

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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～平成 17 年度 総合研究報告書

主任研究者 奥田 晴宏

平成 18 年 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告書	1
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 奥田晴宏	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	14
III. 研究成果の刊行物・別刷	19

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総合研究報告書

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、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。本研究に着手した時点では、これらの改正に関連する指針等側が未整備であったことから、製造方法に関する承認申請書記載事項に関する指針及び軽微変更への妥当性についての基準を明確にすることが要請されていた。

一方、分担研究者は上記指針作成の論理基盤構築及び円滑な運用のために課題研究を実施し、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および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： CTDガイドライン、欧米の原薬に関する承認申請及び変更管理の関するガイドラインを検討し、原薬に関する変更管理における改正薬事法下の取り扱いは、一変承認対象事項が欧米と比べて限定されているものの、基本的な考え方は大きく相違していないことを明らかにした。さらに、製造方法の変更と医薬品の安定性評価に関する欧米のガイドラインを分析したところ、欧米においては医薬品の特性及び変更の程度に応じた安定性の事前評価、及び我が国とは異なり事後の安定性評価のコミットメントが求められていた。
- 2) 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： 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。さらに記載事項案をもとに、ICH-Q6Bの適用対象となるような製品を例として、承認申請書への生物薬品の製造方法の記載例を作成した。
- 3) 製造・品質管理における事前承認内容の検討： 製造工程の承認書へ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、重要工程における品質終点とその管理手法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。
- 4) 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析： 軽微変更届出制度、新たな承認書記載要領の導入に伴い、医薬品医療機器総合機構では組織横断的に対応することで、業界からの相談対応の統一化を図った。相談事例を元にQ&Aを作成し、事務連絡として発出され、業界向け説明会を実施して、新たな制度の円滑な運用を図った。新たな制度の導入で、より適切な品質確保の方策が構築され、医薬品の品質向上につながることを期待される。

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)

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(医薬品医療機器総合機構生物系審査

部審査役)

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(平成15年度))

A. 研究目的

我が国の医薬品品質管理の規制は国際的な

状況変化に対応し、大きく変貌しつつある。その結果、平成17年に施行される改正薬事法では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ることとなった。一方、改正薬事法では軽微な承認事項の変更は承認申請を要せず、届出で良いとされた。しかしながら「軽微な変更」の内容は明確にされていないことから、医薬品の品質に影響を与えない製造方法等の軽微な変更の範囲を明らかにする必要性が生じた。

本研究は製造方法の管理が承認事項となったことを踏まえ、承認申請書に記載すべき製造方法及びその管理方法の概略を明らかにすることを第一の目的とした。その上で、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軽微変更制度の円滑な運用を図るとともに、医薬品の品質の恒常性を維持し、薬事行政に資することを目的とし、下記分担研究を実施している。

1) CTD様式申請における製造方法の変更および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

化学薬品に関して、軽微変更制度の運用の骨子及び承認書記載すべき概略の製造方法および管理方法について、承認申請書製造方法欄のモックアップ作成を平成15及び16年度で実施した。最終年度は軽微変更制度を実地に運用する際の予想される課題について検討を加えることを目的とした

2) 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

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するとともに、記載事項案をもとに、ICH-Q6Bの適用対象となるような製品を例として、承認申請書への生物薬品の製造方法の記載例を作成した。また、承認申請書記載事項案作成等に資するため、欧米およびICHにおける「製造方法変更等」に関連するガイドラインを分析した。

3) 製造・品質管理における事前承認内容の検討

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について、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、検討を行うことを目的とした。製剤部分との組み合わせで、保護

などの重要な役割を担う容器・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。Process Analytical Technology (PAT) に代表される新しい技術をとともなう品質保証に対する製造法の承認書記述及びGMP管理に関する課題を考察する。

4) 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

軽微変更届出制度が導入され、承認書の製造方法欄により詳細な記載が求められることとなり、少なからず混乱が生じて業界からの質問が多数寄せられることが予測されたことから、これに対処して混乱を少なくし、より適切な医薬品の品質確保の方策が構築されることを目的とした。

B 研究方法

B-I 製造方法の承認申請書記載事項とその運用指針に関する共同研究

- ・ 医薬品産業界の薬事、品質管理及び医薬品開発に関わる研究者に研究協力者としての参画を得て、また適宜規制当局の担当者の意見を聴取し、4回のブレインストーミングを行った。
- ・ ブレインストーミングに際しては、製造方法、工程管理等を承認申請書に記載することに伴う申請者及び規制当局の問題点の洗い出しを行った。更に、我が国の承認書制度が維持されることを前提とし、また規制当局及び産業界の当面の人的資源を考慮した実行可能性のある規制システムの構築を目指した。
- ・ その上で、化学薬品については前年度研究から作成を開始していた承認書記載例のモックアップをたたき台とし、承認申請書記載事項及び軽微変更届出対象事項と一変申請対象事項との切り分けの考え方を整理した。

B-II-1 CTD様式申請における製造方法の変更および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：

欧米の化学薬品に関する変更管理の関するガイドライン(下記)、関連国内ガイドライン及び第2回医薬品品質フォーラム(東京、平成16年9月)の第1分科会「原薬の承認事項」における議論から得られた知見を基に考察した。

- ・ Guidance for Industry: BACPAC1:

Intermediate in Drug Substance Synthesis, Bulk Actives Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation

- Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA
- Commission Regulation (EC) No1085/2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products granted by a competent authority of a Member State
- Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (draft guidance), June 1998のIX Stability for post approval changes
- Guidance for submitting documentation for the stability of human drugs and biologics, February 1987のD. Supplements to new drug applications
- Guidance on stability for application for variations to a marketing authorization, 19 May, 2005

