

20040/201A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の製造方法等の変更に伴う
品質比較に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 奥田 晴宏

平成17年(2005)年4月

目 次

I. 総括研究報告書

医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究 1

奥田晴宏

(資料)

- ① 中間報告書
- ② 承認申請書記載例解説

II. 分担研究報告書

1. CTD 様式申請における製造方法の変更および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 72

奥田晴宏

2. 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究 85

— 生物薬品の承認申請書における軽微届出変更の導入 —

川西 徹

(資料)

- ① 平成 17 年 2 月 10 日薬食審第 0210001 号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」別添 3 生物学的製剤等（生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）及び特定生物由来医薬品）の製造方法の承認申請書記載要領

3. 製造・品質管理における事前承認内容の検討 96

— 製造・品質管理における事前承認内容の検討 容器・施栓系記載の品質保証への役割 —

檜山行雄

(資料)

- ① Guidance for Industry, Container Closure System for Packaging, Human Drugs and Biologics, US Food and Drug Administration, May 1999
- ② 檜山行雄 “出発原料、原材料、容器・施栓系記載の品質保証への役割” 第二回医薬品質フォーラムシンポジウム 講演スライド
- ③ 西畑利明、清原孝雄 “出発原料、原材料、容器・施栓系記載の品質保証への役割” 第二回医薬品質フォーラムシンポジウム 分科会資料スライド

- ④ 西畑利明、清原孝雄 “出発原料、原材料、容器・施栓系記載の品質保証への役割” 第二回医薬品質フォーラムシンポジウム 分科会問題点まとめ

4. 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析 ————— 177
— 一変承認申請時の承認書記載事項に関する現状 —
鹿野真弓

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 187

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究

主任研究者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長

研究要旨

平成14年薬事法改正により、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。一方、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することは出来なかったが、軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。本研究に着手した時点では、これらの改正に関連する指針等側が未整備であったことから、製造方法に関する承認申請書記載事項に関する指針及び軽微変更への妥当性についての基準を明確にすることが要請されていた。本研究は、国際的にも整合性のある科学的な承認システムの基盤を構築することを目的として、全研究班員によるブレインストーミングを通じて、具体的な上記指針及び基準案を作成した。本基準案は中間報告書として厚生労働省に提出し、平成17年2月10日薬食審第0210001号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の基礎資料となった。

一方、分担研究者は上記指針作成の論理基盤構築及び円滑な運用のために課題研究を実施し、下記の成果を挙げた。

1) CTD様式申請における製造方法の変更および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：

本分担研究では上記通知に記載された原薬に関する変更管理の事項を米国及びEUの取り扱いと比較検討した。我が国の変更管理の扱いは、承認事項一部変更承認（一変）申請の対象とすべき事項が欧米と比べて限定されているものの、承認変更の基本的な考え方は大きく相違していないことが明らかになった。

2) 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

改正薬事法で新たに制定された届出制度を生物薬品の承認申請書へ導入し、より合理的な薬事規制を図るための研究を行った。プロセス・パラメータについて化学薬品と同様に目標値／設定値として記載することが出来る場合もあること、仕込量に関しても目標値／設定値に準じて取り扱うことができること等新しい概念を生物薬品に適用することを可能とした。

3) 製造・品質管理における事前承認内容の検討

容器・施栓系は医薬品において製剤型部分との組み合わせで保護など重要な役割を担うと同時に製剤との適合性、添加剤の溶出などで重大な品質問題にもなりうる。このため、承認事項としての管理、特に注射剤の容器に関しては事前承認項目としての管理を開始するとともに、容器・施栓系の重要性の認識を広めていく必要があると考察した。

4) 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

平成17年度から導入される軽微変更制度を円滑に運用するための方策を考察・提案することを目的とし、平成16年4月に設立された医薬品医療機器総合機構における関連各部署間の連携、及び生物系審査部における品質に関連した一変申請の処理状況、並びに、米国FDAの業務品質管理システムを調査した。徐々に各部署間及び審査査察の連携が図られつつあるが、軽微変更制度の導入に当たって、業務品質管理システムを構築することは有用であると考えられた。

分担研究者

川西 徹(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長)

檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部第

三室長)

鹿野真弓(医薬品医療機器総合機構生物系審査部審査役)

A. 研究目的

平成14年薬事法改正により、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。法改正による承認事項の拡大に伴い、承認後の承認内容を変更する機会が増加するが、すべての変更事項に対して承認事項一部変更（一変）承認を求めることは合理的ではない。変更事項の品質・有効性・安全性に及ぼす影響の大きさは一律ではないことから、改正薬事法ではこれらに影響を与えないと考えられる軽微な変更については一変申請を不要とし、届出でよいこととされ、変更管理の効率化が図られるようになった。

関連する指針等例が国には存在しなかったことから、製造方法に関する承認書申請書記載事項に関する指針及び軽微変更への妥当性についての基準を明確にすることが要請されている。本研究班は、国際的にも整合性のある科学的な承認システムの基盤を構築するため、具体的な上記指針及び基準案を検討し、厚生労働省に提出する中間報告書を作成することを目的として研究を遂行した。

併せて、指針及び基準案の作成及び今後の運用に資するため、分担研究として下記の分担課題研究を実施した。

- 1) CTD様式申請における製造方法の変更および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
- 2) 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究
- 3) 製造・品質管理における事前承認内容の検討
- 4) 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

