

TABLE OF CONTENTS¹

I. INTRODUCTION	1
II. BACKGROUND	2
A. The Common Technical Document — Quality (CTD-Q) Format	2
1. <i>Format of Drug Product Information in Multiple Related Applications</i>	<i>3</i>
2. <i>Format of Drug Product Information for Multiple Product Presentations and/or Manufacturing Schemes in One Application</i>	<i>3</i>
B. Content Information Included in an Application	4
C. Additional Guidance	5
D. Drug Master Files	6
E. Environmental Assessments	6
III. DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT (P.1)	6
A. Description of Dosage Form	6
B. Container Closure System	7
C. Composition Statement	7
IV. PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (P.2)	10
A. Components of the Drug Product (P.2.1)	11
1. <i>Drug Substance (P.2.1.1)</i>	<i>11</i>
2. <i>Excipients (P.2.1.2)</i>	<i>12</i>
B. Drug Product (P.2.2)	13
1. <i>Formulation Development (P.2.2.1)</i>	<i>13</i>
2. <i>Overages (P.2.2.2)</i>	<i>14</i>
3. <i>Physicochemical and Biological Properties (P.2.2.3)</i>	<i>14</i>
C. Manufacturing Process Development (P.2.3)	15
D. Container Closure System (P.2.4)	16
E. Microbiological Attributes (P.2.5)	16
F. Compatibility (P.2.6)	17
V. MANUFACTURE (P.3)	18
A. Manufacturer(s) (P.3.1)	18
B. Batch Formula (P.3.2)	19
C. Description of Manufacturing Process and Process Controls (P.3.3)	21
1. <i>Flow Diagram</i>	<i>21</i>
2. <i>Description of Manufacturing Process and Process Controls</i>	<i>22</i>

¹ Alphanumeric designations in parentheses that follow headings show where information should be placed in applications that are submitted in Common Technical Document (CTD) format.

Draft — Not for Implementation

3. <i>Reprocessing and Reworking</i>	24
D. Controls of Critical Steps and Intermediates (P.3.4)	25
E. Process Validation and/or Evaluation (P.3.5)	26
VI. CONTROL OF EXCIPIENTS (P.4)	27
A. Specifications (P.4.1)	28
B. Analytical Procedures (P.4.2)	29
C. Validation of Analytical Procedures (P.4.3)	29
D. Justification of Specifications (P.4.4)	30
E. Excipients of Human or Animal Origin (P.4.5)	31
F. Novel Excipients (P.4.6)	31
VII. CONTROL OF DRUG PRODUCT (P.5)	31
A. Specification(s) (P.5.1)	31
B. Analytical Procedures (P.5.2)	35
C. Validation of Analytical Procedures (P.5.3)	36
D. Batch Analyses (P.5.4)	36
1. <i>Batch Analysis Reports</i>	37
2. <i>Collated Batch Analyses Data</i>	37
E. Characterization of Impurities (P.5.5)	38
1. <i>List of Expected Impurities</i>	38
2. <i>Identification of Impurities</i>	38
F. Justification of Specification(s) (P.5.6)	40
VIII. REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS (P.6)	42
IX. CONTAINER CLOSURE SYSTEM (P.7)	43
X. STABILITY (P.8)	44
A. Stability Summary and Conclusion (P.8.1)	44
B. Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment (P.8.2)	44
C. Stability Data (P.8.3)	44
1. <i>Formal Stability Studies</i>	44
2. <i>Supporting Stability Studies</i>	45
3. <i>Stress Studies</i>	45
XI. APPENDICES (A)	46
A. Facilities and Equipment (A.1)	46
B. Adventitious Agents Safety Evaluation (A.2)	47
1. <i>Nonviral Adventitious Agents</i>	48
2. <i>Viral Adventitious Agents</i>	48
C. Excipients (A.3)	49
XII. REGIONAL INFORMATION (R)	50

Draft — Not for Implementation

A. Executed Production Records (R.1.P)	50
1. <i>Executed Production Records</i>	50
2. <i>Information on Components</i>	50
B. Comparability Protocols (R.2.P)	51
C. Methods Validation Package (R.3.P)	51
XIII. LITERATURE REFERENCES (3.3)	51
ATTACHMENT 1	52
GLOSSARY	58

660 that are compatible with the drug product as well as those that are found to be
661 incompatible. Compatibility studies should assess, for example, precipitation, sorption
662 onto injection vessels or devices, leachables¹⁷ from containers and administration sets,
663 and stability. The design and extent of the compatibility studies depend on the type of
664 drug product and its anticipated usage. Recommendations on stability studies to assess
665 compatibility will be provided in the forthcoming guidance *Stability Testing of Drug*
666 *Substances and Drug Products*.¹⁸

667 In addition to assessing the compatibility of drug products admixed with diluents
668 identified in the labeling, compatibility studies should also be performed with commonly
669 used diluents even if they are not identified in the drug product labeling. These studies
670 should be performed because it is likely that the diluents will be used whether or not they
671 are specifically discussed in the labeling. At a minimum, admixing with Lactated
672 Ringer's Injection, 5% weight/volume (w/v) Dextrose Injection, and 0.9% w/v Sodium
673 Chloride Injection should be studied.

674
675 Constitution or dilution studies performed as part of formal stability studies to confirm
676 product quality through shelf life should be reported in P.8.3.
677
678

Additional guidance is available in:

- ICH: *Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*

679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689

V. MANUFACTURE (P.3)

A. Manufacturer(s) (P.3.1)

The name, address, and manufacturing responsibility should be provided for each firm (including contract manufacturers, packagers, and testing laboratories) and each site (i.e., facility) that will be involved in the manufacturing, packaging, or testing of the drug product. Each site should be identified by the street address, city, state, and, when available, the drug establishment registration number.¹⁹ The addresses should be for the

¹⁷ The level of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) leaching from polyvinyl chloride containers should be assessed, and appropriate reference to DEHP leaching should be included in the product labeling.

¹⁸ In June 1998 (63 FR 31224), the Agency made available a draft revision of this guidance. When finalized, this revision will be the primary reference source on stability testing of drug substances and drug products.

¹⁹ See 21 CFR part 207 for registration requirements for producers of drugs. The registration number is the seven-digit central file number (CFN) or ten-digit FDA Establishment Identifier (FEI).

