

## 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

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

- ・ 原材料から製剤の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。
- ・ 製造工程の流れ図（原材料、仕込み量、調整液・溶媒、収量、中間製品、1次包装材料等）を示すとともに操作条件を明記する。
- ・ 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 原材料の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件（速度、温度、圧力、pH、時間等）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に実施される管理手法（プロセス管理値、判定基準、概略の試験方法など）
- ③ 添加剤などの原材料の規格及び試験法
- ④ 中間製品の規格及び概略の試験法。ただし、中間製品の規格が製品の出荷試験の一部として実施される場合は詳細な試験法
- ⑤ 一次包装材料の材料名
- ⑥ 一次包装材料の製造元及び型番または規格

## 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。
- ・ 承認事項一部変更届けは、変更後30日以内に提出する。なお、変更届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\*

- ・ 重要工程の操作原理およびその工程の品質終点基準としての工程管理基準の変更。
- ・ 1次包装材料の材料種。
- ・ 製品の出荷試験の一部として中間製品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
- ・ 原材料の品質及び管理方法の内、無菌製造に関わる事項、徐放性製剤における機能性添加剤など特別な管理が必要な事項の変更
- ・ 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と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、無菌製造に関わる事項など
- ・ 機器の内特別な管理が必要な事項なものの変更
- ・ その他特別な管理を要する事項の変更

\*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べきである。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る。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対象とする。

## 用語

### 重要工程：

製品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：

- ・ 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程。

- ・ 固形製剤の溶出特性を決める工程。
- ・ 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など。
- ・ 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など。
- ・ 分解物が生じる可能性のある工程。固形製剤における造粒工程、乾燥工程、注射剤における薬液調製工程、最終滅菌工程など。
- ・ 製品の安定性に影響を与える工程。乾燥工程などの製造工程、1次包装工程。

終点基準：

最終製品の規格および試験方法に代表される品質基準に重要な影響を与える中間製品の特質。

- ・ 例1 粒度別含量分布が大きく変化する顆粒（中間製品）における粒度分布。均一性そのものを測定すれば基準は満たすが、次工程で起こりうる偏析のため最終製品の均一性に重要な影響を与える。（粒度分布）
- ・ 例2 造粒物の水分含量が溶出性の経時変化に大きく影響を与える場合の水分。（水分）

## B 承認申請書記載例（製剤）

本記載例は錠剤、注射液、凍結乾燥注射剤の3製剤に関して作成した。

各剤形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。このケースでは重要工程を示すとともに、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。

## B-1. 錠剤

### 様式A

#### <第一工程>混合・造粒・乾燥工程

カキクケコン×kg, カルメロースカルシウム×kg 及び乳糖×kg を流動層造粒機 (250 L) に入れてよく混合する。その後、ヒドロキシプロピルセルロース溶液をスプレーし造粒する。造粒終点は【工程管理1】により決定する。続いて乾燥を行う。乾燥終点は排気温度 50℃とする (標準乾燥時間 90 分)。自然冷却したのち、乾燥品の水分活性を測定する【工程管理2】。測定値が管理値を超えた場合、乾燥操作を 60 分を限度として追加する。

#### <第二工程>整粒工程

第一工程で製造した造粒乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径 φ1 mm で整粒する。

#### <第三工程>混合顆粒工程

第二工程で製造した n バッチ分の整粒品 (×kg/バッチ) 及びステアリン酸マグネシウム (×kg/バッチ) を V 型混合機 (1000 L) に入れ 10~20 分混合する。

#### <第四工程>打錠工程

例 1) 第三工程で製造した顆粒×kg をロータリー打錠機を用い、硬度 X~X N/m, 錠重量 XX~XX mg, 厚み○~○mmとなるよう打錠する。【工程管理3】

例 2) 第三工程で製造した顆粒×kg をロータリー打錠機を用い、予圧×t/杵 (×~×t/杵), 本圧×t/杵 (×~×t/杵), 毎分××回転で打錠する。【工程管理3】

#### <第五工程>糖衣コーティング工程

第四工程で製造した素錠をコーティング機 (ハイコーター: HC-150) に入れ、下掛け液 11.5 L 及びシロップ液 11.5 L を混合した液を数回に分けてスプレーする。各スプレー後乾燥する前に下掛散布粉を散布する。下掛散布粉の合計量は 60 kg とする。下掛け終了後入風温度 48℃ (45~50℃) で乾燥を行う (標準乾燥時間 60 分)。

次に、練り込み液 275 L をスプレーし乾燥する。

室温付近となるまで自然冷却した後、シロップ液 225 L をスプレーする。スプレー終了後乾燥する。

マクロゴール 6000 を 150 g 添加し乾燥を行う。【工程管理4】

#### <第六工程>包装工程

例 1) PTP 包装機を用い、ポリプロピレンフィルム (〇〇社製品番号 XX) に錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとする。PTP シートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてアルミニウム袋充てん品とし、紙函に入れて封緘する。【工程管理5】