B 研究方法

B-I 中間報告書の作成

- ・ 医薬品産業界の薬事、品質管理及び医薬品開発に関わる研究者に研究協力者としての参画を得て、また適宜規制当局の担当者の意見を聴取し、4回のブレインストーミングを行った。
- ・ ブレインストーミングに際しては、製造方法、工程管理等を承認申請書に記載することに伴う申請者及び規制当局の問題点の洗い出しを行った。更に、我が国の承認書制度が維持されることを前提とし、また規制当局及び産業界の当面の人的資源を考慮した実行可能性のある規制システムの構築を目指した。

- ・ その上で、化学薬品については前年度研究から作成を開始していた承認書記載例のモックアップをたたき台とし、承認申請書記載事項及び軽微変更届出対象事項と一変申請対象事項との切り分けの考え方を整理した。

B-II 分担課題研究

B-II-1 CTD様式申請における製造方法の変更および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：

欧米の化学薬品に関する変更管理のに関するガイドライン(下記)及び第2回医薬品品質フォーラム(東京、平成16年9月)の第1分科会－原薬の承認事項－における議論から得られた知見を基に考察した。

- ・ Guidance for Industry: BACPAC1: Intermediate in Drug Substance Synthesis, Bulk Actives Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation
- ・ Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA
- ・ Commission Regulation (EC) No1085/2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products granted by a competent authority of a Member State

B-II-2 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

生物薬品(主としてバイオテクノロジー応用医薬品)の製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価に関連する公表論文、米国FDAの関連文書、EU CPMPの関連文書、米国製薬工業協会(PhRMA)の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国及び欧州の関連情報、また遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見、さらにICH文書の関連部分等を参考に、我が国における承認申請書に記載すべき項目をあげた。その上で、届出変更制度の導入について考察した。

B-II-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

厚生労働科学研究班“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”の“技

術移転ガイドライン”の研究開発から工場への重要技術移転情報に基づき、容器・施栓系の品質保証のあり方を抽出した。研究事例を調査し、容器・施栓系に関する米国FDAのガイダンスからも要点を抽出した。海外における容器・施栓系適格性評価手法を資料に公開討論を行い課題抽出を行なった。それらをもとに容器・施栓系の管理面での重要点を考察し、その上で企業自主管理の推奨及び行政手続きの効率性を考慮し、承認書に記載すべき容器・施栓系情報を提案した。

B-II-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

軽微変更制度の導入に関連する医薬品医療機器総合機構の組織体制と関係部署の連携について、平成16年度の状況を調査するとともに筆者の所属する生物系審査部における品質に関連した承認事項一部変更承認申請の平成16年度処理状況を調査した。また、FDAが2004年10月1日に発表した、FDAの業務あるいはサービスの品質管理、効率改善を目的としたFDA STAFF MANUAL GUIDEを参考に、FDAで新たな制度を導入した際の対応を調査した。

(倫理面の配慮)

本研究は医薬品の品質ガイドライン、一変申請の実態調査等に関する研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果及び考察

C-I 中間報告書の作成

想定した品質に関する新たな薬事制度

軽微変更の範囲などを考察する上で、次のような規制制度を想定した。

- ・ 医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請の審査時に、申請者は製造方法欄の各事項について、今後の変更時の一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項を予め設定し、規制当局に申請する。規制当局はその申請の妥当性を審査の段階で判断し、各事項を一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項として承認する。
- ・ 軽微変更届出が提出された場合には、規制当局はGMP査察時に申請者が保管しているバリデーションデータ等を基に、変更が適切であったことを確認する。
- ・ 承認申請書は、一変承認申請対象事項、軽微変更届出対象事項及び操作条件の取扱い（目標値・設定値か否か）が明確に特定

される形式で記載することとする。

承認申請書記載事項に関して：

化学薬品に関しては原薬については出発物質から一次包装工程まで、製剤については、原材料から包装・表示工程までを記載するものとし、承認申請書のモックアップを作成した。生物薬品原薬については、細胞培養、精製、保存までの各工程を記載するとともに、細胞基材の調製及び管理方法についても記述することとされた。

一変承認申請対象事項及び軽微変更届出対象事項の切り分けの考え方

製造方法欄に記載された事項の変更は、いわゆるGMPにおける変更管理の観点からは全て重大な変更に属する事項といえる。従って、軽微変更届出対象事項であっても、変更に際しては適切な変更管理が求められる事項である。

化学薬品原薬に関しては、一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項は欧米の変更管理に関する規制状況も参考にしつつ以下のよう¹⁾に考えて切り分けた。

製造工程（ルート）の質的な変化（即ち異なる物質を出発物質とする場合や異なる中間体が生じるような場合など）は、製品の品質に重大な変更をもたらすおそれが多い。工程や最終製品・中間体などの品質評価に用いる試験法も新たに設定する必要が生じるケースがありうる。その様な変更の場合には、用いる評価方法の妥当性も含めて行政が事前に変更の妥当性を評価することが適当—即ち一変承認申請対象事項—であると考えられる。

一方、パラメータ等の量的な変化は、おそらく変化の範囲が限定的であるので、従来の評価方法が適用可能であり、変更前後での品質の同等性が確認できれば製造販売業者の判断で変更して差し支えないと考えた。

