

**「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(案)
に関する意見募集に対して寄せられた御意見について**

平成21年3月4日
厚生労働省医薬食品局審査管理課

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(案)について、平成20年9月17日から10月17日まで厚生労働省のホームページを通じて御意見を募集したところ、22団体・企業・個人から御意見をいただきました。お寄せいただいた御意見と、それに対する当省の考え方について、下記の通り取りまとめましたので、ご報告いたします。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見につきましては適宜集約させていただいております。なお、パブリックコメントの対象となる案件についての御意見に対する考え方のみを公表させていただいておりますので御承ください。今回、御意見をお寄せいただきました方のご協力に厚く御礼申し上げます。

No.	質問	回答
全般について		
1	漠然とした安全性への懸念のみをもって、開発時(承認申請前)に過重な臨床試験を課すなどの「オーバーオリティ」を求めるべきではないと考える。	オーバーオリティを求める考えはありませんが、バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針で示したような内容については申請時に示す必要があると考えます。
2	現行の化学合成医薬品の場合、区分1-(7)、(8)、(9)はCTD様式を申請に用いることを義務付けていない。バイオ後続品はCTD申請が必要か示して欲しい。また、品質に関する添付資料の範囲を明確に示して欲しい。	本指針に基づき申請する場合、新医薬品と同様に、CTD様式で申請してください。申請に必要な添付資料の範囲については、指針において明示したところですが、個別具体の相談が必要な場合には、医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)に御相談ください。
3	臨床試験に関する要件に関する記載が、曖昧である。先発の生物製剤で実施された試験よりも規模が小さい場合があったとしても、全てのバイオ後続品の申請に際しては安全性と有効性のための臨床試験を求めることを強く要請します。	臨床試験の項においても、「基本的には臨床試験により同等性/同質性を評価する必要がある」としており、その考えは整合しているものと考えます。
4	特定クラスの生物製剤の臨床上の要件に関し、当局がどのような期待をしているのか詳細な説明を伴った製品クラス毎の特定のガイドラインの作成を強く要望します。	御指摘のガイドラインの必要性については、今後とも関係業界と議論してまいりたいと考えております。
5	バイオ後続品の開発においては、低分子化学物質の後発品とは異なる特殊性のために、規制当局との相談を行う頻度が高まると考えられることから、新たな相談枠を設置して欲しい。	既存の相談枠で支障ないと考えておりますが、今後の動向等に応じ、必要な検討を行います。
6	「バイオ後続品」との表現が使用されておりますが、「後続バイオ医薬品」又は「バイオシミラー」又は「バイオシミラー医薬品」との表現の方がよいと考えます。	特に大きな支障はないと考えますことから、「バイオ後続品」のままいたします。
7	申請者が先行バイオ医薬品との同等性/同質性を証明できなかった又は証明できなかった場合、新有効成分1-(1)として申請することは可能か聞きたい。	新有効成分(申請区分1-(1))として申請する(いわゆる同種・同効品として申請する)ことは基本的に可能と考えております。しかしその場合、本指針の範囲の適用は受けず、新規バイオ後続品と同様に品質から非臨床・臨床試験の全てのデータが必要になります。なお、新有効成分として申請された場合であっても、審査の過程で先行バイオ医薬品と同等性があり、バイオ医薬品として評価されることもあると考えています。
8	「バイオ後続品の承認は、先行バイオ医薬品の特許期間の終了や再審査期間の満了をもって可能となると考えられる。」は、バイオ後続品だけでなく後発品全てに関わることであり、本指針においてバイオ後続品に限定して記述する意味はないと考える。	念のため記載したものです。
9	「その間に、目的とするバイオテクノロジー応用医薬品に関連する製法、解析技術、あるいは評価技術は急速に進歩すると考えられることから、開発に当たってはその間の情報の蓄積や最新の科学技術を十分取り入れることが求められる。また、安全性に関する最新の情報についても十分に考慮した開発が必要となる。」については先発医薬品も含め全ての医薬品について言えることであり、バイオ後続品だけの課題ではない。あえて、規定することでバイオ後続品の開発を抑制することになるのではないかと。	この分野の進歩は目覚ましいこと等から記載したのですが、開発を抑制する趣旨ではありません。
10	バイオ後続品として申請する場合、当該申請に海外で得られたデータを利用することができるか聞きたい。	海外データの利用については、原則として、一般の医薬品と同様であると考えます。
11	バイオ後続品においては、薬局で自由に先発品を後発品に変更して調剤することは好ましくないと考えます。処方せんによりバイオ後続品の薬剤名を記入する、添付文書を工夫する等の規制が必要と考えます。	バイオ後続品は、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質・安全性・有効性を有すると定義しており、それを踏まえて必要な検討がなされるものと考えます。
12	先行バイオ医薬品と異なる効能・効果若しくは用法・用量となる場合、バイオ後続品には該当せず、新医薬品としての開発が必要となるという理解でよいか聞きたい。	基本的に新医薬品に該当するものと考えます。
1. 始めに		
13	後続品の開発に際しては、必ずしも先行する品目との品質の同等性/同質性を示すデータ等に基づき開発されなければならないというわけではなく、方策の一つにすぎない。その意味で、「先行バイオ医薬品」という言葉も直接的「比較」試験を強調するような言葉であるため、「先行(既存)バイオ医薬品」とするのが適当ではないかと考えます。	品質特性の比較データのみならず、他の情報等も参考にして開発できるという趣旨から、「先行バイオ医薬品」と変更しました。

14	「化学合成医薬品とは異なり既承認薬との有効成分の同一性を実証することが困難な場合が少なくなく」は、「化学合成医薬品とは異なり既承認薬との有効成分の同一性を実証することは可能ではなく」とすることが適切と考えます。さらに、「バイオ後続品は、独自の製造方法で開発されるので、バイオ後続品と先行バイオ医薬品は類似しているものの同一ではない。」を追記して欲しい。	同一性を実証する可能性を完全に否定することは適当ではないと考えます。
