

日薬連発第125号
平成15年3月4日

関係会社殿

日本製薬団体連合会
薬効委員会 事務局

品質再評価資料提出に関する注意点について

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、品質再評価の資料提出上の注意点につきましては、昨年11月18日付日薬連発第733号にてご連絡させていただきましたが、本年2月28日に実施いたしました薬効委員会で審査センターより更に注意点の追加がありました。

ここに再度まとめましたので、品質再評価の今後に反映させて対応いただきたく、資料を送付させていただきますので、よろしくお願い申し上げます。

品質再評価資料提出に関する注意点

1. 予試験提出資料の注意点

1) 別紙様式2 (物理化学的性質) について

オレンジブックに掲載される内容でもあることから正確に記載すること。

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)
溶解度について、37℃で測定したデータを記載すること。文献のデータを使用しても良い。単位は原則としてmg/mLで統一すること。

溶液の安定性については、「37℃、6時間まで安定である。」あるいは、「37℃、6時間で、%分解する。」と記載して良い。徐放性製剤については規定時間が24時間になるので、24時間のデータを記載すること。

ガイドラインによる分類欄について、選択肢が医療用医薬品再評価ハンドブックにも記載されているので、分からない場合は参考にされたい。

2) 別紙様式4 (標準的な溶出試験の概要) について

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 100回転1%SDS)

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ただければ良い。

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。

溶出試験法について、後発製剤製造会社の方は、この欄を見て試験を行われるので、正確に記載されたい。但し、ここに記載している試験法はあくまでも、予試験段階での試験法であり、この試験内容がそのまま公的溶出試験の内容になるというわけではない。

3) 別紙様式6、7 (予試験結果) 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の測定や等吸収点を使用した定量ができないか検討すること。

配合剤については、1成分ごとにデータとグラフを作成していただきたい。よって、2成分の配合剤であれば、別紙様式6が2枚、別紙様式9のグラフは2成分×4液性=8枚となる。

4) その他

OHPシートでのグラフ(別紙様式9)の提出は不要とし、紙でのグラフのみとする。資料提出後に液性の追加等があって、グラフを追加する場合もOHPシートの提出は不要。また、後発製剤の予試験通知における提出資料についても同様に提出は不要。

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。（FAXまたはメールで可）

2. 再評価申請資料の注意点

1) 別紙様式2 - 1について(標準製剤(標準ロット)選定の為の溶出試験)

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）

資料中に記載されるロット番号は、製品ロットの番号を記載すること。決して、バルクロットや中間製剤のロット番号は記載しないこと。

使用期限の短い製剤、あるいは、ステップの進み具合によっては使用期限がせまっている標準製剤については、審査センター宛にご連絡いただきたい。

配合剤については、1成分ごとにデータとグラフを作成していただきたい。よって、2成分の配合剤であれば、別紙様式2 - 1が2枚となる。

2) 別紙様式4(公的溶出試験(案))について

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、秤取量を減量して試験を設定して良い

溶出規格について、60分前後の時間で、85%に達しているにもかかわらず、プラトーになる時点が120分以降になる場合は、バラつき等を考慮した上で、85%に達している時点を溶出規格設定時間として、設定されたい。

局外規については、2002年改訂版が刊行されているので新規収載成分等にご注意されたい。

標準品の秤取量は15mg～30mgとなるようにすること。

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溶出試験(案)通知を参照していただきたい。

標準品の乾燥条件について、「×時間」、「別途、水分を測定～」、「減圧乾燥～」などの記載方法があるので、その成分に適した内容で記載してくること。

HPLC法の試験条件において、原則として、カラムの内径は4.0又は4.6mm、長さ15cmのステンレス管、5μm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。

計算式については、マイクロソフトワードの数式オブジェクトを使用されたい。

設定根拠について、別紙様式5の標準製剤の溶出データをもとに、溶出規格の設定根拠を記載すること。

3) 公的溶出試験(案)と局外規第三部(案)の記載の違いについて

< 公的溶出試験(案) >

- ・ 公定書等未収載品

- | | | | | | | | |
|-----|-----|----|------|----|------------|------|----|
| 化学式 | 精製法 | 性状 | 確認試験 | 融点 | 純度試験（類縁物質） | 乾燥減量 | 含量 |
|-----|-----|----|------|----|------------|------|----|
- ・日局標準品 標準品 （日局）
 - ・日局収載品 標準品 標準品（日局）
 - ・局外規標準品 標準品 日本薬局方外医薬品規格を準用する。
 - ・局外規収載品 標準品 日本薬局方外医薬品規格「 」
 - ・タイトル 「有効成分名」「含量」「剤型」（例、 10mg錠）
 - ・溶出規格 文中に記載