化学薬品製剤に関しても切り分けに関する考え方は原薬と同様である。即ち、承認規格項目に代表される品質基準項目に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の“品質終点基準”、品質終点基準を満たすための管理手法（運転パラメーター）まで含め承認書に記載することを前提とする。重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更には事前承認が必要と考え（一変承認申請対象事項）、一方品質終点基準を管理するための、運転条件などは軽微変更届出対象とすることが適当と考えた。

一方、生物薬品は、分子構造上不均一なものが生産される可能性があり、さらに物理的・化学

的手法では確定することが困難な高次構造の変化によって生物活性が影響を受けることがある点で化学薬品と性格を根本的に異にする。また、生物薬品は多種にわたっており、ケースバイケースで管理方法も異なることから、軽微変更届出対象事項を一律に規定することは出来ず、原則として変更の際には一変申請することが適当と考えた。

目標値・設定値の取扱い

製造時には予め規定されたパラメータと一致するように製造機器が管理され、設定されなければならないことはいうまでもない。しかし、実際の製造に際しては、値はある中で変動し、規定されたパラメータとは一致しないケースも想定される。その様なケースでは、定められた変動中の範囲内ならば変動したとしても品質に影響を与えないパラメータに対しては、そのパラメータを目標値・設定値と定義して、変動中に関しては承認書上で規定せずに、製品標準書や標準操作手順書で規定することが適当と考えた。規定の中の範囲の変動は許容することとし、さらに実製造において変動幅から実測値がはずれた場合には、GMPの逸脱管理の規定に従い、逸脱した条件で製造された製品の妥当性を評価することとした。承認書記載事項は当該製品の適否の判定に直接用いられるため、変動幅の承認書への記載を避けることによって、GMPによる逸脱管理を可能とした。実製造において、当初設定したパラメータが様々な理由で大きく変動し、維持できなくなった場合には、GMP上の逸脱管理ではなくて、軽微変更届出あるいは一変承認申請によってパラメータを修正すべきである。

承認書の機能

化学薬品に関しては、薬事法の改正によって承認書には新たな機能が付与されたと考えられる。即ち、従来、規制当局はその医薬品の品質が保健衛生上適当か否かを審査し、最終製品の規格を主に品質に関する承認書記載事項としていた。従って、承認書は最終製品の適格性（出荷の適否の）判定の基準としての機能を主に担っていた。一方、改正薬事法下の承認書は、最終製品の規格及び試験方法に加えて製造方法及び製造工程管理の基準も記載される。このことは、適格性の判定に新たに製造管理の適格性が追加されたことになる。さらに承認書は、新たに製品標準書、標準操作手順書の基本文書としての機能と重要な変更管理の記録文書としての性格が追加されたと考えることが出来る。

C-II 分担課題研究

C-II-1 CTD様式申請における製造方法の変更および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：

現代の医薬品は世界規模で流通する国際的商品であるが、医薬品製造は日米欧では異なる規制制度により管理されている。医薬品品質保証に関する各国間の不必要な規制上の違いを解消することは、開発中の医薬品を速やかに患者に供給するためにも、また、優れた製造技術を導入し、製造方法を改善する上でも極めて重要である。本分担研究では上記通知に記載された原薬に関する変更管理の事項を米国及びEUの取り扱いと比較検討し、今後の通知の運用及び品質国際調和に資することを目的とした。CTD様式で提出された品質に係わる事項の内、我が国では承認書に記載された事項のみが法的要件となるが、欧米では提出された製造に係わる資料の全てが、程度の差こそあれ、承認事項となる。我が国の変更管理の取り扱いは、承認事項一部変更承認申請の対象とすべき事項が欧米と比べて限定されているものの、承認変更の基本的な考え方は大きく相違していないことが明らかになった。

C-II-2 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

生物薬品の場合、化学薬品と比較すると従来から承認申請書へ製造方法に関する詳細な記述が行われてきた。しかしながら、承認申請書の製造方法に関する記載内容についてのガイドが存在しないため、個別の製品毎に記載の深さに大きなばらつきがあった。そこで本研究ではまず承認申請書への記載事項のガイド案を作成した。生物薬品には物質の品質特性においても、また製造方法においても幅広い製品が含まれる。そこでICH-Q6B国際調和ガイドラインの適用対象とする組換え技術応用医薬品をモデルに、さらにCTDを参考にして、承認申請書に記載すべき事項案を作成した。ついで、従来一変対象となるため承認申請書への記載を避ける傾向にあった、プロセス・パラメータ及びスケールについて、届出変更扱いとすることができる目標値／設定値の概念の導入を図った。即ち、プロセス・パラメータにおいては操作条件等は目標値／設定値を記載してもよいとし（目標値／設定値を設定した場合には、原則として同時に製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値／設定値の許容範囲を設定する）、

仕込量に関しても目標値／設定値に準じて取り扱うことができるものとした。さらに、従来承認申請書に記載しなかった社内工程内管理試験についても、届出変更可能な項目として記載することができることとした。その他感染症対策としての動物由来原料の原産国等についても届出変更可能とした。

本研究の研究成果等を参考にして、厚生労働省より承認申請書記載要領が発出された。生物薬品については結果にも触れたように、幅広い製品が含まれるため、広く一般化可能な記載例の作成が困難と考えられ、公的な記載例は示さなかった。しかしながら、今後記載要領を運用してゆく上で、ある程度の具体的記載に関する解説が必要になるかと思われる。そのため、今後本研究の中で、特定の製品を例にとり、記載例を作成、公表することにより、個別の製品における承認申請書の作成の参考になるよう、最終年度研究を進める予定である。