例 2) PTP 包装機を用い、ポリプロピレンフィルム (〇〇社製品番号 XX) に錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして 190~210℃ (管理幅 175~230℃) で加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとする。

PTP シートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてアルミニウ

ム袋充てん品とし、紙函に入れる。

【工程管理1】工程試料×gを量り、メッシュ eee のふるいを用いて粒度を測定するとき、ふるい上残分は全量の×～×w/w%である。

【工程管理2】工程試料×gをとり、水分活性測定装置を用いて水分活性を測定するとき、2～4%である。

【工程管理3】工程試料につき、含量均一性試験を行うとき、これに適合する。

本試験は規格及び試験方法の含量均一性及び定量法の代替として実施することができる。

【工程管理4】工程試料につき、重量及び厚みを計測するとき、重量は 220 mg (218～223 mg)、厚みは 4.6±0.3 mm である。

【工程管理5】工程試料を水中に沈め、×kPa 以下に減圧するとき、気泡の発生を認めない。

## 別紙

ヒドロキシプロピルセルローズ溶液：精製水××Lにヒドロキシプロピルセルローズ×kgを投入し、攪拌混合する。

下掛け液：白糖 1.3 kg、アラビアゴム末 0.6 kg を精製水に溶かして 3 L とする。

シロップ液：白糖 44.4 kg を精製水に溶かして 50 L とする。

下掛散布粉：沈降炭酸カルシウム 6.0 kg 及びタルク 6.0 kg を混合する。

練り込み液：白糖 43.6kg、沈降炭酸カルシウム 13.9 kg、タルク 8.6 kg 及びアラビアゴム末 2.0 kg に精製水を加えて混合し、60 L とする。

## 様式B

### 重要工程

<第一工程>混合・造粒・乾燥工程

<第四工程>打錠工程

<第五工程>糖衣コーティング工程

<第六工程>包装工程<第一工程>混合・造粒・乾燥工程

<第一工程>混合・造粒・乾燥工程

カキクケコン×kg, カルメロースカルシウム×kg 及び乳糖×kg を流動層造粒機 (250 L) に入れてよく混合する。その後、ヒドロキシプロピルセルロース溶液をスプレーし造粒する。造粒終点は【工程管理1】により決定する。続いて乾燥を行う。乾燥終点は排気温度 50℃とする (標準乾燥時間 90分)。自然冷却したのち、乾燥品の水分活性を測定する【工程管理2】。測定値が管理値を超えた場合、乾燥操作を 60分を限度として追加する。

<第二工程>整粒工程

第一工程で製造した造粒乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径φ1 mm で整粒する。

<第三工程>混合顆粒工程

第二工程で製造した n バッチ分の整粒品 (×kg/バッチ) 及びステアリン酸マグネシウム (×kg/バッチ) を V 型混合機 (1000 L) に入れ 10~20 分混合する。

<第四工程>打錠工程

例1) 第三工程で製造した顆粒×kg をロータリー打錠機を用い、硬度 X~X N/m, 錠重量 XX~XX mg, 厚み○~○mm となるよう打錠する。【工程管理3】

例2) 第三工程で製造した顆粒×kg をロータリー打錠機を用い、予圧×t/杵 (×~×t/杵), 本圧×t/杵 (×~×t/杵), 毎分××回転で打錠する。【工程管理3】

<第五工程>糖衣コーティング工程

第四工程で製造した素錠をコーティング機 (ハイコーター: HC-150) に入れ、下掛け液 11.5 L 及びシロップ液 11.5 L を混合した液を数回に分けてスプレーする。各スプレー後乾燥する前に下掛散布粉を散布する。下掛散布粉の合計量は 60 kg とする。下掛け終了後入風温度 48℃ (45~50℃) で乾燥を行う (標準乾燥時間 60分【目標値】)。

次に、練り込み液 275 L をスプレーし乾燥する。

室温付近となるまで自然冷却した後、シロップ液 225 L をスプレーする。スプレー終了後乾燥する。

マクロゴール 6000 を 150 g 添加し乾燥を行う。【工程管理4】

<第六工程>包装工程

例1) PTP 包装機を用い、ポリプロピレンフィルム (〇〇社製品番号 XX) に錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとする。PTP シートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてアルミニウム袋充てん品とし、紙函に入れる。【工程管理5】

例 2) PTP 包装機を用い、ポリプロピレンフィルム (〇〇社製品番号 XX) に錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして 190~210℃ (管理幅 175~230℃) で加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとする。

PTP シートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてアルミニウム袋充てん品とし、紙函に入れる。

