

平成 16 年 8 月 31 日 大阪医薬品協会 主催の「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」プログラム および 配布資料

プ ロ グ ラ ム

13 時 20 分～ 13 時 30 分 開会挨拶 大阪医薬品協会 理事長 植木明廣

13 時 30 分～ 14 時 15 分 「全体説明と 化学薬品原薬について」( 質疑応答を含む )

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長 奥田晴宏 氏

14 時 15 分～ 14 時 35 分 「 化学薬品原薬の承認申請書記載例について」( 質疑応答を含む )

大阪医薬品協会 技術研究委員会 委員長 清原孝雄 氏

14 時 35 分～ 14 時 55 分 休 憩

14 時 55 分～ 15 時 30 分 「 化学薬品製剤について」( 質疑応答を含む )

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長 檜山行雄 氏

15 時 30 分～ 16 時 「 化学薬品製剤の承認申請書記載例について」( 質疑応答を含む )

大阪医薬品協会 技術研究委員会 委員長 清原孝雄 氏

16 時～ 16 時 30 分 全体を通しての 質疑応答

# 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



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

- 主任研究者: 奥田晴宏(国立衛研)
- 分担研究者: 谷本 剛(国立衛研)、川西 徹(国立衛研) 檜山 行雄(国立衛研)、鹿野真弓(総合機構)
- 協力研究者: 小嶋茂雄(国立衛研)、青柳伸男(国立衛研)、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))、松下潤一(藤沢薬品工業(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)

# 報告書の構成



## 序

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



# 本研究の目的

## (製品のLife Cycleを通しての品質確保)

〔背景〕

### 薬事法改正

製造(輸入)承認から製造販売承認へ  
・GMP適合の承認要件への組み入れ

品質管理・製造工程の承認事項化

### CTD様式による申請資料の作成義務化

製造(工程管理)、添加物の管理、容器施栓系  
等の資料提出

〔研究目標〕

### 承認範囲の拡大

### 最新の国際動向

Comparability of Biotechnological/  
Biological Products

リスク管理  
製剤開発の経緯

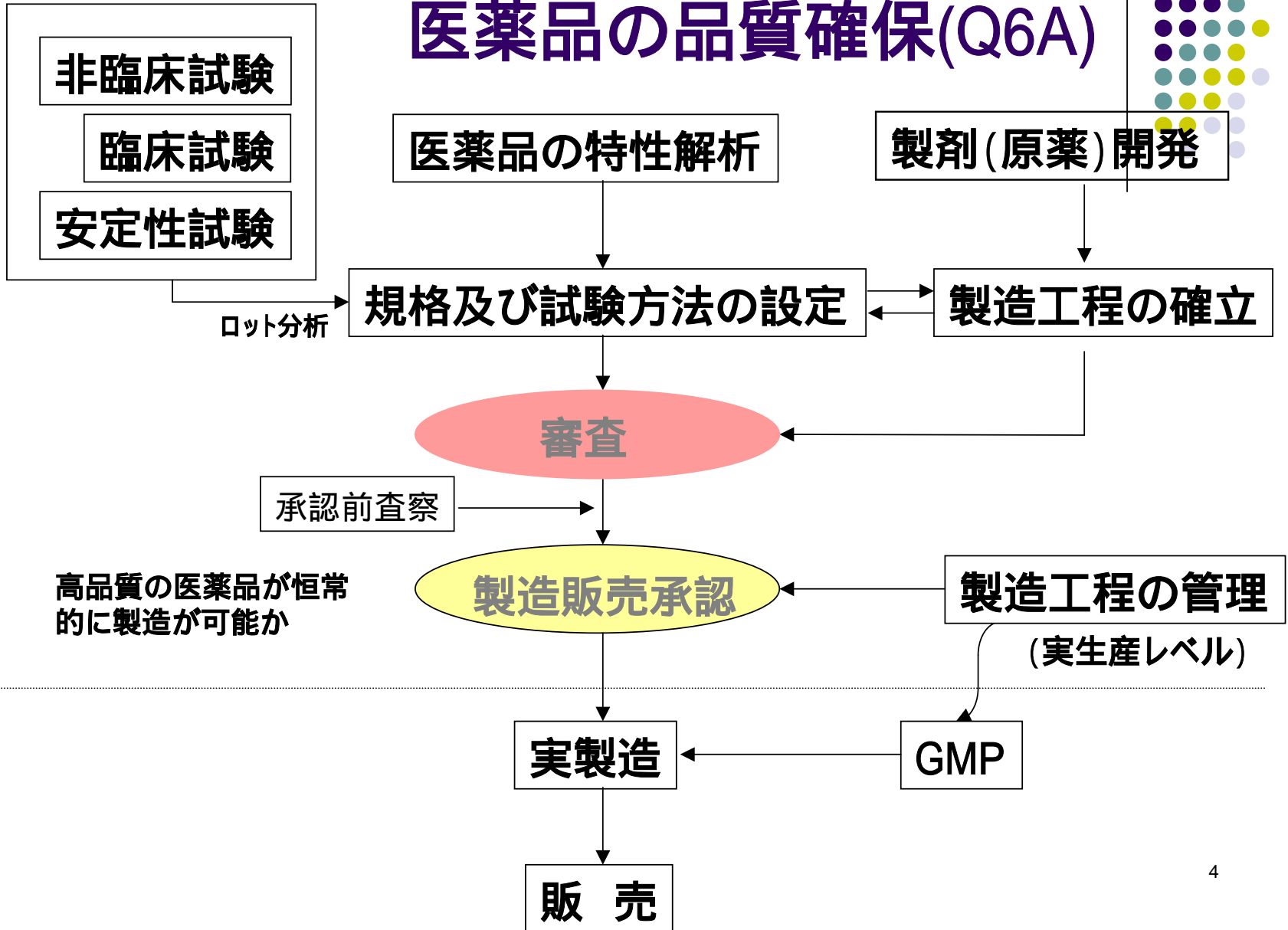
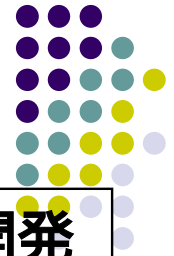
### 承認事項の切分け