690 location where the relevant manufacturing, packaging, or testing operation will be
691 performed. Addresses for corporate headquarters or offices need not be provided.
692 Building numbers or other specific identifying information should be provided for
693 multifacility campuses. For sites processing sterile drug substances, drug products, or
694 packaging components, the sterile processing area (e.g., room, filling line) should also be
695 included. Addresses for foreign sites should be provided in comparable detail, and the
696 name, address, and phone number of the U.S. agent for each foreign drug establishment,
697 as required under 21 CFR 207.40(c), should be included.

698
699 The information should be provided for:

- 700
701
- 702 • Manufacturers of the drug product and in-process materials (e.g., controlled release
 - 703 beads)
 - 704 • Packagers and labelers²⁰
 - 705 • Laboratories that perform quality control tests on bulk drug substance(s),
 - 706 components, intermediates, container closure systems, and finished drug product,
 - 707 including stability testing
 - 708 • Facilities other than the drug product manufacturing site that perform sterilization
 - 709 operations (e.g., gamma irradiation of packaging components)

710 To facilitate preapproval inspection related activities, it is recommended that the name,
711 telephone number, fax number and e-mail address of a contact person be provided for
712 each site listed in the application. Facilities should be ready for inspection when the
713 application is submitted to FDA.

714
715 **B. Batch Formula (P.3.2)**

716
717 A batch formula should be provided that includes a list of all components used in the
718 manufacturing process, their amounts on a per batch basis, including overages, a
719 reference to their quality standards, and any explanatory notes. Batch formulas should
720 be provided for the intended validation batch sizes of each formulation. If a common
721 formulation is used to produce multiple products (e.g., strengths), a single batch formula
722 can be provided.

723
724 In some instances, separately blended or formulated materials that are later combined
725 during manufacturing should be listed separately in the batch formula. For example,
726 some modified release products contain a mixture of immediate release and extended
727 release beads within a capsule shell. In this case, separate batch formulas for the
728 individual subcomponents of the dosage unit should be provided.

729
730 Additional guidance on each element of the batch formula is provided below. An
731 illustrative example of a batch formula is provided in Table 2.

- 732
733
- List of All Components

²⁰ Only those required to register under 21 CFR part 207.

734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767

All components should be included in the batch formula. Processing agents (such as water, solvents, and nitrogen or other gases) that do not remain in the finished product should be included in the batch formula. Any gases used during manufacture should be listed and their purpose identified (e.g., blanket formulation, fill vial headspace) in an explanatory note.

- Amounts

The definite weight or measure for each component of the batch formula should be listed. The amount of drug substance listed should include any justified overage (see section IV.B.2). For excipients where a range has been justified (see section IV.A.2), the target amount and range should be included in the batch formula.

- Reference to Quality Standards

For compendial components, the appropriate official compendium should be cited.²¹ Compendial components should comply with the monograph standard included in the official compendium, and citation of the official compendium confirms compliance with this standard. The compendium should be cited even if an in-house specification that provides for more testing than that of the compendial monograph is used to evaluate the component. For noncompendial components, the type of standard used to evaluate the component should be listed (e.g., in-house standard, CFR citation, DMF holder's standard). The applicant specific numeric code (e.g., SPEC 101.2b) of the specification used to evaluate the quality of the component should not be listed in the composition statement. The actual specification used for the drug substance should be provided in S.4.1. For the excipients, the actual specification should be provided in P.4.1 or P.4.6 and A.3 as appropriate.

- Notes

Explanatory notes should be included as appropriate. For example, explanatory notes should be used to identify components that are removed during processing or the purpose of inert gases used during the manufacturing process.

²¹ A compendial component is a component that has a monograph in an official compendium as defined in the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

768
769

Table 2: Proposed Batch Formula¹ — 250 mg Trademark™ Tablets		
Core Tablet		
Component	Reference to Quality Standard	Amount (kg) per batch
Drug Substance	In-house Standard	500
Excipient X	NF	310
Excipient Y	NF	280
Excipient Z	In-house standard	50
Magnesium Stearate	NF	15 (range 14.5 to 15.5)
Purified Water	USP	(200) ²
Total Batch Size		X
Film Coat Solution³		
Component	Reference to Quality Standard	Amount (kg) per batch
Hydroxypropyl Methylcellulose	USP	10
Purified Water	USP	(200) ²
Color Red™	DMF Holder Y Standard	10
Color White™	DMF Holder Y Standard	1.5
Total Batch Size		Y
Print Ink Solution		
Component	Reference to Quality Standard	Amount (kg) per batch
Colorant™	DMF Holder Z Standard	0.15
Solvent	NF	10
Total Batch Size		Z
¹ Theoretical yield is 2,000,000 tablets.		
² Water is removed during processing.		
³ Film coat weight may vary between 80% – 120% of target coating weight.		

770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786**C. Description of Manufacturing Process and Process Controls (P.3.3)**

The description of the manufacturing process and process controls should include a flow diagram of the manufacturing process and a detailed description of the manufacturing process and process controls. If alternative processes are to be used, the information should be provided for each alternative. Differences in the manufacturing process described in this section and the manufacturing processes used to produce the batches used for clinical efficacy, bioavailability, bioequivalence, or primary stability studies that can influence the performance of the product should be discussed in P.2.3.

1. Flow Diagram

A flow diagram should be provided giving the steps of the process and showing where materials enter the process. The entire manufacturing process should be depicted (e.g., weighing of components through finished product release). The flow diagram can be

787 supplemented with information presented in tabular form, if appropriate. The flow
788 diagram should include:

- 789
- 790 • each manufacturing step with identification of the critical steps and any
 - 791 manufacturing step where, once the step is completed, the material might be held for
 - 792 a period of time (i.e., noncontinuous process) before the next processing step is
 - 793 performed
 - 794 • the material being processed
 - 795 • critical process controls and the points at which they are conducted
 - 796 • the type of equipment used (equipment model number is not needed)
 - 797

798 2. *Description of Manufacturing Process and Process Controls*

799
800 A description of the manufacturing process, including packaging, that represents the
801 sequence of steps undertaken and the scale of production should be provided. This
802 description provides more detail than that provided in the flow diagram. The complete
803 manufacturing process intended for the validation batches should be described for each
804 drug product (e.g., strength, packaging configuration). However, segments of the
805 manufacturing process common to multiple products need only be described once. For
806 example, the formulation of a solution that is used to produce vials and prefilled syringes
807 can be described once, but a separate description of the filling/packaging operations
808 would be expected. Equipment should, at least, be identified by type (e.g., tumble
809 blender, in line homogenizer) and working capacity where relevant. Novel processes or
810 technologies and packaging operations that directly affect product quality should be
811 described in greater detail. The description should identify all process controls and the
812 associated numeric ranges, limits, or acceptance criteria. Furthermore, any process
813 controls that are considered critical process controls should be highlighted. See below for
814 additional information on process controls.

