

動物用生物学的製剤の製造方法欄のモックアップ

(シードロット製剤)

はじめに：

本モックアップの原案は、平成 28 年度に実施された動物用医薬品の承認申請資料作成のためのガイドライン作成事業「生物学的製剤の製造方法欄のモックアップ（シードロット製剤）」において、動物用生物学的製剤の製造販売業者等の専門家からなるモックアップ作成検討委員会により作成された。本モックアップは、モックアップ原案に必要な記載整備を行ったものである。

全般的留意事項：

実線枠内は、承認申請書の例示記載又は記載上の留意点（承認事項変更に関するものを含む。）を、破線枠内は、動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する省令（平成 6 年 3 月 29 日農林水産省令第 18 号。以下、「GMP 省令」という。）に基づき作成される文書（以下、「GMP 関連文書」という。）における記載上の留意点を示す。

申請書としてのページ番号を付すこと。

申請書の成分及び分量と製造工程における最終製品に含まれる内容の整合性がとれるような製造方法の記載とすること。

製剤の品質、有効性及び安全性に影響を及ぼすことから承認申請書に規定することが適当と考えられる事項に関しては記載すべきであること。

（例）LPS 濃度の関係上定めると考えられるグラム陰性菌の培養期間
不活化条件

複数の材料又は操作方法を併記するにあたっては、それらが同等であることを説明できる試験成績を添付する必要があること。

「吹き出し」で「製品標準書に記載する」等とされた事項のみでなく、記載中の操作、材料等についても製品標準書等の GMP 関連文書に記載すべきであること。

株化細胞＋生ウイルスワクチン

6 製造方法

6.1 製造用株

6.1.1 名称

弱毒〇〇ウイルス〇〇株（マスターシードウイルス ロット〇）

特定の株名及びロット番号を記載。株変更は新規、また、ロットの更新は、事項変更。

株名、本数、継代方法等は GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録に関する文書及び製品標準書において管理する。

6.1.2 由来

6.1.2.1 起源

分離方法、分離場所、分離時期、由来動物及び由来動物から分離された当該ウイルスの分離株の性状について記載する。また、分与を受けた（又は輸入した）ものである場合には、分与先（又は購入先）及び分与（又は輸入）時期についても記載する。

6.1.2.2 継代歴

分離後からマスターシードウイルスを樹立するまでの継代について、用いた動物、培養細胞、培地類、クローニング及び弱毒化の方法について記載する。また、分与を受けたものである場合には、分与以前及びそれ以降の継代の過程について記載する。

6.1.2.3 性状

ワクチンの製造用株として適格事項である特徴的な性状（病原性、野外株との識別可能な性状等）を記載する。

6.1.3 継代数の範囲

マスターシードウイルスより製品までの継代数の範囲は 5 代以内でなければならない

動物用生物学的製剤基準のシードロット規格（ウイルスでは 5 代以内）を超える場合には、申請時に試験成績の添付及びその理由を説明する必要あり。

マスターシードウイルスは、特定の番号、記号をもって GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書で管理する。

6.1.4 作製方法

マスターシードウイルスとして樹立された後の各シードの作製方法を記載する。マスターシードウイルスを更新する場合には、細胞、培養液、ウイルス液の採取後の遠心等の操作工程を記載するとともに外来性ウイルス否定試験において抗血清で十分中和可能なウイルス濃度（量）に調整し、保存用の容器に小分け後、保存する旨を記載する。安定剤を添加している場合はその旨も記載する。ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルスの作製についても、マスターシードウイルスに準じて記載する。また、各シードウイルスの製造は、均一性及び安定性を確保し、汚染を防ぐために一連の操作で行われていることを記載する。

保存用の容器は、GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に品名、サイズ、材質等を記載する。

継代する場合の材料（接種ウイルス量、培養細胞、培養液、培養容器等）及び方法（培養温度、培養時間、培養条件（静置や浮遊等）、ウイルス液の採取手順、小分け手順等）に関する事項を GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に記載する。

6.1.5 保存

マスターシードウイルスは、特定の製造番号又は記号を付し、凍結乾燥して 0°C 以下で、ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルス（保存する場合）は凍結して -10°C 以下で保存する。

凍結保存は、一般的に -70°C 以下で安定とされているので、凍結乾燥と併記して差し支えない。凍結保存と凍結乾燥を併記する場合は、マスターシードの現ロットの保存がどちらであるかを明記する。ただし、不安定であることが明らかな場合には、特定の温度条件を記載する。

