

C245, 分子間ジスルフィド結合; N322, ヒドロキシアスパラギン

[例4] 糖たん白質性医薬品

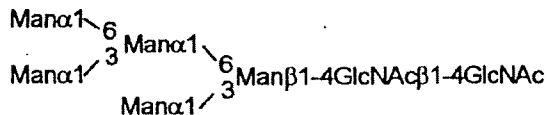
たん白質部分

APAERCELAA ALAGLAFPAP RGYSLGMWVC AEPQPGGSQC VEHDCFALYP
 AAKFESNFNT QATNRNTDGS TDYGILQINS GPATFLNASQ ICDGLRGHLM
 RWWCNDGRTP GSRNLCNIPC SALLSSDITA TVRSSVAADA ISLLLNGDGG
 SVNCAKKIVS DNGMNAWVA WRNRCKGTDV QLPPGGGDPK RLGPLRGFOW
 QAWIRGRLV FPATCRPLAV GAWDESVENG GCEHACNAIP GAPRCQCAGP
 AALQADGRSC TASATQSCND LCEHFCVNPV DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ
 HRCEDVDDCI LEPSPCPQRC VNTQGGFECH CYPNYDLVDG ECVPEVDPGF
 RANCEYQGP LNQTSYLCVC AEGFAPIPHE PHRCQMFQNO TACPADCNP
 TQASCSCPEG YILDDGFICT DIDECEGGF CSGVCTNLPV TFECIGPDK

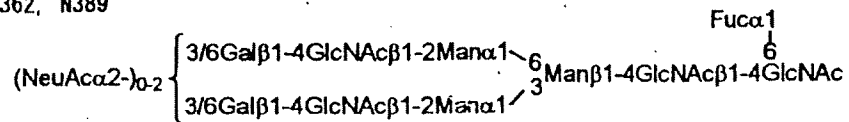
N87, N362, 及び T436, 糖鎖結合; N389, 糖鎖結合 (部分的);
 S285, グルコシル化; N322, ヒドロキシアスパラギン

糖鎖部分

N87



N362, N389



T436

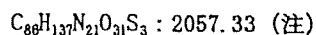


3.7 分子式及び分子量 (組成式及び式量)

3.7.5 生物製品の分子式と分子量の記載

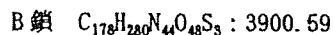
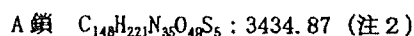
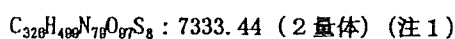
ペプチド性医薬品及びたん白質性医薬品については、その分子式及び分子量を記載する。糖たん白質性医薬品については、たん白質部分の分子式・分子量のみを記載し、糖鎖を含めた分子量(概数)は基原に記載する。ペプチド性医薬品、たん白質性医薬品及び糖たん白質性医薬品は、通例、次のように記載する。

[例] ペプチド性医薬品 (3.6 例1の場合)



注 N末端, C末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。また, Glu1 はピログルタミン酸として計算する。

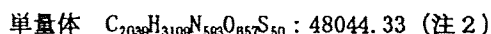
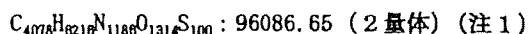
[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例2の場合)



注1 N末端, C末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。分子内及び分子間ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。A鎖 M1 はホルミルメチオニンとして計算する。A鎖 T31 はグリシンアミドとして計算する。また, B鎖 K35 は結合しているものとして計算する。

注2 分子内ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。分子間ジスルフィド結合は還元型として計算する。

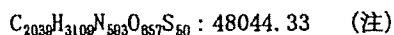
[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例3の場合)



注1 N末端, C末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。N322 はヒドロキシアスパラギンとして計算する。分子内及び分子間ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。

注2 分子内ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。分子間ジスルフィド結合は還元型として計算する。

[例] 糖たん白質性医薬品 (3.6 例4の場合)



注 N末端, C末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。N322 はヒドロキシアスパラギンとして計算する。

分子内ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。N87, 362, 389, T436 及び S285 には糖が結合していないものとして計算する。