- 【工程管理 1】 工程試料×g を量り、メッシュ eee のふるいを用いて粒度を測定するとき、ふるい上残分は全量の×~×w/w%である。
- 【工程管理 2】 工程試料×g をとり、水分活性測定装置を用いて水分活性を測定するとき、2~4%である。
- 【工程管理 3】 工程試料につき、含量均一性試験を行うとき、これに適合する。
- 【工程管理 4】 工程試料につき、重量及び厚みを計測するとき、重量は 220 mg (218~223 mg)、厚みは 4.6±0.3 mm である。
- 【工程管理 5】 工程試料を水中に沈め、×kPa 以下に減圧するとき、気泡の発生を認めない。

#### 別紙

ヒドロキシプロピルセルロース溶液：精製水××Lにヒドロキシプロピルセルロース×kg を投入し、攪拌混合する。

下掛け液：白糖 1.3 kg、アラビアゴム末 0.6 kg を精製水に溶かして 3 L とする。

シロップ液：白糖 44.4 kg を精製水に溶かして 50 L とする。

下掛散布粉：沈降炭酸カルシウム 6.0 kg 及びタルク 6.0 kg を混合する。

練り込み液：白糖 43.6kg、沈降炭酸カルシウム 13.9 kg、タルク 8.6 kg 及びアラビアゴム末 2.0 kg に精製水を加えて混合し、60 L とする。

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

### <第一工程>混合・造粒・乾燥工程

カキケコン×kg<sup>注1)</sup>、カルメロースカルシウム×kg<sup>注1)</sup>及び乳糖×kg<sup>注1)</sup>を流動層造粒機<sup>注2)</sup> (250 L)<sup>注1)</sup>に入れてよく混合する。その後、ヒドロキシプロピルセルロース溶液をスプレーし造粒する。造粒終点は【工程管理1】により決定する。続いて乾燥を行う。乾燥終点は排気温度50℃<sup>注1)</sup>とする(標準乾燥時間90分<sup>注1)</sup>)。自然冷却したのち、乾燥品の水分活性を測定する【工程管理2】。測定値が管理値を超えた場合、乾燥操作を60分<sup>注1)</sup>を限度として追加する。

### <第二工程>整粒工程

第一工程で製造した造粒乾燥品を整粒機に入れ、スクリーン径φ1 mm<sup>注3)</sup>で整粒する。

### <第三工程>混合顆粒工程

第二工程で製造したnバッチ分の<sup>注1)</sup>整粒品(×kg/バッチ)及びステアリン酸マグネシウム(×kg/バッチ)をV型混合機<sup>注2)</sup> (1000 L)<sup>注1)</sup>に入れ10~20分<sup>注4)</sup>混合する。

### <第四工程>打錠工程

例1) 第三工程で製造した顆粒×kg<sup>注1)</sup>をロータリー打錠機<sup>注2)</sup>を用い、硬度X~X N/m<sup>注5)</sup>、錠重量XX~XXmg<sup>注5)</sup>、厚み〇~〇mm<sup>注5)</sup>となるよう打錠する。【工程管理3】

例2) 第三工程で製造した顆粒×kg<sup>注1)</sup>をロータリー打錠機<sup>注2)</sup>を用い、予圧×t/杵(×~×t/杵)<sup>注6)</sup>、本圧×t/杵(×~×t/杵)<sup>注6)</sup>、毎分××回転<sup>注6)</sup>で打錠する。【工程管理3】

\*例1は品質基準、例2は運転パラメーター管理

### <第五工程>糖衣コーティング工程

第四工程で製造した素錠をコーティング機(ハイコーター<sup>注7)</sup>: HC-150<sup>注8)</sup>)に入れ、下掛け液11.5 L<sup>注1)</sup>及びシロップ液11.5 L<sup>注1)</sup>を混合した液を数回に分けてスプレーする。各スプレー後乾燥する前に下掛散布粉を散布する。下掛散布粉の合計量は60 kg<sup>注1)</sup>とする。下掛け終了後入風温度48℃(45~50℃)<sup>注9)</sup>で乾燥を行う(標準乾燥時間60分【目標値】)<sup>注9)</sup>。次に、練り込み液275 L<sup>注1)</sup>をスプレーし乾燥する。

室温付近となるまで自然冷却した後、シロップ液225 L<sup>注1)</sup>をスプレーする。スプレー終了後乾燥する。

マクロゴール6000を150 g<sup>注1)</sup>添加し乾燥を行う。【工程管理4】

### <第六工程>包装工程

例1) PTP包装機を用い、ポリプロピレンフィルム<sup>注10)</sup> (〇〇社製品番号XX)<sup>注11)</sup>に錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シール品を裁断し、PTPシートとする。PTPシートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてアルミニウム袋充てん品とし、紙函に入れる。<sup>注12)</sup> 【工程管理5】<sup>注13)</sup>

