

5. 製造方法欄

5. 製造方法欄

製造所ごとに製造工程の範囲と従前の例による製造方法を記載する。

次の項目を確認する。

1) 剤形

- 承認基準で定められた剤形の範囲内で適切な剤形分類コードを入力する。
- (留意点) 選択された剤形が適切か日局製剤総則で確認する。また、剤形分類コードは申請ソフト等を用いて確認する。
 - (留意点) JP16において製剤総則が大幅に変更されたため、適切な剤形が選択されているか注意して確認する。(たとえば、軟膏剤とクリーム剤、散剤と顆粒剤を混同して記載している例がまれにある)
 - (留意点) 顆粒剤、散剤、経口液剤、シロップ剤、茶剤で分包の場合は、分包の旨を記載する。
 - (留意点) チュアブル錠とは、口中でそしゃく又は溶解させて服用するもので、錠剤として取り扱う。
 - (留意点) 発泡錠とは、用時水又は温湯中で発泡し、崩壊・溶解させて服用するもので、錠剤として取り扱う。
 - (留意点) チョコレート剤とは、有効成分にカカオ脂などの油脂性の成分を加え、混和融合し、一定の形状に製したもので、口中でそしゃくし、又は溶解させて用いる。販売名に「チョコレート」を付すことは認められない。
 - (留意点) ゼリー状ドロップ剤とは、有効成分にペクチン、白糖などを加え、ゼリー状の一定の形状に製し、口中でそしゃくして用いるもので、錠剤として取り扱う。
 - (留意点) 舐剤については、衛生上問題を生じさせないような容器、包装形態であり、かつ、服用量が一定となるような配慮がされていること。
 - (留意点) トローチ剤、チョコレート剤、ドロップ剤、ゼリー状ドロップ剤、舐剤については、食品との誤認を避けた表示、包装形態であること。
 - (留意点) 口腔内で溶解するフィルム状製剤、ポンプタイプの内服液剤は厚生労働大臣宛て申請とする。(医薬品承認申請ガイドブック 2018-19 P.151、152)
 - (留意点) 経口液剤のうちアンプル剤形は、安全性を考慮して、原則としてビタミン含有保健薬及び緩やかな胃腸薬等で、材質はプラスチック製（ポリプロピレン等）のみ認められる。(指針 2018 P.618)

2) 連番及び製造所の名称

- 製造所ごと、製造品目ごとに 001 から連番を付与し、【連番】タグと【次の製造方法の連番】タグを用い、製造工程の流れが分かるように記載すること。
- (留意点) 許可（又は認定）を受けた（あるいは申請中の）すべての製造所について記載する。
 - (留意点) 許可（又は認定）を持たない原薬の製造所については、平成 18 年 4 月 27 日付け薬食審査発第 0427002 号及び事務連絡に従って記載し、転用がやむを得ないとする理由書を提出すること。
理由書には、下記事項を明記すること。
 - ①無許可の製造所で製造された原薬を使用せざるを得ない理由
 - ②やむを得ず転用する理由が同事務連絡 Q&A1 に例示されたケースのいずれに該当するか
 - ③転用は製造販売業者の責任で行うこと
 - ④提出年月日、提出者（住所、氏名）、印

5. 製造方法欄

（留意点）卸売一般販売業者の記載は要しない。（平成 17 年 3 月 23 日付け事務連絡 Q & A Q15）

【次の製造所の連番】は、製造販売する品目の最終工程を行う製造所以外は、必ず記載すること。

（留意点）複数の製造所で同じ工程を行う場合も各々の製造所ごとに連番を付与する。

（留意点）同一製造所で複数の原薬の製造を行う場合、原薬ごとに別の連番を付与する。

（留意点）次の製造方法が枝分かれしている場合は、【次の製造方法の連番】を複数入力する。

（留意点）同一製造所に戻ってくる場合は新たに連番を付与すること。

ex. 001 A 工場、002 B 工場、003 A 工場

（留意点）連番、製造所名等を記載した流れ図を審査の参考資料として提出する。

（留意点）連番の欠番や 100 番台の使用も可とする。

ex. 原薬の製造所 001 A 工場、002 B 工場、
製造販売する品目の製造所 101 A 工場、102 C 工場

製造所の名称は許可証又は認定証に記載されているとおりに正確に記載すること。

3) 製造工程の範囲

当該製造所で行う製造工程の範囲を簡潔に記載する。

（留意点）工程名は、個々の工程を記載すること。「一貫製造」や「〇〇～△△」等の簡略記載は認められない。（医薬品承認申請ガイドブック 2007 P.73）

（留意点）製造工程の範囲は基本的に時系列順に記載する。ただし、反応、精製、試験等、同一の製造所において同じ工程を繰り返し行う場合、製造工程の範囲は重複記載を要しない。