3.9.1 基原の記載

生物薬品においては、水溶液の場合は、水溶液であることを明記する。分子量については、規格試験法に分子量の項がある場合は、その規格値を記載する。分子量には幅があってもよい(例: $0 \sim \Delta$)。分子量の項がない場合で、不純物等が多く混在するなどの理由により分子量を測定できない場合は、理論分子量を記載してもよい。遺伝子組換え医薬品の場合は、構造遺伝子の由来を記載する。また、遺伝子組換え糖たん白質性医薬品については、細胞の種類を明記する。遺伝子組換え医薬品を含む生物薬品は、次のように記載する。

[例] ペプチド性医薬品 (3.6 例1の場合)

「本品は、〈健康な〉 $\times\times$ (種)の $\Delta\Delta$ (細胞、組織又は臓器等)から得た18個のアミノ酸残基からなるポリペプチド(分子量 $\Delta\Delta$)である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等)で $\square\square$ 活性を有する。』

「本品は、合成された18個のアミノ酸残基からなるポリペプチド(分子量 $\Delta\Delta$)である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等)で $\square\square$ 等の作用を有する。』

[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例2の場合)

「本品の本質は、〈健康な〉 $\times\times$ (種)の $\Delta\Delta$ (細胞、組織又は臓器等)から得た31個のアミノ酸残基からなるA鎖1分子、及び35個のアミノ酸残基からなるB鎖1分子から構成される $\diamond\diamond$ (ポリペプチド又はたん白質)(分子量 $\Delta\Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等)で $\square\square$ 活性を有する。』

[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例3の場合)

「本品は、〈健康な〉 $\times\times$ (種)の $\Delta\Delta$ (細胞、組織又は臓器等)から得た449個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される $\diamond\diamond$ (ポリペプチド又はたん白質)(分子量 $\Delta\Delta$)である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等)で $\square\square$ 作用を有する。』

[例] 糖たん白質性医薬品 (3.6 例4の場合)

「本品の本質は、〈健康な〉 $\times\times$ (種)の $\Delta\Delta$ (細胞、組織又は臓器等)から得た449個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約 $\Delta\Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子、又は阻害剤等)で $\square\square$ 活性を有する。』

[例] 遺伝子組換えペプチド性及びたん白質性医薬品

「本品の本質は、 $\times\times$ の遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した組換え体で産生される $\square\square$ 個のアミノ酸残基からなる $\diamond\diamond$ (ポリペプチド又はたん白質)(分子量 $\Delta\Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、 $\square\square$ 活性を有する。』

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品

「本品の本質は、 $\times\times$ の遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した $\diamond\diamond$ 細胞で産生される $\square\square$ 個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約 $\Delta\Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、 $\square\square$ 作用を有する。』

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品 (アミノ酸置換型)

「本品の本質は、\$鎖#番目の△(アミノ酸)を▽ (アミノ酸)に置換したxxをコードする遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した◇◇細胞で産生される○○個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約△△)である。本品は、水溶液である。本品は、○○活性を有する。」

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品 (融合型)

「本品の本質は、xx(1から#番目)及び**(#+1から##番目)をコードする遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した◇◇細胞で産生される○○個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約△△)である。本品は、水溶液である。本品は、○○活性を有する。」

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品 (融合型 抗体医薬品)

「本品の本質は、xxの&&部(例：相補性決定部)及び**の\$\$部(例：定常部及びフレームワーク部)をコードする遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した◇◇細胞で産生される○○個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び○○個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子から構成される糖たん白質(分子量約△△)である。本品は、水溶液である。本品は、○○活性を有する。」

[例] 遺伝子組換えたん白質性医薬品 (修飾型)

「本品の本質は、xxの遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した組換え体で産生される○○個のアミノ酸残基からなるたん白質(分子量△△)の▽残基に1分子の◎◎ (例：ポリエチレングリコール)が共有結合した修飾たん白質(分子量▲▲)である。本品は、水溶液である。本品は、○○活性を有する。」

[例] 多糖類

「本品は、〈健康な〉xx(種)の△△(細胞、組織、又は臓器等)から〈得た▲▲(例：ヘパリンナトリウム)の◇◇分解によって〉得た○○及び◇◇(単糖)からなる◎◎ (例：グリコサミノグリカン、低分子量ヘパリン) (分子量約△△)である。本品は、○○活性を有する。」

3.10 成分の含量規定**3.10.1 原薬の記載**

原薬は、通例、次のように記載する。

[例] たん白質性医薬品 (溶液)

