

承認申請書記載例解説

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究班

はじめに

本年 4 月より完全施行される改正薬事法においては、製造方法及び工程管理も承認事項とされるとともに、製法変更をした際に品質に影響を与えるリスクの少ない軽微な変更は承認事項一部変更(一変)承認申請を要せず、届出で差し支えないとされた。本研究班は、主に医療用医薬品の新規製造販売承認申請の際に申請書に記載すべき製造方法に関する事項並びに軽微変更届出対象事項と一変承認事項との判断基準について検討を行った。これらの検討結果は製造方法の承認申請書記載例と共に中間報告書としてまとめ、厚生労働省医薬局審査管理課に平成 16 年 6 月提出した。承認書記載例に関しては、特に製剤では承認書への具体的な製造方法の記載が事実上行われてこなかったことから、具体的な新薬事法下での承認書のイメージが掴めやすいようにとの配慮から、作成したものである。

平成 17 年 2 月 10 日薬食審査発第 0210001 号「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針について」の別添 1～3 は中間報告書を基に作成された。ただし、通知では医療用医薬品全てを対象とした記述に変更され、その他の点でも行政的な整合性の観点から修正が加えられている。

パブリックコメント募集で公開された本通知(案)や平成 17 年 2 月 10 日薬食審査発 0210001 号に関して、研究班活動の紹介をした学会の会場や説明会等も含め、多くの問い合わせを頂いた。また、各分担研究者、研究協力者にも個別に多くの質問が寄せられた。化学薬品に関しては、製造方法の記載は従来経験の全くない(製剤)あるいは少ない(原薬)事項であるので、詳細な解説が必要であると認識した。これまでに頂いた問い合わせも踏まえ、とくに申請書作成に直結する承認申請書記載例に関して解説を作成することとした。

作成に当たっては以下のことに配慮した。

- ・ 適切な製造管理および変更管理が実施されるために承認書が相応の機能を果たすこと。
- ・ ICH 加盟国の規制状況に配慮した。薬事法改正により、欧米とも整合性のある製造方法の管理制度が構築されたことは極めて大きな進歩であり、重要なことである。我が国の医薬品品質保証に関する品質システムのレベルが承認書の記載内容に置いても適正な水準にあることを諸外国に対して示す必要がある。

なお、開発時期の古い品目は開発データが完備していないことも想定されるので、対象として CTD 申請に基づく医薬品を想定しているが、それ以外の医薬品に関しても、本解説の趣旨を出来るだけ取入れた対応を取ることが望まれる。

1. キーワード解説

前提条件

本記載例は「改正薬事法に基づく医薬品等の承認申請書における製造方法等に係る記載要領及び記載変更に関する取扱い」のより良い理解を目的として作成したものである。これはあくまでも例示であり、承認申請書作成の必須事項を全て網羅しておらず、また、記載方法の例を示すことを優先したため、現実の製造管理を必ずしも反映していない箇所も存在する。従前の承認申請書における記載内容との差異をイメージして頂けるよう作成したものであり、当然個々の医薬品の特性に応じて記載がそれぞれ異なることは理解して頂きたい。

従前の製造承認申請書における原薬の製造方法は、実際に行われる製造工程の中から特に一部変更承認申請対象事項（一変事項）に相当する重要項目のみを抽出し簡略に記載していたものと理解している。製造販売承認制度への移行に伴い、これまでの記載に軽微変更事項が追加され、さらに製造パラメータ等を記載するため、必然的により詳細な記載が求められることとなる。

一方、製剤に関しては、製造方法欄には「日局製剤総則 剤の項に従い・・・」と、具体的な製造方法は何も書いていないと言える内容であった。このため、これまでとは全く異なる対応が改正薬事法の完全施行後は必要とされることとなる。

化学薬品の製造方法に関する国内ガイドラインは存在しないが、参照すべきガイドラインとしてはCTDガイドライン（「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」平成13年6月21日医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）が挙げられる。CTDガイドライン第3部（モジュール3）部分を参考として作成して頂きたい。

