

2003/237

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

**医薬品の製造方法等の変更に伴う
品質比較に関する研究**

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 奥田 晴宏

平成16年(2004)年4月

正 誤 表

6 頁左欄 3 2 - 3 3 行

(以上研究班会議出席者)
百合本孝範 氏 (アベンティスファーマ)

→

百合本孝範 氏 (アベンティスファーマ)
(以上研究班会議出席者)

目 次

I. 総括研究報告書

- 医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究 1
奥田晴宏

II. 分担研究報告書

1. CTD 様式申請における製造方法の変更に関する研究 7
奥田晴宏
(資料)
① Guidance for Industry, Drug Substance, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (Draft guidance).CDER, CBER, CVM Jan. 2004.の抜粋
② Guidance for Industry, Drug Product, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (Draft guidance).CDER, CBER, CVM Jan. 2003.の抜粋
2. 化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究 73
谷本 剛
3. 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究 83
川西 徹
(資料)
① FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, (April 1996)
② Guidance For Industry: Changes to an Approved Application For Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, (July 1997)
③ Guidance For Industry: Changes to an Approved Application : Biological Products, (July 1997)
④ Guidance for Industry: Comparability Protocols –Protein Drug Products and Biological Products - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, (September 2003)
⑤ Note for Guidance on Comparability of medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance (September 2001)

4. 製造・品質管理における事前承認内容の検討	167
檜山行雄	
(資料)	
① 平成 15 年度厚生労働科学研究 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・ 手法に関する研究” (主任研究者 檜山行雄) の “技術移転ガイドライン案” (15 年齊藤座長) からの抜粋	
5. 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析	181
鹿野真弓	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	185
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業） 総括研究報告書

医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究

主任研究者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長

研究要旨

平成14年薬事法改正により、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。一方、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することは出来なかったが、本改正によって、厚生労働省令で定める軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。しかし、新たに承認対象事項となる製造管理等の記載事項の範囲及び軽微変更の内容は明確にされていない。本研究の最終目的は、軽微変更とみなされる範囲を明らかにし、国際的にも整合性のある科学的な承認システムの基礎を構築することである。対象とする医薬品は化学薬品、生物薬品両方であり、CTD様式による申請及び一変申請の現状分析等に関する研究もfeasibilityのあるシステムを構築するためには不可欠であることから、多角的な研究を行い、下記の成果を挙げた。

1) CTD様式申請における製造方法の変更にに関する研究

CTD一品質文書の製造欄から改正薬事法下で承認書記載事項の対象となる事項を抽出し、米国のCTD一品質に関するガイダンス（案）を参考に考察を加えた。CTD-品質ガイドラインに例示されている製造業者、製造工程及びプロセス・コントロール重要工程及び重要中間体の管理、製造処方（製剤のみ）に関する事項は概ね承認申請書に記載することが妥当であると結論された。

2) 化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究

新しい承認制度のもとでの承認事項を「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に分類し、それぞれの変更内容を一部変更申請対象事項と届出対象となる軽微な変更事項に区分した。さらに承認内容の「製造方法」に関しては、承認申請書への記載の範囲を例示によって示した。

3) 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

生物薬品（主としてバイオテクノロジー応用医薬品）の製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価に関連する公表論文、米国FDAの関連文書、EU CPMPの関連文書等を参考に、「軽微な変更」の分類について考察した。

4) 製造・品質管理における事前承認内容の検討

製造工程の記述は監視行政の先端である査察官の監査業務の起点になりうる適切な詳細さで記述されるべきであること及び重要工程における操作原理及び品質終点は事前承認事項とすべきであると考察した。

5) 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析。

承認申請審査の際に見られた問題点を収集し、その背景についてまとめ、承認書の位置づけ、公定書の位置づけ等、科学的な考え方を承認書に反映する際の認識に大きな違いが見られる場合があることを明らかにした。

分担研究者

谷本 剛(国立医薬品食品衛生研究所大阪支所
薬品試験部長)

川西 徹(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品
部長)

檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部第
三室長)

鹿野真弓(国立医薬品食品衛生研究所医薬品医
療機器審査センター第三部管理官)

A. 研究目的

平成14年薬事法改正により、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵

方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。法改正による承認事項の拡大に伴い、承認後の承認内容を変更する機会が増加するが、すべての変更事項に対して承認事項一部変更承認を求めることは合理的ではない。変更事項の品質・有効性・安全性に及ぼす影響の大きさは一律ではないことから、改正薬事法ではこれらに影響を与えないと考えられる軽微な変更については一部変更申請を不要とし、届出でよいこととされ、変更管理の効率化が図られるようになった。しかし、新たに承認対象事項となる製造管理等の記載事項および軽微な変更の範囲は明確にされていない。

本研究の最終目的は軽微変更とみなされる範囲を明らかにし、国際的にも整合性のある科学的な品質に関する承認制度の基礎を構築することである。対象とする医薬品は化学薬品、生物薬品両方であり、CTD様式による申請や、一変申請の現状分析等に関する研究も feasibilityのあるシステムを構築するためには不可欠であることから、下記の多角的な研究を行った。

- 1) CTD様式申請における製造方法の変更に関する研究
- 2) 化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究
- 3) 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究
- 4) 製造・品質管理における事前承認内容の検討
- 5) 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

B 研究方法

B-1 CTD様式申請における製造方法の変更に関する研究

以下の手順で改正薬事法下の承認書記載事項について考察した。

- ① CTD-品質文書の記載事項から承認書に記載する対象となりうると判断される製造方法および製造管理に関する事項を抽出した。
- ② FDAから提出されている原薬と製剤に関するCTD-品質に関するガイダンス(案)の中で、Manufacturingの項を抄訳し、CTD記載事項を検討した。
- ③ FDAおよびEUのガイドラインを参考にして承認申請書に記載すべき事項に関して考察した。

