

薬（例えば遺伝子組換え技術を用いて生産されたもの）については、製造に関する情報が必要とされることがあり得る。必要とされた場合には S2.3 に情報を記載する。

a. 試薬、溶媒、助剤の一覧
原薬製造に使用する試薬、溶媒、及びその他の助剤の一覧を記載する。

b. 規格及び試験方法
各物質に関して規格及び試験方法の一覧を記載する。規格及び試験方法を記載したシートには各物質が適合する全ての試験方法と関連する判定基準の一覧が示され、各試験を実施するための分析手順が記載されるべきである。少なくとも引用によって使用した分析方法（GC, HPLC）が確認されるべきである。

規格及び試験方法の試験と判定基準は物質の種類と使用目的に対して適切であるべきであり、原薬の規格及び試験方法を設定する時に用いた原薬の製造に使用した物質の品質と一致するべきである（VIA,D および E 参照）。例えば pH を調節するために用いた無機塩基の厳格な純度試験は通常必要ないかもしれないが、対掌体に関する純度試験は光学分離に用いた光学活性の有機酸に対しては適切に設定されるべきである。

原薬製造に用いた水については使用目的に応じた適切な品質であるべきである。

3. 希釈剤

製剤に用いられる原薬は、時に希釈剤によって分散させられる（エストロジェン、ニトログリセリン等）。それら希釈剤（ラクトース、デキストロース）の管理に関する情報を S2.3 に記載する。情報

は製剤に関する添加物に関する情報の詳細さと同程度の情報を記載する。添加物の管理に関する勧告は製剤ガイダンスの IV に最終的には記載する。

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: *Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products*
- ICH: *Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*
- VICH: *GL17 Stability Testing of New Biotechnological/Biological Veterinary Medicinal Products*

D. 重要工程及び重要中間体の管理 (S2.4)

承認申請書類の本項には、全ての重要操作パラメータ、環境制御、工程試験、並びに中間体、postsynthesis materials、unfinished drug product に関する試験について一覧を示し、それらに関連する数値（変動幅を含む）、限度値、判定基準を明らかにする。中間体、postsynthesis materials、unfinished drug product に関する試験及び数値（変動幅を含む）、限度値、判定基準で、重要でないとは判定されたものはその旨を示す。FDA はそれら重要でないものは中間体、postsynthesis materials、unfinished drug product に

関する規格及び試験方法を構成する重要な試験とは区別するために、別途一覧にすることを推奨している。

全ての重要工程のコントロールに対しては、関連する数値（変動幅を含む）、限度値、判定基準の妥当性が示され、試験について簡潔な記載がなされるべきである。妥当性を支持する試験データもまた S2.4 に記載する。重要操作パラメータ及び環境制御、数値（変動幅を含む）、限度値あるいは判定基準は主として製造工程の開発中で取得された経験に基づく。（プロセス評価の情報が妥当であった場合に、例外については IV. E を参照）。関連するロットの重要工程の管理値（即ち、S4.4 に示されたロット分析の値）は妥当性を示す事項の一部として記載されるべきである。下記に従い追加の情報を本項 (S2.4) に記載する。

生物学的試験

生物学的試験に関して、分析方法と関連するバリデーション情報を記載する。

原薬の試験の代替として使用される試験

ある場合には、製造工程中に実施される試験（例えば、工程試験、中間体、**postsynthesis materials**、及び **unfinished drug product** に関する試験等）が原薬の規格及び試験方法の一覧に収載された試験の代わりとして実施されることがある。例えば、単離中間体の残留溶媒のレベルを定量する試験は S4.1 に記載されている原薬の規格及び試験方法の一覧に収載されている試験を十分に満足するかもしれない。しかし、この方法は試験結果または製剤の性能特性が原体合成の工程中に有害な影響を被らないことを示すデータによって支持されるべきである。これらのデータは、分析方法

と関連するバリデーション情報とともに、S2.4 に記載する。情報には適宜、メソッドバリデーションのパッケージ (R.3.S) が含まれる。同一の分析方法が工程内試験と原薬の試験に共に用いられる場合には、工程内試験の判定基準は原薬の規格及び試験方法の判定基準と同一あるいはより厳密であるべきである。原薬の試験の代替として工程内で実施された試験は原薬の規格及び試験方法 (S4.1) に含め、試験結果はロット分析レポート（例えば分析証明書）に記載する。

中間体

必要ならば、単離中間体に関して、そのものがそれより下流の工程にとって適切な品質特性を有していることを保証するために、規格を設定すべきである。中間体の規格には通常、定量と不純物に関する試験が含まれる。それら規格は S2.4 に記載する。

半合成原薬については FDA は合成開始時点で使用される中間体について下記情報を S2.4 に記載することを推奨している。

- 化学名、CAS 登録番号、構造（適宜アミノ酸配列を含む）、分子式、分子量
- 化学構造に関する情報
- 不純物に関する情報
- 中間体に関する規格及び試験方法の提案

中間体は動植物より得られるので、潜在的な不純物の評価は構造関連不純物、残留溶媒、無機不純物に限定されるべきではない。他の起源の不純物（例えば植物由来中間体中の残留殺虫剤あるいは殺草剤）も考慮し、考察するべきである。動物由来中間体の外来性感染性物質の不活性化または除去についてはその他 A.2 に適宜記載する。重金属試験の必要性を、

植物種による重金属濃度に応じて考慮する。

Postsynthesis materials

postsynthesis materials とは、合成または半合成原薬について最終中間体の後でかつ原薬 (unfinished drug product または製剤製造のための原薬形) の前の工程で出現する物質である。postsynthesis materials は、例えば、立体化学的な同一性、固相状態、対イオンが存在しないあるいは原薬とは異なる対イオンを有する等の点で、原薬とは区別しうる。製造業者は時折、その種の物質を中間体に当てはめるが、これら物質は合成あるいは半合成原薬に関する本ガイダンス中に示された中間体や最終中間体の定義に合致しない。もし postsynthesis materials の規格が設定されるならば、本規格は S2.4 に記載する。

(筆者注) 用語解説において中間体は次のように定義されている: 化学合成原薬については、原薬合成工程において製造される物質で、原薬になるまでに、分子的变化をうける物質。単離される場合、単離されない場合がある。生物由来起源の原薬については、原薬になるまでに製造工程においてさらに精製されるものあるいは分子的变化をうけるもの

生物由来原薬については、中間体、最終中間体、postsynthesis materials について違いは存在しない。工程内物質は中間体に当てはめる (本ガイダンス中間体に関する考察参照)。

Unfinished drug product

原薬に多種形態 (工業的等級) が存在する時、当該原薬は承認申請書類に記載される製造工程の一段階に相当する場合がある。例えば、申請者は MF 所持者か

らある原薬を購入し、微細化またはさらにその原薬を製剤化するために精製することがあり得る。もし、unfinished drug product の規格が設定されているならば、規格を S2.4 に記載する。製剤を製造するために用いられる原薬の形態に関する規格は S4.1 に記載するべきである。

その他のガイダンス

- ICH: *Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products*
- ICH: *Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*
- VICH: *GL17 Stability Testing of New Biotechnological/Biological Veterinary Medicinal Products*

E. プロセスバリデーション/プロセス評価(S2.5)

滅菌工程の適格性および有効性に関連したバリデーションに関する情報は、滅菌原薬の承認申請書類の本項に記載し、提出する。さらに、もし製造工程のある工程が、生物由来原薬のように、微生物学的な汚染を減少するために設計されている場合には、その工程の適格性を支持する情報を記載する。他の製造工程のバリデーション情報の提出は殆どの原薬について必要ない。しかし、タンパク性原薬に対しては、不純物除去に関連した精製工程の評価に関する情報を本項に記載する。可能ならば、外来性汚染性物質を管理するために用いた工程についてはバ

リレーション情報を記載する。この情報はその他 A.2 に含める。

再加工及び再処理操作に関するバリデーション情報の提出は通常適当ではない。しかし、再加工や再処理操作が、日常的に実施され、プロセスバリデーション情報が存在する操作である場合には提出することは適当である。また、再加工あるいは再処理が重大な潜在的な影響力を有しており、同一性、力価、品質、純度、有効性に影響を与える場合には提出することが適当である（例えば天然由来たんぱく性原薬）。

F. 製造工程開発の経緯(S.2.6)

各種開発段階における原薬の製造工程に関する記載は S2.6 において行う。本記載の中心的な狙いは製造工程あるいは製造サイトの変更とそれに関連した原薬の化学的または物理的特性の変化との関連である。不純物プロファイルの変化に関連した製造変更も記載する。初期の製造プロセス（当該ロットの化学的、臨床的、毒性学的データを承認申請書類として提出する前に製造した原薬ロットの製造プロセス）は記載する必要ない。もし、製剤に関するインビトロ試験（溶出試験）あるいはインビボ試験（生物学的同等性試験）が原薬の製造工程の変更の妥当性を示すために適切であるのならば、試験結果を要約し、その試験を（試験番号と共に）S2.6 において相互引用すべきである。

主要な安定性試験用ロットは、S2.2 に記載されている実生産ロットのための製造をシュミレートした、製造プロセス（合成ルート）、手順、製造方法を用いて製造されるべきである。承認申請書類の S2.6 項には主要な安定性試験用ロット製造に使用した工程と S2.2. に記載された工程の間の重大な違いに関して記載する

(IV.B 参照)。本記載は違いに関する説明を含める。

その他のガイダンス

- ICH: Q3C *Impurities in New Drug Substances*
- ICH: Q6B *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*
- VICH: GL10 *Impurities in New Veterinary Drug Substances*

製剤に関するガイダンス

Guidance for Industry Drug Product Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

V. 製造(P.3)

A. 製造業者(P.3.1)

各工場（委託した製造業者、包装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、包装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、もし可能ならば **drug establishment registration number** を適宜明らかにする。住所としては製造、包装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。滅菌原薬の処理を行うサイトの場合には、製剤、包装構成要素、滅菌処理工程地区（部屋および充填ライン）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。

以下の事項に対して情報を記載する

- ・ 製剤製造業者及び工程内物質(溶出調節ビーズ)
- ・ 包装業者及び表示記載業者
- ・ 原薬バルク、資材、中間体、容器施栓系、及び最終原薬に関する品質管理試験実施試験室。安定性試験を含む
- ・ 滅菌操作を実施する製剤製造サイト以外の施設(例えば包装構成要素に対する γ 線照射)

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。施設は承認申請が FDA に提出される時に査察に対して準備するべきである。

B. 製剤処方(P.3.2)

製剤の製造工程に使用する全ての構成要素の一覧、過量仕込みを含め、ロット当たりの分量、準拠すべき品質規格/基準および説明のための注解を記載する。製剤処方 は各処方の意図されたバリデーションロットサイズについて記載するべきである。もし、共通の処方が多数の製剤(例えば容れ目違い)に対して用いられている時は、単一の製剤処方を記載することができる。

別々に混合あるいは処方されるが、後の製造中に混ぜ合わせる物質がある場合には、異なる製剤処方として別々に一覧にするべきである。例えば、ある種の放出制御型製剤はカプセル内に速放性のビーズと徐放性のビーズを含有する。このような場合には、製剤単位の個々の構成

要素に対して異なる製剤処方を記載するべきである。

下記に製剤処方の個々の要素に関する追加のガイダンスを記載する。製剤処方の例示は表 2 に示す。

・ 全構成要素の一覧

製剤処方には全構成要素を含める。最終製剤に残存しない工程因子(水、溶媒、窒素その他の気体)は製剤処方に含めない。製造に使用した気体は一覧に示し、注釈で使用目的を明らかにする(例えば blanket formulation、バイアルの空隙に充填等)。

・ 量

製剤処方の構成要素毎に定められた重量あるいは基準を一覧にして示す。一覧に示された原薬の量は妥当性が示された過量仕込みを含む(IV.B.2 参照)。数値(変動幅を含む)の妥当性が示された添加剤に関しては目標値と数値(変動幅を含む)を製剤処方に含める。

・ 品質規格/基準の引用

概説に収載の物質に関しては、適切な公定書を引用する。概説に収載の物質は公定書に記載されている規格/基準に適合するべきである。概説的なモノグラフの規格/基準よりもより厳重な社内規格が構成要素の評価に用いられている場合であっても、概説は引用するべきである。概説に非収載の構成要素に対しては構成要素の評価に用いた規格/基準の様式を一覧にして示す(例えば社内規格、CFR の引用、DMF 所持者の規格/基準など)。構成要素の品質評価に用いた規格の申請者により特定された数値コード(例えば SPEC101.2b)は構成要素の記載において一覧にするべきでない。原薬の実際の規格及び試験方

法は S4.1 に記載される。添加剤に関しては、実際の規格及び試験方法は P4.1、P4.6 および適宜 A.3 に記載する。

・ 注

注釈は適宜含める。例えば、処理中に除去される構成要素や製造工程において用いられる不活性気体の用途を明らかにするために用いる。

Table 2 省略

C. 製造工程及びプロセスコントロール(P.3.3)

製造工程とプロセスコントロールに関する記載は流れ図と製造工程およびプロセスコントロールに関する詳細な記述を含む。もし代替工程が予定されている場合には、各代替工程に関して情報を記載する。本項に記載された製造工程と臨床有効性、生物学的利用率、生物学的同等性、製剤の機能に影響を与える主要な安定性試験に使用されたロットに用いられた製造工程が異なる場合には、P2.3 において考察する。

1. 流れ図

流れ図はプロセスの各段階を記載し、物質が導入される時点を示す。完全な製造工程を詳細に記載する（構成要素の秤量から最終製品の出荷まで）。流れ図は適宜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を記載する。また一旦工程が終了した場合に、次の工程に進む前に物質がある期間保持される（非連続的な工程）工程を記載する。
- ・ 処理される物質

- ・ 重要工程の管理とそれが実施される時点
- ・ 用いる装置の形式(装置の型番号は不必要)

2. 製造方法及びプロセスコントロール

製造工程の記載は、包装を含め、実施される工程と一連の製造スケールを記載する。この記載は流れ図における記載よりより詳細に行う。バリデーションロットに用いられる予定である完全な製造工程は各製剤毎に記載する（容れ目、包装形状）。しかし、多製剤に共通の製造工程区分については単に一度記載することによりよい。例えば、バイアルおよび充填シリンジ製造のために使用される溶液の処方は一度の記載とするが、充填と包装操作は別々に記載する。装置は少なくとも形式（**tumble blender, in line homogenizer** 等）と適宜作動能力を明らかにすべきである。新工程、新技術及び製品の品質に直接影響を与える包装操作は詳細に記載する。全ての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、判定基準を記載し、明らかにすべきである。さらに、重要工程のコントロールと考えられるプロセスコントロールに焦点を当てるべきである。プロセスコントロールに関しては下記追加情報を参照する。

NDA に対しては、製造方法の記載は詳細な説明的な記載か提案される **master production record (MPR)** のどちらかとする。しかし、CDER および CBER にとっては NDA に対しては詳細な説明的記載が望ましい。ANDA に関しては、提案される MPR で提出すべきである。例えば、新工程や新技術によってより詳細な記載が必要な場合には、適宜 MPR を補完するために説明的記載を提出する。Executed Production Record を R.1.P に示すべきである。

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)。バイオテクノロジー応用医薬品製剤に関する追加的な施設に関する情報は適宜 A.1 に記載する。

・ 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工程内物質や最終製剤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)
- ・ プロセステスト—プロセスの性能を監視、評価するために用いられる計測
- ・ 工程内物質試験—工程内物質の品質特性を評価するために用いられる計測であり、工程内物質を受け入れるか拒絶するかを最終的に決定する。

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変動幅で述べられるべきである。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 (MPR または説明文書)。

製剤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。

- ・ 攪拌速度の変動幅はエマルジョンの形成には重要であるが、化学物質の溶液の攪拌には重要でないことがある。
- ・ 製造施設の湿度は発泡 (泡起) 性の錠剤にとっては重要であるが、軟膏にとっては重要ではないことがある。
- ・ クリーンルーム分類は無菌製剤に対しては重要であるが、非無菌製剤に対しては重要ではないことがある。
- ・ 単位操作の時間枠または製剤製造に要する総時間がある種の製剤に対しては重要である (計量型吸入剤の lagging time、滅菌プロセスの持続時間)

工程内物質試験、操作パラメータ、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、承認申請書類の本項 (P3.3) および P3.4 の製造方法に関する記載の箇所でも記載する。全ての工程内物質試験は重要であるとその定義からみなされる。なぜならば、この試験は工程内物質の品質特性を直接評価し、工程内物質の受入れあるいは拒絶の決定につながるからである。製剤の品質に関する情報が CTD 様式で申請される添付資料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. 再加工および再処理

再加工とは、基準あるいは規格に適合しなかった工程内物質中間体あるいは製剤を、ある工程に導入し、承認されている製造工程の一部を繰り返

すことである。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。大部分の製剤にとって、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、製剤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(P3.3)に記載し、妥当性を示すべきである。例えば、再加工操作を受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。再加工の妥当性を支持するデータは P3.3 に引用するか記載する。しかし、バリデーションデータについては、再加工操作を支持する根拠になる場合には P3.5 に記載する。

再処理とは、基準や規格に適合していない工程内物質や製剤を、受入可能な品質を有する工程内物質や製剤を製造するために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。一般的には、再処理操作は承認後に開発される。申請者は試験結果と適宜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。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および妥当性を支持するデータと共に本項(P3.3)に記載する。バリデーションデータについては、再加工操作を支持する根拠になる場合には P3.5 に記載する。

再加工および再処理は共に通常の工程でないとみなされる。もし、再加工

あるいは再処理が大部分のロットで用いられることが想定される場合には、その工程を承認申請書類に製造方法の一部として記載するべきである。

D. 重要工程および重要中間体の管理 (P.3.4)

承認申請書類の本項には、全ての重要工程の管理(V.C.2)とそれらに関連する数値(変動幅を含む)、限度値、判定基準を明らかにし、妥当性を示し、試験について簡潔に記載する。妥当性を支持する試験データもまた本項(P3.4)に記載する。重要操作パラメータ、環境制御、数値(変動幅を含む)、限度値あるいは判定基準は主として製造工程の開発中で取得された経験に基づく。(プロセス評価の情報が妥当であった場合の例外についてはIV. Eを参照)。関連するロットの重要工程の管理値(即ち、P5.4に示されたロット分析の値)は妥当性をしめす事項の一部として記載されるべきである。下記に従い追加の情報を本項(P3.4)に記載する。

生物学的試験

生物学的試験に関して、分析方法と関連するバリデーション情報を記載する。

最終製剤の試験の代替として使用される工程内物質試験

ある場合には、製造工程中に実施される工程内物質試験が最終製剤の規格及び試験方法の一覧に記載された試験の代わりとして実施されることがある。例えば、製造工程中の溶液に関する pH 試験は P5.1 に記載されている最終製剤の規格及び試験方法の一覧に記載されている試験を十分に満足するかもしれない。しかし、この方法は試験結果または製剤の性

能特性が工程中に有害な影響を被らないことを示すデータによって支持されるべきである。これらのデータは、分析方法と関連するバリデーション情報とともに、P.3.4に記載する。情報には適宜、メソッドバリデーションのパッケージ(R.3.P)が含まれる。同一の分析方法が工程内試験と原薬の試験に共に用いられる場合には、工程内試験の判定基準は原薬の規格及び試験方法の判定基準と同一あるいはより厳密であるべきである。

その他のガイダンス

- FDA: *Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation*
- ICH: *Q2A Text on Validation of Analytical Procedures*
- ICH: *Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology*
- ICH: *Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*

E. プロセスバリデーション/プロセス評価(P.3.5)

適宜、重要工程あるいは重要試験に関して記述、書類化し、また、バリデーション/評価試験の結果を提示する。滅菌工程（例えば製剤、包装構成要素）の適格性及び有効性に関連したバリデーションに関する情報は承認申請書類の本項に記載し、提出する。他の製造工程のバリデーション情報の提出は殆どの製剤について必要ない。可能ならば、外来性汚染性物質を管理するために用いた工程についてはバリデーション情報を記載する。

この情報はその他 A.2 に含める

再加工及び再処理操作に関するバリデーション情報の提出は通常適当ではない。しかし、再加工や再処理操作が、日常的に実施され、プロセスバリデーション情報が存在する操作である場合には提出することは適当である。また、再加工あるいは再処理が重大な潜在的な影響力を有しており、同一性、力価、品質、純度、有効性に影響を与える場合には提出することが適当である(例えばタンパク製剤)。

その他のガイダンス

- FDA: *Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Application for Human and Veterinary Drug Products*
- ICH: *Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*

D. 考察

米国の承認制度で我が国の承認申請書に相当する文書はなく、製造管理に関する第3部記載事項は微細な事項も含めて承認事項となる。その上で、製造方法を変更する際には変更の程度を大きく3つに分類し、それぞれ承認事項一部変更申請、届出（30日間に事前審査、事後審査）および年次報告によって対応している。

一方、我が国は第3部の記載事項の中で変更すると品質保証に極めて影響が大きい事項を抽出して承認書記載事項としている。

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、欧米の制度も参考となろう。

例えば、米国の原薬の変更管理に関するガイダンスでは、最終中間体以前の中間で変更の同等性が確認できる出来る場合と最終中間体で変更の同等性が確認できるケースで取り扱いの程度を区別しており、原薬の製造工程が多段階で構成される場合、初期工程であって重要工程でない場合の承認書レベルは最終工程や重要工程の記載のレベルと異なっている。

重要工程に関してはCTD一品質文書では3.2.S.2.4で工程が管理されているために実施される試験方法を含めてかなり詳細な操作条件が必要になろう。なお、CTD一品質文書では「重要工程」の定義は示されていないが、FDAの原薬に関するガイダンスでは「重要」の定義として、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。）重要な製造工

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とされている。

一方、EUのCTD一品質に関するガイドラインでは重要工程と特定のような事例を挙げており興味深い。

- ・ 多成分の混合
- ・ 相の変換や分離工程（濃縮、ろか）
- ・ 温度及び pH の制御が重要である工程
- ・ 分子構造の本質的な構成要素が形成される工程および主要な化学変換を生じる中間工程
- ・ 重要な不純物が生じるあるいは重要な不純物を原薬から除去する工程
- ・ 最終精製工程

これらの項目ではより詳細な操作パラメータが必要なこともあり得る。

例えば主要な合成反応で、試薬の加える速度が重要で、不純物プロファイルに影響を与える工程では、試薬の滴下速度の記載が必要になろう。

また、最終精製工程（再結晶や液体クロマトグラフィー等）は最終原体の品質を決定する重要なファクターであり、使用溶媒等を含め詳細な事項を承認申請事項として管理することが適切である。

FDAの原薬に関するガイダンスは再加工、再処理、リサイクリングに関して詳細な説明を与えている。

リサイクリングについてはその工程の簡単な工程、回収溶媒の由来等に関して説明を求めていることは興味深い。

再加工（基準／規格に適合しなかった中間体又は原薬をある工程（承認されている工程の一部）に導入し、再結晶やその他適当な化学的部物理操作を繰り返すこと）、再処理（基準／規格に適合しなかった中間体や原体を承認書記載以外の工程にかけること）についてはともに通常

の工程でないことから新薬申請時に承認申請書類に記載する事項ではないとされている。再加工については実施された場合には、査察時に妥当性を示す書類とともに査察官に示すこと、再処理については、承認後に開発されるので、変更申請書をFDAに提出することとされている。ただし、予めこれらの処置が予想される場合は S2.2 に記載することが示されている。

我が国においても再処理については、再処理が実施される場合には、製造工程事態の変更と見なし、再処理工程を承認申請書に追加する（一部変更承認申請をする）ことが適当であろう。

回収については、少なくとも最終精製工程など極めて重要な工程で回収溶媒が使用される時には、回収方法等の記載が承認申請書に必要となろう。

従来は、化成品では製造方法に関する記載は承認書上では詳細には求められていない。規格及び試験方法が適切に定められていれば、不適切な変更や逸脱は未然に防げるとする立場を取ってきたからである。そのため、欧米に比して、規格の設定項目が多くなり、また判定基準が厳しくなる傾向にあった。製造方法を承認要件化することにより、中間体の管理事項が明確になるため、最終製品の規格試験方法の設定に関しても欧米に近づくことが期待される。

E. 結論

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。

記載の程度は、不適切な管理が行われた場合に品質に影響を与える危険性が大きい工程を中心に記載するべきであり、その際にはケースバイケースで判断するべきであるが、欧米の CTD に関するガイドラインや変更管理のガイドラインが参考になろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の発表

1. 論文発表

1) 奥田晴宏、井越伸和、コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD-Q)について、医薬品研究、34, 475-480 (2003).

2) 奥田晴宏、コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)-CTD-Q を中心として一、医薬品研究,35 35-42 (2004).

2. 学会発表

1) Present situation of new chiral drug application on Japan, Okuda H., 15th International Symposium on Chirality (ISCD-15) (静岡、平成 15 年 10 月)

2) Issues related to quality evaluation of new drug substances and drug products, Shimazawa R, Nagata R, Okuda H., Toyoshima S, 第 5 回 AFMC 国際医薬品化学シンポジウム (京都、平成 15 年 10 月)

3) 新化学合成医薬品のキラリティーに関する検討事項について、嶋澤るみ子、奥田晴宏、永井尚美、豊島聡
日本薬学会第 124 年会 (大阪、平成 16 年 3 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

登録および登録予定なし。

表1 CTD-Q (原薬化学薬品)

CTD目次		各項目の内容 (例示)
3.2.S	原薬 (品名、製造業者)	
3.2.S.1	一般情報 (品名、製造業者)	
3.2.S.1.1	名称 (品名、製造業者)	INN, JANIUPAC 企業コード
3.2.S.1.2	構造 (品名、製造業者)	分子量・分子式
3.2.S.1.3	一般特性 (品名、製造業者)	物理的・化学的性質の一覧表
3.2.S.2	製造 (品名、製造業者)	
3.2.S.2.1	製造業者 (品名、製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに承認を得ようとする医薬品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設について記載する。
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (品名、製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造工程 (合成工程) の流れ図 (出発物質・中間体の分子式、仕込量、収率、化学構造、試薬の分子式、仕込量、化学構造、及び原薬の分子式、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を含む。) を示すとともに操作条件及び溶媒を明記する。 ・ 製造工程中の一連の操作手順を記述する。記述する事項は、実生産を反映する代表的なロット・スケールにおける原材料、溶媒、触媒及び試薬の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件 (温度、圧力、pH、時間等) 等である。 ・ 代替工程がある場合は、その記載も、本工程と同程度の詳細さとする。再加工を行う場合には、その工程を明らかにし、その妥当性を示す。妥当性の根拠となるデータを文献等により引用して示すか、3.2.S.2.5 において添付資料として示す。
3.2.S.2.3	原材料の管理 (品名、製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原薬の製造に使用される原材料 (原料、出発物質、溶媒、試薬、触媒等) について、当該原材料の使用される工程を明らかにしうえて一覧表を作成する。 ・ これらの原材料の品質及び管理について記述する。原材料 (培地成分、モノクローナル抗体、酵素等の生物起源の原材料を含む。) がその使用目的に応じた規格に適合していることを裏付ける資料 (外来性因子のクリアランス又は管理を含む。) を必要に応じて示す。 ・ 生物起源の原材料については、その起源、製造及び特性に関する資料を含める (詳細は 3.2.A.2 に記述)。
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理 (品名、製造業者)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重要工程：製造工程のうち 3.2.S.2.2 で示された重要工程において工程が管理されていることを保証するために実施される試験方法及び規格値/判定基準 (その設定根拠となる試験データを含む。) を記述する。 ・ 重要中間体：製造工程中で単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。

3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション / プロセス評価 (品名、製造業者)	・無菌工程及び滅菌工程のプロセス・バリデーションやプロセス評価について記述する。
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 (品名、製造業者)	・非臨床試験や臨床試験用のロット、スケール・アップ検討時のロット、パイロット・スケール及び実生産規模 (もしあれば) のロットにおいて原薬の製造工程及び製造場所に重大な変更があったときは、変更内容の説明及び考察を記述する。
3.2.S.3	特性 (品名、製造業者)	
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 (品名、製造業者)	・合成経路、スペクトル分析結果等に基づいた構造決定の結果を示す。異性体存在の可能性、立体構造の決定、得られた結晶多形等についても記述する。
3.2.S.3.2	不純物 (品名、製造業者)	・不純物について記述する。
3.2.S.4	原薬の管理 (品名、製造業者)	
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (品名、製造業者)	・原薬の規格及び試験方法を示す。
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法) (品名、製造業者)	・原薬の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名、製造業者)	・原薬の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述する。
3.2.S.4.4	ロット分析 (品名、製造業者)	・ロット及びロット分析結果について記述する。
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (品名、製造業者)	・原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述する。
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (品名、製造業者)	・原薬の試験に用いられる標準品又は標準物質について記述する。
3.2.S.6	容器及び施栓系 (品名、製造業者)	<p>・一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め、記述する。また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する。規格及び試験方法には外観・性状及び確認試験 (その他、重要と思われるものについては、適宜、寸法を図示すること) が含まれる。必要に応じて、公定書にならない試験方法を含め、そのバリデーションとともに示すこと。</p> <p>・機能を有しない二次包装材料 (例えば、追加保護機能のないもの等) については、外観・形状に関する簡潔な記述のみでよい。機能を有する二次包装材料については、追加される機能に関して記述する。</p> <p>・容器及び施栓系の適格性について、素材の選択、防湿性、遮光性、素材と原薬との適合性等の観点から、容器への吸着、溶出や素材の安全性を示すことを含めて記述する。</p>

<p>3.2.S.7 安定性 (品名、製造業者)</p> <p>3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (品名、製造業者)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・実施された試験の種類、試験計画及び試験結果の要約を示す。苛酷試験、加速試験等の結果を含める。 ・保存条件に関する結論及び必要に応じてリテスト期間又は有効期間に関する結論をまとめる。
<p>3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (品名、製造業者)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにする。
<p>3.2.S.7.3 安定性データ (品名、製造業者)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・表、グラフ、文章等適切な方法で安定性試験 (苛酷試験、加速試験等) の結果を示すこと。分析方法及びそのバリデーションについても記述する。

表2 CTD-Q (製剤)

CTD目次		各項目の内容 (例示)
3.2.P	製剤 (品名、剤型)	
3.2.P.1	製剤及び処方 (品名、剤型)	製剤及びその処方について記述。①剤型 ②成分分量、すなわち、剤型中の全成分の一覧、単位当たりの分量 (過量仕込みがあれば、それを含む)、配合目的及び準拠すべき品質規格/基準 (公定書各条によるのか自社規格及び試験方法等によるのか) ③添付溶解液 ④製剤及び添付溶解液に使用する容器及び施栓系の種類
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (品名、剤型)	製剤開発の経緯の項には、剤型、製剤設計・処方、製造工程、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴及び使用方法等が、使用目的に叶うことを裏付けるために実施された開発段階での検討について記述する。本項に記述する試験は、規格及び試験方法に基づいて実施する品質管理のためのルーチン試験とは区別すべきものである。更に、再現性のあるロット生産、製剤機能、製剤の品質に影響すると考えられる製剤設計、処方、製剤化工程の特徴的指標 (重要なパラメータ) について明らかにし、説明すること。個別に実施した試験又は文献から得られた裏付けデータや結果は本項に含めるか、別添とする。(製剤機能に関する) 追加データについては、申請資料の非臨床又は臨床の項を参照してもよい。
3.2.P.2.1	製剤成分 (品名、剤型)	
3.2.P.2.1.1	原薬 (品名、剤型)	原薬と3.2.P.1に記載の添加剤との配合適性を考察する。
3.2.P.2.1.2	添加剤 (品名、剤型)	3.2.P.1に記載の添加剤について、その選択理由、添加量及び製剤機能に影響する可能性がある特性を各添加剤の機能と関連づけて考察する。
3.2.P.2.2	製剤 (品名、剤型)	
3.2.P.2.2.1	製剤設計 (品名、剤型)	<ul style="list-style-type: none"> ・申請する投与経路及び用法を考慮して、製剤設計の簡潔な要約を示す。 臨床試験に用いられた製剤処方と3.2.P.1に記載した製剤処方とが異なるときは、その違いについて考察する。 ・必要に応じ、製剤の同等・同質性に係わる <i>in vitro</i> 試験 (溶出試験等) 又は <i>in vivo</i> 試験 (生物学的同等性試験等) の試験結果について考察する。
3.2.P.2.2.2	過量仕込み (品名、剤型)	3.2.P.1に製剤処方の過量仕込みが記載されているときは、その妥当性を示す
3.2.P.2.2.3	物理的・化学的及び生物学的性質 (品名、剤型)	製剤特性に関係した事項 (例: pH、イオン強度、溶出特性、分散性、再調製の際の溶解性、粒度分布、凝集性、結晶多形、レオロジー特性、生物活性/力価、免疫学的性質等) について記述する。
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯 (品名、剤型)	<ul style="list-style-type: none"> ・3.2.P.3.3に記載の製造工程の選択及び最適化について、特に重要な点を説明する。適宜、滅菌方法について説明し、その妥当性を示す。 ・主要な臨床試験に用いたロットの製造工程と3.2.P.3.3に記載の製造工程との違いが製剤特性に

<p>3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (品名、剤型)</p>	<p>影響を与えうるときは、それについて考察する。</p> <p>製剤の保存、移送 (出荷) 及び使用時に用いられる容器及び施栓系の適格性 (3.2.P.7 参照) について考察する。これには、素材の選択、防湿性・遮光性、構成する素材と製剤との適合性 (容器への吸着・溶出を含む)、構成する素材の安全性、性能 (製剤の一部として申請されている場合は容器/用具からの注出量の再現性等) 等がある。</p>
<p>3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (品名、剤型)</p>	<p>必要に応じて、製剤の微生物学的観点からみた特徴 (例えば非無菌製剤の微生物限度試験を行わないことの根拠、抗菌効果のある保存剤を含有する製剤にあっては、その選択理由及び効力を含む。) について考察する。無菌製剤の場合、微生物汚染を防ぐための容器及び施栓系の完全性を示す。</p>
<p>3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (品名、剤型)</p>	<p>製剤と溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (溶液中の原薬の沈殿、注射用容器への吸着、安定性等) について記述し、適切かつ必要な情報が添付文書等に記載できようにする。</p>
<p>3.2.P.3 製造 (品名、剤型)</p>	
<p>3.2.P.3.1 製造者 (品名、剤型)</p>	<p>受託者を含むすべての製造業者の名称、住所及び分担の範囲、並びに承認を得ようとする医薬品の製造及び試験に係わるすべての事業所又は施設について記載する。</p>
<p>3.2.P.3.2 製造処方 (品名、剤型)</p>	<p>製剤の製造工程に使用するすべての成分の一覧、ロット当たりの分量 (過量仕込みがあれば、それを含む。) 及び準拠すべき品質規格/基準を記載する。</p>
<p>3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (品名、剤型)</p>	<p>・製造工程の各工程及び各材料がどの工程で入ってくるかを示した流れ図を記載する。プロセス・コントロール、中間体試験又は最終的な製品管理が実施される重要工程及び重要点を明示する。</p> <p>・包装工程を含む製造工程について、各工程の順序及び製造規模を記述する。製剤の品質に直接影響する新規の工程または技術及び包装作業について特に詳細に記述する。製造設備について、少なくとも、関連する機器の種類 (タンブル・ブレンダー、インライン・ホモゲナイザー等) 及び製造能力を示す。</p> <p>・製造工程の各工程について、時間、温度、pH等適切なプロセス・パラメータを示す。パラメータの数値は、目標とした範囲で示すことができる。重要工程に関するパラメータの目標としたい数値範囲については、3.2.P.3.4 でその妥当性を説明すること。環境条件 (発泡剤のため低湿度条件等) についての記載が必要な場合もある。</p> <p>・製品の再加工を提案する場合は、その妥当性を説明しなければならない。妥当性の根拠資料は、本項に資料又は参考資料として示す。</p>
<p>3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (品名、剤型)</p>	<p>・重要工程：製造工程のうち3.2.P.3.3 で示された重要工程において工程が適切に管理されていることを保証するために実施される試験方法/判定基準 (その設定根拠となる試験データを含む。) を記述する。</p> <p>・重要中間体：製造工程中で単離される中間体の品質及び管理方法を記述する。</p>

3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション / プロセス評価 (品名、剤型)	・製造工程における重要工程や重要試験に関するプロセス・バリデーション/プロセス評価(滅菌工程、無菌工程又は充てん工程のバリデーション等)の記述、文書化及び結果について記載する。 ・必要に応じ、ウイルス安全性評価について、3.2.A.2 に記載する。
3.2.P.4	添加剤の管理 (品名、剤型)	
3.2.P.4.1	規格及び試験方法 (品名、剤型)	添加剤の規格及び試験方法を示す。
3.2.P.4.2	試験方法 (分析方法) (品名、剤型)	適宜、添加剤の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。
3.2.P.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名、剤型)	添加剤の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述する。
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性 (品名、剤型)	適宜、添加剤の規格設定の妥当性について記述する。
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤 (品名、剤型)	ヒト又は動物起源の添加剤について、 外来性因子に関する情報 (起原、規格及び試験方法、実施された試験に関する記述、ウイルス安全性データ等) を示す (詳細は3.2.A.2 に記述)。
3.2.P.4.6	新規添加剤 (品名、剤型)	製剤に初めて使用される添加剤又は新投与経路で使用される添加剤について、安全性データ (非臨床/臨床) を参照しつつ、製造方法、特性及び品質管理法を原薬と同様、記述する (詳細は3.2.A.3 に記述)。
3.2.P.5	製剤の管理 (品名、剤型)	
3.2.P.5.1	規格及び試験方法 (品名、剤型)	製剤の規格及び試験方法を示す。
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法) (品名、剤型)	製剤の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。
3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (品名、剤型)	製剤の試験方法の分析法バリデーションについて、試験成績を示し、記述する。
3.2.P.5.4	ロット分析 (品名、剤型)	ロット及びロット分析結果について記述する。
3.2.P.5.5	不純物の特性 (品名、剤型)	3.2.S.3.2 (不純物) の項に記載していない不純物については、その特性に関する情報を記述する。
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 (品名、剤型)	製剤の規格及び試験方法の妥当性について記載する。
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (品名、剤型)	3.2.S.5の項に記載していない標準品又は標準物質を製剤の試験に用いる場合には、それらに関する情報を記載する。
3.2.P.7	容器及び施栓系 (品名、剤型)	・容器及び施栓系について、一次包装を構成する各素材を明らかにすることを含め、記述する。 また、容器及び施栓系の規格及び試験方法を記述する。規格及び試験方法には外観・性状及び確

	<p>認試験（その他、重要と思われるものについては、適宜、寸法を図示すること）が含まれる。試験方法については、必要に応じて、公定書にない試験方法を含め、そのバリデーションとともに示すこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・機能を有しない二次包装材料（例えば、追加保護機能のないもの、製剤の輸送に関与しないもの等）については、外観・形状に関する簡潔な記述のみでよい。機能を有する二次包装材料については、追加される機能に関して記述する。 ・容器及び施栓系の適格性については 3.2.P.2 に記述する。
3.2.P.8 安定性 (品名、剤型)	
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (品名、剤型)	<p>実施された試験の種類、試験計画及び試験結果の要約を示す。要約には、例えば、保存条件及び有効期間を含める。また、適宜、使用時の保存条件及び有効期間に関する結論をまとめる。</p>
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (品名、剤型)	<p>承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。</p>
3.2.P.8.3 安定性データ (品名、剤型)	<ul style="list-style-type: none"> ・表、グラフ、文章等適切な方法で安定性試験結果を示すこと。試験方法及びそのバリデーションについても記述する。 ・不純物の特性は、3.2.P.5.5 に記載する。

Guidance for Industry

Drug Substance

Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 180 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Stephen Miller (301) 827-2392, (CBER) Chris Joneckis (301) 435-5681, or (CVM) Dennis Bensley (301) 827-6956.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Review (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)**

**January 2004
CMC**
