

しました。

四つ目は，発熱性物質試験からエンドトキシン試験への変更です。セルモロイキンがその例です。

五つ目は，純度試験などにHPLC法のような簡便な精度の高い方法を積極的に活用するため，ゴナドレリン，セルモロイキン及びテセロイキン等が改正されました。

六つ目は，セルモロイキン及びテセロイキンはいわゆるインターロイキンIIですが，構造的には異なっていて同一物ではありません。しかし，同じような活性を示すものですので標準品を共通にし，各条の構成もほぼ同じ形にするための調和を図りました。

8.3 バイオ医薬品の日局収載の進捗（予定）

日局に収載，あるいはこれから収載されるバイオ医薬品の品目をリストアップし，EP，USPの状況

と照らし合わせた表をTable 27に示します。EP，USPに意外に×印が目立つのは，日本薬局方がバイオ医薬品の収載に関してはかなり先進的であることを意味しています。

バイオ医薬品の日本薬局方への収載状況の推移をFig.2に示します。絶対数はまだ少ないですが，傾向としては確実に増加を遂げております。日本薬局方にはバイオ医薬品のようにかなり先進的なものもあるということです。

9. 化学薬品委員会改正作業進捗状況

化学薬品委員会の改正作業状況は，既に審議が終了して日局十五第一追補に収載予定の品目が49品目あり，審議中が149品目あります。この他平成18年2月に開催された局方部会で新たに152品目の候

Table 27 バイオ医薬品\*の日局収載の進捗（予定）

日局収載品目および候補品目	EP	USP
アルテプラゼ（遺伝子組換え）	○	○
インターフェロンアルファ（NAMALWA）	×	×
エポエチンアルファ（遺伝子組換え）	○	×
エポエチンベータ（遺伝子組換え）	○	×
セルモロイキン（遺伝子組換え）（JP15）	×	×
ソマトロピン（遺伝子組換え）	○	×
チソキナーゼ	×	×
テセロイキン（遺伝子組換え）（JP15）	×	×
ナルトグラスチム（遺伝子組換え）	×	×
ヒトインスリン（遺伝子組換え）（JP14）	○	○
フィルグラスチム（遺伝子組換え）	×	×
レノグラスチム（遺伝子組換え）（JP15）	×	×
以下日局収載候補ではないもの		
インターフェロンアルファ（遺伝子組換え）	○	×
インターフェロンガンマ（遺伝子組換え）	○	×
インスリンリスプロ（遺伝子組換え）	×	○

\* バイオ医薬品：組換え医薬品あるいは細胞培養医薬品

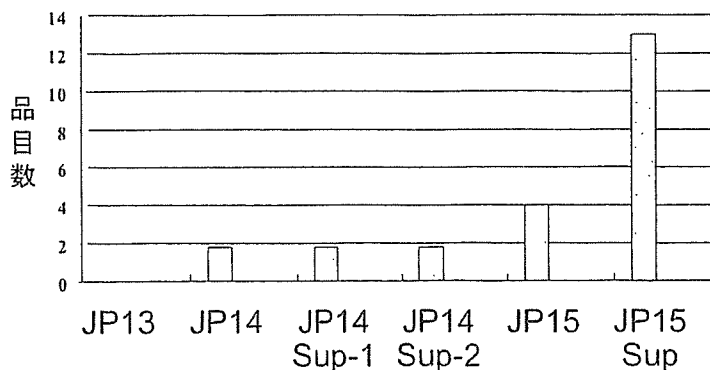


Fig. 2 バイオ医薬品の日本薬局方への収載状況の推移

Table 28 化学薬品委員会改正作業進捗状況

- ・ 収載予定品目の審議進捗状況
    1. 審議終了(日局十五第一追補収載予定)：49 品目
    2. 審議中：149 品目
    3. 原案未提出：34 品目
  - ・ 新規収載候補品目 152 品目を選定(平成 18 年 2 月 14 日局方部会)
- [選定基準]
1. 平成 15 年から 17 年までに後発品が初めて薬価収載された医薬品
  2. 平成 17 年に公表された複数の国内医療用医薬品の売上高上位 100 位リストに挙げられた医薬品
  3. その他 (企業より特に要望があったもの)

補品目を選定しました。その選定基準は Table 28 に示すとおりです。現在この品目の原案作成を依頼し、今後日局十五第二追補あるいは日局十六に向けて進める予定です。

Table 29 第十六改正日本薬局方作成基本方針(案)

## 日本薬局方の「5本の柱」

- 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化
- 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- 国際化の推進
- 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用
- 日本薬局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及

10. 第十六改正日本薬局方作成基本方針(案)  
—五本の柱— (Table 29)

日局十五と同様に日局十六に向けて作成基本方針の最終的な詰めが行われています。薬局方の性格上、そんなに急激な変化があるわけではなく、日局十五の延長線上に日局十六がありますので、5本の柱の例えば一つ目の保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化は日局十五と同じ方針です。二つ目は日局十五では最新の分析法と述べていましたが、もう少し幅広くとらえて学問・技術の積極的導入に

Table 30 保健医療上重要な医薬品の全面的収載による充実化

## (1) 収載方針

保健医療上重要な医薬品とは、有効性及び安全性に優れ、医療上の必要性が高く、国内外で広く使用されているものである。これら医薬品の有効性及び安全性の恒常的確保は、適正な品質の保証によってもたらされることから局方への全面収載を目指し、以下の収載方針に従って、順次、収載を進めていく。

## ①新規収載について

## a) 優先的に新規収載をすべき品目

- ・ 優先審査がなされた画期的な医薬品
- ・ 代替薬がない医薬品 (希少疾病用医薬品等)
- ・ 米国薬局方 (USP) や欧州薬局方 (EP) に収載され、諸外国でも広く使用されている医薬品
- ・ 医療上汎用性があると考えられる医薬品 (後発医薬品が承認されている医薬品等)
- ・ 再評価により有効性、安全性及び品質が確認された医薬品

## b) 収載時期

- ・ 既承認品で保健医療上重要な医薬品については、可能な限り速やかな収載を行う。
- ・ 後発医薬品の規格の統一を図る観点からは、後発医薬品の承認時期を勘案し、可能な限り速やかな収載を行うよう検討する。
- ・ 今後承認される新薬については、承認後一定の期間を経たときとし、例えば、品質、安全性及び有効性にかかる一定の情報を収集することが可能となり次第、速やかに収載することを検討する。

## ②既収載品目について

時代の変遷により医療上の必要性が低くなった収載品目については、適宜、削除を行う。また、安全性の問題で回収などの措置がとられた品目については、その都度、削除等の適切な措置を講じる。なお、効率性の観点から、再審査や再評価がなされる際に合わせて、見直しを行うことも検討する。

## (2) 医薬品に係る他の規格集からの移行

日本薬局方外医薬品規格、日本薬局方外生薬規格、医薬品添加物規格等に収載されている品目については、上記 (1) の収載方針に照らし、順次、局方に収載していくこととする。

よる質的向上を図りたいと考えています。三つ目は国際化の推進、四つ目は必要に応じた速やかな部分改正及び行政の円滑な運用、五つ目は局方改正に係る透明性の確保及び普及を方針として挙げています。

#### 10.1 保健医療上重要な医薬品の全面的取載による充実化 (Table 30)

保健医療上重要な医薬品とは、有効性及び安全性に優れ、医療上の必要性が高く、国内外で広く使用されているものです。これら医薬品の有効性及び安全性の恒常的確保は、適正な品質の保証によってもたらされることから局方への全面取載を目指すこととなっています。

取載方針としては、新規取載については、例えば画期的な医薬品、希少疾病用医薬品、諸外国でも広く使用されている医薬品、後発医薬品が承認され医療上汎用性があると考えられる医薬品、更に再評価の終わった医薬品を優先的に取載していこうと考えています。

取載時期としては、既承認医薬品で保健医療上重要な医薬品は可能な限り速やかな取載を行います。後発医薬品については規格の統一を図る観点から、その承認時期を勘案し、可能な限り速やかな取載を行うよう検討します。新薬については、再審査制度があり、再審査期間中に品質、安全性、有効性などのいろいろな情報が収集されることも踏まえ、日本薬局方は使用経験によって安全性、有効性が一定の評価を得たものを、その品質を確保するために取載していくということですので、情報収集が可能となった時点でタイミングを図りながら速やかに取載していくことを考えます。

また、質的向上を考えますと既取載の品目でも、医療上の必要性が低くなった取載品目については、適宜削除を行うことが必要です。そのために、どのようなクライテリアで削除するかを詰めている段階です。もちろん安全性の問題で回収の措置が取られた品目については、削除します。

他の規格集からの移行については、自動的に移行するのではなく、取載方針に照らし、それに適うものについて順次局方に取載する方針です。

#### 10.2 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上 (Table 31)

通則は局方全般に関わる共通のルールを定めたものですので、最新の学問・技術の進歩を反映し、す

べての医薬品に共通するあるべき姿を念頭に置いて改正し、また必要な項目の追加・検討を行う方針であります。

製剤総則は、製剤に関する共通のルール及び各種剤型ごとの定義、製法、保存方法等が規定され、新規医薬品を含む医薬品の剤型の基本を成すものですので、新技術、新剤型の導入や医療現場で使用されなくなった剤型の削除など最新の医療需要に対応できるように改正していきます。

