

current regional GMP requirements is optional.)」は「ICH Q10は、現行の規制要件を越えて新たな期待を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件および医薬品GQPに付加的なICH Q10の内容は任意である。」と読みかえねばならない。

主なところでは

GQP省令第13条の「自己点検」はQ10のマネジメントレビューと解釈できる。

マネジメントレビュー

- 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にする、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。
- 経営陣は、3章及び4章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

又、Q10 2.7「外部委託作業及び購入原材料の管理」における「関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること」という事項はGQP省令第7条の「取り決め」の要件と同義である。

さらに、欧米では枠組みのない製薬企業本社機能（製造販売業者）に対して品質管理関連の査察（GQP調査）権を日本では行政側が保有している。

これらの国内問題は国内内外講演の講演（資料8、檜山行雄分担研究報告書 研究発表1-9）において言及されている。

以上の導入に際する国内問題を整理した上でQ10は通知されることが期待される。

## C. 7. 2 ICH Q8, Q9, Q10 Implementation

### Working Group (IWG)の進捗

2007年11月横浜非公式会合では、ガイドラインの導入・実践を推進するためには、ICH外部からの事例研究を引用し、又、ICHの作業グループでQ&Aを作成する方針が立てられた。

### 2008年6月ポートランド会議

電話会議などを通じ集められていたQ8、Q9、Q10に関連する課題をリスト化しおおよそKnowledge management、Quality by Design、Quality systemの3つの大きな領域にわたる作業をまず行った。さらに分科会に分かれ、議論を深めた。この過程においてCriticalityを単独の課題としては採用しないコンセンサスが形成された。

IWGとしての成果物として、簡単なQ&Aは出来るだけ早く公表（2008年秋か2009年春）することが合意された。引用する論文・事例などはグローバルに貢献できるものという条件も採択された。2008年秋のブリュッセル会議までにKnowledge management、Quality by Design、Quality systemの3つの領域に関するQ&A案を、日本、アメリカ、欧州の地域を作成担当としてたたき台を作成することとなった。この後、電話会議などを通じ、Q&A案は集計、修正をされ、ブリュッセル専門家会議で調整されることとなった。

### 2008年11月ブリュッセル専門家会議

合計42のQ&A案が集められ、議論され多くが仮採択（資料9）された。

Q&A案の中からリアルタイムリリース（RTR）をとりあげ、説明を試みるRTRとは、端的に言えば、製品品質試験結果に代え、工程試験（リアルタイムリリース試験：RTRT）結果を基に出荷判断をすることである。Q&A案（3.2 Q03、3.2 Q04）ではRTRTを設定し上でも

最終の製品の規格および試験法の設定は必須であるという原則を示し、RTRTが何らかの理由でRTRTが使えない場合(逸脱)の逸脱管理についてもQ&A案(3.2 Q08, 3.2 Q09)により注意喚起している。

#### 意見募集および2009年3月電話会議

仮採択したQ&A案は各極内で非公式の意見募集を行った(資料10)。これらの意見には、処方に対するデザインスペース、Process Validationに関するQ&Aの要望も含まれた。2009年3月には電話会議が開催され、寄せられた意見も考慮しながら、約20のQ&Aが最終合意された。2009年4月に再度電話会議を開催し、2009年6月開催の横浜専門家会議を含めたIWGの今後の活動計画が調整される。

#### C.7.3 学会などにおける関連する議論

20年度研究期間内において、ICH Q8~Q10の導入に関して欧州、米国(資料8)、中国で講演の機会に恵まれ、日本国内においても5回を超える発表・講演を行った。

海外における発表では日本の薬事制度の説明にはほぼ半分の時間を割き、理解を求めた。欧米間では相互理解が日本に対する理解に比較し、桁違いに進んでいる。承認書という枠組みが現在のところ欧米に存在しないこともあり、Quality by Designに基づいた新薬申請については製造方法の記載を承認申請書にいかにかまとめるべきかという課題に多くの質問が寄せられた。

日本の講演ではICH Q8, Q9, Q10それぞれの関連を強調した。質問は製剤開発、リスクマネジメント、品質システムの中の詳細なものが多く、全体像に関するものは少なかった。発表2では品質関係以外の方々を対象にしたものであった。この講演からは品質関連の業務以外