B-II-2 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

バイオテクノロジー応用医薬品を主とした生物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、米国食品医薬品局（FDA）の関連文書、欧州医薬品委員会（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、また遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、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。

B-II-3 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。又、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、検討を行った。“技術移転ガイドライン”における、容器・施栓系の品質保証のあり方を抽出、容器・施栓系に関する研究報告の調査、海外における容器適格性評価例などを容器適格性評価の事例を通じ容器・施栓系の品質への影響を具体的に評価した。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した。これらをもとに容器・施栓系の管理面での重要点を考察した。欧州製薬協会（EFPIA）からのPATを基にした申請資料モックに記載された製剤開発及び製造管理の事例をICHQ8のデザインスペースなど基本概念と照らし合わせ精査した。ICH製剤開発（Q8）ガイドラインから新技術及び保証体系についての概念・方策を抽出した。又、改訂「バリデーション基準」にある予測的バリデーションに関する記述の精査を行なった。

B-II-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

旧法下での製造方法に関する承認事項一部変更承認申請で見られた品質に関する考え方の問題点を整理し、新たな承認書記載要領、軽微変更届で制度の導入後の状況を確認した。さらに、総合機構内で新制度に適切に対応するため、FDAの体制を調査し、新制度導入の際には総合機構内に組織横断的な対応の枠組みの設置を提案し、業界からの質問・相談に対応した。

（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. 研究結果及び考察

C-1 製造方法の承認申請書記載事項とその運用指針に関する共同研究

1. 想定した品質に関する新たな薬事制度

軽微変更の範囲などを考察する上で、次のような規制制度を想定した。

- ・ 医療用新医薬品の新規承認申請あるいはその再審査期間中の一変承認申請の審査時に、申請者は製造方法欄の各事項について、今後の変更時の一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項を予め設定し、規制当局に申請する。規制当局はその申請の妥当性を審査の段階で判断し、各事項を一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項として承認する。

- ・ 軽微変更届出が提出された場合には、規制当局はGMP査察時に申請者が保管しているバリデーションデータ等を基に、変更が適切であったことを確認する。

- ・ 承認申請書は、一変承認申請対象事項、軽微変更届出対象事項及び操作条件の取扱い（目標値・設定値か否か）が明確に特定される形式で記載することとする。

承認申請書記載事項に関して：

化学薬品に関しては原薬については出発物質から一次包装工程まで、製剤については、原材料から包装・表示工程までを記載するものとし、承認申請書のモックアップを作成した。生物薬品原薬については、細胞培養、精製、保存までの各工程を記載するとともに、細胞基材の調製及び管理方法についても記述することとされた。

2. 一変承認申請対象事項及び軽微変更届出対象事項の切り分けの考え方

製造方法欄に記載された事項の変更は、いわゆるGMPにおける変更管理の観点からは全て重大な変更に属する事項といえる。従って、軽微変更届出対象事項であっても、変更の際には適切な変更管理が求められる事項である。

化学薬品原薬に関しては、一変承認申請対象事項と軽微変更届出対象事項は欧米の変更管理に関する規制状況も参考にしつつ以下のよう¹⁾に考えて切り分けた。

製造工程（ルート）の質的な変化（即ち異なる物質を出発物質とする場合や異なる中間体が生じるような場合など）は、製品の品質に重大な変更をもたらすおそれが大きい。工程や最終製品・中間体などの品質評価に用いる試験法も新たに設定する必要が生じるケースがある。その様な変更の場合には、用いる評価方法の妥当性も含めて行政が事前に変更の妥当性を評価することが適当—即ち一変承認申請対象事項—であると考えられる。

一方、パラメータ等の量的な変化は、おそらく変化の範囲が限定的であるので、従来の評価方法が適用可能であり、変更前後での品質の同等性が確認できれば製造販売業者の判断で変更して差し支えないと考えた。

化学薬品製剤に関しても切り分けに関する考え方は原薬と同様である。即ち、承認規格項目に代表される品質基準項目に直接影響を与える工程を重要工程とし、それらの工程の“品質終点基準”、品質終点基準を満たすための管理手法（運転パラメーター）まで含め承認書に記載することを前提とする。重要工程単位操作の原理、品質終点基準としての工程管理基準の変更には事前承認が必要と考え（一変承認申請対象事項）、一方品質終点基準を管理するための、運転条件などは軽微変更届出対象とすることが適当と考えた。

一方、生物薬品は、分子構造上不均一なものが生産される可能性があり、さらに物理的・化学的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受けることがある点で化学薬品と性格を根本的に異にする。また、生物薬品は多種にわたっており、ケースバイケースで管理方法も異なることから、軽微変更届出対象事項を一律に規定することは出来ず、原則として変更の際には一変申請することが適当と考えた。

3. 目標値・設定値の取扱い

製造時には予め規定されたパラメータと一致するように製造機器が管理され、設定されなければならないことはいうまでもない。しかし、実際の製造に際しては、値はある中で変動し、規定されたパラメータとは一致しないケースも想定される。その様なケースでは、定められた変動中の範囲内ならば変動したとしても品質に影響を与えないパラメータに対しては、そのパラメータを目標値・設定値と定義して、変動中に関しては承認書上で規定せずに、製品標準書や標準操作手順書で規定することが適当と考えた。規定の中の範囲の変動は許容することとし、さらに実製造において変動幅から実測値がはずれた場合には、GMPの逸脱管理の規定に従い、逸脱した条件で製造された製品の妥当性を評価することとした。承認書記載事項は当該製品の適否の判定に直接用いられるため、変動幅の承認書への記載を避けることによって、GMPによる逸脱管理を可能とした。実製造において、当初設定したパラメータが様々な理由で大きく変動し、維持できなくなった場合には、GMP上の逸脱管理ではなくて、軽微変更届出あ