一般試験法については、医薬品各条に共通する試験法、医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項を規定します。その改正については、①汎用性があるが日局に未取載の試験法、②欧米薬局方等に取載されているが日本薬局方に取載されていない試験法、③国際調和が終了した試験法の取込み、④既取載の一般試験法について古くなったもののリニューアル、⑤参考情報にあるもので適切なものは一般試験法へ移行することなどを中心として、最新の科学技術を反映した試験法を設定するよう検討を行います。

医薬品各条については、主に以下の点に留意して最新の学問・技術の積極的導入を図り、質的向上を目指します。

1点目は確認試験、純度試験、定量法等への最新の分析法の積極的導入、2点目は製剤試験規格の設定、3点目は製剤の新規取載に伴う既取載原薬の見直し、4点目は製法に依存する不純物の規格設定の考え方について明確化し、試験項目を合理的に設定すること、5点目は試験に用いる試料等の低減化、6点目は有害試薬はなるべく排除すること、7点目は動物を使用する試験法の代替試験法の検討、8点目は先端技術応用医薬品に対応した各条設定の検討、9点目は前述した「別に規定する」の適用による適切かつ柔軟な各条規格の設定、10点目は日局十五で日本名正名の命名法を踏まえて名称を大幅に変更しましたが、今後も踏襲することです。

標準品は、各条を取載すれば必要となりますので、それに対応できるような適切な標準品の定義・考え方の検討を行います。

参考情報は、現在付録として位置づけられていますが、日本薬局方と一体化して運用することによって、日局の質的向上、利用者の利便性の向上に役立てることができると考えられます。したがって、通則等での重要

Table 31 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上

## (1) 通則の改正

通則は、局方全般に係わる共通のルールを定めたものである。

最新の学問・技術の進歩を反映し、全ての医薬品に共通するあるべき姿を念頭におき、改正、必要な項目の追加・検討を行う。

## (2) 製剤総則の改正

製剤総則は、製剤に関する共通のルール及び各種剤型ごとの定義、製法、保存方法等を規定しており、新規開発医薬品を含め、医薬品の剤型の基本をなすものである。製剤総則については、新技術、新剤型の導入や医療現場で使用されなくなった剤型の削除等、最新の医療需要に対応できるように改正する。

## (3) 一般試験法の改正

一般試験法は、医薬品各条に共通する試験法、医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項を規定する。

一般試験法の改正については、

- ① 汎用性があり日本薬局方に未収載である試験法の積極的な取込み
- ② 欧米薬局方等に収載され、かつ、日本薬局方に未収載である試験法の積極的な取込み
- ③ 国際調和が終了した試験法の取込み
- ④ 既収載の一般試験法の見直し
- ⑤ 参考情報の一般試験法への移行

などを中心に、最新の科学技術を反映した試験法を設定するよう検討を行う。

## (4) 医薬品各条の整備

主に次の項目に留意しつつ検討する。

- ① 確認試験、純度試験、定量法等への最新の分析法の積極的導入
- ② 製剤試験規格（溶出性等）の設定
- ③ 製剤の新規収載に伴う既収載原薬の見直し
- ④ 製法に依存する不純物の規格設定の考え方について明確化、試験項目の合理的設定（ヒ素、重金属、類縁物質等）
- ⑤ 試験に用いる試料、試薬・試液、溶媒量の低減化
- ⑥ 有害試薬の可及的排除
- ⑦ 動物を使用しない試験法の検討（代替試験法の検討）
- ⑧ 先端技術応用医薬品に対応した医薬品各条設定の検討
- ⑨ 通則 11 に規定する「別に規定する」の適用による適切かつ柔軟な各条規格の設定
- ⑩ 第十五改正日本薬局方の日本名正名の命名法を踏まえた医薬品、試薬・試液、標準品の命名法の検討

## (5) 標準品の整備

日本薬局方標準品は、日本薬局方各条を作成する上で不可欠なものである。今後の収載品目の増加やより適切な品質管理に対応するための標準品の定義・考え方の検討を行う。

## (6) 参考情報の有効活用

参考情報は、医薬食品局長通知により日本薬局方の附録として位置づけられているものである。参考情報を日本薬局方と一体として運用することにより、日本薬局方の質的向上や利用者の利便性の向上に資することができる。

参考情報については、

- ① 通則等での重要事項の解説または補足
- ② 先端技術応用医薬品等の品質評価に必要な新試験法の収載
- ③ 国際調和事項の局方収載状況
- ④ 医薬品の品質確保に必要な情報

を中心に収載することとする。

—また、既収載のものについては必要に応じ改正を行う。

—更に、より利用しやすいよう参考情報に収載する項目及びその順番の整理を行う。

Table 32 国際化の推進

- (1) 薬局方検討会議 (PDG) の場を通じた医薬品添加物及び試験法の国際調和の推進及び調和事項の速やかな日本薬局方への取込み
- (2) 日本薬局方に規定されている試験方法等についての PDG 等の場を通じた国際化
- (3) 特にアジア地域を念頭においた局方の国際化を推進するための方途の検討
- (4) 生薬調和フォーラムの場を通じた生薬分野のアジア地域での調和活動への積極的支援

事項の解説又は補足を行うこと、先端技術医薬品等の品質評価に必要な新試験法を収載すること、及び医薬品の品質確保に必要な情報を収載することを中心に検討し、最新の学問・技術の積極的導入を図ります。また、既収載のものについては必要に応じ改正を行っていく方針です。

### 10.3 国際化の推進 (Table 32)

国際化については、一つ目は PDG を通じた調和の推進及び調和事項の速やかな日本薬局方への取込み、二つ目は日局に規定されていて諸外国にはないものは PDG 等の場を通じて国際化を図ること、三つ目は新たな課題として特にアジア地域を念頭に置いた局方の国際化を推進するための方途の検討、四つ目は生薬調和フォーラムの場を通じた生薬分野のアジア地域での調和活動への積極的支援を行っていく予定です。

### 10.4 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる行政の円滑な運用 (Table 33)

医薬品の安全性に係る情報が得られた場合や国際調和された場合は従来の大改正や追補以外にも部分改正を実施する方針であります。また、参考情報は改正手続きが容易ですので、大いに有効活用し、弾力的な運用を図っていくことを考えています。

Table 33 必要に応じた速やかな部分改正及びそれによる 行政の円滑な運用

- (1) 医薬品の安全性に係る情報が得られた場合や薬局方検討会議 (PDG)、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 等において国際調和がなされた場合等には、従来の大改正や追補以外にも部分改正を実施。
- (2) 参考情報については、その改正手続きが比較的容易であるため、その有効活用を推進し、速やかな運用を図る。

### 10.5 日本薬局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及 (Table 34)

日本薬局方の透明性の確保及び普及のための方策として以下を実施することを考えています。

一つ目は従来の JP フォーラムによる原案審議過程での意見募集に加え、インターネットを利用して意見募集を行います。二つ目はインターネットを利用して局方を公開し、速やかな情報提供、あるいはホームページの内容の充実化を図ることを考えています。三つ目は英文版の速やかな発行、四つ目はより分かりやすい文章表現あるいは表記の整備を行ってユーザーフレンドリーな局方の策定、五つ目は参考情報等の充実・拡充を図っていく方針です。

### 11. 日本薬局方の役割と性格

日本薬局方の役割と性格とはそもそもいったい何かということを変更して考えてみますと、その時点での学問・技術の進歩と医療需要に応じて我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な規範書であるということです。

併せて、日本薬局方は薬事行政、製薬企業、医療、薬学研究、薬学教育などに携わる多くの医薬品関係者の知識と経験が結集されて作成されたものであり、それぞれの場で関係者に広く活用されるべき公共のものであるという性格も有しています。また、その作成に係わる透明性と共に、国民に医薬品の品質に関する情報を開示し、説明責任を果たす役割が求められる公開の書でもあります。

更に、国際社会の中で日本薬局方が医薬品の品質

Table 34 日本薬局方改正に係る透明性の確保及び日本薬局方の普及

- (1) 局方原案審議過程での意見募集  
日本薬局方フォーラムによる意見募集に加え、インターネットを利用した意見募集を行う。
- (2) インターネットを利用した局方の公開  
今後、頻繁に行う予定の部分改正も含め、インターネットで情報提供を行う。また、局方に関連する情報をまとめて掲載する等ホームページの内容の充実を図る。
- (3) 英文版の速やかな発行
- (4) 分かりやすい日本薬局方の策定（より分かりやすい文章表現等の考案、表記の整備等）
- (5) 参考情報、付録、索引等の充実・拡充

規範書として先進性を持ち，国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし，貢献することが求められるとの役割も持っています。

以上を背景のコンセプトとして考えながら，これからの薬局方をより優れたものとして作り上げていきたいと考えています。

日本薬局方はどの時代に限らず，いずれの時代にも即応して絶えず進化し続ける必要があります。そのために厚生労働省，総合機構，製薬企業，公的研究所，公的法人，薬学研究者，薬学教育者，医療従事者，その他の専門家が英知を結集して協力し合い，国内外で一層活用される，より優れた日本薬局方を目指してたゆまない努力を続けていく必要があると思っています。

