

事 務 連 絡
平成22年6月28日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

軽微変更届出の範囲の明確化に関する検討結果について

標記について、今般、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より、別紙のとおり報告がありました。

この内容については適当と考えるので、今後の業務の参考としてご活用下さい。



平成22年6月17日

厚生労働省医薬食品局審査管理課 御中

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

軽微変更届出の範囲の明確化に関する検討結果について（報告）

承認事項の軽微な変更の範囲については、薬事法第14条第9項に基づく同法施行規則第47条で規定され、その具体的な範囲については平成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申請書記載事項に関する指針について」等で示されているところである。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）では、軽微な変更としての届出（以下、「軽微変更届出」という。）で対応可能な変更の範囲をより明確化するため、これまで日本製薬団体連合会の関係者との間で議論検討を重ねてきたところであるが、今般、下記のとおり検討結果を取り纏めたので報告する。

記

1. 成分及び分量又は本質欄並びに化学薬品原薬及び製剤に係る製造方法欄における承認事項の変更のうち、別添で規定された前提条件のもとで例示された変更内容については、軽微変更届出として扱うことができると考えられること
2. 別添の新旧対照表で示された事例はあくまでも例示であり、軽微変更届出の対象はこれらの事例に限定されるものでは必ずしもなく、前提条件も含めた別添の個別事例を参考としながら、個別承認品目の特徴に合わせて、軽微変更届出での対応可能性について各製造販売業者自らにおいて適切に判断されるべきものであること
3. 変更案件に関し疑義がある場合には、総合機構に相談することができるものであること

(別添)

A. 成分及び分量又は本質欄に 関する変更

A. 成分及び分量又は本質欄に関する変更

変更内容 1：カプセル原料の起源・由来を、ウシ等由来物（ゼラチン等）から他の動物由来物又は非動物由来物に変更する事例

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、成分及び分量又は本質欄に係るカプセル原料の起源・由来をウシ等由来物（ゼラチン等）から他の動物由来物（ゼラチン等）又は非動物由来物へ変更・追加する場合は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 成分及び分量又は本質に係るカプセル原料の起源・由来に関連する記載の変更のみであり、製造方法欄など他の承認事項を連動して変更する必要がないこと
- (2) 変更前後のカプセル原料の実測値（ロット分析）、相対比較試験データ及び動物由来物の場合には生物由来原料基準への適合性確認によって、カプセルの品質に影響がないことが確認されていること
- (3) 製品における製剤化適性、溶出性、安定性等に影響がないことが事前に確認されていること。特に、溶出性の確認においては、平成 18 年 11 月 24 日事務連絡「「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について」等の改正について」別添 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A (Q-25) も参考に、溶出挙動の経時的影響について十分に確認されていること

2. その他（補足説明など）

- (1) 非動物由来物等からウシ等由来物（ゼラチン等）に変更（切替え）又は追加する場合は、現時点では原則一変である。
- (2) 具体的な例示については、以下の新旧対照表を参照のこと

変更内容1 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
成分及び分量又は本質	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <p>構成1</p> <p>有効成分 日局 XXX ○mg</p> <p>賦形剤 日局 ◆◆◆ 適量</p> <p>崩壊剤 日局 △△△ ○mg</p> <p>滑沢剤 日局 ▲▲▲ ○mg</p> <p>構成2</p> <p>日局 カプセル 1個</p> <p>ウシ等由来原材料</p> <p>原材料 ウシ等 使用部位 原産国</p> <p>動物名</p> <p>ゼラチン ウシ 骨 フラジール</p> <p>(使用禁止部位を除く)</p> <p>ゼラチン ウシ 皮膚 ウルグアイ</p> <p>1) 1 製剤単位は1カプセル</p> <p>2) <u>カプセルの原料のゼラチンはウシ(ブラジル)の骨, ウシ(ウルグアイ)の皮に由来する。製造方法は、日本薬局方ゼラチンによるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した骨及び皮を原料として製する。</u></p>	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <p>構成1</p> <p>有効成分 日局 XXX ○mg</p> <p>賦形剤 日局 ◆◆◆ 適量</p> <p>崩壊剤 日局 △△△ ○mg</p> <p>滑沢剤 日局 ▲▲▲ ○mg</p> <p>構成2</p> <p>日局 カプセル 1個</p> <p>(削除)</p> <p>1) 1 製剤単位は1カプセル</p> <p>(削除)</p>	<p>カプセル原料の起源・由来をウシ等由来物(ゼラチン)から非動物由来物に変更した。</p>

変更理由

カプセル原料の起源・由来を、ウシ等由来物(ゼラチン)からより安全性が高いとされている非動物由来物に変更する。

変更内容2：原薬（生物学的製剤等の原薬を除く）製造時の培養工程における培地成分に添加しているウシ等由来物（ペプトン）を非動物由来物（酵母エキス又は大豆ペプトン）に変更

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、培地成分に添加しているウシ等由来物を非動物由来物へ変更する場合は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 成分及び分量又は本質に係るウシ等由来物の起源・由来に関連する記載に関する変更のみであり、製造方法欄など他の承認事項を連動して変更する必要がないこと（製造方法欄に、培地組成としてペプトンが示されているケースでは不可であること）
- (2) 生物学的製剤基準に記載されている医薬品、遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、生物起源由来医薬品は除かれること。したがって、それらに該当しない製品の製造工程で発酵や培養が使用されているものに限られること
- (3) 変更前後の原薬の実測値（ロット分析）及び相対比較試験データより、品質に影響がないことが確認されていること

2. その他（補足説明など）

- (1) 非動物由来物からウシ等由来物に変更（切替え）又は追加する場合は、現時点では原則一変である。
- (2) 具体的な例示については、以下の新旧対照表を参照のこと

変更内容2 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
成分及び分量又は本質	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <p>有効成分 局外規 XXX ○mg 賦形剤 日局 ◆◆◆ 適量 崩壊剤 日局 △△△ ○mg 滑沢剤 日局 ▲▲▲ ○mg コーティング剤 日局 ●●● ○mg</p> <p>1) 1 製剤単位は1錠 2) ×××を製造する際の培地に使用されるペプトンは、ウシ（ニュージーランド）の乳、ブタの臍臓に由来する。ペプトンの製造においては、健康な動物に由来する原料を使用し、ウシについてはBSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取したウシの乳を原料として製する。また、当該成分は、高圧蒸気滅菌（121℃20分）の方法により病原体の不活化／除去処理を行ったものである。</p>	<p>1 製剤単位 ○○ mg 中</p> <p>有効成分 局外規 XXX ○mg 賦形剤 日局 ◆◆◆ 適量 崩壊剤 日局 △△△ ○mg 滑沢剤 日局 ▲▲▲ ○mg コーティング剤 日局 ●●● ○mg</p> <p>1) 1 製剤単位は1錠 2) (削除)</p>	<p>原薬製造時の培養工程における培地成分をウシ等由来物（ペプトン）から非動物由来物（酵母エキス又は大豆ペプトン）に変更する。</p>

変更理由

原薬製造時の培養工程中の培地成分としてウシ等由来物（ペプトン）を使用していたが、原料の見直しを行い、非動物性由来物（酵母エキス又は大豆ペプトン）に変更する。

変更内容3：成分及び分量又は本質欄において、個々に成分記載していたものをプレミックスの記載へ変更する事例

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、成分及び分量又は本質欄の個々に成分記載していたものをプレミックス記載にする変更は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 製造方法の実態及び製造所に変更がなく、承認書の個々の成分記載をプレミックス記載に整備する場合
- (2) 平成12年2月8日医薬審第39号「医薬品の承認申請書の記載事項について」の記の1.の(1)のオ)の②の但し書に規定された「新たな別紙規格を設けるものの、規格及び試験方法の設定が必要ない」場合

2. その他（補足説明など）

- (1) 具体的な例示については、以下の新旧対照表を参照のこと

変更内容3 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考																																																
成分及び分量又は本質	<p>1g中</p> <table border="0"> <tr> <td>有効成分</td> <td>別紙規格 XXX</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>賦形剤</td> <td>日局 トロモコソデソソソ</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局 △△△</td> <td>〇mg</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局 ▲▲▲</td> <td>□mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局 フレバABC</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局 バニラDEF</td> <td>1.5mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>香料</td> <td>微量</td> </tr> </table> <p>合計 1000mg</p>	有効成分	別紙規格 XXX	100mg	賦形剤	日局 トロモコソデソソソ	適量	滑沢剤	日局 △△△	〇mg	滑沢剤	日局 ▲▲▲	□mg	香料	日局 フレバABC	3mg	香料	日局 バニラDEF	1.5mg	香料	香料	微量	<p>1g中</p> <table border="0"> <tr> <td>有効成分</td> <td>別紙規格 XXX</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>賦形剤</td> <td>日局 トロモコソデソソソ</td> <td>適量</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局 △△△</td> <td>〇mg</td> </tr> <tr> <td>滑沢剤</td> <td>日局 ▲▲▲</td> <td>□mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>別紙規格 プレミックス WWW</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(プレミックス WWW 中の個々の成分)</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局 フレバABC</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>日局 バニラDEF</td> <td>1.5mg</td> </tr> <tr> <td>香料</td> <td>香料</td> <td>微量</td> </tr> </table> <p>合計 1000mg</p>	有効成分	別紙規格 XXX	100mg	賦形剤	日局 トロモコソデソソソ	適量	滑沢剤	日局 △△△	〇mg	滑沢剤	日局 ▲▲▲	□mg	香料	別紙規格 プレミックス WWW	5mg	(プレミックス WWW 中の個々の成分)			香料	日局 フレバABC	3mg	香料	日局 バニラDEF	1.5mg	香料	香料	微量	各香料成分をプレミックス成分名とする変更
有効成分	別紙規格 XXX	100mg																																																	
賦形剤	日局 トロモコソデソソソ	適量																																																	
滑沢剤	日局 △△△	〇mg																																																	
滑沢剤	日局 ▲▲▲	□mg																																																	
香料	日局 フレバABC	3mg																																																	
香料	日局 バニラDEF	1.5mg																																																	
香料	香料	微量																																																	
有効成分	別紙規格 XXX	100mg																																																	
賦形剤	日局 トロモコソデソソソ	適量																																																	
滑沢剤	日局 △△△	〇mg																																																	
滑沢剤	日局 ▲▲▲	□mg																																																	
香料	別紙規格 プレミックス WWW	5mg																																																	
(プレミックス WWW 中の個々の成分)																																																			
香料	日局 フレバABC	3mg																																																	
香料	日局 バニラDEF	1.5mg																																																	
香料	香料	微量																																																	
別紙規格	(設定なし)	<p>別紙規格</p> <p>【名称】: プレミックス WWW</p> <p>【連番】: 001</p> <p>【製造所の名称】: 記載省略</p> <p>【製造方法】:</p> <p>以下の配合比率で混合する、</p> <p>日局フレバABC 60%、日局バニラDEF 30%、香料 10%</p>	各香料成分をプレミックス成分名とする変更に伴う別紙規格の設定																																																
製造方法	<p><第一工程>混合工程</p> <p>XXX『10.0 kg』, トロモコソデソソソ『80.0 kg』, 香料成分『0.5 kg』を攪拌混合機“(500 L)”に入れ、『5分間』混合する。</p> <p>用語の説明 香料成分: フレバABC『0.3kg』, バニラDEF『0.15kg』, 香料『0.05kg』を混合した粉末</p>	<p><第一工程>混合工程</p> <p>XXX『10.0 kg』, トロモコソデソソソ『80.0 kg』, プレミックス WWW『0.5 kg』を攪拌混合機“(500 L)”に入れ、『5分間』混合する。</p> <p>(削除)</p>	各香料成分をプレミックス成分名とする変更に伴う変更																																																