CTD資料との関係

製造方法欄では、原薬に関しては「3.2.S.2.1 製造業者」「3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール」「3.2.S.2.3 原材料の管理」「3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理」を基に、製剤に関しては、「3.2.P.3.1 製造業者」「3.2.P.3.2 製造処方」「3.2.P.3.3 製造方法及びプロセス・コントロール」「3.2.P.2.4 重要工程及び重要中間体の管理」「3.2.P.4 添加剤の管理」を基に、承認事項とするべき部分を抜粋あるいは要約して記載すると理解して頂きたい。さらにそれぞれ「3.2.S.6 容器及び施栓系」「3.2.P.2.4 容器及び施栓系」についても承認事項とするべき部分を抜粋あるいは要約して記載する。

規格及び試験方法は従前の通り「3.2.S.4 規格及び試験方法」「3.2.S.5 標準品及び標準物質」並びに「3.2.P.5 規格及び試験方法」「3.2.P.6 標準品及び標準物質」に基づき、必要事項につき抜粋して記載する。

承認申請書の製造方法の記載方法

全体の操作の流れを把握できるよう、製造工程の流れに従って記載する。ただし、軽微変更に係わる届出により変更できる記載事項が判別できるよう、目標値/設定値とする製造パラメータ又は標準的仕込量のうち、軽微届対象事項は『 』内に、一変事項は《 》内に記載する。また、目標値/設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載する。

目標値と設定値

承認書の記載事項と異なる場合は薬事法違反となるため、承認申請書に管理値やパラメータを記載する場合、薬事法違反とならないよう実際の管理範囲よりかなり広い範囲を記載するか、あるいは必要な項目であっても記載しない（あるいはしたくない）という事態が生じる。これでは、品質の恒常性を担保するために、承認申請書の製造方法欄に必要な管理項目を適切に記載し、GMPによる適切な製造管理の実施の根拠とするという本来の目的と乖離してしまうことになる。このため、改正薬事法の承認申請書においては、品質に重大な影響を与える可能性が小さいプロセス・パラメータや標準的仕込量については、承認申請書には目標値あるいは設定値を記載し、その管理範囲については、製品標準書あるいは作業手順書に記載し、GMPの管理対象とするという方策が取入れられた。この結果、もしも管理範囲を外れた場合であっても、ただちに薬事法違反には問われず、GMPの逸脱として対処することが出来る。

目標値/設定値とした場合の管理範囲の設定においては、開発段階の検討や経験、バリデーションの結果を参考に、製造実績に基づき、その管理範囲を申請者は許容範囲として製品標準書等に設定する必要がある。

目標値は、品質管理基準を確保するため、あるいはスケール等により、調整あるいは変動が生じる可能性のある、仕込量や運転パラメータが対象となる、設定値は製造機器の操作盤等より予め入力する値としての用いられるパラメータ等を想定している。

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、目標値/設定値として設定することはできないと規定されている。

「参考」の位置付け

「参考」は、一変事項又は届出事項の区別に関する理由を説明した注釈を加えた解説である。実際の承認申請においては、申請者が、当該製品の特性並びに製造方法を勘案した上、適正かつ合理的に、一変事項と届出事項を設定することが必要である。適宜、一変事項と届出事項の区別の詳細説明として「参考」を作成し、添付することが望まれる。

なお、併せて新医薬品においては、CTDガイドライン「プロセス・バリデーション/プロセス評価」や「製造工程の開発経緯」において、一変事項と届出事項の区別について詳細な説明を行うこととなる。

流れ図

通知では「必要に応じ」となっているが、これは既存品の場合、承認書に一工程しか記載していない場合があるためであり、原則として流れ図は添付することが望まれる。審査段階において、製造工程の全体概要を適確に把握するために有用な資料として位置付けられるものである。可能なら1ページに記載できるよう検討して頂きたい。

記載例において反応スキームを示しているのは構造式、反応原理（操作原理）、分子式及び試薬等の略称である。右端に記載した原料・中間体の化学名、試薬類の日本語名は「原材料

等」としての位置付けである。

原料や中間体等を化学名で記載すると長くなる場合は略称を用いても良いが、略称と正式名称との関係を明確にする。なお、構造式及び分子式は必須項目である。試薬類の記載は反応スキーム内では「NaBH₄」等の名称で良い。記載例では濃度まで記載しているが、これは濃度記載が必要な場合の書き方の一例を示しているだけあり、結晶洗浄に用いる含水溶媒等において記載不要となることもある。

