

## 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                      &lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;糖衣コーティング工程                      &lt;第六工程&gt;包装工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第二工程&gt;整粒工程                      &lt;第三工程&gt;混合顆粒工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;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>&lt;第六工程&gt;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>&lt;第七工程&gt;試験・保管工程                      製品を試験・保管する。</p> <p>(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 X kPa 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                      &lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;糖衣コーティング工程                      &lt;第六工程&gt;包装工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第二工程&gt;整粒工程                      &lt;第三工程&gt;混合顆粒工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;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>&lt;第六工程&gt;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>&lt;第七工程&gt;試験・保管工程                      製品を試験・保管する。</p> <p>(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 Y kPa 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&lt;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) 内服固形製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                      &lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;糖衣コーティング工程                      &lt;第六工程&gt;包装工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第二工程&gt;整粒工程                      &lt;第三工程&gt;混合顆粒工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;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>&lt;第六工程&gt;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>&lt;第七工程&gt;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                      &lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;糖衣コーティング工程                      &lt;第六工程&gt;包装工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;混合・造粒・乾燥工程                      &lt;第二工程&gt;整粒工程                      &lt;第三工程&gt;混合顆粒工程                      &lt;第四工程&gt;打錠工程                      &lt;第五工程&gt;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>&lt;第六工程&gt;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>&lt;第七工程&gt;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                      &lt;第一工程&gt;溶解・ろ過工程                      &lt;第三工程&gt;充てん工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;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>&lt;第二工程&gt;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>&lt;第三工程&gt;充てん工程                      第二工程で調製した薬液を，外層：<u>ポリエスデル</u>，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>&lt;第四工程&gt;表示・包装工程                      表示，包装する。</p> <p>&lt;第五工程&gt;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。                      分包品の質量を測定するとき，X.X±●g(0.5mL)，Y.Y±▼g(1.0mL)，Z.Z±■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                      &lt;第一工程&gt;溶解・ろ過工程                      &lt;第三工程&gt;充てん工程</p> <p>&lt;第一工程&gt;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>&lt;第二工程&gt;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>&lt;第三工程&gt;充てん工程                      第二工程で調製した薬液を，外層：<u>ポリプロピレン</u>，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>&lt;第四工程&gt;表示・包装工程                      表示，包装する。</p> <p>&lt;第五工程&gt;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。                      分包品の質量を測定するとき，X.X±●g(0.5mL)，Y.Y±▼g(1.0mL)，Z.Z±■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。