

日薬連発第733号
平成14年11月18日

関係会社 殿

日本製薬団体連合会
薬効委員会 事務局
(印略)

品質再評価の提出資料における注意事項について

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は何かと再評価に関しご協力頂きまして有難うございます。

さて、品質再評価もかなり進んでまいりましたが、先の10月18日に実施いたしました「品質再評価第23次、24次先発会社の打合せ並びに第25次以後の対応に関する説明会」時に、審査センターより標記につき注意喚起がありました。

この注意事項は、品質再評価の対象会社全体に関係することですので、ここに改めてご連絡させていただきます。

品質再評価の今後に反映させて、対応いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

品質再評価の提出資料における注意事項

(10/18の品質再評価に伴う説明会から)

1. 予試験時の提出資料

1) 別紙様式2について

物理化学的性質の項目については、空欄にしないこと。(「なし」等をいれること)

物理化学的性質は、オレンジブックに掲載されるため、溶解度等正確に記載すること。

2) 別紙様式3について

開示の可否については、「可」として協力をお願いしたい。

3) 別紙様式4について

追加液性が選択された場合に、基本4液性の中から入れ替える試験液はPH4.0である。(例 7.5が追加された場合：1.2、4.0、6.8、水は1.2、6.8、7.5、水となる)

追加液性や、回転数の変更があった場合には、必ず差し替えを行うので注意すること。

試験液について、適当な試験液が見つからない場合は、試験液の組成を変更してよい。ただし、酵素の添加や有機溶媒の添加はしない。

酸性薬物を含む製剤に該当する場合の追加液性については、PH6.8に近いものが良い。

界面活性剤濃度の決定については、回転数よりも、界面活性剤濃度が低い方が優先される。(例 50回転3%SDSは100回転1%SDSとする)

界面活性剤については、1%、0.1%、0.01%の区切りで検討していくこと。

脱気(加温脱気45 2時間、放冷後37)による影響がないか確認しておくこと。

4) 別紙様式6、7について

溶出率が100%を超える溶出率の頭打ちや、右下がり、溶解度と溶出率との相関がない等の結果がでた場合には、自社の考察を必ず記載すること。分解する場合は、分解物込みで測定できないか検討すること。

5) その他

OHPシートでのグラフの提出は不要とし、紙でのグラフのみとする。液性の追加があってグラフを追加する時もOHPシートは不要。

溶出しているにもかかわらず、ステップが進まない場合は、審査センターに進捗状況を確認すること。

2. 再評価申請時の提出資料

1) 別紙様式 2 - 1 について

標準ロットの選定は 70%のところで真中の溶出挙動を示すものを選択すること。

製造バルクロットと製剤ロットの対比表を添付すること。(原料バルクの記載は不要)

2) 別紙様式 4 について

溶出規格の変更など記載の変更があった場合には、差し替えが必要となるので、検討班会議用資料作成時には訂正されたものになっているか注意すること。また、申請時に提出した電子ファイルも差し替えになる。

従来、FDにて提出していた公的(案)及び局外規第三部(案)の各ファイルについては、メールでの提出に代替してよい。(メールアドレス：saihyouka@nihs.go.jp)

まれに、公的(案)ファイルもしくは局外規第三部(案)ファイルしか提出しない申請者がいるが注意すること。

2つのファイルについては、それぞれ、公的溶出試験(案)通知、局外規第三部一部改正通知として使用されるので、記載方法が分からない場合は、それぞれの通知を参照すること。

散剤等の試料の秤取量について、錠剤の最大含量や1回の最大投与量にあわせた場合に、秤取量が1gを超え、試験し難い状況が発生した場合は、秤取量を減量して設定して良い。

設定根拠については、別紙様式5で得られた標準製剤の試験結果をもとに記入すること。この欄では基準液、回転数等の設定根拠は必要ない。あくまでも、溶出規格値を設定するにいたった根拠のみ記入すること。

標準品の秤取量は15mg~30mgにすること。

日局及び局外規に収載されている成分の規格の誤記載、具体的にいうと、日局に収載されているにもかかわらず、局外規の標準品として記載されていたり、日局、局外規に収載されているのに、自社規格の標準品で記載されている場合があるので十分注意すること。

HPLC法における操作条件の記載内容について、検出器、カラム、カラム温度、移動相、流量、システム適合性、システム再現性を記載すること。

記載要領については、オレンジブックや公的(案)通知を参照すること。

標準品の乾燥条件について、大きく3通り(×時間、別途、水分を測定~、減圧乾燥~)の記載があるので、その成分に適した内容で記載してこること。

HPLC 法の試験条件において、例外はもちろんであるが、カラムの内径は 4.0 又は 4.6mm、長さは 15cm のステンレス管、5 µm のオクタデシルシリル化シリカゲルを充填した条件で設定してくること。

システムの適合性については、目安としてシンメトリー係数が 1.5~2.0、カラムの理論段数が 2000~4000、ピーク面積の相対標準偏差値が 3.0%以下で設定してくること。ただし、これは目安である。

3) その他

予試験の基準液検討期間中には何もなく、再評価指定されると、不都合があったことを連絡してくる事例が増えている。特に溶出試験条件が再評価指定時と公的(案)通知時とで変更されることが多くなっているため、事前に調査しておくこと。

申請資料の提出締切日までに資料を提出しておらず、また、承認整理すると連絡しておきながら承認整理をせず、販売をつづけている会社は、速やかに承認整理をすること。悪質な場合は、監視指導課より適切な措置をとることになる。

3. その他留意事項

1) 医薬品機構で行われる品質再評価の一変申請について

規格及び試験方法欄の記載内容の単純な誤記などによる F D の差し替えが増えている。また、F D の差し替えがあった場合に非常に対応の遅い申請者がいる。品質再評価は優先審査と同じ 3 カ月のタイムリミットで行っているため、迅速に対応すること。

品質再評価に関係のないところの変更は認められない。その場合、変更した内容を元の承認内容に戻す差し替えが指示されるため、処理が遅れることになるので注意すること。