

○品質再評価指定品目と有効成分の種類、剤型及び含量が同一の医療用医薬品の製造（輸入）承認申請の取扱いについて

（平成一〇年一〇月二一日）

（医薬審第九一四号）

（各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

品質再評価指定品目と有効成分の種類、剤型及び含量が同一の医療用医薬品（以下「品質再評価指定品目の後発医薬品」という。）の製造（輸入）承認申請の取扱いについては、平成一〇年七月一五日医薬第六三四号医薬安全局長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」（以下「実施通知」という。）の記の第五により通知しているところであるが、今般、その具体的取扱いについて、左記によることとしたので、御了知のうえ、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

記

第一 品質再評価指定品目の後発医薬品のうち、公的溶出試験の公表以前に製造（輸入）承認申請を行ったものの取扱い

一 品質再評価指定品目の後発医薬品のうち、公的溶出試験（案）の通知前に製造（輸入）申請を行ったものにあつては、公的溶出試験を設定するよう一部変更承認申請を行う旨の承認条件を付される（実施通知の記の第五の二）が、申請書の記載上の留意点及び提出すべき申請添付資料等については以下のとおりであること。

なお、簡略記載により承認を受けた小分け製造品目又は受託製造品目にあつては、それぞれ親製品又は委託製造承認において公的溶出試験を設定する一部変更が承認されたことをもって承認条件を満たしたものとす。

（一）公的溶出試験を設定するよう一部変更承認申請を行う旨の承認条件を付された品質再評価指定品目の後発医薬品にあつては、公的溶出試験の公表に合わせてすみやかに承認条件一変申請を行うこと。

なお、承認事項の変更を行う箇所は、原則として規格及び試験方法に公的溶出試験を設定することに伴い変更が必要な事項のみとすること。

（二）申請書の規格及び試験方法欄には、通常の一部変更承認申請と同様に、規格及び試験方法の全文を記録することとし、公的溶出試験については「日本薬局方外医薬品規格〇〇〇溶出試験に適合する。」と記録すること。

（三）申請書の備考欄には、「品質再評価指定品目の後発医薬品に係る承認条件に基づく一部変更申請である。」と記録するとともに、品質再評価において示された有効成分、剤型、含量別の整理番号を括弧書きで付記すること。

（四）申請に際して添付すべき資料（以下「申請添付資料」という。）について

ア 平成一〇年七月一五日医薬審第五九五号審査管理課長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施手順について」（以下「実施手順通知」という。）の別添二の第二（別記二）の（三）～（七）に示す資料及び承認書の写しを添付すること。

ただし、この場合対照とする標準製剤については、平成九年一二月二二日医薬審第四八七号審査管理課長通知の別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（以下「ガイドライン」という。）第三章A、I、又はB、Iによるもので差し支えない。

イ 承認条件一変申請に際して処方変更を行う場合にあつては前記アの他、次のとおりとする。

（ア）公的溶出試験の設定以外に規格及び試験方法の変更が必要となる場合には、昭和五五年五月三〇日薬発第六九八号薬務局長通知「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について」（以下「承認申請資料通知」という。）の別表一の口の三に係る資料を添付すること。

（イ）治療濃度域が狭い薬物等、品質再評価において指示された医薬品については、処方変更前後の製剤の標準的な溶出試験条件（一口ット、 $n=6$ ）における溶出曲線を試験液毎に一枚のグラフに記載し提出すること。なお、グラフの様式は問わないが、処方変更前の製剤の溶出率 $\pm 5\%$ の値も分かるように記載すること。

