

3. 記載例解説（製剤）

本記載例はCTD-Qモックアップ（平成14年8月13日厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）を基に、新医薬品の製造販売承認における承認申請書の製造方法欄のモデルとして作成したものである。改正薬事法においては、製造販売承認制度の導入に伴い、承認申請書の製造方法に関し、より具体的、詳細に記載することが求められており、それに対応するため管理事項、運転パラメータ等、必要と考えられる事項について一部追加したものである。なお、製造場所及び製造工程の範囲、規格及び試験方法については、記載例の対象としていない。

記載例は、承認申請において提出される承認申請書の記載について例示しているが、この一例で申請者が必要とする情報をすべて網羅することは不可能であり、個々のケースではこの記載例と相反する部分や一部変更承認申請事項（以下一変事項とする）と軽微変更届出事項（以下届出事項とする）の取扱いが変わることも予想される。申請者はそれぞれの品目の特徴（特性）に基づき、適切な記述とすることが望まれる。

目標値／設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、届出事項は『 』内に、一変事項は《 》内に記載した。また、目標値／設定値以外の届出事項は“ ”内に記載した。それ以外の記載はすべて一変事項である。

3-1. 錠剤の記載例

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

製造工程の内、重要工程を明示する。

<第一工程>混合・造粒・乾燥工程^{*1}

カキケコン『×kg』^{註1)}、カルメロースカルシウム『×kg』^{註1)}及び乳糖『×kg』^{註2)}を流動層造粒機^{註2)}“(250 L)”^{註1)}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℃』^{註1)}とする（標準乾燥時間『90分』^{註1)}。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』^{註1)}を限度として追加する。

注1：原薬や添加剤等の仕込量は原則として標準的仕込量を記載する。仕込量については、

状況に応じて変動させる可能性があることを考慮し、記載例では軽微変更対象であると
し届出事項としている。この場合、許容される管理範囲を製品標準書等に記載する。ま
た、使用する製造機器を変えることに伴い仕込量が異なる場合、それぞれの仕込量につ
いて記載するが、この場合、混合する成分（この記載例では、カキケコン、カルメロ
ースカルシウム及び乳糖）の仕込比率は、原則変わらない筈であり、もし変える必要が
あればその根拠について記載する必要がある。

通常、操作条件（温度、時間、回転数、トルク等）を記載する。しかしスケールや機器
の違いにより反応条件を変動させる場合もありうる。またパイロットプラントスケール
で申請する場合あるいは、実製造での製造実績が少ない場合、運転パラータが確定して
いない可能性がある。この点を考慮し、品質に対して重要な影響を与える操作条件以外
は軽微変更としたものである。この場合にも管理範囲を製品標準書等に記載する。更に
操作自体は記載するが、厳格な管理を要さない場合や、他の工程管理項目等により調整
される場合もある。例示の場合では、「混合」は予備的な操作であり、具体的な操作条件
の記載は不要としている。

乾燥工程では、操作条件である排気温度を目標値として記載した。このパラメータは、
工程管理2により管理される。

（ ）内の標準乾燥時間は重要工程であっても届出事項として取り扱うことができる
事例である。またここでは工程の延長について例示するため、あえて追加の乾燥操作を
記載した。

注2：「造粒」については、操作原理が品質に対して大きな影響を持つため、「流動層造粒機」
と機器のタイプを記載する。なお操作終点は工程管理1により管理される。工程管理1
は一変事項である。

※1：工程名は薬発第333号に従うと、「秤量」「混合」「造粒加工」「乾燥」となる。
工程の区分、名称付与は申請者が操作内容に応じて適切に行うことによい。

※2：通知は修正ミスで下線のままととなっている。

<第二工程> 整粒工程*³

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φ1mm”^{注3)}で整粒
する。

注3：この場合の整粒は、次工程への準備的な処理であり、品質に対する影響は殆どなく、
スクリーン径は重要管理値ではないため、届出事項としている。

※3：「整粒」は薬発第333号に記載されていないが、一般的に普及している用語として記載
例で用いた。

＜第三工程＞混合顆粒工程^{*4}

第二工程で製造『 n バッチ分』^{注1)}の整粒品 ($\times \text{kg}^{\text{*5}}$ / バッチ) 及びステアリン酸マグネシウム ($\times \text{kg}^{\text{*5}}$ / バッチ) を V 型混合機^{注2)} “(1000 L)”^{注1)} に入れ “10～20 分”^{注4)} 混合する。

第一工程の注も参考にすること。

注 1：状況により、仕込量が変わる場合の記載例を示した。この例における n バッチの範囲については、バリデーションにより検証した結果により n の範囲を規定し、製品標準書等に記載しなくてはならない。

注 2：「混合」について操作原理を規定する必要があるが、混合機の機能を示すタイプを明示するため「V 型」と記載している。機器の容量については、変更する可能性があるため、届出事項としている。

注 4：記載の機器で混合する場合、適切な混合を行うためには、この時間範囲で行う必要があるが、機器（あるいはスケール）に依存するにファクターであるため届出事項としている。