15	バイオ後続品は品質、安全性及び有効性について、先行バイオ医薬品との比較から得られた同等性/同質性を示すデータ等に基づき開発されなければならない。「データ等」の「等」意味は、文献等で周知の事実などを表すものと解釈できることを確認したい。	バイオ後続品の開発においては、同等性/同質性を示すデータのみでなく、先行バイオ医薬品に関して公表されている情報等を利用して開発されるものであると考え、「データ等」としております。
16	「バイオ後続品の開発では、複数の機能部位から構成されるといった複雑な構造、生物活性、不安定性、免疫反応性等の品質特性から、化学合成医薬品と異なり既承認薬との有効成分の同一性を実証することが困難な場合が少なくなく」の下線部を「先行バイオ医薬品」と変更すべきと考えます。	御趣旨を踏まえ、「既承認薬」は、「先行バイオ医薬品」に変更いたします。
17	「バイオ後続品の承認は、先行バイオ医薬品の特許期間の終了や再審査期間の満了をもって可能となると考えられる。」は、「バイオ後続品の販売は、先行バイオ医薬品の再審査期間等の満了をもって可能となると考えられる。」に変更すべきと考えます。	再審査については、その期間終了前にはバイオ後続品として申請することはできませんので、それを踏まえ修正します。
18	「その間に、目的とするバイオテクノロジー応用医薬品に関連する製法、解析技術、あるいは評価技術は急速に進歩すると考えられることから、開発に当たってはその間の情報の蓄積や最新の科学技術を十分取り入れることが求められる。」の下線部は、「先行バイオ医薬品」に変更すべき。	一般的な記載をしている部分であり、現行記載で適当であると考えます。
19	先行バイオ医薬品と、それと同質/同等の既承認バイオ後続品(つまり後続1)が存在している場合、これらに続く後続品2及び後続品3・・・は、後続品1ではなく先行バイオ医薬品を同等性/同質性の比較対象としなければならないという理解が良いか。	貴見のとおり、先行バイオ医薬品との比較が必要であると考えます。
20	「化学合成医薬品の後発品」の後に、「(以下、後発品という。)」と追記し、後発品と後続品の区別を明確にするべき。	貴見のとおり変更いたします。
21	「バイオ後続品とは、国内で既に承認されたバイオテクノロジー応用医薬品」との記載を、「バイオ後続品とは、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品」としてとしたほうが、同等性/同質性確保の観点からもよいのではないかと考えるがいかがか。	貴見のとおり変更いたします。
22	昭和63年6月6日付薬審1第10号通知における「これまでに同一有効成分の細胞培養医薬品が承認されていない細胞培養医薬品」については、本指針の対象外であることを確認したい。	貴見のとおりです。
23	「同等性/同質性」を説明する文章の後に、以下の文章を追加する方が適切と考えます。 なお、製品の品質の改善は望ましいことであり常に目指されるべきである。後続品における品質の改善が有効性や安全性面において有益であると思われる結果が示される場合、先行品とは同等/同質といえないこともあるが、適当と認められる場合もある。この判断について製造販売業者は規制当局と相談すること。	御趣旨のとおりと考えます。具体的には、別途連絡する質疑応答集(Q&A)等で考え方を示したいと考えます。
24	製造販売承認申請区分(*脚注)については、昭和59年3月30日付薬審243号「既承認の組換え医薬品と製造に用いる宿主・ベクター系が異なる組換え医薬品」も引用すべきではないか。	貴見のとおり変更いたします。
2. 適用範囲(対象)		
25	「理論的には全てのタンパク質医薬品について先行バイオ医薬品と同等/同質な医薬品の開発が可能と考えられるが、」は、適用範囲は明確であり、必要がない文章と思われるため削除してよいのではないか。	貴見のとおり変更いたします。
26	「特性解析可能な特性解析可能な医薬品には適用できる場合がある。」は「品質特性解析可能な医薬品には適用できる場合がある。」の方が適切ではないか。	貴見のとおり変更いたします。
27	①血液若しくは血漿由来医薬品(遺伝子組換え医薬品含む)は、物理化学的、生物学的な機能的性質が、複雑かつ変化しやすいため、本指針の適用範囲からは除外されるべきと考えます。モノクローナル抗体と組換え型ワクチンは、本指針の対象になっていると考えられますが、もう少し明確にモノクローナル抗体や組換え型ワクチンが、本指針の対象となる旨の記載を加えてもらいたい。 ②すべてのワクチンを本指針の対象から除くべきと考える。	本指針の対象は、遺伝子組換えタンパク質としています。遺伝子組換えタンパク質の中で複雑かつ変化しやすい製剤やワクチン等については、それを考慮して審査を行うこととなりますが、入り口からこれらの製剤を除外する理由はないと考えます。

28	適用範囲が限定的であるため、その設定根拠を教えてください。特に、非組換えタンパク質医薬品や合成ペプチドが適用外となる理由を教えてください。	本指針に書いてありますように、理論的には全てのバイオ後続品の開発が可能と考えられますが、より明確に有効成分を特定でき共通した品質特性の評価方法が適用可能な組換えタンパク質医薬品を本指針の対象としました。他の製品についても、本指針で述べている基本的な考え方を適用できる場合があると考えております。有効成分の特定が困難な製品等ではバイオ後続品としてのアプローチが難しいものもあると考えております。ただ、将来的に新たな科学技術が開発されることにより、その適用範囲が広がっていくことも想定されます。
29	「高度に精製された」尿由来若しくは血液由来タンパク質医薬品について、本指針に記載の条件がクリアできるのであれば、本指針の対象に成り得ると読むことができる。従来の後発品での申請との関連について聞きたい。	御指摘の項は、基本原則の考え方について参考までに述べたものであって、本指針の対象範囲は遺伝子組換えタンパク質としています。
30	多糖類は、組換えタンパク質と類似した状況にあり(不均一性及び先発品と同一のものを製造することが困難であること)、EMAのガイドラインではバイオシミラーとして位置付けられている。本指針において、多糖類を対象外とした理由を示して欲しい。	今回の検討は、遺伝子組換えタンパク質に限って行ったものであり、多糖類については検討していないため対象外としております。
31	本指針は、例えば、抱合体も対象とすると記載があるが、ポリエチレングリコール(PEG)修飾のようなDDS製剤も本指針の対象に含まれるのか不明であるため、明確にしてください。	PEG修飾によるDDS製剤も本指針の対象に含まれると考えます。
