

表1 BACPAC 1 における承認後変更管理

変更内容	分類
<b>A. 製造場所、スケール、設備</b>	
1. 製造場所 (cGMP に準拠)	
・ 同一製造場所の場合	報告なし
・ 異なる製造場所の場合	
> 最終中間体以前の場所の変更	年次報告
> 最終中間体を含む場所の変更	届出
2. スケール	報告なし
3. 設備	報告なし
<b>B. 製造工程の変更</b>	
1. 出発物質あるいは中間体の変更を伴わない場合	
例: 単位操作の変更	
原材料あるいは補助剤の追加又は削除	
溶媒組成の変更	
操作条件の変更	
・ 最終中間体以前に同等性が明示できるとき	年次報告
・ 最終中間体又は原薬において同等性が証明できるとき	届出
2. 出発物質又は中間体(最終中間体を除く)の変更を伴う製造工程の変更の場合	
・ 最終中間体以前に同等性が明示できるとき	届出(30日前)
・ 最終中間体又は原薬において同等性が証明できるとき	事前承認
3. 中間体(最終中間体を除く)を出発物質と再定義する場合	届出(30日前)
注: 新たに設定された出発物質(市販品の利用が可能になったことに対応)の規格は中間体の規格よりも広範囲に設定されているべきである	
<b>C. 中間体、出発物質、原材料の規格及び試験方法の変更</b>	
1. 公定書の変更に合致させる場合	年次報告
2. 品質保証を強化する規格及び試験方法の変更	年次報告
3. その他の変更	
・ 不純物プロファイル及び/又は物性の評価が不要な場合	年次報告
・ 不純物プロファイル及び/又は物性の評価が必要な場合	届出(30日)

表2 Change to an Approved NDA or ANDA  
原薬(化学薬品かつ非無菌のケース)

変更内容	分類
<b>A. 製造場所の変更</b>	
1. 原薬製造場所(中間体の製造・処理を行う場所を除く)の変更であって、査察をうけたことがない新しい場所又は2年間以上中断していた場所への変更	事前承認
2. 原薬製造場所(中間体の製造・処理を行う場所を除く)変更であって、cGMP非適合施設への変更	事前承認
3. 原薬製造場所(中間体の製造・処理を行う場所を除く)の変更であって、cGMP適合施設への変更	届出(30日)
4. 原薬最終中間体の製造場所の変更であって、cGMP非適合施設への変更	事前承認
5. 原薬最終中間体の製造場所の変更であって、cGMP適合施設への変更	届出
6. 原薬中間体の製造場所の変更であって、cGMP非適合施設への変更	事前承認
7. 原薬中間体の製造場所の変更であって、cGMP適合施設への変更	年次報告
<b>B. 製造工程の変更</b>	
1. 現行の製造工程又は操作技術と根本的に異なる変更 例: 原薬の濾過から遠心分離(その逆も) 原薬の製造経路の変更	事前承認
2. 最終中間体製造工程よりあとの工程における変更	事前承認
3. 不純物プロファイル、物理的、化学的、又は生物学的特性に影響を与えるうる製造工程の変更	事前承認
4. 規格不適合な原薬に対する新たな再加工の設定	事前承認
5. 1~4及び6以外の工程あるいは工程パラメータに関するいかなる変更	届出(30日)
6. 品質保証を強化する方法あるいは管理の変更	届出

表2 Change to an Approved NDA or ANDA  
原薬(化学薬品かつ非無菌のケース)続き

変更内容	分類
<b>C. 規格及び管理基準の変更</b>	
1. 規格値・判定基準の緩和或いは削除(別途定める場合を除く)	事前承認
2. 新規の登録分析方法(regulatory analytical procedure(RAP))の設定あるいは既承認の試験法と同程度の信頼性を保証しないRAPの変更	事前承認
3. 最終中間体、最終中間体以降の工程中間体および最終中間体以降に用いられる出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証を保証できない場合	事前承認
4. 最終中間体以前の工程中間体あるいは最終中間体以前に用いられる原材料、出発物質の判定基準の緩和あるいは削除	届出(30日)
5. 最終中間体以前の工程中間体あるいは最終中間体以前に用いられる原材料、出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証を保証できない場合	届出(30日)
6. 最終中間体、最終中間体以降の工程中間体および最終中間体以降に用いられる出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証があきらかな場合	届出
7. 原材料、最終中間体以前の工程中間体あるいは最終中間体以前に用いられる出発物質の試験方法の変更であって、同等以上の品質保証があきらかな場合	年次報告

表3 最終中間体合成までの製造方法変更の取扱い(BACPAC1)

	同等性が確認できる段階		
	最終中間体を除く 中間体以前	最終中間体	原薬
製造工程の変更	出発物質又は中間体の変更 を伴わない場合	年次報告 届出(30日)	届出(30日)
	出発物質又は中間体の変更 を伴う場合	届出(30日)	事前承認

表4 製造工程および中間体・原材料の管理方法の変更の取扱い

	変更の段階		
	最終中間体を除く 中間体以前	最終中間体及びび以後	原薬
製造工程の変更	出発物質又は中間体の変更 を伴わない場合	年次報告 届出(30日)	事前承認
	出発物質又は中間体の変更 を伴う場合	届出(30日) 事前承認	事前承認
中間体、原材料等の規格(試験方法を含む)	公定書の変更に合わせて 場合	年次報告	届出
	品質保証を強化する変更 場合	年次報告	届出
	同等以上の品質を保証し得 ない変更の場合	-	事前承認
	不純物プロファイル又は特性 の評価が必要な場合	届出(30日)	-
スケールの変更	不純物プロファイル又は特性 の評価が必要な場合	年次報告	-
	評価が不要な場合	報告等の要なし	-