※ 4：「混合顆粒」は薬発第 333 号に記載されていないが、第一工程の混合との識別を考慮し、記載例では使用した。

※ 5：整粒品 1 バッチ当たりのステアリン酸マグネシウム添加量は設定値であるが、製剤の機能（品質特性）に大きな影響を与える要因と位置付け、一変事項とした。

＜第四工程＞打錠工程

例 1) 第三工程で製造した顆粒『 $\times \text{kg}$ 』^{注1)} をロータリー打錠機^{注2)} を用い、“硬度 $X \sim X \text{ N/m}$ ”^{注5)}，“錠重量 $XX \sim XX \text{ mg}$ ”^{注5)}，“厚み $\bigcirc \sim \bigcirc \text{ mm}$ ”^{注5)} 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『 $\times \text{kg}$ 』^{注1)} をロータリー打錠機^{注2)} を用い，“予圧 $\times \text{ t}$ / 杵 ($\times \sim \times \text{ t}$ / 杵)”^{注6)}，“本圧 $\times \text{ t}$ / 杵 ($\times \sim \times \text{ t}$ / 杵)”^{注6)}、『毎分 $\times \times$ 回転』^{注6)} で打錠する。【工程管理 3】

*例 1 は品質基準，例 2 は運転パラメータ管理

第一工程の注も参考にすること。

本工程では、工程管理を、例 1：対象製剤の物性を指標とする品質基準で規定する場合と、例 2：運転パラメータで規定する場合の 2 つの方法を示している。申請者が、実際の工程管理で実施している方法に基づき、適切な管理項目と管理値を選択し記載する。

注 2：打錠機について操作原理を規定する必要がある例で、機能を示すタイプとして「ロータリー」と記載している。

注 5：製造された工程品について、硬度、錠重量及び厚みの品質基準を設定し、それぞれの管理範囲内となるよう管理している。ただし、これらの品質基準は運転管理上重要ではあるが、最終製品の品質に必須なものではないため届出事項としている。

注6：打錠機の運転パラメータ（予圧、本圧及び回転数）を設定することで管理している。
これらの設定値の許容幅は、製品の品質を一定範囲内に保つための工程管理としては重要であり、規定する必要がある。ただし、機器、スケール、原料のロット等により変動するファクターであり、届出事項としている。
最終的には、本工程の品質は、【工程管理3】の含量均一性試験で規定している。

＜第五工程＞糖衣コーティング工程※6

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^{注7)}：“HC-150”^{注8)}）に入れ、下掛け液『11.5 L』^{注1)}及びシロップ液『11.5 L』^{注1)}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』^{注1)}とする。下掛け終了後入風温度 48℃ (45～50℃)^{注9)}で乾燥を行う（標準乾燥時間《60分》)^{注9)}。

次に、練り込み液『275 L』^{注1)}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』^{注1)}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』^{注1)}添加し乾燥を行う。【工程管理4】

第一工程～第四工程の注も参考にすること。

注7：コーティング機の操作原理・機能を示すために機器メーカー名を記載している。通常は、メーカー名ではなく一般的な操作原理・機能をあらかず記載の方が望ましいが、場合によってはメーカー名を記載することでもよい。

注8：型番は機器の容量について異なるものであり、スケールは変更する可能性があるため、届出事項としている。

注9：記載例では、本工程における乾燥条件が品質に重要な影響を与える事項であるとして、温度及び時間を一変事項としている。温度は入風温度について目標値並びに管理幅を規定している。管理幅については、開発段階等の検討も含めて当該製品の特性に応じて決めるべきである。乾燥時間については標準乾燥時間であっても一変事項としている。実際の管理幅については、製品標準書等に規定する。ただし、乾燥の温度、時間が一律に一変事項になるということではない。

※6：「糖衣」は薬発第333号に記載されていないが、一般的に普及している用語として、「コーティング」と合わせた形で記載例とした。

＜第六工程＞包装工程^{※7}

- 例 1) PTP 包装機を用い，“ポリプロピレンフィルム”^{注10)} 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。”^{注11)} 【工程管理 5】^{注12)}
- 例 2) PTP 包装機を用い，“ポリプロピレンフィルム”^{注10)} 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℃）^{注13)} 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11)}

記載例では，包装工程のシール性を，例 1) 工程管理試験により確認する方法と例 2) 工程における温度管理により保証する方法の例を示している。

注 10：内服固形製剤であっても，一次包装の材質を記載しなければならない。ポリプロピレンフィルムとアルミニウム箔が対象となる。CTD ガイドラインでは一次包装の場合，単に材質だけでなく，その成分や組成も明記することを求めているが，承認申請書の記載においては，内服固形製剤については，材質のみの記載でよいこととされた。なお通知の通り，記載例のポリプロピレンフィルムとアルミニウム箔，ともに材質名は届出事項である。

注 11：安定性を担保するための二次包装については，その材質を記載する。紙函に入れることについては，記載例では，製造工程の一環として実施しているということで記載している。

注 12：例 1 では，シール密封性を【工程管理 5】で確認している。

注 13：例 2 では，【工程管理 5】に代えて，バリデーション等に基づきシール温度を規定することで密封性を担保している。この場合，温度管理が重要であり，管理幅を含めて承認申請書に記載する必要がある。

※7：一括して「包装」としているが，実際の内容は「充てん」「装栓」「包装」「表示」である。

【工程管理 3】

工程試料につき，含量均一性試験を実施するとき，これに適合する。^{注14)}

注 14：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出来る。その場合，規格及び試験方法は「規格及び試験方法欄」に記載し，一変対象事項となる。