32	合成ペプチド、合成ポリペプチドという表記であれば、遺伝子組換えのポリペプチドも含まれるので、この場合、化学合成ペプチド、化学合成ポリペプチドという表記の方が適切と考えます。	御指摘のとおり、「合成ペプチド」及び「合成ポリペプチド」とは、化学合成されたものを指しておりますが、遺伝子組換えのものについては、本指針の対象であることを明記していること等から、変更の必要はないと考えます。
3. バイオ後続品開発における一般原則		
33	「低分子化学合成医薬品の後発品の場合、通常構造解析試験を利用すれば有効成分の同一性を示すことは容易である。しかし、バイオ後続品の場合、高分子タンパク質の持つ複雑な構造、生物活性、不安定性等のため、有効成分の構造解析や理化学試験のみでは目的とする先行バイオ医薬品との同一性を示すことは技術的に困難であることが少なくない。したがって、」はそれ以降の文書と独立したメッセージであり、削除すべき。	貴見のとおり削除いたします。
34	「これに加えて、品質特性について先行バイオ医薬品と類似性が高いことを示す必要がある。さらに、非臨床試験及び臨床試験のデータも含め、同等/同質であることを示す必要がある。」「これにより、品質特性について先行バイオ医薬品と同等/同質であることを明らかにする必要がある。品質特性について先行バイオ医薬品と比較して同等/同質であることを直接実証する必要がある場合もある。さらに、適宜(一般に:原則として)、非臨床試験及び臨床試験のデータも含め、同等/同質であることを示す必要がある。」と変更の方が適切と考えます。	御趣旨を踏まえ、修正しました。
35	「先行バイオ医薬品は、国内で承認されている医薬品であり、バイオ後続品の開発期間(品質、非臨床、臨床の全開発期間)を通じて同一の製品である必要がある。」という記述がわかりにくいので説明が必要である。先行バイオ医薬品が承認事項一部変更承認(以下、一変)申請されている場合、どのステージの製品を参考にすべきか明確にすべきである。	一変の有無は、バイオ後続品の開発者が把握することは困難であることなどから、御指摘のような記載は適当ではないものと考えます。
36	「詳細」の度合いは、分子構造の複雑性や既知の生物学的作用の重要パラメーターとの同一性に依りて決定されるべきであり、一律的に求められるものではないと理解してよいか。	一律に判断できないことは御意見のとおりです。
37	非臨床試験及び臨床試験の必要性は、分子構造の性質に基づくものであり、科学的根拠を示すことができれば、省略可能と考える。	臨床試験等の必要性については、それぞれの項を参照してください。
38	国内の先行バイオ医薬品と同一の原薬を用いて製造された海外で承認されているバイオ医薬品(国内の先行バイオ医薬品と製剤処方が異なる場合あり)を、先行バイオ医薬品として許容していただきたい。海外承認バイオ医薬品と国内先行バイオ医薬品の類似性を示すことで、要件を満たすことができると考える。	基本的には国内承認品ですが、特別な理由等があるのであれば、個別に総合機構に相談してください。
39	ICH Q5Eガイドラインを参照すべきガイドラインとして言及していますが、EMAガイドライン“GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: QUALITY ISSUES”が参照ガイドラインとしてより適切と考えます。	EMAのガイドラインは参考としましたが、直接的な参照ガイドラインとして位置付けることは適当ではないと考えます。
40	バイオ後続品の同等性/同質性評価においてはICH Q5Eガイドライン:「生物医薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなる同等性/同質性評価」に記載されているコンセプトに基づき適切な試験を実施する必要がある。」の記載のあと、「あるバイオ後続品と先行バイオ医薬品を比較することは適切ではあるが、注意しなければならない事は、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の比較はある製造者自らのプロセスを変更するときに実施する比較とは全く異なるという事である。」を追記すべきである。	開発企業の製法変更においては製剤のみならず、原薬や中間工程製品なども相互に比較可能であり、比較方法に用いる被検試料の入手しやすさははじめ、色々な側面でバイオ後続品の比較評価と製法変更での評価には差があると考えられます。しかし、品質特性の比較を行うというコンセプトにおいては差が無く、そのために、本指針でもすでにその点を明記しております。したがって現行の記載のままとさせていただきます。

41	「科学的に妥当かつ合理的な範囲で品質特性に関する同等性/同質性評価を行った結果、先行バイオ医薬品との同等性/同質性がどの程度立証できたかによって、求められる非臨床試験や臨床試験のデータの必要度及びその範囲は異なる。」との記載において、下線部を削除するべきである。	削除するとその趣旨が不明確になることから、現行記載で適切であると考えます。
42	以下を追記すべきである。 「先行バイオ医薬品は、市場からの入手及び当該医薬品を販売している会社から日本製薬工業協会が定めた「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」に従い直接入手することができる。」	市民の取り引きであって、本指針で示す必要はないと考えます。
43	CMCデータの結果如何により、バイオ後続品としての開発が可能か判断されるかと思えます。非臨床試験の計画・着手前の段階で機構への相談区分は「品質相談」になるのでしょうか。	基本的に、品質相談に該当するものと考えますが、疑問等があれば、総合機構に御照会ください。
44	「したがって、バイオ後続品の開発においては、独自に製法を確立するとともに、新規遺伝子組換えタンパク質医薬品と同様に、その品質特性を詳細に明らかにすることが必要である。」との記載があるが、下線部は、バイオテクノロジー応用医薬品に統一した方が混乱を招きにくいのではないかと考える。	本指針の対象が、遺伝子組換え品であるため、それに的を絞った記載としており、変更の必要はないと考えます。
45	「したがって、バイオ後続品の開発においては、独自に製法を確立するとともに、新規遺伝子組換えタンパク質医薬品と同様に、その品質特性を詳細に明らかにすることが必要である。」との記載における下線部は、厳密には製造方法だけでなく、新たな細胞株の樹立や遺伝子発現構成体、セルバンクの作製を含んでいると考えられるので、その旨の記載を加えて欲しい。	御趣旨のとおりですが、本指針「4. 1. 製法開発」の項等に明記しているため、修文の必要はないと考えます。