**表5 Commission Regulation (EC) No1085/2003 ABBEX 1  
LIST AND CONDITIONS FOR MINOR VARIATIONS (TYPE IA AND IB) TO A MARKETING  
AUTHORISATION AS REFERRED TO IN ARTICLES 3 TO 5**

変更内容	分類
<b>1. 原薬の製造工程の軽微な変更届出</b> 条件 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 不純物プロフィールに質的量的変化がないこと。</li> <li>2. 生物薬品ではないこと。</li> <li>3. 合成経路が不変。</li> </ol>	届出(30日)
<b>2. 原薬、中間体のバッチサイズの変更</b> 条件 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. サイズの異なる装置の使用などスケールアップに限定された変更であること。</li> <li>2. 少なくとも2ロットが規格に適合していること。</li> <li>3. 生物薬品ではないこと</li> <li>4. 工程の再現性に影響を与えない変化であること。</li> <li>5. 製造中の予期せぬ事象や安定性の懸念に基づく変更ではないこと。</li> </ol>	
2a: 10倍までのスケールの変更(条件 1,2,3,4,)	届出(14日)
2b: スケールの縮小(条件 1,2,3,4,5)	届出(14日)
2c: 10倍を越えるスケールアップ(条件 1,2,3,4)	届出(30日)
<b>3. 原薬又は原薬製造における出発物質／中間体／試薬の規格及び試験方法の変更</b> 条件 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 申請時の規格見直しのコミットメントによるものではないこと</li> <li>2. 製造中に生じた予期せぬ事象によるものではないこと。</li> <li>3. 現在承認されている限度値以内であること</li> <li>4. 新しい試験法が新規な非標準的な試験法ではないこと。</li> <li>5. 原薬が生物薬品ではないこと。</li> </ol>	
3a: 規格値の厳格化 3a-1 (条件 1,2,3)	届 出 (14日)
3a-2 (条件 2,3)	届出(30日)
3b 規格及び試験方法に新規試験パラメータを追加する場合 3b-1 原薬(条件 2,4,5.)	届出(30日)
3b-2 出発物質／中間体／試薬に新規試験パラメータを追加する場合(条件 2,4)	届出(30日)

表 5 Commission Regulation (EC) No1085/2003 ABBEX 1  
 LIST AND CONDITIONS FOR MINOR VARIATIONS (TYPE IA AND IB) TO A MARKETING  
 AUTHORISATION AS REFERRED TO IN ARTICLES 3 TO 5 続き

変更内容	分類
<b>4. 原薬又は原薬製造における出発物質／中間体／試薬の試験方法の変更</b>	
条件	
1. 試験方法の原理自身には変わりがないこと(例:カラムサイズに変更、カラムの種類の変更は含まない)。新しい不純物のための試験ではないこと。 2. GLIに基づき適切なバリデーションが実施されていること。 3. バリデーション結果、旧法と等価な試験法であること 4. 新しい試験法が新規な非標準的な試験法ではないこと。 5. 原薬が生物薬品ではないこと。	
4a: 既承認の方法に関する軽微な変更(条件 1,2,3,5)	届出(14日)
4b: 試験方法の交換あるいは追加を含む上記以外の変更(条件 2,3,4,5)	届出(30日)
<b>5. 原薬あるいは出発物質／試薬／中間体の製造業者の変更(EP の適合性証明がない場合)</b>	
条件	
1. 菊花苦及び詳細な製造方法が既承認と同一であること 2. ヒト及び動物由来の原材料が使用されている場合、ウイルス評価等が必要な新規製造業者を用いないこと 3. DMF を用いないこと 4. 生物薬品原薬を含む医薬品に関する変更でないこと。	
5a 製造場所の変更(条件1, 2, 4)	届出(30日)
5b 新規製造業者(条件1, 2, 3, 4)	届出(30日)

承認対象  
(日本)

第1部各極の  
行政情報

承認申請書

規格及び試

験方法

・確認試験

・不純物

・定量

第2部品質に関  
する概括資料

- ・日本語で記載
- ・当該申請医薬品の品質  
に関する全体像を申請者  
の見解と共に明らかにし  
たもの

第3部品質に関する文書

- 3. 2. S. 1 一般情報
- 3. 2. S. 2 製造
- 3. 2. S. 3 特性
- 3. 2. S. 4 原薬の管理
- 3. 2. S. 5 標準品又は標準物質
- 3. 2. S. 6 容器及び施栓系
- 3. 2. S. 7 安定性

承認(規制)の対象  
(米国)

生データ: 実験ノート、測定記録、チャート等

図1 品質関連事項の承認申請上の文書構成

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

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  
— 生物薬品の承認申請書における軽微届出変更の導入 —

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

要 旨

平成 17 年に施行される改正薬事法では承認申請書の記載事項のうち、軽微な変更は一次変更承認を必要とせず、届出のみでよいとする制度が導入された。この届出制度を生物薬品の承認申請書へ反映させるための研究を行った。生物薬品の場合、化学薬品と異なり従来から承認申請書へ製造方法に関する詳細な記述が行われてきた。しかしながら、承認申請書の製造方法に関する記載内容のガイドが存在しないため、個別の製品毎に記載に大きなばらつきがあった。そこで本研究ではまず ICH-CTD-Q をもとに記載内容事項案を作成した。ついで、従来一変対象となるため承認申請書への記載を避ける傾向にあったプロセス・パラメータおよびスケールについて届出変更扱いとすることができる目標値／設定値の概念の導入を図り、仕込量に関しても目標値／設定値に準じて取り扱うことができる場合もあるとした。さらに、従来承認申請書への記載対象ではなかった社内工程内管理試験についても、届出変更可能な項目として記載することができるとした。このような方策によって、工程管理と製品規格が相互補完的に製品の品質管理を担う体制について、承認申請書レベルでの実現に役立つと思われる。