軽微なもの 届出  
軽微でないもの 一変申請

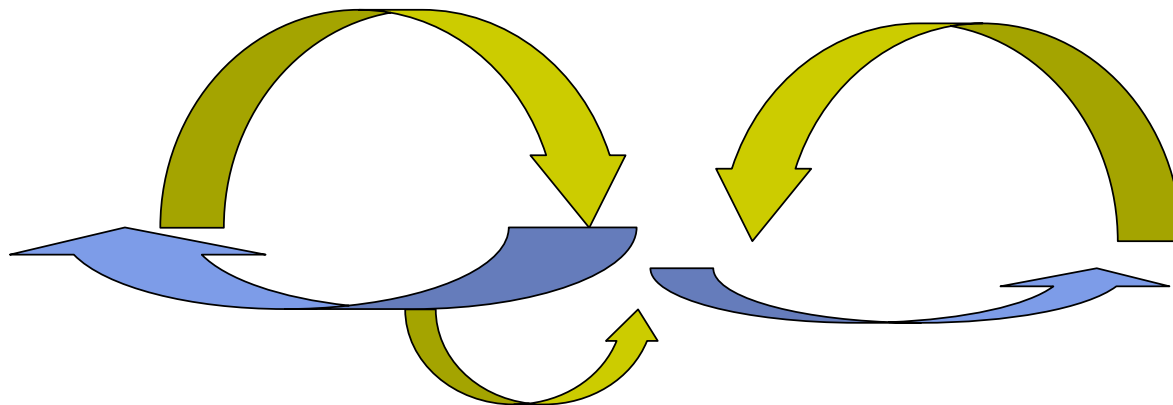
〔成果〕

総合的な品質保証の実現、重点的な審査と効率的な行政システム  
メリハリの利いた製造管理とGMP査察、国際的整合性のある品質保証システム

# 医薬品の品質確保(Q6A)



# 地球規模での医薬品の流通



**国際的に整合性のある品質保証制度が重要**

# 米国における変更事項の重度区分

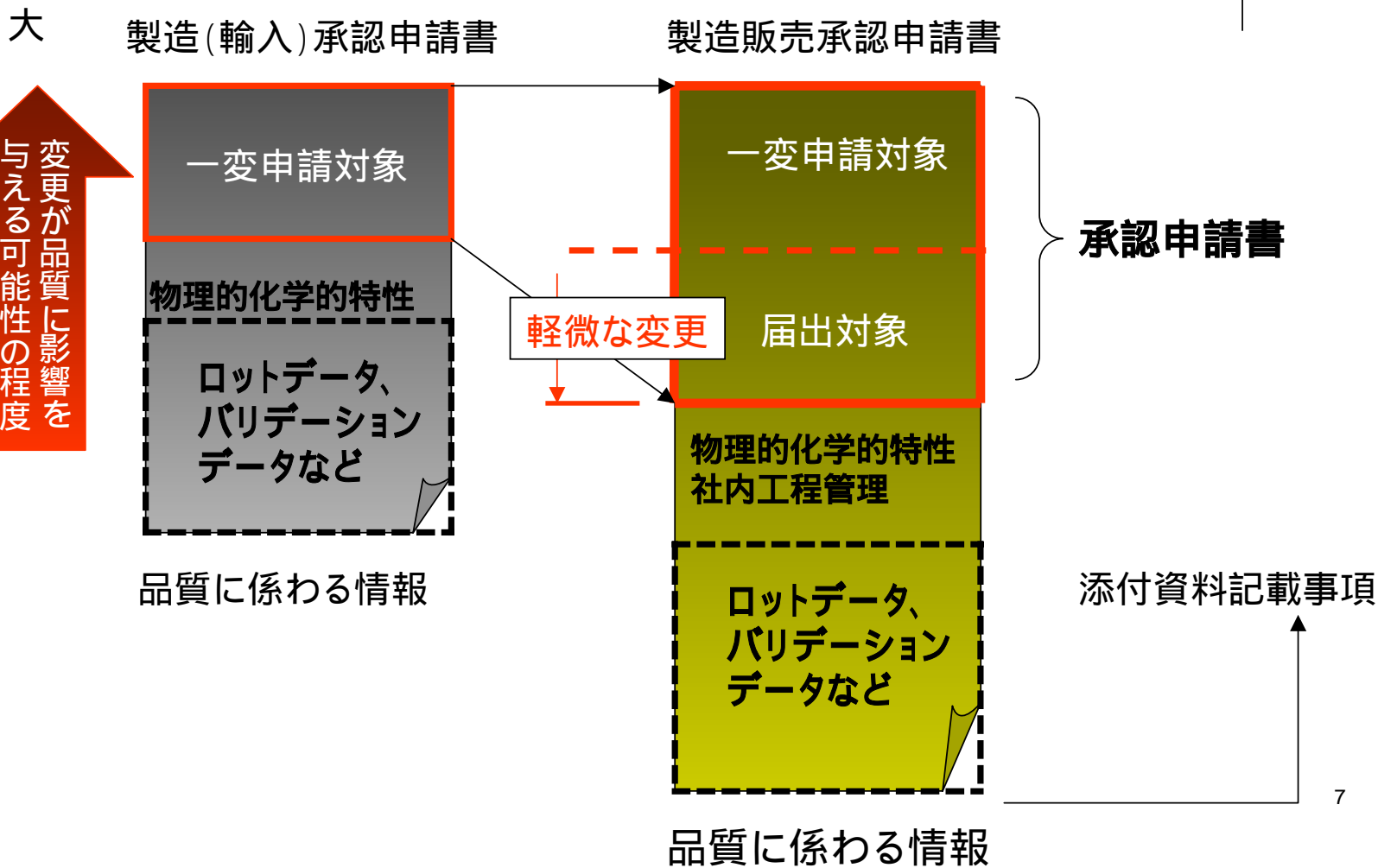
薬事法改正を踏まえた日本薬局方の質的向上及び信頼性確保に関する研究

その1:承認内容の変更事項の重度区分(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)より



変更重度区分	変更手続き	申請様式	効力
Major Change	一部変更申請	Prior Approval Supplement (事前審査)	承認後に出荷可能
Moderate Change	届出	CBE* in 30days (事前審査)	届出後30日経過後に出荷可能
		CBE* (事後審査)	届出後すぐに出荷可能
Minor Change	年次報告	Annual Report (審査なし)	出荷の是非に無関係

# CTD申請・改正薬事法下における承認申請書のイメージ



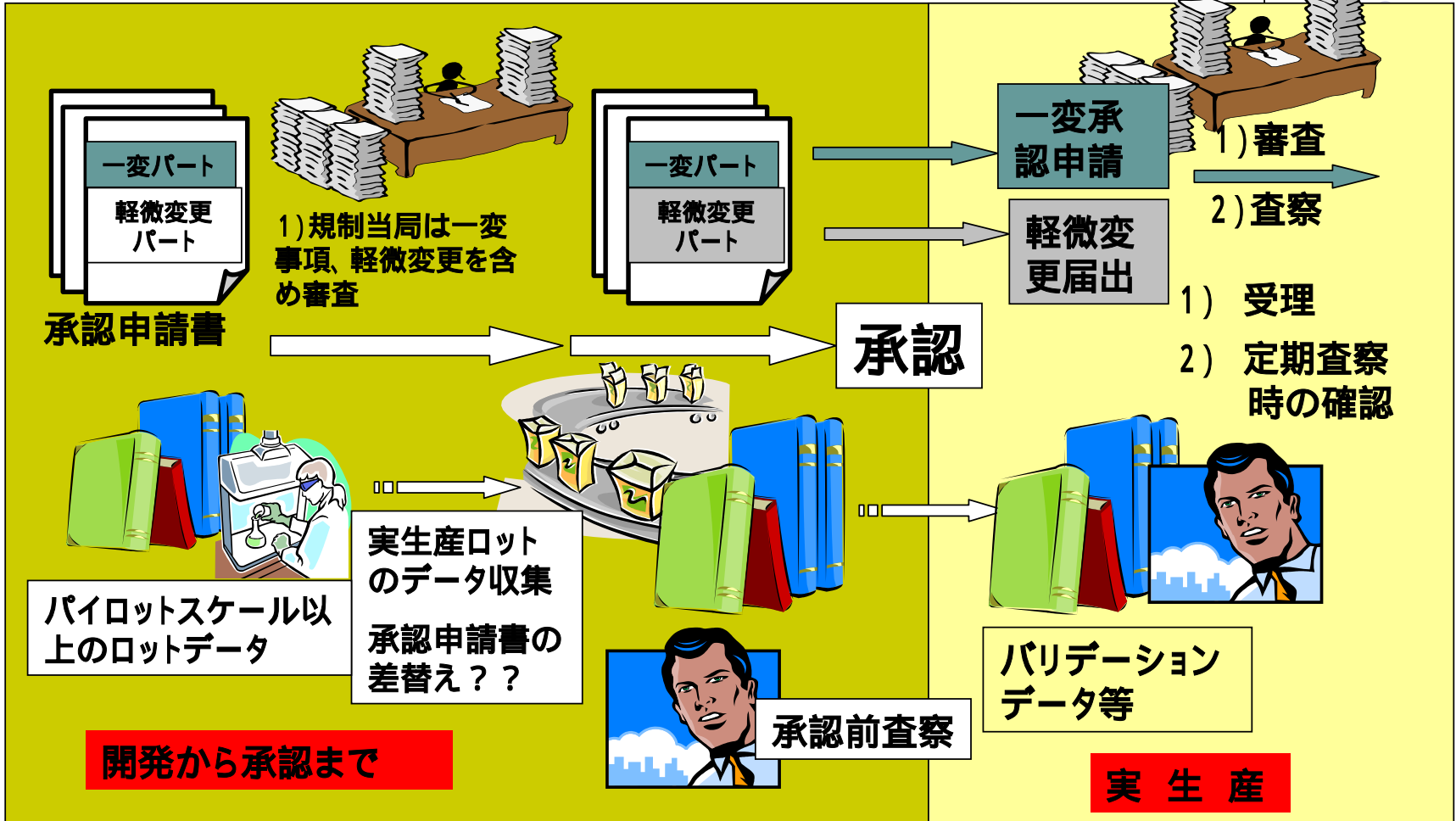


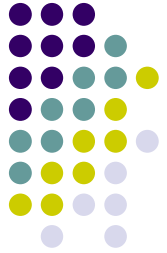


# 軽微変更事項の取扱いの枠組み-1

- 医療用新医薬品の新規承認申請時に、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、各事項について、一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項を考慮して承認する。
- 一変承認対象以外の製造工程の変更で、最終製品の品質に影響がない場合は軽微変更届出の対象となる。
- 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。

