

○医療用医薬品の品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請等の取扱いについて

(平成一〇年九月九日)

(医薬審第七九〇号)

(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)

医療用医薬品の品質再評価については、平成一〇年七月一五日医薬発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」及び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等について」によりその実施及び手順等について示したところであるが、品質再評価に伴う溶出試験の設定に係る承認事項一部変更承認申請(以下「溶出試験一変申請」という。)及び溶出試験一変申請に係る適合性調査の取扱いについては、原則として左記のとおりとするので、ご了知のうえ、貴管下関係業者に対し、周知方お取り計らい願いたい。

なお、溶出試験一変申請については優先的に審査する方針であるので、一変申請書の進達書の右肩に朱書きで(品質)と記載し、速やかに進達されたい。また、生物学的同等性試験に関する資料の提出が必要な場合には、一変申請書の進達書の右肩に(品質)の他、青書きで(同等性)と記載し、速やかに進達されたい。

記

一 溶出試験一変申請の申請時期について

公的溶出試験の内示後、三か月以内とする。なお、添付すべき資料等の取扱いについては、三によること。また、期限までに申請できない場合には、速やかに当該品目の製造(輸入)承認の整理届及び平成一〇年四月九日医薬審第三六九号審査管理課長通知による再評価申請書取下げ願を提出すること。

二 溶出試験一変申請に係る留意事項について

(一) 溶出試験一変申請は、原則としてフレキシブルディスク(以下「FD」という。)申請によることとし、溶出試験一変申請において変更が認められる範囲は、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することが必要な事項のみとすること。

(二) 規格及び試験方法に溶出試験が規定されておらず公的溶出試験の設定を行う場合には、FDの規格及び試験方法欄に「〇年〇月〇日承認の規格及び試験方法による他、日本薬局方外医薬品規格〇〇〇溶出試験による。」と記録すること。ただし、記録に際して規格及び試験方法に係る承認事項一部変更承認がなされている場合には、規格及び試験方法に変更のあった直近の承認事項一部変更承認年月日を記録すること。

なお、規格及び試験方法に既に崩壊試験が規定されている品目については、FDの規格及び試験方法欄に「〇年〇月〇日承認の規格及び試験方法のうち崩壊試験の項を削除し、日本薬局方外医薬品規格〇〇〇溶出試験による。」と記録すること。

また、添加物の成分又は分量の変更(以下「処方変更」という。)を行うことにより、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、FDの規格及び試験方法欄に規格及び試験方法の全文を記録すること。この場合、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よる。」と記録すること。

(三) FDの備考二欄の優先審査欄には、優先審査コード(13000)を記録すること。

(四) 一変申請書の正本の右肩に朱書きで(品質)と記載するとともに、別途通知する整理番号を鉛筆で記載すること。ただし、生物学的同等性試験に関する資料の提出が必要な場合には、一変申請書の正本の右肩に(品質)の他、青書きで(同等性)と記載すること。

(五) 溶出試験一変申請時に、別途承認事項一部変更承認申請中である場合にあっては、FDの備考二欄のテキスト欄に申請年月日、受付番号及び一変申請中である旨を記録すること。

(六) 規格及び試験方法が前記(二)の簡略記載により承認事項一部変更承認された品目については、次回の規格及び試験方法を変更する承認事項一部変更承認申請に際しては、規格及び試験方法欄の全文を記載すること。

(七) 簡略記載により承認を受けた小分け製造承認品目又は受託製造承認品目に係る溶出試験一変申請は不要であること。

(八) 品質再評価の指定を受けた品目については、当該品目の品質再評価結果公示前に、品質再評価に関連しない事項に係る承認事項一部変更承認申請は原則として行わないこと。やむを得ず、品質再評価に関連しない事項に係る承認事項一部変更承認申請を行う必要がある場合には、国立医薬品食品衛生研究所、医薬品医療機器審査センター(以下「審査センター」という。)に事前に相談されたいこと。

三 溶出試験一変申請に際して添付すべき資料(以下「承認審査資料」という。)について

(一) 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の別添二の第一の(二)又は第二の(二)に示す資料及び承認書の写しを添付すること。なお、簡略記載により承認を受けたもの以外の小分け製造承認品目又は受託製造承認品目において、溶出試験一変申請に際して簡略記載を行う場合にあっては、委託製造品目等の承認書及び溶出試験一変申請書の写しを添付すること。

(二) 溶出試験一変申請に際して処方変更を行う場合にあっては、前記(一)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1の口の三に係る資料を添付すること。

イ 承認申請資料通知の別表一のハの三に係る資料については、公的溶出試験の内示後六か月以内に当該資料を作成し自社で保管しておくこと。ただし、別途提出を求められた際には、速やかに提出すること。なお、期限までに作成できない場合には、速やかに当該品目の製造（輸入）承認の整理届、再評価申請書取下げ願及び一変申請書取下げ願を提出すること。

ウ 次の（ア）から（ウ）のいずれかに該当する場合には、公的溶出試験の内示後九か月以内に、平成九年一二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」（以下「ガイドライン」という。）の第三章AⅡ又はBⅡ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作成し、表紙の右肩に青書で（同等性）と、また、鉛筆でシステム受付番号を各々記載のうえ、一変申請書の写しを添付して審査センターに直接提出すること。

なお、期限までに提出できない場合には、速やかに当該品目の製造（輸入）承認の整理届、再評価申請書取下げ願及び一変申請書取下げ願を提出すること。

（ア） 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。

（イ） 治療濃度域が狭い薬物等別途指示する医薬品について、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、ガイドラインの第三章AV四に従い溶出挙動が同等と判定されない場合。

（ウ） 徐放性製剤について処方変更を行う場合。

エ 治療濃度域が狭い薬物等別途指示する医薬品については、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±15%の値も分かるように記載すること。

四 溶出試験一変申請に係る適合性調査に際して提出すべき資料について

前記三の承認審査資料の原資料のうち、次に掲げる資料を溶出試験一変申請後に、医薬品機構調査指導部に送付すること。なお、適合性調査資料の提出方法等については、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よらず、今後、別途発出される医薬品機構理事長通知によるよう指導されたいこと。

（一） 公的溶出試験への適合性に関する溶出試験については、課長通知別添二の第一の（別記一）（七）（八）又は第二の（別記二）（六）（七）に示す試験開始時における試験液のpH測定記録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。）。

（二） 公的溶出試験への適合性に関する溶出試験以外で前記三に示す承認審査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。