の方々とも共通理解の必要性を痛感した。

#### 2008年12月ICHワークショップ北京

APEC主催によるICHに関するワークショップが中国北京で開催された。

テーマはICH Q8からQ10のガイドラインの概説およびガイドラインを用いての展望を日米欧の企業、行政代表が講演した(資料11)。筆者は日本の薬事法改正の諸規則構築とICHガイドラインの関連を述べた。中国からの参加者は日本がICHガイドライン導入をしつつ製造販売制度(Market Authorization)に移行した点に特に興味を示した。

#### C.7.4 考察

Q10ガイドライン作成開始時に合意されたスコープ:製品ライフサイクルを通じた包括的品質システム(Comprehensive quality system for product life cycle)の具体的な上位概念には、

1. 現在のGMPを補完するシステム。  
(complements existing cGMPs or GMPs)
2. ICHのQガイドラインの要点を適用したシステム。(focuses on those elements that facilitate application of ICH Quality Guidelines (e.g. ICH(Q8))
3. 継続的改善を推進するシステム。  
(facilitates continuous improvement in pharmaceutical manufacturing)

の3つが含まれた。最終合意に達したガイドラインではこれらのスコープは十分満たされているだろうか?原薬プロセス開発のガイドライン(Q11)が完成すれば技術的ガイドラインは網羅されることとなり、Q10に基づく品質管理監督システムを構築し、運営していくための基礎はできたのではないだろうか。しかし、そ

の一方で、ICH 内外からは Q8、Q9、Q10 を包括的に説明、教育することに対する強い要望があり、それに応えるためには、今後 IWG の活動を通じ、ガイドラインの基本的理解を推進し、協同作業により実践例を増やし共有することが必要である。

「Q10“品質システム”の下に、官側は企業に明確な経営者責任（ISO 要素）、製品ライフサイクルを通じた科学（ICH Q ガイドライン Q1-Q8）とリスクマネジメント（Q9）をもって適切な品質保証を求める。一方、企業側は当該“品質システム”を適切に運営すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる」との構図を広げていくためには、深い知識と適切なシステムをもって運営する企業へ対しては手続きなどの軽減化が現実に示されることも必要であろう。

わが国においては新薬に対する基準と既存製品に対する基準は必ずしも同一ではないことが Q10 実践への足かせになる恐れがある。時間をかけてこれらの基準を統一していくことが適切な品質システムの運営上に必要であろうと思われる。

Q8、Q9、Q10 の実践に関して事例研究が世界的に活発に行われている。ここで厚生労働科学研究班により作成された製剤開発申請資料モック [20] を参照しながらリアルタイムの品質管理の意義を考察してみる。この事例においては、リアルタイムの品質管理が錠剤の溶出性、含量均一性、含量に対して適用され、最終の品質試験を実行することなく、製造工程内で得られるデータに基づき、出荷の判断が行われるリアルタイムリリースが採用されている。リアルタイムの品質管理を行うためには、製品の規格の項目に対して、どのような（中間製品の）品質特性が寄与しているかの理解と、それらを製

造工程中においてリアルタイムに評価できること、さらに、工程条件の調整により品質特性が管理できることが条件となる。リアルタイムの品質管理、つまり工程運転中に連続的に進行を評価し続けることの意義は、品質管理のレベル向上並びに実績データの積み上げによる将来の変更・改善を容易にすることにあると考えられる。Q8 本文にはリアルタイムの品質管理は「出荷試験の（実施）の減少につながる」とされ、用語欄には「継続（連続）的工程管理」は工程バリデーションの代替法」と記述されている。又、Q10 の付属書には“Q8、Q9、Q10 の実践を通じプロセスバリデーションの革新的アプローチを可能にする”との記載もある。リアルタイムの品質管理はいままでのバリデーションのパラダイム、つまり「研究開発データに基づき、工程パラメーターを決め、工程が安定していることを仮定し運転をする。」というアプローチを大きく変えていく可能性を秘めているものと考えられる。