# 軽微変更事項の取扱いの枠組み-2

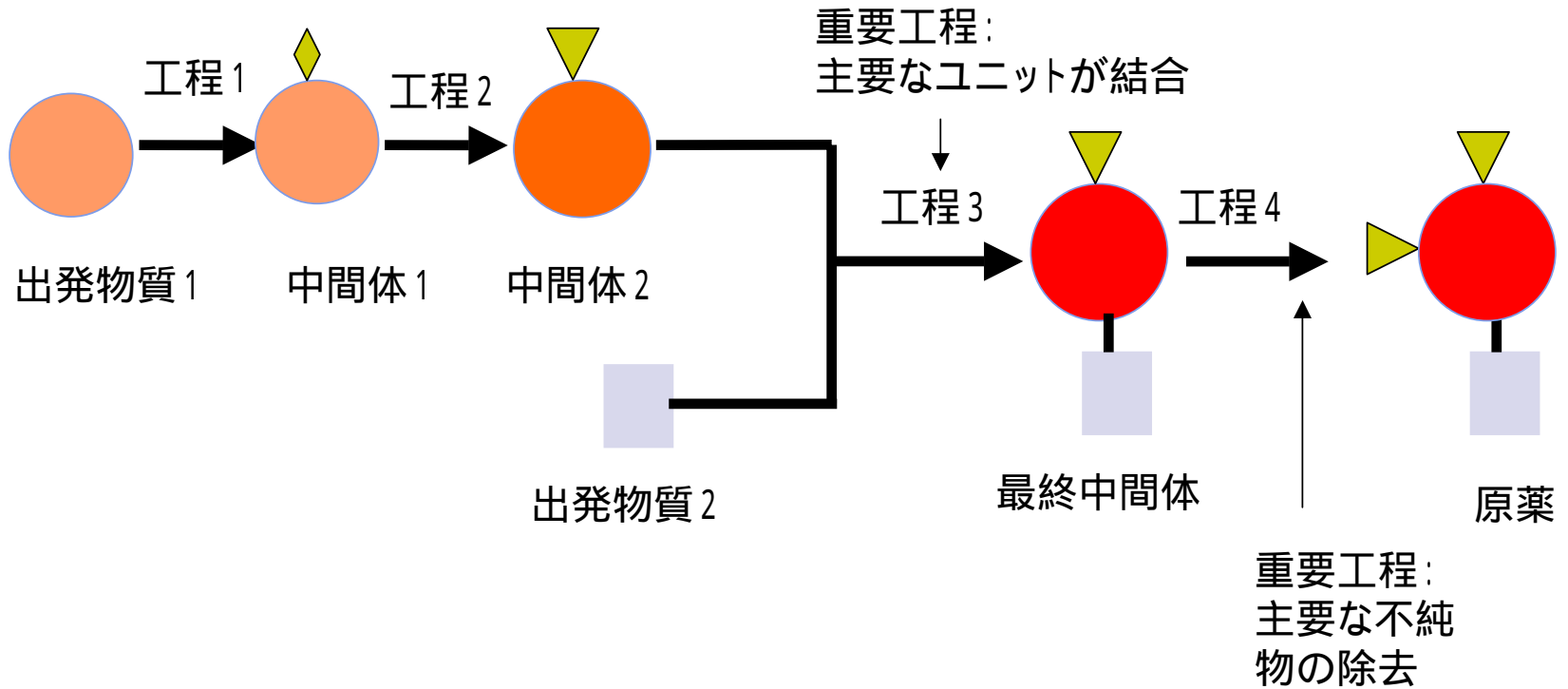
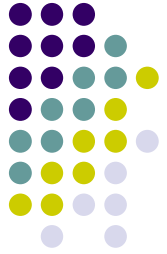




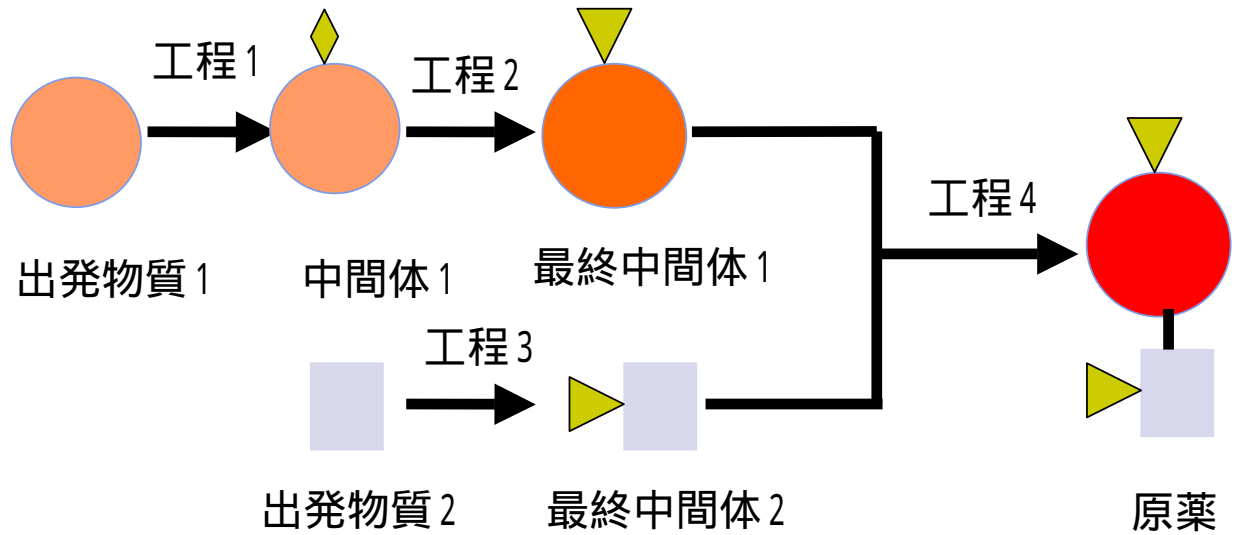
# 製造方法の記載内容

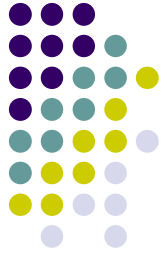
- 出発物質から原薬の包装工程までの全工程を工程に従い記載する。
- 申請者は原薬の品質確保に必要な工程から記載する。出発物質は、「原薬GMPガイドラインについて」(平成13年11月2日医薬発第1200号)において示された定義に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。

# 製造工程－1



# 製造工程－2





# 用語-1

中間体：

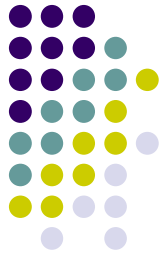
- 化学合成原薬については、原薬合成工程において製造される物質で、原薬になるまでに、分子的な変化をうける物質。単離される場合、単離されない場合がある。

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。

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



## 用語-2

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



# 製造方法の流れ図

- 記載内容には下記事項を含める。  
出発物質・中間体の名称及び化学構造式(あるいは分子式)  
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  
原薬の名称及び化学構造式(原薬の立体化学を含む)  
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

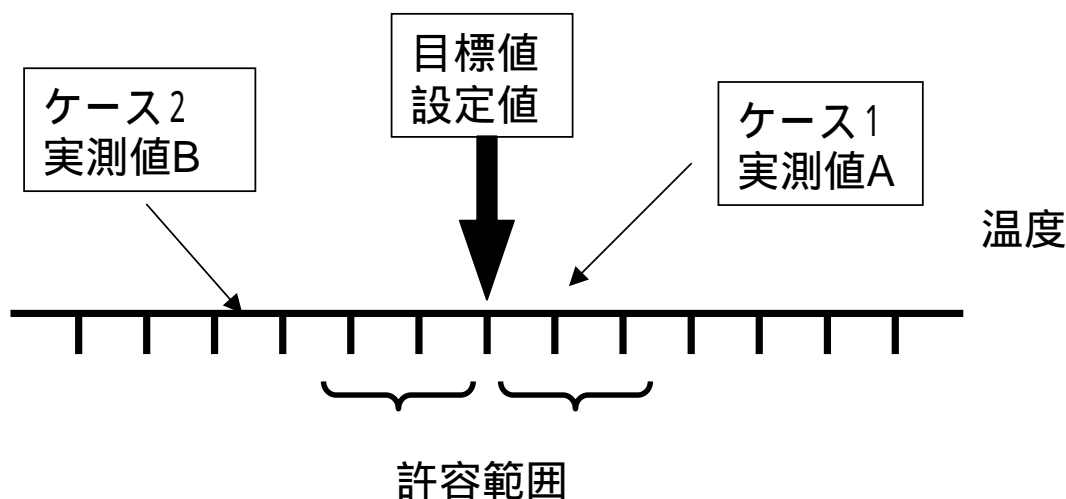
- 特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。なお、操作条件等は目標値 / 設定値を記載しても良い。
- 原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、装置、操作条件(温度、圧力、pH、時間等)、収率(収量)、重要工程、重要中間体、プロセス・コントロール、等を適切に記載する。

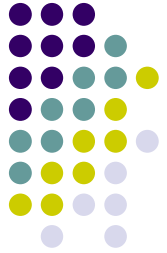


## (続き)

-2

- 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。





## (続き)

-3

- 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し、当該ロットの製造が承認書の記載に照らして妥当であったか等の当該ロットの製造に対する承認書への製造方法の適合性の評価に用いられるものとすること。