保存条件は、省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に記載する。

マスターシードウイルスについて、11.1の試験を行う。

ワーキングシードウイルスについて、11.2の試験を行う。

プロダクションシードウイルスについて、11.3の試験を行う（保存する場合）。

特定の細胞株名及びロット番号を記載。細胞の変更は、新規又は事項変更。ロットの更新は、事項変更。

株名、数量、継代方法等は、GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書において管理する。

6.2 製造用材料

6.2.1 培養細胞

○○ (株化) 細胞 (マスターセルシード ロット○)

6.2.1.1 由来

6.2.1.1.1 起源

起源となった動物及び臓器名、樹立の経緯 (継代、クローニング、樹立者、時期) について可能な範囲で記載する。

6.2.1.1.2 継代歴

樹立後の分与受け (又は購入) 後からマスターセルシードを製造するまでの継代歴、クローニング等について記載する。

6.2.1.2 継代数の範囲

マスターセルシードよりプロダクションセルシードまで 20 代以内でなければならない (浮遊培養を使う場合は、細胞数の増加で集団ダブリングタイムの約 3 倍で継代 1 代とみなす。ただし、製造用細胞としての適性を保証する試験成績によって特に承認されたものは、その継代数以内とする。) 。

6.2.1.3 作製方法

各セルシードの作製に用いる安定剤、培養液等を具体的に記載する。一連の工程を経て 1 回で作製された細胞浮遊液は、均質性の確保及び汚染の防止に配慮し、連続する操作により分注していることを記載する。

継代する場合の保存細胞の調整法、細胞播種量、培養方法 (培養温度、培養時間、培養条件、細胞回収手順、小分け手順等) に関する事項を GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に記載する。

各セルシードの保存方法を記載する。

6.2.1.4 保存

マスターセルシードは凍結して $- 0^{\circ}\text{C}$ 以下で、ワーキングセルシードは凍結して $- 0^{\circ}\text{C}$ 以下で、プロダクションセルシード (保存する場合) は凍結して $- 0^{\circ}\text{C}$ 以下で保存する。

マスターセルシードについて、11.4 の試験を行う。

ワーキングセルシードについて、11.5 の試験を行う。

プロダクションセルシードについて、11.6 の試験を行う (保存する場合) 。

6.2.2 培養液

細胞増殖用培養液及びウイルス増殖用培養液（付記○）を用いる。

具体的名称及び培養液の組成（必要に応じ培地の組成）を付記に記載する。

反すう動物由来から植物由来への変更、BSE リスクが同等以下の原産国への変更及び追加等は、軽微変更。

6.2.3 反すう動物由来物質

成分及び分量欄に記載されていない製造工程中に用いる牛血清、牛血清アルブミン、ゼラチン等、反すう動物由来物質について、この項を設け記載例を参考に記載する。

（記載例）牛血清（動物名：牛 臓器名：血液）

反すう動物由来物質に関する資料を別紙○のとおり添付する。

なお、シードについては、シードの項で同様に別紙規格として記載する。

6.3 原液

6.3.1 プロダクションセルシードの培養

1 回に処理し、培養した細胞を個別培養細胞とみなす。ウイルス接種前のプロダクションセルシードに異常を認めてはならない。

観察方法、検査項目（判定基準を含む。）を製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

個別培養細胞について、11.7の試験を行う。

培養温度に関しては適切な幅を設けて記載する。特に温度マーカーを有する株等については、培養温度を記載すること。その変更は、事項変更。

ウイルス接種量、培養時間、培養条件に関する事項は製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

6.3.2 ウイルスの培養

プロダクションシードウイルスを6.3.1 の細胞に接種し、 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ で培養する。ウイルスの増殖極期に個別培養細胞ごとに採取した培養液の遠心上清を混合し、原液とする。

適当な採取時期を記載する（増殖極期とは限らない）。

培養液採取後の原液を調整するまでの遠心やろ過等の操作について、申請添付資料に基づき記載すること。濃縮する場合には、その原理（限ろ過やPEG 沈殿法等）を記載すること。

操作の詳細は、製品標準書又は製造管理基準書に記載すること。また、原液を保存する場合には、保存条件に関する事項を製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