変更理由

承認書に各々の香料の成分名を記載していたものを、別紙規格を項立てしたプレミックス名とする変更。本件は、製造方法の実態や製造所の変更は伴わない成分及び分量又は本質欄の記載のみの変更である。

**B. 化学薬品原薬の製造方法に
関する変更**

B. 化学薬品原薬の製造方法に関する変更

1. 共通の前提条件

化学薬品原薬の製造方法に係る変更が軽微変更で対応できる2. で示す各事例については、事例毎に示した条件等のほか、共通の前提条件として、原則として、以下に示す全ての条件が満たされている必要がある。

- (1) 承認書の変更箇所は製造方法（原薬）のみであること。したがって、他の承認事項を連動して変更する必要がないこと
- (2) 変更内容に応じ、当該変更が製品の品質・有効性・安全性に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠（バリデーション、予備安定性試験、相対比較試験、加速試験等）があり、当局の求めに応じて提出できるようにされていること
- (3) 製造方法が変更されても、最終原薬の品質特性は次の条件を満たすこと
 - 1) 最終原薬の規格に影響しない。
 - 2) 最終原薬の不純物プロファイルに影響しない。
 - 3) 製剤特性（例えば溶出性）に影響を与える最終原薬の結晶形などの物理化学的性質に影響しない。
- (4) 管理項目及びその試験方法に関する変更が、製造における不測の事態に起因したものではないこと
- (5) 生物学的製剤基準に記載されている医薬品、遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、生物起源由来医薬品ではないこと

2. 各事例

各軽微事例に示した例示（新旧対照表）は、変更に係る箇所以外の製造方法（管理項目を含む）が変更されていないことを示すために、一貫した製造工程として記載した。

変更内容 1：中間体、出発物質及び原材料の管理項目に関する変更

変更事例 1-1：

変更前後で製造プロセスが変更されていない場合における中間体、出発物質及び原材料の管理項目の追加又は削除に関する事例

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

B. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

①管理項目の追加の場合

当該管理項目の試験方法について分析法がバリデートされていること。バリデーションの程度は、当該分析法の目的及び当該分析法に係る工程の段階を勘案したものであること

②管理項目の削除の場合

(1) 平成 17 年 2 月 10 日薬食審査発第 0210001 号で言及されている特別な管理が必要な管理項目の削除ではないこと

(2) 最終原薬の品質確認に影響を与えない管理項目であること。また、削除するための合理的な根拠の検討及びリスク評価が行われ、それらが適切に文書化されていること
以下に例示する。

1) 中間体の一部管理項目について、最終原薬の規格項目との相関性が確認されているケース

・中間体で管理項目として設定されている残留溶媒が、最終原薬の規格でも設定されている。(注釈)

(注釈)

製造開始時には乾燥結晶の工程管理及び原薬の規格として、同一の残留溶媒項目が設定されていたが、その後製造実績が蓄積され、工程管理と出荷試験の結果に相関が確立される等、工程の理解が進み、また十分なリスク評価が行われた結果、工程管理としての残留溶媒を削除できると判断されるようなケース

2) 試験者の安全性に配慮し、においなどの官能性試験を削除するケース

3) 管理項目を削除しても、別に設定された管理項目がその目的を兼ねることができる

ケース

・液体クロマトグラフィー若しくはガスクロマトグラフィーによる定量試験により確認試験が兼ねられることがある。これは定量試験における保持時間の比較により、目的物質の確認を行うことができるため。

4) 削除する管理項目が、変更される以後の工程（以下、下流工程とする）の試験検査で確認でき、その合理的な根拠（バリデーションデータ等）があるケース

2. その他（補足説明など）

(1) 管理項目の変更が、製造における不測の事態に起因するものである場合には、一変対応となる。

(2) 軽微変更届出を行う際には、管理項目の追加・削除の理由と妥当性を具体的かつ明確に記載すること

(3) 過去の製造実績を基に恒常的に製造できることのみを根拠として、設定していた管理項目を削除しようとするケースがあると考えられる（総合機構としては、単に過去の製造実績のみを理由に管理項目の削除を軽微変更で取扱うことは問題と認識しているので、慎重に検討すること）。削除理由が単に実績によるものであれば、製造所が変更された場合には削除した管理項目を再設定することもありうることに留意する必要がある。

(4) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更事例 1-2:

変更前後で製造プロセスが変更されていない場合における中間体、出発物質及び原材料の管理項目の試験方法の変更（追加・削除を含む）に関する事例

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

B. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

①試験方法の追加の場合

現行の試験方法に、他の試験方法を追加する。

- (1) 当該試験方法について分析法がバリデートされていること。バリデーションの程度は、当該分析法の目的及び当該分析法に係る工程の段階を勘案したものであること
- (2) 管理基準は、追加する試験方法の真度・精度に応じ適切に設定されていること

②試験方法の変更の場合

当該試験方法を技術の進歩に合わせて、試験の目的が達成できる精度が同等以上の別の試験方法に変更する場合。但し、平成 17 年 2 月 10 日薬食審査発第 0210001 号で言及されている特別な管理が必要な試験方法の変更は除く。

- (1) 当該試験方法について分析法がバリデートされていること。バリデーションの程度は、当該分析法の目的及び当該分析法に係る工程の段階を勘案したものであること
- (2) 管理基準は、変更する試験方法の少なくとも真度・精度に応じ適切に設定されていること
- (3) 変更される試験方法との相関性を確認した上で、他の試験方法を用いる場合認められる事例として、
 - 1) 確認試験を変更する場合において、両者が構造を確認する上で相関性を有することを確認しているケース
 - 2) 定量試験を行うことにより、変更前の確認試験の目的が達成されている場合であって、より簡便な確認試験へ変更するケース

③試験方法の削除の場合

管理項目の試験方法を複数設定している場合で、ある試験方法を削除しても、残りの試験方法によってその目的を達成することが可能な場合（注釈）

（注釈）

管理項目の確認試験が製造開始時点では二法（A 法及び B 法とする）のどちらでも試験で

きるように設定されていたが、その後製造実績が蓄積され、A法で対象化合物の同定が十分に可能であることが判明したので、B法の維持管理が不要となり、B法は削除できると判断されるようなケース

2. その他（補足説明など）

- (1) 管理項目の試験方法変更は、製造における不測の事態に起因するものである場合には、一変対応となる。
- (2) 軽微変更届出を行う際には、管理項目の試験方法の変更、追加及び削除の理由と妥当性を具体的かつ明確に記載すること
- (3) 本変更の事例として、軽微変更事項として適切ではないと考えられる管理項目の試験方法の変更事例は具体的に次のとおり。
 - ・ 確認試験として、IR法からUV法への変更（試験方法の特異性が劣る。）
 - ・ 粒子径分布の試験方法の変更（例えば、機械的ふるい分け法からレーザー回折法への変更は試験方法の原理が根本的に異なるため、管理基準値の妥当性も含めて一概に軽微変更では対応できない。）
- (4) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容 1 の変更事例 1-1 及び変更事例 1-2 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考																											
製造方法	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及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。 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で、8~10時間減圧乾燥し、化合物 [3] を得る。</p>	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及びジメチルホルムアルデヒド『(60 L)』を『25℃で24時間』かき混ぜる。 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で、8~10時間減圧乾燥し、化合物 [3] を得る。</p>	変更なし。																											
	<p>Step 2 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥し、化合物 [4] の粗結晶を得る。</p>	<p>Step 2 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥し、化合物 [4] の粗結晶を得る。</p>	変更なし。																											
	<p>Step 3 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥後、粉碎して最終原薬 [4] を得る。</p>	<p>Step 3 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥後、粉碎して最終原薬 [4] を得る。</p>	変更なし。																											
	<p>Step 4 [4] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p>	<p>Step 4 [4] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p>	変更なし。																											
	<p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>白色の結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (IR)</td></tr> <tr><td>類縁物質</td><td>4%以下 (HPLC)</td></tr> <tr><td>含量</td><td>95%以上 (HPLC)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	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)	含量	95%以上 (HPLC)	<p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>白色の結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (HPLC フォトダイオードアレイ検出)</td></tr> <tr><td>類縁物質</td><td>4%以下 (HPLC)</td></tr> <tr><td>含量</td><td>95%以上 (HPLC)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	白色の結晶性粉末 (肉眼観察)	確認試験	適合 (HPLC フォトダイオードアレイ検出)	類縁物質	4%以下 (HPLC)	含量	95%以上 (HPLC)	確認試験法を変更							
	項目	管理値																												
	外観	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)																												
	含量	95%以上 (HPLC)																												
項目	管理値																													
外観	白色の結晶性粉末 (肉眼観察)																													
確認試験	適合 (HPLC フォトダイオードアレイ検出)																													
類縁物質	4%以下 (HPLC)																													
含量	95%以上 (HPLC)																													
<p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (IR 又はラマン分光法)</td></tr> <tr><td>含量</td><td>97%以上 (滴定)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)	確認試験	適合 (IR 又はラマン分光法)	含量	97%以上 (滴定)	<p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (ラマン分光法)</td></tr> <tr><td>類縁物質</td><td>2%以下 (HPLC)</td></tr> <tr><td>水分</td><td>3%以下 (KF)</td></tr> <tr><td>含量</td><td>98%以上 (HPLC) (脱水物換算)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)	確認試験	適合 (ラマン分光法)	類縁物質	2%以下 (HPLC)	水分	3%以下 (KF)	含量	98%以上 (HPLC) (脱水物換算)	IR を削除。含量試験法を変更。類縁物質及び水分を追加								
項目	管理値																													
外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)																													
確認試験	適合 (IR 又はラマン分光法)																													
含量	97%以上 (滴定)																													
項目	管理値																													
外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)																													
確認試験	適合 (ラマン分光法)																													
類縁物質	2%以下 (HPLC)																													
水分	3%以下 (KF)																													
含量	98%以上 (HPLC) (脱水物換算)																													
<p>Step 1 中間体 [3] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>官能性試験</td><td>特異的なにおいがある。</td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (TLC)</td></tr> <tr><td>類縁物質</td><td>4%以下 (HPLC)</td></tr> <tr><td>乾燥減量</td><td>1.0%以下</td></tr> <tr><td>含量</td><td>93%以上 (HPLC)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)	官能性試験	特異的なにおいがある。	確認試験	適合 (TLC)	類縁物質	4%以下 (HPLC)	乾燥減量	1.0%以下	含量	93%以上 (HPLC)	<p>Step 1 中間体 [3] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>(削除)</td><td></td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (IR)</td></tr> <tr><td>類縁物質</td><td>4%以下 (HPLC)</td></tr> <tr><td>乾燥減量</td><td>1.0%以下</td></tr> <tr><td>含量</td><td>93%以上 (HPLC)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)	(削除)		確認試験	適合 (IR)	類縁物質	4%以下 (HPLC)	乾燥減量	1.0%以下	含量	93%以上 (HPLC)	官能性試験を削除。確認試験法を変更
項目	管理値																													
外観	帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)																													
官能性試験	特異的なにおいがある。																													
確認試験	適合 (TLC)																													
類縁物質	4%以下 (HPLC)																													
乾燥減量	1.0%以下																													
含量	93%以上 (HPLC)																													
項目	管理値																													
外観	帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼観察)																													
(削除)																														
確認試験	適合 (IR)																													
類縁物質	4%以下 (HPLC)																													
乾燥減量	1.0%以下																													
含量	93%以上 (HPLC)																													