A. 研究目的

平成 17 年に施行される改正薬事法により製造方法の管理等が許可から承認事項となり、さらに平成 15 年より施行のコモンテクニカルドキュメント(CTD)様式では製造方法等の管理方法が添付資料として提出されることが義務づけられた。それに伴い、改正薬事法では承認申請書の記載事項のうち、軽微とされる承認事項の変更は一部変更承認を必要とせず、届出のみでよいとされた。しかしながら、「軽微届出変更」の内容は明確にされていないことから、医薬品の品質・安全性・有効性に影響を与えない製造方法等の軽微届出

変更の範囲を明らかにし、承認申請への記載方法を明らかにする必要が生じた。

本研究は、生物薬品について製造方法等の変更が品質に及ぼす影響について考察し、「軽微な変更」の範囲を具体的に明らかにすることにより、改正薬事法の施行を円滑にすることを目的として行った。今年度は生物薬品の製造方法について、承認申請書への記載項目の整理を行うとともに、昨年度研究した日米欧における生物薬品の製造工程変更時の同等性／同質性評価の在り方に関する考え方を考慮にいれつつ、生物薬品の承認申請書の記載への「軽微届出変更」の導入を考察し



た。

## B. 研究方法

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、米国製薬工業協会（PhRMA）の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国、および欧州の関連情報、また遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療用医薬品、細胞治療用医薬品の品質、有効性、安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見、さらに ICH 文書の関連部分等を参考に、改正薬事法の施行される中で、生物薬品について承認申請書に記載すべき項目の整理を行うとともに、「軽微届出変更」の導入について考察した。本報告において「軽微届出変更」は「最終製品の品質・有効性・安全性に対して悪影響を及ぼさないことが予想、検証され、変更にあたって規制当局に届出のみで実施することが許される変更」の意味で用いる。

## C. 研究結果および考察

### 1. 承認申請記載要領案作成までの経緯

この度の薬事法改正により、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承認内容の変更ができなかったが、本改正によって厚生労働省令によって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かった。

そこで、本研究では生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）について、まず承認申請書に記載すべき項目について整理

を試みた。参考資料 1 はその最終案である。

以下にこの案の作成の背景を報告する。

### 2. 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造方法の承認申請書記載要領案の作成の基本方針

#### 2-1. 現状分析

##### (1) 承認申請書の記載事項について

生物薬品に関しては、製品の品質を保証するためには、「規格および試験方法」による品質管理のみでは不十分であり、「製造工程評価／検証とプロセス・コントロール工程内管理試験」と「規格および試験方法」とを相互補完的に組み合わせ、両者が相まって最終製品の品質保証を図るといふ考え方が、従来から国際的に採用され、旧薬事法下でも実施されてきたところである。我が国における生物薬品の承認申請、および ICH における国際調和もこの考え方に沿ってガイドライン作成が行われてきた。したがって、化学医薬品と異なり、生物薬品においては従来から承認申請の際、申請者は製造方法について、詳細な説明が求められてきた。また承認申請書にも、製造工程に関する相当程度の記載が必要と認識されてきている。

しかし、実態としては承認申請書の記載内容の程度と深さには製品間で大きなばらつきがみられた。その理由としては以下のような理由があげられる。まず第一に、タンパク質性医薬品を中心とした生物薬品には、製品間で物質的にも製法的にも大きな違いがある点があげられる。物質的な面では有効成分においても分子多様性を示すものが多く、また理化学的試験法のみで品質特性を表すことが可能な製品は少ない。製法面では、組織や体液から抽出・精製される製品、細胞培養や遺伝子組換え技術を応用して製造される製品、さらには近未来的にはトランスジェニック生物等によって製造される製品等、様々である。

第二の理由として申請の時点での製品間のタイミングの違いがあげられる。欧米で既に認可さ

れ、臨床実績も積んだ後、日本で上市するために申請する場合、製造工程は既に固まっており、スケール等についても明確な見通しがついている場合が多い。その場合、承認申請書の記載事項のすべてが一部変更承認申請対象であっても、製造工程の詳細まで記載することは容易であろう。しかし、我が国での申請が世界的にもはじめてのケースなどは、売り上げの見通しも明確でない場合が多く、承認申請書への記載事項がすべて一変対象となるとすると、製造工程の詳細を記すことは申請者にとって困難であろう。この第二の理由が係わる問題は、国際間での承認制度の違いもリンクしている。即ち、米国 FDA による審査体制では、開発段階において開発者は FDA の意見を聞きながら製造工程を確定してゆくことが可能である。しかし製造工程に関する公式な相談システムが十分でない我が国においては、通常申請時点ではじめて詳細な工程を明らかにする審査システムになっており、基本的な問題で審査当局と申請者間で意見の違いを生じる可能性がある。そのため、ともすれば申請者は製造方法の承認申請書への記載を簡略なものとする傾向にある。

第三の理由としては、承認申請書への記載内容については具体的なガイドがないことがあげられる。ICH 国際調和ガイドラインの作成により、医薬品の承認申請資料に関するガイドラインの整備が実行されてきている。しかし承認申請書は日本独自のフォーマットの書類であるため、ICH での検討対象ではなく、承認申請書への記載項目に関する公的な基準は用意されていない。現状では CTD モジュール 2 の記載内容のうち、製造工程の変更に際して一部変更承認申請が必要とされるような重要事項を記載するという共通認識がされているのみである。財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の検討グループが平成 15 年 4 月に「CTD 第一部承認申請書イメージ（製造・規格）」を発表し、これは業界内で参考資料として利用されているが、規制側との協議によって作成されたものではない。

以上のような理由により、現状の承認申請書の記載内容には製品毎にばらつきがあるが、第一の理由によるばらつきについては、生物薬品の特性ゆえに、避けることができないことであるが、第二、第三の理由による記載の深さの違いについては、是正するための方策が必要と思われる。