用語の説明

ヒドロキシプロピルセルロース溶液：『××L』^{注1)} にヒドロキシプロピルセルロース『×kg』^{注1)} を投入し、攪拌混合する。

下掛け液：白糖『1.3 kg』^{注1)}、アラビアゴム末『0.6 kg』^{注1)} を精製水に溶かして『3 L』^{注1)} とする。

シロップ液：白糖『44.4 kg』^{注1)} を精製水に溶かして『50 L』^{注1)} とする。

下掛散布粉：沈降炭酸カルシウム『6.0 kg』^{注1)} 及びタルク『6.0 kg』^{注1)} を混合する。

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

第一工程のヒドロキシプロピルセルロース溶液、第五工程の下掛け液、シロップ液、下掛散布粉及び練り込み液の調製について別途説明している。

仕込量は原則として標準仕込量を記載する。仕込量については、スケールに応じて変動させる可能性があるということで、届出事項としている。

追加事項

記載例では原材料の管理、中間製品の管理を省略している。実際の承認申請書では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もの、及び最終中間体以降の原材料について、管理基準及び試験方法の名称、原理及び要点を記載することが必要である。また重要中間体及び最終中間体の管理基準及び管理方法の記載は必須事項であるので留意されたい。

原材料の管理について簡略記載の一例を示した。包装材料については例示しないが、一次包装材料についてのみ、製造元及び型番を記載した場合は本項で管理手法を記載する必要はない。

原材料の管理

【カルメロースカルシウム】

日局「カルメロースカルシウム」に適合するものを用いる。

【精製水】

日局「滅菌精製水」の規定に適合する。

3-2. 注射液の記載例

重要工程

<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

製造工程のうち、重要工程を明示する。

本製剤の場合、pH調整、充てん、滅菌工程を重要工程と位置づけている。

<第一工程>溶解工程

水酸化ナトリウム『×kg』^{注1)}を注射用水『××L』^{注1)}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℃』^{注2)}に加熱した注射用水『××L』^{注1)}を加え、攪拌しながら65～75℃^{注3)}まで自然冷却する。「△△(原薬)」『××kg』^{注1)}を加え、65～75℃に保ちながら^{注3)}、溶解するまで攪拌する。【工程管理1】

水溶性注射剤の製造方法の例示である。原料となる原薬は、塩基性条件下、熱をかけて溶解させるが、その温度がクリティカルな例として示している。

注1：原薬や添加剤の仕込量はスケールにより変動する値であり、届出事項として取り扱った事例である。製造スケールが幾つかある場合、同じ設備を使用するのか異なる設備を使用するのかによって記載法は変わると考えられるが、いずれにしても、そのスケールごとに記載する、製造スケールの最小から最大を記載する等、実際の製造に合わせた記載とすべきである。また、幾つかのバッチをまとめて一つのロットとしている場合なども実態に合わせた方法を記載しておく必要がある。

注2：この温度は目標値/設定値として記載しているが、厳格な管理は要さず届出事項としている。ただし製品標準書には、「80℃以上」、「約80℃」など、適切に管理範囲を示しておく必要がある。

注3：原薬の溶解性、安定性等において温度がクリティカルな条件となる場合には、温度は重要事項であり、一変事項として管理幅の記載が必要となる。この事例は、溶解温度がクリティカルな例として示した。溶解工程において、さらに、処理時間がクリティカルな条件となる場合には、時間を記載する必要がある。その重要度により一変事項となる場合も考えられる。また、溶解する際の攪拌速度などの条件が、品質を確保する上で重要な場合には、そのパラメータも記載する必要がある。

<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”^{注4)}塩酸溶液にてpHを『×.×』^{注5)}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”^{注4)}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』^{注1)}とし、『15分以上』^{注6)}攪拌する。必要に応じ“1 mol/L”^{注4)}塩酸溶液又は“1 mol/L”^{注4)}水酸化ナトリウム溶液にてpHを調整する。【工程管理2】*1

20

第一工程の注も参考にすること。

注4：濃度は変更可能であり、届出事項としている。なお、通知の「参考」では、水酸化ナトリウムの濃度に下線が引かれているが、届出事項として“1 mol/L”に修正した。

注5：この工程のpHは目安であり、届出事項としている。実際のpH測定は定容後の工程管理2において実施する。

注6：この場合の攪拌時間は、記載された時間で行う必要があるが、定容後の混合のためであり目標値としている。

*1：工程の終点を確認するためpH測定を実施している。原薬が不安定な場合には、類縁物質試験により分解物を確認するための例示として記載した。ここで、原薬が完全に溶解したことを吸光度等の測定等により確認する場合も考えられる。

<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”^{注7)} (孔径0.2 μ m)^{注8)} にてろ過する。

洗浄及び脱ピロジェン(××℃, ×分以上)^{注9)} した×mL無色ガラス製アンプル^{注10)} に×.×±×.×mL^{注11)} を充てんし、密封する。【工程管理3】*2

注7：ろ過工程には無菌ろ過など重要工程として位置づけられるものと微生物数の低減目的など重要度が低い場合がある。この場合は滅菌工程前のろ過であり、重要度が低い例として示した。また、使用するフィルターの材質は情報として必要であるが、届出事項としている。複数の材質で確認されている場合、複数記載あるいは同等の性能をもつものとの記載も可能であると考えられる。