46	臨床試験で得られる情報だけではバイオ後続品の免疫原性等を含む完全な評価を行うことは不可能であり、製造販売後調査は必須と考える。この旨は9.製造販売後調査に明記されているが一般原則にも記載が必要と考える。	本指針「9. 製造販売後調査」に記載されており、修文の必要はないと考えます。
4. バイオ後続品の製法・品質特性解析		
47	バイオ医薬品に限らず他の製剤においても、製法変更時の同等性/同質性を示すことにおいては違いがなく、本指針では、最終製品の同等性/同質性評価に焦点をあてて記述すべきである。	「4. バイオ後続品の製法・品質特性解析」の柱書における製法変更の記載は、開発途上における変更前データ等の取扱いを述べたものであり、修文の必要はないと考えます。
48	品質特性、非臨床、臨床における同等性/同質性を評価する試験は、差異の検出に適切なデザインであるべきということを強調していただきたい。	「適切な試験」の検討に当たって、御指摘の差異の検出も一つの要素であると考えますが、他にも種々の要素が考えられるため、特記する必要はないと考えます。
49	「バイオ後続品であっても開発途上で製法変更があった場合」とは、開発国の医薬品製造に対する指針が異なる事(例: BSE対策)、原材料の調達の状態、もしくは、生産プラントの違いによって製造方法変更を余儀なくされた場合に当たるのか不明であるため、明確にして欲しい。	御指摘の部分の本意は、バイオ後続品においても開発中の製法変更の際には、新有効成分バイオ医薬品同様に ICH Q5Eにしたがって製品の同等性/同質性評価を行うようにということであり、御指摘のような固有の問題を扱ったものではありません。
4. 1. 製法開発		
50	EMAのバイオシミュラーガイドラインと比べてしぼりが厳しすぎる。たとえば、製法開発の安全対策等(無血清培養の採用等、先行バイオ医薬品とは異なるより安全性の高い製造方法)、先行バイオ医薬品の宿主細胞が明らか場合は、同一宿主細胞を用いることが望ましい、宿主細胞は可能な限り樹立した研究機関から得ることが望ましいなど、下線部については条件を緩和すべきである。	御指摘の部分は、「縛り」ではありません。無血清培養の項及び宿主細胞の情報の項については、趣旨を明確にするため、修文しました。
51	「宿主細胞は、新有効成分を含有する医薬品の場合と同様に、細胞の由来や履歴を明確にするため、可能な限り樹立した研究機関から得ることが望ましい。」とあるが、ICH Q5Dとの整合性が取れないので、ICH Q5Dの記載に準じる必要があると考える。「宿主細胞は、新有効成分を含有する医薬品の場合と同様に、細胞の由来や履歴を明確にするため、細胞基材のもととなる細胞がどこで樹立され、どこから供給されたか(例えば、研究所又は細胞保存供給機関)について明らかにし、また、科学文献から適切な参考事項を引用しておくべきである。これらの情報については、細胞の起源となった研究所から直接得たものが望ましい。しかし、それが得られない場合、文献から得た情報を利用してよい。」と修正すべきである。	ご指摘を踏まえ、ICH Q5Dとの整合性を図るため以下のように変更いたします。「宿主細胞は、新有効成分を含有する医薬品の場合と同様に、細胞の由来や履歴を明確にするため、これらの情報は可能な限り樹立した研究機関から得ることが望ましい。これらの情報が入手できない場合には、文献等の情報でもやむを得ない。培養履歴ばかりでなく、セルバンクシステムの構築、細胞基材の特性解析等についても新規製品と同様の要件が求められる。」
52	「先行バイオ医薬品の宿主細胞が明らかにされている場合は同一宿主細胞を用いた開発を進めることが望ましい。」とあるが、安全性を高めるためiCUMスター細胞からヒト細胞への変更もあり得る。上記の「より安全性の高い製造方法を模索する」と矛盾するのではないかと。	特に矛盾はないと考えます。製造方法については、基本を述べたものであって、個別の内容を踏まえ、より安全性の高い方法を模索することは重要であると考えます。
53	「また、測定法上の限界等により不純物プロファイルについて先行バイオ医薬品とバイオ後続品の類似性を明らかにすることが必ずしも容易でない場合が多い。」このような例では、差異を検出するために非臨床及び臨床試験の実施が必要であることを記載して欲しい。	御指摘の状況をもって、直ちに臨床試験等の実施につなげることは必ずしも適当ではないと考えます。
54	「あえて異なる種類の宿主細胞を用いた開発を行う場合には、宿主由来不純物を含む製造工程由来不純物のプロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同種細胞の場合よりも十分にを行い、データを提出することが求められる。」を削除し、以下に変更すべきと考える。「バイオ後続品は、そもそも先行バイオ医薬品とは異なったセルライン、ベクター、製造方法で開発・製造されるため、製造工程由来の不純物は用いられた宿主細胞とは無関係に、充分に明らかにされるべきである。」	製造工程由来の不純物については、培養・精製工程の項に記載しています。

55	「しかし、糖タンパク質であっても、糖鎖の微小不均一性/不均一性がない場合には、単純タンパク質のバイオ後続品と同様の同等性/同質性評価手法が適用できるであろう。」の記載について。本指針には「単純タンパク質のバイオ後続品と同様の同等性/同質性評価手法」については触れられておらず、糖タンパク質のそれにも触れられていません。したがって、それぞれの評価手法について本指針(案)において説明を加え、その内容を明らかにすべきと考えます。	御指摘を踏まえ、当該部分を削除いたします。
56	「あえて異なる種類の宿主細胞を用いた…プロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同種細胞の場合よりも十分に行い、データを提出することが求められる。」とありますが、 ①「同種細胞」という表現がされているが、分類学上の「属」や「種」のことをさすのでしょうか、意味するところを明確にして欲しい。 ②「宿主細胞が微生物と動物細胞では製造プロセスが大きく異なり、生産物の品質特性の同等性、同質性が保証できないため、バイオ後続品とは判断されない。」を追記することを検討して欲しい。	①HeLa細胞やCHO細胞等の亜株が念頭にありますが、詳細については別途連絡する質疑応答集(Q&A)をご参照ください。 ②製品の同等性/同質性を示すことができない場合、バイオ後続品と判断されないことは自明であるため、修正の必要はないと考えます。