C-II-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

技術移転ガイドラインでは容器・施栓系の情報は製造工程管理、品質管理と並び重要視をされており、特に注射剤の包装に関しては、より詳細な適格性情報を将来の変更管理のための移転要件としている。凍結乾燥注射剤のゴム栓の適格性評価研究例においては水分の透過性は同じ主材料のものであっても供給先によって大きく異なることが報告されている。米国FDAのガイダンスでは容器・施栓は製剤との組み合わせで評価すべきものであること、投与ルート及び剤型による懸念(concern)に応じ適格性評価の厳格性は決めるべきであると強調している。一方で標準的な適格性プロトコルを決めることは簡単ではないとしている。さらに安定性評価はモニターを手法を許容する立場をとっている。容器・施栓系の評価に関する医薬品品質フォーラムでの公開議論では①容器供給メーカーへ製薬企業からの要求事項の明確化②供給業者査察の重要性③マスターファイル制度の整備が課題として挙げられた。

本邦においては、過去、容器・施栓系は承認書への記載をもって品質保証を約束ことにはなっておらず、必ずしも適切な評価・管理が行われてはいないとの懸念がある。このため、承認事項としての管理が必要であり、特に注射剤の容器に関しては事前承認項目としての管理を開始する必要があると考察した。ただし、容器・施栓系の適格性の評価手法は標準化が必

ずしも容易でないこと、評価手法の事前の決定が困難なことを考え合わせ、安定性のモニター手法を採用するなどの柔軟なアプローチが必要と考えられる。各企業における適切な管理が最重要であるので、事例研究の共有などを通じ容器・施栓系の管理の重要性へ対する認識を高める努力が必要と考察した。

C-II-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

平成16年4月に設立された医薬品医療機器総合機構における関連各部署間の連携、及び生物系審査部における品質に関連した一変申請の処理状況、並びに、米国FDAの業務品質管理システムを調査した。医薬品医療機器総合機構設立当初は組織立ち上げ関連作業が多かったが、年度後半には、軽微変更制度に関する通知案の確認に伴い、各審査部の軽微変更対応担当者間で軽微変更制度に関する考え方の摺り合わせや、生物系審査部審査担当者のGMP査察への同行による連携が進められた。生物系審査部における品質関連の一変申請に関しては、より効率的な処理のためには抜本的な対策が必要と考えられた。一方、FDAにおいては、組織的な業務品質管理システムを導入している。軽微変更制度の導入に当たって、これを参考とした業務品質管理システムを構築することは有用であると考えられた。

D. 結論

D-I 中間報告書

化学薬品及び生物薬品について、承認書記載要領の指針案を作成した。更に化学薬品については承認申請書のモックアップを作成した。新たに目標値及び設定値の概念を導入し、柔軟な規制を可能とする道を拓いた。

D-II 分担課題研究

D-II-1 CTD様式申請における製造方法の変更および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：

原薬に関する変更管理における改正薬事法下の取り扱いは、米国及びEUの取り扱いと比較したところ、一変承認対象事項が欧米と比べて限定されているものの、基本的な考え方は大きく相違していないことが明らかになった。

D-II-2 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

生物薬品を対象に、改正薬事法によって導入

された軽微変更（届出）の制度を、製品の承認申請書に取り入れるための研究を行い、承認申請書に記載すべき項目の整理を行うとともに、届出変更の導入により、より合理的な承認申請記載項目案を作成した。

D-II-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

容器・施栓系は医薬品において製剤型部分との組み合わせで保護など重要な役割を担うと同時に製剤との適合性、添加剤の溶出などで重大な品質問題にもなりうる。このため、承認事項としての管理、特に注射剤の容器に関しては事前承認項目としての管理を開始するとともに、容器・施栓系の重要性の認識を広めていく必要がある。

D-II-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

総合機構の組織運営は軌道に乗りつつあるが、生物系審査部における品質関連の一変申請に関しては、より効率的な処理のためには抜本的な対策が必要と考えられた。軽微変更制度の導入に当たって、より効果的な管理システムを構築するため、FDAが採用している組織的な業務品質管理システム概念を導入することも有用であると考えられた。

E. 健康危機管理情報

なし

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考情報

本総括報告書に下記2文書を資料として添付する

1. 中間報告書

なお、中間報告書作成（平成16年6月）時点では、谷本 剛氏も本年度分担研究員として参画の予定であり、また実際に報告書作成に関与された。このため、中間報告書では分担研究者として共著者となっている。また、課題番号もその後変更になったが、ここでは作成当時のままとした。

作成に際しては多くの研究協力者に協力を頂いた。中間報告書作成の班会議に出席してい

ただいた医薬品業界研究協力者の氏名を以下に記す。

小幡孝行（山之内製薬（株））
楠山久美子（中外製薬（株））
清原孝雄（住友製薬（株））
高本幸子（武田薬品工業（株））
浜松利明（エーザイ（株））
百合本孝範（アベンティスファーマ（株））
齊藤洋之（キリンビール（株））
横手公幸（化血研）
松下潤一（藤沢薬品工業（株））
（順不同）