原液について、11.8の試験を行う。

6.4 最終バルク

原液に安定剤（付記○）を混合し、最終バルクとする。

安定剤の組成、調整方法等を付記に記載する。

加える安定剤及びその量（割合）及び混合調整の手順は、製品標準書又は製造管理基準書に記載する。ただし、小分製品に含まれる量と成分及び分量欄との整合性を図ること。

6.5 小分製品

6.5.1 乾燥ワクチン

最終バルクを、○mL容量のガラスバイアル（○頭分）に成分及び分量の規定量となる分量ずつ分注し、凍結乾燥後、小分製品とする。

全ての容器について、容量と頭数の関係がわかるように記載する（溶解用液も同じ。）。

ガラス以外の材質の容器を用いる場合は、その材質を記載するとともに図面を添付する（溶解用液も同じ。）。

分注量、凍結乾燥、巻締め方法を製品標準書又は製造管理基準書に記載する。分注量は凍結乾燥に支障がない範囲を記載する。

小分製品について、11.9の試験を行う。

用時、溶解等により調製するための溶解用液を添付する場合にはこの項を設ける。

分注、滅菌、巻締め方法を製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

6.5.2 溶解用液

○○ナトリウムを○%、リン酸××を○%、△△カリウムを□%の割合となるよう作製した溶液を○mL容量のガラスバイアル（○頭分）に成分及び分量の規定量となる分量ずつ分注し、封栓後、滅菌したものを溶解用液とする。

「滅菌方法」について記載する。

溶解用液の調整方法、滅菌条件は、製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

溶解用液について、11.10の試験を行う。

6.6 製品

乾燥ワクチン及び溶解用液の一容器ずつを紙箱に収納する。

収納に関してその数量の変更は、軽微変更。

6.7 製造所ごとの製造工程

製造工程が重複（包装、表示、保管）又は複数の製造業者（所）により製造される場合には、この項を設けどの製造業者がどの製造工程を担当しているか、また、工程ごとの検査についてもそれぞれの担当がわかるよう表、フローチャートで記載すること。別紙としてまとめることも可能。同等区分の製造所の追加は、軽微変更。

付記○ 細胞増殖用培養液及びウイルス増殖用培養液

1,000mL 中

イーグル MEM

トリプトース・ホスフェイト・ブロス

牛血清

水

〇〇 g

〇〇 g

〇～〇mL

残量

各成分の規格や前処理（滅菌や血清非働化等）は、製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

細胞増殖用には、pH7.2～7.4 に調整、滅菌し、牛血清を●～〇vol%加える。また、ウイルス増殖用には、pH7.2～7.4 に調整、滅菌し、牛血清を▲～△vol%加える。必要最小量の抗生物質を加える。

滅菌の有無を記載する。pH 調整を実施している場合は記載する。pH 調整時の試薬の記載は必要ない。

培地の調整手順、滅菌方法、添加する抗生物質の種類及び添加量については、製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

付記○ 安定剤

1,000mL中の組成（成分及びその分量）を記載する。調整において、複数溶液を混合する場合やpH調整などを実施している場合は記載する。

株化細胞＋不活化ウイルスワクチン

6 製造方法

6.1 製造用株

6.1.1 名称

弱毒〇〇ウイルス〇〇株（マスターシードウイルス ロット〇）

特定の株名及びロット番号を記載。株変更は新規、また、ロットの更新は、事項変更。

株名、本数、継代方法等は GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録に関する文書及び製品標準書において管理する。

6.1.2 由来

6.1.2.1 起源

分離方法、分離場所、分離時期、由来動物及び由来動物から分離された当該ウイルスの分離株の性状について記載する。また、分与を受けた（又は輸入した）ものである場合には、分与先（又は購入先）及び分与（又は輸入）時期についても記載する。

6.1.2.2 継代歴

分離後からマスターシードウイルスを樹立するまでの継代について、用いた動物、培養細胞、培地類、クローニング及び弱毒化の方法について記載する。また、分与を受けたものである場合には、分与以前及びそれ以降の継代の過程について記載する。

6.1.2.3 性状

ワクチンの製造用株として適格事項である特徴的な性状（病原性、野外株との識別可能な性状等）を記載する。

6.1.3 継代数の範囲

マスターシードウイルスより製品までの継代数の範囲は 5 代以内でなければならない

動物用生物学的製剤基準のシードロット規格（ウイルスでは 5 代以内）を超える場合には、申請時に試験成績の添付及びその理由を説明する必要あり。

マスターシードウイルスは、特定の番号、記号をもって GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書で管理する。