## （2）生物薬品の製造承認申請書への軽微届出変更の導入について

本研究と並行して、ICH の場では「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価」に関する国際調和ガイドラインの作成が行われおり、平成 16 年 11 月ステップ 4 に達した。その議論の中で、日米欧 3 極の製造方法の変更に伴う生物薬品の同等性／同質性評価に関する共通認識としては、生物薬品の場合、規制当局への届出のみで認められる製造工程の変更は極めて限定的であり、通常製造工程変更の種類からは製品の品質・安全性・有効性への影響の程度は事前には予測できないという認識である。

このような生物薬品の製造工程変更時の同等性／同質性の本質的な問題に対処する現実的方策として、米国 FDA はコンパラビリティ・プロトコール制度を導入した。コンパラビリティ・プロトコールは、製造工程変更の際に、どのような試験を用い、どのような判定基準で製品の同等性／同質性を評価するかを定めたプロトコールであり、申請者が事前に規制当局にこのプロトコールを提出し、規制当局の承認を得ていれば、製造工程変更に際してこのプロトコールに即して評価を行えば、報告の段階を一段下げることができるというものである（初年度分担研究報告参照）。コンパラビリティ・プロトコール制度を利用することは、製造工程変更に際して、規制当局へ相談したことになり、実質的に届出変更の対象となる製造工程変更の範囲を広げる制度となっている。しかしながら、我が国では事前にコンパラビリティ・プロトコールを審査・承認する

という、多くの人的資源を必要とするこの制度を採用することは困難である。

したがって、我が国のように製造工程変更に関する相談システムがない規制側の体制を前提とした場合、従来一部変更承認対象となっていた承認申請書記載内容について、今後軽微届出変更扱いとすることは、国際的な整合性の上でも適当ではない。

## 2-2. 方針

以上のような現状認識のもと、以下のような方針で検討を進めた。

- (1) 生物薬品については、承認申請書には既に製造方法について、相当程度の記載がされているが、製品間のばらつきがある。したがって、記載項目のガイド案を作成する。
- (2) 記載すべき項目としては、ICH-CTDを基に、ICH-Q6Bの適用対象の製品をモデルとして、承認申請書に記載が必要とみなされる重要項目をあげる。
- (3) 従来承認申請書に記載すべきと認識されていた記載内容（品質管理上重要と考えられる事項）については、承認申請書に記載を求め、従来通り原則一変とする。
- (4) ただし、製造実績等が十分ではない製品等の申請の場合、従来申請者が一部変更承認申請対象になるがゆえに承認申請書への記載を控えていたような、プロセスパラメータにおける操作条件等に関する記載を促す意味から、目標値／設定値の記載も可とし、最終製品の品質・安全性に悪影響を与える可能性が極めて低いことが明らかで、確認されている場合に限って、軽微変更届出の対象として設定することもできることとする。このような目標値／設定値の扱いは、仕込量についても同様の取扱いを可能とすることとする。なお、軽微変更届出対象の可否については、申請者が申請時に提案をし、審査の過程において適用の可否が判断されることとする。

る。

- (5) 従来工程内管理については、承認申請書への記載は工程管理規格（および試験方法）が必要事項とみなされてきた。しかし実態としては、申請者はともすれば一変対象となるがゆえに、工程内管理試験を社内工程内管理試験とし、承認申請書への記載を避けようとするため、工程内管理試験の全体像が承認申請書に反映されない傾向があった。そこで、必要に応じて軽微届出変更扱いで社内工程内管理試験についても承認申請書に記載し、工程内管理試験の全体像を承認申請書にも反映させることができるようにする。
- (6) ウシ海綿状脳症(BSE)などの感染性物質の対策として、動物由来原料の原産国の変更等が必要となるケースが頻発していることから、行政の定める手順によって行う変更の場合は軽微届出変更の対象となりえることを明記する。
- (7) 承認申請書の軽微届出変更対象の記載方法については、化学薬品との整合をとり、混乱をさける。
- (8) 「現状分析」に記したように生物薬品は物質的にも製法的にも多岐にわたるため、記載例の作成は慎重でなければならない。ICH-Q5Eガイドラインの作成においても、同等性／同質性評価法について、具体的な場合分けを例示するような要望が提出されたが、ケースバイケースの判断が極めて多いので、例示は困難として、記載は一般的原則にとどめたという経緯がある。しかしながら、記載例なしでは理解しにくい部分も少なくない。そこで、承認申請書への記載項目案をまとめた後、研究者の私的見解として記載例を作成、解説とともに学術雑誌等に公表する方策をとることとする。
- (9) 承認申請書への記載項目案は、原薬について作成する。生物薬品の場合、製剤としては凍結乾燥剤および注射剤が主と考えら

れる。これらの製剤において承認申請書に記載が必要な項目は化学薬品と同様と考えられる。そこで製剤については、化学薬品の製剤の記載方法を参照することとする。

### 3. 承認申請書記載要領作成における論点 3-1. 遺伝子発現構成体の調製、マスターセルバンクの調製

ICH-CTD-Qにおいては、遺伝子発現構成体の作製、およびマスターセルバンクの作製については、原材料の管理において記載するとされているのに対し、製造工程の記載はワーキングセルバンクから始まるとされた。一方、承認申請書の記載は遺伝子構成体の調製、マスターセルバンクの調製に始まるのが通例であった。承認申請書としてはどちらの形式も考えられるものの、