るいは一変承認申請によってパラメータを修正すべきである。

C-II-1 CTD様式申請における製造方法の変更および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：

本研究は3つの観点から実施した。1) CTD一品質ガイドライン記載事項と承認申請書記載事項、2) 原薬に関する製造方法の変更管理事項と米国及びEUの変更管理制度の比較検討、3) 製造方法変更に伴う安定性評価のあり方

1. CTD一品質ガイドライン記載事項と承認申請書記載事項：

欧米の変更管理制度を分析した。その上で、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一品質に関するガイダンス(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。

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(重要工程)を中心として承認書に記載され承認対象となる。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い事項である。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。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。

2. 原薬に関する製造方法の変更管理事項と米国及びEUの変更管理制度の比較検討：

平成17年4月より改正薬事法が全面施行され、製造方法及び工程管理が承認要件となる。これに伴い、承認申請書の製造方法の記載及び軽微変更届等の行政上の取り扱いを明らかにした通知(平成17年2月10日薬食審第0210001

号「改正薬事法に基づく製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」)が発出された。

本分担研究では上記通知に記載された原薬に関する変更管理の事項を米国(BACPAC)及びEUの取り扱いと比較検討した。CTD様式で提出された品質に係わる事項の内、我が国では承認書に記載された事項のみが法的要件となるが、欧米では提出された製造に係わる資料の全てが、程度の差こそあれ、承認事項となる。我が国の変更管理の取り扱いは、承認事項一部変更承認申請の対象とすべき事項が欧米と比べて限定されているものの、承認変更の基本的な考え方は大きく相違していないことが明らかになった。

3. 製造方法変更に伴う安定性評価のあり方：

製造工程を変更するに際しては、工程の変更前後で有効性・安全性に影響を与えるような特性変化がないことが必要であり、さらに当該変更が医薬品の安定性に影響を与えないことが求められる。しかし、従来我が国では製造方法を変更した際の安定性評価に関しては、原則として相対比較試験で変更前の医薬品と安定性に変化がないことを推定できればそれ以上の安定性評価は求められていなかった。

一方、米国では1998年に発出された安定性ガイダンス(案)では変更の程度に応じて、五段階のデータパッケージを要求するとともに、申請手続きを事前申請(PA)、届出(CBE)、年次報告の三段階に分類し、変更の程度に応じたデータの取得と審査プロセスと要する制度に変更することが意図されている。これらの柔軟な安定性評価システムではいずれも、事後の長期安定試験のコミットメントが求められていることが判明した。

一方、欧州では2005年に変更時の安定性評価に関するガイドラインが発出されている。このガイドラインにおいても、米国と同様、変更の程度に応じ、type 1、type 2にランクされ、必要とするデータパッケージが異なるとともに、市販ロットによる安定性試験のコミットメントを必要としている。

製造方法の変更が当該医薬品の安定性に悪影響を与えていないことを保証する制度を確立する必要があるが、安定性試験は時間を要するため、事前評価よりも欧米で採用している事後安定性評価を確実に実施する方法が有効と考える。

C-II-2 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

1. 承認申請記載要領案作成

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製造方法、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。資料1はその最終案である。

2. 承認申請記載要領案作成の基本方針

以下のような方針で作成した。

(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(品質に影響を及ぼすと考えられる重要な事項)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、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。

(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(及び試験方法)が必要事項とみなされてきた。しかし実態としては、それ以外の工程内管理(社内工程内管理試

験)が実施されている場合が多く、申請者はともすれば一変対象となるがゆえに、それらの承認申請書への記載がされず、工程内管理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軽微変更対象の工程管理試験として承認申請書に記載し、工程管理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. 承認申請書への製造方法記載例の作成

資料1の承認申請記載要領案を基に、その記載例を作成するにおいては、生物薬品には物質的にも極めて広い範囲の医薬品が含まれる点について考慮する必要がある。例えば、生体から抽出・精製されたタンパク質性医薬品の中には、純度が低い物もあり、不純物を含めると、理化学的特性でさえ、明確にされていないものもある一方、近年のバイオテクノロジー応用医薬品には純度が95%以上のものも少なくない。したがって、それら製品と近年開発が盛んなバイオ

テクノロジー応用医薬品とを同列にまとめることは不可能と考えられる。そこで、記載例を作成するにあたって想定した医薬品は、生物薬品の新薬の多くが含まれる、ICH-Q6Bの適用対象となるような製品とした。すなわち、タンパク質、ポリペプチド、それらの誘導體、及びそれらを構成成分とする医薬品(例えば、抱合体)であり、タンパク質及びポリペプチドとしては、組換え体細胞又は非組換え体細胞のタンパク質発現系から培養により産生され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析できるものである。

さらに、2002年7月に公表されたICH-CTD-Qの記載例である「CTD-品質に関する概括資料 第2部(モジュール2) 原薬/製剤のモックアップ(記載例)」の生物薬品に関する記載例をその原型にして、検討した。この記載例は、「ヒト胎児肝細胞に由来するHS増殖因子の遺伝子の発現によりチャイニーズハムスター卵母細胞で産生される354個、353個及び352個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質:バイオグラステム」の製造方法である。

資料2がその記載例である。

4. 記載例作成の方針

承認申請への製造方法の記載例(資料2)は以下の方針のもとに作成した。

(1) 記載例は、あくまで申請者が承認申請時に、承認申請書の製造方法として記載が望まれる例である。

(2) 重要工程、重要中間体に関する製造工程の記載は、原則として一変対象とする。

(3) しかし、重要工程、あるいは重要中間体に関する製造工程の変更であっても、実際の製造において、製品の品質の一定性を確保する上で合理的といえるようなプロセス・パラメータおよびスケール、仕込量等の変更においては、製法変更時の評価が適格になされる条件が整っていれば、軽微変更扱いも可とする。