「本品は定量するとき、1mL当たり○～□mgのたん白質を含み、たん白質1mg当たり×単位以上を含む」

3.18 製剤試験**3.18.1.2 エンドトキシン試験の設定**

エンドトキシン規格値は、日本薬局方参考情報「エンドトキシン規格値の設定」に基づいて設定する。ただし、たん白質性医薬品の原薬でエンドトキシン試験を設定する必要がある場合には、参考情報に加え必要に応じて実測値も考慮すること。

3.23 その他

3.23.2 「別に規定する」の定義

各条原案作成時には必要な試験項目と規格値を設定する。

しかしながら、原案審議委員会の審議を経て、1.1.2にあるように、生物薬品等の工程由来不純物、残留溶媒、経口固形製剤の溶出性などにみられるように、同一品目であっても製法が異なること等によって、一定の品質の保証に必要な値を画一的に設定することが極めて困難な場合や知的所有権の一部で保護されるべき内容等については、規格値の設定は行わず、「別に規定する」と記載し、適切かつ柔軟な各条規格とすることができる。

「別に規定する」とは、薬事法に基づく製造販売承認書の中の規格値として別途規定されていることを意味する。

なお、法に基づく承認審査において設定する必要がないと判断され、承認書に規定されない場合も含む。

Biotechnology（品質）に関するガイドラインの動向について**

早川 堯夫*

医薬品研究 Vol. 38, No.1 別刷（2007年）

財団法人 日本公定書協会

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。しかし米国側が提案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、今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らえ方

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の必要性と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 (Table3参照)
- 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

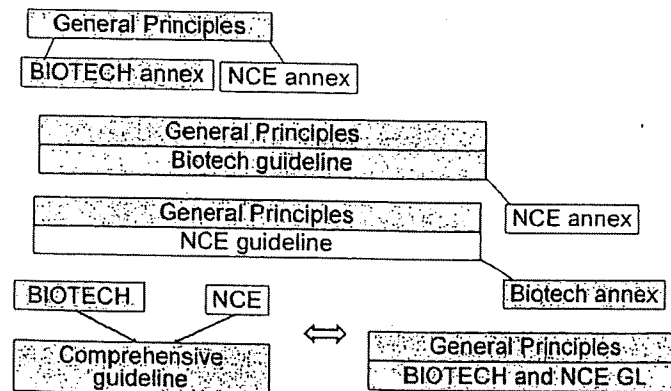


Fig. 1 What would the guideline look like?

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では是認されるこ

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か疑問である、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ひ、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ひます。

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

- 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）
- 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）
- 同一線上にない各極の承認制度や方針を認識
- CTDM3, QOS, 承認書における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らえ方

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

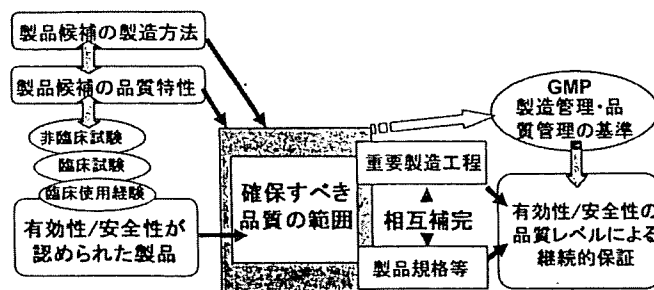


Fig. 2 確保すべき品質の範囲

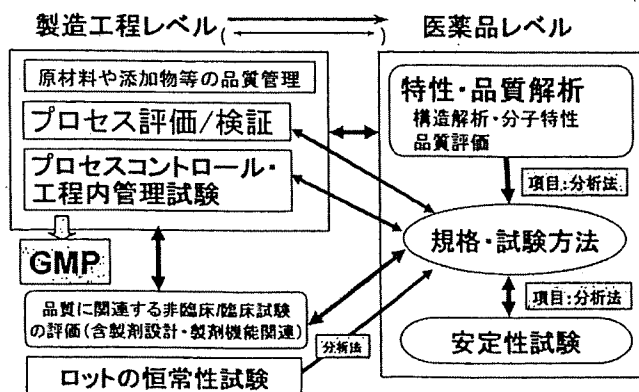


Fig. 3 バイオ医薬品の品質確保方策全体を構成する要素

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・保証する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