6.1.4 作製方法

マスターシードウイルスとして樹立された後の各シードの作製方法を記載する。マスターシードウイルスを更新する場合には、細胞、培養液、ウイルス液の採取後の遠心等の操作工程を記載するとともに外来性ウイルス否定試験において抗血清で十分中和可能なウイルス濃度（量）に調整し、保存用の容器に小分け後、保存する旨を記載する。安定剤を添加している場合はその旨も記載する。ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルスの作製についても、マスターシードウイルスに準じて記載する。また、各シードウイルスの製造は、均一性及び安定性を確保し、汚染を防ぐために一連の操作で行われていることを記載する。

保存用の容器は、GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に品名、サイズ、材質等を記載する。

継代する場合の材料（接種ウイルス量、培養細胞、培養液、培養容器等）及び方法（培養温度、培養時間、培養条件（静置や浮遊等）、ウイルス液の採取手順、小分け手順等）に関する事項を GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に記載する。

6.1.5 保存

マスターシードウイルスは、特定の製造番号又は記号を付し、凍結乾燥して 0°C 以下で、ワーキングシードウイルス及びプロダクションシードウイルス（保存する場合）は凍結して -10°C 以下で保存する。

凍結保存は、一般的に -70°C 以下で安定とされているので、凍結乾燥と併記して差し支えない。凍結保存と凍結乾燥を併記する場合は、マスターシードの現ロットの保存がどちらであるかを明記する。ただし、不安定であることが明らかな場合には、特定の温度条件を記載する。

保存条件は、省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に記載する。

マスターシードウイルスについて、11.1の試験を行う。

ワーキングシードウイルスについて、11.2の試験を行う。

プロダクションシードウイルスについて、11.3の試験を行う（保存する場合）。

特定の細胞株名及びロット番号を記載。細胞の変更は、新規又は事項変更。ロットの更新は、事項変更。

株名、数量、継代方法等は、GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書において管理する。

6.2 製造用材料

6.2.1 培養細胞

○○ (株化) 細胞 (マスターセルシード ロット○)

6.2.1.1 由来

6.2.1.1.1 起源

起源となった動物及び臓器名、樹立の経緯 (継代、クローニング、樹立者、時期) について可能な範囲で記載する。

6.2.1.1.2 継代歴

樹立後の分与受け (又は購入) 後からマスターセルシードを製造するまでの継代歴、クローニング等について記載する。

6.2.1.2 継代数の範囲

マスターセルシードよりプロダクションセルシードまで 20 代以内でなければならない (浮遊培養を使う場合は、細胞数の増加で集団ダブリングタイムの約 3 倍で継代 1 代とみなす。ただし、製造用細胞としての適性を保証する試験成績によって特に承認されたものは、その継代数以内とする。) 。

6.2.1.3 作製方法

各セルシードの作製に用いる安定剤、培養液等を具体的に記載する。一連の工程を経て 1 回で作製された細胞浮遊液は、均質性の確保及び汚染の防止に配慮し、連続する操作により分注していることを記載する。

継代する場合の保存細胞の調整法、細胞播種量、培養方法 (培養温度、培養時間、培養条件、細胞回収手順、小分け手順等) に関する事項を GMP 省令第 7 条の 3 に基づく記録文書及び製品標準書に記載する。

各セルシードの保存方法を記載する。

6.2.1.4 保存

マスターセルシードは凍結して $- 0^{\circ}\text{C}$ 以下で、ワーキングセルシードは凍結して $- 0^{\circ}\text{C}$ 以下で、プロダクションセルシード (保存する場合) は凍結して $- 0^{\circ}\text{C}$ 以下で保存する。