変更箇所	旧	新	備考
	Step 2 粗結晶 [4] の管理項目及び管理値 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） 亜鉛** xx ppm 以下（原子吸光） 総類縁物質 0.4%以下（HPLC） 類縁物質 I 0.3%以下（HPLC） その他の 0.1%以下（HPLC） 類縁物質	Step 2 粗結晶 [4] の管理項目及び管理値 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） 亜鉛** yy ppm 以下（ICP 発光分析） 総類縁物質 0.4%以下（HPLC） 類縁物質 I 0.3%以下（HPLC） その他の 0.1%以下（HPLC） 類縁物質	亜鉛の試験方法を変更
	Step 3 乾燥結晶 [4] の管理項目及び管理値 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 <u>1000 ppm 以下（GC）</u> ロフラン メタノール <u>300 ppm 以下（GC）</u>	Step 3 乾燥結晶 [4] の管理項目及び管理値 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） <u>（削除）</u> <u>（削除）</u>	残留溶媒（テトラヒドロフラン及びメタノール）を削除

**亜鉛の管理値が変更される可能性があるが、これは試験方法の相違によるものであり、化合物の物性が変化したものであることに留意すること

（省略）の部分の製造方法は同一とする。

変更理由

中間体、出発物質及び原材料の管理項目の追加又は削除、及び管理項目の試験方法の変更（追加・削除を含む）を行う。各々の変更理由を以下に示す。

Step 1 化合物 [1] の管理項目

- 構造の相関性を確認した上で、確認試験の方法を HPLC フォトダイオードアレイ法に変更する。

Step 1 化合物 [2] の管理項目

- 製造開始時点ではラマン分光法及び IR 法のどちらでも試験できることになっていたが、製造実績の蓄積によりラマン分光法のみで化合物の同定が十分に可能であることが判明したので、IR 法を削除する。
- 含量測定法を、滴定法からより特異性の高い HPLC 法に変更する。この変更により、化合物 [2] とその類縁物質の分離が可能となるので、より真度の高い結果が得られることになる。この変更に伴い、類縁物質を管理項目として追加し、実測値を基に管理基準も合わせて見直す。
- 管理項目として水分を追加する。

Step 1 中間体 [3] の管理項目

- 試験者の安全性を鑑み、官能性試験（におい）を削除する。

- 確認方法として、TLC 法からより特異性の優れた IR 法へ変更する。

Step 2 粗結晶 [4] の管理項目

- 亜鉛の試験方法を、最近の技術の進歩に合わせて、より精度の高い ICP 発光分析法に変更する。この変更に伴い、実測値を基に管理基準も見直す。

Step 3 乾燥結晶 [4] の管理項目

- 残留溶媒であるテトラヒドロフラン及びメタノールは、最終原薬の規格に設定されていることから削除する。

変更内容 2 : 変更前後で製造ルートには変更がない場合において、製造工程で使用されている反応に直接関与しない原料（ろ過補助剤・pH 調節剤等）を、同等の機能を有する原料に変更する事例（但し、最終中間体以後の下流工程における変更ではない。）

[変更前]

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4				
化合物 [1] & [2] (出発物質)	→	中間体 [3]	→	中間体 [4]	→	中間体 (最終) [5]	→	
	Step 5							
粗結晶 [6]	→ 最終原薬 [6]							

[変更後：変更前後で製造ルートに変更なし]

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4				
化合物 [1] & [2] (出発物質)	→	中間体 [3]	→	中間体 [4]	→	中間体 (最終) [5]	→	
	Step 5							
粗結晶 [6]	→ 最終原薬 [6]							

1. 一変・軽微の判断に関する解説

原料の変更は原則一変申請と考えられ、軽微変更の取扱いとして一般化を行うことは難しい。

しかし、一部の原料について、反応に直接関与しない原料を、現在使用されているものと同等の機能を有する原料（以下、代替原料とする）へ変更するケースであれば軽微変更で問題ないと考えられる。例えば以下の例示が挙げられる。

- pH 調節剤
- ろ過補助剤

本内容に係る変更については、原薬の不純物プロファイルを含めた品質が変更前後で変わらないことを十分に検証しておく必要がある。

2. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

B. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

(1) 変更される代替原料以外の製造方法に変更がないこと（目的とする反応生成物は同一）。

すなわち、製造ルートは同じであること

(2) 最終中間体以後の下流工程に用いる原料の変更ではないこと

(3) 最終原薬の品質特性が次の条件を満たすこと

1) 最終原薬の規格に影響しない。

- 2) 最終原薬の不純物プロファイルに影響しない。
- 3) 製剤特性（例えば溶出性）に影響を与える最終原薬の結晶形などの物理化学的性質に影響しない。
- (4) 代替原料への変更が原薬の不純物プロファイル等に影響しないことを確認できる合理的な根拠（バリデーションデータ等）があること
- (5) 代替原料への変更に伴う工程パラメータの変更は、軽微とされている範囲内であること

3. その他（補足説明など）

- (1) 今回の変更事例は、反応に直接関与しない原料を、現在使用されているものと同等の機能を有する原料へ変更するケースに限定されている。
- (2) 現在使用されているものと同等の機能を有するが、反応に関与する原料として、触媒（但し同等の反応性を示すこと）が挙げられる。触媒の種類を変更すると、収率や反応速度の変化により生成する不純物が増加する可能性があることや金属触媒の取扱いに懸念があることなどから、今回は前提条件の設定まで至らず軽微事例の取扱いとして一般化はできないと判断されている。触媒の変更について疑義がある場合は、必要に応じ個別に総合機構と相談すること
- (3) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容 2 新旧対照表

注) 新旧対照表: この例示の場合、化合物 [5] が最終中間体となることに留意する。

変更箇所	旧	新	備考																												
製造方法	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及びジメチルホルムアルデヒド『(60 L)』を『25℃で 24 時間』かき混ぜる。反応液をセライトを用いてろ過し、不溶物を除去する。 〔省略〕 結晶を『30℃』で、8~10 時間減圧乾燥し、化合物 [3] を得る。</p> <p>Step 2 Step 1 で得た [3]『(aa kg)』に副原料 A『(bb kg)』及び溶媒 A『(cc L)』を加え溶解させる。 〔省略〕 反応液に“10%”水酸化ナトリウム溶液『(200 L)』を加える。“10%”塩酸溶液又は“10%”水酸化ナトリウム溶液で pH を『zz』に調整した後、混合液を減圧濃縮する。 〔省略〕 結晶を『40℃』で減圧乾燥し、化合物 [4] を得る。</p> <p>Step 3 〔省略〕 結晶を『40℃』で減圧乾燥し、化合物 [5] を得る。</p> <p>Step 4 〔省略〕 『40℃』で乾燥し、化合物 [6] の粗結晶を得る。</p> <p>Step 5 〔省略〕 結晶を『40℃』で減圧乾燥後、粉碎 (粒子径メジアン 10 μm 以下) して最終原薬 [6] を得る。</p> <p>Step 6 [6] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p>	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及びジメチルホルムアルデヒド『(60 L)』を『25℃で 24 時間』かき混ぜる。反応液を珪藻土を用いてろ過し、不溶物を除去する。 〔省略〕 結晶を『30℃』で、8~10 時間減圧乾燥し、化合物 [3] を得る。</p> <p>Step 2 Step 1 で得た [3]『(aa kg)』に副原料 A『(bb kg)』及び溶媒 A『(cc L)』を加え溶解させる。 〔省略〕 反応液に“10%”水酸化ナトリウム溶液『(200 L)』を加える。“xx%”リン酸溶液又は“10%”水酸化ナトリウム溶液で pH を『zz』に調整した後、混合液を減圧濃縮する。 〔省略〕 結晶を『40℃』で減圧乾燥し、化合物 [4] を得る。</p> <p>Step 3 〔省略〕 結晶を『40℃』で減圧乾燥し、化合物 [5] を得る。</p> <p>Step 4 〔省略〕 『40℃』で乾燥し、化合物 [6] の粗結晶を得る。</p> <p>Step 5 〔省略〕 結晶を『40℃』で減圧乾燥後、粉碎 (粒子径メジアン 10 μm 以下) して最終原薬 [6] を得る。</p> <p>Step 6 [6] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p>	<p>変更なし。</p> <p>ろ過補助剤を変更</p> <p>pH 調節剤を変更</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>																												
	<p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>白色の結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (IR)</td></tr> <tr><td>類縁物質</td><td>4%以下 (HPLC)</td></tr> <tr><td>含量</td><td>95%以上 (HPLC)</td></tr> </table> <p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	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)	含量	95%以上 (HPLC)	項目	管理値	外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)	<p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>白色の結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> <tr><td>確認試験</td><td>適合 (IR)</td></tr> <tr><td>類縁物質</td><td>4%以下 (HPLC)</td></tr> <tr><td>含量</td><td>95%以上 (HPLC)</td></tr> </table> <p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値</p> <table border="1"> <tr><td>項目</td><td>管理値</td></tr> <tr><td>外観</td><td>帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</td></tr> </table>	項目	管理値	外観	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)	含量	95%以上 (HPLC)	項目	管理値	外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>
項目	管理値																														
外観	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)																														
含量	95%以上 (HPLC)																														
項目	管理値																														
外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)																														
項目	管理値																														
外観	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)																														
含量	95%以上 (HPLC)																														
項目	管理値																														
外観	帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)																														