- (1) 承認申請書は我が国独自のものである、
- (2) 承認申請書の記載については、申請者も規制当局も現行の形式に慣れており、強いて代える必要はない、
- (3) 製造を時系列的に並べると遺伝子発現構成体の調製、セルバンクの調製、目的タンパク質の生産、精製、保存とつながるのが自然である、との理由により、承認申請書の製造方法は、細胞基材の調整方法および管理方法から記述を始めることとした。ただし、遺伝子発現構成体の調製、およびセルバンクの調製は、製法の記載ではなく、作製の経緯を記述することとした。

### 3-2. 細胞培養、精製、保存までの工程の記載に関して

記述を求める事項は、医薬品の品質確保に必要な工程についてであり、品質に影響を及ぼす可能性のある要素の記述を求める点は、従前と変わらない。

ただし、プロセス・パラメータにおいて、操作条件等の記述は目標値/設定値の記載もありとした。生物薬品における目標値/設定値の考え方を図1にまとめた。①のケースはパラメトリック

リリースや品質に重大な影響を与えるパラメータの場合であって、この場合は承認申請書に一変対象事項として幅記載も可とする。②-1 は許容範囲のある重要パラメータあるいはパラメータを承認申請書に記載し、同時にこの許容範囲を製品標準書あるいは標準操作手順書に設定する場合である。②-1 のケースは変更が最終製品の品質・安全性に悪影響を与える可能性が低いことが予想され、さらに悪影響がないことが確認されたという条件において承認申請書に記載した値は軽微届出対象となる。②-2 は目標値/設定値が幅記載されるケースであり、その点以外は②-1 と同様の扱いとなる。

### 3-3. 原材料に関して

特に生物由来原材料については、とりわけ最終製品の一定性の確保および安全性確保の観点からの記載が求められるが、BSEに係わる原産国の変更あるいは行政の定める手順に基づく変更、ヒトおよび動物由来原料において、感染性因子等に対する新たなリスクへの対応等について行政の定める手順等にも続く変更の場合は、軽微変更届出対象として差し支えないことを明記した。

### 3-4. 軽微届出変更扱いでの社内工程内管理試験の記載に関して

生物薬品の承認申請に関しては、従来から承認申請書へ製造工程の記載が比較的詳細になされていた。しかし工程内管理については、一変対象であった管理規格のみの記載が必要事項とされていたため、工程内管理の全体像が承認申請書に現れない場合がしばしばみられた。とりわけ製造実績の少ない、国内開発品において、その傾向が強かった。そのため、最終製品の規格によるより、工程内管理で品質管理を行うことが合理的と考えられるケースでも、製品規格による品質管理によって規制当局からの要求に応えるケースがしばしばみられた。

軽微届出変更扱いで社内工程内管理試験の記

載を取り入れることは、工程内管理の全体像を承認申請書に反映させ、製品規格の両面からのより合理的な規制の実現に結びつくケースもあろう。

#### D. まとめ

以上、改正薬事法の施行に伴い、生物薬品の製造方法に関する承認申請書への記載事項案を作成した。さらに改正薬事法で導入された「軽微な変更」について、承認申請書レベルでの導入の考え方を整理した。

本研究によって、工程管理と製品規格を相互補完的に用いることによって、製品の品質確保を図る方策が、承認申請書レベルで容易になるものと考えられる。

最終年度は、今年度まとめた記載事項案にしたがった記載例を完成させる予定である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa, Improved sensitivity of insulin in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry by premixing  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamic acid with transferrin, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **18**, 1156-1160 (2004)
- 2) N. Kawasaki, N. Hashii, S. Itoh, M. Hhyuga, T. Kawanishi, T. Hayakawa: Glycome analysis by oligosaccharide profiling using liquid chromatography/mass spectrometry, *J. Electrophoresis*, **48**, 5-10 (2004) (Japanese)
- 3) S. Itoh, A. Harazono, N. Kawasaki, N. Hashii, Y. Matsuishi, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Glucosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: analysis of glycosylation sites and of site-specific heterogeneity, *J. Electrophoresis*, **48**, 163-168 (2004) (Japanese)
- 4) K. Takagi, R. Teshima, H. Okunuki, S. Itoh,

N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Hayakawa Y. Kohno, A. Urisu, and J. Sawada: Kinetic Analysis of Pepsin Digestion of Chicken Egg White Ovomucoid and Allergic Potential of Pepsin Fragments, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **136**, 23-32 (2005)

- 5) J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, (in press)
  - 6) A. Harazono, N. Kawasaki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Glycobiology*. (in press)
  - 7) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Hayakawa, and T. Kawanishi, Crystal size reduction: Possible mechanism of signal enhancement of protein in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* (Under submission)
- ##### 2. 学会発表
- 1) 川西 徹: ICH-Q5E-国際調和ステップ2 ガイドライン、バイオロジクスフォーラム第一回学術集会 (2004, 2)
  - 2) 小林 哲、河合 洋、鈴木琢雄、川西 徹、早川 堯夫: Protein signal enhancement in MALDI-TOF MS、第52回質量分析総合討論会、名古屋 (2004, 6)
  - 3) 小林 哲、河合 洋、鈴木琢雄、川西 徹、早川 堯夫: MALDI-TOF MS におけるタンパク質のシグナル増強 Part2、日本薬学会第125年会、東京 (2005, 3 発表予定)
  - 4) 小林 哲、河合 洋、鈴木琢雄、石井明子、早川 堯夫、川西 徹: Protein signal

enhancement in MALDI-TOF MS Part2、第 53  
回質量分析総合討論会、大宮（2005, 5 発表予  
定）

- 5) 川西 徹：バイオロジクスのトランスレー  
ショナルリサーチを考える、第 7 8 回日本薬  
理学会総会シンポジウム、横浜（2005, 3）

謝辞：本研究は、医薬品医療機器総合機構生物  
系審査部のメンバー、および（財）ヒューマンサ  
イエンス振興財団 ICH CTD ワーキンググルー  
プのメンバーとの度重なる討論を通じて行われ  
たものであります。本報告の内容に関しての全責  
任は分担研究者にあります。本報告書をまとめ  
るにあたって、様々なアイデアを提供いただいた  
上記メンバーに、心より感謝申し上げます。