## (続き)

製造工程のうち 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

出発物質の管理基準および試験法の名称、原  
理及び要点

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

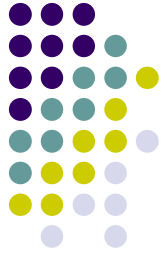


**(続き)**

**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**

**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)。**

**その他品質確保に必要な事項。**



# 一変承認申請対象-1

- 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



## 一変承認申請対象-2

- 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



## 一変承認申請対象-3

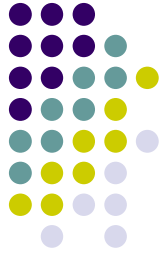
- 機器の内特別な管理が必要な事項なものの変更
- 最終精製工程に使用される溶媒で、特に原薬に影響を与える可能性が大きい場合にあっては管理基準の変更
- その他特別な管理を要する事項の変更





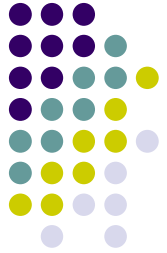
# 一変承認対象事項の考え方

- Double checkが必要な事項
- 承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合。
  - 例えば最終中間体以降に用いる原材料の変更は不純物プロファイルに直ちに質的な変化をもたらす危険性がある。
  - 中間体の変更を伴う反応工程の変更は承認申請時の評価方法で評価することが適切かどうかを含めて検討する必要がある。



# 製造場所の記載

- 各製造所・施設(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):
  - 名称、住所、製造工程の範囲
  - 原薬の製造および試験検査に係わる施設を含む
- 構内に多数の施設を有する場合:
  - 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。
- 許可あるいは認定コード



# 製造場所に関する一変と届出

- 原則として承認事項一部変更承認申請の対象。
- 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。



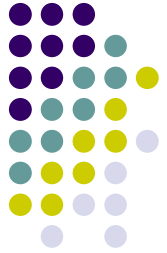
# 届出で良い範囲

製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたもの

- 同一の許可あるいは認定区分
- 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

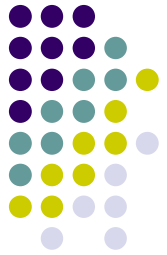
包装・表示・保管のみに係る施設の変更



## 届出で良い範囲

- 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。
- 同一製造場所内での施設の変更及び / 又は製造工程の範囲の変更で、製造方法の変更が軽微変更届出の範囲とされたものは、原則として軽微変更届出の対象とする。

# 承認書の機能



## 従来の承認書

- 規制当局との合意事項の記載
- 製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準
  - 規格

## 改正薬事法における承認書

- 規制当局との合意事項の記載
- 製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準
  - 規格
  - 製造方法
- 製造工程管理の基準
  - 製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準
- 重要な変更管理の記録

# 承認書記載例について (原薬)

大薬協講演会

平成16年8月31日

住友製薬 清原孝雄

## 新規承認申請時の添付資料における製造規模の取扱い

- (1) 医療用医薬品等については、製造方法欄、規格及び試験方法欄の設定及び記載を行うため、承認申請の際に提出されるデータは、実生産を反映した規模（医療用後発品においては実生産の1 / 10程度又は10万錠以上のいずれか大きい規模までを含む。）の製造設備で収集されたものであること。
- (2) 新医薬品等（新有効成分含有医療用・一般用医薬品、医療用の新投与経路医薬品、新配合剤及び剤型追加医薬品をいう。）においては、承認申請時に実生産を反映した規模の製造設備でのデータの収集が困難な場合、パイロットスケールでのデータを提出し、申請後に実生産を反映した規模の製造設備でのデータを提出することができることとする（GMP省令公布時に定める予定）。



## 承認書申請書記載例

- 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ものの（様式A）。
- B) 一変事項と届出事項（可能な限り届出の対象となる範囲を設定しておくこと。）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ものの（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ものの（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は2.1項に従い、また、一変事項およ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。

承認申請を行う場合の申請書の製造方法欄の製造場所及び製造方法の記載については、様式Aを参考にする  
こととするとともに必要に応じ、別添4、5、6及び  
7のフローチャートを承認書に記載すること。その際、  
様式Bを参考に別添1及び2の今後の変更時の承認事  
項の一部変更承認申請対象事項と薬事法第14条第1  
0項に規定する承認事項の軽微変更に係る届出（以下  
「軽微変更届出」という。）の対象事項を予め区別し、  
設定しておくこと。

当該製品の記載事項の整備においては、現在実施され  
ている製造工程、規格及び試験方法を記載するもので  
あり、従前の製品標準書に規定されている内容を逸脱  
した記載は行わないこと。

# 一変事項と届出事項の切り分け

## 一変事項に該当

原料が異なる場合

製造ルート(製造工程)が異なる場合

反応メカニズムが異なる場合

重要中間体あるいは重要工程の規格、目標管理値

## 軽微変更

スケール及びスケールにより変動するパラメーター

反応条件(温度、時間等):クリティカルでない場合

目標管理値を達成するための(工程)パラメーター

\* 承認時には実製造での限定されたデータしかない

## 軽微変更の認定

品質に与える影響の可能性が小さい変更: **軽微な変更**  
は届出とする

品質に与える影響の大きさ

開発段階の検討、経験

実製造における実績

バリデーション

} 予測

実際には、対象物質、製造方法等により  
ケースバイケースである

製造業者が上記より判断すべきもの

当局により確認、決定

## 運転パラメーターの記載について

- ・承認時では、実製造機器でのフレを考慮した検討はできない
- ・初期には状況を確認しながら、調整する必要がある
- ・原料ソースやロットの違いにより変動させる必要がある
- ・同じ工程で、複数の機器(機種、メーカー、スケール)を使用する場合がある
- ・スケールアップしたものと元のスケールあるいは委託したケース等、複数のスケールで製造する場合がある。
- ・運転パラメーターより、重要工程での品質終点基準を確保するための管理項目、管理値を記載する方が合理的な場合がある

**\* 承認書記載事項と異なる場合は薬事法違反となる**

## 運転パラメーターの記載について(2)

- ・パラメーターの記載は、運転パラメーターとは限らず、実際に品質を保証できるもの(品質特性を規定する管理事項)を選択する
- ・重要工程について品質終点基準を設定するが、それを達成するためのパラメーターを記載する
- ・品質の恒常性を担保するため適切で、運用上有効だと考えられる管理項目を設定する

## 目標値 / 設定値の記載

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**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。

スケールや機器の違いに起因する複数の条件の記載も可能

**目標値/設定値**とすることで、その**数値の取扱い**は**GMP管理**の対象になる。(薬事法違反ではなく、**GMPの逸脱**で対応できる。

承認書には適切な**管理すべき数値**を、**製品標準書**あるいは**標準操作手順書**には実際に**管理すべき範囲**を記載する。

# 包装材料

- ・包装工程は、39号通知による記載では不十分  
直接包装並びに安定性にかかわる包装材料については  
CTDでも要求されており記載する必要がある
- 一次包装材料の材料名及び成分、組成等の規格  
(一次包装材料の製造元及び型番でもよい)



## 様式 A<sub>1</sub>

### 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) , 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 °C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 °C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（ 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（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,絶対件稜線法）

## 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	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 ( 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

## 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'-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] (6.9kg) , 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 【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 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 【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 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 【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 【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 【目標値】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 ( 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 ( 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,絶対件稜線法 )

## 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	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 ( 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

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

# 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'-ブromoメチル  
ビフェニル [1] (21.6kg)<sup>注1)</sup> , 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)<sup>注1)</sup> ) , 炭酸カリウム(11.8kg)  
<sup>注1)</sup> , およびジメチルホルムアルデヒド(60L)<sup>注1)</sup> を 25 で24時間<sup>注2)</sup>  
かき混ぜる。水素化ホウ素ナトリウム(3.2kg)<sup>注1)</sup> を加え , 更に 25  
で24時間<sup>注2)</sup> 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**<sup>注4)</sup> する。残留物に水(50L)<sup>注1)</sup> を加え , 酢酸エチル(50L)<sup>注1)</sup>  
で抽出する。有機層を水(30L)<sup>注1)</sup> および 10%<sup>注3)</sup> 食塩水(30L)<sup>注1)</sup> で  
洗浄する。有機層を約半量まで **減圧濃縮**<sup>注4)</sup> する。残留物を 5 で3時間  
<sup>注2)</sup> かき混ぜる。析出した結晶を **遠心分離**<sup>注4)</sup> し , 酢酸エチル(10L)<sup>注  
1)</sup> で洗浄する。

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) 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

結晶を40 【目標値】で、8～10時間<sup>注5)</sup>減圧乾燥し<sup>注4)</sup>、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)<sup>注6)</sup>