変更箇所	旧	新	備考
	総類縁物質 8%以下 (HPLC) 含量 90%以上 (HPLC)	総類縁物質 8%以下 (HPLC) 含量 90%以上 (HPLC)	
	Step 1 中間体 [3] の管理項目及び管理値 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) ジメチルホルムアルデヒド 1000 ppm 以下 (GC) 含量 93%以上 (HPLC)	Step 1 中間体 [3] の管理項目及び管理値 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) ジメチルホルムアルデヒド 1000 ppm 以下 (GC) 含量 93%以上 (HPLC)	変更なし。
	Step 3 中間体 [5] の管理項目及び管理値 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 2%以下 (HPLC) トルエン 890 ppm 以下 (GC) 含量 95%以上 (HPLC)	Step 3 中間体 [5] の管理項目及び管理値 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 2%以下 (HPLC) トルエン 890 ppm 以下 (GC) 含量 95%以上 (HPLC)	変更なし。
	Step 5 粗結晶 [6] の管理項目及び管理値 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) 類縁物質 I 0.3%以下 (HPLC) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	Step 5 粗結晶 [6] の管理項目及び管理値 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) 類縁物質 I 0.3%以下 (HPLC) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	変更なし。
	Step 6 乾燥結晶 [6] の管理項目及び管理値 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) メタノール 300 ppm 以下 (GC)	Step 6 乾燥結晶 [6] の管理項目及び管理値 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) メタノール 300 ppm 以下 (GC)	変更なし。

(省略)の部分の製造方法は同一とする。

変更理由

製造工程で用いる一部のろ過補助剤及び pH 調節剤について、現在使用されているものを代替できるろ過補助剤及び pH 調節剤に変更する。これらは反応に直接関与しない。本変更が原料変更後の下流工程で生成する中間体及び最終原薬の品質に影響しないことをバリデーションにより確認している。

代替原料以外の製造方法は、中間体の管理項目及び管理値を含めて変更はない。

変更内容 3 : 変更前後で製造ルートには変更がない場合において、単離していた中間体を、単離せず連続して工程に供する事例 (但し、最終中間体以後の下流工程に関する変更ではない。)

[変更前] Step 1 Step 2 Step 3
化合物 [1] & [2] (出発物質) → 中間体 [3] (単離) → 中間体 (最終) [4] →
Step 4
粗結晶 [5] → 最終原薬 [5]

[変更後] Step 1 Step 2 Step 3
化合物 [1] & [2] (出発物質) → 中間体 [3] (単離しない) → 中間体 (最終) [4] →
Step 4
粗結晶 [5] → 最終原薬 [5]

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

B. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 製造方法について、単離していた中間体 (最終中間体は適用外とする) の管理項目の削除・単離操作に係る製造方法以外には変更がないこと
- (2) 単離をスキップした工程が、精製を目的とした工程ではないこと
- (3) 最終原薬の品質特性が次の条件を満たすこと
 - 1) 最終原薬の規格に影響しない。
 - 2) 最終原薬の不純物プロファイルに影響しない。
 - 3) 製剤特性 (例えば溶出性) に影響を与える最終原薬の結晶形などの物理化学的性質に影響しない。
- (4) 単離をスキップした工程 (本例示では Step 1) で生成した不純物 (残留溶媒を含む) が、単離をスキップする前の中間体 (本例示では中間体[3]) の管理値以下の量であることが、下流工程で単離する中間体 (本例示では中間体[4]) の試験検査で確認できること
- (5) 単離をスキップした工程 (本例示では Step 1) で生成した不純物 (残留溶媒を含む) が下流工程で除去され、中間体及び最終原薬の試験結果に影響を与えない合理的な根拠 (バリデーションデータ等) があること
- (6) 中間体 (本例示では中間体[3]) の単離は行わないが、その代わりにその中間体 (本例示では中間体[3]) を含有する反応液について、in-situ で収率や類縁物質などの必要な試験が工程管理として行われていること

2. その他(補足説明など)

- (1) 本事例について、変更前においては、中間体の単離操作を行うことを前提に下流工程における管理項目を設定していると考えられるので、単離をせず工程管理を行わないこととする妥当性については明確にする必要がある。
- (2) 本事例の背景として、次のようなケースが考えられる。
 - 1) 原薬の生産量増大を目的として、中間体を単離せずに連続して工程に供することで、原薬製造に要するサイクルタイムを短縮するケース
 - 2) ある中間体(Aとする)までの製造設備が、その下流工程の設備と異なるため、一旦中間体Aを単離しているが、生産計画の見直しにより、その下流工程も同じ設備で行うよう工程を変更し、その中間体Aを単離せず連続生産するケース
- (3) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容 3 新旧対照表

注) 新旧対照表：本例示においては、化合物 [4] が最終中間体となることに留意する。

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及びジメチルホルムアルデヒド『(60 L)』を『25℃で24時間』かき混ぜる。 <u>(省略)</u> 有機層を水『(50 L)』及び“10%”食塩水『(30 L)』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『(10 L)』で洗浄する。結晶を《40℃》で、8~10時間減圧乾燥し、化合物 [3] を得る。</p> <p>Step 2 Step 1で得た [3]『(約22 kg)』, “10%”塩酸『(200 L)』及びテトラヒドロフラン『(400 L)』を『25℃で4時間』かき混ぜる。 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥し、化合物 [4] を得る。</p> <p>Step 3 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥し、化合物 [5] の粗結晶を得る。</p> <p>Step 4 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥後、粉碎（粒子径メジアン10 μm以下）して最終原薬 [5] を得る。</p> <p>Step 5 [5] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p> <p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 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） 含量 95%以上（HPLC）</p> <p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 帯黄白色の結晶又は結晶性粉末（肉眼観察） 総類縁物質 8%以下（HPLC） 含量 90%以上（HPLC）</p> <p>Step 1 中間体 [3] の管理項目及び管理値</p>	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及びジメチルホルムアルデヒド『(60 L)』を『25℃で24時間』かき混ぜる。 <u>(省略)</u> 有機層を水『(50 L)』及び“10%”食塩水『(30 L)』で洗浄する。〔<u>工程管理 1</u>〕 有機層を減圧留去する。 〔<u>工程管理 1</u>〕 有機層中の化合物[3]の収率及び不純物量がそれぞれ xx%以上及び yy%以下であることを HPLC で確認する。</p> <p>Step 2 Step 1で得た残留物に，“10%”塩酸『(200 L)』及びテトラヒドロフラン『(400 L)』を加え『25℃で4時間』かき混ぜる。 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥し、化合物 [4] を得る。</p> <p>Step 3 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥し、化合物 [5] の粗結晶を得る。</p> <p>Step 4 <u>(省略)</u> 結晶を《40℃》で減圧乾燥後、粉碎（粒子径メジアン10 μm以下）して最終原薬 [5] を得る。</p> <p>Step 5 [5] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p> <p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 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） 含量 95%以上（HPLC）</p> <p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 帯黄白色の結晶又は結晶性粉末（肉眼観察） 総類縁物質 8%以下（HPLC） 含量 90%以上（HPLC）</p> <p>(削除)</p>	<p>単離操作を行わず、in-situ で収率及び類縁物質試験を工程管理として設定</p> <p>単離操作をしないことに伴い変更</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>中間体の管</p>

変更箇所	旧	新	備考
	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) ジメチルホルムアルデヒド 1000 ppm 以下 (GC) ヒド 含量 93%以上 (HPLC)		理項目を削除
	Step 2 中間体 [4] の管理項目及び管理値 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 2%以下 (HPLC) テトラヒドロフラン 3000 ppm 以下 (GC) 含量 95%以上 (HPLC)	Step 2 中間体 [4] の管理項目及び管理値 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 2%以下 (HPLC) テトラヒドロフラン 3000 ppm 以下 (GC) ジメチルホルムアルデヒド 1000 ppm 以下 (GC) ヒド 含量 95%以上 (HPLC)	ジメチルホルムアルデヒドの管理項目を追加
	Step 3 粗結晶 [5] の管理項目及び管理値 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) 類縁物質 I 0.3%以下 (HPLC) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	Step 3 粗結晶 [5] の管理項目及び管理値 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) 類縁物質 I 0.3%以下 (HPLC) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	変更なし。
	Step 4 乾燥結晶 [5] の管理項目及び管理値 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 1000 ppm 以下 (GC) メタノール 300 ppm 以下 (GC)	Step 4 乾燥結晶 [5] の管理項目及び管理値 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 1000 ppm 以下 (GC) メタノール 300 ppm 以下 (GC)	変更なし。

(省略)の部分の製造方法は同一とする。

変更理由

生産管理上中間体[3]を単離し品質管理を行っていたが、単離せずに連続して製造しても最終原薬の品質に影響のないことがバリデーションにより確認できたので、中間体[3]を単離せず連続して工程に供するよう工程を変更する。この変更に伴い、次の製造方法の変更を行う。

- 中間体[3]の管理項目を削除する。
- Step 1 で次工程での中間体の仕込み量を決定するため、in-situ での収率及び類縁物質試験を工程管理として設定する。
- 中間体[4]の管理項目にジメチルホルムアルデヒドを追加し、Step 2 で中間体[3]のジメチルホルムアルデヒドの管理値以下に除去されていることを確認する。

変更内容 4 : 変更前後で製造ルートには変更がない場合において、単離せず連続して製造していた中間体を、単離するよう工程を変更した事例 (但し、最終中間体以後の下流工程に係る変更ではない)

[変更前] Step 1 Step 2 Step 3
化合物 [1] & [2] (出発物質) → 中間体 [3] (単離しない) → 中間体 (最終) [4] →
Step 4
粗結晶 [5] → 最終原薬 [5]

[変更後] Step 1 Step 2 Step 3
化合物 [1] & [2] (出発物質) → 中間体 [3] (単離) → 中間体 (最終) [4] →
Step 4
粗結晶 [5] → 最終原薬 [5]

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

B. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 製造方法について、単離する中間体 (最終中間体は適用外とする) の管理項目の追加・単離操作に係る製造方法以外には変更がないこと
- (2) 最終原薬の品質特性が次の条件を満たすこと
 - 1) 最終原薬の規格に影響しない。
 - 2) 最終原薬の不純物プロファイルに影響しない。
 - 3) 製剤特性 (例えば溶出性) に影響を与える最終原薬の結晶形などの物理化学的性質に影響しない。
- (3) 新たに単離する中間体 (本例示では中間体[3]) の管理項目が適切に設定されていること
- (4) 中間体 (本例示では中間体[3]) を単離しても、下流工程で生成する中間体及び最終原薬の試験結果に影響を与えない合理的な根拠 (バリデーションデータ等) があること

2. その他 (補足説明など)

- (1) 本事例の背景として、ある中間体 (A とする) を単離せず連続して製造を行っていたが、製造所内の生産計画の見直しに伴い、中間体 A の下流工程を同一敷地内の別の製造設備で行うよう工程を見直したため、生産管理上その中間体 A を一旦単離して生産に供するケースが考えられること
- (2) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容 4 新旧対照表

