|  |
| --- |
| 1.前言 |

为确保医疗用药品口服固体制剂的质量，1998年起开始对药品溶出性进行考察，对已确认溶出性合适的药品，把溶出试验指标纳入药品注册审评指标，即质量再评价。

本书收载了已经通过质量再评价确认溶出性适合的药品，以及正在评价中的药品。包括法定检验机构测定品种的示例，溶解度等基本信息，请充分利用。品种名单包含过去公示部分，相应的溶出曲线示例等请参考过去的资料。

品种目录中包括2010年5月26日以及11月17日发布的结果公告《医疗用医药品再评价结果 平成20年 一》（药食发第0526014号 医药食品局长通知）及《医疗用医药品再评价结果 平成20年二》（药食发第1117005号 医药食品局长通知）中的公示名单（注：本版为2010年3月发行的橙皮书）。公示品种相关信息尽可能为最新信息，但生产（进口销售）厂家名称由于公司合并等原因，可能会有变更，希望大家利用最新出版的书确认。

有关《医疗用医药品质量情报集》（橙皮书）使用的问答

|  |  |
| --- | --- |
| 问1： | 不属于该品种目录收载范围的品种，是否与原研药不等效？ |
| 答： | 此目录收载的品种为实施质量再评价时接受再评价审查的品种。对于质量再评价实施后审批的同一质量标准的制剂，在其提出注册申请时，要求确认等效性，设定同一溶出试验标准后才审批；或者确认等效性，在质量再评价结束后，追加设定溶出试验标准条件后给予批准。在质量再评价结束后迅速进行标准设定的品种，如果和本书收载的制剂是同一规格的产品，基本是已完成等效性确认和溶出试验规格设定。对本书收载以外的单个制剂的信息，请咨询各生产销售商。 |
| 问2： | 本品种目录中未收载的成分、制剂规格，尚未确认原研药和仿制药具有等效性吗？ |
| 答： | 对于1995年4月以后申请的口服固体制剂，原则上必须设定溶出试验标准。审批仿制药时，要求完成生物等效性及溶出试验标准才能获得批准。因此，1995年4月以后申请的口服固体制剂已确认仿制药和原研药具有等效性，不再将其作为质量再评价和橙皮书收载的对象。 |
| 问3： | 标准为“独自”的药品执行的是哪些质量管理？ |
| 答： | 标准为“独自”的药品是指按照与通用溶出试验方法不同的试验方法、试验标准进行质量管理的产品。具体内容请咨询各生产、销售商。 |
| 问4： | 此目录收载的产品是否全部属于可以使用的制剂？ |
| 答： | 此目录所收载的产品已实施质量再评价，与是否收载进药价目录无关。是否为药价收载品种，各医疗机构是否选择供应厂家等情况，请咨询各生产、销售商。 |
| 问5： | 除必须设定溶出试验标准的新药外，不属于质量再评价对象的口服固体制剂有哪些？ |
| 答： | 对于造影剂、消化酶制剂、抑酸剂、生药·浸膏制剂等，采用溶出试验法以外的制剂试验进行合理质量管理的药品，不作为通过溶出试验进行相对比较和设定溶出试验标准的质量再评价对象。 |

|  |
| --- |
| 2.《医疗用医药品质量情报集》（橙皮书）的使用 |

（1）质量再评价的方法

对需要进行质量再评价的药品生产企业，在制定溶出试验方法时，应指示其进行预试验。根据预试验的结果、转速、试验介质等，决定是否属于实施再评价指定对象。对于实施再评价的品种，在规定条件下进行溶出试验，依据其结果制定通用溶出试验方法（草案）并公示。仿制企业在与原研企业的参比制剂比较溶出性的同时，应确认是否符合通用溶出试验方法（草案）是否。适合考察溶出性的品种，将在批准书中对其进行规定。