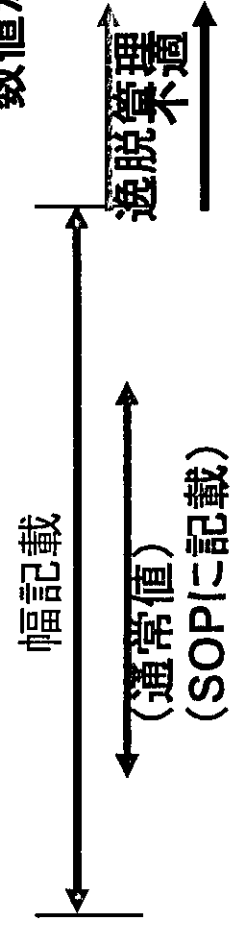
# 図1. 幅記載と目標値／設定値

目標値；当該製造プロセスの稼働の結果、到達が期待される目標の数値(通常、測定値として得られる)  
 設定値；当該製造プロセスの稼働の条件として設定される数値

## 記載様式

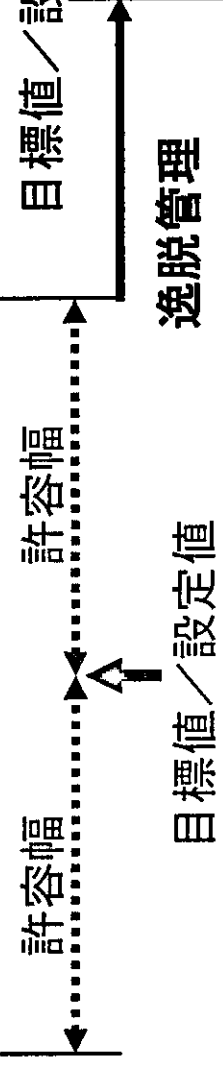
赤字；承認書に記載 青字；SOPに記載

①承認書に重要な数値として幅記載。許容幅なし。  
 数値がcriticalなケース。原則一変



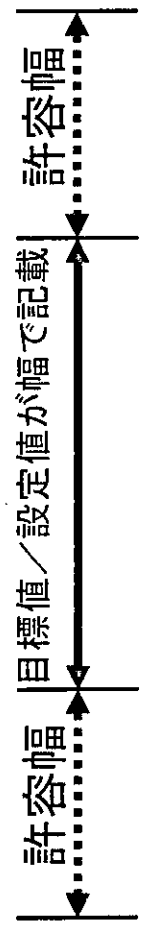
例；パラメトリックリリス  
 重要な工程管理項目

②-1 重要パラメータ及びその他のパラメータを目標値／設定値として、承認書に記載し、SOPに記載。



逸脱管理の結果によっては不適もあり得る。定常的に逸脱し、かつ適合するのであれば、適切な変更管理を踏み目標値・設定値を変更する

②-2 承認書に目標値／設定値として幅記載し、SOPに許容幅を記載。



①か②の記載様式に変更。

# 添付資料 1

## 生物学的製剤等（生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）及び特定生物由来製品）の製造方法の承認申請書記載要領

本要領は、生物学的製剤基準に収載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤及び組換えDNA技術応用医薬品、細胞培養医薬品その他のバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品を対象としたものであるが、生物薬品の多様性からすべての製品を代表する記載例を示すことは困難なため、平成13年5月1日付医薬審発第571号「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」の対象とされた生物薬品についての記載事例の一般原則を示すものである。これ以外の類縁医薬品についても、これを参考として記載すること。

### A. 一般的な注意

製造方法欄の記載に関して：

「製造方法欄」には下記に従い、製造場所及び製造方法を記載する。

#### 1. 製造場所

##### 1.1. 製造場所の記載内容

- ・ 各製造所（委託した製造業者および試験検査に係る施設を含む）毎に名称、住所、製造工程の範囲を記載する。
- ・ 製造所毎に許可あるいは認定番号を記載する。
- ・ ただし、製造販売承認申請書の製造所欄に製造所の記載があるものについては、住所及び許可あるいは認定番号の記載は省略してよい。

##### 1.2 製造場所に関する一部変更承認申請対象事項

- ・ 製造場所の変更は、適切に変更管理が求められているものであり、原則として一部変更承認申請の対象とする。ただし、試験検査に係る施設の変更、下記2.1に規定する事項であって、変更管理が適正になされたものにあっては軽微変更届出の対象とする。

#### 2. 製造方法および関連事項

##### 2.1 細胞基材の調製方法および管理方法（適宜図表を用いること）。

###### ① 調製方法

###### 1) 遺伝子発現構成体の調製

遺伝子組換え技術応用医薬品においては、遺伝子発現構成体の作製について、遺伝子の入手方法、作製の経緯、構造等に関して記述する。

###### 2) マスター・セル・バンクの調製

宿主と遺伝子発現構成体を用いて実施されたマスター・セル・バンク調製の経緯を記



述する。

### 3) ワーキング・セル・バンクの調製

マスター・セル・バンクからのワーキング・セル・バンクの調製の経緯を記述する。

#### ② 管理方法

マスター・セル・バンクおよびワーキング・セル・バンクの (1)特性解析試験および純度試験の試験項目、分析方法、基準、(2)保存中の安定性に関する情報、(3)更新方法等を記載する。