## 12. 謝 辞

最後になりましたが，日局十五が施行された背景には，Table 35に示す大阪医薬品協会技術研究委員会，東京医薬品工業協会技術委員会を始めとする多くの関係団体あるいは関係者の皆様の絶大なご支

Table 35 謝辞

- 大阪医薬品協会技術研究委員会
- 東京医薬品工業協会技術委員会
- 東京生薬協会
- 日本医薬品添加剤協会
- 日本漢方生薬製剤協会
- 日本抗生物質学術協議会
- 日本香料工業会
- 日本生薬連合会
- 日本製薬工業協会
- 日本病院薬剤師会
- 日本薬剤師会
- 日本植物油協会等

援，ご協力を賜ったことがございますので，この場をお借りして深く感謝の意を捧げたいと思います。併せて，今後日局十五の第一追補，第二追補，更に日局十六に向かって作業を進めて参りますので，従来同様あるいはそれ以上の様々のご協力，ご尽力，あるいはご指導，ご鞭撻を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

## Biotechnology (品質) に関するガイドラインの動向について\*\*

早川 堯夫\*

### 1. はじめに

本稿では、Table 1 に示すようにバイオ医薬品新規課題に関する検討経過、横浜会議での議論の経過、更に品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきことについて説明します。

### 2. バイオ医薬品新規課題に関する検討経過 (Table 2)

バイオ医薬品の新規課題候補についての議論は、2004年11月の横浜会議で開始され、2005年5月のブリュッセル会議から本格的な議論の開始を計画していました。しかし米国側が提出案の未完成を根拠に延期を主張したため、結局、11月のシカゴ会議でIWGが開かれました。

EU, EFPIA からは製造方法, EFPIA, MHLW からはモノクロナル抗体 (Monoclonal Antibodies: MoAb), 更に MHLW からバイオ後続品が提案されましたが、米国側からは提案がありませんでした。日本側は、製法は各極の承認制度や方針が影響する課題との理由で保留しましたが、FDA と PhRMA が製法を支持したため、日本以外の4団体が支持したバイオ製法関連課題に関する各国合意のコンセプトペーパーの作成が可能かどうかを検討し、次回の横浜会議で結果を報告することがステアリングコミッティ (SC) で決定されました。

SCの結果を受け、EFPIA がラポータとなり、電話会議あるいはメールによってコンセプトペーパーの作成及び改訂作業を横浜会議を目指し精力的に実施しました。

ところが会議直前の2006年5月中旬になって、FDA が突然、バイオ・化成品原薬製造の双方をカバーするガイドラインの必要性とこれに関するコン

セプトペーパーを作成すべきこと、バイオ単独のEWGの立ち上げには同意できないこと、統一ガイドラインは各種原薬製造に Quality by Design の概念を導入すること、Q8グループとの将来の共同作業などを骨子とする新規提案 (Table 3) を行ってきました。

関係者間で相談しましたが、そのような唐突な提案にはもちろん急には対応できないということで、ラポータは当初の予定に従いコンセプトペーパー作成の詰めの作業を行ない、横浜で議論することになりました。5月末に示された最終案はMHLWからのコメントを完全に反映したものとなっていましたので、日欧対米の構図となりました。

### 3. 横浜会議での議論の経過

#### 3.1 検討経過

このような状況を踏まえ、2006年6月の横浜会議の冒頭で、SCから緊急にバイオIWGで協議し報告して欲しいとの要請がありIWGが開かれました。このIWGでの議論の内容と主な意見は、要約すると次のようなものでした：1) コンセプトペーパーはほぼ最終局面に来ている、2) FDAのNCEガイドラインを含めたいとの要望に対する考慮の余地があるか検討してみてもどうか、3) Q8の概念の大半は、既にバイオ医薬品では当然のこととして実施されている、4) 同じ概念が異なる表現で述べられていることに関しては、これを示す必要がある。

上記2)については更に、バイオとNCEを組み合わせた場合にどうなるか (Fig.1) といった点について検討されました。

バイオ/NCE統一ガイドラインについては、一部の重複を回避できるというメリットもありますが、

\* 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-2-2 (〒100-0013)

\*\* 当協会主催の第14回ICH即時報告会 (平成18年7月26日) における講演による。

Table 1 ICH横浜会議

- バイオ医薬品新規課題に関する検討経過
- 横浜会議での議論の経過
- 品質確保と製造方法問題で考慮しておくべきこと
  - ▶ 医薬品の品質確保の目的と手段の識別（バイオでは識別）
  - ▶ 医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認（バイオでは確認済み）
  - ▶ 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
  - ▶ CTDM3, QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理
  - ▶ 開発時, 承認時, 市販後の各段階における製造方法問題のとりえ方

一方、これまでのバイオの準備作業が活かされない、Q8Rの進捗状況から今後の見通しが不透明である、議論が複雑化し、作業に時間がかかることなどを含めて、さまざまなデメリットが考えられました (Table 4)。

そこで、IWGの結論としては、シカゴ会議での計画に基づき寄せられたコメントについて検討を行いながら、コンセプトペーパーの作成作業を継続し、各種オプションについては更に検討を続けることとなりました。仮にNCEを含むとしても、現在のIWGで作業を継続してコンセプトペーパーを完成し、引き続きガイドライン作成作業を早期に開始するとの結論になりました。

このような考えをSCに報告したところ、FDA、PhRMAからバイオ単独での作業には異論があるとの意見が出ましたが、日欧はIWGを支持するとの意見でした。結局、その際のSCの結論は、横浜会議ではNCEの専門家が不在であるため、NCE部分はペンディング状態で、現在のコンセプトペーパーの合意形成を目指す方向で了承するということでした。

そこで、IWGはコンセプトペーパーの作成作業を続行し、各極IWGが合意に達する段階に至りました。そして念のため各極にいったん持ち帰っての検討・確認することとなりました。

翌日、FDAから、将来バイオとNCEの原薬製造ガイドラインを統合する機会を考慮するとの文言を入れて欲しいとの提案があり、脚注として付記することとし、以上でIWGでの6者合意のコンセプトペーパーが完成しました。

引き続き、ガイドラインの作成作業の日程やビジネスプラン等を完成し、更にガイドライン骨子の検討、各項に含むべき主要事項に関する検討を進めました。

### 3.2 調和ガイドラインについての検討

検討の結果、調和ガイドラインのタイトルは「バイオ医薬品/生物起源由来医薬品原薬の製造」とし、全体のコンセプトは、製品の品質と恒常性を確保する方策全体の一部としての製造方法に関する科学的、技術的原則の調和ということになりました。

対象範囲は、CTD-QのS2.2から2.6の部分で、

Table 2 バイオ医薬品新規課題に関する検討経過

- 2004年11月（横浜）：コンパラビリティGLの終了を受けて、新規バイオ課題候補について議論
- 2005年5月（ブリュッセル）：本格的議論開始を計画；米国側が提案の未完成を根拠に延期を主張
- 2005年11月（シカゴIWG；非公式専門家会議）：EU/EFPIAから製造方法；EFPIA/MHLWからMoAb；MHLWからバイオ後続品を提案；米側は提案なし。日本側は製法は各極の承認制度や方針が影響する課題ということで保留したが、FDA/PhRMAが製法を支持。
- 2005年11月（シカゴSC）：4団体が支持したバイオ製法関連課題に関する各国合意のコンセプトペーパーの作成が可能かを検討し、横浜会議SCに結果を報告すること。
- 2005年12月以降、EFPIAがラポータとなり、数回の電話会議とメールによるコンセプトペーパーの作成、改訂作業を実施。
- 2006年5月中旬：FDAが突然、①バイオ・化成品原薬製造の双方をカバーするGLの必要性和これに関するコンセプトペーパーを作成すべきこと、②横浜でのバイオ単独のEWGの立ち上げには同意できないこと、③統一GLは各種原薬製造にQbDの概念を導入すること、④Q8グループとの将来の共同作業などを骨子とする新規提案 (Table 3 参照)
- 2006年5月末：ラポータによるコンセプトペーパー最終案はMHLWからのコメントを完全に反映、日欧 vs 米の構図



Table 3 FDA: Combined Concept Paper DS Manufacture

- No support for a biotech-specific guideline on DS manufacture
- FDA proposes:
  - Comprehensive guideline for drug substance manufacturing processes
- Scope:
  - New chemical entities AND biotech products
  - No re-examination of issues already addressed in Q8 or Q7A
  - Complement guideline with an annex to address biotech topics not covered in the general DS guideline.
- Objective:
  - Implementation of QbD principles into a variety of drug substance manufacturing processes (synthesis, fermentation, cell culture, downstream purification, etc.)
  - High level guideline relating to the CTD-Q S2.2-S2.6 sections
- Contents:
  - Scientific principles relating to the manufacturing process as one part of a total control strategy designed to ensure quality and consistency of Drug Substances with regard to Drug Product quality.
- Next steps:
  - Get input from Q8 EWG on the idea of developing a combined DS concept paper.
  - Ensure Steering Committee support for Q5 IWG exploring the development of a combined DS concept paper.
  - Biotech discussion group will meet in Yokohama to:
    - discuss the positions of the six Parties with regard to the scope of the Concept Paper
    - develop a concept paper proposing a more comprehensive DS guideline
    - develop an outline of principles topics that should be included in the proposed guideline.
    - identify rapporteur for the new concept paper will need to be identified
    - The establishment of an EWG for biotech DS in Yokohama is premature at this time.
  - Provide concept paper to the Q8 EWG to get additions/revisions relevant to non-protein drug substances.
  - Approval of CP/Bus. case & EWG by ICH SC (telecom) in summer 06
  - DS EWG to meet in Chicago in October 06

