420414		■	■
GR152919		■	■
GR212339		■	■
GR169473		■	■
その他 (個々)		■	■
総量		■	■
微生物限度試験	適合	適合	適合