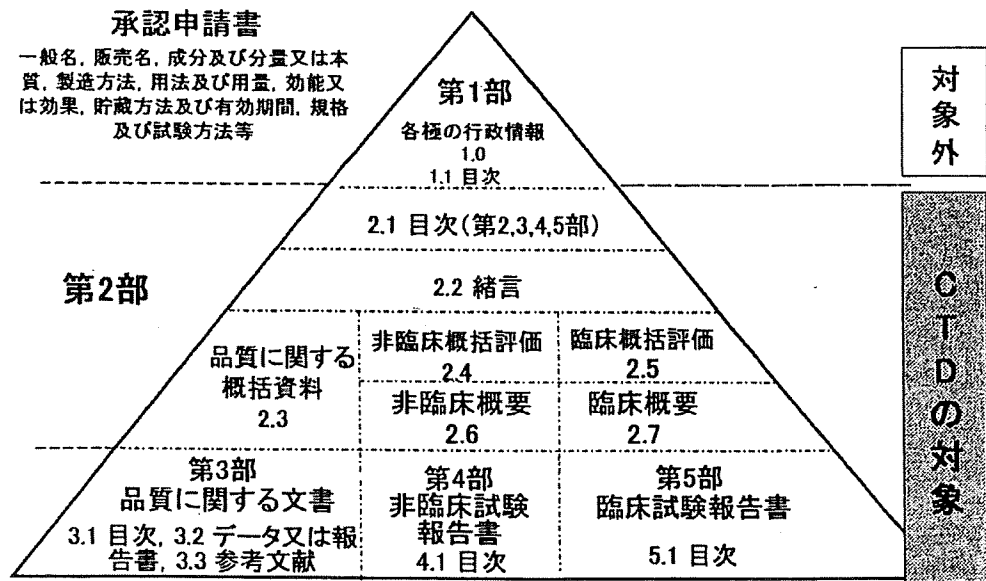


Fig. 4 承認申請書及び添付すべき資料の構成

設定や製造方法の内容に承認書の大半が割か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りえ方

<ul style="list-style-type: none"> 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います。

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

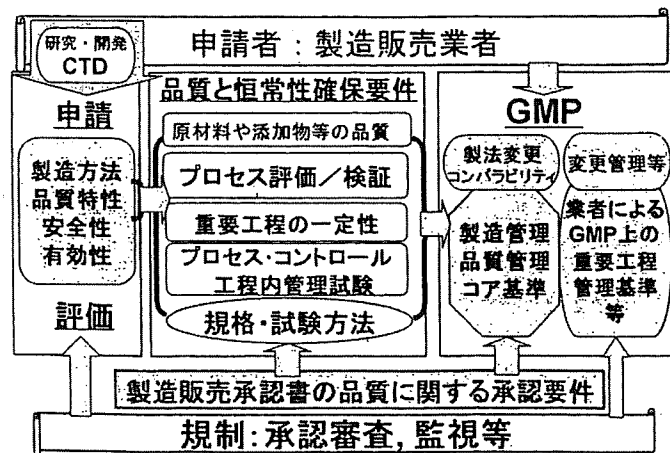


Fig. 5 承認事項としての品質とその確保要件

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、これらを一か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がレビューアの腕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います。

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け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、言葉でないと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。

品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion)**

早川 堯夫*

医薬品研究 Vol.38, No.8 別刷 (2007年)

財団法人 日本公定書協会

品質に関するトピックの動向 (Quality Strategy Discussion)**

早川 堯夫*

1. はじめに

本稿では Quality Strategy Discussion (品質戦略) に関する議論について、世話人からの討議資料、関係機関の見解、我が国の見解と提案、シカゴ会議での議論の経過、更に今後に向けた現状分析と論点再整理について順次説明します。

2. なぜ今、品質戦略に関する議論か？

なぜ今、品質戦略に関する議論をするのかと言いますと、Table 1 に示すような四つの要因及び背景が考えられます。このうち特にバイオ製品の原薬製造に関する ICH ガイドライン作成への動きが直接のきっかけとなっています。

3. バイオ医薬品新規課題をめぐる経緯 (Table 2)

新規バイオ課題候補についての議論は、2004年11月の横浜会議から始まり、途中、米国側の思惑に振り回されましたが、2005年11月のシカゴ会議で、MHLW から提案の「バイオ後続品」に関する課題を含めてさまざまな提案のうち、EU/EFPIA から提案のあった製法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検討することとなりました。日本側は、「製法は各極の承認制度や方針が影響する課題であり、内容によって難しくなる」との理由により保留としましたが、米国側が製法に関する課題の採択を支持したため、一歩踏み出すこととなりました。