B-2 化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究

承認事項のうちの「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」のそれぞれにおける具体的変更事項を列挙し、これらの事項を品質への影響の大きさによって一部変更承認申請を要する事項と届出でよい事項に分類した。一変事項又は届出事項を検討するにあたっては承認書への記載の範囲に大きく影響されることから、「製造方法」に関しては「CTD第2部：原薬/製剤のモックアップ」の記載例を用いて、承認書への記載の範囲を検討した上で具体的な製造工程に基づいた軽微な変更内容を考察し、届出事項を分類した。なお、これらの検討においては欧米との整合性も考慮するために、米国の“Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA”や“Scale-up and Post Approval Changes - Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”、ECの“Guideline on Dossier Requirements for Type IA and Type IB Notifications (July, 2003)”を参考とした。

B-3 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

生物薬品(主としてバイオテクノロジー応用医薬品)の製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価に関連する公表論文、米国FDAの関連文書、EU CPMPの関連文書等を参考に、「軽微な変更」の分類について考察した。

B-4 製造・品質管理における事前承認内容の検討

製薬企業内における製品および製造プロセス開発の過程で得られる技術情報およびそれに伴う研究開発から工場への技術移転での重要ポイントを確認し、企業活動における情報の流れを解析した。続いて、企業から行政へ、行政内における情報の流れの現状を解析し、課題を抽出した。このため、厚生労働科学研究“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”(主任研究者 檜山行雄)で検討された技術移転ガイドラインドラフトを参考にした。

B-5 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品、生物原材料由来製品)の承認申請審査の際に、「製造方法」欄の記載を充実する方向に指導を

した場合には見られた事例について、その問題が生じる原因を分析した。

(倫理面の配慮)

本研究は医薬品の品質ガイドライン、一変申請の実態調査等に関する研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果および考察

C-1 CTD様式申請における製造方法の変更に関する研究

CTD一品質文書の製造欄から改正薬事法下で承認書記載事項の対象となる事項を抽出し、米国から発出された米国ガイダンス(案)を参考に考察を加えた。CTD一品質ガイドラインに例示されている製造業者、製造工程及びプロセス・コントロール、重要工程及び重要中間体の管理、製造処方(製剤のみ)に関する事項は概ね承認申請書に記載することが妥当である。各工程のパラメータについてどの程度を承認事項として管理すべきかは、工程の重要度によって判断すべきである。管理事項に関しては、国際的整合性を保つことも必要であり、既に製造管理を承認事項としている欧米の制度も参考となると考えられる。

米国のCTD一品質に関するガイダンス(案)は原薬、製剤それぞれ作成されており、米国における取扱いが提示されている。本ガイダンス(案)はCTD一品質文書では概念的な記載にとどまっていた事項を詳細に解説、例示しており、我が国における製造事項の承認要件とする上の参考になる点が多い。

我が国ではCTD一品質文書で提出された事項が全て承認事項となるのではなく、その中で品質確保に必須と想定される事項のみが承認書に記載され承認対象となる。この制度は改正薬事法下においても不変であり、我が国では製造管理、品質管理項目の内、特に品質確保に重要(変更すると品質に影響を与える可能性が大きい)な事項を記載する。例えばそのような項目として重要工程がある。重要工程は、CTD一品質文書で項目として取り上げられてはいるが、従来我が国で明確にされていなかった事項である。重要工程についてFDAの原薬に関するガイダンスでは、原薬が規格に適合するために、工程または工程管理の事項が予め定められた基準以内であることが必要なものとされている。(なお、プロセス・コントロールは中間体や原薬が規格に適合することを保証することを目的として製造中に行われる全ての行為と

されている。)このような工程に関しては我が国においても重要工程として承認書上で管理することが必要と思われる。

C-2 化学薬品の製造技術変更の製品の品質に与える影響に関する研究

化学薬品の承認事項を「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」、「規格及び試験方法」に大別して、それぞれでの想定される具体的変更事項を列挙し、一部変更申請(一変)の対象となる変更事項と届出の対象となる変更事項に区分した。

「製造施設」に関しては製造者の変更又は追加は一変の対象とし、同一製造施設での名称や住所の変更、製造工程の分担範囲の変更などは品質等への直接の影響はほとんどないと考えられるので届出の範囲とした。原薬、出発物質、中間体、最終中間体、試薬などの製造業者、包装・表示業者、試験実施施設などもこれらが承認事項の範囲に含まれる場合は、この変更も届出の範囲とした。

法改正により製造方法は承認の要件となったため、承認書への「製造方法」の記載範囲について検討した。原薬では、①全体の製造工程、②最終中間体以降の製造工程、③製造の重要工程、④製造スケールに関わるパラメーター、⑤製造工程の運転パラメーター、⑥最終中間体、重要中間体の規格及び試験方法などについて記載することとした。出発物質や原材料自体の変更を含む製造工程の変更は一変の対象とし、製造工程での運転パラメーターの変更は軽微変更の範疇とした。製剤では、含量均一性、溶出性、菌管理などの品質基準項目に直接影響を与える工程を重要工程と規定し、①重要工程の操作原理、②重要工程の「品質終点基準」及び品質終点基準を満たすための管理パラメーターを記載することとし、重要工程の原理及び品質最終基準の変更は一変対象とし、品質最終基準を管理するためのパラメーターは届出の対象とした。

「成分及び分量又は本質」に関しては、添加物をはじめとした有効成分以外の成分に関するものが変更の対象となり、添加物の種類や量のヒトの生物学的同等性試験が必要となる変更は一変対象とし、溶出試験で同等性が確認できる変更は届出対象とした。同一品目の範囲に入る製剤の剤型や形状の変更(例:素錠から糖衣錠への変更、錠剤の形状を球形から楕円形に変更、分包散剤のヒートシール分包散剤への変更など)はその変更内容によって品質等への影

響の大きさが異なることからその程度に応じて区分した。また、特定剤型に固有の変更事項、例えば注射剤の添付溶解液の変更、軟膏剤等の基剤の変更、エアゾール剤のガスの変更、パップ剤の支持体の変更なども有効性や安全性への影響の大きさに基づいて一変と届出に区分した。