815
816 For NDAs, the description of the manufacturing process can be either a detailed narrative
817 description or a proposed master production record (MPR).²² However, CDER and
818 CBER prefer that a detailed narrative be provided for an NDA. For ANDAs, the
819 proposed MPR should be submitted. A narrative description should be submitted to
820 supplement a MPR when appropriate, for example, when novel processes or technologies
821 warrant description in greater level of detail. Executed Production Records should be
822 provided in R.1.P

823
824 A statement should be provided that ruminant-derived materials from bovine spongiform
825 encephalopathy (BSE) countries as defined by the U.S. Department of Agriculture (9
826 CFR 94.11) are not used or manipulated in the same facility. Submission of additional
827 facility information could be warranted for multi-use facilities where there is a potential
828 for cross-contamination with adventitious agents (see XI.A and XI.B). Additional
829 facilities information for biotechnology-derived drug products should be included in A.1,
830 when appropriate.

²² A master production record is sometimes referred to as a master production and control record.

831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876

- **Process Controls**

Process controls is an all-inclusive term used to describe the controls used during production to monitor and, if appropriate, adjust the process and/or to ensure an in-process material with an established specification or the finished drug product will conform to its respective specification. The term includes:

- Operating parameters — conditions that can be adjusted to control the manufacturing process (e.g., temperature, pH, time, mixing speed)
- Environmental controls — conditions associated with the manufacturing facility (e.g., temperature, humidity, clean room classification)
- Process tests — measures used to monitor and assess the performance of the process
- In-process material tests — measures used to assess the quality attributes of an in-process material and ultimately lead to a decision to accept or reject the in-process material or drug product

Steps in the process should have the appropriate process controls identified. Associated numeric values can be presented as an expected range. All process controls, critical or otherwise, should be included in the description of the manufacturing process (MPR or narrative).

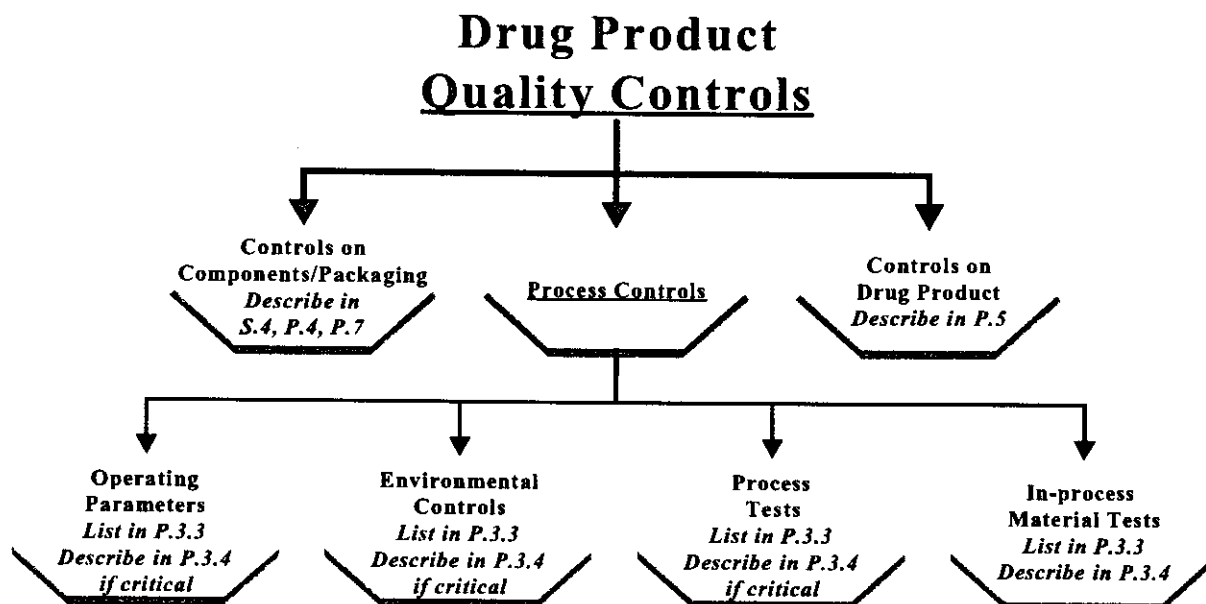
Depending on the drug product and the manufacturing process, a particular process control may or may not be critical as illustrated in the following examples:

- A mixing speed range can be critical for forming an emulsion, but may not be critical for mixing a chemical solution.
- The humidity in the manufacturing facility can be critical for an effervescent tablet but may not be critical for an ointment.
- The clean room classification, while critical for a sterile product, may not be critical for a nonsterile product.
- Time frames for certain unit operations or overall drug product production can be critical for some products (e.g., lagging time for metered dose inhalers, hold times during sterile processing).

All in-process material tests and any of the operating parameters, environmental conditions, and process tests that ensure each critical manufacturing step is properly controlled should be specifically identified as critical in the flow diagram and description of the manufacturing process in this section of the application (P.3.3) and in P.3.4. All in-process material tests are considered critical process controls by definition because they directly assess the quality attributes of an in-process material and ultimately lead to a decision to accept or reject the in-process material or drug product. A summary of where information on drug product quality controls should be located in applications submitted in CTD-Q format is provided in Figure 1.

877
878
879
880
881

Figure 1



882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904

3. Reprocessing and Reworking

Reprocessing is the introduction of an in-process material or drug product, including one that does not conform to a standard or specification, back into the process and repeating steps that are part of the approved manufacturing process. Continuation of a process step after a process test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process and is not reprocessing. For most drug products, reprocessing need not be described in the application. In general, the documentation of and data to support the reprocessing of a production batch should be retained by the manufacturer and be available for review by FDA upon request. However, if there is a significant potential for the reprocessing operation to adversely affect the identity, strength, quality, purity, or potency of the drug product, the reprocessing operations should be described and justified in this section (P.3.3) of the application. For example, reprocessing of proteins would be considered a reprocessing operation that should be described in the application. Any data to support a justification should be either referenced or submitted in P.3.3. However, validation data, when warranted to support the reprocessing operation, should be provided in P.3.5.