（留意点）保管、試験等の行為も工程として記載すること。なお、重複する工程は一つ記載することよく、試験は基本的に製造工程の最後に記載すること。

（留意点）小分け、輸行為は、「充てん、包装、表示、試験」等、実情に合わせた具体的な工程として記載すること。

（留意点）製造所からの出荷判定後、卸売一般販売業許可による保管は記載不要。

試験のみを行う施設については、当該品目の製造工程を行う製造所の外部試験機関になる。製造工程として「試験」のみを独立して記載しないこと。（平成 20 年 8 月 26 日付け事務連絡 Q&A Q1）

生薬については、「鑑定」工程を行った製造所から記載する。（医薬品承認申請ガイドブック 2007 P.70）

（留意点）なお、生薬の品質担保の上で「鑑定」という製造工程は非常に重要であることから、「鑑定」と「試験」は各々別の工程として記載する。

鑑定：当該生薬であると見極める行為。

試験：日局等の規格への適合を確認する試験。出荷試験。

生薬（漢方処方）エキスについては、その構成成分である各生薬の「鑑定」工程を行った製造所から記載する。（医薬品承認申請ガイドブック 2007 P.68、69）

（留意点）生薬（漢方）エキスはその構成成分である生薬の製造所から記載すること。

外部試験機関等を利用する場合、工程の範囲にも外部試験機関名を記載すること。

（記載例）製造工程の範囲：包装、表示、試験（外部試験機関：〇〇分析センター）

5. 製造方法欄

4) 原薬の製造方法

- 原薬の製造方法については、「製造工程の範囲」と記載して適切な工程を記載し、次に「(有効成分名)の製造方法」と記載する。それぞれの原薬の最終の製造工程を行う製造所の製造方法欄に従前の例による製造方法を記載する。
(留意点) 有効成分名は、成分及び分量又は本質欄の成分名の記載と整合性をとるように注意すること。
- 化学合成品の従前の例による原薬の製造方法については、出発物質と中間生成物が分かるように最低2反応（ただし、中和反応、塩交換、精製等は含まない）工程以上記載する。（平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号）
(記載例) ●●の製造方法：原料試薬A及び原料試薬Bを反応することで、▲▲（中間生成物の名称）を得る。次に、▲▲及び原料試薬Cを反応することで●●を得る。
(留意点) 反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則として避けるべきである。
(留意点) 別紙規格成分の場合は、「別紙規格の製造方法欄に記載」と記載する。
- 生薬の従前の例による原薬の製造方法については、実際に実施する製造方法を具体的に記載する。（医薬品承認申請ガイドブック2007 P.70）
(記載例) ○○の製造方法：鑑定及び試験を行い、規格に適合するものを日局○○とする。
(記載例) ○○の製造方法：鑑定、選別、清浄、乾燥、刻み工程を経て、規格試験を行い、規格に適合するものを局外生規○○とする。
(留意点) 別紙規格成分の場合は、規格及び試験方法欄に製法として記載した場合は「別紙規格の規格及び試験方法欄に製法として記載」、製造方法欄に記載した場合は「別紙規格の製造方法欄に記載」と記載する。
- 製造業許可（又は認定）を有しない製造所については、製造場所に関する事項のみを記載すること。製造工程の範囲や具体的な製造方法は記載不要。（平成18年4月27日付け薬食審査発第0427002号及び事務連絡）
(記載例) 【連番】 : XXX
【製造所の名称】 : 製造所A
【製造方法】 原薬Xの製造方法：記載省略
- プレミックス有効成分については、有効成分である原薬から記載する。（プレミックスを構成する添加剤については不要）（平成27年6月16日付け事務連絡）