<局外規第三部（案）>

- ・公定書等未収載品

- | | | | | | | | |
|-----|-----|----|------|----|------------|------|----|
| 化学式 | 精製法 | 性状 | 確認試験 | 融点 | 純度試験（類縁物質） | 乾燥減量 | 含量 |
|-----|-----|----|------|----|------------|------|----|
- ・日局標準品 記載不要
 - ・日局収載品 標準品 （日局）
 - ・局外規標準品 記載不要
 - ・局外規収載品 標準品 「 」
 - ・タイトル 「有効成分名」「剤型」「英名」（例、 錠、 Tablets）
 - ・溶出規格 含量に関係なく、剤型ごとにまとめた上でボックス型の枠内に記載
 - ・計算式 錠剤等は、 v 、 v' を使用する

4)別紙様式5について(公的溶出試験(案)作成の為の溶出試験)

- ・ここで記載される溶出データは一点取りで行われた試験のデータを記載すること。
- ・溶出規格値が複数設定されている品目（徐放性製剤や腸溶性製剤など）については、1規格値ごとにデータを作成していただきたい。よって、2規格であれば、別紙様式5が2枚となる。さらに2成分の配合剤となると、別紙様式5は4枚必要となる。

5)その他

予試験の基準液検討期間中は問題なかった製剤が、再評価申請にて3ロットのデータを提出すると、不都合があったことを連絡してくる事例が増えている為、溶出試験条件が再評価指定時と公的溶出試験（案）通知時とで変更されることが多くなっている。限られた時間内での検討は、難しいと思われるが、可能な限り事前に調査していただきたい。

後発製剤製造業者の方は上記の理由等で、公的溶出試験（案）通知までに溶出試験条件等が再度変更されることがあるので、ご注意ください。

また、公的溶出試験（案）通知発出後にも、溶出規格が満たせない等の事例が、最近、多発しているため、再評価申請は3ロット分のデータ以外は提出の必要はないが、少しでも多くのロットで検証しておいていただきたい。

様式第11の3（医薬品再評価申請書）の備考欄に「標準製剤」*や「標準製剤」+と記載することになっているが、*や+の記載漏れが目立つので、注意されたい。再評価申請後に承認整理した場合、承認整理の手続きがおわっていても、取り下げ願いを提出されない限り、再評価申請が生きているので、注意されたい。

3. 一部変更承認申請の注意点

- 1) 記載内容の単純ミスなどによるFD差し替えが増えている為、他の申請者の方の一変申請の足を引っ張るケースがある。品質再評価の結果通知は公的溶出試験（案）通知ごとに発出している為、通常の一変申請のように申請書ごとに承認することができない。品質再評価は優先審査と同じ3ヶ月のタイムクロックで行っている為、迅速な対応をお願いしたい。
- 2) 品質再評価に係わる一変申請では、品質再評価に関係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、処理が遅れることになるのでご注意ください。
- 3) 今だに4液性における同等性の判定と公的溶出試験（案）における判定方法を混同している申請者の方がいるので、ご注意ください。

4. 停滞品目の今後の取り扱い

溶出試験条件については、現行のルールを拡大することは予定していない。

分析法についてはUV法、HPLC法にこだわらず、ある程度の高度な試験法を採用する。溶出試験の規格設定を除外せざるをえない品目を選定していく。

< 主な停滞原因 >

難溶性薬物および難溶性剤型

有効成分が微量及び有効成分の適当な定量法がない

先発剤の溶出挙動が不適切なもの、経時変化により、使用期限内であるにもかかわらず溶出規格を満たせないもの

溶出試験の設定が不要な製剤

分解性物質（分解物が測定できないもの）

吸着性物質

今後、上記の停滞原因でステップの止まっている製剤について、検討状況と提出されたデータをふまえ、個別に判断し、委員会での検討、申請者との面談を行っていく。