## D. 結論

### D. 1 国際的動向を踏まえた医薬品の品質・安全性確保に関する研究—RNA interference を用いた医薬品開発の現状と展望

siRNA のデリバリーにおいては様々な方法が考案され有効性が示されている。さらに、これらの方法を用いた臨床試験でも一定の成果が得られている。また、ウイルスベクターを用いた shRNA などのデリバリーについても様々な技術が開発されており期待できる。今後もこのような RNAi 技術は進歩をとげることが予想されるが、そのポイントになるものは臨床適応症、用いる投与ルート、標的とする細胞に着目したデリバリーのアプローチと考えられる。一方、RNAi に関連した飽和、競合、免疫反応

の惹起を含めた毒性については不明の点が多く、今後も地道な基礎研究が必要と思われる。これら有効性および安全性に関する課題を克服し RNAi を用いた治療法がさらに発展して革新的な治療法となることを期待したい。

#### D. 2 医薬品の製造方法の評価に関する国際動向研究

以上のようにバイオテクノロジー応用医薬品開発への QbD アプローチの具体的な検討は米国を中心に開始されている。製造工程でいえば、生産培養工程、および精製工程のカラムクロマトグラフィーなどについては、具体的な成果もでている。また共通性の高い製造工程で生産可能な抗体医薬を例にとった検討は、有用な情報を提供するものと思われる。

しかし、昨年度の報告書に記したように、バイオテク応用医薬品の場合、品質解析手法の限界、分子多様性の存在、解析すべきパラメーターの多様性、非臨床試験による安全性予想の限界等のため、品質特性の変化のヒトにおける安全性、有効性への影響予測は、化学合成医薬品に比べると格段に難しい。したがってデザインスペースの適用は極めて限られたものになる可能性が高い。

#### D. 3 生物薬品の特性・品質評価解析、品質評価法の開発に関する研究

低分子量ヘパリンを酸加水分解し、HPAEC-PAD を行うことにより、同一 JAN を持つ低分子量ヘパリンの還元末端及び非還元末端の構造、及び平均分子量の類似性を評価できること、並びにデルマトン硫酸エステル/コンドロイチン硫酸エステル等の混入を検出できることが明らかとなった。

#### D. 4 トランスジェニック植物により製造されるタンパク質性医薬品の品質評価等に関する研究

(1) トランスジェニック植物を用いた組換えタンパク質性医薬品の開発では、インターフェロンやインスリンで臨床試験が進められており、臨床での使用実績のあるタンパク質を有効成分とする医薬品の新たな生産宿主として、トランスジェニック植物の利用が進んでいる。

(2) トランスジェニック植物を用いた組換えタンパク質性医薬品の製造においては、品質の一定性確保のため、生産期間を通じて適格な出発原料が供給されるよう、栽培条件の変動があっても目的物質の発現量や特性に影響が生じにくい優れた生産用植物株を樹立してトランスジェニック・バンクを作製すると共に、栽培・収穫・初期加工からなる製造の第 1 フェーズの管理手法を確立することが重要である。

#### D. 5 バイオ医薬品の品質・安全性評価に関する研究—抗体医薬品の品質・安全性確保のための規制動向に関する研究

抗体医薬品の開発は今後も拡大していくと考えられ、また抗体作成技術を基盤とした多様な製品も開発されてくると想定される。これらの製品の品質や安全性評価に当たっても、従来のバイオ医薬品を適用することができると考えられる。一方で抗体という極めて共通する特性を有する医薬品であることから、開発における基盤技術の共通性ととも、承認申請を含めた評価においても共通のプラットフォームがあることを前提に、より効率的な開発や承認審査が可能になってくるのではないかと考えられる。

一方抗体薬品は、TGN1412 の開発における重大な有害事象発症やリツキサンによる肝炎

ウイルスの再燃などこれまでのバイオ医薬品とは大きく異なる副作用も知られてきており、開発段階や承認後にも十分な配慮と注意が必要である[19,20]。

#### D. 6 遺伝子治療用医薬品の品質・安全性評価に関する研究—腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性確保について

腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性確保について ICH 見解を基に検討した。特性解析では腫瘍細胞選択性や分子変異体の有無の確認が重要であること、非臨床試験では選択性、生物活性、安全性評価、生体内分布と感染性の評価、ウイルス排出の評価等が必要であり、臨床試験では血中ウイルス量やウイルスに対する免疫反応のモニタリング、ウイルス排出のモニタリングを含む患者以外への暴露のリスクを最小限にするためのバイオセーフティーに関する考慮が必要であること等、腫瘍溶解性ウイルスの特性解析、非臨床試験、臨床試験で考慮すべき事項及び問題点を明らかにした。