製造業者・製造場所

製造業者・製造場所に関する事項は、承認申請の電子申請における記載様式と密接に関連する事項であり、承認申請書記載例には製造業者・製造場所の記載例は示されていない。

製造業者・製造場所は所定の記載欄に担当する製造工程の範囲を記載する。原薬に関しては、原材料の受入から出荷に係る試験検査及び包装・表示・保管など全ての工程に携わる業者すべてを記載する。また製剤に関しては、原材料の受入から出荷（製造所からの出荷だけでなく、市場へのお荷まで行う場合がある）に係る試験検査及び包装・表示・保管など全ての工程に携わる製造業者をすべて記載する。原薬はCTD資料3.2.S.2.1項に、製剤はCTD資料3.2.P.3.1項に記載した製造業者はすべて含まれるとの理解で良い。

一部工程の委託を行う場合は委託先を含め、製造する業者すべてについて記載し、どの工程をどの業者が実施しているか明確にする。製造所の複数記載はそれらの製造所がGMPに適合しており、品質の同等性が科学的に保証されている場合において可能である。

パイロットスケールのデータに基づき承認申請する場合、申請時点で実製造を予定している業者について記載する。試験検査機関も含まれることに注意すること。

記載例は単一の製造業者が一貫製造する原薬あるいは製剤と設定した。同一品目を異なる複数の製造業者に委託している場合は、製造業者毎にそれぞれの製造方法を記載する。

製造工程の範囲

原薬はCTD資料3.2.S.2.2項に記載した製造工程の範囲を、製剤はCTD資料3.2.P.3.3項に記載した製造工程の範囲を記載する。既承認品目については、従前の製造承認申請書製造方法欄の記載にとらわれることなく、製品標準書等に基づき、原薬及び製剤の品質の確保並びに品質の恒常性を担保するため必要な製造工程を記載する。特に、製剤については、既承認品目の製造方法欄は「日局製剤総則 剤の項に従い・・・」等の簡略記載であるため、主原料や副原料の導入から記載する。

なお、製造業の許可区分を記載するわけではない。

出発物質（原薬出発物質）

出発物質はICH-Q7Aガイドライン（「原薬GMPのガイドライン」平成13年11月2日医薬発第1200号厚生労働省医薬局長通知）に基づき、申請者が決定する。出発物質の根拠はCTD資料（例えば3.2.S.2.6製造工程の開発の経緯）に記載されるものである。

既承認品目については、従前の製造承認書における出発物質がそのまま製造販売承認申請書の出発物質となる場合はそのまま記載整備を行う。Q7Aガイドラインに基づき出発物質を

変更する必要がある場合は、承認書において変更となる部分につき製造販売承認事項記載整備届を提出した後、変更内容に応じて一部変更承認申請又は軽微変更届出を行わなければならない。

なお、「原薬の品質確保に必要な工程から記載する」の意味は「承認申請書に記載される製造工程にはリスク管理の観点から原薬の品質確保に必須な工程が含まれる必要がある」という意味である。

原材料の管理基準及び管理値

「原材料」の用語は、ICH-Q7A の定義に従う。

記載例ではあえて「規格及び試験方法」は記載していない。「規格及び試験方法」とは、ICH-Q6A ガイドライン（「新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 568 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）にある通り、出荷時並びに有効期間中の原薬に対して適用するものであり、工程内試験や GMP 管理は対象外としている。よって「規格及び試験方法」として記載された事項の変更は全て一部変更申請の対象である。なお、出荷試験の一部として実施される工程内試験は「規格」の一部である。

原材料や中間体については「管理方法」「管理基準」「管理値」等、原薬の「規格及び試験方法」と識別できる別用語を用いることとした。これらの変更はその内容に応じて一部変更申請又は軽微変更届出いずれかの対象となる事項である。

原材料や中間体の管理については記載例のように表形式の簡略記載で良い。また、原薬の「規格及び試験方法」と同じように文章形式で記載することも良い。管理項目は日局等の公定書等に記載された試験項目名が適切と判断されればそのまま記載することで良いが、日局の試験法名称にこだわるものではなく、試験方法が把握できれば十分である。従って、ヨーロッパ薬局方（EP）やアメリカ薬局方（USP）等、他の薬局方に収載されている項目名を採用することは可能である。公定書等に未収載の試験項目の場合、試験内容がある程度特定できる名称を付与する。これは独自の名称で構わない。

