

ップ4文書に合意した（現在ICHで定められた手順に従いサインオフに向けて準備中）。

本報告書は、コメントを受けてステップ4に向けEWGで検討した事項のうち、主要な数点の論点に絞り、検討の経緯を示し、検討結果を評価することを目的とする。

## B. 研究方法

Q11ステップ2ガイドライン ([http://www.pmda.go.jp/ich/q/step3\\_q11\\_11\\_6\\_28e2.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/step3_q11_11_6_28e2.pdf)) 及び日本語訳 ([http://www.pmda.go.jp/ich/q/step3\\_q11\\_11\\_6\\_28.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/step3_q11_11_6_28.pdf)) および各極パブリックコメント（非公開）検討対象とした。

## C. 研究結果

以下に主要な論点を示す。

### 3.1.5 製造工程開発／物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

本項では特に化学薬品の開発時における不純物の研究が重要であることが追記された。

「化学薬品の開発時には、不純物に関する知識と管理方法に焦点が主にあてられる。不純物の生成、挙動（不純物は反応し、化学構造が変化するか否か）、除去（不純物は、結晶化、抽出等によって除去されるか否か）を理解し、また原薬CQAとして原薬に最終的に残存する不純物との関係を理解することが重要である。不純物は複数の工程操作を通して推移していくので、不純物の適切な管理を確立するために、工程を評価しなければならない。」

### 3.1.6 製造工程開発／デザインスペース

バイオテクノロジー応用医薬品のデザインスペースに関して新たに文章が追加された。

「工程の変動及び原薬の複雑性（例えば、翻訳後修飾）等の要因により、ある種のバイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、デザインスペース（DS）を開発し、承認することは困難である場合がある。これらの因子は、DSの承認後の残存リスク（スケール感受性に関連した不確実性のために重要品質特性（CQA）への予期しない変動の可能性等）に影響を与える場合がある。残存リスクの程度によ

り、承認後にDS内の移動をどのように管理するかについての提案を行うことは、申請者にとって適切であるかもしれない。提案では、工程知識、管理戦略及び特性解析方法をどのように組み合わせて用い、承認されたDS内での移動後の製品品質を評価するかが示されるべきである」

下線部で示された概念は、ステップ2文書においても存在していたが、例2のリスクランキングの注に述べられているのみであった。一方、ステップ4文書では明確に残存リスクのあるDSの取り扱いが記載された。この欧米では初回申請時に変更管理の手順、評価方法をあらかじめ提案しておくcomparability protocolの制度が存在するが、我が国では対応するガイダンスがなく、当面ケースバイケースで、DS内での移動の際に実施する残存リスクの管理方法を評価することになる。

### 6.1.2 管理戦略／管理戦略開発時の留意点

管理戦略、CQA、原薬の規格との関係が明確に整理され、「すべてのCQAが原薬の規格及び試験方法に含まれる必要はない。」ことが記載された。この内容自体はQ6Aにおいて既に語られていたことであるが、再度記載された。

「管理戦略は、原薬の品質を確保するために、各原薬CQAが適切な範囲内、限度内、分布内にあることを保証すべきである。原薬の規格及び試験方法は、管理戦略全体の要素の一つであり、すべてのCQAが原薬の規格及び試験方法に含まれる必要はない。CQAは、規格に含まれ原薬で試験してもよく、規格に含まれるが上流の管理（例えば、リアルタイムリリース試験（RTRT））を通して確認してもよく、また、規格には設定せず上流の管理を通して保証しても良い。」

### 6.1.2 管理戦略／管理戦略開発時の留意点

CQAの管理は製造プロセスの一か所のみで行われるべきではないとして、下記記載に欧州は当初異論を唱えたが、すでに例5bに示された管理戦略では、残留溶媒の管理が一か所のみで実施されており、一か所のみ管理もあり得ることから、最終的には下記文章で合意が図られた。

「管理戦略を開発するとき、CQA及び潜在的な問

題点を検出する個々の管理の能力と関連したリスクに従い、製造業者はあるCQAについての管理を一か所又は複数の箇所で行うことを考慮することができる。例えば、無菌の化学薬品又はバイオテクノロジー応用原薬／生物起源由来原薬では、低レベルの微生物汚染又はウイルス汚染を検出する能力には本質的に限界がある。このような場合、原薬の試験では品質の適切な保証を与えられないと考えられることから、追加の管理ポイント（例えば、特性及び工程内管理）を管理戦略に組み込む。」

#### 9 ライフサイクルマネジメント

ライフサイクルマネジメントの記述は最後まで調整が続けられた。FDAは当初、製造工程の継続的確認の有効性を主張し、「and on an on-going basis, e.g. using a lifecycle approach to process validation.」の語句を挿入することを求めたが、新たな要求事項となる可能性があること、またこの記載は具体的なライフサイクルマネジメントの方策に踏み込むもので、本ガイドラインの範囲を超える可能性があることから、最終的に下記の記載で合意した。その際にICHQ7が求めている製品品質の年次照査は最終製品にのみ焦点が当てられ、プロセスに触れていないことから、Q11で記載することは適当でないといわれ、合わせて削除された（削除部分を見消しで示す）。

「原薬の製造工程の開発と改善は、通常、そのライフサイクルにわたって継続する。管理戦略の有効性を含め、製造工程の能力は、定期的に評価しなければならない。この評価は、ICH Q7章2.5に記述される製品品質の照査の一部として実施することができる。この製品品質の照査から得られた知識は、商業生産の原薬の製造から得られた知識とともに、製造方法の理解及び稼働性能をより改善し、原薬品質を確実にするための管理戦略を調整するために用いることができる。」