#### D. 7 包括的な医薬品品質監督システムの国際動向に関する研究

ICH 医薬品品質システムガイドライン (Q10) 作成の経過を精査し、Q8、Q9 ガイドラインとともに導入に際しての課題がどのような構図を持つかを考察した。医薬品品質保証のあるべき未来をガイドラインとして示すことが期待される。一方、品質システムを円滑に運営していくために、国際的には他の領域の品質の基準作成を進めることと国内においては基準の統一化が必要と考える。

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 参考文献

- 1) CaroRxTM. [cited; Available from: <http://www.planetbiotechnology.com/products.html>]
- 2) Locteron®. [cited; Available from: <http://www.biolex.com/locteron.htm>]
- 3) Insulin (SBS-1000). [cited; Available from: <http://micro.newswire.ca/release.cgi?rkey=1612036526&view=36078-0&Start=0>]
- 4) prGCD. [cited; Available from: <http://www.protalix.com/glycocerebrosidase.html>]
- 5) Shaaltiel Y, Bartfeld D, Hashmueli S, Baum G, Brill-Almon E, Galili G, Dym O, Boldin-Adamsky SA, Silman I, Sussman JL, Futerman AH, Aviezer D. Production of glucocerebrosidase with terminal mannose glycans for enzyme replacement therapy of Gaucher's disease using a plant cell system. *Plant biotechnology journal*. 5(5), 579-90, 2007
- 6) FDA. Guidance for industry : Drugs, biologics, and medical devices derived from bioengineered plants for use in humans and animals. [cited; Available from: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/bioplant.pdf>]
- 7) Guideline on the quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants (DRAFT). [cited; Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/4831606en.pdf>]
- 8) Overview of comments received on draft guideline on the quality of biological active substances produced by stable transgene expression in higher plants.

- [cited; Available from:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/12586208en.pdf>
- 9) Scientific discussion for ATryn. [cited; Available from:  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atryn/058706en6.pdf>
- 10) 医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について (ICH ガイドライン Q5A) . [cited; Available from: [http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5a\\_00\\_2\\_22.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5a_00_2_22.pdf)
- 11) 医薬審第 3 号「組換え DNA 技術を応じたタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(ICH ガイドライン Q5B) . [cited; Available from: [http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5b\\_98\\_1\\_6.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5b_98_1_6.pdf)
- 12) 医薬審第 873 号「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について (ICH ガイドライン Q5D) . [cited; Available from: [http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5d\\_00\\_7\\_14.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q5d_00_7_14.pdf)
- 13) 薬食審査発第 0426001 号「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更ともなう同等性/同質性評価について」(ICH ガイドライン Q5E) .
- 14) 生物由来原料基準; 厚生労働省告示第 210 号. 2003
- 15) Alberse, RC. Schuurman, J.: IgG4 breaking the rules. *Immunology* 105, 9-19, (2002)
- 16) Natsume A, et al: Fucose removal from complex-type oligosaccharide enhances the antibody-dependent cellular cytotoxicity of single-gene-encoded bispecific antibody comprising of two single-chain antibodies linked to the antibody constant region. *J. Biochem.* 140, 359-368. (2006)
- 17) Greenwood J, Clark M, Waldmann H.: Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions. *Eur J Immunol.* 23, 1098-1104. (1993)
- 18) Chung H. et al.: Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose  $\alpha$ 1,3-Galactose. *New Engl. J. Med.* 358, 1109-1117 (2008)
- 19) 医薬審発第 571 号「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の規格及び試験方法の設定について」(ICH ガイドライン Q6B) . [cited; Available from: [http://www.pmda.go.jp/ich/q/q6b\\_01\\_5\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q6b_01_5_1.pdf)
- 20) 平成 19 年、平成 20 年厚生労働科学研究分担研究報告書“原薬・製剤開発研究に基づいた製造・品質管理手法の研究—重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究” 檜山行雄