(4) 重要工程、重要中間体以外の製造工程の記載においては、軽微変更を活用する。

(5) ただし、軽微変更対象について個別の判断は、プロセス・バリデーション/プロセス評価の内容および結果、規格および試験方法の内容によって変わりうる。

(6) 注⑩において、「軽微変更として申請する場合は、新たなロットを使用する場合に行う不純物除去能を含めたバリデーションを計画し、これを承認書に添付する必要がある。また、その計画に関する根拠が審査段階で評価さ

れる。」としているが、この部分については、審査体制との整合性をとる必要があり、本報告書の段階ではこのような方策がとれるかどうかは不明である。

(7) 規制当局および業界の専門家との討議を経て作成されたものではあるものの、すべてにおいて関係者の合意が得られているわけではないこと。したがって現段階では、あくまで報告者の見解である。

C-II-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

原薬、製剤それぞれにおいて研究開発から生産組織へ移管されるべき情報を、時系列順で整理した。現在の日本の審査および監視制度の企業内情報把握状況をみると、審査側においては、①CTD申請以前の品質関連の申請資料が規格・試験法と安定性の二つに限られていたため、製品設計および製造プロセス設計関連の資料は要求されてこなかったこと、②①の結果、承認書には製造工程の記述は全くされてこなかったことの二つが問題点として挙げられる。一方監視行政においては、申請資料および承認書に製造工程およびその管理手法が記載されていないため、各製品の製造・品質管理が適切に行われているかどうか、製品標準書が適切に記載されているかどうかの判定が困難な状態であった。これらを踏まえ、承認書への製造工程の記載の必要性に的を絞ると

- ① 製造管理・品質管理が妥当性に係わる審査結果の要約を承認書として管理する必要性。
- ② 監視行政の起点文書として、製造工程の記載の必要性。
- ③ 企業内の変更管理の最重要項目として、製造工程の記載の必要性。

の3つがあげられた。

容器施栓系に係わる調査結果からの重要論点は、

①容器・施栓は製剤との組み合わせ(容器・施栓系)として評価すべきものである。したがって、ゴム栓、ガラスを一般評価すること、例えば薬局方の試験とすることだけでは不十分である。②容器・施栓系の評価は、製剤設計、製造法開発と並び医薬品の品質に重要な要素であるため、研究開発段階で想定されるリスクに応じて行われるべきものである。③容器・施栓系の評価情報、管理情報は恒常生産の要点であるので技術移転情報として必須である。①から③の論点は技術移転ガイドラインと研究事

例から導くことができた。FDA はこれらの論点をすべて認識した上でガイダンスを発行し、行政の変更手続きへ組み入れているものと思われた。評価の厳密性は薬物固有特性にもよるが、容器・施栓系としてのリスクの程度に応じ行われるべきである。特に注射用の直接容器の評価は研究事例のような系統的な評価を製剤・製造工程開発段階、変更段階で行うべきである。申請添付資料の容器・施栓系の項には最終製品の安定性を含めた品質への評価を示し、製造・品質管理でどのような具体的方策をとったのかを記述すべきである。容器・施栓系の評価は Vendor と製薬企業の共同作業が必要とされること及び開発段階ですべてを網羅し実行することが困難であるため、リスクベースの戦略を立て、効率的に適格性評価を行うことが品質保証の観点から重要である。これらを認識した上で、ある程度はリスクを受け入れる柔軟な行政運営が必要とも考えられる。

欧州製薬協 (EFPIA) からの「製剤開発」のモックには、継続的改善、リアルタイムリリース、バリデーション、スケール・場所の変更手続きの軽減及び安定性監視の軽減に係わる提案がされている。ICH Q8 ガイドラインには、“製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。”ことに踏み込んで記述している。一方、製造工程開発経緯では「製造工程の選択、製造工程管理、および製造工程の最適化（商業生産を想定したロットなど）を説明する。製造工程の選択についての説明、あるいは構成成分の妥当性を確認するために、利用可能な代替製造方法とともに、重要な製剤特性を考慮することは重要である。当該製品の製造に用いた装置の妥当性もここで考察する。製造工程開発の検討は製造工程の改善、工程バリデーション、連続的工程管理（適用される場合）及び必要な工程管理の論拠となるべきものである。一中略一製造工程開発プログラムまたは工程改善プログラムでは、製品の望ましい品質を確保するためにモニタリングまたは管理が必要となる重要な工程パラメータ（造粒終点など）を特定する必要がある。」としている。平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 03300001 号通知において（製造法の）バリデーション基準が改訂された。これによって、現時点で典型的に行われている新規開発製品の開発から GMP への流れが国際調和に沿い、良く整理された。

デザインスペース内における変更は行政に対する変更手続きを必要としないとするのは ICH Q8 の基本方針であり、デザインスペースの確保・拡大を推奨するための重要項目と考えられる。「リアルタイムリリース」の EFPIA 提案そのものは原則的にみて、妥当と考えられる。又、当モックにおいてはデザインスペースが Quality Attribute に対し記述されている。このことは我が国の承認書記載ルールにおいて、品質終点基準を決定し、記載することを奨励していることと通じる。これらの提案を実現する上で、企業側においては、デザインスペースの構築・確保という開発行為の充実及び技術移転などの管理監督システムの構築が必須であり、行政側においては、デザインスペース及びそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価並びに製造管理体制の GMP 調査段階での評価が課題となる。

C-II-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

1. 旧法下に見られた問題点と軽微変更届出制度導入後の状況

同じ有効成分であっても原材料の管理や製造方法の違いが品質に影響を及ぼす可能性があることから、最終製品の「規格及び試験方法」は原材料管理や製造方法の特性を十分に反映して設定する必要がある。また、有効成分については、検出する対象が決まっているために規格試験を比較的設定しやすいが、不純物は、原材料や製造工程の処理条件によって不純物プロファイルが変動し、一定の規格試験では検出しきれず、製品の有効性・安全性に大きな影響を及ぼす可能性がある。それゆえ、個々の原材料の管理や製造工程管理が重要となる。審査の際には、製造工程管理を含めた不純物の管理が不十分と考えられる例が少なからず見受けられていた。

また、使用する原材料の製造元によって品質の違いが大きい場合や、異なる製法で製造される場合は、それぞれの場合に応じて適切な原材料管理や製法管理、規格試験を設定すべきであるが、かなり以前に承認された医薬品では、原材料の管理や製造方法が承認書上にほとんど記載されておらず、原材料を複数の製造元から購入したり、異なる製法で製造されていた。

新たな制度の導入で、上記のような問題点は改善され、重要な原材料の品質管理、製造工程が承認書に明記されることで、適切に品質が確保されるものと期待される。

また、公定書公定書に記載されているものであっても、製造方法を記載することとなり、公定書に準拠することが、必ずしも品質を十分担保することにはならないという考え方が明確にされたものである。

承認書の位置づけについても、承認書に記載する事項は必要最低限で良く、それ以上については GMP での対応で十分と考えている申請者が少なくなかったが、新制度の導入により、品質に重大な影響を及ぼす可能性のある事項をすべて記載するという承認書の位置づけが明確になった。この理解がさらに浸透することを期待する。

2. 総合機構内の新制度導入への対応

2.1 組織横断的な対応体制の構築

新たな承認書記載要領、軽微変更制度導入は、後発医薬品を含む医療用医薬品のみならず、一般用薬品、医薬部外品も対象とされた。従って、総合機構内の関係する部署としては、新薬審査第一部、新薬審査第二部、新薬審査第三部、生物系審査部、一般薬等審査部の他、事務的取り扱いを担当する審査管理部であり、密に連携を取る必要がある。FDAのホームページにおいては、新たな制度を導入する際の組織横断的な対応体制に関するマニュアルが公開されており、これを参考に、総合機構内で組織横断的な対応体制を構築し、軽微変更連絡会議が設置された。

軽微変更連絡会議においては、承認書の記載、軽微変更に関する業界からの個別の相談について対応を確認することで、取り扱いの統一を図ると共に、審査担当者の理解の共通化、情報の共有を図った。

2.2 相談事例からの情報提供

相談事例が蓄積すると共に、共通した問題点を整理し、Q&A案を作成して厚生労働省審査管理課から事務連絡として発出するよう要請した。これまでに、以下の事務連絡が発出されている。

一般用薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)について(平成17年10月21日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

医療用医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)について(平成17年12月1日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

また、平成17年12月には、東京、大阪、富山において業界向けの説明会が開催された。

D. 結論

D-1 製造方法の承認申請書記載事項とその運用指針に関する共同研究

軽微変更制度の円滑な運用のための枠組みを明らかにした。即ち、目標値・設定値の概念の導入(別添図1参照)、新薬承認申請時に予め一変申請事項と軽微変更届出事項を区別して申請すること、軽微変更届出の適格性はGMP査察で確認されることなどの運用上の骨子が組み立てられた。操作パラメータを目標値・設定値として取扱い、各値の管理すべき巾に関しては承認書ではなくSOP等に記載することにより、工程管理に関して柔軟な規制を可能とすることが出来た。この取扱いは、化学薬品のみならず生物薬品についても場合によっては適用出来るとされた。

製造場所及び製造方法の記載内容、製造方法に関する一変/軽微届出の区別、製造方法に関する一変申請対象事項を例示した。

化学薬品原薬及び製剤(錠剤、注射液、凍結乾燥注射剤)については承認書記載例のモックアップを作成した。

D-II-1 CTD様式申請における製造方法の変更および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:

- ・ CTD ガイドライン、欧米の原薬に関する承認申請及び変更管理の関するガイドラインを検討し、原薬に関する変更管理における改正薬事法下の取り扱いは、一変承認対象事項が欧米と比べて限定されているものの、基本的な考え方は大きく相違していないことを明らかにした。
- ・ 製造方法の変更と医薬品の安定性評価に関する欧米のガイドラインを分析した。欧米においては医薬品の特性及び変更の程度に応じた安定性の事前評価、及び我が国とは異なり事後の安定性評価のコミットメントが求められていた。

D-II-2 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

昨年度、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。今年度は、記載事項案をもとに、ICH-Q6Bの適用対象となるような製品を例として、承認申請書への生物薬品の製造方法の記載例を作成した。

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、ご支援、ご協力、アイデア提供をいただいた上記メンバーに、心より感謝申し上げます。

D-II-3 製造・品質管理における事前承認内容の検討

製造工程の承認書へ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、重要工程における品質終点とその管理手法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。

容器・施栓系を一般に承認書記載とし、一次容器の材料種を事前承認事項とすることを提案する。一方、剤型と相互作用を起こすリスクの小さい内服固形製剤の1次包装材に関しては届け出で変更可能とすることを提案した。