2. 承認申請書記載例解説

本文書は平成17年2月10日薬食審第0210001号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の別添「承認申請書記載例」の補足説明である。新しく開発された医薬品のCTD申請を想定して、その際の承認申請書記載事項の解説となることを意図して、作成した。本解説の作成に際しては研究班員メンバーとしては奥田及び檜山が主に関与し、また、日本製薬工業協会のICH CTD EWG及びIWGメンバーであった清原孝雄氏（住友製薬）、井越伸和氏（三共）、佐々木秀樹氏（日本新薬）が研究協力者として参画した。本解説は国立医薬品食品衛生研究所ホームページ（<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>）にて公開した。

厚生労働科学研究補助金
「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質規格に関する研究」
(H15-リスク-042)」

平成 16 年度 中間報告書

主任研究者

奥田晴宏（国立医薬品食品衛生研究所有機化学部）

分担研究者

谷本 剛（国立医薬品食品衛生研究所大阪支所基盤研究第二プロジェクトチーム）

川西 徹（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部）

檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部）

鹿野真弓（総合機構生物系審査部）

研究協力者

小幡孝行（山之内製薬（株））、楠山久美子（中外製薬（株））

清原孝雄（住友製薬（株））、高本幸子（武田薬品工業（株））

浜松利明（エーザイ（株）） 百合本孝範（アベンティスファーマ（株））

斉藤洋之（キリンビール（株）） 横手公幸（化血研）

松下潤一（藤沢薬品工業（株））

（順不同）

序

平成 14 年薬事法改正により、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。一方、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更（一変）承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することは出来なかったが、本改正によって、厚生労働省令で定める軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。しかし、新たに承認対象事項となる製造管理等の記載事項の範囲及び軽微変更の内容は明確にされていない。

平成 17 年度薬事法施行を控え、本研究は製造場所・製造方法等の記載および一変承認申請事項と軽微変更届出事項の特定を目的として、化学薬品原薬、化学薬品製剤および生物薬品に関して研究を実施した。昨年度実施した基本的な研究を踏まえ、本年度は研究協力者と 4 回の班会議を開催し、製造方法等の記載内容および軽微変更の範囲について討論した。

基本的な承認書記載事項および軽微変更の取扱いをとりまとめたので以下報告する。

本報告書の構成は下記の通りである。

- 1 化学薬品原薬に関する報告書－化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載事項－
 - A 一般的な注意
 - B 承認申請書記載例（原薬）
- 2 化学薬品製剤に関する報告書－化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載事項－
 - A 一般的な注意
 - B 承認申請書記載例（製剤）
 - B-1 錠剤
 - B-2 注射液
 - B-3 凍結乾燥注射剤
- 3 生物薬品に関する報告書－生物薬品の製造方法の承認申請書記載事項－
 - A 一般的な注意

本報告書は医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請を行う際の承認申請書記載事項を対象とした。また化学薬品については平成13年5月1日医薬審発第568号「新医薬品の規格および試験方法の設定について」で定義される原薬および製剤を対象とした。従って、例えば植物製剤および動植物由来の生薬製剤などは直接の対象としない。

なお、生物薬品の承認申請書記載例（生物薬品製剤の記載例も含めて）については、製法変更に伴う同等性/同質性評価法に密接に関係するので、現在作成中のICH-Q5E:「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価」ガイドラインの合意を待って検討する。それまでは承認申請書記載事項の基本原則にとどめる。

本報告書を作成するにあたっては以下の事項を考慮あるいは前提とした。

- ・ 薬事法の改正により製造承認から製造販売承認へ移行するとともに、製造の全面委受託が容易になり、海外における製造も今後増加すると考えられる。また、CTD申請が義務化され、さらに「製剤開発」がICHのトピックとして正式に議論され、本邦においても製造方法の規制に関しては欧米と同様の対応を迫られることが予想される。このような国内外の現状から鑑みて、承認審査に関しても一層の国際整合性を保った手続きを構築する必要がある。
- ・ 医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請の審査時に、申請者は製造方法欄の各事項について、今後の変更時の一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項を予め設定し、規制当局に申請する。規制当局はその申請の妥当性を審査の段階で判断し、各事項を一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項として承認する。
- ・ 軽微変更届出が提出された場合には、規制当局はGMP査察時に申請者が保管しているバリデーションデータ等を基に、変更が適切であったことを確認する。
- ・ 承認申請書は、一変承認申請対象事項、軽微変更届出対象事項および化学薬品においては操作条件の取扱い（目標値/設定値か否か）が明確に特定される形式で記載することとする。

付記：

既承認品目の取扱いについては下記の議論がされた。

- ・ 承認が古い医薬品については、製造実績はあるものの、重要工程の判断や製造パラメータ等の妥当性を示すデータが十分に整備されていないことから、一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項を区別することが困難である。
- ・ 医療用新医薬品の場合と異なり、一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項の特定化に関して規制当局に予め判断を求めるスキームがない。
- ・ 従って、当面は、特に従来承認書記載事項が少なかった化学薬品の既承認品目に関しては、現在GMPに基づいて実施している原薬および製剤の製造および管理方法を記載することとする。既存の承認書の製造方法欄に新たに追加した事項は原則として軽微変更届出対象事項とする。ただし、製剤に関しては、既存の承認書の製造方法欄の記載自体が原薬と比べても少ないため一変承認申請対象事項として製造工程の原理等が含まれる場合がある。
- ・ 生物薬品に関しては、承認書記載事項は従来より概ね本報告書の記載事項を満たしていると考えられる。しかし、記載が十分でないものについては整備すること（なお、その際の追加記載内容についても、原則一変申請対象事項となる）。
- ・ 化学薬品原薬に関して、出発物質を極めて単純な化合物に設定し不必要に長い工程が製造方法として承認されている品目の場合には、最近のガイドライン（「原薬GMPガイドラインについて」（平成13年11月2日医薬発第1200号））に従って適切な化合物を出発物質として設定し直し、出発物質の規格を設定することが適当であろう。