Reworking is subjecting an in-process material or drug product that does not conform to a standard or specification to one or more processing steps that are different from the

905 manufacturing process described in the application to obtain acceptable quality in-process
906 material or drug product. In general, reworking operations are developed postapproval,
907 and the application is updated through submission of a prior approval supplement.
908 However, if reworking operations are anticipated at the time of the original submission,
909 they should be described in this section of the application (P.3.3) with justification for the
910 reworking operation and any data (or references to data) to support the justification.
911 Validation data, when warranted to support the reworking operation, should be provided
912 in P.3.5.

913

914 Both reprocessing and reworking are considered nonroutine events. If reprocessing or
915 reworking are expected to be used for the majority of batches, the procedures should be
916 included as part of the manufacturing process described in the application.

917

918 **D. Controls of Critical Steps and Intermediates (P.3.4)**

919

920 In this section of the application, all critical process controls (see section V.C.2) and their
921 associated numeric ranges, limits, or acceptance criteria should be identified and justified
922 and a brief description of the test provided. Any experimental data to support the
923 justification should be included in this section (P.3.4) as well. For critical operating
924 parameters and environmental controls, numeric ranges, limits, or acceptance criteria
925 typically can be based on the experience gained during the development of the
926 manufacturing process. (See section V.E for possible exceptions when process validation
927 information is warranted.) Critical process control values from relevant batches (i.e.,
928 those for which batch analyses have been provided in P.5.4) should be provided as part of
929 the justification. Additional information should be provided in this section (P.3.4) under
930 the following circumstances.

931

932 • **Biological Tests**

933

934 Analytical procedures and associated validation information should be provided for
935 biological tests.²³

936

937 • **In-Process Tests Used In Lieu of Finished Product Tests**

938

939 In some cases, results from in-process tests (e.g., process tests, in-process material tests)
940 during the manufacturing process can be used in lieu of testing the finished product to
941 satisfy a test listed in the finished product specification. For example, testing the pH of a
942 solution during the manufacturing process may be sufficient to satisfy a test listed in the
943 finished product specification provided in P.5.1. This approach, however, should be
944 supported with data that demonstrate test results or product performance characteristics
945 do not change from the in-process stage to finished product. These data, along with the
946 analytical procedure and associated validation information, should be provided in P.3.4.

²³ The term biological tests includes biological (i.e., using animal or cells), biochemical (e.g., enzyme reaction rates), and immunochemical procedures. Information on procedures from an official compendium to assess pyrogen, bacterial endotoxin, sterility, and microbial levels does not need to be provided, but the test procedure should be referenced.

947 Information should be included in the method validation package (R.3.P), as appropriate.
948 When the same analytical procedure is used for both the in-process test and the finished
949 product test, the acceptance criterion for the in-process test should be identical to or
950 tighter than the acceptance criterion in the finished product specification.
951

Additional guidance is available in:

- FDA: *Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation*²⁴
- ICH: *Q2A Text on Validation of Analytical Procedures*
- ICH: *Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology*
- ICH: *Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*

952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970

E. Process Validation and/or Evaluation (P.3.5)

Description, documentation, and results of the validation and/or evaluation studies should be provided for critical steps or critical tests used in the manufacturing process, where appropriate. Validation information relating to the adequacy and efficacy of any sterilization process (e.g., drug product, packaging components) should be submitted in this section of the application. However, submission of other manufacturing process validation information in the application is not necessary for most drug products.²⁵ When applicable, validation information should be provided for processes used to control adventitious agents. This information should be included in A.2.

Submission of validation information for reprocessing and reworking operations usually is not warranted. However, it can be warranted when the reprocessing or reworking operation is of the type for which process validation information is submitted when routinely performed or when the reprocessing or reworking operations have a significant potential to affect the identity, strength, quality, purity, or potency of the product (e.g., protein drug products).

²⁴ In August 2000 (65 FR 52776), the Agency made available a draft revision of this guidance entitled *Analytical Procedures and Methods Validation*. When finalized, this revision will be the primary reference source on this topic for NDA and ANDA applicants.

²⁵ All manufacturing processes should be validated. However, in most cases, the validation information is reviewed during facility audits under current good manufacturing practices (CGMP) regulations (21 CFR part 211).

971
972

Additional guidance is available in:

- FDA: *Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*

973
974
975
976

VI. CONTROL OF EXCIPIENTS (P.4)

977
978
979
980

Information on the control of excipients is included in P.4 and, when warranted, A.3 of the application. The location of the excipient information in the application is described below. Additional information on excipients should be included in P.2.1.2, as appropriate.

981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999

- **Compendial–Non-novel Excipients:**²⁶ When a compendial excipient is tested according to the monograph standard with no additional testing and the applicant intends to perform full testing on each batch received, the excipient (e.g., Sodium Chloride, USP) can be listed under P.4 with no detailed information provided in P.4.1 through P.4.4. In any other circumstance, information should be included in P.4.1 through P.4.4 of the application. The P.4.1 to P.4.4 information for each individual excipient should be grouped together in the application.
- **Noncompendial–Non-novel Excipients:** Information should be included in P.4.1 through P.4.4 of the application. The P.4.1 to P.4.4 information for each individual excipient should be grouped together in the application. Furthermore, depending on the circumstances, additional CMC information for the excipient can be warranted. When warranted, the additional CMC information or a cross-reference to a DMF that provides the additional CMC information should be included in A.3. See sections IV.B.2 and XI.C for additional guidance on the information that should be submitted to support the use of this type of excipient.
- **Novel Excipients:** Information on novel excipients should be included in P.4.6 and A.3.
- **Excipients of Human or Animal Origin:** Any excipient of human or animal origin should be identified in P.4.5.

1000
1001
1002
1003
1004

In general, the above information relates to excipients that are materials (i.e., chemicals) combined with the drug substance. However, information on other components of the drug product should also be included in section P.4, as appropriate. For example, information on the components of a transdermal patch drug delivery system and the patch itself should be included in P.4.1 through P.4.4. The development of the delivery system should be discussed in P.2.2.1.