「規格及び試験方法」に関しては、その変更は基本的には品質の確保に大きく影響する。特に、規格項目の削除や規格値の緩和は初回承認時の品質を確保する上での影響が大きいので、これらは一変の対象事項とした。パラメトリックリリースはわが国の現状においてはその採用は承認後の製造実績を得た後に行われることから、一変事項とした。規格値をより厳格に変更する場合や試験方法をより高度に変更することは品質への負の影響はほとんどなく、試験法の自動化も十分にバリデートされた上での変更であれば特に問題はないので、これらの変更は届出事項とした。公定書に整合させるための変更も品質への影響はないので届出事項とした。

変更事項をその品質等に及ぼす影響の重大性に基づき、一変申請を要する重大な変更事項と届出でよいとされる軽微な変更事項に区分する考え方は、「変更申請」、「届出」、「報告」の3区分を基本としている欧米の考え方と基本的には整合している。

変更事項の軽微な変更の範囲を定めるには、製造販売承認制度での承認の範囲の確定が本来前提となる。この承認範囲が未確定であること、承認事項とGMP対応事項との切り分けが明確にされていないこと、ドラッグマスターファイルの制度的運用方針が未定であることなどから、厳密な意味での変更事項の区分は困難であったが、新たに承認要件となった「製造方法」に関しては承認申請書に記載させるべき事項についても検討を行い、幾つかの事例を示した。これらはわが国での新しい承認制度での変更事項の取扱い方についての一つの方向性を示したものであり、今後、上記の未確定事項の策定作業と協同しながら変更事項の届出対象範囲の確定作業が進められるものと思われる。

C-3 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究

米国FDAは1997年に公表した2つのガイダンスの中で、製法変更の製品の品質・有効性・安全性への影響を三段階にわけ、影響する可能性が大きいものの報告レベルを事前承認、影響す

る可能性が中程度のものの報告レベルを30日告知、影響する可能性が低いものを年次報告（届出）とし、「同等性・同質性評価プロトコール」とリンケージさせた評価報告システムを作った。同等性・同質性評価プロトコールをFDAに事前に申請、承認をうけておくことにより、報告レベルは通常一段階軽減される。したがって、米国では年次報告、およびFDAによって事前に承認された「同等性・同質性評価プロトコール」の提出によって報告レベルが引き下げられた30日告知に相当する製法変更が、実質的には届出のみの変更に分類されると考えられる。このような事前承認が必要な同等性・同質性評価プロトコールのシステムは、規制当局の人的リソースが限られているわが国でそのまま導入することは困難と考えられる。一方欧州では届出のみの製法変更はガイドライン上には分類されていないが、製品規格および工程内管理値の変更のない製法変更は、製品への影響の可能性が極めて低い製法変更とされている。しかしわが国では、工程管理規格は承認事項とされているが、工程内管理値全体は承認事項とされていない。

C-4 製造・品質管理における事前承認内容の検討

本研究では科学的データをもとにした品質保証を「する・させる」行政体系の構築に向け、製造・品質管理の品質保証体系から必要とされる承認書記載事項を以下の過程で検討した。製薬企業内における製品および製造プロセス開発の過程で得られる技術情報およびそれに伴う研究開発から工場への技術移転での重要ポイントを確認し、企業活動における情報の流れを解析した。続いて、企業から行政へ、行政内における情報の流れの現状を解析し、課題を抽出した。その上で、審査および監査の行政機能へ承認書がどのような役割が果せるのか、又企業内において承認事項として何を約束すべきかをCTD申請導入前の企業・行政間の知識移転、行政内の知識移転の状況を踏まえ、未来思考で検討を行った。製造工程の記述は監視行政の先端である査察官の監査業務の起点になりうる適切な詳細さで記述されるべきであると結論した。また審査の機能および企業の製造プロセス変更管理の機能を考慮し、重要工程における操作原理及び品質終点は事前承認事項とすべきであると結論した。この方針を達成するためには、審査段階で重要工程、その終点および管理方法の妥当性を精査する必要がある。

このように作成された承認書により、企業内における変更管理体制の強化および監視行政の効率化がすすむものと考えられる。

C-5 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

従来日本においては、医薬品の品質を担保するための承認事項としては「規格及び試験方法」が重視され、「製造方法」についてはごく簡便な記載しか求められてこなかった傾向があるが、ICH品質ガイドラインの整備に伴い、原材料の管理や製造方法、製造工程管理について「製造方法」欄に記載を求められるようになってきている。既承認医薬品についても、一部変更承認申請の際に現在の水準に合わせて承認書の記載の充実を指導しているが、不純物についての考え方、承認書の役割や公定書の位置づけについての認識の違い等により、申請者の理解を得にくい場合も少なくない。今後、軽微変更届制度を整備する際に、これらの問題点についても対処する方策を考慮する必要がある。また、「製造方法」欄の記載を充実させることは、一部変更承認申請数の著しい増大につながることで予測される。医薬品の品質改善の動きが停滞しないよう、審査体制を整備する必要がある。

D. 結論

D-1 CTD様式申請における製造方法の変更に 関する研究

CTD一品質文書の製造欄から改正薬事法下で承認書記載事項の対象となる事項を抽出し、米国から発出されたCTD一品質ガイダンスを参考に考察を加えた。CTD-品質ガイドラインに例示されている製造業者、製造工程及びプロセス・コントロール重要工程及び重要中間体の管理、製造処方（製剤のみ）に関する事項は概ね承認申請書に記載することが妥当である。

D-2 化学薬品の製造技術変更の製品の品質に 与える影響に関する研究

(1) 新しい承認制度のもとでの承認事項を「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に分類し、それぞれの変更内容を一部変更申請対象事項と届出対象となる軽微な変更事項に区分した。
(2) 承認内容の「製造方法」に関しては、承認申請書への記載の範囲を例示によって示した。