なお、日本薬局方収載医薬品に関しても議論を行い、原則として医療用新医薬品と同様に製造場所、製造方法の記載が必要であるとされた。ただし、従来の承認不要の取扱いとしてきた日本薬局方収載医薬品の現状および実績も鑑みて、既存の品目には十分な配慮が必要であるとの議論も出された。

1 化学薬品原薬に関する報告書

－化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載事項－

A. 一般的な注意

製造方法欄の記載に関して：

「製造方法欄」には下記に従い、製造場所及び製造方法を記載する。

1. 製造場所

1.1. 製造場所の記載内容

- ・ 各工場（委託した製造業者および試験検査機関を含む）、施設毎に名称、住所、製造工程の範囲を記載する。
- ・ 施設としては委託した原薬の製造および試験検査に係わる施設が含まれる。
- ・ 構内に多数の施設を有する場合には建造物番号またはその他施設を特定する情報を記載する。
- ・ 工場毎に許可あるいは認定コードを記載する。

1.2 製造場所に関する一変対象事項

- ・ 製造場所の変更は原則として承認事項一部変更申請の対象とする。ただし、以下に相当する場合は届出とする。
 - ① 同一の許可あるいは認定区分であって、その製造所の関連工程等が、別の品目であっても過去2年以内の査察等でGMP適合と評価されている国内に存在する製造場所への変更
 - ② 無菌原薬については過去2年以内に類似無菌原薬の製造場所としてGMP適合と評価されている国内に存在する製造場所への変更
 - ③ 試験検査に係わる施設の変更
- ・ 国内製造場所から国外製造場所の変更および国外での製造場所の変更は一変対象とする。ただし、国内と同等と見なせるGMP管理実施国については別途考慮する。
- ・ 同一製造場所内での施設の変更及び／あるいは製造工程の範囲の変更は原則として届出の対象とする。

2. 製造方法

2.1. 製造方法の記載内容

- ・ 出発物質から原薬の包装工程までの全工程を工程に従い記載する。
- ・ 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬 GMP ガイドラインについて」（平成13年11月2日医薬発第1200号）において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。
- ・ 製造方法の流れ図を記載する。記載内容には下記事項を含める。
 - ① 出発物質・中間体の名称及び化学構造式（あるいは分子式）
 - ② 反応及び精製に用いる試薬の名称及び化学構造式（あるいは分子式）、溶媒の名称

- ③ 原薬の名称及び化学構造式（原薬の立体化学を含む）
- ④ 重要工程あるいは最終中間体以降の工程については工程操作の概略*を記載する。
- ・ 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。
 - ① 原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、装置、操作条件（温度、圧力、pH、時間等）、収率（収量）、重要工程、プロセス・コントロール、等を適切に記載する。特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。なお、操作条件等は目標値／設定値を記載しても良い。目標値／設定値を設定した場合には、製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値／設定値の許容範囲を設定しなければならない。ただし、当該パラメータがパラメトリックリリースとして利用するために設定される場合や品質に重大な影響を与えるパラメータの場合には許容範囲を承認申請書に明示する。
 - ② 製造工程のうち①で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するための試験が実施されている場合にあっては、その試験法の名称、原理及び要点及び管理値／判定基準
 - ③ 出発物質の管理基準および試験法の名称、原理及び要点
 - ④ 重要工程で用いる原材料のうち、品質に重大な影響を与える原材料の管理基準及び試験方法の名称、原理及び要点
 - ⑤ 最終中間体以降の原材料の管理基準および試験方法の名称、原理及び要点
 - ⑥ 重要中間体及び最終中間体の管理基準及び管理方法（試験法の名称、原理及び要点を含む）。
 - ⑦ その他品質確保に必要な事項。

2.2 製造方法に関する一変／軽微届出の区別

- ・ 製造方法欄に記載された事項は全て一変申請あるいは届出事項の対象である。
- ・ 一変対象とされた製造工程以外の事項に関する変更に関しては、最終製品の品質に影響を与えないことがバリデートされた場合には届出の対象とする。
- ・ 承認事項軽微変更届出は、変更後30日以内に提出する。なお、変更届出の内容は変更事項のみとし、変更を行うに際して実施したバリデーションデータ等は申請者が所持することとする。
- ・ なお、ウシ海綿状脳症(BSE)に係る原産国の変更及び公定書の変更その他行政の定める手順に基づく変更並びに規格値／判定基準を狭めるなど製品の品質に悪影響を与えないと十分合理的に判断される変更の場合は届出で差し支えない。