注8：重要度が低いろ過工程であるが、フィルターの孔径は機能を示しており、一変事項としている。ここでは括弧内に記載したが、「孔径0.2 μ mのセルロース製のカートリッジフィルター」と続けて記載してもよい。

注9：使用するガラスアンプルを事前に脱ピロジェンする条件を記載している例示である。この場合は、温度及び時間という運転パラメータで品質を担保している。

注10：使用する容器の材質及び容量を規定しており、一変事項としている。なお、「注射剤用ガラス容器試験法に適合する」ガラスアンプルを使用するが、この記載は、ガラスアンプルの規格及び試験方法に記載する事項である。プラスチック製水性注射剤容器を用いる場合も同様に素材(ポリエチレン製、ポリプロピレン製、ポリ塩化ビニル製)を記載する。

注11：充てん容量は重要事項であり、一変事項としている。

*2：充てんの終点を密封後のアンプル質量を量ることにより確認している。

<第四工程>滅菌工程

充てんしたアンプル最大『XX千本』^{注1)} を、オートクレーブにて品温121℃, 20分^{注2)} を担保するよう“××~××℃, ×~×分間”^{注3)} の設定で最終滅菌を行う。
【工程管理4】

第一工程の注も参考にすること。

注 12：滅菌条件であり，重要事項であることから一変事項としている。ただし，この滅菌条件は例示であり，当該製品に関して適切なバリデーションにより無菌性が保証できる条件でよい。

注 13：この条件は，滅菌条件を達成するための運転パラメータであり，使用するオートクレーブによって異なる数値となるため，届出事項としている。

<第五工程>包装工程
ラベルを貼付する。

3-3. 凍結乾燥注射剤の記載例

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

製造工程の内、重要工程を明示する。

ここで明示した工程について、流れ図では二重枠線にする等、他の工程と識別できるようにしておく。

<第一工程>薬液調製工程

(1) 溶解

窒素気流下^{*1}、容量“××L”^{注1)}の溶解タンクに注射用水『△△L』^{注1)}を入れ、これに主薬A『××kg』^{注1)}、原料B『×kg』^{注1)}、原料C『×kg』^{注1)}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”^{注2)}を用いる過する。

(3) pH調整

“5%”^{注3)}水酸化ナトリウム溶液(注射用水を用いて調製したもの)^{*2}を用いてpHを『約×.×』^{注4)}に調整する。

(4) 液量調整

注射用水を加え、全量『××kg』^{注1)}とする。【工程管理2】

薬液は窒素を充填した密閉タンクで0℃以下に保管し、△時間以内に次工程を行う^{注5)}。

工程の具体的な作業内容をそれぞれ項目別に分けた記載例である。薬発第333号通知に準拠すると「秤量」「混合」「溶解」「ろ過」となる。工程の区分及びの名称は、申請者が、当該工程の操作を勘案し適切に行うことよい。

なお、「主薬A『××kg』を投入」との記載は、秤量工程が含まれると解釈している。

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項として取り扱った事例である。

注2) この工程は不溶物等の除去であり、重要度は低い事例である。そのため孔径及びフィルター材質とも届出事項としている。

注3) 濃度は変更可能であり、届出事項としている。ここで、溶解温度がクリティカルな場合、温度は重要事項となり目標値/設定値の記載が必要になる。その重要度により届出

事項ではなく、一変事項の対象となる場合もある。また、溶解溶媒の調製法は錠剤の記載例のように別項に記載することでもよい。

注4) この工程の pH は目安であり、届出事項としている。「目安」とは、目標値として厳密に規定することが求められるパラメータではないことを意味する。実際の薬液の pH 測定は定容後の工程管理 2 において実施する。

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する事例として記載した。第一工程は重要工程ではないが、記載例のように、温度管理及び時間制限を設け、一変事項として扱う場合もある。

※1: 窒素ガスを用いてタンク内の空気を窒素に置換する必要がある品目の事例として記載した。ここで、ガスの種類の変更は一変事項であり、窒素ガスは原材料の管理の項で管理方法と管理値を記載する必要がある。

溶解する際の攪拌速度や温度等、品質確保上、重要な運転条件や製造条件がある場合は当該パラメータを記載する。

※2: 記載例では () を付し、本文中に使用する溶媒の品質を特定する書式としたが、錠剤の記載例にあるヒドロキシプロピルセルロース溶液のように、別項に溶液調製の内容を記載することでもよい。

<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 $0.22\mu\text{m}$ の酢酸セルロース製カートリッジフィルター^{注6)}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^{注7)}、洗浄・乾燥滅菌済み^{注8)}無色ガラスバイアル(容量 〇〇mL)^{注9)}に充てん液量 $2,000\text{mg}\pm 3\%$ ^{注10)}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^{注8)}ゴム栓で半打栓する。ゴム栓は滅菌後 2 日以内^{注11)}のものを使用する。

第一工程の注も参考にすること。

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である。本工程は先に明記した通り無菌ろ過・充てんという重要工程であり、製品品質を確保するために特別な管理が必要である。もちろん孔径、フィルター材質とも一変事項であり、プロセス・バリデーション/プロセス評価でその性能を確認したものを記載しなければならない。なお孔径の $0.22\mu\text{m}$ は $0.2\mu\text{m}$ と性能として同等であることが確認されているのであればどちらでもよい。