#### D・E. 考察および結論

ICH Q11ガイドラインはQ-トリオ（Q8-10ガイドライン）の原則を踏まえて作成されているが、いくつかの事項に対してはより詳細な解説が加えられている。即ち、

- 知識管理（ICH Q11）として、プラットフォーム製造（同一の申請者が同じタイプの他の医薬品を製造するために使用したことのある、同様の製造工程からなる新医薬品の製造戦略に関する開発の方法論）の概念が追加された。
- 上流における管理に基づく管理戦略の事例（規格設定と実施／規格設定と上流管理、上流のみでの管理）が具体的に設定された。
- デザインスペースの事例として、科学的原理に基づく設定事例が提供された。
- プロセス・バリデーションの方法は一律ではないことが示された。即ち、必要なロット数は工程の複雑さ、工程の変動レベル、開発データや工程知識に依存すること、また小規模モデルに基づくバリデーションはスケーラビリティに関する考察が必要である。
- ライフサイクルマネジメントに関しては製造工程の能力は定期的に評価すべきであること、また、将来の変更提案を見越した初回申請事例が提供された。
- 出発物質はQ11特有の事項であるが、選定の原則が示されるとともに委託合成と市販品を区別すべきであることが提唱された。

Q11が完成し、原薬においてもQbDアプローチが推奨される枠組みが完成した。現在米国と欧州では「EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications」がスタートしている。このプログラムは、Q-トリオガイドラインを両地域で差異なく実施し、新しい規制の考え方の適用情報を共有することなどを目的とし、いくつかの申請品目に関してQbDに関連した品質部分の評価を並行して実施することを目的とする。当然原薬も対象となってくるものと思われる。我が国もこのプログラムにオブザーバーとして参加しており、継続的に本ガイドラインの円滑な実施のための努力が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）  
平成23年度分担研究報告書

医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究  
－免疫細胞療法に使用する製剤の品質確保のガイドライン案の作成－

研究分担者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長）

研究協力者：安藤 剛（東京大学医学部附属病院 トランスレーショナルリサーチセンター 特任講師）

研究要旨

がんの標準的治療は一定の成果を挙げてきたがその効果は限定的であり、新たなコンセプトの治療方法の開発が望まれている。近年、活性化自己リンパ球によるがん治療が国内外の医療機関で実施されている。がんの免疫細胞療法は、高度医療（第3項先進医療）として、平成23年度末までに3件認められた。今後、樹状細胞を用いた免疫細胞療法を含む新たな治療方法の開発が進むことが想定される。がんの免疫細胞療法で使用される最終調製物の品質は一定に管理する必要があるが、細胞を用いた製品の製造工程は一般的に品質管理が難しく、がんの免疫細胞療法に使用される最終調製物の品質管理が十分に行われない可能性がある。一方、これらの考え方を示す指針等も整備されていないのが現状である。本報告書は、将来の指針案の作成の際の一助とするために、がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物の品質確保に必要な検査項目について論じるとともに、原材料の管理から最終調製物までの各工程の管理の必要性について考察する。

キーワード：免疫細胞療法、製造方法、品質管理

A. 研究目的

がんの標準的治療は、複数の有効な抗がん剤や放射線治療を組み合わせることにより、腫瘍縮小効果や生存率の延長など一定の成果を挙げてきたが、その効果は限定的である。また、標準治療に抵抗性を示す患者や、標準的な治療法を実施しても再発又は増悪をきたす症例においては新たなコンセプトの治療方法の開発が望まれている。

近年、活性化自己リンパ球によるがん治療が国内外の医療機関で実施されている。この技術により一定の有効性及び安全性を得られることが期待され、平成23年度末までに3件の高度医療（第3項先進医療）が認められた。今後は、樹状細胞を用いた免疫細胞療法等も高度医療として申請される可能性がある。

がんの免疫細胞療法の高度医療（平成23年末時点）

- ・転移・再発を有する腎細胞癌に対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma$  $\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法（東京女子医科大学病院）（高度医療番号026）
  - ・非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法（Chiba-NKY）（千葉大学医学部附属病院）（高度医療番号36）
  - ・標準治療抵抗性の非小細胞肺癌に対するゾレドロン酸誘導 $\gamma$  $\delta$ T細胞を用いた免疫細胞治療（東京大学医学部附属病院）（高度医療番号039）
- 高度医療では、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術のうち一定の要件の下に行われるものについて、有効性及び安全性の評価が行われる。一般的に、ヒトの

幹細胞を含む細胞・組織を利用した製品であれば、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成22年厚生労働省告示第380号)の適用範囲となるため、高度医療に申請する前に、厚生労働省から本指針への適合性を承認される必要がある。しかし、がんの免疫細胞療法については、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の疑義解釈について」(医政研発第0214第1号 平成23年2月14日付け)のA1-8で、「がん細胞免疫療法を用いた研究は、失われた臓器や組織の再生を目的とするものでありませんので、本指針の対象外です」とされており、厚生労働省への申請が不要とされている。がんの免疫細胞療法に使用される最終調製物の品質については、調製物の品質特性の面から考えると「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の適応範囲と考えられるが、上記の通り適応範囲外とされているため、高度医療等の臨床研究、すなわち「治験」とは別のトラックでのヒトへの使用に際して、該当する指針は存在しない。

高度医療として認められた技術であれば一定の評価がされていると考えられるものの、それ以外の臨床研究で実施されているがんの免疫細胞療法については、最終調製物の品質確保がされているか不明であり、劣悪な調製物により健康被害が生じる可能性もある。

本報告書では、がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物の品質確保に必要な検査項目について論じる。

## B. 研究方法

以下のガイドライン、及び平成23年度末時点で高度医療として認められているがんの免疫細胞療法の3技術に対する高度医療評価会議の委員から各申請者への質問事項への回答を参考にした。

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成22年厚生労働省告示第380号)、異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針(平成13年度厚生科学研究費厚生科学特別研究事業)、ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(厚生省医薬安全局長通知 平成12年12月26日付け医薬発第1314号)(別添1:細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関

する基本的考え方、別添2:ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針)

## C. 研究結果

がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物は、ヒトの細胞を利用しているため、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」の別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」は適用する必要がある。最終調製物には、ヒト自己又は同種由来の細胞を利用する可能性があるため、最終調製物の由来を考慮して「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」及び「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」の両指針に示された、一般的な最終調製物で検査すべき項目を以下に挙げる。

- ①細胞数、回収率及び生存率
- ②確認試験
- ③細胞の純度試験
- ④細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験
- ⑤製造工程由来不純物試験
- ⑥無菌試験及びマイコプラズマ否定試験
- ⑦エンドトキシン試験
- ⑧ウイルス等の試験
- \*自己由来細胞製品であれば、ウイルス試験
- ⑨効能試験
- ⑩力価試験
- ⑪力学的適合試験