（ウ）承認申請資料通知の別表一のハの三に係る資料。

（エ）次のa～cのいずれかに該当する場合には、ガイドライン第三章A、II、又はB、IIに基づき、標準製剤を対照として承認申請資料通知の別表一のへの五に係る資料を添付すること。

a 昭和五七年五月三一日薬審第四五二号審査課長及び生物製剤課長通知「承認事項一部変更承認申請に係る生物学的同等性に関する試験の取扱いについて」の記の二の範囲（以下「軽微な範囲」という。）を超える処方変更を行う場合。

b 治療濃度域が狭い薬物等、品質再評価において指示された医薬品については、軽微な範囲で処方変更を行っても処方変更前の製剤を対照として標準的な溶出試験条件における溶出挙動を処方変更前後で比較し、ガイドライン第三章A、V、四、又はB、I、二に従い溶出挙動が同等と判定されない場合。

c 徐放性製剤について処方変更を行う場合。

(五) 承認条件一変申請に係る、適合性調査に際して提出すべき資料(以下「適合性調査資料」という。)については、前記(四)の申請添付資料の原資料として、次に掲げる資料を承認条件一変申請後に、平成九年一月四日医機発第一〇四四号医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(以下「医薬品機構」という。)理事長通知に従い医薬品機構調査指導部宛て送付すること。

ア 公的溶出試験への適合性に関する溶出試験については、実施手順通知の別添二の第二(別記二)の(六)及び(七)に示す試験開始前の試験液のpH測定記録(標準温度で測定)及び溶出率算定の根拠となった測定記録(HPLCのチャート等を含む。)

イ 公的溶出試験規格への適合性に関する溶出試験以外で前記(四)に示す承認申請資料の提出が必要な場合には、当該承認審査資料に係る原資料。

二 品質再評価指定品目の後発医薬品のうち、公的溶出試験(案)の通知から公的溶出試験の公表までの間に製造(輸入)承認申請を行うもの(以下「規格案に基づく承認申請」という。)にあっては、ガイドラインに定める溶出試験に係る資料及び公的溶出試験(案)への適合性に係る資料を審査したうえで溶出試験の設定を勘案し、製造(輸入)承認審査を行う(実施通知の記の第五の三)が、申請書の記載上の留意点及び提出すべき申請添付資料等については以下のとおりであること。

(一) 申請書の規格及び試験方法欄中、公的溶出試験については「日本薬局方外医薬品規格〇〇〇溶出試験に適合する。」と記録すること。

(二) 申請書の備考欄には、「品質再評価に係る公的溶出試験(案)に基づく承認申請である。」と記録するとともに、品質再評価において示された有効成分、剤型、含量別の整理番号を括弧書きで付記すること。

(三) 申請添付資料については、承認申請資料通知による他、以下のとおりであること。

ア 生物学的同等性に係る資料の作成にあたっては、平成九年一月二日医薬審第四八七号審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」の記の二のただし書きによらず、平成一〇年一月三日までに申請されるものであっても同通知別添のガイドラインによるものであること。

イ 公的溶出試験(案)への適合性に係る資料には、実施手順通知の別添二の第二(別記二)の(六)及び(七)を提出すること。なお、提出様式については実施手順通知の別紙様式六及び七を参考として、自ら作成したもので差し支えない。

ウ 簡略記載により申請を行う小分け製造承認及び受託製造承認にあっては、申請添付資料のうちガイドラインに定める溶出試験に係る資料は、親製品又は委託製造承認について提出されたものの写しで差し支えないこと。

(四) 規格案に基づく承認申請に係る適合性調査資料のうち、前記(四)のイの申請添付資料の原資料としては、試験開始前の試験液のpH測定記録(標準温度で測定)及び溶出率算定の根拠となった測定記録(HPLCのチャート等を含む。)を、他の適合性調査資料とともに、平成九年一月四日医機発第一〇四四号医薬品機構理事長通知に従い医薬品機構調査指導部宛て送付すること。

第二 公的溶出試験の公表後における製造(輸入)承認申請等の取扱い

一 品質再評価指定品目の後発医薬品のうち、公的溶出試験の公表後に製造(輸入)承認申請を行うものについては、ガイドラインに定める溶出試験に係る資料及び公的溶出試験への適合性に係る資料を添付して申請する(実施通知の記の第五の四)が、申請書の記載上の留意点及び提出すべき申請添付資料等については以下のとおりであること。