57	「不純物についてすべての安全性試験を実施することを求めるものではなく…の設定を求めるものである。」としているが、先行バイオ医薬品にはみられない不純物については、安全性試験が必要ではないか。「不純物についてすべての安全性試験を実施することを求めるものではなく…の設定を求めるものである。なお、バイオ後続品にのみみられる不純物については、不純物に着目した安全性試験を行う必要がある。」と修正すべきと考えます。	現行の記載でも、製品の特性解析の一環として不純物評価を行うこと等としていることから、貴見を特記する必要はないと考えます。
58	宿主を変えることで、目的物質由来不純物のプロファイルも大きく変化することがあると考えられるため、下線部を追記して欲しい。 「あえて異なる種類の宿主細胞を用いた開発を行う場合には、宿主由来不純物を含む製造工程由来不純物および目的物質由来不純物のプロファイルの違いに着目した品質や安全性に関する検討を同種細胞の場合よりも十分に行い、データを提出することが求められる。」	宿主の違いによる目的物質由来不純物プロファイルの違いは、製造工程由来不純物プロファイルの違いに比べて一般に小さいと考えられるため、特記する必要はないと考えます。
4. 2. 特性解析(構造解析、物理的・化学的性質、生物活性等)		
59	「特性解析では、最新の科学技術を用いて、…」という記載があるが、最新の科学技術の縛りが必要なのか。ICH Q6Bガイドラインでは「新しい分析技術の開発や既存の技術の改良は日進月歩で進んでいるので、適時取り入れるべきである。」と、緩やかな記載となっている。	趣旨としては、ICH Q6Bガイドラインと変わりませんが、一般論として、「最新の科学技術」としたところです。
60	「その結果に基づき、規格及び試験方法の設定を行う」の記載は、「6. 規格及び試験方法」の項に詳細が記載されており、本項での該当文の記載は不要であると考えます。	貴見を踏まえて削除しました。
4. 3. 製剤設計		
61	製剤濃度及び剤形(たとえば、注射キットとバッグ製剤)は、先行バイオ医薬品と同じである必要はないと考えてよいのか。	基本的に同一の濃度の製剤を想定していますが、詳細は質疑応答集(Q&A)等で対応させていただきます。
4. 4. 安定性試験		
62	申請時には、実保存条件の6ヶ月以上の結果だけでなく加速条件の6ヶ月の試験結果も提出することとし、製品の安定性傾向を統計学的に評価し、申請データより長期の有効期間の推定を可能としたい。	バイオテクノロジー応用医薬品については、加速試験での有効期間の設定は不適切であるとして、ICH Q5Cで実保存条件、実時間の安定性試験結果に基づいて有効期間を設定すべきとされています。バイオ後続品にもこの基本原則を当てはめるべきであり、修正は適当ではないと考えます。
63	①「原則として苛酷試験・加速試験も実施すべきである。」は、「苛酷試験・加速試験は実施すべきである。」が妥当であると思います。 ②後続バイオ医薬品の原薬・製剤の特性を評価する上で有用な情報が得られることから、原則として苛酷試験・加速試験も実施することが望ましい。これらの安定性試験については、ICH Q5Cガイドライン「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験」にしたがって実施することが求められる。と下線部を追記すべきと考えます。	ICHQ5Cの記載に準じ、「原則として、苛酷試験・加速試験の実施が望まれる」と変更いたします。
64	「保存条件及び有効期間が先行バイオ医薬品と同一であることは必須条件でないことから、先行バイオ医薬品との比較は必ずしも必要ではない。」との記載について、バイオ製品で先発品を製造した時代から、科学的水準、技術の進歩、輸送手段の改善など、新たな知見から改良の可能性が存在するはずである。そのようなケースを想定すると、バイオ後続品の有効期間は長期保存試験データに基づき設定するので、設定した有効期間が先行バイオ医薬品と異なっても良いのか、保存安定性に対して添加剤などで工夫した場合にも適用されるのか、明確にいただきたい。	バイオ後続品の有効期間が先行バイオ医薬品よりも長くなることは、データから明らかである限り、差し支えないと考えます。
5. 品質特性に関する同等性/同質性の評価試験		
65	「免疫反応性等」は「免疫原性等」ではないか。	貴見のとおり変更いたします。

66	ロット間の品質特性の同等性を担保すれば、非臨床・臨床試験に用いるロット数は1ロットでよいと確認したい。	製造工程の検討を含めて、ロット間の一定性が確保されるよう必要な確認がなされていれば、通常は非臨床・臨床試験に用いるロット数は1ロットでよいと考えます。
67	「標準品は構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験の対照とはならない」理由を追記いただきたい。	標準品は、力価測定用等、その用途が限定されており、当該用途以外の使用に適切な品質を確保しているものではないためです。
68	先行バイオ医薬品と異なる製法を確立するバイオ後続品においては、原薬を用いた試験は原則実施する旨記載してはどうか。ICH Q5Eガイドラインに「例えば、全ての製造工程変更が原薬の製造工程においてのみなされた場合であっても、その変更によって製剤に影響が及ぶような場合、同等性/同質性を確認するためには、原薬と製剤の両方に関するデータを収集するのが適切であろう。」とあり、本指針では「先行バイオ医薬品の原薬が入手可能な場合は、原薬を用いた試験を実施すべきである。」とある。また、非臨床試験ならびに臨床試験を省略できる前提として、品質は原薬ならびに製剤を用いて十分に同等性の検証がなされる必要がある。後続品の活性本体が先行バイオ医薬品の活性本体と同等/同質であることを示されない限り、それ以上の開発を進めることはできない。原薬は、通常入手困難なので、先行バイオ医薬品製剤から活性本体である目的タンパク質を抽出・精製する必要があるが、単離すると極めて不安定でない限り現在の科学技術で十分に対応可能と考えられる	本指針においては原薬の入手が可能な場合には原薬を用いた試験を求めております。原薬の入手が困難な場合、最新の科学技術をもってすれば、製剤を用いて品質特性の解析が可能な場合も多いと考えられます。なお、製剤から抽出した「原薬に相当する検体」を用いて比較試験を実施することは現実的に困難なケースも多いと考えられ、本指針ではそのような試験は必須としてはいません。
5. ① 構造解析、物理的・化学的性質に関する比較試験		
69	ここでいう「一次構造」には、N末端やC末端の翻訳後修飾は含まれないことを確認させていただきたい。また、「一次構造」に置換や欠失、付加等がある場合は、バイオ後続品とは判断されないことも併せて確認させていただきたい。	両者についても、貴見のとおりと考えます。