新技術に対応した承認書記載のためには、ICH Q8の基本概念に基づいた、製剤開発および製造法開発に関する申請資料が、製造法の承認書への記載事項の妥当性判断のベースになると考える。製造法のどの部分が承認事項であって、どの部分は変更に関し事前承認が要らないのかについての提案作成には、少なくともQ8の“At minimum”の知識が必要である。さらに、柔軟性を求めるためには、“In addition”の知識を獲得し、デザインスペースの拡大が必要となる。“製剤の理解:product understanding”および“工程の理解:process understanding”を深め、かつそれらの知識の重要度を共通認識として持ち、申請添付資料、申請書を用い行政側に提案を的確に説明することが必須である。

D-II-4 品質関連事項の一変承認申請の現状と分析

総合機構内で組織横断的な体制により業界からの相談への対応の統一を図り、集積した相談事例を整理して Q&A 案を作成し事務連絡とし

て発出された。また、業界向けの説明会も行われ、新たな制度の円滑な運用が図られた。新たな承認書の記載要領及び軽微変更届出制度の導入により、個々の製品に応じたより適切な品質確保の方策が構築されることが期待される。

E. 健康危機管理情報

なし

F. 研究発表

1. 谷本 剛, 井越伸和, 宮川 剛, 市川俊治, 清原孝雄, 佐々木秀樹, 高本幸子: 医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について(その1). 医薬品研究, 2004, 35(1): 1-21
2. 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).
3. 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, 医薬品研究, 35 35-42 (2004).
4. 奥田晴宏, 品質に関するトピックの動向-Q8: 製剤開発-, 医薬品研究, 35, 586-592 (2004).
5. 奥田晴宏, 承認申請書記載例解説の概要: 考え方, 記載事項の設定等. 大阪医薬品協会会報, 680, 100-123 (2005).
6. CTD-Q 申請における品質保証と承認審査の機能(第6章), 奥田晴宏, CTD 申請-各分野における留意点と申請時の必需事項- pp.149-160 (株)情報機構 (2005).
7. 川西 徹, 松木 滋: 品質にかかわるトピックの動向 -Q5E: バイオ医薬品のコンパリティ- , 医薬品研究, 34, 508-512 (2003)
8. Ishii-watabe, E. Uchida, A. Iwata, R. Nagata, K. Satoh, K. Fan, M. Murata, H. Mizuguchi, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Yamaguchi, T. Hayakawa: Detection of Replication-Competent Adenovirus Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR, Mol. Therapy, 8, 1009-1016 (2003)
9. 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 α -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid with transferrin, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 18, 1156-1160 (2004)
10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. Shingo NIIMI, Mizuho HARASHIMNA, Masaru GAMOU, Masashi HYUGA, Taiichiro SEKI, Toyohiko ARIGA, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Expression of Annexin A# in Primary Cultured Parenchymal Rat Hepatocytes and Inhibition of DNA Synthesis by Suppression of Annexin A# Expression Using RNA Interference, *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 4242-428 (2005)
 14. Akira HARAZONO, Nana KAWASAKI, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA: Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Glycobiology*. 15, 447-462 (2005)
 15. Hiroshi. Kawai, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Haruna Sakurai, Hisayuki Ohata, Kazuo Honda, Kazutaka Momose, I Namekata, Hikaru Tanaka, Koki Shigenobu, Ryu. Nakamura, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi; Simultaneous real-time detection of initiator- and effector-caspase activation by double FRET analysis. *J. Pharmacol.Sci.* 97: 361-368 (2005)
 16. 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*, 1067, 145-152 (2005)
 17. Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T. and Hayakawa, T: Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells, *J Biochem (Tokyo)*, 137, 579-586 (2005)
 18. 新見伸吾、原島瑞、川西徹 早川堯夫、抗体医薬の現状と展望 医薬品研究 36, 163-193 (2005)
 19. Takuo Suzuki, Tomoko Nishimaki-Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki, Yoji Sato, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi: Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using GFP derivatives, *Phytomedicine* (in press)
 20. Akira Harazono, Nana Kawanishi, Satsuki Itoh, Noritake Hashii, Akiko Ishii-watabe, Toru KAWANISHI, and Takao Hayakawa: Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Anal. Biochem.*, 348, 259-268 (2005)
 21. Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritake Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/multiple tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, *J. Chromatogr A*, 1094, 105-117 (2005)
 22. Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Noritake