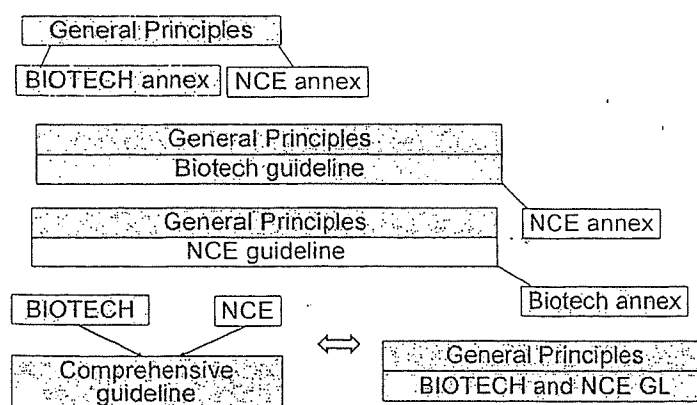


Fig. 1 What would the guideline look like?

対象物は、Q6Bの定義にあるバイオ医薬品/生物起源由来医薬品の原薬ですが、原則としてその他の医薬品原薬にも適用できる場合もあるということです。また、本ガイドラインの作成作業とは別に、将来、バイオ医薬品、化成品原薬の製法に関するガイドラ

インを統合する機会もあるかもしれないことも付言しました。

ガイドラインの目標の一つ目は、原薬の品質とその恒常性の確保を保証できる製法とするための科学的な考え方の概略とすること、二つ目は、一定の品

Table 4 バイオ/NCE 統一ガイドラインのメリットとデメリット

• メリット
- 統一ガイドライン
- 一部の重複を回避
• デメリット
- バイオでの1年間の準備作業が活かされない
- バイオはさらに待機を余儀なくされる
- Q8Rの進捗状況から予測すると、作業開始は少なくとも明年春以降となる。今後の見通しが不透明
- 議論の複雑化、多くの調整が必要、作業に時間がかかる
- 大勢のEWGが必要
- 各極のサポートが得られるか?
- 各種製品に特有の事項のカバーに工夫を要する

質の製品を確実に生産できる優れた製造方法とする(あるいは製造方法である)ためにはどのような目標を持ち、どのような検討が必要かを明確にすること、三つ目は、申請資料が製造方法に関する情報とその妥当性に関して適切であることを推進すること、四つ目は、承認審査の迅速化、五つ目は、製法変更に関して、規制がより柔軟に対応できるように製法及び製品に関する知見をいかに示せばよいかの方策を確立することです。

タイムテーブルは、Table 5に示すように2006年6月に立ち上げを行い、1年9箇月後の2008年3月にStep 2に到達し、更にその1年後にStep 4に到達する予定としました。

### 3.3 IWGとSCの結論

IWGとしては、コンセプトペーパーとビジネスケースに関して6者合意に達した、ということで、本課題及び提案した作業日程がSCで是認されるこ

Table 5 Planning - Timelines

Step	Responsible	Timeline
Approval of the topic / Rapporteur / EWG defined	SC	Jun-06
Generation of Draft Outline of Contents (Meeting)	Rapporteur	Jun-06
Review of Draft Outline of Contents	Experts	Jun-06
Integration of comments and distribution of final draft	Rapporteur	Jun-06
EWG teleconference(s) to agree on Table of Contents	EWG	Jul-06
Generation of Draft 0 and distribution to EWG	Rapporteur	Aug-06
Discussion of Draft 0, generation of Draft 1 (Meeting)	EWG	Oct-06
Review of Draft 1	Experts	Jan-07
Reconciliation of Comments, generation of draft 2	Rapporteur	Feb-07
Discussion of Draft 2, generation of draft 3 (Meeting)	EWG	End Mar-07
Review of Draft 3 by individual parties	Experts	Jul-07
Reconciliation of Comments, generation of draft 4	Rapporteur	Sep-07
Discussion of Draft 4, generation of draft 5 (Meeting)	EWG	Nov-07
Review of Draft 5	EWG	Jan-08
Implementation of comments received	Rapporteur	Feb-08
Generation of Draft 6 (Step 2 Signoff, Meeting)	EWG	Beq Mar-08
Translation (Japan) / Internal consultation / discussion	Regulators	Jun-08
Release for public consultation	Regulators	Jul-08
Public comments received	Public	End Dec-08
Public comments integrated	Rapporteur	Feb-09
Discussion of Step 3 document (Meeting)	EWG	Mar-09
Step 4 Sign-off	Regulators	Mar-09

と、ラポータの指名、本課題のトピックコードの命名について SC に対して要望しました。

ところが SC では、PhRMA と FDA から、① NCE や Q8, Q9, Q10 ガイドラインと考え方が同じか否かが不明瞭である、いい換えれば、Q 全体として同一のかさのもとでの考え方の整合性が必要である、② ガイドライン作成作業の効率や効果に問題がある、③ Quality by Design に通底する目標を明確に表現する必要があるなどといった理由により、現行案でのコンセプトペーパー等の是認はできず、修正が必要であるとの意見が出ました。

ラポータは、Quality by Design の解釈は多様であり、これをコンセプトペーパーに明確に反映することは困難であると反論しました。

それに対しヨーロッパや日本の SC メンバーは IWG 案を支持するとの意見でしたが、米国側が譲らず、結局 6 者の合意には至りませんでした。これを踏まえ、再度 IWG で議論することとなりました。

### 3.4 IWG での再度の議論

IWG での議論に欧米の Q8 グループが来て、Quality by Design やデザインスペース等のコンセプトは極めて優れた上位概念として目指すべきものであることを主張するとともに、一部 SC の意向に合わせるポーズをとることを薦めました。

IWG 内では Q8, Q9, Q10 の概念、一般原則を考慮する旨の記述をいかにコンセプトペーパーに取り込むか議論しましたが、この議論は必ずしも科学的必然性による動機からのものではなく、妥協点を見出そうとする側面が強いものでした。したがって、実際には Q8 や Q10 という言葉をどこにどう入れるのかといった議論に終始したということでした。そのような中で EU と EFPIA も次第に FDA や PhRMA に近いポジション取りに変わっていきました。

しかし、MHLW としては IWG で科学的に合意できていたコンセプトペーパーを再改訂することは不適切と判断しました。その理由として、① 経緯が不当であること、② 米国 SC の意見の根拠が合理的でないこと、③ 原薬製法に関連する Q8, (Q9), Q10 の概念は未だ明瞭ではなく、その理解や解釈が多様であること、今後これらが共通のものとして確立する可能性があるとしてもその時期は不確定であること、④ これらを上位概念とすることが妥当とは考えられないこと、⑤ ガイドライン作成が効率的でない

こと、⑥ 国際調和の名の下で特定地域のあるポリシーをあまねく他の地域に強制しようとするのは不当でアンフェアではないかということ、⑦ 欧米主導で進められる可能性があるガイドラインが果たして我が国にとって利益があるのが疑問である、などといったことが挙げられます。

結局、既に IWG 6 者で合意された事項を超えて新たな合意形成が得られなかったことをラポータは SC に報告しました。

## 4. 品質確保と製造方法問題で考慮しておくべき点 (Table 6)

バイオ医薬品の原薬の製法に関するガイドラインの作成はブレーキがかかった状態となりましたが、その後の SC でバイオと NCE 統一化問題に関するブレンストーミングセッションを次回のシカゴ会議で開催することとなったと聞きました。これは必ずしも好ましい展開であるとは思えません。しかし、そのセッションに備えて品質確保と製造方法問題に関し考慮しておくべきことを整理し、理論武装しておく必要があります。その際、さまざまな次元の異なる切り口から考える必要があると思います、Table 6 に示すように整理してみました。

### 4.1 医薬品の品質確保の目的と手段の識別

まず、医薬品の品質確保の目的と手段をきちんと識別しておく必要があると思います。

品質確保・保証・管理の目的は、「最終製品の有効性・安全性確保」にあります。このことが最も大事なコンセプトで、最上位概念として位置づけられるべきものです。

一方、品質確保に関連する様々な方策はいずれも

Table 6 品質確保と製造方法問題で考慮しておくべき点

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医薬品の品質確保の目的と手段の識別 (バイオでは識別できている: Q5E)</li> <li>• 医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認 (バイオでは確認済み: Q5 シリーズ)</li> <li>• 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識</li> <li>• CTDM3, QOS, 承認書における製造方法の取扱いの整理</li> <li>• 開発時, 承認時, 市販後の各段階における製造方法問題のとらえ方</li> </ul> |
|---|