がんの免疫細胞療法では細胞を投与することになるため、これら11の検査項目のうち⑩力学的適合試験は不要と考える。

それ以外の10項目については最終調製物の特性を示すため、下記の検査項目の実施が必要となる。各項目で特記すべき点は、各項目に記した。

- ①目的細胞の細胞数、回収率及び生存率
- ②確認試験
- 下記のうちいずれか、又はその両方を実施
  - ーフローサイトメトリー
  - ー活性化マーカー

### ③細胞の純度試験

- 下記のうちいずれか、又はその両方を実施
  - －免疫制御性T細胞（CD4陽性、CD8陽性）
  - －NK細胞の純度

### ④細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

- －IL-4等の免疫抑制性サイトカインの検出

### ⑤製造工程由来不純物試験

- －原材料（培地成分等）を考慮して設定

### ⑥無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

### ⑦エンドトキシン試験

### ⑧ウイルス等の試験

- －HIV及びHTLV否定試験

### ⑨効能試験

- 下記のうちいずれか、又はその両方を実施
  - －刺激活性化試験
  - －活性化マーカーの検出

### ⑩力価試験

\*細胞から分泌される特定の生理活性物質が製品の効能又は効果の本質である場合は実施が必要  
細胞製品の原材料及び最終製品では、製品の特性から感染性物質の混入が無いことを確認する必要がある。がんの免疫細胞療法に用いる最終調製物で特に考慮する必要のある感染性物質は以下のとおりである。

ヒト(自己)由来細胞を利用した最終調製物では、以下を考慮する必要がある。

B型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19、エンドトキシン、マイコプラズマ、細菌、真菌、異常プリオン等

これらのうち、HIVとHTLVはT細胞を宿主とし増殖するウイルスである。T細胞を用いた製品では、製造工程、特に培養工程でHIV及びHTLVの増殖の可能性が高いため、全ての生物由来原材料について、これらのウイルス否定試験のほか、最終製品でのウイルス否定試験の実施が必要である。

また、ヒト(同種)由来細胞を利用した最終調製物では、以下の感染性物質の否定が必要となる。

サイトメガロウイルス、EBウイルス、ウエストナイルウイルス、梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋

菌、結核菌等

## D・E. 考察および結論

がんの免疫細胞療法に用いられる最終調製物(細胞製剤)の有効性及び安全性の評価は、臨床試験を実施し検討されているところであり、今後さらなる研究が行われることにより、その有効性及び安全性、また有用性が明らかにされるであろう。臨床試験を実施する際には使用される最終調製物は、品質を一定に管理する必要があるが、その製造工程に培養工程を含むため一般的に品質管理が難しい。また、製造は医療機関が中心となるため特に製造管理者の医薬品等の製造の知識や経験が十分ではない機関では、製造施設の構造設備は一定の基準は満たしているにもかかわらず、最終調製物の品質が十分に担保されていない可能性もある。

最終調製物で適切な検査項目を設定することにより最低限の品質確保は可能と考えるが、今後の課題として、高度医療として実施されているがんの免疫細胞療法に用いられる最終調製物の品質管理を適切に行うため、生物由来原材料基準(平成15年厚生労働省告示第210号)、ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について(厚生省医薬安全局長通知 平成12年12月26日付け医薬発第1314号)(別添2:ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針)、ICHのQ5A、B、C、D、E及びQ6Bや、作成中のQ11(原薬の製造と開発)等を参考に指針を作成し、がんの免疫細胞療法に用いられる最終調製物の製造方法の考え方を示していく必要がある。

## F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「ICH Q11：原薬の開発と製造（化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドライン（案）」に関する御意見・情報の募集について

平成 23 年 6 月 28 日  
厚生労働省医薬食品局審査管理課

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において、「ICH Q11：原薬の開発と製造（化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドライン（案）」が別添のとおりまとまりましたので、広く御意見・情報を募集いたします。

つきましては、本案に関して御意見・情報のある場合には、下記により提出してください。皆様から頂いた御意見・情報については、今後の活動における参考とさせていただきます。

なお、提出していただいた御意見・情報に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨御了承願います。

## 記

### 1. 募集期限

平成 23 年 8 月 15 日（月）必着

### 2. 提出方法

提出していただく御意見等には必ず「ICH Q11：原薬の開発と製造（化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドライン（案）」と明記の上、以下に掲げるいずれかの方法で提出してください。お電話による御意見・情報の提出はお受けできかねますので御了承ください。

#### ○電子メールの場合

電子メールアドレス：ichq11@mhlw.go.jp

#### ○ファクシミリの場合

ファクシミリ番号：03-3597-9535

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

○郵送の場合

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

3. 御意見等の提出上の注意

御意見等は日本語に限ります。また、個人の場合は住所・氏名・年齢・職業を、法人の方は法人名・所在地を記載してください。なお、個人又は法人の属性に関する情報以外は公開することがありますので、あらかじめ御了承ください。



1

2

Q11：原薬の開発と製造

3

(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)

4

ガイドライン

5

6

ステップ2版

7

## 目次

8		
9	1	はじめに.....4
10	2	適用範囲.....4
11	3	製造工程の開発の経緯.....5
12	3.1	一般原則.....5
13	3.1.1	製剤に関連する原薬の品質.....5
14	3.1.2	製造工程の開発ツール.....5
15	3.1.3	開発の手法.....5
16	3.1.4	原薬の重要品質特性（CQA）.....6
17	3.1.5	物質特性及び工程パラメータと原薬 CQA との関連付け.....7
18	3.1.6	デザインスペース.....7
19	3.2	製造工程の開発情報の提出.....8
20	3.2.1	製造工程開発の総合的な要約.....8
21	3.2.2	原薬 CQA.....8
22	3.2.3	製造工程の履歴.....9
23	3.2.4	製造工程の開発研究.....9
24	4	製造工程及びプロセス・コントロールの記載.....9
25	5	出発物質及び生物起源原材料の選定.....10
26	5.1	一般原則.....10
27	5.1.1	合成原薬の出発物質の選定.....10
28	5.1.2	半合成原薬の出発物質の選定.....11
29	5.1.3	バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材
30		料の選定.....11
31	5.2	出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出.....11
32	5.2.1	合成原薬の出発物質の選定の妥当性.....11
33	5.2.2	半合成原薬の出発物質の選定の妥当性.....12
34	5.2.3	バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材
35		料の適格性.....12
36	6	管理戦略.....12