- Hashii, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa: N-linked oligosaccharide analysis by liquid chromatography with graphitized carbon column/linear ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes, *J. Chromatogr A*, 1103, 296-305 (2006)
23. Noritake Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi: Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-stage tandem mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 19, 3315-3321 (2005)
24. Noritake Hashii, Nana Kawasaki Satsuki Itoh, Masashi Hyuga, Toru Kawanishi and Takao Hayakawa: Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structure alteration in the cells. *Proteomics*, 5, 4665-4672 (2005)
25. 川西 徹: バイオロジクスのトランスレショナルリサーチ(1) *日薬理誌* 126, 427 (2005)
26. Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Akira HARAZONO, Noritaka HASHII, Yukari MATSUISHI, Takao HAYAKAWA, and Toru KAWANISHI: Mass spectrometry of glycoprotein, *Trends in Glyco sci. Glycotech.* 2005, in press
27. 川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、原園 景、川西 徹: LC/MS を用いたグライコム解析、*臨床化学*, 34, 309-318 (2005)
28. 川西 徹: バイオロジクスのトランスレショナルリサーチ(2) *日薬理誌* 127 (in press)
29. Kawanishi, T., Regulatory perspectives from Japan - Comparability of biopharmaceuticals, *Biologicals*, 34, 65-68 (2006)
30. Yukio Hiyama, "Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations", *Industrial Pharmacy*, Issue 2, 19-20 (2004)
31. 檜山行雄 坂本知昭: GMP をめぐる動向について、*医薬品研究* 37(1) 42-56 (2006)
32. 鹿野真弓: 遺伝子異常をターゲットにした医薬品、*J. Integr. Med.*, 14 134-137 (2004)
33. 鹿野真弓: 細胞治療と行政、細胞治療、株式会社 医薬ジャーナル社 (大阪、東京) 342-347 (2005)
34. 鹿野真弓、わが国のワクチンの承認審査について、*日本小児臨床薬理学会雑誌*、18、54-57 (2005)
2. 学会発表
1. 改正薬事法に対応した製造販売承認申請書記載の方針、奥田晴宏、インターフェックスジャパンセミナー (東京、平成 16 年 5 月)
2. 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、奥田晴宏、東西合同薬事法規 (研究) 委員会 (京都、平成 16 年 6 月)
3. 全体説明と化学薬品原薬について、奥田晴宏、医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較の研究に関する説明会 (大阪医薬品協会主催) (大阪、平成 16 年 8 月)
4. 製造法記載の品質保証への役割、奥田晴宏、第 2 回医薬品品質フォーラム (東京、平成 16 年 9 月)
5. 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、奥田晴宏、日本 PDA 製薬学会第 1 2 回年会 (平成 17 年 11 月)
6. Revised Pharmaceutical Affair Law and Pharmaceutical Development, 奥田晴宏、第 3 回医薬品品質フォーラム 国際シンポジウム (東京、平成 16 年 11 月)
7. 医薬品の承認申請書における製造方法等に係る記載事項と記載変更の考え方について、奥田晴宏、第 3 回 ISPE 日本本部冬季大会 (東京平成 16 年 12 月)
8. ICH Q8 「製剤開発」の進展と国内対応、奥田晴宏、日本 PDA 製薬学会 技術教育委員会セミナー (東京、平成 17 年 2 月 25 日)
9. ICHQ8 の動向と承認書記載整備 (軽微変更のあり方)、奥田晴宏、東京医薬品工業協会研修講演会 「医薬品品質の国際調和」 (東京、平成 17 年 3 月)
10. 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、奥田晴宏、第 125 年会日本薬学会 (東京、平成 17 年 3 月)
11. 奥田晴宏: 承認申請書記載例解説の概要:

- 考え方、記載項目の設定等、改正薬事法に基づく承認申請書記載に関する説明会(東薬工・大薬協)(2005.6)奥田晴宏：法改正と設計領域、第4回医薬品品質フォーラム(2005.7)
12. 奥田晴宏：品質保証の新展開－ICH ガイドライン Q8「製剤開発」と薬事法改正、第15回固形製剤処方研究会シンポジウム(2005.11)
 13. 奥田晴宏：品質に関するトピックの動向－Q8－、第13回 ICH 即時報告会(2005.12)
 14. 奥田晴宏：品質保証の国際動向と改正薬事法の運用、第5回医薬品添加剤セミナー(2006.2)
 15. 奥田晴宏：ICH－Q8(製剤開発)について 東薬工(2006.3)
 16. T. Kawanishi: “The Key Role of Characterization and Analytical Results in Comparability”、The sixth International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(2003.11)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 川西 徹：バイオロジクスのトランスレショナルリサーチを考える、第78回日本薬理学会総会シンポジウム、横浜(2005、3)
 23. 川西 徹：バイオ医薬品の開発動向およびその品質評価の課題、薬剤学懇談会、大津(2005、9)
 24. 檜山行雄 “出発原料、原材料、容器・施栓系記載の品質保証への役割” 第二回医薬品質フォーラムシンポジウム
 25. 檜山行雄 “医薬品の品質保証における承認書の役割” 製剤機械技術研究会大会講演 2005年4月 東京
 26. 檜山行雄 ‘Process Analytical Technologyと医薬品品質保証の展望’ インターフェクス ジャパンセミナー 2005年5月 東京
 27. 檜山行雄 ‘医薬品品質保証と Process Analytical Technology’ 化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演会セミナー、秋田大学、2005年7月
 28. 檜山行雄 “製剤開発とリスクマネジメント” 製剤機械技術研究会 第15回大会講演 2005年10月 東京
 29. 檜山行雄 ‘医薬品品質保証に係わる最近の動向について’ 製薬協 GMP 事例研究会 2005年11月 大阪、東京
 30. Yukio Hiyama, ‘Global GMP Harmonization- Japanese Perspective’ ISPE European GMP Conference, 2005年9月 チェコ プラハ
 31. Yukio Hiyama, ‘Japanese CMC Review System with Quality overall Summary’ AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC Assessment, 2005年10月 米国 ワシントン

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
奥田晴宏	CTD-Q申請における品質保証と承認審査の機能(第6章)		CTD申請－各分野における留意点と申請時の必需事項	(株)情報機構	東京	2005	149-160
鹿野真弓	細胞治療と行政	高上 洋一	細胞治療	株式会社医薬ジャーナル社	大阪、東京	2005	342-347

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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－	医薬品研究	35	35-42	2004
奥田晴宏	品質に関するトピックの動向－Q8：製剤開発－	医薬品研究	35	586-592	2004
奥田晴宏	承認申請書記載例解説の概要：考え方、記載事項の設定等.	大阪医薬品協会会報	680	100-123	2005
川西 徹、松木 滋	品質にかかわるトピックの動向－Q5E	医薬品研究	34	508-512	2003
Ishii-watabe, E. Uchida, A. Iwata, R. Nagata, K. Satoh, K. Fan, M. Murata, H. Mizuguchi, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Yamaguchi, T. Hayakawa	Detection of Replication-Competent Adenovirus Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR	<i>Mol. Therapy</i>	8	1009-1016	2003