²⁶ A compendial excipient is an excipient that has a monograph in an official compendium as defined in the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Inclusion of an excipient in an official compendium does not ensure that the excipient has ever been used in an FDA-approved human drug product. Therefore, a compendial excipient can be a novel excipient.

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業） 分担研究報告書

化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究

分担研究者 谷本 剛 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
薬品試験部長

研究要旨 薬事法改正により医薬品の承認制度は「製造承認」から「製造販売承認」に移行した。これに伴い、従来は主として製造許可の要件であった製造施設や製造方法などに関する事項が製造販売承認の要件となった。一方、承認事項の軽微な変更に関しては一部変更承認申請を要さず、届出でよいこととされた。しかしながら、承認内容の軽微な変更の内容に関しては未だ明確にされていない。そこで、本研究では化学薬品を中心に承認事項の「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」のそれぞれについて品質への影響の重大性に基づいた変更事項の分類を行い、届出対象となる軽微な変更の範囲を検討した。一部変更申請や届出の範囲を定めるにあたっては承認書に記載される内容の範囲が明確されていなければならないことから、特に製造方法に関しては承認書への記載範囲について具体的に検討し、それに基づいて届出対象となる軽微な変更の範囲を検討した。

A. 研究目的

平成14年7月に薬事法が改正された。この改正薬事法では医薬品の承認・許可制度が見直され、承認の位置づけは「医薬品を製造するための承認（製造承認）」から「医薬品を市場に提供するための承認（製造販売承認）」に改められた。欧米ではこの製造販売承認に相当する制度がすでに導入されていることから、日本の承認制度もこれで国際的に整合のとれたものとなった。一方、従来の製造承認では品質、有効性、安全性が承認の要件であったが、平成17年から施行される製造販売承認では品質、有効性、安全性に加えて製造管理、品質管理が承認の要件になる。

医薬品が承認され、製造販売が開始されると、その後の需給関係、科学技術の進展、規制のあり方の変化などにより、承認時の承認内容を実態に則したものに變更していかなければならない。この變更に伴う行為の一つが所謂、一部變更承認申請である。法改正による上述のような承認事項の拡大に伴い、承認後の承認内容を變更する機会が一段と増加するが、すべての變更事項に対して變更承認を求めることは合理的ではない。變更事項の品

質・有効性・安全性に及ぼす影響の大きさ、すなわち變更の重大性は一律ではないことから、改正薬事法では品質や製造工程の本質に影響を与えないような軽微な變更については一部變更申請を不要とし、届出でよいこととされている。しかしながら、「届出」でよいとされる軽微な變更の範囲は未だ明確にされていないことから、本研究では主に化学薬品に関して科学的観点に基づいて「届出」の対照となりうる軽微な變更の具体的事例を提示し、改正薬事法の円滑な運用に資することとした。

B. 研究方法

改正薬事法の承認・許可制度の見直し部分の施行時期は平成17年度の予定であることから、承認事項の具体的範囲は当局から未だ示されていない。そこで、法改正の趣旨を踏まえ、承認事項のうちの「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」のそれぞれにおける具体的變更事項を列挙し、これらの事項を品質への影響の大きさによって一部變更承認申請を要する事項と届出でよい事項に分類した。一變

事項又は届出事項を検討するにあたっては承認書に記載される内容の範囲に大きく影響されることから、特に「製造方法」に関しては「CTD第2部：原薬/製剤のモックアップ」の記載例を用いて、承認書への記載の範囲を検討した上で具体的な製造工程に基づいた軽微な変更内容を考察し、届出事項を分類した。なお、これらの検討においては欧米との整合性も考慮するために、米国の“Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA”や“Scale-up and Post Approval Changes – Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”，ECの“Guideline on Dossier Requirements for Type IA and Type IB Notifications (July, 2003)”を参考とした。

C. 研究結果

1. 変更事項の取扱い

表1 日米欧における変更内容による手続きの比較

日本			米国			EU		
変更内容	変更手続	審査様式	変更内容	変更手続	審査様式	変更内容	変更手続	審査様式
重大な変更	一部変更申請	事前審査	Major change	一部変更申請	事前審査	Type II Major Variations	一部変更申請	事前審査
軽微な変更	届出	審査なし	Moderate change	届出	30日間の事前審査	Type IB Minor Variations	一部変更申請	事前審査
					事後審査			
			Minor change	年次報告	審査なし	Type IA Minor Variations	届出	形式的事前審査

2. 変更事項の重度区分分類

化学薬品の承認事項を「製造施設」，「製造方法」，「成分及び分量又は本質」，「規格及び試験方法」に大別して、それぞれでの想定される具体的変更事項を列挙し、一部変更申請（一変）の対象となる変更事項と届出の対象となる変更事項に区分した。

2-1. 製造施設に関する変更事項の区分

製造施設は主に経口固形製剤を想定して変更事項の区分を検討し、表2に取扱い区分を示した。製造施設に関しては事前に製造業の許可を取得していることが前提であることから、基本的には一変事項はないとの意見もあるが、製造者は承認に際しての基本的事項の

承認内容の変更手続き等については、政省令の制定作業の中で検討されているところであるが、医薬品の品質、純度、有効性等に及ぼす変更事項の影響の大きさによって取扱いを「一部変更承認申請」と「届出」の2つに区分されることになった。

このことにより、品質への影響が大きい変更事項は一部変更申請による承認後に変更が可能となるが、影響が大きい軽微な変更は届出によって速やかに実行できるようになり、承認後変更のあり方が著しく合理化された。

日米欧の変更事項の取扱いを極めて単純化して比較してみると（表1），日本で計画されている取扱い方は欧米よりも更に簡素化されているが、基本的な考え方は欧米のそれと整合しているものと考えられる。

一つと考えられることから、製造者の変更又は追加は一変の対象とするのが適当と考えられる。同一製造施設での名称や住所の変更、製造工程の分担範囲の変更などは品質等への直接の影響はほとんどないと考えられるので届出の範囲で特に問題はないと考えられた。

原薬、出発物質、中間体、最終中間体、試験薬などの製造業者、包装・表示業者、試験実施施設などは、これらが承認事項の範囲に含まれる場合は、これらの変更は届出の範囲に含めることで特に問題はないと考えられた（表3）。

