

1. 化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領

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

- 各製造所（委託した製造業者の製造所および試験検査に係る施設を含む）毎に名称、住所、製造工程の範囲を記載する。
- 製造所毎に許可あるいは認定番号を記載する。
- ただし、製造販売承認申請書の製造所欄に製造所の記載があるものについては、住所及び許可あるいは認定番号の記載は省略してよい。

1.2 製造場所に関する一部変更承認申請対象事項

- 製造場所の変更は、適切な変更管理が求められるものであり、原則として承認事項一部変更承認申請の対象となるものとする。ただし、以下に相当する場合であって、変更管理が適正になされたものにあっては軽微変更届出の対象となるものとする。
 - 製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものであって、同一の許可あるいは認定区分であって、関連工程を共有する同系統の品目についても過去2年以内のGMP調査（実地調査のみをいう。以下同じ。）でGMP適合（その後もGMP不適事項が判明していない等この状態が維持されていることが見込まれる場合をいう。以下同じ。）とされている国内に存在する製造場所への変更
 - 試験検査に係る施設の変更
 - 包装・表示・保管のみに係る施設の変更
- 国内製造場所から国外製造場所への変更および国外での製造場所の変更も、上記条件に適合する場合には、軽微変更届出事項とする。

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一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。ただし、二次包装が安定性確保等の機能を持つ場合は二次包装も含める。
- 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、平成13年11月2日付医薬発第1200号医薬局長通知「原薬GMPガイドラインについて」において示された考え方に従い、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。
- 製造方法の流れに従い記載する。記載内容には下記事項を含める。

添付資料3

- ① 出発物質・中間体の名称及び分子式（必要な場合には化学構造式を別紙とする。以下同じ）
- ② 反応及び精製に用いる試薬の名称及び分子式、溶媒の名称
- ③ 原薬の名称
- ④ 重要工程あるいは最終中間体以降の工程については、その旨を明記し、その工程操作の概略について説明する*

・ 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、重要中間体、プロセス・パラメータ（温度、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。
- ② 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、参考値を『 』または《 》内に記載し（記号の付け方については「2.2 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別」を参照のこと）、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（ICH-Q6A に規定されている無菌試験に代えて滅菌パラメータによる出荷判定を行う場合に限る。）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必要がある、目標値／設定値とすることはできない。この場合にあっては、承認申請書に記載されたパラメータの範囲を逸脱することは認められない。なお、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出来るものとし、その場合には承認申請書には標準的仕込量を記載する。
- ③ 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つては、その試験法の名称、原理及び要点及び管理値／判定基準を記載する。
- ④ 出発物質の管理基準および試験法の名称、原理及び要点を記載する。
- ⑤ ウシ等由来原料においては、原産国、部位、処理方法、必要に応じTSE資料に関する情報その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項を記載する。ヒトおよび動物由来原料については由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウィルス等の不活化／除去処理の方法等、品質・安全性確保の観点から重要と思われる事項について記載する。
- ⑥ 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、原理及び要点を記載する。
- ⑦ 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、原理及び要点を記載する。
- ⑧ 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）を記載する。
- ⑨ その他品質確保に必要な事項についても記載する。

2.2 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別

- ・ 製造方法欄に記載された事項の変更は、全て適切な変更管理が求められるものであり、一部変更承認申請あるいは軽微変更届出の対象である。
- ・ 一部変更承認申請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場合には、軽微変更届出の対象とする。
- ・ 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軽微変更届出で差し支えないこととする。
- ・ ヒトおよび動物由来原料において、感染性因子等に対する新たなリスクへの対応として行う原産国等の変更、その他行政の定める手順に基づく変更の場合であつて、その旨を指示するときは軽微変更届出で差し支えないこととする。
- ・ 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、軽微変更届出対象事

添付資料3

項は『 』内に、一部変更承認申請対象事項は《 》内に記載すること。また、目標値／設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載し、それ以外については一部変更承認申請対象事項とするものとする。

2.3 製造方法に関する一部変更承認申請の対象事項

- ・ 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と判定基準の内、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
- ・ 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更（ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする。）
- ・ その他特別な管理を要する事項の変更

3 参考資料

製造方法についての理解を促すため、必要に応じて以下の参考資料を添付すること。

- ・ 一部変更承認申請対象事項又は軽微変更届出対象事項の区別に関する理由等を説明した注釈（〔参考〕を参照のこと）
- ・ 下記事項について記載されている製造方法の流れ図
 - 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、その旨を明記し、工程操作の概略について説明する*

*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をいう。

重要工程の例として以下のようなものがある。

- ・ 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

添付資料3

- ・ 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。

目標値/設定値：

目標値とは、測定値のような、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値/設定値について、どちら又は両方の値を設定すべきか、また、それらの値が一部変更承認申請事項か軽微変更届出対象事項か、ということは個々の製造工程によるものである。

B 承認申請書記載例（原薬）

原薬について承認申請書の記載事項に関し、記載例を示すこととした。全体の操作の流れを把握できるよう、一部変更承認申請により変更すべき事項（以下「一変事項」という。）と軽微変更に係る届出により変更できる事項（以下「届出事項」という。）を分離せずに製造工程の流れに従って記載することとする。ただし、以下の記載例のとおり、届出事項が判別されやすいよう承認申請書に記載するとともに、目標値／設定値として取扱うパラメータ等も区別して記載する。なお、改正薬事法に基づく製造販売承認で求められる承認書の記載に整合するための届出を提出する場合も同様とする。また、「参考」は、一変事項又は届出事項の区別に関する理由等を説明した注釈を加えた解説であり、必要に応じて参考資料として添付すること。

本承認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は2. 1項に従い、また、一変事項及び届出事項の区分の判断は2. 2項及び2. 3項に従うこととし、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。

添付資料3

原薬の記載例

Step 1 (重要工程)

2-(1-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾール-5-イル)-4'-ブromo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 『(50L)』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》で, 8~10時間減圧乾燥し, 1-[2'-(1-トリチル-1*H*-テトラゾール-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》で減圧乾燥し, 1-[2'-(1*H*-テトラゾール-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》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》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》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*-テトラゾール-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 (重要中間体)

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, 絶対検量線法)

Step2 粗結晶 [4] の管理項目及び管理値 (重要中間体)

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)

添付資料3

Step3 乾燥結晶 [4] の管理項目及び管理値（重要中間体）

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

（注）

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。また、目標値／設定値以外の届出事項は“ ”内に記載し、それ以外については一変事項である。

「参考」

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ROMO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] 『(6.9kg)』^{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°C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°C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°C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°C』,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°C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°C』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°C』に^{注2)}加熱,攪拌して結晶を溶かす。活性炭を加え,『60°C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°C』^{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°C』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°C以下に冷却した“90%”^{注3)}メタノール『(10L)』^{注1)}で洗浄する。結晶を『40°C』^{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)}に入れ“ファイバードラム”^{注10)}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/設定値(幅、範囲は製品標準書、SOPに記載し管理)
- 注3) 濃度は軽微変更可能
- 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) 粒子径は一変事項として管理
- 注9) 一次容器の材料名を記載する
- 注10) 安定性を確保するための二次容器は記載する

2. 化学薬品製剤の製造方法の承認申請書記載要領

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

- ・ 各製造所（委託した製造業者の製造所および試験検査に係る施設を含む）毎に名称、住所、製造工程の範囲を記載する。
- ・ 製造所毎に許可あるいは認定番号を記載する。
- ・ ただし、製造販売承認申請書の製造所欄に製造所の記載があるものについては、住所及び許可あるいは認定番号の記載は省略してよい。

1.2 製造場所に関する一部変更承認申請対象事項

- ・ 製造場所の変更は、適切な変更管理が求められるものであり、原則として承認事項一部変更承認申請の対象となるものとする。ただし、以下に相当する場合であって、変更管理が適正になされたものにあつては軽微変更届出の対象となるものとする。
 - ① 製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものであつて、同一の許可あるいは認定区分であつて、関連工程を共有する同系統の品目についても過去2年以内のGMP調査（実地調査のみをいう。以下同じ。）でGMP適合（その後もGMP不適事項が判明していない等この状態が維持されていることが見込まれる場合。以下同じ。）とされている国内に存在する製造場所への変更
 - ② 試験検査に係る施設の変更
 - ③ 包装・表示・保管のみに係る施設の変更
- ・ 国内製造場所から国外製造場所への変更および国外での製造場所の変更も、上記条件に適合する場合には、軽微変更届出事項とする。

2. 製造方法

2.1 製造方法の記載内容

- ・ 原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程を工程に従い記載する。
- ・ 製造工程の流れに従い、原材料、仕込み量、調整液・溶媒、収量、中間製品、一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・パラメータ、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

添付資料3

載する。

- ② 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、参考値を『 』または《 》内に記載し（記号の付け方については「2.2 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別」を参照のこと）、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（ICH-Q6A に規定されている無菌試験に代えて滅菌パラメータによる出荷判定を行う場合に限る。）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必要がある、目標値／設定値とすることはできない。この場合にあっては、承認申請書に記載されたパラメータの範囲を逸脱することは認められない。なお、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出来るものとし、その場合には承認申請書には標準的仕込量を記載する。
- ③ 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）を記載する。
- ④ 品質に重大な影響を与える原材料の規格及び試験方法を記載する。（規格及び試験方法欄に記載されるものは除く。）
- ⑤ ウシ等由来原料においては、原産国、部位、処理方法、必要に応じTSE資料に関する情報その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項を記載する。ヒトおよび動物由来原料については由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウィルス等の不活化／除去処理の方法等、品質・安全性確保の観点から重要と思われる事項について記載する。
- ⑥ 中間製品の規格及び概略の試験方法。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方法を記載する。
- ⑦ 製品の品質に影響を与える包装材料の材料名を記載する。
- ⑧ 必要に応じ、製品の品質に影響を与える包装材料の製造元及び型番または規格を記載する。

2.2 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別

- ・ 製造方法欄に記載された事項の変更は、全て適切な変更管理が求められるものであり、一部変更承認申請あるいは軽微変更届出の対象である。
- ・ 一部変更承認申請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場合には、軽微変更届出の対象とする。
- ・ 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軽微変更届出で差し支えないこととする。
- ・ ヒトおよび動物由来原料において、感染性因子等に対する新たなリスクへの対応として行う原産国等の変更、その他行政の定める手順に基づく変更の場合であって、その旨を指示するときは軽微変更届出で差し支えないこととする。
- ・ 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、軽微変更届出対象事項は『 』内に、一部変更承認申請対象事項は《 》内に記載すること。また、目標値／設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載し、それ以外については、一部変更承認申請対象事項とするものとする。

2.3 製造方法に関する一部変更承認申請対象事項*

- ・ 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
- ・ 製品の品質に影響を与える包装材料の材料名の変更（ただし、内服固形製剤に限り、直接の容器等の材料名としてポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、アルミ箔若しくはセロファン及びこれらを組合わせた多層フィルム又はガラスを用いる場合の、材料名の変更については軽微

添付資料3

変更届出を認める。)

- ・ 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や無菌製造に関わる事項等の変更
- ・ 細菌、ウイルス等の病原体の不活化及び除去の方法に関する追加及び削除並びに不活化及び除去条件の変更（ただし、除去膜等の粒子径の改善については、十分にバリデートされている場合は、軽微変更届出による変更も可とする。）
- ・ 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）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は一部変更承認申請対象事項である。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届出対象事項とする。