注) 新旧対照表：本例示においては、化合物 [4] が最終中間体となることに留意する。

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及びジメチルホルムアルデヒド『(60 L)』を『25℃で 24 時間』かき混ぜる。 〔省略〕 有機層を水『(50 L)』及び“10%”食塩水『(30 L)』で洗浄する。有機層中の化合物 [3] の収率及び不純物量がそれぞれ xx%以上及び yy%以下であることを HPLC で確認する。有機層を減圧留去する。</p> <p>Step 2 Step 1 で得た残留物に, “10%”塩酸『(200 L)』及びテトラヒドロフラン『(400 L)』を加え『25℃で 4 時間』かき混ぜる。 〔省略〕 結晶を《40℃》で減圧乾燥し, 化合物 [4] を得る。</p> <p>Step 3 〔省略〕 結晶を《40℃》で減圧乾燥し, 化合物 [5] の粗結晶を得る。</p> <p>Step 4 〔省略〕 結晶を《40℃》で減圧乾燥後, 粉碎 (粒子径メジアン 10 μm 以下) して最終原薬 [5] を得る。</p> <p>Step 5 [5] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p> <p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 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) 含量 95%以上 (HPLC)</p> <p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察) 総類縁物質 8%以下 (HPLC) 含量 90%以上 (HPLC)</p>	<p>Step 1 化合物 [1]『(21.6 kg)』, 化合物 [2]『(6.9 kg)』, 炭酸カリウム『(11.8 kg)』及びジメチルホルムアルデヒド『(60 L)』を『25℃で 24 時間』かき混ぜる。 〔省略〕 有機層を水『(50 L)』及び“10%”食塩水『(30 L)』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『(10 L)』で洗浄する。結晶を《40℃》で, 8~10 時間減圧乾燥し, 化合物 [3] を得る。</p> <p>Step 2 Step 1 で得た [3]『(約 22 kg)』, “10%”塩酸『(200 L)』及びテトラヒドロフラン『(400 L)』を『25℃で 4 時間』かき混ぜる。 〔省略〕 結晶を《40℃》で減圧乾燥し, 化合物 [4] を得る。</p> <p>Step 3 〔省略〕 結晶を《40℃》で減圧乾燥し, 化合物 [5] の粗結晶を得る。</p> <p>Step 4 〔省略〕 結晶を《40℃》で減圧乾燥後, 粉碎 (粒子径メジアン 10 μm 以下) して最終原薬 [5] を得る。</p> <p>Step 5 [5] をポリエチレン袋に入れ“ファイバードラム”に詰める。</p> <p>Step 1 化合物 [1] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 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) 含量 95%以上 (HPLC)</p> <p>Step 1 化合物 [2] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察) 総類縁物質 8%以下 (HPLC) 含量 90%以上 (HPLC)</p> <p>Step 1 中間体 [3] の管理項目及び管理値 項目 管理値 外観 帯黄白色の結晶性粉末 (肉眼</p>	<p>単離操作を行うよう工程を変更</p> <p>単離操作への変更に伴う変更</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>新たに単離操作に伴う中間体の管</p>

変更箇所	旧	新	備考
		観察) 確認試験 適合 (IR) 類縁物質 4%以下 (HPLC) ジメチルホルムアルデヒド 1000 ppm 以下 (GC) ヒト 含量 93%以上 (HPLC)	理項目を追加
	Step 2 中間体 [4] の管理項目及び管理値 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 2%以下 (HPLC) テトラヒド 3000 ppm 以下 (GC) ロフラン 含量 95%以上 (HPLC)	Step 2 中間体 [4] の管理項目及び管理値 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 2%以下 (HPLC) テトラヒド 3000 ppm 以下 (GC) ロフラン 含量 95%以上 (HPLC)	変更なし。
	Step 3 粗結晶 [5] の管理項目及び管理値 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) 類縁物質 I 0.3%以下 (HPLC) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	Step 3 粗結晶 [5] の管理項目及び管理値 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) 類縁物質 I 0.3%以下 (HPLC) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	変更なし。
	Step 4 乾燥結晶 [5] の管理項目及び管理値 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 1000 ppm 以下 (GC) ロフラン メタノール 300 ppm 以下 (GC)	Step 4 乾燥結晶 [5] の管理項目及び管理値 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 1000 ppm 以下 (GC) ロフラン メタノール 300 ppm 以下 (GC)	変更なし。

(省略)の部分の製造方法は同一とする。

変更理由

生産管理上単離せず製造に供していた中間体[3]を、単離するよう工程を変更した。中間体[3]を単離しても、下流工程で生成する中間体及び最終原薬の品質に影響はないことをバリデーションにより確認している。この変更に伴い、中間体[3]の単離工程及び中間体[3]の管理項目を追加する。

C. 製剤の製造方法に関する変更

C. 製剤の製造方法に関する変更

1. 共通の前提条件

製剤の製造方法に係る変更が軽微変更で対応できる2. で示す各事例については、事例毎に示した条件等のほか、共通の前提条件として、原則として、以下に示す全ての条件が満たされている必要がある。

- (1) 承認書の変更箇所が製造方法（製剤）のみであること。したがって、他の承認事項を連動して変更する必要がないこと
- (2) 変更内容に応じ、当該変更が製品の品質・有効性・安全性に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠（バリデーション、予備安定性試験、相対比較試験、加速試験等）があり、当局の求めに応じて提出できるようにされていること（但し、変更内容3に示す事例は除く。）
- (3) 変更後において、製剤中の不純物の増加や含量の低下等を認めないこと（規格及び試験方法に規定されている規格の範囲内であっても、変更前と比較して不純物や含量の増減の傾向が異なる場合については、増減の程度により一変申請が必要となる場合もあるので自社で適切に判断の上対応すること）

2. 各事例

変更内容 1：内服固形製剤の包装材料に関する変更

変更事例 1-1：

包装材料の変更に合わせて、密封性に関する工程管理試験の試験条件を厳格な条件に変更する場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 内服固形製剤の包装材料に関する変更であること
- (2) 包装材料の材質は、変更前後ともに平成 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申請書記載事項に関する指針について」別添 2 2.3 製造方法に関する一変申請対象事項の項において、軽微変更届出を認められている材質（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み合わせた多層フィルム又はガラス）であること
- (3) 密封性に関する工程管理試験の試験方法及び判定基準には変更がなく、試験条件のみを同等以上のより厳しい条件へ変更する場合であること

2. その他（補足説明など）

- (1) 承認書の記載事項の変更箇所は、包装工程における包装材料の材料名の変更、工程管理試験の試験条件（厳格化）の変更のみである。
- (2) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容1の変更事例 1-1 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキクケコン錠●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：混合・造粒・乾燥、整粒、混合顆粒、打錠、糖衣コーティング、包装、試験・保管</p> <p>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</p> <p><第一工程>混合・造粒・乾燥工程 <第二工程>整粒工程 <第三工程>混合顆粒工程 <第四工程>打錠工程 <第五工程>糖衣コーティング工程 (省略：平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第六工程>包装工程 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【工程管理5】。 (省略：平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第七工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。 (省略：平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ) 【工程管理5】工程試料を水中に沈め，減圧度XkPaの条件下で○分間放置するとき，気泡の発生を認めない。</p>	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキクケコン錠●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：混合・造粒・乾燥、整粒、混合顆粒、打錠、糖衣コーティング、包装、試験・保管</p> <p>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</p> <p><第一工程>混合・造粒・乾燥工程 <第二工程>整粒工程 <第三工程>混合顆粒工程 <第四工程>打錠工程 <第五工程>糖衣コーティング工程 (省略：平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第六工程>包装工程 PTP包装機を用い，“ポリエチレンフィルム”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【工程管理5】。 (省略：平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第七工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。 (省略：平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ) 【工程管理5】工程試料を水中に沈め，減圧度YkPaの条件下で○分間放置するとき，気泡の発生を認めない。</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>包装に用いるフィルム材質の変更</p> <p>変更なし。</p> <p>工程管理試験の条件を変更 (X<Y kPa)</p>

(省略)の部分の製造方法・工程管理試験は同一とする。

変更理由

包装材料の変更に合わせて、密封性に関する工程管理試験の試験条件をより厳格な条件に変更する。以下にその理由を示す。

一次包装材料の材質

- 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申請書記載事項に関する指針について」別添2 2.3 製造方法に関する一変申請対象事項の項において軽微変更届出を認められている材質に変更する。

工程管理試験の試験条件

- 品質の向上を目的として、PTPシートの密封性を確認するための試験条件をより厳しくする。

変更事例 1-2 :

包装材料の変更に伴い、密封性を担保している運転パラメータが必然的に変更となる場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 内服固形剤の包装材料の変更であること
- (2) 包装材料の材質は、変更前後ともに平成 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申請書記載事項に関する指針について」別添 2 2.3 製造方法に関する一変申請対象事項の項において軽微変更届出を認められている材質（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み合わせた多層フィルム又はガラス）であること
- (3) 変更前後の材質の融点の違いにより必然的に変化する運転パラメータ（加熱シール温度（管理幅）・加熱時間等）を変更する場合であること（包装材料の変更によらない運転パラメータ単独の変更である場合は除かれる）

2. その他（補足説明など）

- (1) 承認書の記載事項の変更は、包装工程における包装材料の材料名及び運転パラメータ（加熱シール温度（管理幅）・加熱時間等）の変更となるが、運転パラメータの設定の際に実施する密封性の評価は、包装材料の変更前後ともに同一の試験方法、試験条件及び判定の基準で行い、変更前後において同等の密封性が担保されていることを評価しておくこと
- (2) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容1の変更事例1-2 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキケコン錠●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：混合・造粒・乾燥、整粒、混合顆粒、打錠、糖衣コーティング、包装、試験・保管</p> <p>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</p> <p><第一工程>混合・造粒・乾燥工程 <第二工程>整粒工程 <第三工程>混合顆粒工程 <第四工程>打錠工程 <第五工程>糖衣コーティング工程 (省略、平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第六工程>包装工程 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。 (省略、平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第七工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【工程管理1】 (省略、平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p>	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキケコン錠●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：混合・造粒・乾燥、整粒、混合顆粒、打錠、糖衣コーティング、包装、試験・保管</p> <p>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</p> <p><第一工程>混合・造粒・乾燥工程 <第二工程>整粒工程 <第三工程>混合顆粒工程 <第四工程>打錠工程 <第五工程>糖衣コーティング工程 (省略、平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第六工程>包装工程 PTP包装機を用い、“ポリエチレンフィルム”に錠剤を充てんし、“アルミニウム箔”をセットして150～170℃(管理幅135～190℃)で加熱シールする。シール品を裁断し、PTPシートとする。 (省略、平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p> <p><第七工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【工程管理1】 (省略、平成17年2月10日薬食審査発第0210001号の錠剤の記載例と同じ)</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>包装に用いるフィルム材質の変更 材質の変更に伴う加熱シール温度及び管理幅の変更</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>