表2 製造施設に関する承認内容の変更事項の取扱区分

区分	変更事項	備考
一変	製造者の変更又は追加	海外製造所の場合の取扱いの明確化が必要
届出	製造業者の削除	
	製造施設の名称, 住所の変更	
	製造所の製造工程区分の変更	例:A製造所での秤量から打錠の工程を秤量から充填までに変更

表3 製造施設に関する変更事項の取扱区分

区分	変更事項	備考
届出	原薬, 出発物質/試薬/中間体の製造業者の変更	
	最終中間体を製造/加工する施設の変更	申請書への記載内容による
	最終中間体以外の中間体を製造する施設の変更	申請書への記載内容による
	包装・表示業者の変更	
	試験実施施設の変更又は追加	試験実施の外部委託が可能になることから, 試験施設の公的認証システムの確立が必要
	試験実施施設の名称, 住所の変更	

2-2. 製造方法に関する変更事項の区分

法改正により製造方法は承認の要件となった。そのため、承認書への製造方法の記載範囲についてまず検討する必要が生じた。承認書に製造方法を記載する主たる目的は次のようなものと考えられる。すなわち、現在GMP査察官は承認申請資料を閲覧することができず、承認申請書に予めアクセスすることも困難である。そのため、査察官がGMP査察時に製造標準書そのものの妥当性を判断することは極めて困難な状況にある。承認書に製造方法の必要事項が記載され、変更時に規制当局に一変申請或いは届出をすることとすれば、製造標準書の妥当性や変更管理の要点を査察官は把握することができ極めて有用となる。また、改正薬事法においては国内のみならず国外製造委託も可能になることから、承認書に必要事項を記載する制度を整えておかなければ、規制当局は製造方法を管理していないと判断される危険性を生じる。

2-2-1. 承認書への製造方法の記載範囲

承認書への製造方法の記載範囲について、「CTD第2部：原薬/製剤のモックアップ」（以下モックアップと略す）の原薬に関しての記載例を用いて検討した。

医薬品の品質確保は承認内容とGMPの両者を有機的に関連付けて総合的に行うことが肝要と考えられる。製造方法が承認の要件とされたことから、製造スケールや製造工程管

理値などで基本的な数値は承認書で規定しておくことが一定の品質を確保する上で必要と考えられ、そうすることでGMP上の製造管理の根拠が明確となり、承認書とGMPの適切な運用との有機的な結びつけを容易にする。

(1) 原薬の製造方法の記載範囲

原薬の製造方法に関する承認申請書への記載事項には次のようなものがあると考えられる。

- ・全体の製造工程
- ・最終中間体以降の製造工程
- ・製造の重要工程
- ・製造スケールに関わるパラメーター
- ・製造工程の運転パラメーター
- ・最終中間体, 重要中間体の規格及び試験方法

表4に図1の製造方法に基づいた記載例を示した。この例に加えて、出発物質, 重要中間体, 最終中間体, 最終中間体以降で用いられる原材料の規格及び試験方法を承認申請書に記載する必要があると考えられる。ただし、これらの試験方法は原理が理解できる程度の記載とし、必ずしも詳細な記載を要するものではない。海外生産品にあつては、他極の局方であっても差し支えない。出発物質や原材料自体の変更を含む製造工程の変更は一変の対象となり、製造工程での運転パラメーターの変更は軽微変更の範疇に含まれると考えられる。

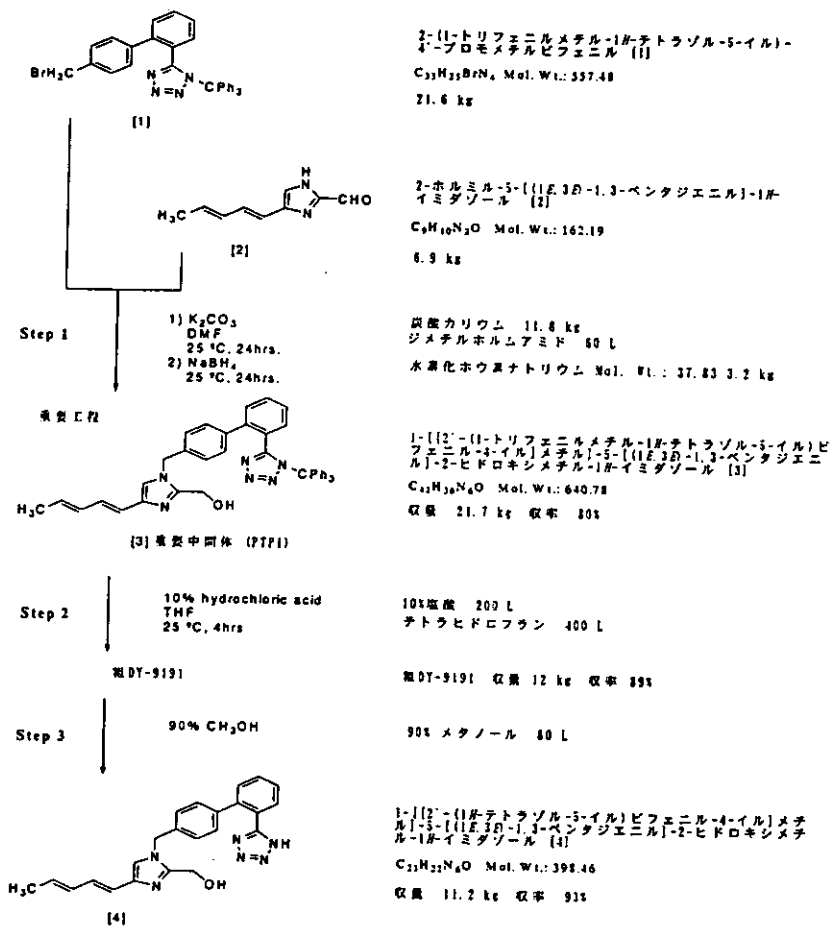


図1 原薬 (DY-9191) の製造方法

表4 原薬の製造方法の承認書記載例

Step 1:

2-(1'-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)-4'-プロモメチルビフェニル[1] (21.6kg), 2-ホルミル-5-[(1*E,3E*)-1,3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール[2] (6.9kg), 炭酸カリウム (11.8kg) 及びジメチルホルムアミド (60L) を25℃で24時間かき混ぜる。水酸化ホウ素ナトリウム (3.2kg) を加え、更に25℃で24時間かき混ぜる。反応液をろ過し、不溶物を除去する。ろ液を減圧濃縮する。残留物に水 (50L) を加え、酢酸エチル (50L) で抽出する。有機層を水 (30L) 及び10%食塩水 (30L) で洗浄する。有機層を約半量まで減圧濃縮する。残留物を約5℃で3時間かき混ぜる。析出した結晶を遠心分離し、酢酸エチル (10L) で洗浄する。結晶を約40℃で10時間減圧乾燥し、1-[[2'-(1'-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]-5-[(1*E,3E*)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール[3]を得る。(収量21.7kg, 収率80%)

Step 2:

[3] (21.7kg), 10%塩酸 (200L) 及びテトラヒドロフラン (400L) を25℃で4時間かき混ぜる。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液 (200L) を加える。混合液を減圧濃縮する。残留物に水 (100L) を加える。ろ過して不溶物を除去する。ろ液を35%塩酸でpH3±0.5に調整する。析出した結晶を遠心分離し、水 (20L) で洗浄する。結晶を約40℃で減圧乾燥し、1-[[2'-(1*H*-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]-5-[(1*E,3E*)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール[4]の粗結晶を得る。(収量12kg, 収率89%)

Step 3:

[4]の粗結晶 (12kg) を90%メタノール (80L) に加え、約60℃に加熱、攪拌して結晶を溶かす。活性炭 (0.36kg) を加え、約60℃で30分間攪拌する。固形物を加圧ろ過して除き、加熱した90%メタノール (5L) で洗う。ろ液及び洗液を合わせ、約30℃まで徐々に冷却して晶出させる。晶出した後、更に冷却し、5±5℃で1時間以上攪拌する。析出した結晶を遠心分離し、10℃以下に冷却した90%メタノール (10L) で洗浄する。結晶を約40℃で減圧乾燥した後、粉碎 (粒子径メジアン10µm以下) し、1-[[2'-(1*H*-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]-5-[(1*E,3E*)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール[4]を得る。(収量11.2kg, 収率93%)

(2) 製剤の製造方法の記載範囲

製剤の承認書への記載事項に対しては基本的には次のような考え方をとるべきである。

1. 含量均一性、溶出性、菌管理などの品質基準項目に直接影響を与える工程を重要工程と規定する。
2. 重要工程の操作原理を記載する。
3. 重要工程の「品質終点基準」及び品質終点基準を満たすための管理パラメーターを記載する。

これらの記載事項のうち、重要工程の原理及び品質最終基準の変更は一変対象とすべきであるが、品質最終基準を管理するためのパラメーターは届出の対象でよいと考えられる。また、製造装置・機器は製造操作の原理を規定する意味からも装置・機器名を記載すべきであるが、特定の機種の使用が最終製品の品質の恒常性を確保するために必要な場合は具体的な機種名も記載することを原則とする。製造装置・機器の変更は製造操作の原理が同じであれば、届出で差し支えないと考えられ

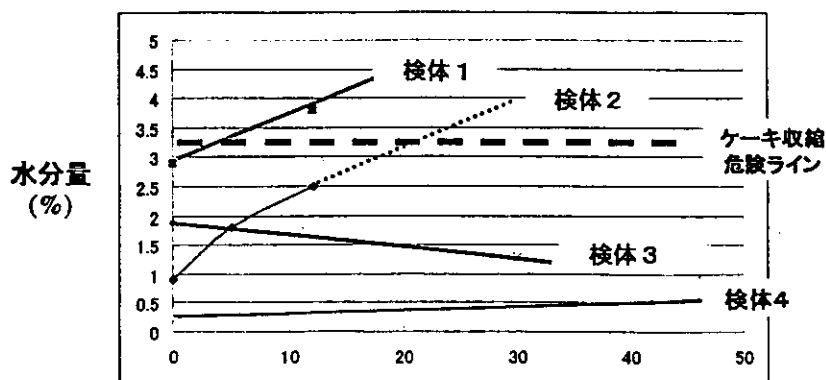
る。運転パラメーターの変更はバリデートされた範囲であれば届出対象の変更事項として問題ないが、バリデートされた範囲が明らかでない場合は「注」として記載することが望ましい。

また、凍結乾燥製剤においては、乾燥度合い（すなわち、残存水分量）がその品質に及ぼす影響が大きいと考えられる。種々の残存水分量と一定の乾燥処理した施栓系ゴム栓をもつモデル製剤を作製して、水分含量の安定性に及ぼす影響を検討し、その結果を表5及び図2に示した。このモデル製剤では、実験結果からケーキの収縮は3.0~3.9%の水分の存在によって生じることが明らかになり、ケーキの収縮危険ラインは約3%であることが推定された。このように開発時の基礎的検討結果に基づいた推定値を製造工程中での品質管理基準値として設定し、承認申請書に記載することによって、凍結乾燥操作の運転パラメーターのみでは容易でない製品の安定性確保を補完することができると考えられる。

表5 凍結乾燥製剤の外観と水分量の関係


		Initial	30℃ 17日間	30℃ 40日間	40℃ 5日間	40℃ 12日間	40℃ 30日間	40℃ 40日間	50℃ 4日間	50℃ 30日間
検体1	外観	ケーキ形状良好	—	—	著しい収縮	著しい収縮	—	—	著しい収縮	—
	水分	2.9%	—	—	—	3.8%	—	—	3.6%	—
検体2	外観	ケーキ形状良好	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	—	著しい収縮	著しい収縮	—
	水分	0.9%	1.8%	2.9%	1.8%	2.5%	—	3.2%	—	—
検体3	外観	ケーキ形状良好	—	—	変化なし	変化なし	変化なし	—	変化なし	変化なし
	水分	1.9%	—	—	—	—	1.3%	—	—	0.7%
検体4	外観	ケーキ形状良好	—	—	—	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	—
	水分	0.3%	—	—	—	—	—	0.6%	—	—

図2 40℃保存における水分挙動とケーキ収縮危険ラインの予測



モックアップの記載例を上記の考え方に沿って書き改めた例を表6に示した。

表6 製剤の製造方法の承認書記載例

<p>(モック記載例)</p> <p>(1) 第一工程 (混合/造粒/乾燥工程) カキケコン, カルメロースカルシウム及び乳糖を流動層造粒機 (100 L) に入れて10分間混合する。その後, ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を100 g/分の割合でスプレーし, 60分間造粒する。乾燥は排気温度50℃で行う。</p> <p>(2) 第二工程 (整粒工程) 造粒乾品をコーミルに入れ, スクリーン径φ1 mmで整粒した。</p>