例2) PTP包装機を用い、ポリプロピレンフィルム<sup>注10)</sup> (〇〇社製品番号XX)<sup>注11)</sup>に錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして190~210℃(管理幅175~230℃)<sup>注14)</sup>で加熱シールする。シール品を裁断し、PTPシートとする。

PTPシートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてアルミニウム袋充てん品とし、紙函に入れる。 注12)

【工程管理3】工程試料につき、含量均一性試験を行うとき、これに適合する。注15)

#### 別紙

ヒドロキシプロピルセルロース溶液：精製水××L<sup>注1)</sup>にヒドロキシプロピルセルロース×kg<sup>注1)</sup>を投入し、攪拌混合する。

下掛け液：白糖 1.3 kg<sup>注1)</sup>，アラビアゴム末 0.6 kg<sup>注1)</sup>を精製水に溶かして 3 L<sup>注1)</sup>とする。

シロップ液：白糖 44.4 kg<sup>注1)</sup>を精製水に溶かして 50 L<sup>注1)</sup>とする。

下掛散布粉：沈降炭酸カルシウム 6.0 kg<sup>注1)</sup>及びタルク 6.0 kg<sup>注1)</sup>を混合する。

練り込み液：白糖 43.6kg<sup>注1)</sup>，沈降炭酸カルシウム 13.9 kg<sup>注1)</sup>，タルク 8.6 kg<sup>注1)</sup>及びアラビアゴム末 2.0 kg<sup>注1)</sup>に精製水を加えて混合し、60 L<sup>注1)</sup>とする。

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) 機器のタイプは操作原理を示す

注3) この場合のスクリーン径は重要管理値ではない

注4) この工程の時間は目安

注5) 品質基準値として設定、原料のロットや機器の違い等により変動。最終的には工程は工程管理値3で管理

注6) パラメーター管理（バリデーションに基づき品質確保）として設定、原料のロットや機器の違い等により変動。最終的には工程は工程管理値3で管理

注7) 機種名称は操作原理を示しており、一変事項

注8) 型番はスケールにより異なる

注9) この場合温度及び時間で工程を担保しており重要事項

注10) 一次容器の素材を記載する

注11) 素材の成分や組成をメーカー名及び型番で規定

注12) 二次容器以降に関する記載は届出事項

注13) 例1は工程管理5で密封性を担保

注14) 例2はバリデーションに基づき密封性を担保

注15) 本試験は規格及び試験方法の含量均一性及び定量法の代替として実施することができる。

## B-2. 注射液

### 様式A

#### <第一工程>溶解工程

水酸化ナトリウム×kgを注射用水××Lに加えて溶解する。これをミキシングタンクに移す。これに80℃に加熱した注射用水××Lを加え、攪拌しながら65～75℃まで自然冷却する。「△△(原薬)」××kgを加え、65～75℃に保ちながら、溶解するまで攪拌する。【工程管理1】

#### <第二工程>pH調整・定容工程

注射用水を用いて調製した1 mol/L塩酸溶液にてpHを×.×～×.×に調整する。必要に応じ注射用水を用いて調製した1 mol/L水酸化ナトリウム溶液も使用する。

注射用水適量を用いて全量を×××Lとし、15分以上攪拌する。必要に応じ1 mol/L塩酸溶液又は1 mol/L水酸化ナトリウム溶液にてpHを調整する。【工程管理2】

#### <第三工程>ろ過・充てん工程

セルロース製のカートリッジフィルター(孔径0.2μm)にてろ過する。

洗浄及び脱ピロジェン(××℃, ×分以上)した×mL無色ガラス製アンプル(〇〇社製品番号XX、△△社製品番号●●)に×.×±×.×mLを充てんし、密封する。【工程管理3】

#### <第四工程>滅菌工程

充てんしたアンプル最大XX千本を、オートクレーブにて品温121℃, 20分を担保するよう××～××℃, ×～×分間の設定で最終滅菌を行う。【工程管理4】

#### <第五工程>包装工程

ラベルを貼付する。

【工程管理1】目視により溶解したことを確認する。

【工程管理2】

性状：無色澄明の液。

pH：×.×～×.×。

類縁物質：液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、類縁物質Iは×%以下。

微生物限度：××cfu/mL以下。

【工程管理3】充てん・密封済みアンプルの質量は×.×±×.×g

【工程管理4】自動リーク試験機により試験を行い、密封性を検査する。

## 様式B

### 重要工程

\*重要中間体：<第二工程>pH調整・定容工程

<第三工程>ろ過・充てん工程

<第四工程>滅菌工程

<第一工程>溶解工程

水酸化ナトリウム  $\times$ kg を注射用水  $\times \times$ L に加えて溶解する。これをミキシングタンクに移す。これに  $80^{\circ}\text{C}$  に加熱した注射用水  $\times \times$ L を加え、攪拌しながら  $65\sim 75^{\circ}\text{C}$  まで自然冷却する。「 $\Delta$   $\Delta$  (原薬)」  $\times \times$ kg を加え、 $65\sim 75^{\circ}\text{C}$  に保ちながら、溶解するまで攪拌する。【工程管理1】