管理値は製品標準書等に記載した実際の管理幅を基に適切な値を記載する。

管理方法（試験方法）は公定書等に収載されている場合は「日局 HPLC 法」「EP Near-Infrared Spectrophotometry (2.2.40)」等と記載する。公定書等に未収載の試験法については概略がわかるような記載とする。（* 製剤の添加剤の上乗せ規格は製造法欄に書く。製造法欄では EP、USP の引用を認める）

重要工程で原薬品質に影響を与える可能性のある原材料、最終中間体以降の工程に用いる原材料について記載するが、その中には最終再結晶で使用するろ布やろ過助剤、活性炭等も含まれるとの解釈である。

製造機器

原薬製造については、原則として記載する必要はなく動作原理を明確にすることで良い。例えば「遠心分離する」又は「遠心機により分離し」と記載する。カラムを用いて分離する場合、重要工程においては、「シリカゲル樹脂を用いたクロマトグラフィー」、「4 級アンモニウム系イオン交換体を用いた陰イオンクロマトグラフィー」等、用いるカラムの性質が特定

出来る記載が必要である。また、光学活性医薬品の製造に用いる光学分割カラムやアフィニティクロマトグラフィー等、リガンドの性質が原薬品質に重要な要因である場合はリガンドの記載が必須である。

製剤製造における記載方法は「流動層造粒乾燥機」「V型混合機」のように原理がわかるもの、「打錠機」のように使用目的がわかるもの等、様々な記載が考えられるので、申請者が適切と判断するものを使用する。ただし、動作原理が重要であり、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、均一性、溶出性あるいは安定性が異なることが認められており、この点を考慮した記載が必要になる。なお、記載例であえてメーカー名+型番記載とした部分があるが、これは実際に使用する機器名そのものを承認申請書へ記載するケースもあるため、例示として取り込んだものである。

製造スケール

承認申請時の製造スケールの取扱いは従前通りとする。新有効成分原薬についてはパイロットスケール以上で製造したデータに基づいて記載することで差し支えない。パイロットスケールの定義はICH-Q1Aガイドライン(「安定性試験ガイドラインの改定について」平成15年6月3日医薬審発第0603001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)を参考にする。承認前GMP調査申請以前に実生産の製造について承認申請書に記載する必要がある。

既承認品目については製品標準書等に基づき実製造のスケールを記載する。

異なる製造スケールで製造する場合、それぞれのスケールにおける製造管理パラメータを併記、すなわち複数の製造方法を記載することとなる。このうち、同一機器を用いて異なるスケールで製造する場合については、複数スケールの製造管理パラメータを併記しなくとも良い場合があると考えられるが、原薬の特性等に基づき申請者が判断すべき事項であるので具体的な事例は示さない。

仕込量

記載例では絶対量を記載しているが、出発物質1molに対して、反応物質のmol当量を用いて記載することでも良い。mol当量で記載する場合、出発物質の標準的仕込量又は原薬の標準収量を記載し、製造スケールを明確にする。

仕込量は原則として標準的仕込量を記載することで良い。標準的仕込量については目標値/設定値の考えが採用できるので、各工程の収量により次工程の仕込量が変わる場合も標準的仕込量の考え方に準じて記載する。いわゆる目増し仕込を実施している場合については、実際の仕込量を記載するか成分・分量欄に基づいた理論的な仕込量を記載するかは、申請者自らが、どちらが適切な記載方法となるか判断し記載する。仕込量に関する対応に関しては、許容範囲も含めては製品標準書等に明記しておく。

原薬製造において、前バッチの母液などのキャリアオーバーがある場合はキャリアオーバーについて記載することが求められる。その際、キャリアオーバー量を特定することは非常に困難と思われるため、その量まで申請書に記載する必要はない。キャリアオーバーがある旨を記載することで良い。

含量、水分など換算して仕込をする場合、承認申請書に補正式まで記載する必要はなく、

100 %とみなして理論値を記載することで良い。なお、実際の補正式は製品標準書等に必ず規定する。

再加工・再処理

再加工や工程の延長については、既に承認書に記載されている事項との理解であり、あらためて追記を求めるものではない。しかし再処理は通常の工程とは明らかに異なっており、予め製造方法欄に記載しておかなければならない事項である。承認書に記載することなく再処理を実施した場合、当該処理は薬事法違反となりうる行為である。