ところが、コンセプトペーパーの作成作業が大詰めを迎えた2006年6月の横浜会議直前になって、FDA が突然「①バイオと化成品原薬製造の双方を

カバーするガイドラインを作成すべきである、②バイオ単独のEWGの立ち上げには同意できない、③Quality by Design (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」などを骨子とした驚くべき新規提案を出してきました。

こうした状況を踏まえ、バイオの Informal Working Group (IWG) 及び Steering Committee (SC) で善後策をいろいろ協議した結果、取りあえず現行のコンセプトペーパーの合意作成を目指す方向となりました。その結果、IWG では、FDA、PhRMA を含めた6者の合意案が完成し (Table 3)、タイトルやコンセプト、あるいは対象とする範囲や目標等が定められました。

ところがこれを SC に報告したところ、PhRMA/FDA が「現行案でのコンセプトペーパー等の是認はできない、修正が必要である」と異論を唱えました。その理由は、①NCE 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、すなわち 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こと、②ガイドライン作成作業の効率や効果に問題があること、③Quality by Design に通底する目標を明確に表現する必要があることです。

その意見に対して Rapporteur は反論し、更に日欧の SC メンバーも IWG 案を支持しましたが、結局、SC で合意に至らず、IWG で再度議論することとなりました。

IWG では、SC 対応として特に内容はともかく Q8-Q10 という言葉をいかにコンセプトペーパーに取り込むかについて議論が集中し、課題選定の際にわが国が留保した立場を配慮してコンセプトペー

* 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15回 ICH 即時報告会 (平成18年12月21日) における講演による。

Table 1 なぜ今、品質戦略に関する議論か？

- 2003年7月 Pharmaceutical Quality System に関するビジョンを討議
- Q8, Q9, Q10 の進捗
- FDA の品質戦略
- バイオ製品の原薬製造に関する ICH ガイドライン作成への動き

一原案を起草していた EU が次第に米に傾斜する方向が強まってきました。

我が国としては、もともと課題採択かどうかは内容次第として留保していた点を乗り越えて IWG で科学的に合意にこぎつけ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。具体的理由として、①経緯が不当であること、②米国の SC の

Table 2 バイオ医薬品新規課題をめぐる経緯

- 2004年11月(横浜)：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；米側が提案未完成を根拠に延期を主張(Q10 論議開始)
 2005年11月(シカゴ IWG：非公式専門家会議)：EU/EFPIA から製造方法が提案される：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)：EU/EFPIA, FDA/PhRMA の4者が支持したバイオ医薬品製法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 で結果を報告すること。
 2005年12月以降：コンセプトペーパー“CP”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 の必要性とこれに関する“CP”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
 2006年5月末：レポートによる“CP”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
 2006年6月5日：
- IWG (非公式専門家会議) の主な見解
 - ・ IWG はシカゴでの計画に基づき、“CP”の作成作業を継続する
 - ・ Q8 の概念(?)の大半はすでにバイオ医薬品では当然のこととして実施されている
 - ・ 仮に NCE を含むとしても、現 IWG での作業を継続して“CP”を作成し、ガイドライン作成作業を早期に開始する
 - SC の意見
 - ・ FDA/PhRMA よりバイオ単独での作業に異論が出たが、日/欧は IWG を支持。結論として、現“CP”の合意形成を目指す方向を了承。
 - SC での議論
 - ・ PhRMA/FDA：現行案での“CP”等の是認はできない。修正が必要。理由：①NCE や Q8, Q9, Q10 GL と考え方が同じか否か不明瞭(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、②GL 作成作業の効率や効果に問題がある、③“QbD”に通底する目標を明確に表現する必要がある。
 - ・ レポート：“QbD”の解釈は多様であり、これを“CP”に明確に反映することは困難
 - ・ EU/EFPIA, MHLW/JPMA は IWG 案を支持
 - ・ SC で合意に至らず、これをふまえて IWG で再度議論することとなった(SCは目標の明確化や Q8 との連携に関する記述を要望)
 - IWG での議論・SC への回答
 - ・ SC 対応として Q8-Q10 という言葉をいかに“CP”に取り込むかについて議論。米・欧で妥協点を探る方向へ
 - ・ わが国は、IWG で科学的に合意できていた“CP”を再改訂することは不適切と判断：①経緯における不当性、②SC 意見の根拠の非合理性、③原薬製法に関連する Q8-Q10 の概念及びその理解や確立時期の不確定性・不明瞭性・解釈多様性、④これらを上位概念とすることの非妥当性、⑤GL 作成の非効率性、⑥国際調和の名のもとで特定地域のあるポリシーをあまねく他地域に強制しようとするものの不当性・不公平性、⑦欧米主導で進められる可能性が強まった GL のわが国への不利益性
 - ・ 既に合意された“CP”を超えての6者の新たな合意形成は得られなかった旨を SC に報告