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 α -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid with transferrin	<i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i>	18	1156-1160	2004
N. Kawasaki, N. Hashii, S. Itoh, M. Hhyuga, T. Kawanishi, T. Hayakawa	Glycome analysis by oligosaccharide profiling using liquid chromatography/mass spectrometry, (Japanese)	<i>J. Electrophoresis</i>	48	5-10	2004
S. Itoh, A. Harazono, N. Kawasaki, N. Hashii, Y. Matsuishi, T. Kawanishi, and T. Hayakawa	Glycosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: analysis of glycosylation sites and of site-specific heterogeneity (Japanese)	<i>J. Electrophoresis</i>	48	163-168	2004
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	<i>Int.Arch. Allergy Immunol</i>	136	23-32	2005
Shingo NIIMI, Mizuho HARASHIMNA, Masaru GAMOU, Masashi HYUGA, Taiichiro SEKI, Toyohiko ARIGA, Toru KAWANISHI, and Takao HAYAKAWA	Expression of Annexin A# in Primary Cultured Parenchymal Rat Hepatocytes and Inhibition of DNA Synthesis by Suppression of Annexin A# Expression Using RNA Intereference	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	28	424-428	2005
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.	<i>Glycobiology</i>	15	447-462	2005

Hiroshi. Kawai, Takuo Suzuki, Tetsu Kobayashi, Haruna Sakurai, Hisayuki Ohata, Kazuo Honda, Kazutaka Momose, I Namekata, Hikaru Tanaka, Koki Shigenobu, Ryu. Nakamura, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi	Simultaneous real-time detection of initiator- and effector-caspase activation by double FRET analysis.	<i>J. Pharmacol. Sci.</i>	97	361-368	2005
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.	<i>J. Chromatogr. A</i>	1067	145-152	2005
Niimi, S., Harashima, M., Takayama, K., Hara, M., Hyuga, M., Seki, T., Ariga, T., Kawanishi, T. and Hayakawa, T	Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells,	<i>J Biochem. (Tokyo)</i>	137	579-586	2005
新見伸吾、原島瑞、川西徹、早川堯夫	抗体医薬の現状と展望	医薬品研究	36	163-193	2005
Takuo Suzuki, Tomoko Nishimaki-Mogami, Hiroshi Kawai, Tetsu Kobayashi, Youichi Shinozaki, Yoji Sato, Toshihiro Hashimoto, Yoshinori Asakawa, Kazuhide Inoue, Yasuo Ohno, Takao Hayakawa, and Toru Kawanishi	Screening of novel nuclear receptor agonists by a convenient reporter gene assay system using GFP derivatives,	<i>Phytomedicine</i>	in press		
Akira Harazono, Nana Kawanishi, Satsuki Itoh, Noritake Hashii, Akiko Ishii-watabe, Toru KAWANISHI, and Takao Hayakawa	Site-specific N-glycosylation analysis of human plasma ceruloplasmin using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry	<i>Anal. Biochem.</i>	348	259-268	2005

Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Akira Harazono, Noritake Hashii, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa	Characterization of a gel-separated unknown glycoprotein by liquid chromatography/multiple tandem mass spectrometry. Analysis of rat brain Thy-1 separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	<i>J. Chromatogr. A</i>	1094,	105-117	2005
Satsuki Itoh, Nana Kawasaki, Noritake Hashii, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Toru Kawanishi, Takao Hayakawa	N-linked oligosaccharide analysis by liquid chromatography with graphitized carbon column/linear ion trap-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry in positive and negative ion modes	<i>J. Chromatogr. A</i>	1103	296-306	2006
Noritake Hashii, Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, Akira Harazono, Yukari Matsuishi, Takao Hayakawa and Toru Kawanishi:	Specific detection of Lewis x-carbohydrates in biological samples using liquid chromatography/multiple-stage tandem mass spectrometry	<i>Rapid Commun. Mass Spectrom.</i>	19	3315-3321	2005
Noritake Hashii, Nana Kawasaki Satsuki Itoh, Masashi Hyuga, Toru Kawanishi and Takao Hayakawa	Glycomic/glycoproteomic analysis by LC/MS: Analysis of glycan structure alteration in the cells.	<i>Proteomics</i>	5	4665-4672	2005
川西 徹	バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(1)	日薬理誌	126	427	2005
Nana KAWASAKI, Satsuki ITOH, Akira HARAZONO, Noritaka HASHII, Yukari MATSUISHI, Takao HAYAKAWA, and Toru KAWANISHI	Mass spectrometry of glycoprotein,	<i>Trends in Glyco sci. Glycotech. 2005</i>	17	193-203	2005
川崎ナナ、橋井則貴、伊藤さつき、原園 景、川西 徹	LC/MSを用いたグライコム解析	臨床化学,	34	309-318	2005
川西 徹	バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ(2)	日薬理誌	127	in press	

Kawanishi, T.	Regulatory perspectives from Japan - Comparability of biopharmaceuticals	<i>Biologicals</i>	34	65-68	2006
Yukio Hiyama	Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations	<i>Industrial Pharmacy Issue</i>	2	19-20	2004
檜山行雄 坂本知昭	GMPをめぐる動向について、	医薬品研究	37	42-56	2006
鹿野真弓	遺伝子異常をターゲットにした医薬品	<i>J. Integr. Med.</i>	14	134-137	2004
鹿野真弓	わが国のワクチンの承認審査について	日本小児臨床薬理学会雑誌	18	54-57	2005
谷本 剛, 井越伸和, 宮川 剛, 市川俊治, 清原孝雄, 佐々木秀樹, 高本幸子	医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について (その1)	医薬品研究	35	1-21	2004