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須な条件となる場合は記載する

## Step 2

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

注7) この場合のpHはクリティカルであり範囲記載



## Step 3

[4]の粗結晶を90%<sup>注3)</sup>メタノール(80L)<sup>注1)</sup>に加え、60 °Cに<sup>注2)</sup>加熱、攪拌して結晶を溶かす。活性炭を加え、60 で30分<sup>注2)</sup>攪拌する。固形物を加圧ろ過<sup>注4)</sup>して除き、加熱した90%<sup>注3)</sup>メタノール(5L)<sup>注1)</sup>で洗う。ろ液及び洗液を合わせ30 【目標値】<sup>注5)</sup>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<sup>注5)</sup>攪拌する。析出した結晶を遠心分離<sup>注4)</sup>し、10 °C以下<sup>注5)</sup>に冷却した90%<sup>注3)</sup>メタノール(10L)<sup>注1)</sup>で洗浄する。結晶を40 【目標値】<sup>注5)</sup>で減圧乾燥<sup>注4)</sup>後、粉碎(粒子径メジアン10 μm以下<sup>注8)</sup>)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。

注8) 粒子径は管理事項

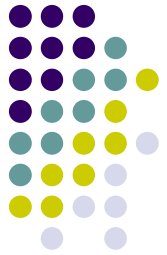
## Step 4 (包装工程)

[4]をポリエチレン袋<sup>注9)</sup>(社型番XX)<sup>注10)</sup>に入れファイバードラム<sup>注11)</sup>に詰める。

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



# 化学薬品製剤について

大薬協説明会 8月 31日

国立衛研 薬品部 檜山 行雄

- 製剤製造工程の記述
- 承認書記載の範囲
- 変更手続きの切り分け
- 製剤・製造プロセス理解の重要性
- 変更評価プロトコール例
- 承認書の機能・一貫した品質保証



# 製造方法の記載内容

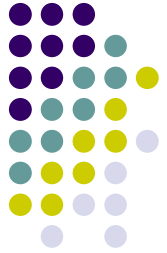
- 原材料から製剤の一次包装工程までの全工程を工程に従い記載する。
- 製造工程の流れ図 (原材料、仕込み量、調整液・溶媒、収量、中間製品、1次包装材料等)を示すとともに操作条件を明記する。

# 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。(製剤)



-1

- 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。
- 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。



## (製剤続き)

-3

- 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し、当該ロットの製造が承認書の記載に照らして妥当であったか等の当該ロットの製造に対する承認書への製造方法の適合性の評価に用いられるものとすること。



## (製剤続き)

製造工程のうち 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)

添加剤などの原材料の規格及び試験法

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

一次包装材料の材料名

一次包装材料の製造元及び型番または規格



# 用語-1 (製剤)

## 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



## 用語 - 2 (製剤) 重要工程の例

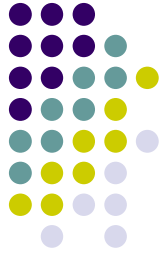
- 低含量固形製剤の混合工程、造粒工程、整粒工程、輸送工程及び打錠工程
- 固形製剤の溶出特性を決める工程
- 製造スケールが製品規格に影響を及ぼす工程。混合工程、造粒工程、薬液調製工程、ろ過工程、凍結乾燥工程、最終滅菌工程など
- 無菌操作を用いる製造法における、バイオバーデンを決める原材料管理、プロセスフィルター管理など





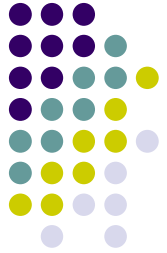
## 用語 - 3 (製剤) 重要工程の例 2

- 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



# 一変承認申請対象-1

- 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



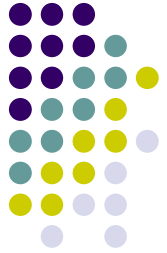
## 一変承認申請対象-2

- 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
- 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。)



## 一変承認申請対象-3

- 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



# 一変承認対象事項の考え方

- Double checkが必要な事項
- 承認申請時の製造工程評価に用いた方法では評価できない可能性がある場合。
  - 例えば、同じ湿式造粒であっても、高速攪拌造粒と流動層造粒ではメカニズムが異なり、均一性、溶出性、安定性に影響が出る可能性が高い
  - 一次容器の材料変更は製品の保護機能(安定性)あるいは包装材料からの相互作用(溶出など)で安全性、安定性に影響を与える可能性が高い