37	6.1 一般原則 .....	12
38	6.1.1 管理戦略開発の取り組み .....	13
39	6.1.2 管理戦略を開発するための考え方 .....	13
40	6.2 管理戦略の情報の提出 .....	13
41	<b>7 プロセス・バリデーション/プロセス評価 .....</b>	<b>14</b>
42	7.1 一般原則 .....	14
43	7.2 バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品に特有の原則 .....	14
44	<b>8 コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) 様式での製造工程開発情報及び関</b>	
45	<b>連情報の提出 .....</b>	<b>15</b>
46	8.1 品質リスクマネジメント及びプロセス開発 .....	15
47	8.2 重要品質特性 (CQA) .....	15
48	8.3 デザインスペース .....	15
49	8.4 管理戦略 .....	16
50	<b>9 ライフサイクルマネジメント .....</b>	<b>16</b>
51	<b>10 図解例 .....</b>	<b>17</b>
52	10.1 例 1 : 物質特性及び工程パラメータと原薬 CQA との関連付けー化学薬品 .....	17
53	10.2 例 2 : 工程パラメータのライフサイクルマネジメントを支援するための品質	
54	リスクマネジメントの使用 .....	20
55	10.3 例 3 : バイオテクノロジー製品の工程単位操作のデザインスペースの例示 .....	22
56	10.4 例 4 : 適切な出発物質の選定 .....	23
57	10.5 例 5 : 選択された重要品質特性のための管理要素の要約 .....	24
58	<b>11 用語 .....</b>	<b>28</b>
59		
60		

## 61 1 はじめに

62 本ガイドラインは、原薬の製造工程を開発し、原薬についての理解を深める手法につ  
63 いて記載し、さらにCTDの章3.2.S.2.2～3.2.S.2.6に示さなければならない情報に関す  
64 るガイダンスを提供する。製剤開発(Q8)、品質リスクマネジメント(Q9)及び医薬  
65 品品質システム(Q10)のICHガイドラインに記述されている原則と概念を、原薬の  
66 開発と製造に関連して詳しく解説するものである。

67 製造業者は、原薬を開発する際に異なる手法を選択することができる。本ガイドライ  
68 ンにおいて「従来の(traditional)」及び「より進んだ(enhanced)」という用語は、  
69 二つの執りうる典型的な手法を区別するために用いている。従来の手法では、工程パ  
70 ラメータの設定値(set points)及び操作範囲を規定し、原薬の管理戦略は、一般的に  
71 はプロセスの再現性を明らかにすることと、試験を実施し、設定された判定基準に適  
72 合することを実証することに基づいている。より進んだ手法では、リスクマネジメン  
73 トとより広範な科学的知識を活用し、重要品質特性(CQA)に影響する工程パラメー  
74 タと単位操作を選択し、更に詳しい研究により評価する。その結果として、デザイン  
75 スペースが確立し、原薬のライフサイクル全般に適用できる管理戦略が構築される。  
76 製剤のICH Q8で議論されたように、原薬とその製造工程のより深い理解は、規制のよ  
77 り弾力的な取り組みを行うための基盤を築くことができる。その規制の弾力性の程度  
78 は、一般的に製造販売承認申請の際に提示する関連する科学的知識のレベルに基づく。

79 従来の手法とより進んだ手法は、互いに相容れないものではない。製造業者は、原薬  
80 の開発に対して、従来の手法あるいはより進んだ手法、又は両者を組み合わせて利用  
81 することができる。

## 82 2 適用範囲

83 本ガイドラインは、ICHガイドラインのQ6A及びQ6Bの適用範囲で定義される原薬  
84 に適用するが、適切な規制当局に相談したうえで、他のタイプの製品にも適用可能な  
85 場合がある。これは、コモン・テクニカル・ドキュメント(ICH M4Q)のモジュール  
86 3の章3.2.S.2.2～3.2.S.2.6の内容の作成及び構成に特に関連する。本ガイドラインは医  
87 薬品の臨床開発段階において提出される原薬に関わる申請内容には適用しない。しか  
88 し、臨床開発段階においても、本ガイドラインの開発の原則を考慮することは重要で  
89 ある。

90 本ガイドラインでは、承認後の変更に対する地域要件は取り扱わない。

91

92 3 製造工程の開発の経緯

93 3.1 一般原則

94 原薬の製造工程の開発の目標は、求める品質の原薬を一貫して製造することができる  
95 商業用製造プロセスを確立することである。

96 3.1.1 製剤に関連する原薬の品質

97 原薬に求める品質は、製剤の開発に影響する物理学的、化学的、生物学的及び微生物  
98 学的な性質又は特徴に関する知識及び理解とともに製剤での使用を考慮して決定され  
99 なければならない（例えば、原薬の溶解性は、剤形の選択に影響）。製剤の目標製品  
100 品質プロファイル（Quality Target Product Profile、QTPP）及び見込まれる重要品質特性  
101 （CQA）（ICH Q8 で定義された）は、原薬の見込まれる CQA を特定するのに役立つ。  
102 CQA に関する知識や理解は、開発の過程において深めることができる。

103 3.1.2 製造工程の開発ツール

104 品質リスクマネジメント（QRM、ICH Q9 に記述）は、様々な作業において使用す  
105 ることができる。そのような作業には、製造プロセスの設計の選択枝を評価すること、品  
106 質特性及び製造パラメータを評価すること、そして許容できる品質試験の結果を日常  
107 的に達成する保証を高めることが含まれる。リスクアセスメントは開発過程の初期か  
108 ら実施する事ができ、更なる知識と理解が得られた際に繰り返し行なうことができる。  
109 常に形式に従ったリスクマネジメントプロセス（認知された手法や標準操作手順書等  
110 の内部の手順の使用を指す）の運用が適切であるとは限らず、また必要というわけ  
111 でもない。形式にとらわれないリスクマネジメントプロセス（経験的な手法や内部の手  
112 順の使用を指す）も許容される。