70	「N末端やC末端アミノ酸のプロセッシング等による不均一性について、先行バイオ医薬品と差異が認められる場合には、その差異が有効性・安全性に有害な影響を与えないことを担保する必要がある。」について、有効性・安全性に有害な影響を与えないことの担保は、すべての安全性試験をフルで行う事は合理的とは思われないので、in vitro、in vivoの実験または公表論文等の文献でも可能としていただきたい。	試験を実施すること自体を求めているものではなく、総体として、有害な影響を与えないことを示すことが重要と考えます。
5. ② 生物活性等に関する比較試験		
71	「標準品が入手可能な場合は、これを用いて測定することが望ましい。」について、「望ましい」では、そうでなくてもよいという意味になるのではないかと。標準品が入手可能な場合は、これを用いて測定すべきである。	御指摘を踏まえ、本来の意図がわかるように記載を変更いたしました。
72	比活性が一つの判断になるかと思うが、その相違はどの程度まで許容できるのかは品目毎に異なるので、ケースバイケースで相談という理解でよいのか。	臨床的に安全性及び有効性が確保されるか否かが重要な点であり、先行バイオ医薬品を含む当該医薬品の特徴、効能・効果等を踏まえて、個別に判断すべきものと考えます。
5. ③ 免疫反応性等に関する比較試験		
73	③ 免疫反応性等に関する比較試験を「7.1 毒性試験」に移動させ、反復投与試験または不純物の毒性評価の中にも含めるべきと考える。	本試験は、品質特性の差異について、免疫学的手法を用いて比較するような試験等を規定しており、毒性試験等とは異なると考えています。
74	「動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価する上で有用な情報を得られることもある」と、「動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価して安全性を確認することが求められる」と修正すべき。	当該項目は必ずしも必須ではないと考えられることから、現行記載で特に問題ないと考えております。
75	品質特性や生物学的性質に関して十分な情報が知られている場合は、免疫反応性を評価するための非臨床及び臨床試験は省略可能と考えてよいのか。	免疫原性等に関する知見が十分であるか否かによりますが、基本的には必要と考えます。
76	「動物を用いて免疫反応性を評価することにより不純物を含めた品質特性を評価する上で有用な情報を得られることもある。しかし動物試験では抗原性を完全に評価するのは不十分であり、臨床における免疫反応性の試験に代用されるものではない。」と下線部を追記して欲しい。	基本的に、御趣旨のとおりと考えますが、臨床の項にはその必要性が明記されており、御指摘の修正は必要ないと考えます。
77	「免疫反応性等に関する比較試験」とは、「免疫原性が同等/同質であることを証明する試験」であると考えるとよいのか。	違います。品質特性の差異を免疫学的手法を用いて比較したり、また、ヒトで免疫原性が認められた際の参考データを得るための試験と考えております。
6. 規格及び試験方法		
78	「また、先行バイオ医薬品が日本薬局方等の公定書に記載されている場合には、原則的には公定書に記載された規格及び試験方法に準じて規格設定することが望ましい。」とありますが、規格及び試験方法は、ICH Q6B並びに製造方法での経験、非臨床及び臨床試験に使用したロットとの関連、また先行バイオ医薬品との同等性/同質性に基づいて設定すべきと考えます。	原則として公定書記載の規格及び試験方法に準じた規格設定と考えておりますが、貴見のとおり、製剤によってはその製剤特性を踏まえた規格及び試験方法を追加設定する必要がある場合も考えられます。
7. 非臨床試験		

79	バイオ後続品の非臨床試験は、ICH S6ガイドラインに従って試験を計画するのが基本と考えられるが、先行バイオ医薬品で、S6ガイドライン施行前に非臨床試験が実施されている場合、S6ガイドラインに縛られずに先行バイオ医薬品の実施済みデータを参考にして、同じ条件で試験を実施したほうが比較しやすいケースもあると考える。例えば、臨床では間歇投与で使用されるバイオ医薬品で、反復投与毒性試験が連日投与のみ実施されている場合などである。	非臨床試験については、「7. 非臨床試験」の柱書に記載したとおり、バイオ後続品のみを試験することが適当である場合もあり、一概に回答することは困難です。必要に応じ、総合機構に御相談ください。
80	「同じ目的物質を有効成分とする他の製剤」とは、どの様な意味が説明を加えて欲しい。	たとえば、ソマトロピンでは複数の先発品が承認されています。その一つを先行バイオ医薬品とした場合、それ以外の先発品をここでいう「同じ目的物質を有効成分とする他の製剤」としてあります。
7. 1. 毒性試験		
81	不純物プロファイルが大きく異なっている場合とは、どの程度をもって判断するのか。	当該不純物の性質、想定される安全性上の懸念、当該医薬品を取り巻く状況等によって異なるものであるため、一概に決めることは困難です。必要に応じ総合機構に相談してください。
82	毒性試験のゴールが不明である。①毒性プロファイルの確立なのか、②不純物の毒性がないことを示すのか、あるいは③同等性/同質性評価を行う臨床試験に進むための毒性所見の確立なのか、明記されることを希望する。示されるゴールによって必要な試験が異なるので、明記したほうがよいと考える。	毒性試験の第一の目的は、ヒトに投与するための安全性の確立ですが、そのためには、先行バイオ医薬品の情報等を活用して、毒性プロファイル及び不純物の検討等が必要となるものと考えています。
83	反復投与試験の期間について記載がなく、「適宜参考とすべきICHガイドライン」にはICH S6及びM3(R1)が記載されていることから、通常のバイオ医薬品と同じく臨床投与期間に依存した投与期間と考えてよいのか？	基本的には、貴見のとおり、反復投与毒性試験の投薬期間は、臨床投与期間を考慮して決定されるものと考えております。
84	単回投与試験の記載を追記して欲しい。また、バイオ後続品は、先行バイオ医薬品と培養工程や精製工程等が異なるため、不純物プロファイルが異なることが考えられる。不純物プロファイルが異なる場合の毒性試験の考え方を追記して欲しい。	御指摘を踏まえ、追記しました。
7. 2. 薬理試験		
85	「In vitro生物活性等の同等性/同質性試験で十分な評価が可能な場合には、原則としてin vivoでの薬力学的効果に関する比較試験は不要である。しかしながら、in vivo薬理試験を実施することにより臨床試験の前段階として有用な情報が得られることもある。したがって、バイオシミュラー医薬品と先行バイオ医薬品との同等性/同質性を確認するために、必要に応じてin vivoでの薬効試験や薬力学的試験の実施を考慮する。」と下線部を変更して欲しい。	事実認識に大きな差があり、御指摘の修正を行うことは困難と考えます。