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] Yoshioka, S., Aso, Y., Osako, T., Kawanishi, T.: Wide-ranging molecular mobilities of water in active pharmaceutical ingredient (API) hydrates as determined by NMR relaxation times, *J Pharm Sci.*, 97,4258-4268 (2008)

- [2] Suzuki, T., Tamehiro, N., Sato, Y., Kobayashi, T., Ishii-Watabe, A., Shinozaki, Y., Nishimaki-Mogami, T., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Inoue, K., Ohno, Y., Yamaguchi, T., Kawanishi, T.: The novel compounds that activate farnesoid X receptor: the diversity of their effects on gene expression, *J Pharmacol Sci.*, 107, 285-94 (2008)
- [3] Kadoya, S., Izutsu, K., Yonemochi, E., Terada, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Glass-state amorphous salt solids formed by freeze-drying of amines and hydroxy carboxylic acids: effect of hydrogen-bonding and electrostatic interactions, *Chem Pharm Bull.*, 56, 821-6 (2008)
- [4] Itoh, S., Hachisuka, A., Kawasaki, N., Hashii, N., Teshima, R., Hayakawa, T., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Glycosylation analysis of IgLON family proteins in rat brain by liquid chromatography and multiple-stage mass spectrometry, *Biochemistry*, 47, 10132-54 (2008)
- [5] Hashii, N., Kawasaki, N., Itoh, S., Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Alteration of N-glycosylation in the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus: relative quantification of N-glycans using an isotope-tagging method, *Immunology*, (in press)
- [6] Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi, T., Yamaguchi, T.: Simultaneous glycosylation analysis of human serum glycoproteins by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 869, 20-30 (2008)
- [7] 川西 徹: 抗体医薬の現状と展望, *日薬理誌*, 131, 102-108 (2008)
- [8] 川西 徹: 小児における抗サイトカイン薬の功罪 *Progress in Medicine* 28, 1709-1713 (2008)
- [9] 川西 徹: バイオ医薬品における規格接点・試験法の考え方, *分析法バリデーション実例集*, pp409-418, 情報機構 (2008)
- [10] 川西 徹: ICH ガイドライン, 医薬品のグローバル化と GMP (浅越正監修), pp292-302 シーエムシー出版 (2008)
- [11] Izutsu, K., Kadoya, S., Yomota, C., Kawanishi, T., Yonemochi, E., Terada, K.: Freeze-drying of proteins in glass solids formed by basic amino acids and dicarboxylic acids, *Chem Pharm Bull*, 57, 43-48 (2009)
- [12] Aso, Y., Yoshioka, S., Miyazaki, T., Kawanishi, T.: Feasibility of  $^{19}\text{F}$ -NMR for Assessing the Molecular Mobility of Flufenamic Acid in Solid Dispersions, *Chem Pharm Bull.*, 57, 61-64 (2009)
- [13] Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Takakura, D., Qin, Y., Xiaoyu, H., Yamaguchi, T.: The significance of glycosylation analysis in development of biopharmaceuticals, *Biol. Pharm. Bull.* In press