113 知識管理（ICH Q10 に記述）は、同様に製造工程の開発を促進させることができる。  
114 これに関連して、潜在的な情報源は既に得られた知識や開発研究を含めることができ  
115 る。既に得られた知識には、確立した生物学、化学やエンジニアリングなどの原則及  
116 び適用した製造経験を含むことができる。プラットフォーム製造（用語の定義参照）  
117 を含む関連した既に得られた知識に由来するデータは、商業プロセスの開発を支援し、  
118 科学的な理解を促進するために活用することができる。

119 3.1.3 開発の手法

120 ICH Q8 は「製品開発戦略は企業や製品によって異なる。開発の手法及び範囲も一様で  
121 はなく、承認申請添付資料でそれらを概説する必要がある」ことを認めている。これ  
122 らの概念は、原薬の製造工程の開発にも等しくあてはまる。申請者は、原薬の開発に  
123 対する従来の手法、あるいはより進んだ手法、又は両者の組合せを選択することがで  
124 きる。

125 製造工程の開発には、最低限、以下の要素を含めるべきである：

- 126 • 製品（製剤）の品質に影響を及ぼす特性の検討や管理が可能となるように、原薬  
127 に関連する見込まれる重要品質特性（CQA）を特定する；
- 128 • 適切な製造工程を定める；
- 129 • 工程の能力と原薬の品質を確実にするために管理戦略を定める（章 6、管理戦略参  
130 照）。

131 製造工程の開発に対するより進んだ手法は、以下の要素をさらに含む：

- 132 • 製造工程の体系的な評価と理解及び最適化には以下を含む；
- 133 ○ 既に得られた知識、実験及びリスクアセスメントから、原薬の CQA に影響を  
134 及ぼし得る物質特性及び工程パラメータを特定する；
- 135 ○ 物質特性及び工程パラメータと原薬の CQA を関連付ける機能的関係を明らか  
136 にする；
- 137 • より進んだ手法を品質リスクマネジメントと組み合わせて活用することにより、  
138 例えばデザインスペースやリアルタイムリリース試験（RTRT）の提案を含む、適  
139 切な管理戦略を構築することができる。

140 より進んだ手法の採用から得られる増加した知識と理解が、製品ライフサイクルの全  
141 期間を通して継続的改善と技術革新を促進する（ICH Q10 参照）。

### 142 3.1.4 原薬の重要品質特性（CQA）

143 重要品質特性（CQA）とは、要求される製品品質を確実にするため、適切な限度内、  
144 範囲内、又分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質  
145 である。原薬に見込まれる CQA は、工程開発の指標として使用する。原薬に関する知  
146 識や工程理解が深まるにつれて、見込まれる CQA の一覧は見直すことができる。

147 原薬 CQA は、確認試験、純度、生物学的活性や安定性に影響を及ぼす性質又は特徴を  
148 一般的に含む。物理的性質が生体内での機能や製剤の製造に関して重要なとき、これ  
149 らは CQA に指定される。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の場合  
150 は、製剤の殆どの CQA は原薬に関連する。従って、これらは原薬の設計あるいはその  
151 製造プロセスの結果そのものである。

152 不純物は、製剤の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる CQA の  
153 重要な項目である。化学薬品では、不純物は有機不純物（存在する可能性のある遺伝  
154 毒性不純物を含む）、無機不純物（例えば金属残留物）及び残留溶媒（ICH Q6A、  
155 Q3A 及び Q3C 参照）を含む。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品で  
156 は、不純物として製造工程由来不純物又は目的物質由来不純物（ICH Q6B 参照）があ  
157 る。製造工程由来不純物には、細胞基材に由来する不純物（例えば、宿主由来タンパ  
158 ク質、宿主細胞由来 DNA）；細胞培養液に由来する不純物（例えば、培地成分）；及  
159 び、細胞培養以降の工程に由来する不純物（例えば、カラムからの漏出物）が含まれ  
160 る。バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の CQA には、Q6B で定義さ  
161 れている「混入汚染物質」、すなわち製造工程には本来存在しないはずの外来性の汚  
162 染物質（例えば、外来性ウイルス、バクテリアあるいはマイコプラズマの汚染）につ  
163 いても考慮すべきである。

164 構造が複雑な原薬の CQA を特定することは、困難な課題である。例えば、バイオテ  
165 クノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品は、それぞれの安全性及び有効性に及ぼす  
166 影響を十分に評価することが可能ではないような多数の品質特性を一般的に有する。  
167 リスクアセスメントは検討すべき品質特性のランク付け又は優先順位付けのために行  
168 うことができる。開発の初期にはそれまでに得られた知識を使用することができ、評  
169 価はライフサイクルにおける開発データ（非臨床試験及び臨床試験のデータを含む）  
170 により繰り返し更新することができる。構造機能相関を評価した研究のような作用機  
171 序や生物学的特徴に関する知識は、いくつかの製品特性のリスクアセスメントに有用  
172 である。

### 173 3.1.5 物質特性及び工程パラメータと原薬CQAとの関連付け

174 製造工程の開発作業により、どのような物質特質（例えば、原料、出発物質、試薬、  
175 溶媒、プロセス助剤、中間体等）及び工程パラメータを管理すべきかを特定しなければ  
176 ならない。リスクアセスメントは、原薬 CQA に影響を及ぼし得る物質特性及び工程  
177 パラメータを特定するのに役立つ。原薬の品質に対して重要であることが判明した物  
178 質特性及び工程パラメータは、管理戦略に組み込まなければならない。

179 原薬より上流の物質の管理戦略を規定するためのリスクアセスメントは、原薬の品質  
180 に関係することから、製造プロセス能力の評価、特性検出能力及び影響の重大性の評  
181 価を含む。例えば、原料又は中間体中の不純物と原薬 CQA のつながりを評価するとき、  
182 その不純物を除去する原薬の製造工程の能力を考慮しなければならない。不純物に関  
183 連するリスクは、原料／中間体の規格や下流のステップの頑健な精製工程の能力によ  
184 り通常は制御することができる。リスクアセスメントは、そこに検出能力の固有の限  
185 界（例えば、ウイルス安全性）又は精製能力が不十分な場合における物質特性を特定  
186 することができる。このような状況において、これら上流の物質特性は原薬 CQA と考  
187 えるべきである。