手段です。

「品質に影響を及ぼす」といった言葉がしばしば使われますが、この「品質に影響を及ぼす」とは、有効性・安全性に影響を及ぼすか否かを基準に考えるべきことであると、視点を変えれば確保すべき品質の範囲は、有効性/安全性が認められた製品の品質特性に基づいて定められるものである、といったコンセプトになります。

効果的に品質確保、つまり安全性・有効性の継続的保証を図るための手段としては、製品レベルや製造工程レベルでの相互補完的な恒常性維持・管理方策がポイントとなります。

具体的には、有効性/安全性確保に必要な製造工程部分、あるいは工程管理法、規格及び試験方法等を合理的、効率的にバランスよく設定し、GMPで管理し、変更がある場合は必要な検証を実施する、ということになります (Fig. 2)。

こうしたコンセプトは、ICH Q5EやQ6B、その他のガイドラインにも一貫して流れているものでありますし、過日の承認申請書記載要領説明会でこの図とともに同様の説明がなされたもので、ここでも

再確認しておくべき最も基本的なことであると思います。

#### 4.2 医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認

次に、医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけの再確認をしておきたいと思っています。

Fig. 3はバイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素を示したものです。

先にも述べましたように、効果的に品質確保を図るためには、製造レベルあるいは製品レベルの相互補完的な恒常性維持と管理方策がポイントとなります。このうちどの要素に重きを置く、あるいはどのような要素の組み合わせで品質確保を図るかは、一義的に製造業者が選択して、その妥当性をいかに示すかにかかっています。しかしながら、品質確保がある製造工程に依存する場合は、自ずとそれを選択することとなります。

例えば、①ウイルス等の微生物混入否定、特殊な製剤機能の確保など製品レベルでは必要十分な品質評価・保証が困難な場合、②工程由来不純物に関する

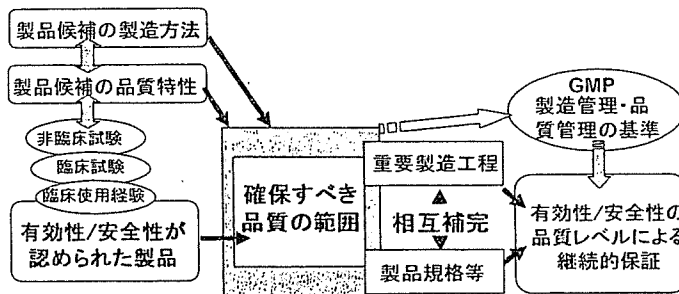


Fig. 2 確保すべき品質の範囲

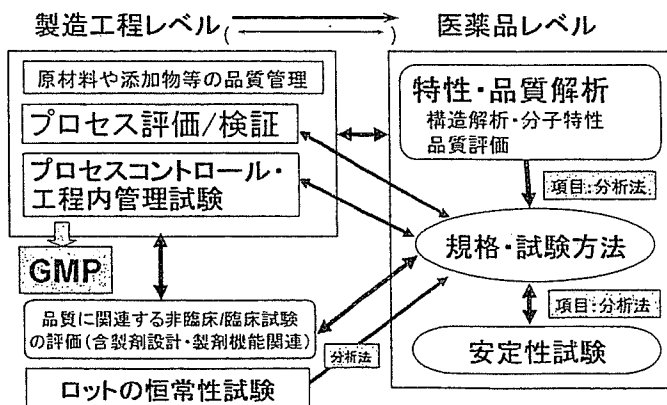


Fig. 3 バイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素

る限度試験，製品レベルで試験困難な事項など製造工程レベルで評価・保証の方がより合理的な場合、③製品の安定性保証が製造工程の中にデザインされている（製品レベルでの日常の品質特性評価試験では直ちに品質の経時の変化が検出できない）場合などがそれに当たります。

一般のケースでの製造工程への依存度は，製品での品質保証・管理と製造工程パラメータ等での品質保証・管理それぞれのウエイトの置き方，組み合わせ方を製造者が選択し，その妥当性をいかに立証するかによって定められます。

特に原薬の場合，極端な例では薬局方の承認不要品目のように規格及び試験方法だけで目的を達することもできますし，正反対の極端な例では製造工程のパラメータだけで目的を達することも可能かも知れません。

#### 4.3 同一線上にない各極の承認制度や方針の認識及びCTDM3, QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理

次に別の切り口として考えておかなければならないこと，そしてきわめてcriticalなこととして同一線上にはない各極の承認制度や方針を認識すること，更にCTDの第3部，QOS, 承認書と製造方法の取扱いの整理が挙げられます。

周知のことですが，CTDの構成をFig. 4に示します。第3部が品質に関する文書，第2部の2.3が

品質に関する概括資料，いわゆるQOSと呼ばれるものです。これらは，承認申請における添付資料作成のための必要な項目とその配列順序を示すものですが，特定の必要なデータの種類や程度について規定したものではありませんし，承認申請書に言及するものでもありません。その理由は，各極の承認審査制度あるいは承認事項や内容が実態と異なることを踏まえたからです。当時，欧米では第3部を主体に審査し，QOSはほとんど活用しないとのことでした。もし第3部の内容を要求事項としてICHで調和しようとする，我が国は審査のあり方を変える必要がありますし，リソースもとても間に合わないということで，我が国の実態に抵触しないように主張し続けた結果，その取扱いは各国の方針に委ねるとした現在の方式となりました。しかし，それに対して，今またある種の揺り戻しが来つつあるような感じがしております。

我が国では，第3部はあくまで審査に必要な添付資料であります。一方，QOSも添付資料ですが，現実にはこれを最大限活用して効率的な審査をしています。そして，法的な拘束力のある承認事項は承認申請書に記載された事項，内容です。承認申請書には用法及び用量，効能又は効果等がもちろん記載されていますが，承認時のこうした有効性・安全性の継続的保証は，専ら品質レベルでの継続的保証によるということですので，品質確保に関する規格の

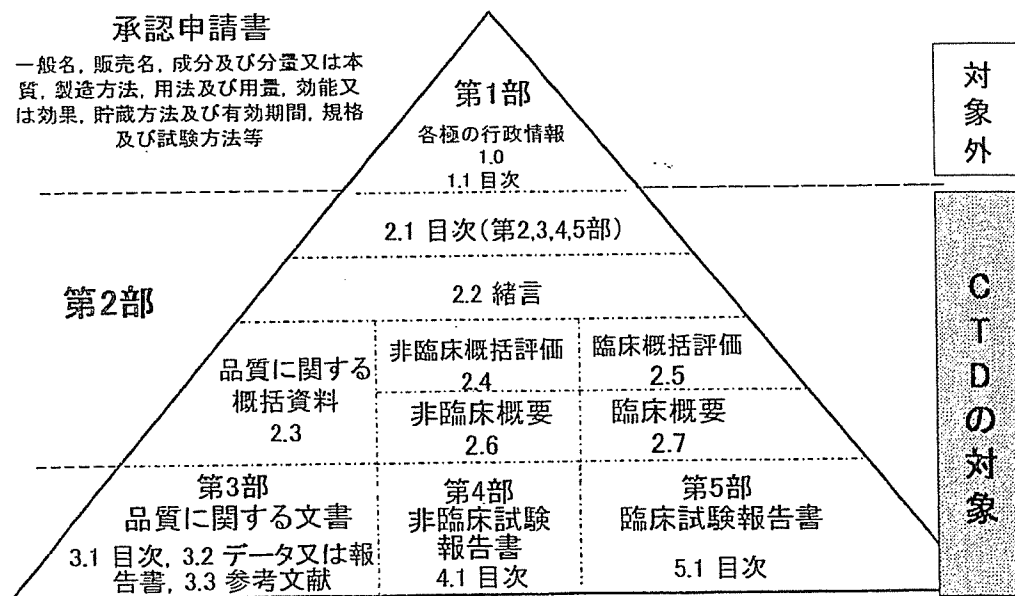


Fig. 4 承認申請書及び添付すべき資料の構成

設定や製造方法の内容に承認書の大半が割られることとなります。

しかし、製造方法を第3部のように、ただ詳細に記載すれば良いというものではありません。製品の品質規格との相互補完性を合理的に考え、品質確保に必要な事項に着目して記載するべきものであるということでもあります。

製造方法については、我が国では第3部のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスが承認申請書に記載され承認事項となります。逆にいえば第3部やQOSで記載された製造方法のうち、承認申請書の製造方法欄に記載されなかった事項は承認事項にはなりません。例えば製造過程での各種の社内基準や処置基準値などは承認事項ではありませんので、承認事項の一部変更の申請の対象とはなりません。

このことはCTD-Qを説明する際に繰り返し説明してきたところであります（Table 7～10）。この見解の微調整はともかくとして、状況は基本的に変わるものではないと思っています。

Table 7 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセスコントロール

本項の製造方法の記載内容と承認申請書の記載内容の詳細さの違いに関して、

本項には一連の製造方法を記載する。承認申請書は、従来と同様、製品の品質を確保する上で重要な工程、プロセス・コントロール等を適宜記載する。

従って、本項の内容の中で、例えば、出発物質及び中間体の仕込量、収率、試薬の仕込量、原材料・溶媒・触媒・試薬の量、詳細な操作条件などについては、必ずしも承認申請書に記載する必要はない（規格の設定など全体からみて品質確保策が十分講じられている場合）。