(一) 申請書の規格及び試験方法欄中、公的溶出試験については「日本薬局方外医薬品規格〇〇〇溶出試験に適合する。」と記録すること。

(二) 申請書の備考欄に「品質再評価に係る公的溶出試験の規格公表後の承認申請である。」と記録するとともに、品質再評価において示された有効成分、剤型、含量別の整理番号を括弧書きで付記すること。

(三) 申請添付資料については、承認申請資料通知による他、以下のとおりであること。

ア 公的溶出試験への適合性に係る資料には、実施手順通知の別添二の第二(別記二)の(六)及び(七)を添付すること。なお、「通知された公的溶出試験(案)への適合性」は「公表された公的溶出試験への適合性」と読み替えるものとし、提出様式については実施手順通知の別紙様式六及び七を参考として、自ら作成したもので差し支えない。

イ 簡略記載により申請を行う小分け製造承認及び受託製造承認にあっては、ガイドラインに定める溶出試験に係る資料は、それぞれ親製品又は委託製造承認について提出されたものの写しで差し支えないこと。

(四) 適合性調査資料のうち前記(三)のアの申請添付資料に係るものとしては、試験開始前の試験液のpH測定記録(標準温度で測定)及び溶出率算定の根拠となった測定記録(HPLCのチャート等を含む。)を、他の適合性調査資料とともに、平成九年一月四日医機発第一〇四四号医薬品機構理事長通知に従い医薬品機構調査指導部宛て送付すること。

二 品質再評価指定品目及び品質再評価指定品目の後発医薬品について、公的溶出試験の公表後に一部変更承認申請を行う場合の申請書の記載上の留意点及び提出すべき申請添付資料等

については、以下のとおりであること。

- (一) 規格及び試験方法欄において、溶出試験については「日本薬局方外医薬品規格〇〇〇溶出試験に適合する」以外への変更は原則として認められないこと。
- (二) 申請書の備考欄に「品質再評価に係る公的溶出試験の公表後の一部変更申請である。」と記録するとともに、品質再評価において示された有効成分、剤型、含量別の整理番号を括弧書きで付記すること。
- (三) 申請添付資料について
  - ア 試験方法に影響を及ぼすものとして、規格及び試験方法の実測値を提出することとされている場合、申請添付資料のうち公的溶出試験への適合性に係る資料としては、実施手順通知の別添二の第二(別記二)の(六)及び(七)を添付すること。なお、「通知された公的溶出試験(案)への適合性」は「公表された公的溶出試験への適合性」と読み替えるものとし、提出様式については実施手順通知の別紙様式六及び七を参考として、自ら作成したもので差し支えない。
  - イ 治療濃度域が狭い薬物等、品質再評価において指示された医薬品について処方変更を行う場合にあつては、前記アの他、処方変更前後の製剤の標準的な溶出試験条件(一口ット、n=6)における溶出曲線を試験液毎に一枚のグラフに記載し提出すること。なお、グラフの様式は問わないが、処方変更前の製剤の溶出率 $\pm$ 5%の値も分かるように記載すること。
  - ウ 承認申請資料通知の別表一のハの三に係る資料。
  - エ 平成一二年二月一四日医薬審第六七号審査管理課長通知「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」に従い、標準製剤との生物学的同等性に関する資料を提出すること。
- (四) 処方変更をともなう一部変更承認申請に係る適合性調査資料については、前記(三)の申請添付資料の原資料として、次に掲げる資料を平成九年一二月四日医機発第一〇四四号医薬品機構理事長通知に従い、他の適合性調査資料とともに、医薬品機構調査指導部宛て送付すること。
  - ア 公的溶出試験への適合性に関する溶出試験については、実施手順通知の別添二の第二(別記二)の(六)及び(七)に示す試験開始前の試験液のpH測定記録(標準温度で測定)及び溶出率算定の根拠となった測定記録(HPLCのチャート等を含む。)
  - イ 公的溶出試験規格への適合性に関する溶出試験以外で前記(三)に示す承認申請資料の提出が必要な場合には、当該承認審査資料に係る原資料。