188 従来の手法の場合、物質の規格と工程パラメータの範囲は、主にバッチを製造した実  
189 績と一変量実験に基づくことができる。より進んだ手法は、CQA に対する物質特性及  
190 び工程パラメータの関係及び相互作用の効果のより完全な理解に導く事ができる。例  
191 1 には、それまでの知識と化学的な基本原理（first principles）を使用して工程パラメ  
192 ータを開発した例を示す。

193 リスクアセスメントは、見込まれる CQA に影響を及ぼし得る工程箇所を特定するため  
194 に、開発中に使用することができる。更なるリスクアセスメントは、工程と品質のつ  
195 ながりのより良い理解が必要である部分に開発作業を集中させるために使用すること  
196 ができる。より進んだ手法を使用して、適切な物質の規格と工程パラメータの範囲の  
197 決定は、以下に示すような順序に従うことができる：

- 198 ● 工程の変動の潜在的な原因を特定する；
- 199 ● 原薬の品質に最も大きな影響を及ぼしそうな物質特性及び工程パラメータを特定  
200 する。これは、既に得られた知識とリスクアセスメント手法に基づくことができ  
201 る；
- 202 ● 原薬 CQA に対する物質特性及び工程パラメータのつながりと関連性を特定し、確  
203 認するために、実験や機構的な研究（例えば、多変量実験計画、シミュレーショ  
204 ン、モデル化等）を設計し、実施する；
- 205 ● 必要に応じてデザインスペースの設定を含め、適切な範囲を確立するためにデー  
206 タの分析及び評価を行う。

207 プロセス開発研究を支援するために、小規模モデルを開発して使用することができる。  
208 小規模モデルの開発においては、スケール効果について説明し、提案する商業プロセ  
209 スを代表するものでなければならない。科学的に妥当性のあるモデルでは、製品品質  
210 を予測することが可能であり、複数のスケール及び設備を通して操作条件を外挿する  
211 ことを支援するために使用することができる。

### 212 3.1.6 デザインスペース

213 ICH Q8 に記載されている製剤開発のより進んだ手法におけるデザインスペースの考え  
214 方は、原薬の開発に等しく適用できる。原薬 CQA に対する物質特性と工程パラメータ

215 の変動の重要性と効果、また、デザインスペースの範囲を正確に評価する能力は、製  
216 造工程と製品に対する理解の深さに依存する。場合によっては、既に得られた知識を  
217 デザインスペースの開発を支援するために使用することができる。製品の製造工程が  
218 既に得られた知識を使用して開発したかどうかに関わらず、管理戦略の適合性を示し、  
219 そして製造工程は適切にバリデートすべきである（章7、プロセス・バリデーション  
220 /プロセス評価参照）。

221 化学薬品のデザインスペースの開発における主要な焦点は、製造工程の各ステップを  
222 通した不純物の生成、挙動及び除去についての知識である。原薬 CQA として原薬に最  
223 最終的に残存する不純物との関係と同様に、不純物の生成、挙動（不純物はどこで反応  
224 して化学構造を変えるのか）及び除去（不純物は、結晶化、抽出等を通してどこで除  
225 去されるのか）を理解することが重要である。不純物は複数の工程操作を通して推移  
226 していくので、不純物の適切な判定基準を確立するために、すべての工程（又は単位  
227 操作）を評価しなければならない。

## 228 3.2 製造工程の開発情報の提出

229 原薬の製造工程の開発に関して提供する情報（主に承認申請添付資料の章 3.2.S.2.6）  
230 は、工程開発の過程における重要な変更を特定し、関連する各原薬バッチと開発段階  
231 における各製造工程とが関連付けられなければならない。そして、既に得られた知識、  
232 リスクアセスメント及び実験的研究（例えば、モデル化、シミュレーション、エンジ  
233 ニアリング及び科学的な原則）を製造工程と管理戦略の重要な要素を確立するため  
234 どのように使用したかについて説明しなければならない。開発中の原薬の製造工程の  
235 変更の重要性は、原薬（や適切であれば中間体）の品質に影響を及ぼす可能性を評価  
236 しなければならない。製造工程の開発情報は、論理的に構成し、理解しやすいもので  
237 なければならない。製造業者は製造工程の開発情報を異なる方法で提示することがで  
238 きるが、考慮するための特定の推奨事項を以下に示す。

### 239 3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

240 製造工程の開発の経緯の章は、要約を開発の順に記述することから始めることを推奨  
241 する。その要約には、製造工程の開発における重要なマイルストーンを記述し、原薬  
242 に求める品質が達成されることを保証するためにどのように関連付けられているかを  
243 説明する。要約には以下の内容を含めなければならない：

- 244 • 原薬 CQA のリスト；
- 245 • 製造工程と管理戦略が進展した段階の簡潔な説明；
- 246 • 原薬 CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの簡潔な説明；
- 247 • あらゆるデザインスペースの開発の簡潔な説明。

248 製造工程の総合的な要約に続き、製造工程の開発の経緯の章には以下に推奨するよう  
249 な更に包括的な情報を含まなければならない。

### 250 3.2.2 原薬CQA

251 原薬の CQA をリストし、これらの特性又は特徴を CQA とする妥当性を示すべきであ  
252 る。場合によっては、CQA に見込まれたその他の特性や特徴が CQA のリストに含ま  
253 れない理由を説明することが適切かもしれない。これらの特性又は特徴を CQA として  
254 指定することを支持する情報は承認申請添付資料の適切な場所（例えば、3.2.S.3.1、構  
255 造その他の特性の解明）に提供し、関連付け又は参照しなければならない。製剤 CQA



256 に関連する原薬 CQA の議論は承認申請添付資料の製剤開発の章（例えば、3.2.P.2.1、  
257 製剤成分）が適切である。

### 258 3.2.3 製造工程の履歴

259 製造販売承認申請の内容を支持するために使用された原薬バッチ（例えば、製造販売  
260 承認を裏付ける非臨床試験、臨床試験又は安定性試験において使用したバッチ）につ  
261 いて行われた、製造工程又は製造場所の重大な変更に関する説明及び考察を示すべき  
262 であり、もし、可能であれば、実生産規模で製造したバッチも含める。これらの説明  
263 は、提案する商業プロセスが最後になるような時系列に示さなければならない。