包装工程

「原薬の包装工程」とは表示までを含むと解釈されるが、ラベルについては申請者が承認要件として必要だと判断する場合に記載する。全ての品目においてラベリングや封緘まで記載することを意図したものではない。

記載例ではファイバードラムへの収缶まで示したが、ここまで必要とはならない場合もあると思われる。包装工程の記載がどの範囲まで必要かは当該原薬の特性に基づいて申請者が判断する。

既承認医薬品製剤においては、「包装したものを紙函に入れ、製品とする」「容器の材質は医薬審第 39 号による」等、今回の通知とは異なる運用となっていた工程である。今後は改正薬事法の主旨に鑑み、承認申請書に記載することが求められる。

二次包装については水分透過の抑制や遮光等の機能を付与している場合に記載する。記載例では、原薬については、紙箱、ラベル貼付等まで示し、製剤については、従前の製造承認書において「更に紙箱に入れ製品とする」と記載している品目が多数あるため、これを踏襲する形で記載例においても採用した。ここまで必要とはならない場合もあると思われるので、包装工程の記載がどの範囲まで必要かは当該製品の特性に基づいて申請者が判断する。

包装材料

一次材料とは、原薬に直接接触する材料、すなわち直接包装材料と同義だと理解で用いた。なお、医薬品・医薬部外品 GMP 事例集 < 2003 年版 > S1-4 においてポリエチレン袋は内袋、ファイバードラムが薬事法における直接の容器とされているが、薬事法に定める「直接の容器又は直接の被包」とは「表示」の観点から規定されたものであり、本通知で用いた「直接包装」とは意味が異なる。

包装材料については、原薬は CTD ガイドライン 3.2.S.6 容器及び施栓系において、製剤は CTD ガイドライン 3.2.P.7 容器及び施栓系において、「Primary packaging component について明らかにし、その規格及び試験方法を記載する」との記載があり、承認申請書においても CTD 資料に基づき記載することが求められる。

二次包装については水分透過の抑制や遮光等の機能を付与している場合に記載するが、材料種（材質と同義である）については、容器／施栓系の属性の内、安定性や品質に影響を与える要因を含めて承認申請書に記載すべきである。例えば「ポリエチレン袋」の様に材料種のみ記載では、承認申請書記載事項として十分でない場合があることに留意する。同じポ

リエチレンであっても、素材の成分、組成及び仕様、あるいは滑沢剤使用等が、製品の品質、安定性に大きく影響することが知られており、これらを規定することが必要になる。承認申請書に包装材料の規格を記載することの目的は、開発段階において検証した原薬・製剤と容器施栓系との適合性（Compatibility）を市販品について保証するため、また ICH-Q1A ガイドラインに従い実施した安定性試験結果に基づき設定した有効期間（又はリテスト期間）を保証するために重要、不可欠なものであると考えられるためである。成分、組成等に関する詳細情報を含めた規格を記載することは、ノウハウ等の問題もあり、難しいことが想定されるため、メーカー名及び型番をセットで記載することも一つの方策である。従って包装材料の「材料種」の変更は一部変更申請が必要であり、また、「規格もしくはメーカー名及び型番」を記載した場合は、製品標準書等において詳細な試験・検査方法及び判定基準を規定しておく必要がある。また、承認申請書に記載すべき包装材料は一次包装材料だけに限ったものではなく、申請者が原薬・製剤の品質確保に必要と判断する包装材料すべてについて記載する。

2. 記載例解説（原薬）

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置く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。製造場所及び製造工程の分担の範囲、また規格及び試験方法については、本記載例の対象としていない。

本記載例は、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申請事項（以下一変事項とする）と届出事項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。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。

（1）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'-プロモメチルピフェニル [1] 『(21.6kg)』^{注1)}、2-ホルミル-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール [2] 『(6.9 kg)』^{注1)}、炭酸カリウム 『(11.8kg)』^{注1)}、およびジメチルホルムアルデヒド 『(60L)』^{注1)}を『25 で 24 時間』^{注2)}かき混ぜる。水素化ホウ素ナトリウム 『(3.2kg)』^{注1)}を加え、更に『25 で 24 時間』^{注2)}かき混ぜる。反応液をろ過し、不溶物を除去する。ろ液を減圧濃縮^{注4)}する。残留物に水 『(50L)』^{注1)}を加え、酢酸エチル 『(50L)』^{注1)}で抽出する。有機層を水 『(30L)』^{注1)}および“10%”^{注3)}食塩水 『(30L)』^{注1)}で洗浄する。有機層を約半量まで減圧濃縮^{注4)}する。残留物を『5 で 3 時間』^{注2)}かき混ぜる。析出した結晶を遠心分離^{注4)}し、酢酸エチル 『(10L)』^{注1)}で洗浄する。結晶を《40 》, 8~10 時間^{注5)}減圧乾燥^{注4)}し、1-[2'-(1-トリチル-1*H*-テトラゾール-5-イル)-4-ピフェニルメチル]-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)}