Table 8 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

- 重要工程、重要中間体が管理されていることを保証する管理方法・基準のうち、特に必要なものについては規格/判定基準及び試験方法を設定し、承認申請書に記載する。
- 承認申請書に記載した場合、最終製品の規格及び試験方法に代わりうる。
- 処置基準値等は社内管理の対象であり承認申請書に記載する必要はない。

Table 9 重要工程とは

- 無菌工程・滅菌工程
- 再加工工程
- 適切な管理を保証するため申請者が定めた工程
- 試験方法及び規格を設定した工程
- ウイルス不活化・除去工程

Table 10 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

- 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。
- 生物薬品：製造工程（再加工を行う工程を含む）が目的に適しているかどうかを証明し、重要なプロセスコントロール法（操作管理項目及び工程内管理試験）を選択し、重要な製造工程（細胞培養、ハーベスト、精製、修飾等）における判定基準の妥当性を実証するためのバリデーション及び評価試験に関する十分な資料を示す。
- 試験計画並びに試験の結果、考察及び結論を記述する。試験方法とそのバリデーションについては、相互参照できるようにするか、又は重要なプロセスコントロール法の選択及び規格/判定基準の妥当性を示す資料の一部として記述する。
- ウイルス汚染を除去又は不活化する製造工程について、ウイルスクリアランス評価試験に関する資料を3.2.A.2にて示すこと。

#### 4.4 開発時、承認審査時、市販後の各段階に

##### おける製造方法問題のとりえ方（Table 11）

次に、もしICHガイドラインを作成するとした場合、開発時、承認審査時、市販後の各段階における製造方法問題を我々ならどう捉えるかについて、仮に整理しておきたいと思います。

開発段階では、製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどのような考え方、アプローチで製造方法をデザインしていけばよいか課題となりますが、これは主に企業側の課題であり、承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データ以外はガイドラインの対象外としてはどうかと思っています。

承認審査段階のものが、まさにガイドラインの対象となるべきものであります。有効性・安全性との関係において承認条件として確保すべき品質の範囲について、①製品の品質特性面、②製造方法面、③製品面と製法面の相互補完関係からいかに合理的、

Table 11 開発時，承認審査時，市販後の各段階における製造方法問題のとらえ方

- 開発段階：製品開発及び製品の品質確保を最も合理的・効果的に行うために開発段階でどのような考え方，アプローチで製造方法をデザインしていけばよいか(主に企業側の課題)：承認のための評価に直接関係する重要事項や背景データ以外は GL 対象外
- 承認審査段階：有効性・安全性との関係において承認条件として確保すべき品質の範囲を①製品の品質特性面，②製造方法面，③製品面と製法面の相互補完関係から，いかに合理的，効果的に定めていくか（適切な資料提供と評価に関する企業側と審査側の共通認識と理解）：GL の対象
- 市販後：承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準（主に企業側の課題）GL 対象外
- 製法変更：コンパラビリティ問題又は GMP の変更管理問題

効果的に定めていくのか，それに関わる適切な資料提供と評価に関する企業側と審査側の共通認識と理解が非常に重要である，との観点でガイドラインを作成する必要があると思います。

市販後は，承認条件として確保すべきとされた品質（特性）の製品を恒常的に生産するための製造現場における製造管理及び品質管理の基準が課題となりますが，主に GMP 問題であり，企業側の課題でもありますので，今回のガイドラインの対象外と考

えます。

製法変更については，既にコンパラビリティ問題又は GMP の変更管理問題として，Q5E あるいは Q7 の中で検討されているとして整理したいと思えます。

ICH で原薬の製造方法問題を取り上げるとすれば，承認審査段階に絞り，かつ各極が承認事項として共通に考えられる品質とその恒常性確保に必要な要件とは何か，その中での製造方法の位置づけとその背景をなすコンセプトなどにおいて合意が得られるという前提条件が必要であると考えています。

そしてそれに関連して，整理しておくべきことを Fig. 5 に示しています。

まず，承認事項としての品質と恒常性確保要件とは，あくまで評価された製品の安全性・有効性を品質レベルで継続的に保証することを目的とした品質特性と製造方法のエッセンスで構成されるべきという視点，あるいはコンセプトを持つことが極めて重要であると思っています。

この要件の中には，製品の品質特性のエッセンスの反映という面では規格及び試験方法があります。製造方法面では，ケースにもよりますが，含まれるべき要素としてプロセス評価/検証，重要工程の一定性，プロセス・コントロール，工程内管理試験，更には原材料や添加剤の品質・安全性の確保問題があります。

また，この品質確保のコア要素やその組み合わせを，どのような考え方で承認要件として定めるべきなのか，必要な背景情報としての製造方法に関する

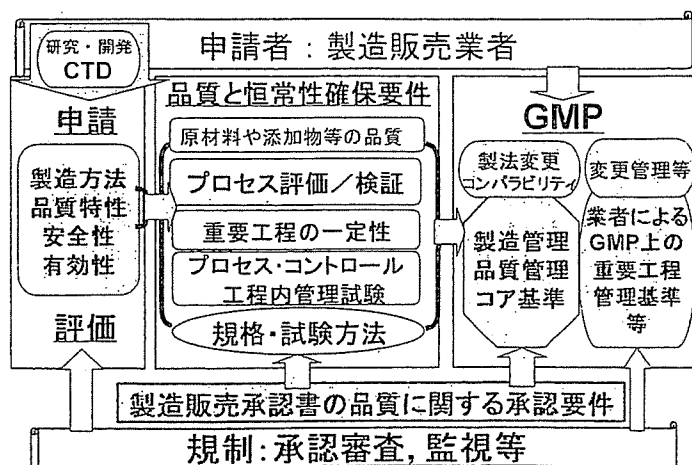


Fig. 5 承認事項としての品質とその確保要件

資料をいかに申請時に過不足なく提出すべきなのかに関するガイドライン作りが果たしてできるかどうか、我が国の承認制度に抵触しないかどうか、などについて注目して対応していく必要があります。

繰り返しになりますが、品質確保のコア基準とは、あくまで安全性、有効性を保証するための品質確保との視点から見て最小限必要な要素のエッセンスであり、これらをいかにきちんと承認申請書に盛り込み、その妥当性を説明するかが申請者の腕の見せ所であり、いかに適正に評価して合理的な承認要件とするのかがレビューアの見せ所でもあります。

この承認要件は当然のことながらGMPにも直結し、必然的にGMP上で絶対守るべき製造管理、品質管理のコア基準となります。これは必ずクリアする必要があります。そうしなければ承認事項の逸脱になります。業者としてはこのコア基準、すなわち承認事項からの逸脱がないように、更に独自にGMP上の重要工程や管理基準等を設け、いかに合理的に変更管理を行っていくかを考えなければなりません。

なお最近の記載要領を見ると「重要工程」という言葉が記載されています。その定義は、「規格に適合することを保証するための工程」とされていますので、主に業者により重要であるとして独自に設定されたGMP上の工程を指すと考えられます。その点についても留意しながら議論を進めていく必要があると思っています。

### 5. 品質確保と製造方法問題の視点

ガイドラインを作るとした場合の品質確保と製造方法問題の視点を改めてまとめておきたいと思えます。

まず、最上位概念は「有効性・安全性確保のための品質確保」であります。「品質の品質による品質のための」との思考に陥らないようにしなければいけません。

2点目は、医薬品品質確保方策全体の中で製造方法が果たす役割と位置づけに関する考え方の確認です。

3点目は、開発時、承認時、市販後（GMPを含む）の各段階のうち、主に承認審査段階における製造方法問題に焦点を当てるといことです。

4点目は、CTD第3部、QOS、承認書のうち、承

認書の中で承認要件として定める製造方法関連事項に焦点を当てることです。

CTDの第3部をベースとして審査を行い、承認事項としてきた欧米では、産官とも合理化、効率化を目指した域内でのパラダイムシフトとともに、その政策のICHレベルでの浸透を試みようとしているように思われます。

一方、我々は、品質、特に製法の取扱い問題は、各極の承認事項や承認制度の根幹にふれる側面を持つことを明確に認識、整理しておく必要があります。我が国が欧米の動きにどこまで歩調を合わせるのか、合わせないのかについて、国益、国際益のバランスシートにかけられるビジネスプランにより事前評価しておく必要があります。

CTD第3部のエッセンスをQOSに、QOSのエッセンスを承認事項としてきた我が国の承認制度や承認書は、リソースに乏しい我が国で工夫された合理性の極致といえます。QOSの合理性、効率性が最近見直されていることは、その現れであると思います。我が国のそうした優れた方策に更に磨きをかけることができるのであれば、ICHを行ってもよいとの視点で問題をとらえるべきではないかと思っています。

### 6. まとめ

共通の目標、その背景となる基本概念、目標達成に必要な科学的原則や要素、普遍的な方策・手段に関して国際調和をすることは必要不可欠であります。

しかしながら一方で、目標達成に向かうために各極、各パーティ、各者がとる方策、手段はそれぞれの実情、合理性、効率性に合ったフレキシブルなものであるべきだと思います。制度やシステムの変更に及ぶような合意への要請は国際調和活動とはいえません。

最後に最近改めて感じることですが、日本人が日本人に分かる日本語で明瞭に語り、説明でき、理解され、受け入れられるような概念や考え方、一般原則、言葉でない我が国が行う国際調和とはいえないと思います。

もしこれから何かをやるとしても、自らの目標、概念あるいは考え方、原則、言葉を持つことが国際調和活動の前提ではないかと考えております。



## Crystalline Form Information from Multiwell Plate Salt Screening by Use of Raman Microscopy

Takashi Kojima,<sup>1,2,3</sup> Satomi Onoue,<sup>2</sup> Noriaki Murase,<sup>2</sup> Fumie Katoh,<sup>1</sup> Takashi Mano,<sup>2</sup> and Yoshihisa Matsuda<sup>1</sup>

Received August 23, 2005; accepted December 2, 2005

**Purpose.** The purpose of this study was to establish a useful methodology, possibly providing information on the stoichiometry of pharmaceutical drug salts obtained from salt screening by using a multiwell plate and a Raman microscope.