注7) 品質を確保するための必要な場合、環境設備、条件を記載する。記載例では「クリーンブース」で無菌環境であること、また「窒素気流下」で空気に触れてはならないことを示した。

注8) 品質上要求される状態（洗浄、乾燥滅菌済み／洗浄・蒸気滅菌済み）を規定した。無菌区域における作業であり、使用される材料の要件を記載した事例である。ただし、「乾燥滅菌」「蒸気滅菌」等の滅菌方法が必須要件だとはしていない。必要に応じ、具体的な条件まで記載を求める、または滅菌方法の記載は不要である等、ケースバイケースで判断する事項である。記載例では省略しているが、ゴム栓の材質及び規格を別項に記載する必要があるので注意する。

注9) 材料や容量を規定する。「無色ガラスバイアル（容量〇〇mL）」は一変事項である。

注10) ~~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）~~

*この注は設定場所の間違い

充てん量は重要事項であり、目標値／設定値ではなく、管理幅を記載することが求められる。この場合重量で管理している例を示している。

注11) ゴム栓の滅菌から使用までの時間制限を管理事項として記載しているが、時間制限が必須だと定義したわけではなく、必要に応じて適切に設定することにより。

<第三工程>凍結乾燥工程

(1) 仕込・凍結

凍結乾燥機の棚温を『 -40°C 』^{注12)}とした後、集積した半打栓バイアルを入庫し、棚温『 -40°C 』^{注12)}で『3時間』^{注12)}凍結する（最大仕込量：『36千バイアル』^{注1)}）。

(2) 一次乾燥

真空度『 $\times\text{Pa}$ 』^{注12)}で『 -40°C 』^{注12)}から『 20°C 』^{注12)}まで『 \times 分』^{注12)}かけて昇温した後、『 20°C 』^{注12)}で『 Δ 時間』^{注12)}一次乾燥する。

(3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、『 40°C 』^{注12)}まで『 \times 分』^{注12)}かけて昇温する。その後真空度『 $\times\text{Pa}$ 』^{注12)}で『 Δ 時間』^{注12)}二次乾燥する。【工程管理4】。

(4) 取出し

窒素^{※3}を用い、『 -20kPa 』^{注12)}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^{注13)}で大気圧まで復圧する。

第一工程、第二工程の注も参考にすること。

記載例は凍結乾燥条件をある程度詳細に記載してみた。実際の承認申請においてどの程度まで記載するかは申請者の判断による。

注 1) 実製造に使用する凍結乾燥機の性能に基づき、最大仕込量を届出事項として規定した事例である。実際には必要に応じ設定することでよい。

注 12) 実使用機器についてバリデーションに基づき設定する。これらの運転パラメータは使用する凍結乾燥機によって異なる数値となるため、届出事項とした。複数の凍結乾燥機を使用する場合、それぞれの機器の設定値を表形式等ですべて記載することは可能である。

注 13) 品質確保のため重要な条件の規定の事例である。ここでは空気の湿度管理を重要項目とした。なお、全打栓後の工程であり、空気の使用を想定したものである。

※ 3：酸素を含有すると分解する性質をもつ医薬品としての例示である。第一工程から窒素気流下と記載しており、本工程でも整合を図っている。

<第四工程>巻き締め工程

凍結乾燥バイアルをプレス方式^{註14)}のキャップ巻き締め機で巻き締めする。【工程管理 5】

第三工程に引続き行う作業であり、本工程で「装栓」「密封」が完了する。

注 14) 機器の機能を規定した。例えばプレス式、ロータリー式それぞれの巻き締め機でバリデーションを実施している場合、「プレス式又はロータリー式」と併記することは可能である。本記載例では動作原理のみの記載とし、巻き締め条件の記載は省略した。必要に応じ記載することでよい。

<第五工程>包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

本工程で「包装」「表示」が完了する。そのため、表示済みバイアルを添付文書等と共に紙箱等に入れる工程は記載を省略できる。

①バイアルやガラス瓶などは表示ラベルを直接容器に貼付するので表示工程は上記のような記載で完了しますが、内服固形剤のアルミピロー包装などでは紙箱に入れる工程まで書かないと表示工程が完了とされない場合があることに留意する。

【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，肉眼で観察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)”^{注15)}を用いてフォワードフロー試験を行うとき，“25 kPa 以下”^{注15)}。

【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*⁴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 15) 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。記載例はフォワードフロー試験の例示であり，機器を特定するために製造元の社名，型番を記載した。フィルター完全性試験は他の方法もあり，申請者が設定した試験法を記載することでよい。

※ 4：日局不溶性異物試験法は照度 1000 ルクスで試験を実施するが，この場合は実際の試験条件を記載した例である。

追加事項

記載例では原材料の管理，中間製品の管理を省略している。実際の承認申請書では品質に重要な影響を与える原材料の規格試験方法（規格及び試験方法欄に記載されるものを除く）並びに中間製品の規格及び概略の試験方法を記載することが要求されているので留意されたい。

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)
分担研究報告書

**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**

分担研究者 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 17 年 4 月より改正薬事法が全面施行され、製造方法及び工程管理が承認要件となる。これに伴い、承認申請書の製造方法の記載及び軽微変更届等の行政上の取り扱いを明らかにした通知（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」）が発出された。現代の医薬品は世界規模で流通する国際的商品である。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必須であり、また承認後の実製造において製造科学の進歩に伴い、優れた製造技術を導入する上でも極めて重要である。本調査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。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。