D-3 製造方法の変更に伴う生物薬品の品質

変化に関する研究

製法変更時の製品の同等性・同質性評価については、その基本原則は日米欧で大きさ差はない。しかし製法変更の種類のみから、事前に影響が小さいと結論できるケースは極めて少ない。そこで米国においては、「同等性・同質性評価プロトコール」という事前相談に変わるシステムを作ることで、その適用範囲を拡大している。また欧州では、「品質クライテリアに影響がない」という条件を、影響の小ささの基準としている。しかしこのような分類は、審査制度とのリンケージが強く、また欧州の基準は科学的にも日本の考えとは相容れない部分があるので、導入することは困難である。したがって、わが国独自の「軽微な変更」の分類が必要と考えられる。

D-4 製造・品質管理における事前承認内容の 検討

製造工程の記述は監視行政の先端である査察官の監査業務の起点になりうる適切な詳細さで記述されるべきである。また審査の機能および企業の製造プロセス変更管理の機能を考慮し、重要工程における操作原理及び品質終点は事前承認事項とすべきであると考察した。

D-5 品質関連事項の一変承認申請の現状と 分析

承認申請審査の際に見られた問題点を収集し、その背景についてまとめた。

不純物への対応について多少問題が見られる事例はあるものの、ICH品質ガイドラインの充実に伴い、科学的な考え方については業界と審査側とで認識に大きな差異は見られない。しかし、承認書の位置づけ、公定書の位置づけ等、科学的な考え方を承認書に反映する際の認識に大きな違いが見られる場合があることが明らかになった。

E. 健康危機管理情報

なし

F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考情報

本研究は下記の5回の班研究を開催し、承認

書記載内容、軽微変更の範囲について意見交換を行った。

第1回研究班会議：平成15年9月9日
午後2時半より5時(国立医薬品食品衛生研究所)

第2回研究班会議：平成15年10月15日
午後1時半より5時(国立医薬品食品衛生研究所)

第3回研究班会議：平成15年12月8日
午後1時半より5時(国立医薬品食品衛生研究所)

中間研究班会議：平成16年1月29日
午後3時より6時半(国立医薬品食品衛生研究所)

第4回研究班会議：平成16年1月30日
午後1時半より5時(国立医薬品食品衛生研究所)

下記製薬会社所属専門家および国立医薬品食品衛生研究所研究者に研究協力者として議論等に参画していただいた。

研究協力者氏名

小嶋茂雄 氏 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

青柳伸男 氏 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

小幡孝行 氏 (山之内製薬)

楠山久美子 氏 (中外製薬)

清原孝雄 氏 (住友製薬)

松下潤一 氏 (藤沢薬品工業)

高本幸子 氏 (武田薬品工業)

浜松利明 氏 (エーザイ)

(以上研究班会議出席者)

百合本孝範 氏 (アベンティスファーマ)

猶塚正明 氏 (持田製薬)

長谷川泰宏 氏 (三菱ウエルファーマ)

山田 昇 氏 (三菱ウエルファーマ)

横手公幸 氏 (化血研)

緒方洋一 氏 (化血研)

松木 滋 氏 (キリンビール)

斉藤洋之 氏 (キリンビール)

坂田康雄 氏 (キリンビール)

久保寺美典 氏 (中外製薬)

古賀淳一 氏 (アムジェン)

大島武博 氏 (第一サントリーファーマ)

細淵雅彦 氏 (三共)

(順不同)

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

CTD 様式申請における製造方法の変更に関する研究

分担研究者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長

研究要旨

平成 14 年薬事法改正により、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。一方、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することは出来なかった。しかし、本改正によって、厚生労働省令で定める軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。本研究の最終目的は、軽微変更とみなされる範囲を明らかにし、国際的にも整合性のある科学的な承認システムの基礎を構築することである。そのために、本年度においては我が国の承認制度下でもとめられる製造に関する承認内容を特に化学薬品を中心として明確にすることを目的とする。

コモンテクニカルドキュメント(CTD)一品質文書の製造欄から改正薬事法下で承認書記載事項の対象となる事項を抽出し、米国から発出された CTD一品質ガイダンス(案)を参考に考察を加えた。CTD一品質ガイドラインに例示されている製造業者、製造工程及びプロセス・コントロール重要工程及び重要中間体の管理、製造処方（製剤のみ）に関する事項は概ね承認申請書に記載することが妥当である。

各工程のパラメータについてどの程度を承認事項として管理すべきかは、工程の重要度によって判断すべきである。管理事項に関しては、国際的整合性を保つことも必要であり、既に製造管理を承認事項としている欧米の変更管理等の制度も参考とする必要があると考える。

A. 研究目的

医薬品品質に関する規制は最近の数年間で大きな変化を遂げようとしている。一つは昨年より義務化されたコモンテクニカルドキュメント(CTD)であり、他の一つは一昨年に成立した改正薬事法である。

平成 12 年に日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)において、CTD が 3 極で合意され、日本、EU では CTD 様式による申請が昨年より義務化され、また米国においても、強く CTD 申請が推奨されている。CTD は承認申請書に添付すべき

資料を共通様式のものとし、承認申請のための文章編集作業の軽減、規制当局間の規制情報の交換等を容易にすることなどを意図している。

CTD一品質は品質分野における原薬及び製剤に係わる申請資料の配列を定めたものであり、特定の必要なデータの種類や程度を定めたものではないとされているが、CTD一品質において製造に関して提出すべき資料の項目が例示されている。CTD 様式による承認申請の義務化に伴い、我が国においても、パイロットレベルのデータが中心ではあるものの製造に関する資料が提出されるようになった。

米国においては従来から詳細な製造方法に関する資料の提出が求められているが、CTD 合意に伴い、CTD 文書の取扱いに関する詳細なガイダンス（案）が作成されている。

平成 14 年薬事法改正により、医薬品の製造所における製造管理または品質管理の方法が厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないときは承認を与えないとされ、医薬品の品質に関する承認要件として規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間に加えて製造管理、品質管理が追加された。従来我が国の承認制度では、品質に関する保証は、特に化学薬品においては、規格及び試験方法によるところが多かった。製造に関する承認事項は補助的な位置づけであり、詳細な製造条件等は製造承認書に記載していなかった。薬事法改正により、製造管理が承認の要件に組み込まれたことから、製造承認書製造方法欄の記載を従来に比べて大幅に拡充する必要が生じている。