(省略)の部分の製造方法・工程管理試験は同一とする。

変更理由

包装材料の変更に伴い、密封性を担保するために設定している運転パラメータ(加熱シール温度・加熱シール温度の管理幅)を変更する。以下にその理由を示す。

一次包装材料の材質

- 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

承認申請書記載事項に関する指針について」別添2 2.3 製造方法に関する一変申請対象事項の項において軽微変更届出を認められている材質に変更する。

工程管理試験の試験条件

- 一次包装材料の材質の変更に伴い、必然的に変更となる加熱シール温度及びその管理幅を予備検討やバリデーション等で得られた新たな条件に変更する。

変更内容 2：内用液剤の包装材料に関する変更

変更事例 2-1：

多層構造の包装材料のうち、内容医薬品と直接接触しない材料を変更する場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 包装材料が多層構造のフィルムであって、そのうち、内容液と直接接触しない包装材料の変更である場合（但し、変更前の材質が光安定性を担保している場合や変更に伴い水蒸気透過性やガス透過性に影響を与える場合は除かれる。）
- (2) 材質の変更に伴い必然的に変化する運転パラメータ（加熱シール温度（管理幅）・加熱時間等）を変更する場合（包装材料の変更によらない運転パラメータの変更である場合は除かれる。）
- (3) 密封性を担保するための試験方法及び判定基準に変更がないこと
- (4) 包装材料の規格及び試験方法を製造方法欄で設定している場合は、その規格及び試験方法に変更がないこと

2. その他（補足説明など）

- (1) 包装材料の変更が光安定性、水蒸気透過性又はガス透過性に影響を与えないことを適切な方法により評価すること
- (2) 内用液剤以外の剤形（平成 17 年 2 月 10 日薬食審査発第 0210001 号により軽微変更届出が認められているものを除く）で一次包装に複数の材質を組み合わせた多層構造のフィルムを用い、個々の材料名を承認書中に明記している場合においても、上記の前提条件及び新旧対照表の記載事例に準じて対応することができる。
- (3) 内容液と接触する材質の変更については、内容液の安定性への影響や容器に使用されている添加剤の溶出が懸念されること等から、個別の事例毎に確認する必要があると判断されたため、現時点では一変申請の扱いが原則となる。
- (4) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容2の変更事例2-1 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキケコン液●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・ろ過，pH調整，充てん，表示・包装，試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・ろ過工程 <第三工程>充てん工程</p> <p><第一工程>溶解・ろ過工程 溶解タンクに注射用水『×L』を入れ，カキケコン『×kg』，グリセリン『×kg』，パラオキシ安息香酸メチル『×kg』及びパラオキシ安息香酸プロピル『×kg』を加えてよく混合する【工程管理1】。混合液を“孔径0.45μmの親水性××製のメンブランフィルター”でろ過する。</p> <p><第二工程>pH調整工程 ろ液に“0.1mol/L”塩酸を適量加え，pH『6.0』に調整し，蒸留水を加えて全量を『OL』とし，『2分間』攪拌する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>充てん工程 第二工程で調製した薬液を，外層：ポリエスレン，中間層：アルミニウム，内層：ポリエチレンラミネートフィルムに充てんし加熱シールする。シール品を裁断し，分包品（0.5mL，1mL及び2mL）とする【工程管理3】。</p> <p><第四工程>表示・包装工程 表示，包装する。</p> <p><第五工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【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】pH：5.5～6.5 【工程管理3】工程試料につき，圧力（X kPa）を加えた時に内容物の漏れがないことを確認する。</p> <p>分包品の質量を測定するとき，XX±●g（0.5mL），YY±▼g（1.0mL），ZZ±■g（2.0mL）である。</p>	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキケコン液●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・ろ過，pH調整，充てん，表示・包装，試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・ろ過工程 <第三工程>充てん工程</p> <p><第一工程>溶解・ろ過工程 溶解タンクに注射用水『×L』を入れ，カキケコン『×kg』，グリセリン『×kg』，パラオキシ安息香酸メチル『×kg』及びパラオキシ安息香酸プロピル『×kg』を加えてよく混合する【工程管理1】。混合液を“孔径0.45μmの親水性××製のメンブランフィルター”でろ過する。</p> <p><第二工程>pH調整工程 ろ液に“0.1mol/L”塩酸を適量加え，pH『6.0』に調整し，蒸留水を加えて全量を『OL』とし，『2分間』攪拌する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>充てん工程 第二工程で調製した薬液を，外層：ポリプロピレン，中間層：アルミニウム，内層：ポリエチレンラミネートフィルムに充てんし加熱シールする。シール品を裁断し，分包品（0.5mL，1mL及び2mL）とする【工程管理3】。</p> <p><第四工程>表示・包装工程 表示，包装する。</p> <p><第五工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【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】pH：5.5～6.5 【工程管理3】工程試料につき，圧力（X kPa）を加えた時に内容物の漏れがないことを確認する。</p> <p>分包品の質量を測定するとき，XX±●g（0.5mL），YY±▼g（1.0mL），ZZ±■g（2.0mL）である。</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>多層フィルムの構成（材質）の変更</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>

変更理由

内用液剤の包装材料（多層構造のラミネートフィルム）のうち、内容液と直接接触しない材料を変更する。

変更前後の包装材料が同等の性能（水蒸気透過性及びガス透過性）を有していることを確認した上で、製剤の品質に影響しないことも確認している。

変更事例 2-2 :

内用液剤（中栓使用の品目）のキャップ本体の材質の変更・材質名の記載削除の場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 内容液と直接接触しないキャップ（中栓により内容液と接触しないような構造を有しているキャップ本体の材質の変更も含む）を用いている場合
- (2) キャップ本体が安定性（水蒸気透過性も含む）に影響を与えない場合

2. その他（補足説明など）

- (1) 承認書に容器材質、パッキン又は中栓及びキャップ本体の材質を明記している場合が対象となる。
- (2) 一次包装材料である容器本体及び内容液と接触する中栓の材質は、承認書に材質名を明記する必要がある。
- (3) 内容液と接触する中栓の材質の変更については、内容液の安定性への影響やキャップ中の添加剤の溶出が懸念されること等から、個別の事例毎に確認する必要があると判断されたため、現時点では一変申請の扱いが原則となる。
- (4) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容2の変更事例2-2 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキクケコン液●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・ろ過，pH調整，充てん，表示・包装，試験・保管</p> <p>重要工程 ＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第三工程＞充てん工程</p> <p>＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第二工程＞pH調整工程 〔省略：変更事例2-1の内用液剤の記載例と同じ〕</p> <p>＜第三工程＞充てん工程 第二工程で調製した薬液50mLをポリエチレン製瓶（50mL）に充てんし，ポリプロピレン製の中栓で施栓し，<u>ポリエチレン製キャップ</u>を巻き締める【工程管理3】。</p> <p>＜第四工程＞表示・包装工程 表示，包装する。</p> <p>＜第五工程＞試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【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】pH：5.5～6.5 【工程管理3】充てん量を測定するとき，50.0～51.5mLである。</p>	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキクケコン液●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・ろ過，pH調整，充てん，表示・包装，試験・保管</p> <p>重要工程 ＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第三工程＞充てん工程</p> <p>＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第二工程＞pH調整工程 〔省略：変更事例2-1の内用液剤の記載例と同じ〕</p> <p>＜第三工程＞充てん工程 第二工程で調製した薬液50mLをポリエチレン製瓶（50mL）に充てんし，ポリプロピレン製の中栓で施栓し，キャップを巻き締める【工程管理3】。</p> <p>＜第四工程＞表示・包装工程 表示，包装する。</p> <p>＜第五工程＞試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【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】pH：5.5～6.5 【工程管理3】充てん量を測定するとき，50.0～51.5mLである。</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>キャップの材質の変更と材質名の記載を削除</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>

〔省略〕の部分の製造方法は同一とする。

変更理由

内容液と直接接触しない構造を有している内用液剤のキャップ本体を、ポリエチレン製からABS樹脂製に変更する。

製剤の安定性を担保している中栓の材質に変更はない。

改正薬事法施行前の承認書にキャップの材質名を記載していたため、承認書の記載整備の際にキャップの材質名を記載していたが、キャップ本体が安定性に影響を与えないことを確認しているため、本変更によりキャップの材質名を削除した。

変更事例 2-3 :

内用液剤のガラス瓶の色を変更する場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 光に不安定であって貯蔵方法及び有効期間欄に遮光保存が規定されている場合や、光に不安定であって容器により遮光を担保している場合のいずれにも該当しない内用液剤であって、ガラス瓶の材質には変更がなく、色のみの変更（褐色→無色）であること
- (2) 変更前後で容器の充てん量に差がないこと
- (3) 変更前のガラス瓶が遮光可能な容器（褐色容器等）の場合、光安定性に関する検討評価が適切に行われ、曝光の影響がなかったことが確認されていること

2. その他（補足説明など）

- (1) 日本薬局方 注射剤用ガラス容器試験法（3）アルカリ溶出試験等適切な方法により試験を実施し、変更前後で問題がないことを担保すること
- (2) ガラス瓶からポリエチレン製容器のように材質が変更となる場合については、内容液の安定性への影響や有効成分の吸着や容器の材質によっては容器中の添加剤の溶出が懸念されること等から、個別の事例毎に確認する必要があると判断されたため、現時点では一変申請の扱いが原則となる。
- (3) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容 2 の変更事例 2-3 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキクケコン液●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・ろ過，pH調整，充てん，表示・包装，試験・保管</p> <p>重要工程 ＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第三工程＞充てん工程</p> <p>＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第二工程＞pH調整工程 〔省略〕変更事例 2-1 の内用液剤の記載例と同じ</p> <p>＜第三工程＞充てん工程 第二工程で調製した薬液 50mL を褐色ガラス瓶 (50mL) に充てんする【工程管理 3】。</p> <p>＜第四工程＞表示・包装工程 表示，包装する。</p> <p>＜第五工程＞試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【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】pH：5.5～6.5 【工程管理 3】充てん量を測定するとき，50.0～51.5mLである。</p>	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>カキクケコン液●mg「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・ろ過，pH調整，充てん，表示・包装，試験・保管</p> <p>重要工程 ＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第三工程＞充てん工程</p> <p>＜第一工程＞溶解・ろ過工程 ＜第二工程＞pH調整工程 〔省略〕変更事例 2-1 の内用液剤の記載例と同じ</p> <p>＜第三工程＞充てん工程 第二工程で調製した薬液 50mL をガラス瓶 (50mL) に充てんする【工程管理 3】。</p> <p>＜第四工程＞表示・包装工程 表示，包装する。</p> <p>＜第五工程＞試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【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】pH：5.5～6.5 【工程管理 3】充てん量を測定するとき，50.0～51.5mLである。</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>容器の色の 変更</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>

〔省略〕の部分の製造方法は同一とする。

変更理由

ガラス瓶の材質には変更がなく、色のみ（褐色→無色）変更する。

変更前後の容器について、日本薬局方 注射剤用ガラス容器試験法（3）アルカリ溶出試験に準じて試験を実施し、同等の品質を有していることを確認している。また、光安定性に関する検討により、容器の着色が製剤の安定性に影響ないことを確認済みである。

変更内容 3 : 別添図面の削除

変更事例 3-1 :

別添図面 (平成 4 年 12 月 22 日薬審発第 832 号通知の範囲内) の削除に合わせて同通知に定められている事項を記載する場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

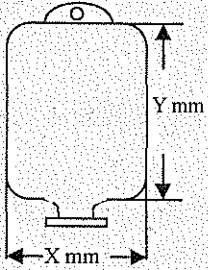
- (1) 平成 4 年 12 月 22 日薬審発第 832 号「医薬品等の容器に関する承認申請上の取扱いについて」が施行される以前に承認を取得した上記通知の別紙に示されている剤形 (輸液、内用液剤、点眼剤、点鼻・点耳剤、エアゾール剤) の医薬品であって、同通知の形状の範囲内の容器を用いている品目である場合、又は形状のみ同通知の範囲内で実際の変更を伴う場合
- (2) 容器の規格及び試験方法の変更を伴わない場合

2. その他 (補足説明など)

- (1) 承認書上製造方法の容器の形状に関する記載 (別添図面→平成 4 年 12 月 22 日薬審第 832 号通知の範囲内) 及び別添図面の削除の他には変更しないこと
- (2) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容3の変更事例3-1 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液バッグ「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、表示・包装、試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p> <p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『Okg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p> <p><第二工程>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。洗浄した500mLのポリエチレン製バッグ（形状：別添図面、規格：日局一般試験法プラスチック製医薬品容器試験法 1. ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器に適合）に510.0～515.0mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>表示・包装工程 表示、包装する。</p> <p><第五工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p>	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液バッグ「キコウ」の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、表示・包装、試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p> <p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『Okg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p> <p><第二工程>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。洗浄した500mLのポリエチレン製バッグ（形状：平成4年12月22日薬審第832号通知の範囲内、規格：規格：日局一般試験法プラスチック製医薬品容器試験法 1. ポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器に適合）に510.0～515.0mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>表示・包装工程 表示、包装する。</p> <p><第五工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>平成4年12月22日薬審第832号に基づく記載整備</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>【工程管理1】目視により溶解したことを確認する。</p> <p>【工程管理2】性状：無色澄明の液</p> <p>【工程管理3】充てん済みボトルの質量は $X.X \pm X.Xg$</p>	<p>【工程管理1】目視により溶解したことを確認する。</p> <p>【工程管理2】性状：無色澄明の液</p> <p>【工程管理3】充てん済みボトルの質量は $X.X \pm X.Xg$</p>	変更なし。
別添図面		(削除)	図面の削除

変更理由

平成4年12月22日薬審発第832号「医薬品等の容器に関する承認申請上の取扱いについて」の施行前に承認を取得した品目の別添図面の削除を行う。以下にその理由を示す。

容器図面に関する記載（製造方法）

- 平成4年12月22日薬審発第832号 記1により、「形状：平成4年12月22日薬審第832号通知の範囲内」を記載する。

容器図面に関する記載（別添図面）

- 製造方法欄に上記の記載をすることにより、別添図面を削除する。

変更事例 3-2①：

複数の容器形態が同一の承認書に記載されている品目において、製造を中止した容器に関する記載部分、別添図面あるいは容器の規格及び試験方法等を削除する場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C. 1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 同一容量で複数の容器形態（ボトル及びバッグ）を製造している品目のうち、1種類の容器形態の製造方法を削除する場合
- (2) 製造中止を決定した容器以外の製造方法には変更がなく、製造方法の記載削除に伴い、必然的に不要となる成分及び分量又は本質欄のテキスト欄（1 製剤単位は1瓶（袋、管など）、別添図面と容器の規格及び試験方法を削除する場合

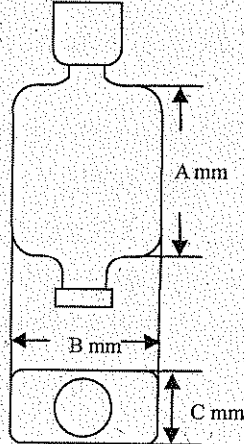
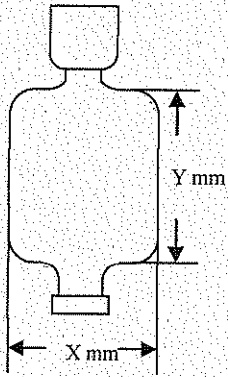
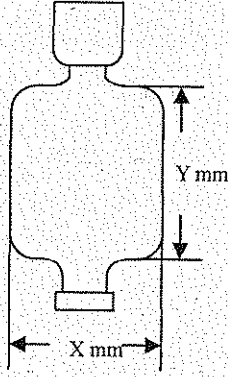
2. その他（補足説明など）

- (1) 薬価基準から規格を削除する必要がある製品の製造方法の削除は、薬価基準収載品目削除手続きが終了し、経過措置期間満了後に行うこと
- (2) 製造方法から削除した容器の記載を改めて追加する場合には、一変申請により追加すること
- (3) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

変更内容3の変更事例3-2① 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p>連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液キット「キコウ」（100mLポリエチレン製ボトル）の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容，ろ過・充てん，滅菌，キット化，表示・包装，試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p> <p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え，塩化ナトリウム『0kg』を加え，溶解するまで攪拌する【工程管理1】．『△L』となるよう注射用水適量を加えて，『5分間』攪拌して薬液を調製する．</p> <p><第二工程>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．洗浄した100mLのポリエチレン製ボトル（形状・規格：別紙1の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合）に102.0～107.0mLを充てんし，洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し，密封する【工程管理2】．</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製ボトル最大『××本』を，オートクレーブにて品温121℃，20分を担保するよう“××～××℃，×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】．</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製ボトルに HALFキット用のカプセル部（規格：別紙3のカプセル部の規格及び試験方法に適合）を熔着する．</p> <p><第五工程>表示・包装工程 表示，包装する．</p>	<p>(削除)</p>	<p>製造中止に伴い，100mLポリエチレン製ボトルに関する記載を削除</p>

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p><第六工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【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 【工程管理3】充てん済みボトルの質量は $\times.\times\pm\times.\times\text{g}$</p>	(削除)	製造中止に伴い、100mLポリエチレン製ボトルに関する記載を削除
	<p>連番：○○○ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液キット「キコウ」（100mLポリエチレン製バッグ）の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、キット化、表示・包装、試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p> <p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『0kg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p> <p><第二工程>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。洗浄した100mLのポリエチレン製バッグ（形状・規格：<u>別紙2の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合</u>）に102.0～107.0mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製バッグにハーフキット用のカプセル部（規格：<u>別紙3のカプセル部の規格及び試験方法に適合</u>）を熔着する。</p>	<p>連番：○○○ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液キット「キコウ」（100mLポリエチレン製バッグ）の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、キット化、表示・包装、試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p> <p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『0kg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p> <p><第二工程>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。洗浄した100mLのポリエチレン製バッグ（形状・規格：<u>別紙1の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合</u>）に102.0～107.0mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製バッグにハーフキット用のカプセル部（規格：<u>別紙2のカプセル部の規格及び試験方法に適合</u>）を熔着する。</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>別紙番号以外は変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>別紙番号以外は変更なし。</p>

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p><第五工程>表示・包装工程 表示, 包装する。</p> <p><第六工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【工程管理1】目視により溶解したことを確認する。</p> <p>【工程管理2】性状：無色澄明の液</p> <p>【工程管理3】充てん済みバッグの質量は○. ○±○.○g</p>	<p><第五工程>表示・包装工程 表示, 包装する。</p> <p><第六工程>試験・保管工程 製品を試験・保管する。</p> <p>【工程管理1】目視により溶解したことを確認する。</p> <p>【工程管理2】性状：無色澄明の液</p> <p>【工程管理3】充てん済みバッグの質量は○. ○±○.○g</p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p>
別添図面	<p>別紙1: 100mL ポリエチレン製ボトルの形状, 規格及び試験方法</p> <p>形状</p>  <p>100mL ポリエチレン製ボトルの規格及び試験方法</p> <p>本容器はポリエチレン製の容器であり, 次の規格に適合する。</p> <p>(1) (以下, 省略)</p> <p>別紙2: 100mL ポリエチレン製バッグの形状, 規格及び試験方法</p> <p>形状:</p> 	<p>(削除)</p> <p>別紙1: 100mL ポリエチレン製バッグの形状, 規格及び試験方法</p> <p>形状:</p> 	<p>製造中止に伴い, 100mL ポリエチレン製ボトルに関する記載を削除</p> <p>別紙番号以外は変更なし。</p>

変更箇所	旧	新	備考
別添図面	100mL ポリエチレン製バッグの規格及び試験方法 本容器はポリエチレン製の容器であり、次の規格に適合する。 別紙3：カプセル部の規格及び試験方法 (省略)	100mL ポリエチレン製バッグの規格及び試験方法 本容器はポリエチレン製の容器であり、次の規格に適合する。 別紙2：カプセル部の規格及び試験方法 (省略)	別紙番号以外は変更なし。 別紙番号以外は変更なし。

(省略)の部分の規格及び試験方法は同一とする。

変更理由

同一容量で複数の容器形態（ボトル及びバッグ）を製造していたが、ボトルの製造を中止する。

製造方法欄に記載している 100mL ポリエチレン製ボトルを削除することになるが、100mL ポリエチレン製バッグにより代替可能であり、使用上の問題（用法及び用量）をきたさない。

また、100mL ポリエチレン製ボトルに関する「製造方法」、「別添図面」及び「容器の規格及び試験方法」を削除するのみであり、100mL ポリエチレン製バッグの「製造方法」、「別添図面」及び「容器の規格及び試験方法」やカプセル部の「規格及び試験方法」については、別紙の番号の繰り上げを除き変更はない。

変更事例 3-2②：

複数容量が同一の承認書に記載されている品目において、製造を中止した容量に関する記載部分、別添図面あるいは容器の規格及び試験方法等を削除する場合

1. 本変更事例が軽微変更で扱える場合の条件

C.1 共通の前提条件に加えて、原則として、以下に示す全ての条件を満たしている場合、本変更事例は軽微変更として扱うことができる。

- (1) 製造を中止した容量を削除しても、規定されている用法及び用量で使用できる場合
- (2) 製造中止を決定した容量以外の製造方法には変更がなく、製造方法の記載削除に伴い、必然的に不要となる当該容量に係る成分及び分量又は本質、別添図面と容器の規格及び試験方法のみを削除する場合