<第二工程>pH調整・定容工程

注射用水を用いて調製した  $1\text{ mol/L}$  塩酸溶液にて pH を  $\times.\times$  に調整する。必要に応じ注射用水を用いて調製した  $1\text{ mol/L}$  水酸化ナトリウム溶液も使用する。

注射用水適量を用いて全量を  $\times \times \times$ L とし、15分以上攪拌する。必要に応じ  $1\text{ mol/L}$  塩酸溶液又は  $1\text{ mol/L}$  水酸化ナトリウム溶液にて pH を調整する。【工程管理2】

<第三工程>ろ過・充てん工程

セルロース製のカートリッジフィルター (孔径  $0.2\mu\text{m}$ ) にてろ過する。

洗浄及び脱ピロジェン ( $\times \times^{\circ}\text{C}$ ,  $\times$ 分以上) した  $\times$ mL 無色ガラス製アンプル (〇〇社製品番号  $\text{XX}$ 、 $\Delta\Delta$ 社製品番号●●) に  $\times.\times \pm \times.\times$  mL を充てんし、密封する。【工程管理3】

<第四工程>滅菌工程

充てんしたアンプル最大  $\text{XX}$  千本を、オートクレーブにて品温  $121^{\circ}\text{C}$ , 20分を担保するようオートクレーブにて  $\times \times \sim \times \times^{\circ}\text{C}$ ,  $\times \sim \times$ 分間の設定で最終滅菌を行う。【工程管理4】

<第五工程>包装工程

ラベルを貼付する。

【工程管理1】目視により溶解したことを確認する。

【工程管理2】

性状：無色澄明の液。

pH： $\times.\times \sim \times.\times$ 。

類縁物質：液体クロマトグラフ法により試験を行うとき、類縁物質 I は  $\times\%$  以下。

微生物限度： $\times \times$  cfu/mL 以下。

【工程管理3】充てん・密封済みアンプルの質量は  $\times.\times \pm \times.\times$  g

【工程管理4】自動リーク試験機により試験を行い、密封性を検査する。

なお、本記載例で下線を付してある届出事項のうち数値中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

### <第一工程>溶解工程

水酸化ナトリウム  $\times \text{kg}$ <sup>注1)</sup> を注射用水  $\times \times \text{L}$ <sup>注1)</sup> に加えて溶解する。これをミキシングタンクに移す。これに  $80^\circ\text{C}$ <sup>注2)</sup> に加熱した注射用水  $\times \times \text{L}$ <sup>注1)</sup> を加え、攪拌しながら  $65\sim 75^\circ\text{C}$ <sup>注3)</sup> まで自然冷却する。「 $\Delta\Delta$  (原薬)」  $\times \times \text{kg}$ <sup>注1)</sup> を加え、 $65\sim 75^\circ\text{C}$  に保ちながら<sup>注3)</sup>、溶解するまで攪拌する。【工程管理 1】

### <第二工程>pH 調整・定容工程

注射用水を用いて調製した  $1 \text{ mol/L}$ <sup>注4)</sup> 塩酸溶液にて pH を  $\times.\times$ <sup>注5)</sup> に調整する。必要に応じ注射用水を用いて調製した  $1 \text{ mol/L}$ <sup>注4)</sup> 水酸化ナトリウム溶液も使用する。

注射用水適量を用いて全量を  $\times \times \times \text{L}$ <sup>注1)</sup> とし、15 分以上<sup>注6)</sup> 攪拌する。必要に応じ  $1 \text{ mol/L}$ <sup>注4)</sup> 塩酸溶液又は  $1 \text{ mol/L}$ <sup>注4)</sup> 水酸化ナトリウム溶液にて pH を調整する。【工程管理 2】

### <第三工程>ろ過・充てん工程

セルロース製のカートリッジフィルター<sup>注7)</sup> (孔径  $0.2 \mu\text{m}$ )<sup>注8)</sup> にてろ過する。

洗浄及び脱ピロジェン ( $\times \times^\circ\text{C}$ ,  $\times$ 分以上)<sup>注9)</sup> した  $\times \text{mL}$  無色ガラス製アンプル<sup>注10)</sup> (○社製品番号 XX、 $\Delta\Delta$ 社製品番号●●)<sup>注11)</sup> に  $\times.\times \pm \times.\times \text{mL}$ <sup>注12)</sup> を充てんし、密封する。【工程管理 3】