**Methods.** Tamoxifen salt screening was conducted with monobasic and polybasic acids on 96-well quartz plates with a Raman microscope. Appearance and crystalline forms of salts prepared on 96-well plates were observed by polarizing light microscope and Raman microscope, respectively. Based on the results of the salt screening, tamoxifen citrate and fumarate salts were prepared on a large scale. The salts prepared were characterized by powder X-ray diffractometry (PXRD) and ion chromatography.

**Results.** The results of the multiwell salt screening indicated that tamoxifen has a tendency toward the formation of mono salt as opposed to hemi salt with polybasic acid, and that most of tamoxifen salts gave several potential polymorphic forms. PXRD patterns of scaled-up tamoxifen citrate and fumarate salts suggested that the same crystalline form was obtained from the binary mixture regardless of molar ratios of 2:1 or 1:1 (tamoxifen/acid). The crystalline forms obtained were tamoxifen monocitrate and monofumarate salts as measured by ion chromatography.

**Conclusions.** Salt screening on multiwell plates with a Raman microscope provided novel insight into the characteristics prediction of the stoichiometrical salts in addition to potential polymorph information. Based on the stoichiometrical information of salts, the amount of compound and time required for crystalline form selection of drug candidates would be significantly reduced.

**KEY WORDS:** crystalline form; polymorphism; Raman microscope; salt screening; tamoxifen.

### INTRODUCTION

In the field of drug development, solid form selection of pharmaceutical compounds, such as crystalline and amorphous, is an essential process, because selected solids can dominate physicochemical properties affecting the efficacy, safety (1–3), stability (4), manufacturing process (5,6), and quality control (7). Especially, crystalline form selection has gotten a lot of attention recently. For example, inadequate crystalline form selections have resulted in the withdrawal of products from the market (8,9). Moreover, insufficient crystalline form screening has led to patent litigation (10). To avoid these problems, many articles have discussed a crystalline form selection strategy comprised of salt screen-

ing, polymorph screening, and crystalline form characterization (4,11–18).

Although significant progress in the computational prediction of polymorphs has been made in the past decade (19), the packing structure of crystals in salt and pseudopolymorphic systems, as yet, cannot be predicted, and experimental salt and polymorph screening is still relied on. To reveal or validate polymorphs, numerous studies dealing with high-throughput salt and polymorph screening have been conducted because polymorph or pseudopolymorph would be given under the wide range of solvent and crystallization conditions (20–29). High-throughput salt and polymorph screening is commonly performed using a multiwell plate, powder X-ray diffractometry (PXRD), and a Raman microscope. Raman microscopy is especially useful for salt screening because the technique has made it possible to obtain not only physical information but also chemical information (30,31). The flood of data provided by high-throughput equipment can be automatically analyzed by computer using classification software (32–34). These techniques for crystalline form identification from physical information have been currently applied to high-throughput salt and polymorph screening. However, chemical information specific to high-throughput salt and polymorph screening

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Technology, Kobe Pharmaceutical University, Higashi-Nada, Kobe 658-8558, Japan.

<sup>2</sup> Science and Technology, Pfizer Global Research and Development, Nagoya Laboratories, Pfizer Japan Inc., 5-2 Taketoyo, Aichi 470-2393, Japan.

<sup>3</sup> To whom correspondence should be addressed. (e-mail: takashi.kojima@pfizer.com)

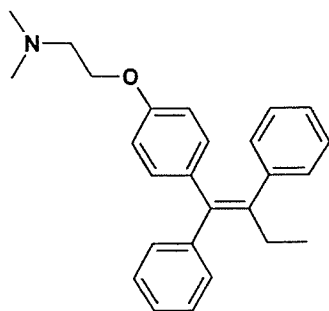


Fig. 1. Chemical structure of tamoxifen.

with a Raman microscope has not been fully elucidated up to now.

This paper focuses on salt screening through the use of multiwell plates and Raman microscopy using tamoxifen (Fig. 1) as a model drug. Tamoxifen is clinically used as an antiestrogenic agent for the treatment of breast cancer (35) and marketed as a monocitrate salt.

In this study, we performed effective salt screening on tamoxifen by using Raman microscopy to evaluate chemical information. Some of the salts obtained were also separately prepared on a large scale, characterized, and compared with the results of salt screening on multiwell plates using a Raman microscope. In addition, information obtained by using this combination technique was discussed.

## MATERIALS AND METHODS

### Materials

Tamoxifen free base was obtained from Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI, USA). Methanesulfonic acid was obtained from Nacalai Tesque (Kyoto, Japan), and other organic acids were obtained from Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japan). All solvents were purchased from Wako Pure Chemical Industries.

### Salt Screening on 96-Well Plate

Tamoxifen salt formation on a 96-well plate was conducted using a combination of 12 kinds of crystallization solvents and six different acids according to the method reported (25). Each methanol solution of tamoxifen and acids, which were methanesulfonic acid and benzenesulfonic acid as monobasic acids, and L-tartaric acid, fumaric acid, citric acid, and succinic acid as polybasic acids, was prepared in the same concentration of 20 mM prior to use. Tamoxifen solution (50  $\mu$ l) was placed in all wells of the 96-well quartz plate (Hellma, Müllheim, Germany). Each aqueous solution of monobasic acid (50  $\mu$ l) was added into each row of the plate to give the binary mixture of tamoxifen and acid in a molar ratio of 1:1. Each aqueous solution of polybasic acid (25 or 50  $\mu$ l) was added to give 2:1 or 1:1 binary mixtures of tamoxifen and acid in the same manner as monobasic acid solution. The plate was sealed with CAPMATS (Whatman, Brentford, UK) and was shaken with BioShaker M-BR-022 (TAITEC, Saitama, Japan) at room temperature for 4 h.

Solvent was evaporated under reduced pressure at 40°C overnight. Each crystallization solvent, 200  $\mu$ l of methanol, ethanol, isopropyl alcohol, acetonitrile, acetone, ethyl acetate, isopropyl ether, tetrahydrofuran, toluene, dichloromethane, cyclohexane, and 100  $\mu$ l of water, was added to each column of the plate. The plate was sealed again and shaken at 40°C for 4 h and allowed to stand at room temperature overnight. All solvents in the plate were evaporated slowly in an atmosphere of nitrogen to attempt crystallization. Solids recrystallized on the 96-well plate were checked for crystallinity with a polarizing light microscope (PLM) and analyzed with Raman microscope ( $n = 2$  in each well).

### Salt Preparation

Tamoxifen fumarate and citrate salts were prepared on a 300-mg scale. Tamoxifen free base was dissolved in acetonitrile, and fumaric or citric acid was added to give 1:1 and 2:1 (tamoxifen/acid) mixtures. The suspension obtained was dried under reduced pressure. The resultant products were recrystallized by slowly cooling the saturated solution from the same 12 solvents as those for the salt screening on the 96-well plate, filtrated and dried in an atmosphere of nitrogen. Crystals obtained were subjected to PXRD and ion chromatographic analysis.

### Raman Microscopy

Raman spectra were recorded on a LabRam HR-800/HTS-Multiwell (Jobin Yvon Horiba, Edison, NJ, USA) at room temperature, equipped with a backscattering light path system of a light-emitting diode laser (785 nm, 300 mW) as an excitation source and an air-cooled charge-coupled device detector. A 20-fold superlong working distance objective lens was used to collect the backscattered light. The spectra were acquired with 5.84  $\text{cm}^{-1}$  spectral width and at least 30 s exposure. The laser power incident on the sample was 87 mW. The spectrometer was calibrated with a silicon wafer.

### Powder X-Ray Diffractometry

Powder X-ray diffraction patterns were collected using an RINT-TTR (Rigaku, Tokyo, Japan) with Cu K $\alpha$  radiation generated at 300 mA and 50 kV. Samples were placed on an aluminum rotation plate and rotated at 60 rpm at room temperature. Data were collected from 3 to 35 ( $2\theta$ ) at a step size of 0.02° and scanning speed of 4°/min.