5) 製造販売する品目の製造方法

- 製造販売する品目の製造方法については、「製造工程の範囲」を記載する。最終の製造工程を行う製造所の製造方法欄には「製造方法」と記載して従前の例による製造方法を記載する。
- 従前の例による製造方法については、成分・分量の秤量から容器の材質に至るまで、簡潔に記載する。
(記載例) 成分及び分量又は本質欄の○○以下△△までの◎成分をとり、日本薬局方製剤総則◇◇剤の項に準じて◇◇剤を製する。これに用いる容器の材質は□□である。
(留意点) 再結晶溶媒、錠剤、顆粒剤などの造粒溶媒、コーティング剤の溶媒などに有機溶媒を用いる場合は、日局の通則の考え方にに基づき、必要に応じ残留溶媒の管理値を設定すること。

5. 製造方法欄

- 錠剤、丸剤、軟カプセル剤、トローチについては、必ず直径（長径）を記載すること。（平成 26 年 7 月 10 日付け薬食審査発 0710 第 4 号）
（留意点）規格及び試験方法欄の性状の項に記載している場合、重複記載は不要。
- 錠剤（素錠のみ）であって、1/2 錠の用法があるときは、割線を伏す旨を記載すること。（平成 26 年 7 月 10 日付け薬食審査発 0710 第 4 号）
（留意点）規格及び試験方法欄の性状の項に記載している場合、重複記載は不要。
- 分包品とする場合、1 包あたりの充填量を記載する。（例 分包（1 包〇 g））
- シロップ、大入り散剤等で分包品でない場合、【製造方法】欄の＜製造方法＞に計量できる容器を添付する（もしくは目盛り付きの容器である）旨を記載すること。
- 製造販売承認においては製造方法欄の簡略記載は認められない。
（留意点）旧法下における小分け承認であっても、製造方法については必ず全文記載すること。（平成 17 年 2 月 10 日付け薬食審査発第 0210001 号）
- 輸入品の場合、保管等製造所だけではなく、国内で試験を実施する製造所の記載が必要である。

6) 製造販売する品目の容器又は被包

容器又は被包については、直接の容器等及び申請医薬品の安定性を確保する上で重要な容器等の材質のみを記載する。

●内服固形製剤の容器

- 容器の材質については具体的な材質名を記載すること。
（留意点）平成 12 年 2 月 8 日付薬審第 39 号による簡略記載は認められない。（平成 19 年 1 月 12 日付薬食審査発第 0112001 号）
（留意点）内服固形製剤については容器の形状（バラ包装、ビン等）の記載は不要。
（留意点）内服固形製剤の容器材質の変更について、変更前後の材質がポリエチレン、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、アルミ箔又はセロファン及びこれらを組み合わせた多層フィルム、又はガラスであれば、軽微変更の範囲となる。
（留意点）製品の安定性上必要な場合は、乾燥剤を入れる旨を記載すること。

●内服固形製剤以外の容器

- 内服固形製剤以外については、安定性に影響を与える容器の形態と材質を記載する。

●経口液剤及びシロップ剤の容器（平成26年7月10日付け薬食審査発0710第4号）

- 製品 1 容器中の容量を記載する。また、分割服用をするものについては、1 回量を量り得る秤量器を添付するか目盛付容器に充てんするかを記載する。
- ガラス以外の材質としてプラスチック容器を使用する場合で、日本薬局方に規定されているプラスチック製水性注射剤容器の規格に適合する容器を使用する場合には、材質の次に「日局プラスチック製水性注射剤容器の規格に適合する容器を使用する」と記載する。
- その他の場合には、「別紙規格の合成樹脂容器に充てんする」のように記載して、容器の規格及び試験方法と容器の形状、大きさ等を記した図面を添付する。なお、容器の規格及び試験方法については、製造方法欄に記載する。

5. 製造方法欄

- ドリンク剤は、ガラス容器を使用する場合も容器の図面を添付する。
- プラスチック容器を使用する内用液剤、ガラス容器を使用するいわゆるドリンク剤などの内用液剤について、使用する容器の形状が平成4年12月22日薬審第832号厚生省薬務局審査課長・新医薬品課長・監視指導課長通知（以下、薬審第832号）の範囲内である場合は図面の添付を要しない。この場合は、「使用する容器の形状は平成4年12月22日薬審第832号通知の範囲内である。」旨を記載する。

7) 安定性試験との整合性

- 安定性試験に用いた包装形態と申請品目の包装形態の整合性がとれている。