（2）《医疗用医药品质量情报集》（橙皮书）记载事项

①药效组别栏（药理学分类）

记录再评价对象药品的药效组别分类编号。

②有效成分栏

记录有效成分名称。复方制剂记录多个有效成分名称。

③剂型栏

标示片剂、胶囊剂、颗粒剂等剂型。

④特性栏

普通→普通制剂、肠溶→肠溶制剂、徐放→缓释制剂、口腔→口腔崩解制剂

⑤含量栏

每1片的含量或者每1g的含量

⑥步骤栏

各步骤的定义和记录项目

（1）的质量再评价的顺序分为以下5步。

1：讨论该品种是否需要进行评价

2：指示进行预试验的品种

3：再评价指定品种

4：溶出试验方法（草案）公示的品种

5：溶出试验方法已确定的品种（有网点的是本次步骤5的品种）

⑦标准栏

a溶出试验的参比制剂标记为“\*”或“+”。当质量再评价结束后，由于参比制剂停止生产等原因，会出现没有“\*”或“+”的情况。

|  |
| --- |
| 具体程序和步骤  ①选择质量再评价候选药物【步骤1】  利用结构式相似性，在每个药效群中选择再评价指定候选药物。  厚生劳动大臣咨问药事•食品卫生审议会，审议会就指定成分等相关内容答复。  ②实施预试验【步骤2】  预试验通知  该品种的原研企业根据成分特性，通常从pH1.2、4.0、6.8和水4种溶液、桨法50转条件入手，进行pH或转数的变更、表面活性剂的添加等，制定“标准溶出试验条件方案”。  利用“标准溶出试验条件方案”，测定仿制药的溶出性。  比较原研药和仿制药的溶出行为，并考虑测定值的偏差、试验实施的简便性等因素，从4种溶液中选出标准溶液。  ③质量再评价指定【步骤3】  实施质量再评价指定（同时公示“标准溶出试验条件”，包括标准溶液）  原研企业在标准溶液中对3批次（n=6）进行试验。3批次中显示中间溶出性的作为参比批次，在标准溶液之外的3种溶液中进行1批次（n=6）的溶出试验，并提交其结果。  原研企业制作标准溶液的溶出试验方法（草案）并提交。（在无法得到原研企业协助的情况下，国立药品食品卫生研究所及地方卫生研究所协作，由国家制作标准方案）。  仿制企业提交在标准溶出试验条件下，1批次（n=6）在4种溶液中的试验结果。  上述资料的提交期限为再评价指定后3个月。  ④溶出试验方法公示【步骤4】  由厚生劳动省通过书面形式对“溶出试验方法（草案）”进行评估，如果草案方法可行，则进行“溶出试验方法”公示。原研企业向仿制企业提供参照批次。  地方药检所根据公示的试验方法实际进行试验操作，检验公示的试验方法的文字表述是否可妥当实施试验，确认试验方法记述的合理性。  仿制企业用原研参比批次和本公司试验品的溶出行为进行比较，同时用本公司的3批试验品检验其与发布的溶出试验方法的适合性。（绝对值比较）  ⑤溶出试验方法部分变更申请  原研企业及仿制企业申请对溶出试验方法中变更部分事项（溶出试验方法公示3个月以内）。  ⑥结果公布【步骤5】  提交资料确认为合理时，包括部分变更申请获得批准时，进行再评价判定。同时公布溶出试验方法。 |