<p>(承認申請書記載例)</p> <p>(1) 第一工程 (混合/造粒/乾燥工程) [重要工程] カキケコン, カルメロースカルシウム及び乳糖を ABC 社製△△型流動層造粒機 (100 L) に入れて 10 分間混合する^{注1)}。その後, x%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液^{注2)}を 100 g/分の割合でスプレーし, 約 60 分間造粒する^{注3)}。開始から 10 分までは風量 cc で運転し, その後の風量は dd とする。造粒終点はプロセス管理法^{注4)}により決定する。乾燥は風量 ff で乾燥終点は排気温度 50℃とする。乾燥時間は約 50 分である。自然冷却した後, 水分値を測定するとき 3~5%である。</p> <p>注1: 混合時間管理幅は10分以上12分未満とする。 注2: 製造水は□□を用い, 約1500gを調製し, 80℃で○○分間加熱したものを約40℃まで放冷した後使用する。複数の製造を繰り返すときは必要量を調製するが, 調製後48時間以内に使用する。 注3: 管理値は55~65分とする。 注4: 工程試料をとり, 試験を行うとき, ○号ふるいに残留するものは全量の2~4%とする。</p> <p>(2) 第二工程 (整粒工程) 第一工程で製造した造粒乾品をコーミルに入れ, スクリーン径φ1 mmで整粒する。整粒物の粒度は, ○号ふるいに残留するものが全量の0.6%以下とする。この工程は第一工程が終了した後, 3時間以内に行う^{注1)}。</p> <p>注1: 標準の時間は1時間である。</p>

2-2-2. 製造方法の変更事項の取扱区分

主に経口固形製剤及び無菌製剤を想定して, 製造方法の変更事項の区分を表7に示した。

製造方法の一変に該当する変更事項は基本的には「品質, 有効性, 安全性に大きな影響を及ぼす可能性のある製造方法の変更事項」であり, もう少し具体的に述べれば「不純物プロファイル, 物理的特性, 化学的特性, 生物学的特性に影響を与える製造方法の変更, 無菌保証に影響を与えるうる製造方法の変更」である。表7にはこれらに該当する変更事項を具体的に示した。無菌保証に影響を与

えうる製造工程の変更には種々の場合があると思われるが, ここでは原理に関する変更として「a) 滅菌処理方法の変更, d) 滅菌方法が異なる滅菌機器への変更」, 工程に関する変更として「b) 滅菌処理段階/工程の追加又は削除, d) 滅菌方法が異なる滅菌機器への変更」, 滅菌条件の変更として「c) クラス100の無菌充填をバリアシステムへ変更する場合」を例示した。

届出の対象となる変更事項は「品質, 有効性, 安全性に影響を与える可能性が高くないと予想される製造方法・工程の変更」であり,

具体的には表7の届出の区分に記載したような事例がある。しかし、これらを一変申請に「届出」の対象事項にすることは好ましくなく、実績や開発段階のデータ等から影響を与える可能性が高くないと予想した根拠を届出に際しては記載しておく必要があると考えられる。

溶媒の変更は、結晶形を含めた規格の変更

があるかないかによって一変の対象か届出の対象かが分かれる。製造スケールの変更についても、スケールアップの程度によって取扱いを決めることは品質を確保する上で必ずしも適切とは考えられないことから、バリデートされた範囲を基準として変更の取扱いを区分することとした。

表7 製造方法に関する承認内容の変更事項の取扱区分
(経口固形製剤、滅菌注射剤を想定)

区分	変更事項	備考
一変申請	原薬の最終中間体以降の製造工程の変更	
	原薬の合成方法・合成原理の変更	
	原薬の最終中間体以降の製造工程に用いる試薬、溶媒、触媒の本質の変更	不純物プロフィール、物理的・化学的・生物学的特性に影響する場合
	原薬の製造工程や製造技術の根本的な変更	例：原薬製造でのろ過法から遠心分離法への変更、など
	製剤の製造工程や製造技術の根本的な変更	例：製剤の乾燥工程の変更、など
	無菌製剤の無菌状態に影響を与える工程の変更	a) 滅菌処理方法(原理)の変更 b) 滅菌処理段階/工程の追加又は削除 c) クラス100の無菌充填をバリアシステムへ変更する場合(滅菌条件の変更) d) 滅菌方法が異なる滅菌機器への変更 e) 無菌凍結乾燥機器の追加、削除
	同一品目の範囲に入る剤型の変更	例：素錠⇔糖衣錠、糖衣錠⇔フィルムコーティング錠、素錠⇔フィルムコーティング錠など
	用量に影響を与える製造工程の変更	徐放性製剤の製造工程変更が用量に影響を与える場合
	承認規格に不適のロットの再加工方法の変更	
	バリデートされた範囲を超えた製造スケールの変更	
届出	原薬の製造工程中の試薬、溶媒、触媒の変更	変更前後の規格が変わらない場合
	承認書に規定された原薬の精製工程の変更	例：精製溶媒、洗浄溶媒、再結晶溶媒の変更で、変更前後で結晶形も含め規格が変わらない場合
	原薬の中間体の変更	最終中間体を除く
	製造工程の重要管理項目の変更	
	製造工程の管理項目の限度値の変更	工程管理値を厳しくする場合、新しい試験や限度値を追加する場合
	バリデートされた範囲での製造スケールの変更	
	無菌製剤、無菌原薬の乾燥工程の変更	
	無菌製剤、無菌原薬のろ過のパラメーターの変更	
	錠剤のコーティング重量、カプセル重量の変更	溶出試験で生物学的同等性が証明できる場合。
	錠剤、カプセル剤、坐剤の寸法の変更	組成に変更がない場合で、溶出試験で生物学的同等性が証明できる場合。
	非無菌多回使用製剤の充填量の変更	例：30mLのバイアル製品に100mLのバイアル製品を追加
	容器、栓の形状寸法の変更	
	一次包装資材の材質の変更	
最終製品の包装単位の変更		

2-3. 成分及び分量又は本質に関する変更事項の区分

成分及び分量又は本質に関する変更事項の

区分を表8に示した。有効成分の変更は新品目としての新規承認の対象となり、承認事項の変更の対象とはならない。そのため、成分