## 2.2 製造方法

- 細胞培養、精製、保存までの工程を記載する。
  - ① 医薬品の品質確保に必要な工程について記載する。
  - ② 原材料、品質に影響を及ぼす可能性のある試薬類、重要工程、重要中間体、主要な装置、重要なプロセス・パラメータ（温度、pH、時間等）等を適切に記載する。特別な機能を有する装置のうち品質に影響を及ぼす機器に関してはその詳細（機能、容量等）を記載する。
  - ③ 工程内管理試験を設定した重要工程については、その試験項目、分析方法、適否の判定基準を記載する。
  - ④ 単離・保存される重要中間体が設定されている場合は、保存条件及び保存期間を記載する。また、重要中間体について工程内管理試験が設定されている場合は、その試験項目、分析方法、適否の判定基準を記載する。
- プロセス・パラメータにおいて、操作条件等は目標値／設定値を記載してもよい。目標値／設定値を設定した場合には、参考値を『 』または《 》内に記載し（記号の付け方については「2.3 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別」を参照のこと）、原則として同時に製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値／設定値の許容範囲を設定しなければならない。ただし、当該パラメータがパラメトリックリリースとして利用するために設定される場合（無菌試験に代えて滅菌パラメータによる出荷判定を行う場合に限る。）や品質に重大な影響を与えるパラメータの場合には許容の範囲を承認申請書に明示する必要がある。なお、仕込量に関しても目標値／設定値に準じて取り扱うことが出来るものとし、その場合には、承認申請書には標準的仕込量を記載する。（注）
- 原材料
  - ① 培地成分等細胞培養に使用される原材料、精製に用いられるモノクローナル抗体、酵素等の生物由来の原材料、原薬としての調製工程に使用される原材料について記載する。
  - ② ウシ等由来原材料においては、原産国、部位、処理方法、必要に応じTSE資料に関する情報その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項。
  - ③ ヒトおよび動物由来原料については由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法等、品質・安全性確保の観点から重要と思われる事項について記載する。
- 製造方法の流れ図として以下の内容を記載する。
  - ① 細胞培養から保存までの品質確保に必要な工程（種類の異なる工程単位のすべて）及び設定されている場合は重要中間体
  - ② 各工程の重要なプロセス・パラメータ等関連事項（細胞数倍加レベル、細胞濃度、pH、時間、温度等）
  - ③ 工程内管理試験
  - ④ 品質に影響を及ぼす特別な機能を有する装置の容量
- その他品質確保に必要な事項

### 2.3 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別

- ・ 製造方法欄に記載された事項の変更は、すべて適切な変更管理が求められるものであり、原則として一部変更承認申請対象である。(注)  
ただし、最終製品の品質・安全性に悪影響を与える可能性が極めて低いことが明らかで、確認されている次の場合、軽微変更届出の対象となることがある。
  - ① 医薬品の種類および製造方法の変更の種類によっては、軽微変更届出が適用される場合がある。適用対象については、承認申請時に申請者が提案し、審査の過程で適用の可否が判断される。適用対象の例として、申請時に提案したプロセス・パラメータ等の許容幅を承認審査の過程やその後の生産実績に伴い変更する場合等がある。
  - ② 社内工程内管理試験及び同様な目標値を記載した場合にあって、その変更をする場合。
  - ③ 同一製造場所での製造工程の範囲の変更は原則として軽微変更届出の対象とする。
  - ④ ウシ海綿状脳症(BSE)に係る原産国の変更及び公定書の変更その他行政の定める手順に基づく変更並びに規格値／判定基準を狭めるなど製品の品質に悪影響を与えないと十分合理的に判断される変更の場合は軽微変更届出で差し支えないこととする。
  - ⑤ ヒトおよび動物由来原料において、感染性因子等に対する新たなリスクへの対応として行う原産国等の変更、その他行政の定める手順に基づく変更の場合であって、その旨を指示するときは軽微変更届出で差し支えないこととする。
- ・ 目標値／設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、軽微変更届出対象事項は『 』内に、一部変更承認申請対象事項は《 》内に記載すること。また、目標値／設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載する。

### 用語

#### 重要工程：

品質に影響のある工程で、原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した管理値以内で操作される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程をいう。

#### 目標値／設定値：

目標値とは、測定値のような、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値／設定値について、どちら又は両方の値を設定すべきか、また、それらの値が一部変更承認申請事項か軽微変更届出対象事項か、ということは個々の製造工程によるものである。

(注)： 生物薬品は生体による生合成過程を生産に利用していることから、分子構造上不均一なものが産生される可能性があり、また物理的・化学的分析手法では確定することが困難な高次構造の変化によって生物活性が影響をうけることがあるため、製造方法の変更による品質・安全性・有効性への影響の評価は、通常の化学薬品とは異なると考えられる。また生物薬品には、タンパク質、糖タンパク質、ポリペプチド、それらの誘導体等の様々な種類のものが存在し、その管理も様々であるので、軽微変更届出対象事項を一律に規定することは困難である。

したがって、生物薬品の場合、承認申請書の記載事項の変更は、原則として一部変更承認申請対象事項である。

ただし、申請書に記載された操作管理項目あるいは工程内管理試験等によって製品の品質が確保されていると判断されるような場合は、目標値／設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量に関する参考値の変更については軽微変更届出の対象となる場合がある。