A. 研究目的

改正薬事法では、医薬品の製造業者が当該医薬品に関して責任を負う製造承認制度から、医薬品を臨床現場に最終的に供給する業者が責任を有する製造販売承認制度に切り替えられ、平成 17 年 4 月以降は医薬品の製造及び品質管理の基準に適合していることが承認の要件となる。一方で、承認後の変更手続きが改正され、品質に悪影響を与えるリスクが小さいと考えられる軽微な変更事項については、承認事項一部変更承認（一変）申請を要せず、届出でよいとされた。これに伴い、平成 16 年 7 月 9 日薬食発第 0709004 医薬食品局長通知において、製剤の製造販売承認書に新たに原薬に関する事項、製造所に関する情報が追加された。さらに平成 17 年 2 月 10 日医薬食品局審査管理課より薬食審第 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」が発出され、製造方法等に係わる記載方法及び軽微変更届及び一変申請に関する承認審査上の手続きが示された。

これらの制度改革は、CTD 様式による承認申請とも密接に関係し、医薬品の品質に関する規制を ICH 諸外国の規制制度に近づけ、国際的な整合を図ることによることも併せて意図されている。医薬品は世界規模で流通する国際的商品であり、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必須である。また製造科学の進歩を速やかに反映し、製造工程を改善するためにも品質規制の調和が望まれている。

米国及び EU は、詳細な製造工程、工程管理を承認要件としており、製造工程

の変更に関する規制上の取り扱いを示すガイダンスが発出されている。

本研究においては、我が国の新しい製造方法等の変更管理制度の適切な運用及び品質国際調和に資するため、欧米における製造方法及び工程管理の変更時における取り扱いと薬食審第 0210001 号に示された我が国におけるそれとを比較し、特に原薬に関して、我が国の制度と欧米の制度との相違を検証することを目的とした。

B. 研究方法

米国については下記 2 通のガイダンスを調査対象とした。

- ・ 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

EU については 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

これらのガイドラインの特に原薬に係わる部分を対象として検討した。

また、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。

C. 結果

I 米国と日本の変更管理制度の比較

I-1 米国における製造方法・製造場所

の変更管理の取扱い

米国では原薬の変更管理に関して 2 通のガイドラインが存在する。一つは BACPAC1 で、化学薬品原薬の製造方法に関して、最終中間体までの製造方法、工程管理の変更に関するガイダンスである。最終中間体以降の製造方法の変更管理は対象としていない。もう一つは Changes to an Approved NDA or ANDA で、原薬及び製剤に関して変更管理の取扱いを定めたガイドラインである。

米国の変更手続きは大きく 3 段階に分類される。大きな変更(製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が大きい変更)は事前承認対象事項((prior approval supplement)となる。一方、中程度の変更(製品の安全性及び有効性に関連して、同一性、含量、品質、純度、力価に悪影響を与える可能性が中程度の変更)は、事前の届出が必要であり、細かくは 2 通りの対応に区別される。一つは Changes Being Effected in 30 Days と呼ばれるもので、届出後 30 日以内に規制当局から特段の指摘がなければ変更しても差し支えない事項(ここでは届出(30日)という)と、届出をすれば、直ちに変更が可能な事項(ここでは届出という)である。変更の影響が少ないと考えられる変更は annual report(年次報告)の対象となる。

以下、無菌原薬製造やウイルス除去等の以外の工程の変更、あるいはバイオテクノロジー等が関与しない範囲において、米国の製造方法の変更管理制度を考察する。

BACPAC1 の特徴は、変更を行った場合に変更前後における同等性を最終中間体より前で証明できる場合と最終中間体あるいは原薬で証明できる場合で取扱いを大きく異にしている点である。これは、最終原薬に到達するまでに反応工程数が数工程もかかる地点での変更は、原薬に近い工程で実施された変更に比べてリス

クが小さいという基本的な認識による。

変更前後における同等性の証明に必要な要素として BACPAC1 は不純物プロファイルの同等性と物理的特性の同等性の2つの要素を指摘している。

不純物の同等性の評価は製造方法の変更が実施された製造段階の直後の単離中間体で評価されることが望ましいとされ、変更前の3連続バッチ以上のヒストリカルデータと変更後の3連続バッチを比較して評価する。評価の基準として、

- ・ 新たな不純物は0.1%を超えない。
- ・ 既存の不純物、不純物総量及び既存の残留溶媒については、現在の限度値を超えないか、限度値が設定されていない場合にはヒストリカルデータの statistical limit 値の上限を以下である。
- ・ 新たな残留溶媒については、中間体あるいは原薬について、ICH ガイドライン Q3C の範囲内である。

物理的特性に関しては、最終中間体以前の工程における変更が影響することはおそらく無いとされている。多くの場合、原薬を合成する際には、粗原薬を溶解し、再結晶あるいは沈殿により単離する工程が含まれるからである。従って、最終溶解工程が原薬の物理的特性を決定する。通常、結晶多形と粒子サイズが同等性評価の対象となる。

I-1-1 製造工程の変更

表1に BACPAC1 における承認後変更管理の手続きを示す。また表2に Changes to an Approved NDA or ANDA で規定される化学薬品(非無菌原薬)の承認後変更管理の手続きを示す。