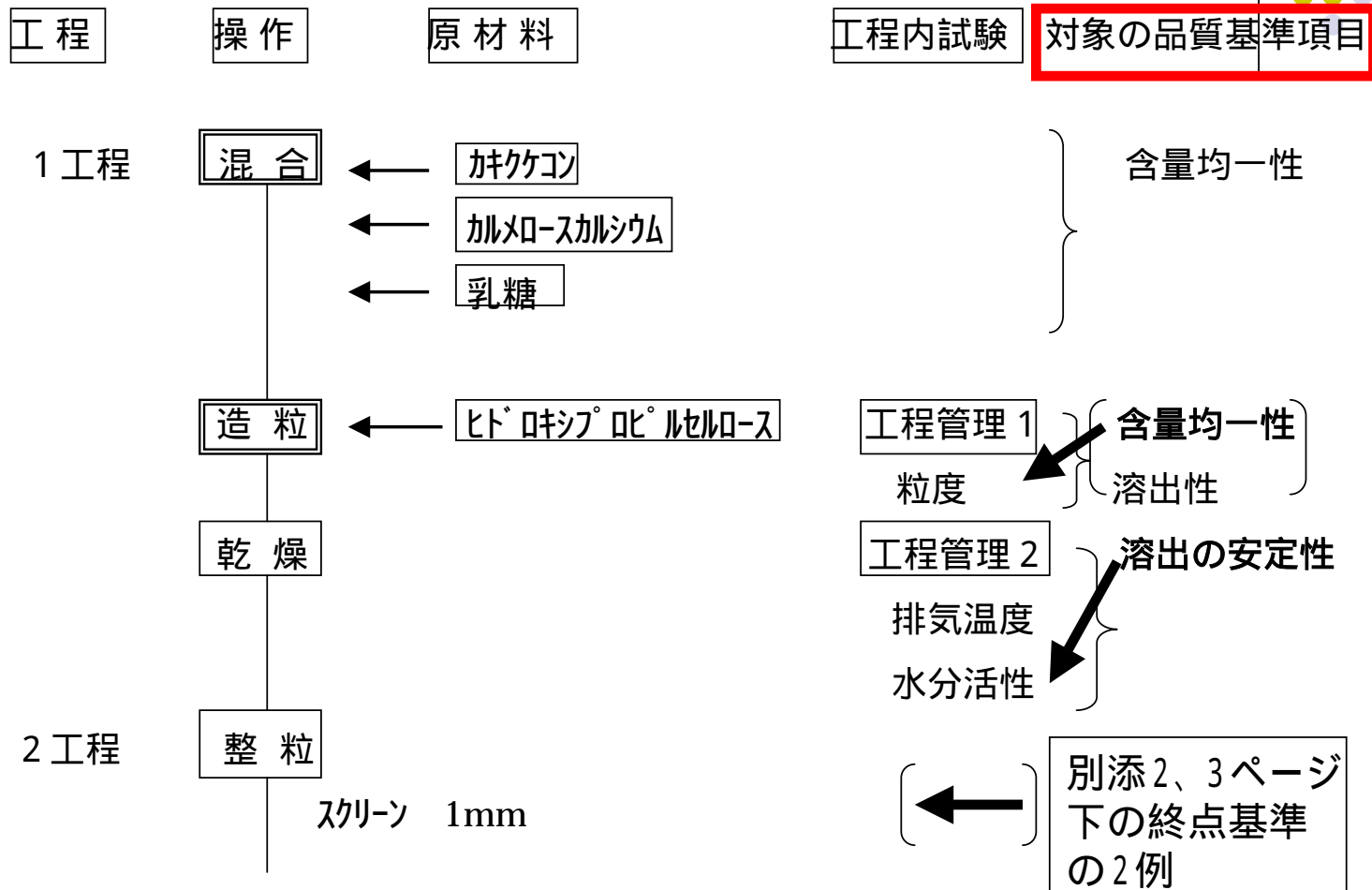
# 製剤のプロセス設計、管理の難しさ

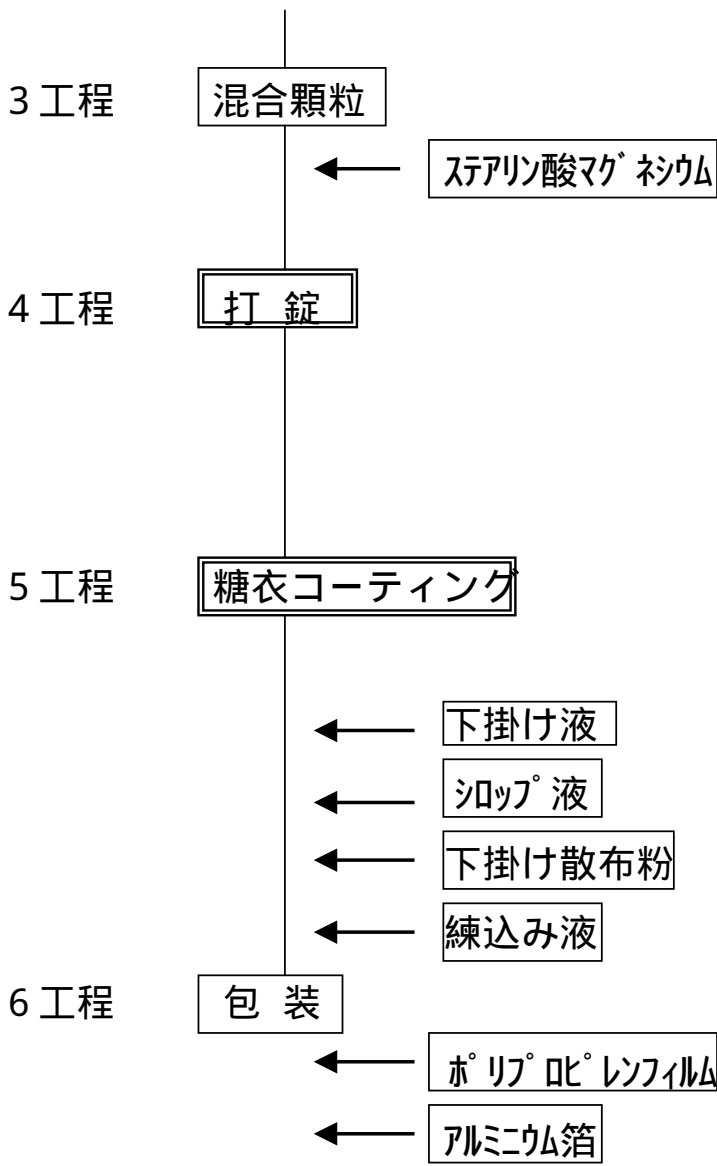
- 工程管理は工程と製品品質と関連が理解できて初めて適切に行われるー原薬と比べ難しい
- 目標としている品質基準へ寄与する要因(工程)が複数あり、要因・工程間で相互作用がある場合もある。
- 工程と製品品質と関連が理解できていれば変更は円滑に行え、そうでなければ、変更の適格性評価は膨大なものになりがちである。



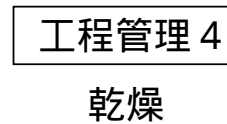
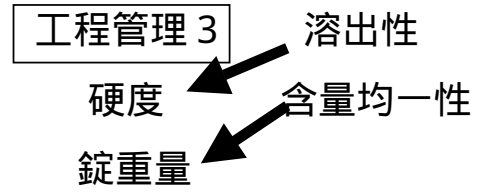
# 製造工程流れ図（錠剤）承認規格などの品質基準項目と品質終点基準の関係