2.3 製造方法に関する一変対象事項

- ・ 反応工程（出発物質、中間体）の変更
- ・ 最終中間体以降における工程操作の概略*と用いる原材料等の変更
- ・ 重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更
- ・ 原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更
- ・ 出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更。例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更
- ・ 最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法及び判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更。例えば無菌原薬の製造に関わる事項の変更
- ・ 機器の内特別な管理が必要な事項なものの変更
- ・ 最終精製工程に使用される溶媒で、特に原薬に影響を与える可能性が大きい場合にあっては管理基準の変更
- ・ その他特別な管理を要する事項の変更

*工程操作の概略：工程操作の本質を特定することが出来る名称、例えば再結晶操作、ろ過操作、抽出操作、カラムクロマトグラフィー等、を記載しても良い。

用語

重要工程：

原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程

重要工程の例として：

- ・ 多成分の混合
- ・ 相の変換や分離工程（濃縮、ろか）
- ・ 温度及び pH の制御が重要である工程
- ・ 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程および主要な化学変換を生じる中間工程
- ・ 重要な不純物が生じるあるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・ 光学活性医薬品製造で、光学純度が決定する工程
- ・ 最終精製工程

中間体：

化学合成原薬については、原薬合成工程において製造される物質で、原薬になるまでに、分子的な変化をうける物質。単離される場合、単離されない場合がある。

最終中間体：

あと1反応行うことにより原薬が生成される化合物。反応工程は共有結合が形成あるいは切断する反応とし、塩交換反応は含まれない。

B 承認書申請書記載例（原薬）

原薬について以下の示す3通りの様式を示すこととした。

- A) 承認事項一部変更承認申請対象事項（一変事項）と軽微変更届出対象事項（届出事項）を区別しないで記載した（様式A）。
- B) 一変事項と届出事項を切り分けて記載した例。このケースでは届出事項に下線を付与した（様式B）。
- C) 工程あるいはパラメータ等に番号を付し、承認書に記載した理由あるいは一変事項・届出事項とした理由を注釈として説明した（様式C）。

本承認書申請書記載例はあくまで例示であり、実際の承認申請においては、承認申請書記載内容および一変事項および届出事項の切り分けは、個々の医薬品の特性によってケースバイケースの判断によって記載すべきものである。

当初、承認申請書の記載方法として一変事項、届出事項を完全に切り分けて記載する方式を考えた。しかし、この方法では全体の操作の流れが把握しがたくなるために、製造工程の流れに従って記載し、届出事項には下線を付与して明示することとした。

実際の承認申請に当たっては様式Aに補足として様式Bを添付して提出することを一つの可能性として想定している。

様式A

Step 1

2-(1-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)-4-ブロモメチルビフェニル [1] (21.6kg), 2-ホルミル-5-[(1*E*, 3*E*)-1, 3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール [2] (6.9 kg), 炭酸カリウム(11.8kg), およびジメチルホルムアルデヒド(60L)を 25℃で 24 時間かき混ぜる。水素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)および 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 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 40℃で, 8~10 時間減圧乾燥し, 1-[2'-(1-トリチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)-4-ビフェニルメチル]-5-[(1*E*, 3*E*)-1, 3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾール [3] を得る。

Step 2

Step1 で得た[3] (約 22Kg), 10%塩酸(200L)およ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, 水で洗浄する。結晶を 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]メチル)-5-[(1*E*, 3*E*)-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。

Step 3

[4]の粗結晶を 90%メタノール(80L)に加え, 60℃ に加熱, 攪拌して結晶を溶かす。活性炭を加え, 60℃で 30 分攪拌する。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 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℃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 40℃で減圧乾燥後, 粉碎(粒子径メジアン 10μm以下)して 1-[2'-(1*H*-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル)-5-[(1*E*, 3*E*)-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。

Step 4 (包装工程)

[4] をポリエチレン袋 (〇〇社型番 XX) に入れファイバードラムに詰める。

Step1 中間体 [3] の管理項目及び管理値

項目	管理値
外観	帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)
確認試験	適合 (IR)
類縁物質	4%以下 (HPLC, 面積百分率)
ジメチルホルムアミド	1000ppm 以下 (GC)
含量	93%以上 (HPLC, 絶対件稜線法)

Step2 粗結晶 [4] の管理項目及び管理値

項目	管理値
外観	白色~帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)
総類縁物質	0.4%以下 (HPLC, 絶対検量線法)
類縁物質 I	0.3%以下 (HPLC, 絶対検量線法)
その他の類縁物質	0.1%以下 (HPLC, 絶対検量線法)

Step3 乾燥結晶 [4] の管理項目及び管理値

項目	管理値
外観	白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末（肉眼観察）
テトラヒドロフラン	100ppm 以下
メタノール	300ppm 以下

様式B

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*, 3*E*)-1, 3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール [2] (6.9 kg), 炭酸カリウム(11.8kg), およびジメチルホルムアルデヒド(60L)を 25°Cで 24 時間かき混ぜる。水素化ホウ素ナトリウム(3.2kg)を加え, 更に 25°C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)および 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 5°C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 40°C【目標値】で, 8~10 時間減圧乾燥し, 1-[2'-(1-トリチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)-4-ビフェニルメチル]-5-[(1*E*, 3*E*)-1, 3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾール [3]を得る。

Step 2

Step1 で得た [3] (約 22Kg), 10%塩酸(200L)およびテトラヒドロフラン(400L)を 25°C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, 水で洗浄する。結晶を 40°C【目標値】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]メチル)-5-[(1*E*, 3*E*)-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。