：重要工程の場合はその旨を明記する。重要工程である旨を明記した場合、当該工程で使用する原材料等及びその管理方法を記載する。

注1：原料や溶媒等の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、状況に応じて変動させる可能性があるということで、記載例では軽微変更対象であるということで届出事項としている。また溶液・溶媒あるいは洗浄液量等もスケール等に応じて変動されるものであり、届出事項としている。なお、届出事項とした場合は、バリデーションを実施し、検証した範囲で巾を製品標準書若しくは作業標準書に記載する。

また、使用する反応釜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。仕込量を一覧表として別添する等、複数記載を行うにはいくつかの方法が考えられる。

なお、原料の名称は、JIS や日局の名称を使用することが望ましい。略称を用いる場合は、IUPAC 名や JAN 等との対応が明確となるよう別の箇所等に記載しておくが良い。

注 2：原則、反応条件を記載する。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、運転パラメーターが確定していない可能性がある。更にある程度の許容幅があり、余り厳格な管理を要さない場合もある。例示ではこの点を考慮し、届出事項としたものである。この場合にも管理範囲を製品標準書等に記載する。

ただし、反応条件が品質を担保するのに非常に重要な場合は一変事項とすべきであり、温度、回転数あるいは時間の範囲を承認申請書に記載する。

なお、「ろ過」は操作原理を表わすが、この例では、前処理としての「ろ過」ということで具体的なろ過条件の記載を省略しているが、ろ過条件の記載が必要となる場合もある。記載の必要性は当該工程の特性に応じ、ケースバイケースで申請者が判断する（一般的な判断基準を示すことはできない）。

注 3：洗浄条件については詳細な記載は不要と考え簡略化している。なお、例示の食塩水の濃度、洗浄溶媒量などは軽微変更事項とするか、又は記載そのものを省略できる可能性もある。

注 4：「減圧濃縮」は操作原理を表わす。この例では操作条件の記載を省略しているが、減圧濃縮の結果が、最終原薬の品質に影響を与える場合には、操作条件の記載が必須事項となることも考えられる。

「遠心分離」もこの例では記載を省略しているが、最終原薬の品質に影響を与える場合には抽出条件の記載が必須事項となる。

注 5：「減圧乾燥」は操作原理を表わす。例示は加熱乾燥であり、温度負荷により分解物が生成する可能性を否定できないとの前提で、重要な管理項目と位置付け、一変事項としている。温度は目標値としているが、製品標準書等で具体的な管理幅を定めなければならない。時間については管理範囲を承認書に記載している。

また、溶媒の残存量を工程管理項目として測定している場合、ICH-Q3C 残留溶媒ガイドラインのクラス 1 溶媒については管理方法と管理値を承認書に必ず記載する。これは次工程で除ける場合にあっては適用する。クラス 2 及びクラス 3 溶媒については使用する工程の特性に応じてケースバイケースで申請者が記載要否を判断する。

注 6：収率又は収量は、原薬の特性に基づき、品質確保に必要なだと判断される場合に記載する。例えば、反応の収率や抽出の程度により成分、品質が違ってくるような場合は、収率又は収量の記載が必須条件となる。記載すべきかどうかについては、申請者が判断する事項である。

(2) Step 2

Step1 で得た [3] 『(約 22Kg)』 ^{注1)} ，“10%”塩酸 『(200L)』 ^{注1)} およびテトラヒド

ロフラン『(400L)』^{注1)}を『25 で4時間』^{注2)}かき混ぜる。反応液に“10%”^{注3)}水酸化ナトリウム水溶液『(200L)』^{注1)}を加える。混合液を減圧濃縮^{注4)}する。残留物に水『(100L)』^{注1)}を加える。ろ過して不溶物を除去する。ろ液を“35%”^{注3)}塩酸でpH3±0.5^{注7)}に調整する。析出した結晶を遠心分離^{注4)}し、水で洗浄する。結晶を《40》^{注5)}で減圧乾燥^{注4)}し、1-[2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル)-5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール[4]の粗結晶を得る。