BACPAC1 で製造ルートの変更(即ち出発物質あるいは中間体の変更)については、最終中間体より前の中間体で同等性が確認されない限り、事前承認対象となるとしている。一方、製造ルートの変更を伴わない場合は、最終中間体あるいは原薬で同等性が確認された場合におい

ても届出(30日)でかまわない。同等性が確認されない場合は事前承認が必要である。

一方、最終中間体以降の製造方法の変更については、Changes to an Approved NDA or ANDA で規定され、全て事前承認の対象とされている(表2)。

原材料及び中間体の管理基準の変更については、最終中間体より前の工程で変更が実施される場合は年次報告、あるいは不純物プロファイル/物性の評価が必要な場合においても届出でよい(表1)。しかしながら、最終中間体及びそれ以降の管理基準の変更に関しては、同等以上の品質が保証し得ない場合は事前承認の対象としている(表2)。

BACPAC1 の製造方法変更を一覧にまとめたものが表3、BACPAC1 及び Changes to an Approved NDA or ANDA に関して、原材料及び原薬の規格・管理基準の変更の取扱いを一覧にしたものが表4である。

製造工程の変更に関しては、製造ルートの変更を伴わない場合、最終中間体以降の工程では、いかなる変更も事前承認の対象となるが、最終中間体より前の工程で変更があった場合は、同等性が確認できれば届出(30日)か年次報告でよい(表4)。一方、製造ルートの変更を伴う場合は最終中間体より前の中間体で同等性が確認できる場合を除き、全て事前承認の対象となる(表3)。

I-1-2 製造場所

cGMP 非適合施設への製造場所の変更は事前承認を必要とする。cGMP 適合施設への変更は、原薬製造場所については届出(30日)、最終中間体については届出でよいとされている。中間体(最終中間体を除く)の製造場所の変更は年次報告である(表2.A)。

I-2 日本の変更管理制度との比較

薬食審第0210001号では製造工程の

変更に関して一変事項として明確に例示されている事項は4点である。

- ① 出発物質や中間体の変更を含む反応工程の変更
- ② 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の変更
- ③ 重要工程である場合の工程操作の概略と用いる原材料の変更
- ④ 原材料及び中間体の管理基準並びに管理方法の内特別な管理を必要とする事項の変更あるいは最終工程及び重要工程のパラメータの内特別な管理を必要とする事項の変更の場合

①の反応工程の変更については米国と日本は殆ど取扱いが一致するが、米国では最終中間体よりも前の中間体で同等性が確認されれば届出でよいとされて点で異なる。即ち反応工程が下記のスキームのように3工程ある場合、A→B工程の変更でAの代わりにA'を用いても、中間体Bにおいて同等性が確認できる場合は米国では届出で良いとされる。

原薬製造スキーム：

A→B→最終中間体→原薬

②については日本と米国の取扱いは一致する。なお、米国は最終中間体から原薬を製造する工程で用いる原材料の管理基準値の緩和又は削除も事前承認の対象とされている点で、より厳格な規制を実施している。

③に記載されている重要工程における操作の概略と用いる原材料を変更することは、米国では Changes to approved NDA or ANDA における規定(表2) B-1 「現行における製造工程又は操作技術と根本的に異なる変更」とかなりオーバーラップするものと思われる。B-1 で例示されている濾過から遠心分離の変更はまさに日本の通知が想定する工程操作の概略の変更と相当する。おそらくこのような変更は表2の B-3 に記載されている「不純物プロファイル等の特性に影響を与えうる製造工程の変更」に該当するの

であろう。

④の原材料及び中間体の管理基準については、米国では同等以上の品質を保証しない最終中間体及び最終中間体以降の原材料の管理基準の変更は事前承認の対象である。両者の視点が異なるが、我が国では、最終中間体の管理基準であっても、特別な管理を必要とするものが、事前承認の対象となることから、我が国の方が事前承認の範囲が限定されていると考えられる。

製造場所の変更に関しては、薬食審第0210001号では変更後の製造場所が過去2年以内にGMP調査でGMP適合であれば、届出でよいとされている。米国の制度では最終中間体を除く中間体に関するcGMP適合製造場所への変更は年次報告でよいとされているが、我が国の届出制度は変更後30日以内に規制当局に届けることで良いことから、実質的な運用に大きな違いはない。

II EUと日本の変更管理制度の比較

II-1 EUにおける製造方法・製造場所の変更管理の取り扱い

EUはCommission Regulation (EC) No1085/2003 ABBEX 1のLIST AND CONDITIONS FOR MINOR VARIATIONS (TYPE IA AND IB) TO A MARKETING AUTHORISATION AS REFERRED TO IN ARTICLES 3 TO 5で事前承認あるいは届出に係わる変更管理の規定を示している。表5に化学薬品原薬について、無菌原薬製造あるいはウイルス除去等の以外の工程の変更、あるいはバイオテクノロジー等が関与しない範囲において、変更管理の取り扱いを示す。EUの規定ではType 1A(B)で変更可能であると明示された事項以外の変更は全て事前承認の対象(Type 2)となる。Type1Bは届出後30日後に変更が可能となる事項(届出(30日)とする)であり、Type 1Aは届出後14日後に変更が可能