承認申請書に社内工程内管理試験及び同様の目標値／設定値を記載する場合があるが、その場合は軽微変更届出の対象である。

## 厚生労働科学研究費補助金

### 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 (H16-医薬-044)

製造・品質管理における事前承認内容の検討 容器・施栓系記載の品質保証への役割

#### 分担研究報告書

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

**研究要旨：** 医薬品において製剤部分との組み合わせで重要な役割を担う容器・施栓系の品質保証のあり方を調査し、承認書にどの程度記載すべきかを検討することを目的とした。厚生労働科学研究班の技術移転ガイドラインに基づき、容器・施栓系の品質保証のあり方を抽出した。研究事例を調査し、容器・施栓系に関する米国 FDA のガイダンスからも要点を抽出した。海外における適格性評価手法を資料に公開討論し、課題抽出を行なった。それをもとに容器・施栓系の管理面での重要点を考察し、その上で企業自主管理の推奨及び行政手続きの効率性を考慮し、承認書に記載すべき容器・施栓系情報を提案した。技術移転ガイドラインでは容器・施栓系の情報は製造工程管理、品質管理と並び重要視をされており、特に注射剤の包装に関してはより詳細な適格性情報を要件としている。凍結乾燥注射剤のゴム栓の適格性評価研究例においては供給先を特定することが重要であると報告されている。米国 FDA のガイダンスでは容器・施栓は製剤との組み合わせで評価すべきものであること、投与ルート及び剤型による懸念(concern)に応じ適格性評価の厳格性は決めるべきであると強調している。一方で標準的な適格性プロトコルを決めることは簡単ではないため、安定性モニターを手法を許容する立場をとっている。公開議論では①容器供給メーカーへ製薬企業からの要求事項の明確化②供給業者査察の重要性③マスターファイル制度の整備が課題として挙げられた。

これらをもとに、容器・施栓系を承認事項として管理すること、特に注射剤の容器に関しては事前承認項目としての管理をする必要があると結論した。

#### A. 研究目的

昨年度は技術移転分科会報告をもとに企業内での情報の流れを整理し、それをもとに製造工程の管理面での重要点を考察した。その上で企業自主管理の推奨及び行政手続きの効率性を考慮し、承認書に記載すべき工程管理情報を検討した。

容器・施栓系はCTD申請において製剤開発の経緯(P2)で項目立てされ、承認申請の資料中により詳しい記載が求められはじめたが、承認書レベルではほとんどコミットされないためその重要性は見過ごされがちであった。しかし、容器・施栓系は医薬品において製剤型部分との組み合わせで保護など重要な役割を担うと同時に製剤との適合性、添加剤の溶出などで重大な

品質問題にもなりうる。本分担においては、容器・施栓系の品質保証の現状・あり方を調査し、承認書にどの程度記載すべきかを考察する。

#### B. 研究方法

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” の“技術移転”分科会による解析結果および“技術移転ガイドライン”をもとに、容器・施栓系の品質保証のあり方を抽出する。容器・施栓系に関する研究報告を調査し、事例を通じ容器・施栓系の品質への影響を具体的に評価する。又、容器施栓系に関するFDAのガイダンスより考え方の要点を抽出する。海外における容器適格性評

価例などを討議資料として医薬品品質フォーラムの場を借り、容器適格性評価のあり方を議論した。それらをもとに容器・施栓系の管理面での重要点を考察する。

その上で企業の自主的管理の範囲及び行政手続きの効率性を考慮し、承認書に記載すべき容器・施栓系情報を提案する。

## C. 研究結果

### C1 技術移転ガイドラインからの抽出

医薬品の設計品質を製造段階で作り込むために必要な情報・技術を受け渡しする行為である技術移転についての指針である技術移転ガイドライン（参考文献1）からの容器・施栓系に関する記述・推奨を抽出した。このガイドラインの構成は、研究段階およびスケールアップ時に収集されるべき情報、研究開発から工場へ移転されるべき情報が製品カテゴリー別に整理されている。

①品質設計（研究段階）時に収集されるべき情報として注射剤では容器・施栓系の設計根拠と妥当性に関する情報（材質からの溶出物、製剤と容器との相互作用（吸着性）など、安定性への影響、密封性等）包材の規格及び試験方法（仕様など）が項目として上げられている。

②スケールアップ、品質変動要因の解明段階では、経口固形剤においては：原材料メーカーの工程、材質の変更などの原材料由来の変動、注射剤（無菌製剤）においては：バイアル品におけるゴム栓含有水分量の変化とバラツキ、容器施栓系での洗浄バリデーション、乾燥と残留水分などの洗浄条件設定根拠、容器施栓系での滅菌及び発熱性物質除去のバリデーション、栓の残留水分などの滅菌条件設定根拠。

③製剤の技術移転情報には

検査・包装に関する情報としては検査精度、不良限度などの検査手順、容器施栓系、防湿、

遮光性などの一次包装仕様と包装資材の適合性。

分析方法に関する情報としては、試験方法と規格（添加剤、原薬、最終製剤、容器施栓系、包装材料）安定性試験（分析法バリデーション報告書、安定性試験計画書／報告書、包装状態、標準品と関連報告書）が上げられている。

以上のように、容器・包装の評価、それに基づく技術移転情報を抽出してみると、容器・包装は、製剤型の設計、製造プロセスと同様に重要な要素であるとの認識がうかがえる。特に、注射剤（無菌製剤）の項目には、より頻繁に挙げられている。

又当ガイドラインで示されている技術移転情報のチェックリスト中では包装材料の供給元を特定するように推奨している点に注目したい。

### C2 研究事例の紹介

平成13年度の創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業、医薬品無菌製剤の科学的バリデーションにおいては、CTD申請において取り上げられた、容器・施栓系をどのように評価し、記載すればよいかを議論した結果、注射剤においては、ゴム栓の品質評価方法、ガラスバイアルの材質・加工工程と薬液の相互作用に関するテーマが取り上げられた。

C2A ゴム栓の評価研究では、日本薬局方輸液用ゴム栓試験に適合している4社6種のゴム栓を選び、凍結乾燥製剤の不溶性微粒子発生、水分の透過性について検討した。（参考文献2）不溶性微粒子の検討においては、配合されている加硫剤、滑剤、安定剤が揮発して不溶性微粒子の発生原となり、微粒子数は検討されたゴム栓間で大きく異なった。ゴム栓はバイアルを密封するためのものであるが、水蒸気、酸素を完全に遮断するものではなく、水分が品質劣化につながる製剤で