- [14] Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Harazono, A., Takakura, D., Yamaguchi, T. Mass spectrometry for analysis of carbohydrate heterogeneity in characterization and evaluation of glycoprotein products. *Trends in Glycosci. Glycotech.* 2008; 20, 97-116.
- [15] 川崎ナナ：ヘパリン問題と日局一部改正。ファルマシア, 44, 1167-1171 (2008)
- [16] 山口照英、石井明子 早期臨床開発段階でのバイオ医薬品の品質・安全性確保臨床評価 2009 (印刷中)
- [17] 山口照英、石井明子 細胞・組織加工医薬品の品質と安全性確保への提言 PHARMASTAGE 7, 1-6, 2008
- [18] Watanabe, K., Hyuga, S., Hyuga, M., Sekiguchi, A., Endo, M., Tsuda, T., Oikawa, T., Yamaguchi, T., and Hanawa, T., Unkeito, a traditional Kampo formula, exhibits a selective estrogen receptor modulator-like activity · Prevention of osteoporosis in ovariectomized mice. *J. Trad. Med.*, (in press)
- [19] Nana Kawasaki, Satsuki Itoh, and Teruhide Yamaguchi: LC/MS of oligosaccharides. *Glycoscience Lab. Manual.*, Ed. Naoyuki Taniguchi, (in press)
- [20] 川崎ナナ, 橋井則貴, 杉本直樹, 高倉大輔, 秦 艶, 細山沙織, 戸井田敏彦, 山口照英:ヘパリン純度試験に関する研究(4) 合成過硫酸化コンドロイチン硫酸の日局標準品としての適用性の評価. 医薬品研究 39(11) 721-729
- [21] 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英:文部科学省特定領域研究「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能解析」(Functional Glycomics) 研究成果公開発表シンポジウム「第3の生命鎖:糖鎖の謎が今, 解る」(監修:古川鋼一) (印刷中)
- [22] 川崎ナナ, 石井明子, 山口照英:糖鎖と生物薬品. *Journal Applied Glycoscience.* (印刷中)
- [23] 掛樋一晃, 木下充弘,, 橋井則貴, 川崎ナナ, 寺尾敏光, 河合健蔵, 余田 光, 山口照英:ヘパリンナトリウム純度試験に関する研究(第3報)キャピラリー電気泳動法によるヘパリンナトリウム不純物の分析. 医薬品研究 39(11) 713-720
- [24] K. Satoh, A. Iwata-Takakura, A. Yoshikawa, Y. Gotanda, T. Tanaka, T. Yamaguchi & H. Mizoguchi, A new method of concentrating hepatitis B virus (HBV) DNA and HBV surface antigen: an application of the method to the detection of occult HBV infection, *Vox Sanguinis*, 95, 174-180, (2008)
- [25] Harazono, A., Kawasaki, N., Itoh, S., Hashii, N., Matsuishi-Nakajima, Y., Kawanishi T. and Yamaguchi, T.: Simultaneous glycosylation analysis of human serum glycoproteins by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 869: 20-30 (2008)
- [26] Mizuho Harashima, Kayo Harada, Yoshimasa Ito, Masashi Hyuga, Taiichiro Seki, Toyohiko Ariga, Teruhide Yamaguchi, Shingo Niimi.



- Annexin A3 Expression Increases in Hepatocytes and is Regulated by Hepatocyte Growth Factor in Rat Liver Regeneration, *J. Biochem.* 143, 537-545 (2008)
- [27] Tanabe S, Sato Y, Suzuki T, Suzuki K, Nagao T, Yamaguchi T. Gene expression profiling of human mesenchymal stem cells for identification of novel markers in early- and late-stage cell culture. *J Biochem.* 144,399-408, (2008)
- [28] 原園 景, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 小林哲, 石川リカ, 高井俊紀, 古賀明子, 岡本寿美子, 山口秀人, 濱詰康樹, 佐藤貴之, 窪田雅之, 掛樋一晃, 木下充弘, 島圭介, 山田真希, 山口照英: 質量分析法を用いたペプチド及びタンパク質性医薬品の確認試験法に関する研究. *医薬品研究* 39(10), 627-646 (2008)
- [29] 川崎ナナ, 橋井則貴, 山口照英: 糖鎖異常の網羅的解析. 蛋白質核酸酵素増刊号「糖鎖情報の独自性と普遍性」, 53, 1690-1696 (2008)
- [30] 橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 川原信夫, 正田卓司, 杉本直樹, 齋島由二, 品川麻衣, 榛葉信久, 宮田一義, 塚本秀樹, 千秋和久, 長谷川泰介, 河合健蔵, 余田 光, 木下充弘, 掛樋一晃, 合田幸広, 奥田晴宏, 棚元憲一, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究 (第1報)  $^1\text{H-NMR}$  によるヘパリンナトリウム純度試験に関する研究. *医薬品研究*, 39, 651-659 (2008)
- [31] 橋井則貴, 川崎ナナ, 高倉大輔, 伊藤さつき, 福原 潔, 品川麻衣, 榛葉信久, 有村雅敏, 辰巳昌史, 奥田晴宏, 山口照英: ヘパリン純度試験に関する研究 (第2報)  $^1\text{H-NMR}$  によるヘパリンカルシウム純度試験に関する研究. *医薬品研究*, 39, 660-664 (2008).
- [32] 新見伸吾, 原島瑞, 日向昌司, 山口照英, 早川堯夫, 癌に対する抗血管新生療法の現状と展望(その2). *医薬品研究*, 39(6), 359-387 (2008)
- [33] 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第21回、*Pharm Tech Japan*, 24(4), 101-106 (2008)
- [34] 内田恵理子, 川崎ナナ, 宮田直樹: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第24回、*Pharm Tech Japan*, 24(8), 103-109 (2008)
- [35] 蜂須賀暁子, 川崎ナナ, 内田恵理子, 宮田直樹: 薬の名前 ステムを知れば薬がわかる 第28回、*Pharm Tech Japan*, 24(12), 105-113 (2008)
- [36] Shingo Niimi, Mizuho Harashima, Masashi Hyuga, Current Status of Therapeutic Angiogenesis with Protein, Gene and Cell Therapy. *Current Drug Therapy* (in press)
- [37] 後藤洋子, 新見伸吾 ラクトース修飾フィブロイン基材上における初代培養ラット肝細胞のスフェロイド形成と維持 高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu) 65(4) 312-316 (2008)
- [38] Tashiro, K., Kondo, A., Kawabata, K., Sakurai, H., Sakurai, F., Yamanishi, K., Hayakawa, T., Mizuguchi, H.: Efficient osteoblast differentiation from mouse bone marrow stromal cells