86	「薬理試験として、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の薬理作用を直接比較する。バイオ後続品の薬力学的効果が先行バイオ医薬品と類似することを立証するため、in vitro及びin vivo試験を実施すべきである。in vitro生物活性等が十分に評価されたと立証される選択的状況において、必ずしもin vivoでの薬力学的効果に関する比較試験が求められるわけではないが、in vivo薬理試験を実施することにより臨床試験の前段階として有用な情報が得られることが多い。」と下線部を追記する等変更して欲しい。	前者については、in vitro試験及びin vivo試験は両方必須ではないことから、現行記載で適切であると考えております。後者については、in vivo試験を要求事項とすることは必ずしも適切でない場合もあり、現行のままでもよいと考えております。
8. 臨床試験		
87	PK/PDのみから臨床上の安全性と有効性を実証することは不可能であり、下記文章はガイドラインから削除すべきである。「後述する臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験又はPK/PD試験により目的とする臨床エンドポイントにおける同等性/同質性を保証できる十分なデータが得られた場合には、それ以上の臨床試験を省略できる場合がある。」	記載内容のようなケースであれば、臨床試験を省略できる場合があると考えられることから、削除する必要はないと考えます。
88	「……データが得られた場合には、それ以上の有効性に関する臨床試験を省略できる場合がある。」と下線部を追記して欲しい。	御趣旨を踏まえ、修正しました。
89	臨床試験により同等性/同質性を評価する場合 ①ICH E5ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」に基づき、外国臨床データを外挿することも可能である旨記載すべきである。 ②開発途上で製法変更があった場合、必要に応じてICH Q5Eガイドラインにしたがって評価することをより分かりやすく説明すべきである。	①御趣旨は基本的にそのとおりであると考えますが、海外データの取扱いについては、既に通知済みですので、改めて、この項に明記する必要はないと考えます。 ②御趣旨を踏まえ、修正しました。
90	「得られたデータに基づき次の試験をデザインし、ステップ・バイ・ステップで実施すべきものであり、」の意味が不明であるため、明確化或いは削除していただきたい。	臨床試験による同等性/同質性評価は、適宜データ解析等の検討を行い、次に進むべきものであることから、現行記載のままとしています。
8. 1. 臨床薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験、及びPK/PD試験		
91	「また、可能であれば製品の臨床効果を反映するPDマーカーを選択し、PDを指標にした比較を行う。特に、技術的な問題で薬物動態試験が困難な場合においてはPDマーカーによる比較が有用である。さらに、PK/PD関係の解析により同等性/同質性の検討を行うことが望ましい。」と下線部を追記すべきである。	貴見のとおり変更いたします。

92	先行バイオ医薬品に複数の推奨用量がある場合、基本的にそれぞれの用量で検討を行う必要があることを確認したい。	用量設定のあり方、得られているデータの評価、当該疾患の状況、臨床試験の方法等によって判断すべき事項であり、一律に決めることは適当ではないと考えます。
93	同等性／同質性の許容域について、基本的には「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」で規定されている基準に準拠することでよいか確認したい。	各製品の特徴を踏まえ、適切な許容域を個別に設定するべきであると考えます。ただし、後発品のガイドラインに準拠することが妥当と判断される場合、当該ガイドラインに準じて差し支えないと考えます。
8. 2. 臨床的有効性の比較		
94	「ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等であり、他の効能・効果においても薬理学的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、対照薬として用いた先行バイオ医薬品が承認を取得している他の効能・効果をバイオ医薬品に外挿することが可能となる場合もある。」とありますが、他の効能・効果の取得には、適切な臨床試験によってサポートされる必要があると考えます。	効能・効果ごとに臨床試験が必ず必要になるとは考えておらず、記載のようなケースにおいては、他の効能・効果を外挿することが可能な場合があると考えています。
95	「効能・効果の外挿が可能となるのは、対照薬として用いた先行バイオ医薬品の効能に限られ、基本的に先行バイオ医薬品以外の同種・同効の他の既承認組換えタンパク質医薬品の効能・効果は含まれないが、個々の医薬品の特性により判断する場合もある。」下線部を追記すべき。	先行バイオ医薬品の効能・効果を超えて、バイオ後続品の効能・効果を検討することは適当ではないと考えます。
96	バイオ後続品が、国内で承認されている先行バイオ医薬品との同等／同質性をもって承認されるのであれば、国内で有効性が確認されている先行バイオ医薬品の用法・用量で試験を実施する必要があると考える。	御趣旨のとおり、国内で承認された用法・用量が基本であるが、国内の指針であるため、修正するまでもないと考えます。
97	臨床的有効性の比較試験を実施しているということは、PK、PD若しくはPK/PD試験の実施が困難であったか、それらの結果で臨床的有効性の同等性／同質性の結論が下せなかったことを意味するので、臨床的有効性の比較試験までは実施しなくてもよいとしても、適応毎に何らかの臨床的有効性の確認は必要と考える。	PK、PD又はPK/PD試験をもって、それ以上の有効性に関する臨床試験を省略できるものは、目的とする臨床エンドポイントにおける同等性／同質性を保証できる十分なデータがある場合に限られており、御趣旨のような考え方は必ずしも適当ではないと考えます。
8. 3. 臨床的安全性の確認		
98	「長期投与される医薬品においては、繰り返し投与試験の実施を考慮する。」内容が曖昧であり、具体性に欠けるため、削除して頂きたい。	削除すると、必要でないかのような誤解を与えるので適当でないと考えます。