別添 5 の流れ図に品質基準項目を加え説明したもの

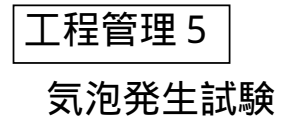




溶出性

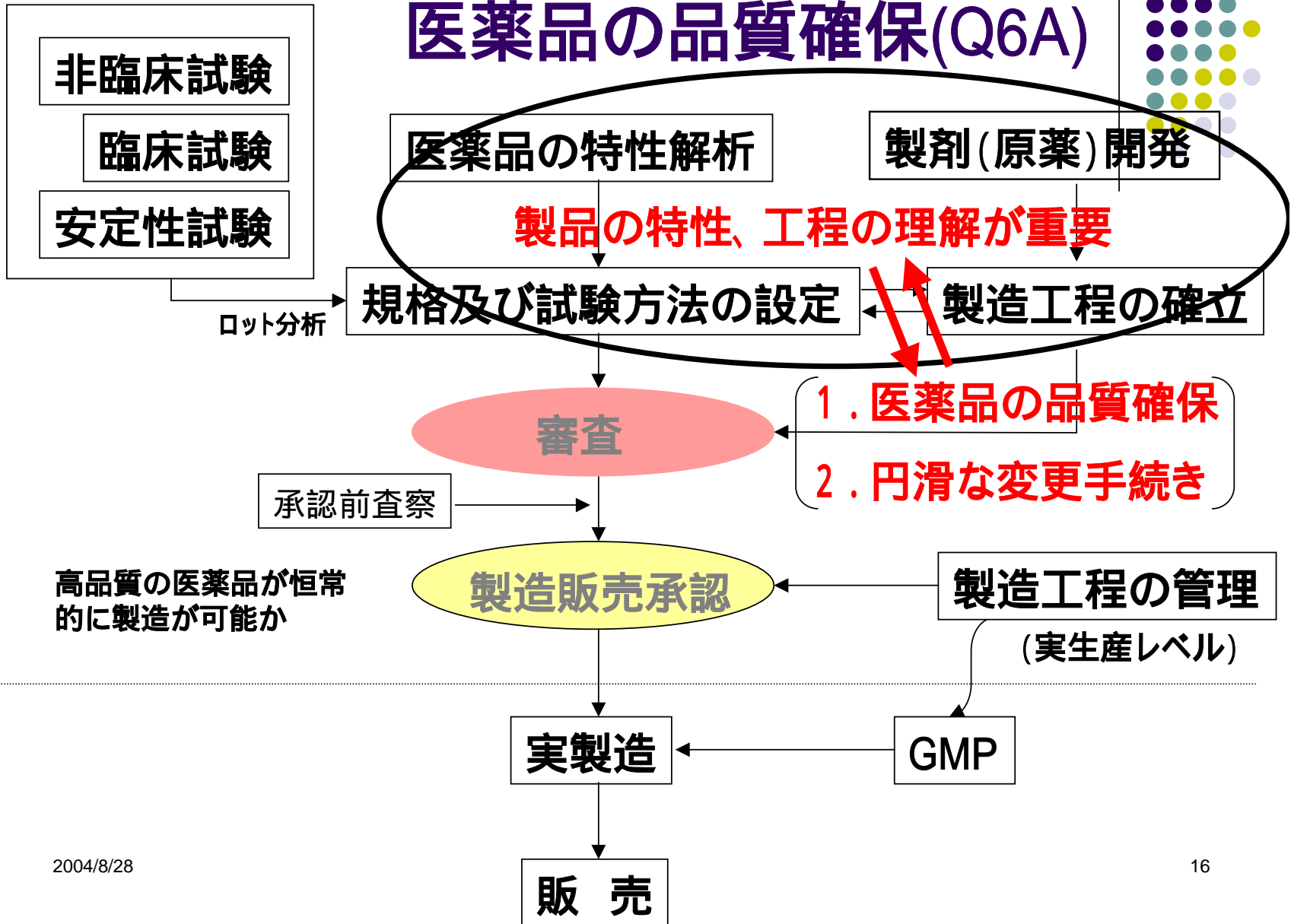


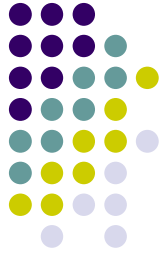
安定性





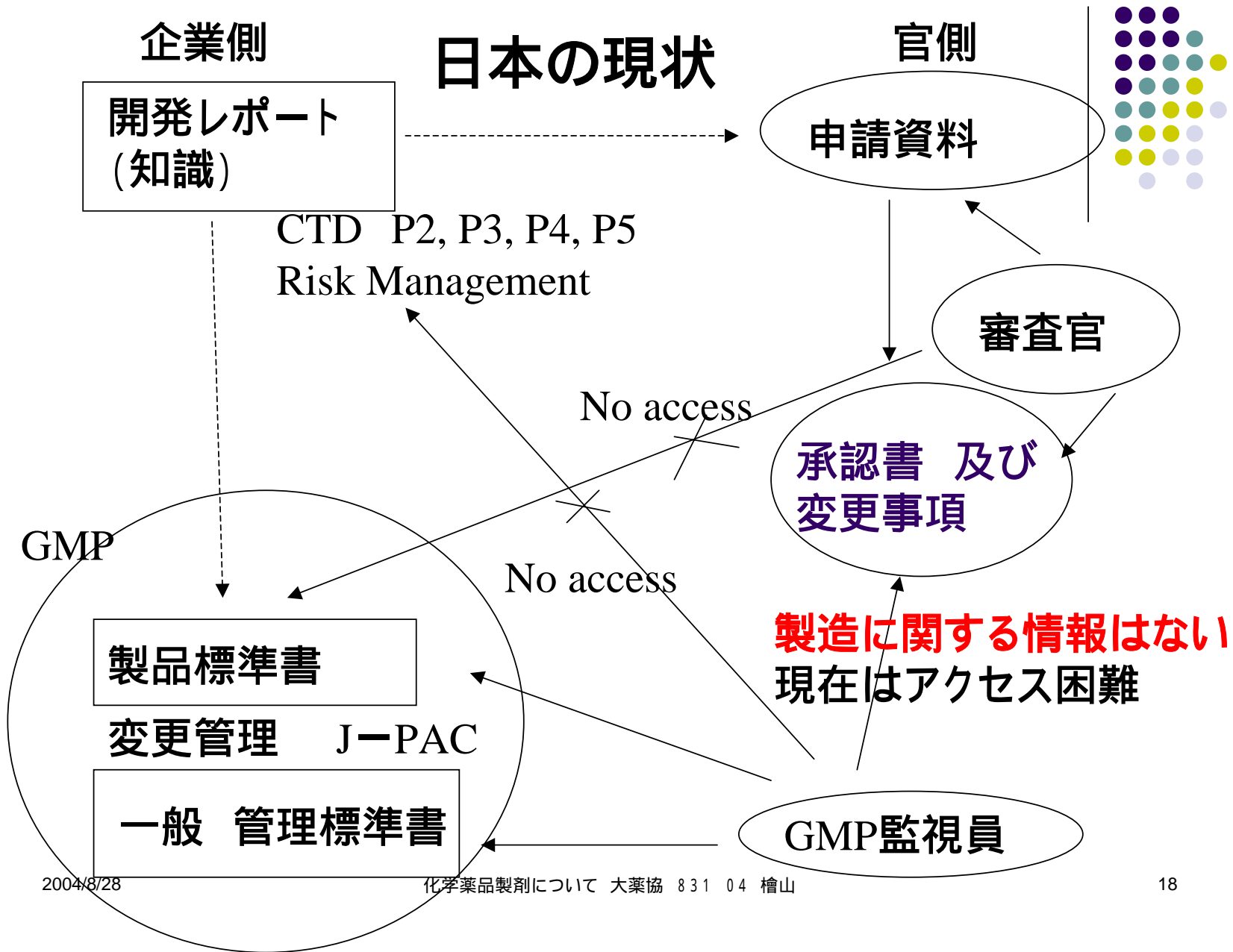
# 医薬品の品質確保(Q6A)





# 製造法変更の評価プロトコール例

- 経口固形製剤（通常製剤，腸溶性製剤）の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案 (通称J-PAC-IR) 厚生科学研究 青柳班報告 (医薬品研究に掲載)
- 米国FDA SUPAC-IR
- 容器・施栓系FDAガイダンス  
Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (May 1999)





# 承認書の機能

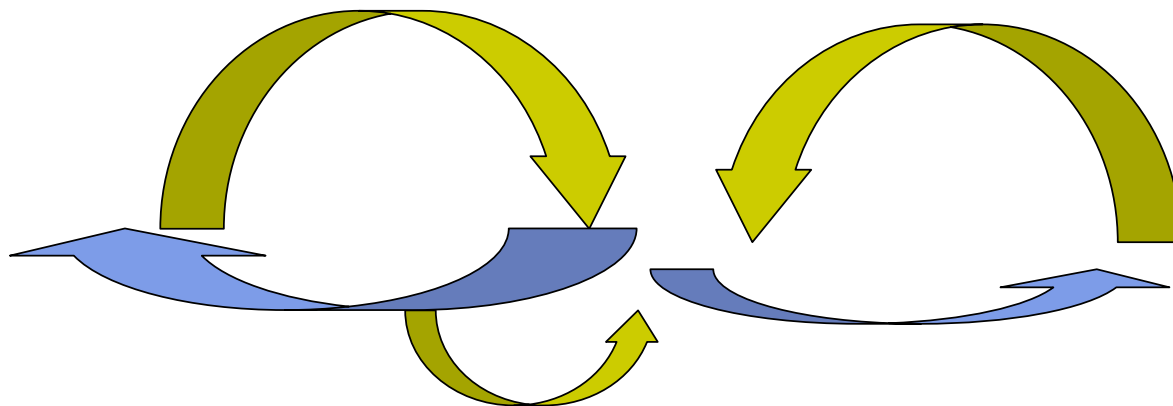
## 従来の承認書

- 規制当局との合意事項の記載
- 製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準
  - 規格

## 改正薬事法における承認書

- 規制当局との合意事項の記載
- 製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準
  - 規格 **品質システム全体をカバー 一貫性**
  - 製造方法
- 製造工程管理の基準
  - 製品標準書、標準操作手順書の適格性の判定基準
- 重要な変更管理の記録

# 地球規模での医薬品の流通



**科学とリスク管理をベースにした国際的に  
整合性のある品質保証制度をめざしICH  
各極でシステム開発が行われている**

# 承認書記載例 (製剤)

大薬協講演会

平成16年8月31日

住友製薬 清原孝雄

## B 承認申請書記載例（製剤）

製剤について承認書の記載事項に関し、記載例を示すこととした。

承認申請に当たっては様式Aの要領で承認申請書に記載し、

軽微変更届出により変更できる記載事項が判別されやすいように、承認申請書記載内容を補足するものとして様式Bを添付して提出することとするものである。

なお、新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。

なお、様式Cは、申請書又は届出書に添付する必要はないが、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る。

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、一変事項およ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。

## 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 1 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（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（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  $x$  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  $x \sim x w/w\%$  である．

【工程管理 2】工程試料  $x$  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， $2 \sim 4\%$  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  $220 \text{ mg}$  ( $218 \sim 223 \text{ mg}$ )，厚みは  $4.6 \pm 0.3 \text{ mm}$  である．

【工程管理 5】工程試料を水中に沈め， $x \text{ kPa}$  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  $x \times L$  にヒドロキシプロピルセルロース  $x \text{ kg}$  を投入し，攪拌混合する．

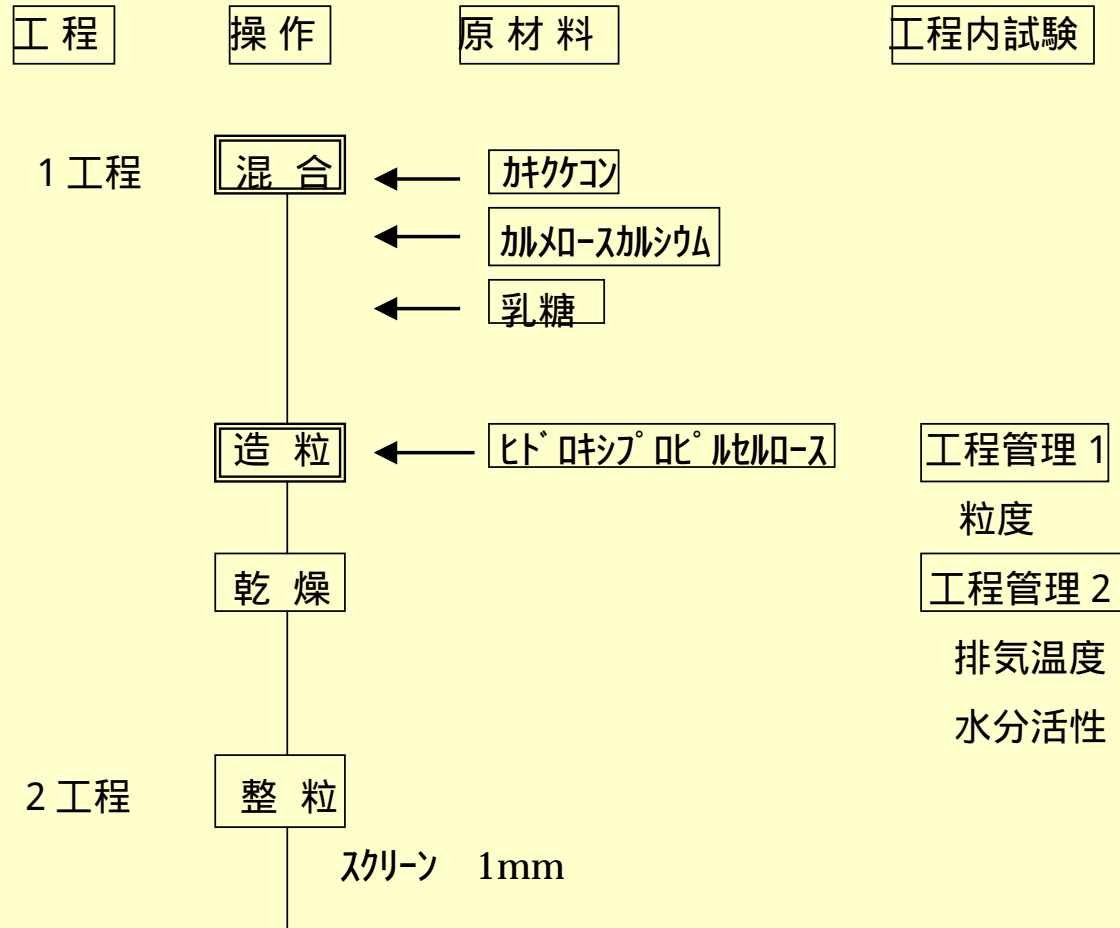
下掛け液：白糖  $1.3 \text{ kg}$ ，アラビアゴム末  $0.6 \text{ kg}$  を精製水に溶かして  $3 \text{ L}$  とする．