### Ion Chromatography

Ion chromatography was performed using a Dionex (Sunnyvale, CA, USA) DX 500 apparatus equipped with a GP50 pump and an AS50 autosampler, connected to a CD25 conductivity meter with Peaknet software. Potassium hydroxide eluent was generated electrolytically using a Dionex EG40 eluent generator, and multistep gradient concentrations ranging from 10 to 60 mM allowed the complete separation of counterions in aqueous media in 15 min at a constant flow rate of 1.0 ml/min. An ASRS Ultra II suppressor at 100 mA, with an external water feed, was used for anion chromatography.

Table I. Raman Spectra Classification of Tamoxifen Salts on 96-Well Plates

Counter acids	TAM : CA	Solvents											
		MeOH	EtOH	IPA	MeCN	Acetone	EtOAc	IPE	THF	Toluene	DCM	cHex	Water
1 Methanesulfonic acid <sup>a</sup>	1 : 1	M1	M1	M1	M1	M1	M1	M1	M1	M2	M2	M1	—
2 Benzenesulfonic acid <sup>b</sup>	1 : 1	—	B2	B1	B2	—	B1	—	—	B2	B2	B1	B2
3 L-Tartaric acid <sup>c</sup>	1 : 1	T1	T1	T1	T1	T1	T3	T1	T1	T1	T2	T1	T1
4 L-Tartaric acid <sup>c</sup>	2 : 1	T2	T1	T2	T1	T2	T2	T2	T1	T1	T1	T2	T2
5 Fumaric acid <sup>d</sup>	1 : 1	F2	F1	F1	F1	F1	F1	F1	F2	F2	F2	F2	F1
6 Fumaric acid <sup>d</sup>	2 : 1	F1	F1	F1	Free	F1	—	—	—	F2	—	—	F1
7 Citric acid <sup>e</sup>	1 : 1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C2	—	C1	C1
8 Citric acid <sup>e</sup>	2 : 1	C1	C1	C1	C1	—	Free	—	—	C2	—	C1	C1
9 Succinic acid <sup>f</sup>	1 : 1	S1	S1	S1	S1	S1	S1	S1	S1	S1	S1	S1	S1
10 Succinic acid <sup>f</sup>	2 : 1	S1	S1	S1	S1	S1	Free	S1	S1	S1	—	S1	S1
TAM (free base) <sup>g</sup>	—	Free	Free	Free	Free	—	Free	Free	Free	Free	—	—	—

Abbreviations used in the table; MeOH, methanol; EtOH, ethanol; IPA, isopropyl alcohol; MeCN, acetonitrile; EtOAc, ethyl acetate; IPE, isopropyl ether; THF, tetrahydrofuran; DCM, dichloromethane; cHex, cyclohexane; TAM, tamoxifen; CA, counter acid.

<sup>a</sup> Raman spectra of crystals formed with TAM and methanesulfonic acid (1:1) were classified as M1 or M2.

<sup>b</sup> Raman spectra of crystals formed with TAM and benzenesulfonic acid (1:1) were classified as B1 or B2.

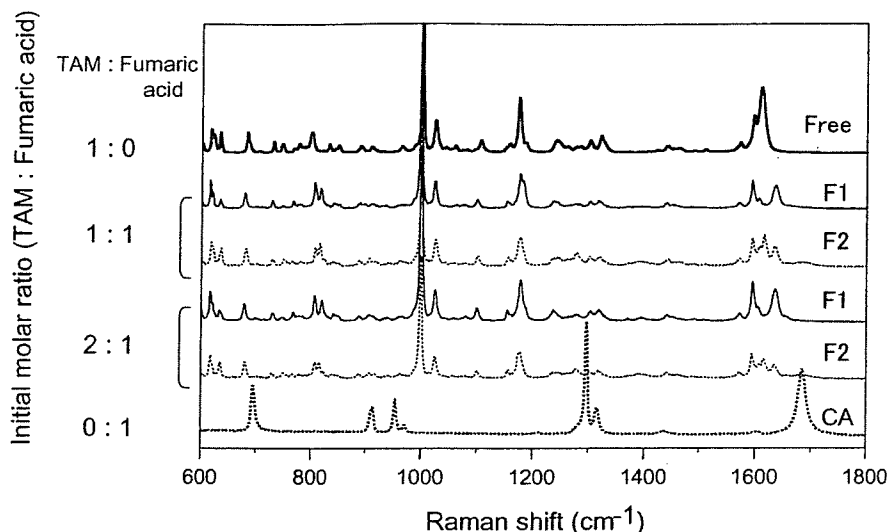
<sup>c</sup> Raman spectra of crystals formed with TAM and L-tartaric acid (1:1, 2:1) were same patterns and classified as T1, T2 or T3.

<sup>d</sup> Raman spectra of crystals formed with TAM and fumaric acid (1:1, 2:1) were same patterns and classified as F1 or F2.

<sup>e</sup> Raman spectra of crystals formed with TAM and citric acid (1:1, 2:1) were same patterns and classified as C1 or C2.

<sup>f</sup> Raman spectrum of crystals formed with TAM and succinic acid (1:1, 2:1) was just one pattern and classified as S1.

<sup>g</sup> Raman spectrum of TAM crystals was just one pattern and classified as Free.



**Fig. 2.** Raman spectra of tamoxifen (TAM), TAM fumarate, and fumaric acid crystals. TAM fumarate was prepared with TAM and fumaric acid (1:1 and 2:1) on a 96-well plate. Free, F1, F2, and counter acids (CA) correspond to the classification in Table I. Heavy solid line (—), TAM (free); solid line (—), TAM fumarate (F1); dotted line (---), TAM fumarate (F2); and heavy dotted line (—), fumaric acid (CA).

## RESULTS

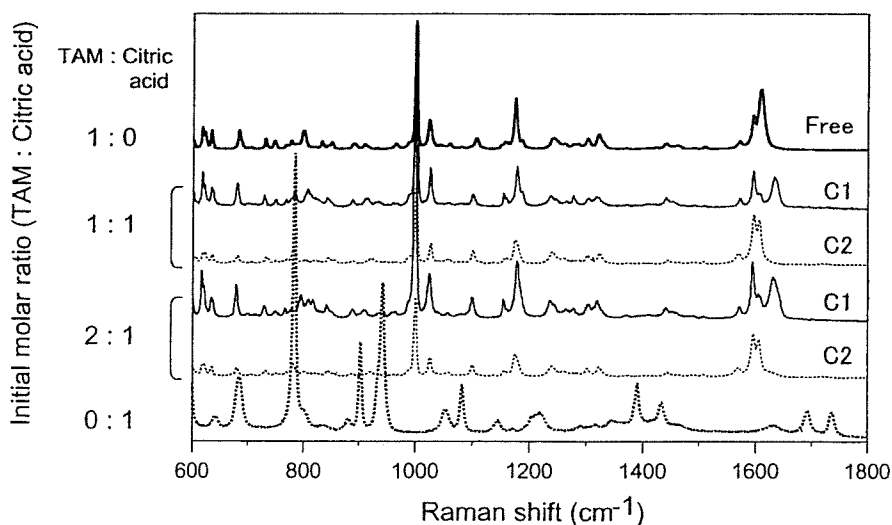
### Chemical Information from Salt Screening on 96-Well Plate

Polarizing light microscope observations indicated that 114 crystalline solids were obtained out of 132 wells on the 96-well plates. Except for amorphous or oily substances observed by PLM, crystals obtained were analyzed by Raman microscope. The results of Raman microscopy for tamoxifen salts on the 96-well plate are shown in Table I. The Raman spectra of all crystals were sorted in comparison with each pattern in the shift region 600–1800  $\text{cm}^{-1}$ . Sorted spectra were compared with those of the tamoxifen free base and counter acids measured separately. Crystals from the free base and counter acids detected by Raman microscopy are hereafter denoted as free and CA, respectively. Crystalline forms in the binary

mixtures of tamoxifen and acid on the plate identified as salts showing different spectra are presented numerically with initial, i.e., M1 and M2 for two crystalline forms of tamoxifen mesylate salt.

Raman spectra indicated that salt screening revealed that only one crystalline form was obtained for both tamoxifen free base and succinate salt, whereas two potential polymorphic forms were obtained for tamoxifen mesylate, besylate, fumarate, and citrate salts, and three potential polymorphic forms were obtained for tamoxifen L-tartrate salt, including hydrate or solvate. In addition to potential polymorph information, the same crystalline forms were detected on the wells in molar ratios of 1:1 and 2:1 (tamoxifen/polybasic acid).

Chemical identification of solids was also performed by Raman microscope. Tamoxifen free base was detected on the wells in a molar ratio of 2:1 (tamoxifen/L-tartaric acid) in



**Fig. 3.** Raman spectra of TAM, TAM citrate, and citric acid crystals. TAM citrate was prepared with TAM and citric acid (1:1 and 2:1) on a 96-well plate. Free, C1, and C2 correspond to the classification in Table I. Heavy solid line (—), TAM (free); solid line (—), TAM citrate (C1); dotted line (---), TAM citrate (C2); and heavy dotted line (—), citric acid.