Step 1 の注も参考にすること

この例では仕込量を具体的に記載しているが、前工程で得られた中間体（結晶として単離するか又はスラリー等でも同じ取扱いである）の全量をそのまま次工程で仕込む場合も当然考えられる。このような場合は例えば「第×工程で得られた中間体 の湿品結晶全量を・・・」のように記載しても良い。なお、中間体の名称が長い場合[3]と簡略化している。

テトラヒドロフランの残留量は Step 4 の工程管理項目として規定し、最終原薬の規格及び試験方法では設定しない事例である。このような場合では、CTD 資料 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 の項で原薬規格として設定しなくとも良い理由をデータと共に示す必要がある。

注7：この pH 調整は重要管理項目と位置付けて幅記載とし、一部変更事項としている。

(3) Step 3

[4]の粗結晶を“90%”^{注3)}メタノール『(80L)』^{注1)}に加え、『60℃』^{注2)}加熱、攪拌して結晶を溶かす。活性炭を加え、『60 で30分』^{注2)}攪拌する。固形物を加圧ろ過^{注4)}して除き、加熱した“90%”^{注3)}メタノール『(5L)』^{注1)}で洗う。ろ液及び洗液を合わせ《30》^{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》^{注5)}で1時間以上^{注5)}攪拌する。析出した結晶を遠心分離^{注4)}し、10℃以下に冷却した“90%”^{注3)}メタノール『(10L)』^{注1)}で洗浄する。結晶を《40》^{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'-(1H-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル)-5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール[4]を得る。

Step 1 及び Step 2 の注も参考にすること。

溶けるまで加熱する場合の例示である。不純物が生成する等、攪拌時間の上限管理等が必要であれば記載する。

活性炭の使用については不純物除去や脱色等、その目的に応じて処理条件の記載の詳細さは異なる。この例では温度と時間以外の記載を省略している。

注5：最終精製工程であり、結晶析出条件は重要であり、一変事項としており、その操作条件を記載する必要がある。ここでは温度を規定している。なお許容範囲については、開発段階の実績あるいはバリデーション等に基づき製品標準書等に規定する。

注 8：この例では粒子径を工程管理項目とした。原薬の粒子径が最終製剤の品質に影響する場合には記載省略は認められず、必ず記載する。

製剤工程で粉碎し工程管理として粒子径を測定する等、製剤の製造段階で管理される場合は、原薬における粒子径の記載を省略することも可能と考えられる。

(4) Step 4

[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 9：直接包装材料の素材は必ず記載する。それに加え、安定性や安全性に影響を与える可能性が大きい場合、規格、仕様並びに素材の成分や組成について規定することが必要であり、当該材料の管理項目と管理値を記載することが必要になる。ただし、管理項目と管理値を記載する場合、ポリエチレンであることの確認や袋のサイズ等を記載するだけでは、管理方法を承認申請書に記載する目的に合致しない。原薬との適合性に問題のないことを保証するため、日常的に管理する項目を設定することが求められる。それらについて記載することが難しい場合、包装材料を特定するための社名と型番を記載することでもよいとされており、記載例では、社名と型番を記載している。場合によって「社型番××，又は同等品」と記載できる。

なお、複数の異なる製造会社より包装材料を購入して使用する場合、それぞれの包装材料について原薬との適合性を検証することが必要であり、適合性未検証の包装材料を承認申請書に記載することは認められない。

注 10：安定性に影響する場合、二次包装材料について素材を記載する。

この記載例では安定性に影響を与える場合として、ファイバードラムまで記載しているが、ポリエチレン袋までの記載で十分と思われるケースもあると思われる。安定性申請者がどこまで記載するか判断するべき事項である。

なお、本通知では、一次包装材料とは、原薬に直接接触する材料、すなわち直接包装材料と同義だと理解の基に用語が使用されている、医薬品・医薬部外品 GMP 事例集 <2003 年版> S1-4 に記載されているポリエチレン袋とファイバードラムの取扱いとは異なっていることに留意されたい。