### <第四工程>滅菌工程

充てんしたアンプル最大  $\times \times$  千本<sup>注1)</sup> を、オートクレーブにて品温  $121^\circ\text{C}$ , 20 分<sup>注13)</sup> を担保するよう  $\times \times \sim \times \times^\circ\text{C}$ ,  $\times \sim \times$  分間<sup>注14)</sup> の設定で最終滅菌を行う。【工程管理 4】

### <第五工程>包装工程

ラベルを貼付する。

注 1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注 2) 温度は目安

注 3) 溶解温度がクリティカルな場合、温度は重要事項

注 4) 濃度は変更可能

注 5) この工程の pH は目安

注 6) 時間は目標値

注 7) この場合のろ過は念のために実施しており重要度低い

注 8) 孔径は機能を示している

注 9) この場合、温度及び時間という運転パラメーターで品質を担保している。

注 10) 素材や容量を規定する

注 11) 素材成分や組成をメーカー名及び型番で規定. 2 種類以上ある場合は全てを記載する

注 12) 充填容量は重要事項

注 13) 滅菌の必須条件

注 14) 滅菌条件を達成するための運転パラメーター

## B-3. 凍結乾燥注射剤の承認書記載例

### 様式A

#### <第一工程>薬液調製工程

##### (1) 溶解

窒素気流下、容量××Lの溶解タンクに注射用水△△Lを入れ、これに主薬A ××kg、原料B ×kg、原料C ×kgを投入して溶解する。【工程管理1】

##### (2) ろ過

調製液を孔径0.45μmの親水性メンブレンフィルターを用いるろ過する。

##### (3) pH調整

5%水酸化ナトリウム溶液（注射用水を用いて調製したもの）を用いてpHを約×.×に調整する。

##### (4) 液量調整

注射用水を加え、全量を××kgとする。【工程管理2】

薬液は窒素を充滿した密閉タンクで0℃以下に保管し、△時間以内に次工程を行う。

#### <第二工程>無菌ろ過・充てん工程

##### (1) 無菌ろ過

第一工程で調製した薬液を孔径0.22μmの酢酸セルロース製カートリッジフィルター（〇〇社製△△型）を用いて無菌ろ過を行う。【工程管理3】

##### (2) 充てん

クリーンブース内にて窒素気流下、洗浄・乾燥滅菌済み無色ガラスバイアル（容量〇〇mL）（〇〇社製品番号XX）に充てん液量2,000 mg±3%で薬液を充てんする。

##### (3) 半打栓

ゴム栓半打栓機を用い、薬液充てんバイアルを洗浄・蒸気滅菌済みゴム栓（〇〇社製品番号XX）で半打栓する。ゴム栓は滅菌後2日以内のものを使用する。

#### <第三工程>凍結乾燥工程

##### (1) 仕込み・凍結

凍結乾燥機の棚温を-40℃とした後、集積した半打栓バイアルを入庫し、棚温-40℃で3時間凍結する（最大仕込み量：36千バイアル）。

##### (2) 一次乾燥

真空度×Paで-40℃から20℃まで×分かけて昇温した後、20℃で△時間一次乾燥する。

##### (3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、40℃まで×分かけて昇温する。その後真空度×Paで△時間二次乾燥する。

##### 【工程管理4】

##### (4) 取出し

窒素を用い、-20 kPaまで復圧し、全打栓を行う。全打栓後、湿度×%以下の圧縮空気で大気圧まで復圧する。

<第四工程>巻き締め工程

凍結乾燥バイアルをプレス方式のキャップ巻き締め機で巻き締めする。【工程管理5】

<第五工程>包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

【工程管理1】目視により溶解していることを確認する。

【工程管理2】外観：無色澄明の液，肉眼で確認できる異物を認めない，

pH：×.×～×.×，吸光度（UV×××nm）：△.△△±△.△△

【工程管理3】フィルター完全性：フィルター完全性試験機（××社製△△型）を用いてフォワードフロー試験を行うとき，25 kPa 以下。

【工程管理4】乾燥終了後，真空度 5 Pa で5分間保持し，10 Pa 以上の圧力上昇がないことを確認する。

【工程管理5】1500ルクス以上の照度でバイアル外観検査機によりバイアルを検査する。

外観：バイアルの汚れ・傷等がない，キャップ巻き締め状態は良好，凍結乾燥ケーキ形状は白色の粉末又は塊。本検査は出荷試験の代替として取り扱うことができる。

溶状：バイアル内容物を注射用水××mLに溶かすとき，無色～微黄色澄明で不溶性異物（可視的）を認めない。

気密性：0.25 Mpa で漏れがない。

\*外観及び溶状（不溶性異物試験）は製剤規格試験（リリース試験）で代用できる。

## 様式B

### 重要工程

<第二工程>無菌ろ過・充てん工程

<第三工程>凍結乾燥工程