一方、従来は承認内容を変更するためには承認事項一部変更承認申請を行い、審査を経た後でなければ、変更することは出来なかった。しかし、本改正によって、厚生労働省令で定める軽微な変更については届出でよいとされ、変更管理の効率化が図られるようになった。

本研究の最終目的はこの軽微変更とみなされる範囲を明らかにし、国際的にも整合性のある承認システムの基礎を構築することである。そのためには、まず、我が国の承認制度下でもとめられる実際的な承認内容とは何かを明確にしなければならない。

本年度研究においては CTD一品質に記載された製造方法に関する情報の中から特に承認事項とするべき事項を FDA の CTD一品質ガイドラインの施行に関するガイダンス（案）などを調査し、明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

以下の手順で改正薬事法下の承認書記載事項について考察した。

- ① CTD一品質文書の記載事項から承認書に記載する対象となりうると判断される製造方法および製造管理に関する事項を抽出した。
- ② FDA から提出されている原薬と製剤に関する CTD一品質に関するガイダンスの中で、**Manufacturing** の項を抄訳し、CTD 記載事項を検討した。
- ③ FDA および EU のガイドラインを参考にして承認申請書に記載すべき事項に関して考察した。

化学薬品に関して以下のガイドライン及び通知を参考にした。

- **Organization of the Common Technical Document (CTD) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use**
- 平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」
- **Guidance for Industry, Drug Substance, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (Draft guidance).CDER, CBER, CVM Jan. 2004.**
- **Guidance for Industry, Drug Product, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (Draft guidance).CDER, CBER, CVM Jan. 2003.**
- **EU ガイドライン” GUIDELINE ON THE CHEMISTRY OF NEW ACTIVE SUBSTANCE,CPMP, Dec. 2003.**

（倫理面の配慮）本研究は化学薬品の品質ガイドラインに関する検討であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 結果

1. CTD一品質文書 3.2.S2(P2)製造からの承認書記載内容の抽出

CTD一品質文書（第3部）は新薬の承認申請に際し規制当局に提出する品質に関する資料について定めている文書である。本文書で取り扱われている化学薬品に関する原薬（表1）及び製剤（表2）に関する記載を一覧表にまとめた。原薬では3.2.S.2.1 製造業者～3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理の項目、製剤においては3.2.P3.1 製造業者～3.2.P3.4 重要中間体及び重要中間体の管理の項目はいずれも承認書記載事項に相当する事項を含む。承認申請書記載対象となりうる項目を太字で示した。また、従来から記載されていた事項を網がけで示す。

これらの箇所はいずれも製造管理項目であり、下記にその理由を示す。

原薬

- ・ 製造業者： 従来は事業所・施設の所在地は承認事項としては要求せず、GMP 許可時に必要な事項であったが、改正薬事法により製造許可の内容が承認要件となったために記載が必要である。
- ・ 製造方法及びプロセス・コントロール： 合成工程の流れ図は従来から承認申請書に記載されている。しかし、従来の記載は出発物質の化学構造式、使用する試薬名・溶媒等の名称等の定性的な事項に限られていた。しかし、CTD 様式では提出する情報の例示として、反応条件、操作条件、装置等が挙げられている。これらの情報は合成化学において、目的化合物が合成するために、必須の条件であり、目的化合物の合成を正確に記述するには欠かせない要素である。例えば、現在の有機合成化学系の学術誌の実験の部に

においてはこのレベルの情報は必ず記載されている。

- ・ 原材料の管理： 従来は原薬の合成において原材料の管理は承認対象事項とは事項とはせず、GMP における管理として、原材料の品質を確保してきた。しかし、改正薬事法下では承認事項として確保することが適切であると考えられる。最終原薬の品質はパイロットスケールあるいは実製造スケールのデータに基づき設定された規格及び試験方法（純度試験、類縁物質等）により保証される。これら試験が有効であるには、原薬合成が試験設定時の原材料を用い、同一の条件でなされていることが前提となるからである。光学活性医薬品の多くは光学活性原体を使用して製造されており、光学純度試験の設定は必須である。旋光度で原体の光学純度を規定する場合、試験感度が十分でないことも多く、出発物質の旋光度の規定の必要性は一層重要である。
- ・ 重要工程及び重要中間体の管理： 原材料の管理と同様重要工程等の管理方法は、従来承認対象としてこなかった事項である。しかしながら、最終原薬の品質に直結する事項は承認書に記載してすることが適切である（考察参照）。
- ・ 容器及び施栓系： 従来、申請書製造方法欄に記載されていた事項である。「直接の容器等及び申請医薬品容器等の材質のみの記載で差し支えない」とされていた（平成13年医薬審第39号）。材質に加え、容器等の管理方法も申請書に記載することが、CTD との整合性、改正薬事法の趣旨から言って適切である。

製剤

- ・ 製造業者： 原薬参照
- ・ 製造処方： 従来成分分量欄に剤形単位当たりの成分分量を記載していた。

原薬製造において原材料の量を記載することと同様、それに加えてロット当たりの仕込量を記載し、承認事項として管理する。

- ・ 製造工程及びプロセス・コントロール： 従来は製造方法としては我が国では薬局方の規定を引用していた事項である。製剤の性能（生物学的有効率等）の恒常性は最終製品の規格及び試験方法のみでは、保証することが困難なケースがあるため、特に製剤においては各工程を記述し、承認事項とすることが重要と考える。そのため、関連する機器の種類と製造能力についても記載が必要であろう。
- ・ 重要工程及び重要中間体の管理： 原薬参照
- ・ 容器及び施栓系：内服固形製剤に限り、直接の容器等の材質として予め指定されている材質及びその組み合わせの容器の場合は、個々の材質の記載は免除されていた（平成12年2月8日医薬審第39号）。しかしながら、包装材質の違いによって気体分子の透過性が異なり、これが製剤の安定性に影響を与える可能性等があるため、品質管理の立場からは内服固形製剤に関しても規定することが適切と考える。

