

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>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 [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>	変更なし。
	<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）</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）</p>	変更なし。

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。 (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</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。<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。 (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><u>(削除)</u></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>中間体の管</p>

変更箇所	旧	新	備考
	<u>項目</u> <u>管理値</u> <u>外観</u> <u>帯黄白色の結晶性粉末(肉眼観察)</u> <u>確認試験</u> <u>適合 (IR)</u> <u>類縁物質</u> <u>4%以下 (HPLC)</u> <u>ジメチルホルムアルデヒド</u> <u>1000 ppm 以下 (GC)</u> <u>含量</u> <u>93%以上 (HPLC)</u>		理項目を削除
	Step 2 中間体 [4] の管理項目及び管理値 <u>項目</u> <u>管理値</u> <u>外観</u> <u>帯黄白色の結晶性粉末(肉眼観察)</u> <u>確認試験</u> <u>適合 (IR)</u> <u>類縁物質</u> <u>2%以下 (HPLC)</u> <u>テトラヒドロフラン</u> <u>3000 ppm 以下 (GC)</u> <u>含量</u> <u>95%以上 (HPLC)</u>	Step 2 中間体 [4] の管理項目及び管理値 <u>項目</u> <u>管理値</u> <u>外観</u> <u>帯黄白色の結晶性粉末(肉眼観察)</u> <u>確認試験</u> <u>適合 (IR)</u> <u>類縁物質</u> <u>2%以下 (HPLC)</u> <u>テトラヒドロフラン</u> <u>3000 ppm 以下 (GC)</u> <u>ジメチルホルムアルデヒド</u> <u>1000 ppm 以下 (GC)</u> <u>含量</u> <u>95%以上 (HPLC)</u>	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 <u>項目</u> <u>管理値</u> <u>外観</u> <u>白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</u> <u>総類縁物質</u> <u>0.4%以下 (HPLC)</u> <u>類縁物質 1</u> <u>0.3%以下 (HPLC)</u> <u>その他の類縁物質</u> <u>0.1%以下 (HPLC)</u>	Step 3 粗結晶 [5] の管理項目及び管理値 <u>項目</u> <u>管理値</u> <u>外観</u> <u>白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</u> <u>総類縁物質</u> <u>0.4%以下 (HPLC)</u> <u>類縁物質 1</u> <u>0.3%以下 (HPLC)</u> <u>その他の類縁物質</u> <u>0.1%以下 (HPLC)</u>	変更なし。
	Step 4 乾燥結晶 [5] の管理項目及び管理値 <u>項目</u> <u>管理値</u> <u>外観</u> <u>白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</u> <u>テトラヒドロフラン</u> <u>1000 ppm 以下 (GC)</u> <u>メタノール</u> <u>300 ppm 以下 (GC)</u>	Step 4 乾燥結晶 [5] の管理項目及び管理値 <u>項目</u> <u>管理値</u> <u>外観</u> <u>白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末 (肉眼観察)</u> <u>テトラヒドロフラン</u> <u>1000 ppm 以下 (GC)</u> <u>メタノール</u> <u>300 ppm 以下 (GC)</u>	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 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
		<u>観察)</u> <u>確認試験</u> <u>適合 (IR)</u> <u>類縁物質</u> <u>4%以下 (HPLC)</u> <u>ジメチルホ</u> <u>ルムアルデ</u> <u>ヒド</u> <u>含量</u> <u>93%以上 (HPLC)</u>	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。