Table 3 提案する調和GL (6者合意案)

<p>タイトル：バイオ医薬品/生物起源由来医薬品原薬の製造</p> <p>コンセプト：製品の品質と恒常性を確保する全方策の一部である製造方法に関する科学的、技術的原則の調和</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象：CTD-Q S2.2 ~ 2.6 ・対象：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 ・原則はその他の医薬品原薬にも適用できる場合もある ・本ガイドラインの作成作業とは別に、将来のある時点でバイオ医薬品、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考える。 <p>目標</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・一定の品質の製品を確実に生産できる優れた製造方法とする (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の明確化 ・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 ・承認審査の迅速化 ・製法変更に関して規制がより柔軟に対応できるよう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
--

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-Q10 の概念が未だ明瞭でなく、その理解や解釈は多様であること及び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、その確立時期が不確定であること、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合意できていた明瞭なコンセプトやタイムテーブルをこわし不明瞭な内容や計画の下で行う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か疑問であること、などが挙げられます。

結局 IWG としては、既に合意できていたコンセプトペーパーを越えての新たな 6 者の合意形成は得られなかった旨を SC に報告しました。

ここから、品質戦略会議への流れが始まるわけですが、

4. 品質戦略会議開催への流れ (Table 4)

バイオ IWG の報告に対して SC は、原薬製法をバイオのみの問題として取り上げることに反対した米国側が考えるコンセプトペーパーの提言を SC に示すことを求めました。一方で、Q8 の説明に関連して、シカゴ会議で EU と PhRMA が世話役となり、NCE とバイオグループが方向、優先順位、基本原則などで一致するための Plenary Session を 1 日開催することを SC が勧告したので、結果的に二つの SC の異なる勧告が示されてしまいました。

しかしながら、EU と PhRMA の世話人は、Strategy Discussion 一本に絞るとの独自の判断のもとで討議に向けての背景、会議で合意形成を意図する事項に関する提案などを含む討議資料を配布しました。世話人はいずれも NCE グループのメンバーで、彼らが作成した資料ということもあり、問題がバイオに留まらず品質分野全体、更に新規のみならず既存のガイドラインにも広がったため、規制の方策全

Table 4 品質戦略会議開催への流れ

- ・ SC の勧告 (バイオ IWG に関して)
 - ・ PhRMA/FDA が次回 SC 電話会議でいかに前進するかを提示する (彼らの考える“CP”の提言をする)
- ・ SC の勧告 (Q8 のプレゼンに関連して)
 - ・ シカゴで NCE とバイオグループが方向、優先順位、基本原則などで一致するための Plenary session を EU/PhRMA が世話役で 1 日開催すること。
 - ・ EU/PhRMA が会議の目的に関する提案を SC の電話会議の前に流す (バイオグループ自体はこの件に関して当時は知らなかった)。
- ・ EU/PhRMA と FDA/PhRMA の動き
 - ・ EU/PhRMA (いずれも NCE グループ) から、討議に向けての背景、会議で合意形成を意図する事項に関する提案などを含む討議資料が配布された。
 - ・ これに対する各極からのヴィジョン、とるべき戦略、GL 作成 (や議論) が必要な分野、新 GL 提案のタイミングなどに関するコメント提出が要請される。
 - ・ SC の勧告であった FDA/PhRMA のバイオに関するコンセプトペーパーは独自判断により出さないこととされた。これにより、問題はバイオにとどまらず、品質分野全体、また、新規のみならず既存の GL にも広がり、規制の方策にも影響が及ぶ様相を呈することとなった。