Step 3

[4]の粗結晶を 90%メタノール(80L)に加え, 60°C に加熱, 攪拌して結晶を溶かす。活性炭を加え, 60°Cで 30 分攪拌する。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 30°C【目標値】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°C【目標値】で 1 時間以上攪拌する。析出した結晶を遠心分離し, 10 °C 以下に冷却した 90%メタノール(10L)で洗浄する。結晶を 40°C【目標値】で減圧乾燥後, 粉碎(粒子径メジアン 10 μm 以下)して 1-[2'-(1*H*-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル)-5-[(1*E*, 3*E*)-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。

Step 4 (包装工程)

[4] をポリエチレン袋 (〇〇社型番 XX) に入れファイバードラムに詰める。

Step1 中間体 [3] の管理項目及び管理値

項目	管理値
外観	帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)
確認試験	適合 (IR)
類縁物質	4%以下 (HPLC, 面積百分率)
ジメチルホルムアミド	1000ppm 以下 (GC)
含量	93%以上 (HPLC, 絶対件稜線法)

Step2 粗結晶 [4] の管理項目及び管理値

項目	管理値
外観	白色~帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)
総類縁物質	0.4%以下 (HPLC, 絶対検量線法)
類縁物質 I	0.3%以下 (HPLC, 絶対検量線法)
その他の類縁物質	0.1%以下 (HPLC, 絶対検量線法)

Step3 乾燥結晶 [4] の管理項目及び管理値

項目	管理値
外観	白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末（肉眼観察）
テトラヒドロフラン	100ppm 以下
メタノール	300ppm 以下

なお、本記載例で下線を付してある届出事項のうち数値巾を記載していない運転操作条件等は目標値の取扱とする。

様式C

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)^{注1)}, 2-ホルミル-5-[(1*E*, 3*E*)-1, 3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール [2] (6.9 kg)^{注1)}, 炭酸カリウム(11.8kg)^{注1)}, およびジメチルホルムアルデヒド(60L)^{注1)}を25℃で24時間^{注2)}かき混ぜる。水素化ホウ素ナトリウム(3.2kg)^{注1)}を加え、更に25℃で24時間^{注2)}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^{注4)}する。残留物に水(50L)^{注1)}を加え、酢酸エチル(50L)^{注1)}で抽出する。有機層を水(30L)^{注1)}および10%^{注3)}食塩水(30L)^{注1)}で洗浄する。有機層を約半量まで減圧濃縮^{注4)}する。残留物を5℃で3時間^{注2)}かき混ぜる。析出した結晶を遠心分離^{注4)}し、酢酸エチル(10L)^{注1)}で洗浄する。結晶を40℃【目標値】で、8~10時間^{注5)}減圧乾燥^{注4)}し、1-[2'-(1-トリチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)-4-ビフェニルメチル]-5-[(1*E*, 3*E*)-1, 3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾール [3]を得る。(収率又は収量)^{注6)}

Step 2

Step1で得た[3] (約22Kg)^{注1)}, 10%塩酸(200L)^{注1)}およびテトラヒドロフラン(400L)^{注1)}を25℃で4時間^{注2)}かき混ぜる。反応液に10%^{注3)}水酸化ナトリウム水溶液(200L)^{注1)}を加える。混合液を減圧濃縮^{注4)}する。残留物に水(100L)^{注1)}を加える。ろ過して不溶物を除去する。ろ液を35%^{注3)}塩酸でpH3±0.5^{注7)}に調整する。析出した結晶を遠心分離^{注4)}し、水で洗浄する。結晶を40℃【目標値】で^{注5)}減圧乾燥^{注4)}し、1-[2'-(1*H*-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル)-5-[(1*E*, 3*E*)-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。

Step 3

[4]の粗結晶を90%^{注3)}メタノール(80L)^{注1)}に加え、60℃に^{注2)}加熱、攪拌して結晶を溶かす。活性炭を加え、60℃で30分^{注2)}攪拌する。固形物を加圧ろ過^{注4)}して除き、加熱した90%^{注3)}メタノール(5L)^{注1)}で洗う。ろ液及び洗液を合わせ30℃【目標値】^{注5)}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℃【目標値】で1時間以上^{注5)}攪拌する。析出した結晶を遠心分離^{注4)}し、10℃以下^{注5)}に冷却した90%^{注3)}メタノール(10L)^{注1)}で洗浄する。結晶を40℃【目標値】^{注5)}で減圧乾燥^{注4)}後、粉碎(粒子径メジアン10μm以下^{注8)})して1-[2'-(1*H*-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル)-5-[(1*E*, 3*E*)-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。

Step 4 (包装工程)

[4]をポリエチレン袋^{注9)} (〇〇社型番XX)^{注10)}に入れファイバードラム^{注11)}に詰める。

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) この温度及び時間は目標値(幅、範囲は製品標準書、SOPに記載し管理)

注3) 濃度は変更可能

注4) 減圧濃縮、遠心分離、減圧乾燥は操作原理

注5) この温度(範囲は製品標準書に記載)、時間はクリティカル事項

注6) 収量か収率は品質を確保するために必要な条件となる場合は記載する

注7) この場合のpHはクリティカルであり範囲記載

注8) 粒子径は管理事項

注9) 一次容器の素材を記載する

注10) 成分、組成等の規格を記載するか、代わりに型番を記載する

注11) 安定性を確保するための2次容器は記載する