となる事項（届出（14日）とする）である。後者は実質的な審査は実施されないことから、実際の運用は年次報告に近いと考えられる

原薬の製造工程の軽微な変更は届出（30日）で良いとされている。バッチサイズに関してはサイズの異なる装置の使用などスケールアップに限定された変更の場合は、10倍までは届出（14日）10倍を越える場合は届出（30日）とされている。中間体、原材料の規格値／管理基準の変更は規格値を厳格化する場合や新たな試験方法を追加する場合には届出で良いとされている。

II-2 日本の変更管理制度との比較

製造工程についてEUは軽微な場合のみ届出でよいとされているが、本通知からは「軽微な変更」の範囲が必ずしも明確でない。厳密な比較は困難であるが、例えば試験方法の変更の際にカラムの種類の変更は届出の範囲に加えておらず、厳格な運用としていることなどから、EUの事前承認の対象はかなり広いものと推察される。EUにおいては、中間体の規格値に関しても厳格な値に変更する場合は届出でよいが、そうでない場合は事前承認の対象となる。我が国では特別な管理を必要とする場合のみ事前承認の取り扱いとしており、我が国の事前承認の範囲の方が限定されている。

D. 考察

我が国の製造販売承認制度は欧米の制度とは異なり、CTD様式で提出された申請資料の全てが承認事項となるのではなく、その中で特に品質確保に必須と判断された事項のみが承認申請書に記載され承認事項となる（図1）。そのため、米国で承認事項として管理されている事項に比べ、我が国で軽微変更届対象事項並びに一変申請対象事項はかなり少ない。米国で、変更の際には年次報告とするよ

うな事項の中には我が国では承認事項とされない事項が多く含まれる可能性があることに留意すべきである。

我が国における軽微変更の届出は変更後30日以内に届けることとされており、またデータの提出は要しない。その意味では米国における届出と年次報告の中間に位置するものと考えることが出来る。

スケールの取り扱い

薬食審第0210001号では製造スケールは、製造パラメータとともに軽微変更届対象事項することが出来、またその扱いは製造パラメータにおける目標値／設定値に準じた扱いが出来るとされている。このことにより、製造スケールは一変申請をすることなしに届出で変更することが可能であり、EUにおける10倍までのスケールの変更に準じた取り扱いになっている。

記載すべき製造工程の数

薬食審第0210001号では合成化学薬品の承認書に記載すべき製造工程については1反応工程のみの設定は避けるべきであるとしている。管理する工程が1反応工程即ち、出発物質が最終中間体の場合には、最終中間体の品質保証が困難であるからである。最終中間体にもし、想定外の不純物が混入すると、その不純物がそのまま原薬に新たな不純物としてキャリアオーバーするか、あるいは当該不純物が最終反応工程で変換された化合物が新たな不純物として生成する危険性がある。これらの新規不純物は原薬に設定された純度試験では分析できない（例えばHPLCによる分析時に原薬と分離しないなど）危険性があるからである。

そのような想定外の不純物が最終中間体に混入しないことを保証するには最終中間体を製造する工程も承認申請時に明示すであると考えられる。

E. 結論

平成 17 年 4 月より改正薬事法が全面施行されることに伴い、製造方法及び工程管理が承認要件となる。承認申請書の製造方法の記載及び軽微変更届等の行政上の取り扱いを明らかにした通知（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」）が発出された。原薬に関する変更管理における、本通知記載に記載された取り扱いを米国及び EU の取り扱いと比較検討したところ、我が国の変更管理の取扱いは、一変承認対象事項が米国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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究業績

1. 論文発表

1. 奥田晴宏、品質に関するトピックの動向－Q8：製剤開発－、医薬品研究、35, 586-592 (2004).

2. 学会発表

1. 改正薬事法に対応した製造販売承認申請書記載の方針、奥田晴宏、インターフェックスジャパンセミナー（東京、平成 16 年 5 月）
2. 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、奥田晴宏、東西合同薬事法規（研究）委員会（京都、平成 16 年 6 月）
3. 全体説明と化学薬品原薬について、奥田晴宏、医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較の研究に関する説明会（大阪医薬品協会主催）（大阪、平成 16 年 8 月）
4. 製造法記載の品質保証への役割、奥田晴宏、第 2 回医薬品品質フォーラム（東京、平成 16 年 9 月）
5. 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、奥田晴宏、日本 PDA 製薬学会第 1 2 回年会（平成 17 年 11 月）

6. Revised Pharmaceutical Affair Law and Pharmaceutical Development,奥田晴宏、第 3 回医薬品品質フォーラム 国際シンポジウム（東京、平成 16 年 11 月）
7. 医薬品の承認申請書における製造方法等に係る記載事項と記載変更の考え方について、奥田晴宏、第 3 回 ISPE 日本本部冬季大会（東京平成 16 年 12 月）
8. ICH Q8「製剤開発」の進展と国内対応、奥田晴宏、日本 PDA 製薬学会技術教育委員会セミナー（東京、平成 17 年 2 月 25 日）
9. ICHQ8 の動向と承認書記載整備（軽微変更のあり方）、奥田晴宏、東京医薬品工業協会研修講演会「医薬品品質の国際調和」（東京、平成 17 年 3 月）
10. 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、奥田晴宏、第 125 年会日本薬学会（東京、平成 17 年 3 月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし