

**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。 (省略) 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。 (省略) 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 (省略) 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 (省略) 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 (省略) 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 (省略) 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)</td></tr> <tr><td></td><td>(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></td><td>(削除)</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) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	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) その他の類縁物質 0.1%以下 (HPLC)	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) (削除) (削除)	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はない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