2. 米国CTD—品質ガイダンスについて

米国のCTD—品質に関するガイダンス（案）は原薬、製剤それぞれ作成されており、米国における取扱いが提示されている。本ガイダンス（案）はCTD—品質文書では概念的な記載にとどまっていた事項に関して詳細に例示を加え解説している。本研究では原薬の製造に関する記載および製剤の製造に関する記載を抄訳し、米国での対応を検討した。

原薬に関しては、本ガイダンスは化学薬品、動植物起源の高度に精製され特性解析された物質及びそれらから合成され

た半合成医薬品原体、通常の発酵処理により得られる原材料から化学反応により得られる半合成医薬品の化学プロセス部分を対象としている。

以下にその要約を示す。

原薬に関するガイダンス

Guidance for Industry Drug Substance Chemistry, Manufacturing and Controls Information

IV. 製造(S.2)

原薬の製造に係わる下記に記載される情報は S.2 に記載する。

A. 製造業者(S.2.1)

各工場（委託した製造業者および試験機関を含む）、サイト（施設）毎に名称、住所、責任分担の範囲を記載する。サイトとしては委託した原薬の製造および試験に係わるサイトが含まれる。各サイトに関して、番地、市、州を適宜明らかにする。住所としては製造あるいは試験が実施されている所在地を記載する。会社の本部又は事務所の住所を記載する必要はない。構内に多数の施設を有する場合には建造物番号およびその他施設を特定する情報を記載する。原薬の滅菌工程処理を行うサイトの場合には、滅菌処理工程地区（部屋）も記載に含まれる。海外のサイトの住所に関しても国内と同様、詳細に記載する。21 CFR 207.40(c)に従って、記載には名称、住所、海外製薬会社の米国代理店電話番号が含まれる。

承認前査察関連業務を促進するため、連絡担当者氏名、電話番号、FAX 番号、e-mail アドレスをサイト毎に一覧にして示す。施設は承認申請を FDA に提出する時に査察に対して用意を整えるべきである。

B. 製造方法及びプロセスコントロール(S.2.2)

申請者は原薬の製造に関して責任を持つものであり、原薬の製造に関して説明する必要がある。製造工程及び工程管理に関して流れ図および詳細な記述を S2.2 に行う。これには原薬製造に用いられる工程および生物起源の原料から得るための工程が含まれる。代替工程が使用される場合には、代替工程に関する情報を記載する。代替工程の妥当性が適切に示された場合には、当該情報（中間体に関する不純物の比較データ）を S2.2 に含めるか、申請書の別のところに記載してある場合には相互引用する。

1. 流れ図

製造工程と原材料が投入される箇所が示された流れ図を記載する。完全な製造工程（出発原料から原薬の出荷試験まで）を詳細に記載する。出発物質に関しては補遺 1 及び 2 参照。適宜、流れ図は表形式の情報で補完する。流れ図は以下の情報を含む。

- 重要工程であると特定された各製造工程。これら製造工程には、反応、後処理（抽出等）、単離（遠心分離、蒸留等）、精製（クロマトグラフィー、電気泳動等）、プロセッシング（微細化等）原体出荷試験が含まれる。
- 適宜、各製造工程で処理される物質の名前とコード番号。
- 出発物質、中間体、複雑な構造を有する試薬、postsynthesis materials、原薬に関して化学構造（可能ならば立体化学配座）または生物学的な同定
- 化学合成の出発物質、中間体、postsynthesis materials、原薬に関して分子式及び分子量
- 各製造工程で用いた溶媒、試薬、助剤
- 重要工程の管理と管理が実施された

工程箇所

- ・ 各製造工程の操作パラメータ（温度、pH、圧力等）
- ・ 中間体をそのまま使用するか次工程の前に単離するかどうかの指示および最終中間体とみなすべき中間体に関する指示。
- ・ 各反応工程における収率（%）

試薬やその他の材料は単に販売名（商品名）で特定されるべきでない。もし反応の結果、生成物として混合物（2個あるいはそれ以上の異性体混合物等）が生じる時には、混合物を構成する化合物を流れ図に示す。しかし、副生成物や不純物に関する情報は S3.2 に示す（V. B 参照）。

2. 製造方法およびプロセスコントロール

製造方法として実施される一連の工程と製造スケールを文章で記述する。本記述は流れ図で示す場合よりもより詳細なものとする。本記述では、全プロセスコントロール、関連する数値（変動幅を含む）、限度値、判定基準が特定される。さらに、重要工程管理と見なされる工程に焦点が当てられるべきである。プロセスコントロールに関するその他の情報については下記参照。

製造方法とプロセスコントロールに関する詳細情報として含まれる事項：

- ・ 各製造工程の詳細な記述
- ・ 各工程で使用される出発物質または中間体の化学的名称または生物学的名称と量
- ・ 各工程で使用される溶媒、試薬、助剤の化学的名称または生物学的名称と量
- ・ 用いられる装置の形式（遠心分離器等）と重要な場合にはその構成素材
- ・ 重要と考えられる製造工程の特定

- ・ 全プロセスコントロール、関連する数値（変動幅を含む）、限度値、判定基準 特に重要工程のコントロールに焦点が当てる。
- ・ 各工程試験で使用する分析方法の様式（HPLC 等）
- ・ 試験される中間体、postsynthesis materials、unfinished drug product の特定（詳細は S2.4 に記載）
- ・ ろ液（母液）をリサイクリングし、反応物質、中間体、原薬を回収する製造工程の特定とその操作のプロセスコントロール。本工程にはさらに結晶を製造・単離する目的（二番結晶）の場合も含まれる。（IV. B.3.c 参照）。
- ・ 溶媒または助剤を回収する工程（IV. B.3.c 参照）。
- ・ フラクション回収を伴う製造工程の特定（HPLC による精製）、操作のプロセスコントロール、使用しなかったフラクションの処置（リサイクリング等）
- ・ 中間体ロット、原薬ロット、原薬と希釈剤、または2種以上の原薬の混合を含む工程の特定
- ・ 各製造工程の収率幅（重量または%）

さらに、生物由来原材料または半合成原薬に由来する原薬の場合には、下記に示す様な生物由来出発物質に関して実施された操作及びその他の処置について記載する。

- ・ 生物由来出発物質の保存および輸送条件
- ・ 調製方法（精製、乾燥など）
- ・ 単離工程（粉碎、細胞破壊、バイオマスからの抽出）
- ・ 製造に要する時間および保存条件
- ・ 出発物質の当該ロットに遡及する中間体及び原薬ロットのトレーサビリティ確保の手順

外来性汚染性物質が混入しうるリスク

の評価に関する情報については、適宜申請資料その他 A.2 に記載する (X. B 参照)。ウシ由来製品は米国農務省で定められた BSE 国 (9CFR94.11) からのものを使用していない、あるいは同施設で取り扱っていない旨の陳述が必要である。多目的施設では、潜在的に外来性感染性物質との相互汚染の可能性が存在するため、追加的な施設に関する情報が提出される必要がある (X.A 及び X.B 参照)。

生物由来原材料に基づく原薬に関して、追加的な施設に関する情報は適宜 A.1 に記載する。

S2.2 に記載された製造方法と主要な安定性試験に用いられたロットの製造方法に違いがある場合には、S.2.6 に考察を記載する (IV.F 参照)。

プロセスコントロール

プロセスコントロールとは、工程の状態を監視し、必要に応じて調節し、設定された規格を有する中間体、postsynthesis materials、unfinished drug product 及び原薬がそれぞれ規格に適合することを保証することを目的として行われる製造中の管理行為に対して用いられる全てを包含する用語である。プロセスコントロールは以下を含む。

- 操作パラメーター製造工程を管理するために調節される条件 (温度、pH、時間、混合時間)。
- 環境制御－製造施設に関連した条件 (温度、湿度、クリーンルーム分類)
- 工程試験－進行中の製造操作を監視、評価するために用いられる試験 (反応物質あるいは生成物濃度の定量、水素化反応の際の水素ガスの取り込み量の計測等)
- 工程内物質試験－単離中間体、postsynthesis materials、unfinished

drug product の製造工程における品質特性及び／または使用適格性を評価するための試験

各工程は適切なプロセスコントロールが定められるべきである。関連する数値が想定される数値 (変動幅を含む) で述べられるべきである。工程試験、工程内物質試験は、on-line, at line, off-line で実施される。全てのプロセスコントロールは重要か否かにかかわらず、製造方法の箇所に記載する。

原薬及び製造方法によっては、次の例に示されるように重要と判断される、あるいは判断されないことがある。

- 攪拌速度あるいは温度はタンパク性の原薬の製造工程では重要であるが、合成化学物質については同様な操作は重要パラメータではないことがありうる。
- 粉体が処理中に曝露される湿度は重要であるが、粉体が非吸湿性の場合には湿度は重要でないことがありうる。
- 無菌原薬の製造において、ある工程にとってクリーンルーム分類は重要であるが、滅菌される前の工程または非無菌原薬の場合には重要でないことがあり得る。
- 不純物レベルを定量することによる反応終点の試験は重要であるが、収率を最大にするための反応終点の試験は重要ではないことがあり得る。

操作パラメーター、環境条件、工程試験において、重要工程が適切に管理されていることを保証する全ての事項を重要事項として流れ図に明らかに示すと共に、申請資料本項(S2.2)およびS2.4の製造方法に関する記載の箇所でも記載する。

中間体、postsynthesis materials、unfinished drug product の試験は全て S2.2 製造方法の記載の箇所に一覧で示

すと共に、S2.4で記述する。原薬の品質に関する情報がCTD様式で申請される承認申請書類のどこに位置するかに関して要約を図1に示す。

図1 省略

3. 再加工、再処理、リサイクリング、再生、その他の操作

再加工は適宜 S2.2 に記載する。再処理、リサイクリング、再生、および回収操作に関しては、実施するならば、S2.2 に記載するべきである。これらの操作は適切に管理され、原薬の同定、品質、純度、力価に関して有害な影響がないことが保証されるべきである。さらに、再処理、再加工することによって、それ以外の特性には有害な影響がなく一つあるいは複数の品質特性に関して改善する可能性があるべきである。これら操作の適格性に関する情報（分析データの比較）は S2.2 に記載するか、あるいは情報が異なる添付資料にある時には相互参照する。もし、操作が重要工程や重要中間体を含む場合には、情報を S2.4 に記載する。バリデーションデータは S2.5 に記載する（プロセスバリデーションが可能なケースではIV. Eを参照）。

a. 再加工

再加工とは、基準あるいは規格に適合しなかった中間体または原薬を、ある工程に導入し、再結晶や他の適当な化学的物理的操作（蒸留、ろ過、クロマトグラフィー、粉碎等）を繰り返すことである。なお、導入される工程は承認されている製造工程の一部である。品質管理出荷後に実施される化学的物理的操作に関する勧告についてはIV. B.3.e参照。

工程試験によりその工程が不完全であったことが示され、製造工程が再開されるものについては、通常の工程の一部であり、再加工とはみなさない。単一工程の繰り返しの際には、潜在的に副生成物や反応が進行しすぎた化合物の生成しうるという観点から、その工程を注意深く評価するべきである。多段階反応の繰り返しは再加工というよりもむしろ再処理とみなすべきである（IV. B.3.b参照）

大部分の中間体や原薬にとって、再加工は承認申請書類に記載する必要はない。一般的に実生産ロットの再加工を支持する記述やそのデータは製造業者が所持し、FDAの査察時に要求に従い示すものとする。しかし、再加工工程が同定、力価、品質、純度、原薬の有効性に有害な影響が存在する可能性が大きい場合には、再加工操作を承認申請書類の本項(S2.2)に記載し、妥当性を示すべきである。例えば、CEDERは再加工操作をうけた再加工タンパク質は承認申請書類に記載されるべきであると判断している。

再加工は通常の工程ではないと見なされる。再加工が高頻度で想定されるならば、その工程を製造工程の一部に含め、承認申請書類に記載するべきである。再加工の頻度と形式によって、申請書に記載するべき再加工操作として次の場合がある。(1)ある条件下での使用のために規定される場合（不純物が明示されたレベル以上検出される場合の精製工程の繰り返し）(2)再加工が大部分のロットについて実施される場合に、既存の製造工程に組み入れ、各ロットについて実施する場合。

b. 再処理

再処理とは、基準や規格に適合していない中間体や原薬を、受入可能な品質を有する中間体や原薬を製造するため承認申請書類に記載されている工程以外の一つ以上の工程に付す工程である。多段階反応工程は、その工程に再度導入される物質が、元の反応物質とは同一ではないことから、再処理と見なされる。予期しない不純物や分解物が懸念されることから、多段階反応の繰り返しは実施すべきではない。

再処理は通常の工程ではないと見なされる。一般的には、再処理操作は承認後に開発される。申請者は適宜、試験結果と最新あるいは改訂した分析手順が記載された承認事項一部変更申請書を提出し、承認申請内容を改める。その際に、再処理工程による原薬の同定、品質、純度、有効性に関する影響を評価して適切であることを実証する。しかし、もし、再処理が最初の申請時に予想されるならば、再処理操作が妥当である理由と共に本項(S2.2)に記載する。

C. 回収

回収溶媒の使用並びに反応物質、中間体、原薬を回収するためのろ液(母液)のリサイクリングは、結晶(二番晶)の製造目的、単離目的も含めて、S2.2に記載する。回収操作は、不純物が経時的に増加しないように適切に管理する。

回収溶媒の品質が意図する使用に合致している限り、回収溶媒は、品質を改善するさらなる操作を実施し、あるいは実施せずに、使用することができる。回収溶媒の使用は、工程のどの時点で使用するかを併せて、製造工程の記載に含める。溶媒回収操作自身の

詳細は記載する必要はない。しかし、以下の情報については記載すべきである。(1)簡単な工程の説明(蒸留等)とあわせ回収溶媒に品質を改善するために処理が実施されたかどうか。(2)回収溶媒は本原薬の製造のみに由来するのがあるいはその他の出所があるかどうか。回収溶媒に関して適切な規格及び試験方法をS2.3に記載する。

ろ液のリサイクリングは、その工程が実施される場合には製造工程の記載に含める。リサイクルする最大回数及びリサイクリング工程のプロセスコントロールに関する情報を記載する。不純物に関するデータを記載し、妥当性を示すべきである。

d. 再生

カラム樹脂や触媒のような物質の再生は、その操作が実施される場合には、S2.2に記載する。再生操作のプロセスコントロールも示すべきである。再生された物質の管理には、例えば、最大再生回数、引き続き保持されている適格性(カラム効率)等が含まれる。適宜、再生された物質の規格及び試験方法をS2.3に記載する。

e. その他の操作

再処理に関する勧告は(1)製剤から原薬の回収あるいは(2)品質管理部から出荷された後、規格に適合させるために処理される原薬(分解物を減少し、承認された判定基準に適合させるために、経年変化した原薬を精製することなど)に適用される。再処理に関する勧告は当該操作が承認された製造工程の一部であるなしにかかわらず適用される(IV. 3.b参照)。

その他のガイダンス

- ICH: *Q5A Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*

C. 原材料の管理(S.2.3)

原薬製造に使用される原材料(出発物質、試薬、溶媒、助剤及び希釈剤)あるいは生物由来の原材料に関して、精製を含め S2.3 に記載する。各物質が製造工程中で使用された時点に関する情報を流れ図中に示し、製造工程の記載文章中にも含めるべきである(S2.2)。

適宜、微生物汚染を管理するための試験及び判定基準を原薬製造に用いる物質の規格及び試験方法に含める。生物由来物質については、外来性感染性因子による潜在的な汚染の危険性に関する評価に関する情報を承認申請書類その他 A.2 に適宜記載する。

1. 出発物質

出発物質は、承認申請においては、承認申請書類中で記載される製造工程の開始時点を示すことを目的とする。API 出発物質は GMP が適用される製造工程の開始点を示すものであり (ICHQ7A: 「原薬 GMP ガイドラインについて」において定義されている)、承認申請における出発物質は、API 出発物質(医薬品有効成分出発物質)とは異なることがありうる。一般的に出発物質と API 物質は合成原薬に関しては同一であろう。しかし、生物由来原薬に関しては出発物質(例えば植物等)と API 出発物質(例えば抽出物等)は異なる。こ

の場合には生物由来物質に関する情報(有効性、病原体、殺草剤、殺虫剤等)は承認申請書類中で保証し、FDA が原薬製造の出発物質としての当該生物由来物質の適格性を評価することを可能にする(その他 A.2 参照)。本ガイダンスに記載された出発物質に関する勧告は承認申請の目的に適うものである。API 出発物質に関しては ICHQ7A 参照のこと。

化学合成原薬の出発物質は、原薬の構造に寄与する化学構造が明らかにされた化学物質である。合成原薬の出発物質は選択され提案される。そして FDA が製造工程に関して原薬の安全性と品質の評価出来るように十分な情報を提示する。FDA は生物由来原料として(1)細胞、(2)植物、植物の部位、黴、藻類 (3) 原薬が由来する動物組織・臓器、体液、について関心を払っている。

次の提案された出発物質を支持する情報を承認申請書類に記載する。

- 提案された出発物質の一覧と植物または動物に関する情報
- 流れ図
- 各出発物質の規格及び試験方法
- 適宜、提案された出発物質の妥当性を示す。

合成原薬および動植物由来原薬を支持する詳細な情報とその情報に関する勧告をその他 A1 および A2 にそれぞれ記載する

2. 試薬、溶媒、助剤

原薬の製造に用いられる試薬、溶媒、及びその他の助剤(ろ過補助剤、脱色剤等)に関して以下の情報を S2.3 に記載する。外来性ウイルスおよび TSE の汚染が懸念される場合には、追加情報が必要である(X. A, B 参照)。ある種の試