改编转载自田中克平：日本药剂师学会杂志、51（5）、p.124

b可作为参比制剂的项目如下

实施了临床试验的原研药（标记为\*）

已确认与原研药具有生物等效性的不同剂型、不同含量，且设定了合理的溶出试验的药品。（标记为﹢）

c有多种单独进行剂量探索试验的制剂时，在标示参比制剂的\*或﹢后面加上a、b…。

⑧商品名栏

a.达到步骤5时才记载。

b.在步骤1～4时不记载。

⑨生产（进口）-销售商栏

a.达到步骤5时才记载。

b.在步骤1～4时不记载。

c.该剂型的每种含量中，最先记载参比制剂企业（主要为原研企业），然后按五十音图的顺序记载非参比制剂企业（主要为仿制企业）。

d.有多家参比制剂企业（主要为原研企业）时，在分别记载各参比制剂企业（主要为原研企业）后，记载非参比制剂企业（主要为仿制企业）。

e.生产（进口）和销售为不同企业的情况下，用“—”将两者连接起来标记。

f.上述e中，生产（进口）企业也进行销售的情况下，用“、—”连接起来标记。

⑩标准栏

以下为各标识的含义

公的…符合溶出试验方法的品种

独自…有合理的理由，与政府发布的溶出试验方法不同，设定特有标准的品种

年月…在步骤1～4时，分别按年号记载进入到各步骤的年和月

当多家企业实施临床试验，有多个溶出试验方法的情况下，以“公的1”“公的2”… 的形式标记。在溶出试验方法中，仅定量法不同的以“公的（1法）”“公的（2法）”…的形式标记。

⑪药价栏

以2010年3月5日之前的公告为基准。

⑫编号栏

例如写有[1]，就表示《医疗用医药品质量情报集 No.1》中记载的内容。

（3）范例

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 药效群 | 有效成分 | 剂型 | 特性 | 含量 | 步骤 | 标准 | 商品名 | 生产（进口）—销售商 | 标准 | 药价 | 编号 | 注释 |
| 111 | A | ​ | ​ | ​ | 1 | ​ | ​ | ​ | 10年7月 | ​ | ​ | (注1) |
| ​ | B | 片剂 | 缓释 | 10mg | 3 | ​ | ​ | ​ | 11年3月 | ​ | ​ | (注2) |
| ​ | ​ | 胶囊 | 缓释 | 10mg | 3 | ​ | ​ | ​ | 11年3月 | ​ | ​ |
| ​ | C | 片剂 | 普通 | 50mg | 5 | ﹡ | a片50 | a制剂 | 公的 | ΔΔ.Δ0 | 1 | (注3) |
| 112 | D | 片剂 | 缓释 | 50mg | 5 | ﹡a | b片50 | b制剂 | 独自 | ΔΔ.Δ0 | 2 | (注4) |
| ​ | ​ | ​ | ​ | ​ | 5 | ​ | c片50 | c制药、—X药品 | 公的a | ΔΔ.Δ0 | 2 | (注5) |
| ​ | ​ | ​ | ​ | ​ | 5 | ﹡b | d片50 | d制药 | 公的b | ΔΔ.Δ0 | 2 | (注6) |
| 113 | E | 片剂 | 普通 | 10mg | 5 | ﹡ | e片50 | e制药 | 公的 | ΔΔ.Δ0 | 25 | ​ |
| ​ | ​ | ​ | ​ | ​ | 5 | ​ | f片50 | f制药 | 公的 | ΔΔ.Δ0 | 25 | ​ |
| ​ | ​ | 胶囊 | 普通 | 10mg | 5 | + | g 50 | g制药—Y药品 | 公的 | ΔΔ.Δ0 | 4 | (注7) |

（注1）步骤1、步骤2中，记载成分名、步骤、按年号记载进入到该步骤的年和月。

（注2）步骤3以后，分别记载剂型和含量。

（注3）步骤5以后，标明商品名和生产销售商名称。

（注4）有合理的理由，与政府发布的溶出试验方法不同，设定特有标准的原研药品。

（注5）单独进行剂量探索试验的，在标准栏中即使相同剂型、相同含量，也只有原研表示为﹡后面加a、b…。

（注6）步骤5中带网点的项目，为此次进行到步骤5的项目.

（注7）在参比制剂中，实施了剂量探索等临床试验的标记为“﹡”，确认与原研药具有生物等效性的标记为“＋”。如果实施临床试验的原研药暂停生产，在同一成分中也有不存在“﹡”的情况。

（4）有效成分的名称

关于有效成分的名称，根据平成18年（2006年）厚生劳动省告示第二百八十五号《日本药典》规定，变更为日本名命名法，之后，平成18年3月31日药食审发第0331013号厚生劳动省医药食品局审查管理课长通知（以下简称“课长通知”）另发文件规定了《关于按照日本药典变更为日本名 命名法医药品一般名称（JAN）的处理方法》。本书中原则上使用平成18年3月31日以前的名称，如有必要，按照“课长通知”文件中的命名法适当更改。

另外，再评价指定通知等如使用新名称，用括号标记新名称。