99	有効性に関する項目の表題は「8.2. 臨床的有効性の比較」となっており、先行バイオ医薬品との比較試験の中で有効性を比較することになっているが、安全性に関しては「確認」となっており、比較を要求していない。有効性に類似性が認められても、先行バイオ医薬品には認められない安全性上の問題が生じた場合には、バイオ後続品とは認められないと考える。表題を下記のように変更するとともに、本文中で安全性の比較が必須であると明記していただきたい。	御趣旨には基本的に同意しますが、データをもって厳密な意味で比較することは現実的に困難であること等から、御趣旨の意味あいも含めて、「確認」としてあります。
100	免疫原性を有する場合、重篤な副作用が発現する可能性があり、かつ薬物動態に影響することが考えられることから、PK試験を含むすべての臨床試験のステージにおいて検討すべきと考える。	免疫原性については、原則必要と考えますが、すべてのステージで一律に求めるものではないと考えております。
101	バイオ後続品について最も懸念される点は免疫原性を始めた安全性であるため、安全性に関する臨床試験の実施は例外なく必須と考える。	安全性に関する臨床試験の実施が必須であるか否かは、製品の特性や公知の情報からその必要性の程度は個別に判断する必要があるところですが、その検討は必要であると思料します。
9. 製造販売後調査		
102	免疫原性に注目しているが、具体的な試験方法と確認方法が不明。製造販売後調査の具体的な方法や計画方法が不明瞭。	免疫原性等の問題等に的確に対処できるような試験計画を設定することが重要であると考えます。具体的には、必要に応じ、個々の医薬品の状況等を踏まえ、調査方法、その実施方法、報告時期等を含め総合機構に相談してください。
103	本調査の位置付けが不明瞭である。新薬と同様の手続きで進むのか、それとも後発品としての位置付けを加味して実施するのか。	本調査は必要に応じて承認条件とする方向で検討しています。また、バイオ後続品は審議会における部会報告品目とすることとしています。
104	「・・・変更することはあっても、一連の治療期間内に混用(代替)することは基本的に避ける必要がある。」の下線部について、混用と代替は同じ意味ではないと考えます。	御指摘を踏まえ、修正しました。
105	「当該調査期間においては、・・・(中略)・・・基本的に避ける必要がある。」について、調査期間内はバイオ後続品を先行バイオ医薬品に代替するのは、常に避けるべきという意味なのでしょうか？	本記載は、対象症例の調査を科学的に行う観点から設けられたものであり、それを超えて代替又は混用を制限する趣旨ではありません。

106	「製造販売後調査とリスク管理計画の具体的な方法や計画については、規制当局と相談し、承認申請に際して提出することが求められる。」との記載について、化学合成品の場合等、一般的に、製造販売後調査基本計画書は承認申請時には提出可能な場合にのみ添付されているのが現状であり、バイオ後続品についても同様の取扱いとすべきであると考えるので削除していただきたい。	新医薬品と同様、申請に当たって調査計画の骨子を提出していただくことが必要と考えております。
107	有害事象のトレーサビリティの確保は当該調査期間以外の時期においても重要であると考えため、下記文書への変更を提案する。「バイオ後続品の発売後は、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品との間での有害事象のトレーサビリティの確保が重要となる。従って、先行バイオ医薬品や同種・同効医薬品とバイオ後続品を一連の治療期間内で混用することは基本的に避ける必要がある。	トレーサビリティの確保が重要なことに異存はありませんが、一定の調査期間を超えて御指摘のような措置が必要であるとまでは考えていません。
10. 名称		
108	本指針は先行バイオ医薬品とバイオ後続品との同等性／同質性を示すデータについて示すべきであり、名称が本指針に含まれるべきではないと考える。	御指摘を踏まえ、「10. 名称」については、指針から削除します。名称については、別途通知等により考え方を示すこととします。(コメントNo.109～116については、本指針対象外となりますが、回答いたします。)
109	既承認の医療用医薬品の販売名に、既に「BS」が用いられている製剤が存在する。医療現場の混乱を防止するため、販売名に用いるバイオ後続品であることを示す記号「BS」を変更して欲しい。	関係各社の協力を得て、円滑に対応したいと考えます。
110	販売名にBSと記載されているものがあるため、BSではなく「バイオ後続品」でよいのではないかと。	販売名としてあまりに長いものとなるため、必ずしも適当ではないと考えます。
111	販売名に付ける「BS」は、既存の製品名に「-BS」を含むものと混同する可能性がある。また、BSはBiosimilarsの略と思われるが、本文中でその説明が必要である。	表記記号であり、特段の説明は不要であると考えております。
112	一般名は、先行バイオ医薬品と同一とすべきであり、後続番号は不要と考える。	一般名は有効成分に対してつけるものであり、本指針の対象からみて糖タンパク質等、必ずしも有効成分の同一性を示すことができないこと等から、異なる一般名をつけることが妥当であると考えます。なお、有効成分として同一の構造及び物理的・化学的性質をもつと認められる製品については、御指摘のとおりと考えます。
113	販売名は、ブランド名を付すことを原則とすべきと考えます。	ブランド名では、バイオ後続品であることが明らかとならないことから、後発品と同様に、適当ではないと考えます。
114	バイオ医薬品の後続品の一般名(JAN)は、医療過誤防止の観点からも、INNに則ったものとするのが望ましいと考える。また、バイオ医薬品の中にはINNの一般名が同一のものと、区別されて登録されるものが存在しており、特に後者に分類されるものに関してはその区別は科学的に重要な意味を持つと考えられる。	医療過誤の観点から、バイオ後続品と先行バイオ医薬品との異同を一般名においても明示するべきであると考えていますが、INN名についても参考として添付文書に記載する等の方策も検討したいと考えます。
115	バイオ後続品として開発される医薬品については、既に一般名(JAN, INN)が付されたものもあることが想定されるが、そのような品目の一般名の取り扱いはどうなるのか。	バイオ後続品の指針の発出に伴い、整理することとしています。
116	バイオ後続品の一般名が決定するまでの流れがわかりにくい。	御指摘を踏まえ、追記しました。
その他		
117	本指針における「品質特性」の定義とICH Q5Eにおける「品質特性」の定義には差異が見られる。ICHの定義に統一すべきと考える。	ICH Q5Eに示している品質特性の定義を踏まえ、修文しました。