2. その他（補足説明など）

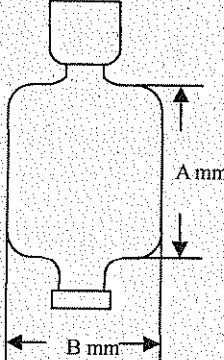
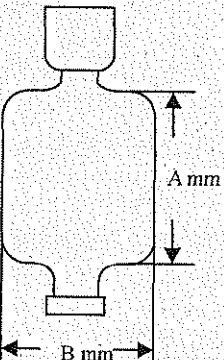
- (1) 薬価基準から規格を削除する必要がある製品の製造方法の削除は、薬価基準収載品目削除手続きが終了し、経過措置期間満了後に行うこと
- (2) 用法及び用量に対する影響の判断が困難な場合については、総合機構に相談の上、適切に判断すること
- (3) 製造方法から削除した容量の記載を改めて追加する場合には、一変申請により追加すること
- (4) 具体的な例示については、以下に示す新旧対照表を参照のこと

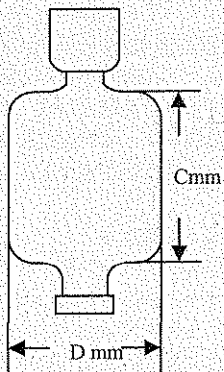
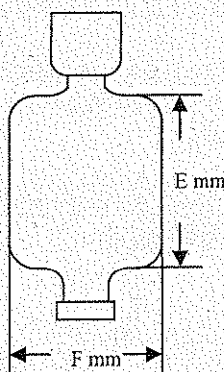
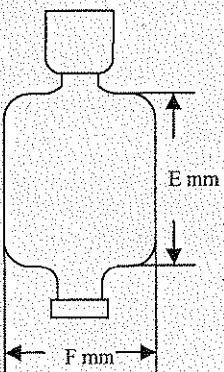
変更内容 3 の変更事例 3-2② 新旧対照表

変更箇所	旧	新	備考
成分及び分量又は本質	成分及び分量又は本質 1 製剤単位 100mL	成分及び分量又は本質 1 製剤単位 100mL	変更なし。
	有効成分 日局 塩化ナトリウム 0.9g	有効成分 日局 塩化ナトリウム 0.9g	
	溶剤 日局 注射用水 適量	溶剤 日局 注射用水 適量	
	1 製剤単位は 1 袋	1 製剤単位は 1 袋	
成分及び分量又は本質	成分及び分量又は本質 1 製剤単位 200mL	成分及び分量又は本質 1 製剤単位 200mL	200mL 容量 の製造中止 に伴う記載 の削除
	有効成分 日局 塩化ナトリウム 1.8g	有効成分 日局 塩化ナトリウム 1.8g	
	溶剤 日局 注射用水 適量	溶剤 日局 注射用水 適量	
	1 製剤単位は 1 袋		
成分及び分量又は本質	成分及び分量又は本質 1 製剤単位 500mL	成分及び分量又は本質 1 製剤単位 500mL	変更なし。
	有効成分 日局 塩化ナトリウム 4.5g	有効成分 日局 塩化ナトリウム 4.5g	
	溶剤 日局 注射用水 適量	溶剤 日局 注射用水 適量	
	1 製剤単位は 1 袋	1 製剤単位は 1 袋	
製造方法	連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場 生理食塩液キット「キコウ」（100mLポリエチレン製バッグ）の製造方法 製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、キット化、表示・包装、試験・保管 重要工程 ＜第一工程＞溶解・定容工程 ＜第二工程＞ろ過・充てん工程 ＜第三工程＞滅菌工程	連番：△△△ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場 生理食塩液キット「キコウ」（100mLポリエチレン製バッグ）の製造方法 製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、キット化、表示・包装、試験・保管 重要工程 ＜第一工程＞溶解・定容工程 ＜第二工程＞ろ過・充てん工程 ＜第三工程＞滅菌工程	変更なし。

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『0kg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p> <p><第二工程>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。洗浄した100mLのポリエチレン製バッグ（形状・規格：<u>別紙1の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合</u>）に102.0～107.0mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製バッグにハーフキット用のカプセル部（規格：<u>別紙4のカプセル部の規格及び試験方法に適合</u>）を熔着する。</p> <p><u>（省略：以下、変更事例3-2①の100mLポリエチレン製バッグの記載例と同じ）</u></p>	<p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『0kg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p> <p><第二工程>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。洗浄した100mLのポリエチレン製バッグ（形状・規格：<u>別紙1の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合</u>）に102.0～107.0mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製バッグにハーフキット用のカプセル部（規格：<u>別紙3のカプセル部の規格及び試験方法に適合</u>）を熔着する。</p> <p><u>（省略：以下、変更事例3-2①の100mLポリエチレン製バッグの記載例と同じ）</u></p>	<p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>別紙番号以外は変更なし。</p>
	<p>連番：■■■■</p> <p>製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液キット「キコウ」（200mLポリエチレン製バッグ）の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、キット化、表示・包装、試験・保管</p> <p>重要工程</p> <p><第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p> <p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『0kg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p>	<p>(削除)</p>	<p>200mL容量の製造中止に伴う記載の削除</p>

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『○kg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『△L』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p> <p><第二工程>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。洗浄した200mLのポリエチレン製バッグ（形状・規格：別紙2の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合）に205.0～210.0mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製バッグにハーフキット用のカプセル部（規格：別紙4のカプセル部の規格及び試験方法に適合）を熔着する。</p> <p>（省略：以下、変更事例3-2①の100mLポリエチレン製バッグの記載例と同じ）</p> <p>【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 【工程管理3】充てん済みバッグの質量は▽.▽±▽.▽g</p>	<p style="text-align: center;">（削除）</p>	200mL 容量の製造中止に伴う記載の削除
	<p>連番：■■■ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液キット「キコウ」（500mLポリエチレン製バッグ）の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、キット化、表示・包装、試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p>	<p>連番：■■■ 製造所の名称：総合機構 霞が関工場</p> <p>生理食塩液キット「キコウ」（500mLポリエチレン製バッグ）の製造方法</p> <p>製造工程の範囲：溶解・定容、ろ過・充てん、滅菌、キット化、表示・包装、試験・保管</p> <p>重要工程 <第一工程>溶解・定容工程 <第二工程>ろ過・充てん工程 <第三工程>滅菌工程</p>	変更なし。

変更箇所	旧	新	備考
製造方法	<p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『Okg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『ΔL』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p>	<p><第一工程>溶解・定容工程 タンクに注射用水『×L』を加え、塩化ナトリウム『Okg』を加え、溶解するまで攪拌する【工程管理1】。『ΔL』となるよう注射用水適量を加えて、『5分間』攪拌して薬液を調製する。</p>	変更なし。
	<p><第二工程>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。洗浄した500mLのポリエチレン製バッグ（形状・規格：<u>別紙3の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合</u>）に510.0～5150mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製バッグにハーフキット用のカプセル部（規格：<u>別紙4のカプセル部の規格及び試験方法に適合</u>）を熔着する。</p> <p><u>（省略：以下、変更事例3-2①の100mLポリエチレン製バッグの記載例と同じ）</u></p> <p>【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 【工程管理3】充てん済みバッグの質量は■. ■±■. ■g</p>	<p><第二工程>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。洗浄した500mLのポリエチレン製バッグ（形状・規格：<u>別紙2の別添図面及び容器の規格及び試験方法に適合</u>）に510.0～5150mLを充てんし、洗浄したブチルゴム製の栓体（規格：日局一般試験法輸液用ゴム栓試験法に適合）を熔着し、密封する【工程管理2】。</p> <p><第三工程>滅菌工程 充てんしたポリエチレン製バッグ最大『××本』を、オートクレーブにて品温121℃、20分を担保するよう“××～××℃、×～×分間”の設定で最終滅菌を行う【工程管理3】。</p> <p><第四工程>キット化工程 滅菌済みのポリプロピレン製バッグにハーフキット用のカプセル部（規格：<u>別紙3のカプセル部の規格及び試験方法に適合</u>）を熔着する。</p> <p><u>（省略：以下、変更事例3-2①の100mLポリエチレン製バッグの記載例と同じ）</u></p> <p>【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 【工程管理3】充てん済みバッグの質量は■. ■±■. ■g</p>	<p>別紙番号以外は変更なし。</p> <p>変更なし。</p> <p>別紙番号以外は変更なし。</p> <p>変更なし。</p>
別添図面	<p>別紙1：100mLポリエチレン製バッグの形状、規格及び試験方法 形状</p> 	<p>別紙1：100mLポリエチレン製バッグの形状、規格及び試験方法 形状</p> 	変更なし。

変更箇所	旧	新	備考
別添図面	<p>100mL ポリエチレン製バッグの規格及び試験方法</p> <p>本容器はポリエチレン製の容器であり、次の規格に適合する。</p> <p>(1) (以下、省略)</p>	<p>100mL ポリエチレン製バッグの規格及び試験方法</p> <p>本容器はポリエチレン製の容器であり、次の規格に適合する。</p> <p>(1) (以下、省略)</p>	変更なし。
	<p>別紙2：200mL ポリエチレン製バッグの形状、規格及び試験方法</p> <p>形状</p>  <p>200mL ポリエチレン製バッグの規格及び試験方法</p> <p>本容器はポリエチレン製の容器であり、次の規格に適合する。</p> <p>(1) (以下、省略)</p>	<p>(削除)</p>	200mL 容量の製造中止に伴う記載の削除
	<p>別紙3：500mL ポリエチレン製バッグの形状、規格及び試験方法</p> <p>形状</p>  <p>500mL ポリエチレン製バッグの規格及び試験方法</p> <p>本容器はポリエチレン製の容器であり、次の規格に適合する。</p> <p>(1) (以下、省略)</p>	<p>別紙2：500mL ポリエチレン製ボトルの形状、規格及び試験方法</p> <p>形状</p>  <p>500mL ポリエチレン製バッグの規格及び試験方法</p> <p>本容器はポリエチレン製の容器であり、次の規格に適合する。</p> <p>(1) (以下、省略)</p>	別紙番号以外は変更なし。

変更箇所	旧	新	備考
別添図面	別紙4：カプセル部の規格及び試験方法 (省略)	別紙3：カプセル部の規格及び試験方法 (省略)	別紙番号以外は変更なし。

(省略)の部分の製造方法、規格及び試験方法は同一とする。

変更理由

複数容量（100mL、200mL 及び 500mL）が同一の承認書に記載されているが、このうち1容量（200mL）製剤の製造を中止する。

製造方法欄に記載している 200mL ポリエチレン製バッグを削除することになるが、100mL ポリエチレン製バッグにより代替可能であり、使用上の問題（用法及び用量）をきたさない。

また、200mL ポリエチレン製バッグに関する「成分及び分量又は本質」、「製造方法」、「別添図面」及び「容器の規格及び試験方法」を削除するのみであり、その他の容量の「成分及び分量又は本質」、「製造方法」、「別添図面」及び「容器の規格及び試験方法」やカプセル部の「規格及び試験方法」については、別紙の番号の繰り上げを除き変更はない。