264 原薬（や、適切であれば中間体）の品質に影響する可能性の評価と共に、各々の重要  
265 な変更の理由を説明しなければならない。バッチ情報（バッチサイズあるいはスケール、  
266 製造場所と製造日、使用した製造経路及びプロセス、そして意図した用途（例、  
267 特定の毒性あるいは臨床試験））及び関連する原薬バッチの分析的試験を比較するこ  
268 とによる裏付けデータを提供又は参照（例えば、3.2.S.4.4 バッチ分析の章）しなければ  
269 ならない。

270 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に関しては、製造工程の開発の  
271 経緯の章に、ICH Q5E に記述されている同等性／同質性評価に関する議論を含めなけ  
272 ればならない。試験方法の選択及び結果の評価の妥当性を含むデータに関する議論を  
273 含めなければならない。

274 製造工程を変更した原薬及び対応する製剤への影響を評価するために実施した試験に  
275 は、非臨床試験及び臨床試験も含めることができる。その場合には、承認申請添付資  
276 料の他のモジュールの試験への相互参照を含めなければならない。

### 277 3.2.4 製造工程の開発研究

278 承認申請書に記した商業用製造工程の開発とその管理戦略の重要な要素の基礎となる  
279 研究及びリスクアセスメントをリスト化しなければならない（例えば、表形式で）。  
280 目的あるいは各々の言及した研究の最終使用用途、あるいはリスクアセスメントを示  
281 されなければならない。

282 言及した各々の研究あるいはリスクアセスメントは、研究の目的、収集したデータ、  
283 その分析方法、得られた結論、そして製造工程に関する研究の影響あるいは更なる製  
284 造工程の開発の理解を伝達するために、十分に詳細なレベルで要約すべきである。パ  
285 ラメータとその操作範囲を特別に研究した場合には、当該パラメータと範囲を（章  
286 3.2.S.2.2 に記述した）商業用製造工程のために提案する操作条件に関連付けて記述し、  
287 議論すべきである。デザインスペースの設定の根拠となったリスクアセスメント手法  
288 と研究結果を適切に記述すべきである。例 2 は、パラメータのリスク順位付けを提案  
289 するための可能な手法の一つを示す。原薬のプロセス開発が特定の既に得られた知識  
290 に関連している場合には、関係する情報とデータを提示し、そして適宜、当該原薬と  
291 の関連性について妥当性を示さなければならない。

292 製造工程の開発研究を裏付けるために使用された小規模モデルは、記述しなければな  
293 らない。

## 294 4 製造工程及びプロセス・コントロールの記載

295 原薬の製造方法の記述は、原薬を製造するための申請者のコミットメントを意味する。  
296 製造方法とプロセス・コントロールを適切に説明するため、情報を提示しなければな  
297 らない（ICH M4Q（3.2.S.2.2）参照）。

298 製造方法の説明には、流れ図と一連の製造方法の記述を示さなければならない。製造  
299 方法の各工程 (step) 又は段階 (stage) のプロセス・コントロールをその記述の中に示  
300 すべきである。製造方法が製造スケールに依存する場合、複数の操作スケールに拡大  
301 することを意図した製造プロセスには、製造スケールに関する要素を含めなければな  
302 らない。製造工程のデザインスペースは、製造方法の説明の一部として含めなければ  
303 ならない。(例3参照)

304 バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品のような複雑な製品のデザイン  
305 スペースの承認を容易にするために、申請者は承認後にデザインスペース内の移動を  
306 いかにも管理するかについての情報を提供することができる。これは残存リスクをどの  
307 ように管理するのかを、審査員が理解することを助ける。

308 多くのバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品は、複雑な上流工程を有  
309 し、原薬を製造するためにバッチの分割 (splitting) 及びプールを行う。製造業者が原  
310 薬のバッチをどのように定義 (例えば、ハーベスト又は中間体の分割及びプール) す  
311 るのかを説明しなければならない。バッチサイズ又はバッチスケール及びバッチ番号  
312 の附番の詳細を含めなければならない。

## 313 5 出発物質及び生物起源原材料の選定

### 314 5.1 一般原則

#### 315 5.1.1 合成原薬の出発物質の選定

316 以下に示す一般的な原則は、原薬の製造工程の開始点 (すなわち、出発物質の選定)  
317 を決定する際に考慮しなければならない。

- 318 ● 一般的に、製造工程の開始付近での物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に  
319 影響を及ぼす可能性が低い；
- 320 ○ リスクと製造工程の終わりからのステップ数との関係は、二つの要因に起因し、  
321 一つは原薬の物理的性質、もう一つは不純物の生成、挙動及び除去に関連する。  
322 原薬の物理的性質は、最終の結晶化工程及びそれ以降の操作 (例えば、粉碎、  
323 微粉碎、輸送) において決定され、これらすべては製造工程の最終段階で実施  
324 されるものである。一般的に、製造工程の初期にもたらされた又は副生する不  
325 純物は、製造工程の後期に発生する不純物より精製操作 (例えば、洗浄、単離  
326 する中間体の結晶化) により除去される機会が多く、それゆえ原薬に持ち込ま  
327 れることが少ない。しかし、場合によっては、リスクと製造工程の終わりから  
328 のステップ数との関係は、より限定的なものである (例えば、固定法により合  
329 成されるペプチド又はオリゴヌクレオチド等) ；
- 330 ● 規制当局は、不純物が適切に管理されているかどうかを含めて、原薬及び原薬の  
331 製造工程の管理が十分であるかどうかを評価する。この評価を実行するために、  
332 原薬の製造工程は、不純物が製造工程でどのように生成し、そして各製造工程が  
333 不純物の生成、挙動及び除去に対してどのような影響を及ぼすのか、また提案さ  
334 れた管理戦略がなぜ原薬の製造工程に適切であるのかを、規制当局が理解できる  
335 ように、原薬の製造工程が十分に承認申請添付資料に記述されていなければなら  
336 ない。これは、一般的に複数の化学変換工程の説明を含む；
- 337 ● 原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の章  
338 3.2.S.2.2 で記述される製造工程に通常含めなければならない；