追加事項

Step 1 中間体 [3] の管理項目及び管理値 ¹

項目	管理値
外観	帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察 ²)
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 ³	1000ppm 以下 (GC)
含量	93%以上 (HPLC, 絶対検量線法)

- 1：Step 1 の中間体の管理を代表例として解説する。これを参考に Step 2 及び Step 3 の中間体管理を考えて頂きたい。
- 2：管理値の後にあるカッコが試験法の概略を説明した部分である。試験法の原理は別に列を設けたほうが良いと思われる。記載例としては他に「日局 乾燥減量試験法、1 g , 105 , 2 時間」、「USP <231> Heavy Metals Method II」、「JIS K0065 化学製品の凝固点測定方法」等が挙げられる。
- 3：ジメチルホルムアミドの残留量を当該工程で管理し、最終原薬の規格及び試験方法では設定しない事例である。

原材料の管理

記載例では原材料の管理を完全省略している。実際の承認申請書では必須事項となるので留意して頂きたい。

この記載例における原材料リストは下記の通りである。製造販売承認書にどの原材料を記載しなければならないかは、申請する原薬の特性に応じて申請者がケースバイケースで判断し、記載すべき原材料につき、中間体の管理方法に準じて管理項目、管理値及び試験法の概略を記載すること。

Step 1	出発物質 [1] ⁴ 炭酸カリウム 水素化ホウ素ナトリウム 酢酸エチル	出発物質 [2] ジメチルホルムアミド 水 ⁵ 食塩
Step 2	塩酸 水酸化ナトリウム	テトラヒドロフラン 水
Step 3	メタノール 水	活性炭
Step 4	ポリエチレン袋 ⁶	ファイバードラム ⁶

4：出発物質の管理項目、管理値及び管理方法は必須要件である。

5：製薬用水としての管理項目及び管理方法を規定する。記載としては例えば『日局「常水」の規定に適合する』等。

6：注 9 及び 10 を参照

遮光や水分又は気体の透過性あるいは微生物に関する管理を目的とする容器等では必要となる場合もある。

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』^{注1}、カルメロースカルシウム『×kg』^{注1}及び乳糖『×kg』^{2、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。

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。仕分量については、

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よい。

2：通知は修正ミスで下線のままとなっている。

<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 1 mm」^{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 ($\times \text{kg}^5$ / バッチ) 及びステアリン酸マグネシウム ($\times \text{kg}^5$ / 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り、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 $\sim \text{mm}$ ”^{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 $\times t$ / 杵 ($\times \sim \times t$ / 杵)”^{注6)}、“本圧 $\times t$ / 杵 ($\times \sim \times t$ / 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ズ溶液：『 $\times \times L$ 』^{注1)}にヒドロキシプロピルセルローズ『 $\times kg$ 』^{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『43.6 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。

第一工程のヒドロキシプロピルセルローズ溶液，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示している。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

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『××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“ $\times \times L$ ”^{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 『 $\times \times kg$ 』^{注1)}、原料 B 『 $\times kg$ 』^{注1)}、原料 C 『 $\times kg$ 』^{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 $0.45 \mu m$ 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 $\times . \times$ 』^{注4)}に調整する。

(4) 液量調整

注射用水を加え、全量『 $\times \times kg$ 』^{注1)}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^{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によりよい。

なお、「主薬 A 『 $\times \times kg$ 』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 μm 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 mL)^{注9)}に充てん液量 2,000 mg ± 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 μm は 0.2 μm 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 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 』^{注12)}とした後、集積した半打栓バイアルを入庫し、棚温『 - 40 』^{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『× Pa』^{注12)}で『 - 40 』^{注12)}から『20 』^{注12)}まで『×分』^{注12)}かけて昇温した後、『20 』^{注12)}で『 時間』^{注12)}一次乾燥する。

(3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、『40 』^{注12)}まで『×分』^{注12)}かけて昇温する。その後真空度『× Pa』^{注12)}で『 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、『 - 20 kPa』^{注12)}まで復圧し、全打栓を行う。全打栓後、湿度×%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により。

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^{注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により。

< 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。

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なら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：無色透明の液，肉眼で観察できる異物を認めない。

pH：x.x ~ x.x .

吸光度 (UV x x x 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“(x x 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 x x mL に溶かすとき，無色～微黄色透明で不溶性異物（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。