<第一工程>薬液調製工程

#### (1) 溶解

窒素気流下、容量××Lの溶解タンクに注射用水△△Lを入れ、これに主薬A××kg、原料B×kg、原料C×kgを投入して溶解する。【工程管理1】

#### (2) ろ過

調製液を孔径0.45μmの親水性メンブランフィルターを用いる過する。

#### (3) pH調整

5%水酸化ナトリウム溶液(注射用水を用いて調製したものを用いてpHを約×.×に調整する。

#### (4) 液量調整

注射用水を加え、全量を××kgとする。【工程管理2】

薬液は窒素を充満した密閉タンクで○℃以下に保管し、△時間以内に次工程を行う。

<第二工程>無菌ろ過・充てん工程

#### (1) 無菌ろ過

第一工程で調製した薬液を孔径0.22μmの酢酸セルロース製カートリッジフィルター(○○社製△△型)を用いて無菌ろ過を行う。【工程管理3】

#### (2) 充てん

クリーンブース内にて窒素気流下、洗浄・乾燥滅菌済み無色ガラスバイアル(容量○○mL)(○○社製品番号XX)に充てん液量2,000mg±3%で薬液を充てんする。

#### (3) 半打栓

ゴム栓半打栓機を用い、薬液充てんバイアルを洗浄・蒸気滅菌済みゴム栓(○○社製品番号XX)で半打栓する。ゴム栓は滅菌後2日以内のものを使用する。

<第三工程>凍結乾燥工程

#### (1) 仕込み・凍結

凍結乾燥機の棚温を-40℃とした後、集積した半打栓バイアルを入庫し、棚温-40℃で3時間凍結する(最大仕込み量:36千バイアル)。

#### (2) 一次乾燥

真空度×Paで-40℃から20℃まで×分かけて昇温した後、20℃で△時間一次乾燥する。

#### (3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、40℃まで×分かけて昇温する。その後真空度×Paで△時間二次乾燥する。

【工程管理4】

#### (4) 取出し

窒素を用い、-20kPaまで復圧し、全打栓を行う。全打栓後、湿度×%以下の圧縮空気で大気



圧まで復圧する。

<第四工程>巻き締め工程

凍結乾燥バイアルをプレス方式のキャップ巻き締め機で巻き締めする。【工程管理5】

<第五工程>包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

【工程管理1】目視により溶解していることを確認する。

【工程管理2】外観：無色澄明の液、肉眼で確認できる異物を認めない、

pH：×.×～×.×，吸光度（UV×××nm）：△.△△±△.△△

【工程管理3】フィルター完全性：フィルター完全性試験機（××社製△△型）を用いてフワードフロー試験を行うとき、25 kPa 以下。

【工程管理4】乾燥終了後、真空度 5 Pa で 5 分間保持し、10 Pa 以上の圧力上昇がないことを確認する。

【工程管理5】1500 ルクス以上の照度でバイアル外観検査機によりバイアルを検査する。

外観：バイアルの汚れ・傷等がない、キャップ巻き締め状態は良好、凍結乾燥ケーキ形状は白色の粉末又は塊。本検査は出荷試験の代替として取り扱うことができる。

溶状：バイアル内容物を注射用水××mLに溶かすとき、無色～微黄色澄明で不溶性異物（可視的）を認めない。

気密性：0.25 Mpa で漏れがない。

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

### <第一工程>薬液調製工程

#### (1) 溶解

窒素気流下、容量 $\times\times$ L<sup>注1)</sup>の溶解タンクに注射用水 $\Delta\Delta$ L<sup>注1)</sup>を入れ、これに主薬A  $\times\times$  kg<sup>注1)</sup>、原料B  $\times$ kg<sup>注1)</sup>、原料C  $\times$ kg<sup>注1)</sup>を投入して溶解する。【工程管理1】

#### (2) ろ過

調製液を孔径0.45 $\mu$ mの親水性メンブランフィルター<sup>注2)</sup>を用いる過する。

#### (3) pH調整

5%<sup>注3)</sup>水酸化ナトリウム溶液（注射用水を用いて調製したものを用いてpHを約 $\times.\times$ <sup>注4)</sup>に調整する。

#### (4) 液量調整

注射用水を加え、全量を $\times\times$ kg<sup>注1)</sup>とする。【工程管理2】

薬液は窒素を充滿した密閉タンクで $0^{\circ}\text{C}$ 以下に保管し、 $\Delta$ 時間以内に次工程を行う<sup>注5)</sup>。

### <第二工程>無菌ろ過・充てん工程

#### (1) 無菌ろ過

第一工程で調製した薬液を孔径0.22 $\mu$ mの酢酸セルロース製カートリッジフィルター<sup>注6)</sup> (〇〇社製 $\Delta\Delta$ 型)<sup>注7)</sup>を用いて無菌ろ過を行う。【工程管理3】