3 参考資料

製造方法についての理解を促すため、必要に応じて以下の参考資料を添付すること。

- ・ 一部変更承認申請対象事項又は軽微変更届出対象事項の区別に関する理由等を説明した注釈（[参考]を参照のこと。
- ・ 製造方法の流れ図

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をいう。

重要工程の例として以下のようなものがある。

- ・ 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、最終滅菌工程等
- ・ 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等
- ・ 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、最終滅菌工程等
- ・ 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、一次包装工程等

品質終点基準：

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）

添付資料3

目標値／設定値：

目標値とは、測定値のような、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値／設定値について、どちら又は両方の値を設定すべきか、また、それらの値が一部変更承認申請事項か軽微変更届出対象事項か、ということは個々の製造工程によるものである。

B 承認申請書記載例（製剤）

製剤について承認申請書の記載事項に関し、記載例を示すこととした。全体の操作の流れを把握できるよう、一部変更承認申請により変更すべき承認事項（以下「一変事項」という。）と軽微変更届出により変更できる記載事項（以下「届出事項」という。）を分離せずに製造工程の流れに従って記載することとする。ただし、以下の記載例のとおり、届出事項が判別されやすいよう承認申請書に記載するとともに、目標値／設定値として取扱うパラメータ等も区別して記載する。なお、改正薬事法に基づく製造販売承認で求められる承認書の記載に整合するための届出を提出する場合も同様とする。また、「参考」は、一変事項又は届出事項の区別に関する理由等を説明した注釈を加えた解説であり、必要に応じて参考資料として添付すること。

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。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は2. 1項に従い、また、一変事項及び届出事項の区分の判断は2. 2項及び2. 3項に従うこととし、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。

添付資料3

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

<第一工程>混合・造粒・乾燥工程

カキケコン『×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～XN/m”，“錠重量 XX～XXmg”，“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”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。

添付資料3

“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”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。

用語の説明

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。

(注)

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、《 》内に記載する。また、目標値／設定値以外の届出事項は“ ”内に記載し、それ以外については一変事項である。

「参考」

<第一工程>混合・造粒・乾燥工程

カキケコン『×kg』^{注1)}、カルメロースカルシウム『×kg』^{注1)}及び乳糖×kg^{注1)}を流動層造粒機^{注2)}“(250 L)”^{注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℃』^{注1)}とする(標準乾燥時間『90分』^{注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』^{注1)}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”^{注3)}で整粒する。

<第三工程>混合顆粒工程

第二工程で製造『nバッチ分』^{注1)}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^{注2)}“(1000 L)”^{注1)}に入れ“10~20分”^{注4)}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』^{注1)}をロータリー打錠機^{注2)}を用い、“硬度X~X N/m”^{注5)}、“錠重量XX~XXmg”^{注5)}、“厚み○~○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『×kg』^{注1)}をロータリー打錠機^{注2)}を用い、“予圧×t/杵(×~×t/杵)”^{注6)}、“本圧×t/杵(×~×t/杵)”^{注6)}、『毎分××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^{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”^{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)}

添付資料3

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)}

【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14)}

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』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 『43.6 kg』^{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.

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) 一次容器の材料名を記載する

注11) 二次容器以降に関する記載は届出事項

注12) 例1は工程管理5で密封性を担保

注13) 例2はバリデーションに基づき密封性を担保

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できる

添付資料3

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

<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分を担保するようオートクレーブにて“××～××℃，×～×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。

(注)

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『 』

添付資料3

内に、一変事項は、《 》内に記載する。また、目標値／設定値以外の軽微届出対象事項は“ ”内に記載し、それ以外については一変事項である。

添付資料3

「参考」

<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】

<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】

<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0.2μm)^{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】

<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12)}を担保するよう“××～××℃, ×～×分間”^{注13)}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は低い

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で品質を担保している

注10) 材料や容量を規定する

注11) 充填容量は重要事項

注12) 滅菌の必須条件

注13) 滅菌条件を達成するための運転パラメータ