マスターセルシードについて、11.4 の試験を行う。

ワーキングセルシードについて、11.5 の試験を行う。

プロダクションセルシードについて、11.6 の試験を行う (保存する場合) 。

6.2.2 培養液

細胞増殖用培養液及びウイルス増殖用培養液（付記○）を用いる。

具体的名称及び培養液の組成（必要に応じ培地の組成）を付記に記載する。

反すう動物由来から植物由来への変更、BSE リスクが同等以下の原産国への変更及び追加等は、軽微変更。

6.2.3 反すう動物由来物質

成分及び分量欄に記載されていない製造工程中に用いる牛血清、牛血清アルブミン、ゼラチン等、反すう動物由来物質について、この項を設け記載例を参考に記載する。

（記載例）牛血清（動物名：牛 臓器名：血液）

反すう動物由来物質に関する資料を別紙○のとおり添付する。

なお、シードについては、シードの項で同様に別紙規格として記載する。

6.3 原液

6.3.1 プロダクションセルシードの培養

1 回に処理し、培養した細胞を個体別培養細胞とみなす。ウイルス接種前のプロダクションセルシードに異常を認めてはならない。

観察方法、検査項目（判定基準を含む。）を製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

個体別培養細胞について、11.7の試験を行う。

培養温度に関しては適切な幅を設けて記載する。特に温度マーカーを有する株等については、培養温度を記載すること。その変更は、事項変更。

ウイルス接種量、培養時間、培養条件に関する事項は製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

6.3.2 ウイルスの培養

プロダクションシードウイルスを6.3.1 の細胞に接種し、 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ で培養する。ウイルスの増殖極期に個体別培養細胞ごとに採取した培養液の遠心上清を、必要に応じて限外ろ過法で濃縮したものをウイルス浮遊液とする。

適当な採取時期を記載する（増殖極期とは限らない）。

培養液採取後の原液を調整するまでの遠心やろ過等の操作について、申請添付資料に基づき記載すること。濃縮する場合には、その原理（限外ろ過やPEG沈殿法等）を記載すること。

操作の詳細は、製品標準書又は製造管理基準書に記載すること。また、原液を保存する場合には、保存条件に関する事項を製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

ウイルス浮遊液について、11.8の試験を行う。

6.3.3 不活化

ウイルス浮遊液に○%のホルマリンを加えて○～○℃で○～○時間攪拌し不活化したものを、不活化ウイルス液とする。

不活化剤及びその濃度、温度、時間、その他不活化処理に必要な条件を承認申請時の資料に基づき記載する。「適当と認められた」との記載は不適。変更は原則、事項変更。

不活化の詳細な工程は、製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

不活化ウイルス液について、11.9 の試験を行う。

6.3.4 アジュバントの添加

不活化ウイルス液を混合し保存剤（付記○）及びアルミニウムゲルアジュバント（付記○）を加え、原液とする。

アジュバントは「適当と認められた」との記載は不適。アジュバントや保存剤の組成及び調整方法は別紙規格や付記に記載する。変更は、原則、新規又は事項変更。

アジュバントの作製方法、添加方法は製品標準書又は製造管理基準書に記載する。アジュバントや保存剤の混合割合は、小分製品に含まれる量と成分及び分量欄との整合性をとる記載とする。

原液について、11.10の試験を行う。

6.4 最終バルク

原液を混合し、最終バルクとする。

6.5 小分製品

最終バルクを○mL容量のガラスバイアル（○頭分）に成分及び分量の規定量となる分量ずつ分注し、小分製品とする。

全ての容器について、容量と頭数の関係がわかるように記載する。

ガラス以外の材質の容器を用いる場合は、その材質を記載するとともに図面を添付する。

分注量、巻締め方法を製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

小分製品について、11.11 の試験を行う。

6.6 製品

小分け製品の1容器ずつを紙箱に収納する。

収納に関してその数量の変更は、軽微変更。

6.7 製造所ごとの製造工程

製造工程が重複（包装、表示、保管）又は複数の製造業者（所）により製造される場合には、この項を設けどの製造業者がどの製造工程を担当しているか、また、工程ごとの検査についてもそれぞれの担当がわかるよう表、フローチャートで記載すること。別紙としてまとめることも可能。同等区分の製造所の追加は、軽微変更。

付記○ 細胞増殖用培養液及びウイルス増殖用培養液

1,000mL 中

イーグル MEM

トリプトース・ホスフェイト・ブロス

牛血清

水

〇〇 g

〇〇 g

〇～〇mL

残量

各成分の規格や前処理（滅菌や血清非働化等）は、製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

細胞増殖用には、pH7.2～7.4 に調整、滅菌し、牛血清を●～〇vol%加える。また、ウイルス増殖用には、pH7.2～7.4 に調整、滅菌し、牛血清を▲～△vol%加える。必要最小量の抗生物質を加える。

滅菌の有無を記載する。pH 調整を実施している場合は記載する。pH 調整時の試薬の記載は必要ない。

培地の調整手順、滅菌方法、添加する抗生物質の種類及び添加量については、製品標準書又は製造管理基準書に記載する。

付記○ 保存剤

1,000mL中の組成（成分及びその分量）を記載する。調整において、複数溶液を混合する場合やpH調整などを実施している場合は記載する。