シロップ液：白糖  $44.4 \text{ kg}$  を精製水に溶かして  $50 \text{ L}$  とする．

下掛散布粉：沈降炭酸カルシウム  $6.0 \text{ kg}$  及びタルク  $6.0 \text{ kg}$  を混合する．

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

# 製造工程流れ図（錠剤）



3 工程

混合顆粒

← ステアリン酸マグネシウム

4 工程

打錠

工程管理 3

硬度  
錠重量

5 工程

糖衣コーティング

工程管理 4

乾燥

← 下掛け液

← シロップ液

← 下掛け散布粉

← 練込み液

6 工程

包装

← ポリプロピレンフィルム

← アルミニウム箔

工程管理 5

気泡発生試験

## 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

カキケコン  $\times$  kg, カルメロスカルシウム  $\times$  kg 及び乳糖  $\times$  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 1 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 ( $\times$  kg/バッチ) 及びステアリン酸マグネシウム ( $\times$  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  $x$  kg をロータリー打錠機を用い、硬度  $X \sim X$  N/m, 錠重量  $XX \sim XX$  mg, 厚み  $\sim$  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  $x$  kg をロータリー打錠機を用い、予圧  $x$  t / 杵 ( $x \sim x$  t / 杵), 本圧  $x$  t / 杵 ( $x \sim x$  t / 杵), 毎分  $x \times$  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（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（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  $x$  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  $x \sim x_{w/w}\%$  である．
- 【工程管理 2】 工程試料  $x$  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， $2 \sim 4 \%$  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  $220 \text{ mg}$  ( $218 \sim 223 \text{ mg}$ )，厚みは  $4.6 \pm 0.3 \text{ mm}$  である．
- 【工程管理 5】 工程試料を水中に沈め， $x \text{ kPa}$  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  $x \text{ L}$  にヒドロキシプロピルセルローズ  $x \text{ kg}$  を投入し，攪拌混合する．

下掛け液：白糖  $1.3 \text{ kg}$ ，アラビアゴム末  $0.6 \text{ kg}$  を精製水に溶かして  $3 \text{ L}$  とする．

シロップ液：白糖  $44.4 \text{ kg}$  を精製水に溶かして  $50 \text{ L}$  とする．

下掛散布粉：沈降炭酸カルシウム  $6.0 \text{ kg}$  及びタルク  $6.0 \text{ kg}$  を混合する．

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

## 様式 C

### < 第一工程 > 混合・造粒・乾燥工程

カキケコン  $\times$  kg<sup>注1)</sup> , カルメロースカルシウム  $\times$  kg<sup>注1)</sup> 及び乳糖  $\times$  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。

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

### < 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 1 mm<sup>注3)</sup> で整粒する。

注3) この場合のスクリーン径は重要管理値ではない



## < 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 ( x kg/バッチ ) 及びステアリン酸マグネシウム ( x 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。

**注4)** この工程の時間は目安

## < 第四工程 > 打錠工程

例1) 第三工程で製造した顆粒 x 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 ~ XX mg<sup>注5)</sup> , 厚み ~ 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 x kg<sup>注1)</sup> を **ロータリー打錠機<sup>注2)</sup>** を用い、予圧 x t / 杵 ( x ~ x t / 杵 )<sup>注6)</sup> , 本圧 x t / 杵 ( x ~ x t / 杵 )<sup>注6)</sup> , 毎分 x x 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

**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

## < 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】

<sup>注7)</sup>機種名称は操作原理を示しており、一変事項

<sup>注8)</sup>型番はスケールにより異なる

<sup>注9)</sup>この場合温度及び時間で工程を担保しており重要事項

## < 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> ( 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> ( 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。<sup>注12)</sup>

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

【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．<sup>注15)</sup>

<sup>注15)</sup> 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

## 別紙

ヒドロキシプロピルセルロース溶液：精製水  $\times \times$  L <sup>注1)</sup> にヒドロキシ  
プロピルセルロース  $\times$  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 43.6 kg <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

## B-2 注射剤

### 様式 C

#### < 第一工程 > 溶解工程

水酸化ナトリウム  $\times$  kg<sup>注1)</sup> を注射用水  $\times \times$  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 <sup>注2)</sup> に加熱した注射用水  $\times \times$  L<sup>注1)</sup> を加え、攪拌しながら 65 ~ 75 <sup>注3)</sup> まで自然冷却する。「 (原薬) 」  
 $\times \times$  kg<sup>注1)</sup> を加え、65 ~ 75 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】

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

## < 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<sup>注4)</sup>塩酸溶液にてpHをx . x<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 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x x x L<sup>注1)</sup>とし，15分以上<sup>注6)</sup>撈拌する．必要に応じ1 mol/L<sup>注4)</sup>塩酸溶液又は1 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】

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

## < 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 μm)<sup>注8)</sup> にてろ過する。

洗浄及び脱ピロジェン ( × × , ×分以上 )<sup>注9)</sup> した × mL無色ガラス製アンプル<sup>注10)</sup> ( \_\_\_\_\_ 社製品番号XX、 \_\_\_\_\_ 社製品番号 \_\_\_\_\_ )<sup>注11)</sup> に × . × ± × . × mL<sup>注12)</sup> を充てんし、密封する。【工程管理 3】

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

## < 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  $\times \times \sim \times \times$  ,  $\times \sim \times$  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

### 様式C

#### < 第一工程 > 薬液調製工程

##### (1) 溶解

窒素気流下，容量  $\underline{\quad} \times \underline{\quad} \text{L}^{\text{注1}}$  の溶解タンクに注射用水  $\underline{\quad} \text{L}^{\text{注1}}$  を入れ，これに主薬A  $\underline{\quad} \times \underline{\quad} \text{kg}^{\text{注1}}$ ，原料B  $\underline{\quad} \text{kg}^{\text{注1}}$ ，原料C  $\underline{\quad} \text{kg}^{\text{注1}}$  を投入して溶解する。【工程管理1】

##### (2) ろ過

調製液を 孔径0.45  $\mu\text{m}$  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。

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

### (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  $x . x$ <sup>注4)</sup> に調整する。

### (4) 液量調整

注射用水を加え、全量を  $x \times \text{kg}$ <sup>注1)</sup> 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<sup>注5)</sup>。

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

## < 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 μmの酢酸セルロース製カートリッジフィルター<sup>注6)</sup> (           社製          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           mL )<sup>注10)</sup> (           社製品番号XX )<sup>注7)</sup> に充てん液量 2,000 mg ± 3 %<sup>注11)</sup> で薬液を充てんする。

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)

### (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淨・蒸気滅菌済み<sup>注9)</sup>ゴム栓(           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。

注7) 素材成分や組成をメーカー名及び型番で規定

注9) 品質上要求される状態(洗淨、滅菌済み)を規定

注12) 必要な管理事項

## < 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 注13) とした後，集積した半打栓バイアルを在庫し，棚温 -40 注13) で 3時間 注13) 凍結する（最大仕込み量：36千バイアル 注1)）。

### (2) 一次乾燥

真空度 x Pa 注13) で -40 注13) から 20 注13) まで x分 注13) かけて昇温した後，20 注13) で 時間 注13) 一次乾燥する。

### (3) 二次乾燥

一次乾燥終了後，40 注13) まで x分 注13) かけて昇温する。その後真空度 x Pa 注13) で 時間 注13) 二次乾燥する。【工程管理 4】

### (4) 取出し

窒素を用い，-20 kPa 注13) まで復圧し，全打栓を行う。全打栓後，湿度 x% 以下の圧縮空気で 注14) 大気圧まで復圧する。

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

## < 第四工程 > 巻き締め工程

凍結乾燥バイアルをプレス方式 注15) 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。

注15) 機器の機能を規定

【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