339 ● 収束する原薬の製造工程における各々の分岐点は、一つ又はそれ以上の出発物質  
340 から始まる。ICH Q7 で記述された GMP 条項が、各分岐における出発物質の最初  
341 の使用から適用される。適切な管理戦略と共に GMP 下で製造工程を実行すること  
342 により、原薬の品質の保証が提供されることになる；

343 ● 出発物質は、化学的性質及び構造が明確にされている物質でなければならない。  
344 単離しない中間体は、通常、適切な出発物質とはみなさない；

345 ● 出発物質は、原薬の構造中の重要な構成部分として組み込まれる。ここで「重要  
346 な構成部分」とは、出発物質を試薬、溶媒又は他の原材料から区別することを意  
347 図したものである。塩類、エステル類又は他の単純な誘導体を作るために用いら  
348 れる一般的に利用できる化学製品は試薬と考えるべきである；

349 出発物質を選定する際には、各々の一般原則を個別に厳密に適用することよりも、む  
350 しろ、上記の一般原則のすべてを考慮しなければならない（例 4 参照）。

### 351 5.1.2 半合成原薬の出発物質の選定

352 本ガイドラインの解釈上、半合成原薬は化学合成と生物起源（例えば、発酵あるいは  
353 植物材料の抽出から得られたもの）の要素との組み合わせにより、構造の構成要素が  
354 導入されたものである。場合によっては、申請者は製造工程の記述を生物起源原材料  
355 （微生物又は植物材料）から開始することが適切かもしれない。しかし、当該合成ブ  
356 ロセスのうち単離した中間体の一つが、化学薬品の出発物質の選定において示された  
357 原則に適合することを示すことができれば、その単離した中間体を出発物質として提  
358 案することができる。申請者は、提案する出発物質について、その不純物プロファイル  
359 を含めて分析的に特徴付けることが可能かどうかを、そして、発酵又は植物材料及  
360 び抽出工程が、原薬の不純物プロファイルに影響を与えるかどうかを特に評価しな  
361 ければならない。微生物及び他の汚染物質に対するリスクも考慮しなければならない。

### 362 5.1.3 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材料の選定

363 セル・バンクは、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の出発  
364 点である。セル・バンクに適切なガイダンスは、ICH Q5A、Q5B 及び Q5D に含まれて  
365 いる。

## 366 5.2 出発物質又は生物起源原材料に関する情報の提出

367 申請者は提案するすべての出発物質又は生物起源原材料を特定し、適切な規格を設定  
368 しなければならない。提案する出発物質の妥当性を示さなければならない。

### 369 5.2.1 合成原薬の出発物質の選定の妥当性

370 申請者は、上記の章 5.1.1 で概説される出発物質の選定の一般原則に照らし、提案する  
371 各々の出発物質がどのように適切かを説明する妥当性を示さなければならない。これ  
372 には、以下の情報を含む事ができる；

373 ● 出発物質中の不純物を検出する分析法の能力；

374 ● それらの不純物及びそれ以降の製造工程におけるそれらの誘導体の挙動と除去；

375 ● 各々の出発物質について、提案する規格がどのように管理戦略に対して寄与する  
376 のか。

377 申請者は、妥当性の一部として、提案する出発物質を明確に示した最新の原薬合成経  
378 路を概要している流れ図を提示しなければならない。出発物質の規格及び出発物質以  
379 降の最終原薬までの合成経路の変更は、地域毎の承認後変更の要求事項に従う。さら  
380 に、出発物質供給業者に関係する地域の規制当局の要件が同様に適用される。

381 出発物質として市販品の化学製品を使用する場合には、申請者は妥当性を示す必要は  
382 ない。市販品の化学製品とは、通常、提案する出発物質としての使用に加えて、既存  
383 のものとして、医薬品業界以外の市場を有し、商品として販売されているものである。  
384 委託合成された化学製品は、市販品であると考えられない。もし、委託合成された化  
385 学製品を出発物質として提案するのであれば、上記の章 5.1.1 に概説される出発物質の  
386 選定の一般原則に従って妥当性を示さなければならない。

387 場合によっては、一貫した品質を確実にするために、市販の出発物質に精製工程を追  
388 加する必要があるかもしれない。このような場合には、追加した精製工程は、原薬の  
389 製造工程の記述の一部に含め、規格は通常、購入した出発物質及び精製した化合物の  
390 両方を提示しなければならない。

#### 391 5.2.2 半合成原薬の出発物質の選定の妥当性

392 半合成原薬において単離した中間体を出発物質として提案する場合、申請者は上記の  
393 章 5.1.1 に概説した出発物質の選定の一般原則にどのように従うかを説明する妥当性を  
394 示さなければならない。示せない場合には、申請者は製造工程の記述を生物起源原材  
395 料（微生物又は植物材料）から記載し、生物起源原材料の適格性を適切に評価しなけ  
396 ればならない。

#### 397 5.2.3 バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の生物起源原材料の適格 398 性

399 当該ガイダンスは ICH Q5A、Q5B 及び Q5D に含まれている。

## 400 6 管理戦略

### 401 6.1 一般原則

402 管理戦略は、最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能  
403 及び製品品質を保証する計画された管理の一式である（ICH Q10）。従来の手法又は  
404 より進んだ手法（又はそれらの組合せ）を用いて開発されるかどうかに関係なく、あ  
405 らゆる原薬の製造工程には関連する管理戦略がある。

406 管理戦略には以下の事項を含むが、これらに限定されるものではない：

- 407 ● 物質特性（原材料、出発物質、中間体、試薬、原薬の一次包装材料、その他）の  
408 管理；
- 409 ● 製造工程の設計に事実上含まれている管理（例えば、精製工程の順番（バイオテ  
410 クノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）又は投入試薬の順番（化学薬  
411 品））；
- 412 ● 工程内管理（工程内試験及び工程パラメータを含む）；
- 413 ● 原薬の管理（例えば、出荷試験）。