#### (2) 充てん

クリーンブース内にて窒素気流下<sup>注8)</sup>、洗浄・乾燥滅菌済み<sup>注9)</sup>無色ガラスバイアル（容量〇〇mL<sup>注10)</sup> (〇〇社製品番号XX)<sup>注7)</sup>に充てん液量2,000mg $\pm$ 3%<sup>注11)</sup>で薬液を充てんする。

#### (3) 半打栓

ゴム栓半打栓機を用い、薬液充てんバイアルを洗浄・蒸気滅菌済み<sup>注9)</sup>ゴム栓 (〇〇社製品番号XX)<sup>注7)</sup>で半打栓する。ゴム栓は滅菌後2日以内<sup>注12)</sup>のものを使用する。

### <第三工程>凍結乾燥工程

#### (1) 仕込み・凍結

凍結乾燥機の棚温を $-40^{\circ}\text{C}$ <sup>注13)</sup>とした後、集積した半打栓バイアルを入庫し、棚温 $-40^{\circ}\text{C}$ <sup>注13)</sup>で3時間<sup>注13)</sup>凍結する（最大仕込み量：36千バイアル<sup>注11)</sup>）。

#### (2) 一次乾燥

真空度 $\times$ Pa<sup>注13)</sup>で $-40^{\circ}\text{C}$ <sup>注13)</sup>から $20^{\circ}\text{C}$ <sup>注13)</sup>まで $\times$ 分<sup>注13)</sup>かけて昇温した後、 $20^{\circ}\text{C}$ <sup>注13)</sup>で $\Delta$ 時間<sup>注13)</sup>一次乾燥する。

#### (3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、 $40^{\circ}\text{C}$ <sup>注13)</sup>まで $\times$ 分<sup>注13)</sup>かけて昇温する。その後真空度 $\times$ Pa<sup>注13)</sup>で $\Delta$ 時間<sup>注13)</sup>二次乾燥する。【工程管理4】

#### (4) 取出し

窒素を用い、 $-20$  kPa<sup>注13)</sup>まで復圧し、全打栓を行う。全打栓後、湿度 $\times\%$ 以下の圧縮空気<sup>注14)</sup>で大気圧まで復圧する。

### <第四工程>巻き締め工程

凍結乾燥バイアルをプレス方式<sup>注15)</sup>のキャップ巻き締め機で巻き締めする。【工程管理5】  
＜第五工程＞包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

【工程管理3】フィルター完全性：フィルター完全性試験機（××社製△△型）<sup>注16)</sup>を用いてフ  
ォワードフロー試験を行うとき、25 kPa 以下<sup>注16)</sup>。

【工程管理5】1500ルクス以上の照度でバイアル外観検査機によりバイアルを検査する。

外観：バイアルの汚れ・傷等がない，キャップ巻き締め状態は良好，凍結乾燥ケーキ  
形状は白色の粉末又は塊。本検査は出荷試験の代替として取り扱うことができる。

溶状：バイアル内容物を注射用水××mLに溶かすとき，無色～微黄色澄明で不溶性異  
物（可視的）を認めない。

気密性：0.25 Mpaで漏れがない。

\* 外観及び溶状（不溶性異物試験）は製剤規格試験（リリース試験）に代用できる。

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) この工程は不溶物等の除去であり、重要度は低い

注3) 濃度は変更可能 溶解温度がクリティカルな場合、温度は重要事項

注4) この工程のpHは目安

注5) 不安定な場合、バリデーションに基づき時間を規定し品質を確保

注6) この工程を保証するためにはフィルターの規定が重要

注7) 素材成分や組成をメーカー名及び型番で規定

注8) 品質を確保するための必要な環境設備、条件を記載

注9) 品質上要求される状態（洗浄、滅菌済み）を規定

注10) 材料や容量を規定する

注11) 実際に使用するメーカー製品番号を規定（バリデーションに基づき規定）

注12) 必要な管理事項

注13) 実使用機器についてバリデーションに基づき設定された運転パラメーター

注14) 品質確保のため重要な条件の規定

注15) 機器の機能を規定

注16) 同じ試験が出来るのであれば必ずしも特定の機器装置に限定されない。また規格は  
機器装置に依存する

### 3. 生物薬品に関する報告書

#### －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 製造方法の承認申請書記載事項－

本文書は、「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）の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第571号）において定義される原薬に係る承認申請書の様式の製造方法欄について、その記載事項の一般的原則を示すことを目的とするものである。本文書で示す原則はその製剤及び上記以外の医薬品にも適用可能な場合もあるので、それらの医薬品の申請にあたっては、申請者は本文書の適用の可否について規制当局に相談の上、その適用の可否を判断すること。

なお製剤については、併せて「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」を参考に記載すること。

#### 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生物薬品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. 製造方法および関連事項