- with polylysine-modified adenovirus vectors. *Biochem Biophys Res Commun* 379, 127-32 (2008)
- [39] Yamada, K., Kinoshita, M., Hayakawa, T., Nakaya, S., Kakehi, K.: Comparative studies on the structural features of O-glycans between leukemia and epithelial cell lines. *J Proteome Res*, 8, 521-37 (2009)
- [40] Kinoshita, M., Ohta, H., Higaki, K., Kojima, Y., Urashima, T., Nakajima, K., Suzuki, M., Kovacs, K. M., Lydersen, C., Hayakawa, T., Kakehi, K.: Structural characterization of multi-branched oligosaccharides from seal milk by combination of off-line HPLC-MALDI-TOF MS and sequential exoglycosidase digestion. *Anal Biochem*, in press.
- [41] Sakurai F., Nakamura S., Akitomo K., Shibata H., Terao K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Transduction properties of adenovirus serotype 35 vectors after intravenous administration in nonhuman primates, *Mol. Ther.*, 16(4):726-33 (2008)
- [42] 早川堯夫：バイオ医薬品等をめぐる最近の動向と話題、*ヒューマンサイエンス*, 19, 32-37 (2008)
- [43] 早川堯夫：バイオ医薬品等をめぐる最近の動向、*ジャピックジャーナル (JAPIC J)*, 11 (5), 41-64 (2008)
- [44] 早川堯夫：医薬品の品質管理について、*大阪医薬品協会会報*, 712, 1-31 (2008)
- [45] 嶽北和宏、廣瀬志弘、鹿野真弓、早川堯夫：薬事承認と病理・再生医療の早期実用化に向けた細胞・組織利用製品の審査、*病理と臨床 (印刷中)*
- [46] Sakurai F., Nakamura S-I., Akitomo K., Shibata H., Terao K., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H.: Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates, *Gene Ther.* 16(2), 297-302 (2009)
- [47] Huang H., Sakurai F., Higuchi Y., Kawakami S., Hashida M., Kawabata K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Suppressive effects of sugar-modified cationic liposome / NF- $\kappa$ B decoy complexes on adenovirus vector-induced innate immune responses. *J. Control. Release*, 133(2), 139-45 (2009)

## 2. 学会発表

- [1] 小林 哲、鈴木琢雄、石井明子、川崎ナナ、山口照英：プロタミンのMALDI-TOF MSにおけるマトリックスの影響、第56回質量分析総合討論会 (2008.5.15・つくば)
- [2] 山口照英：バイオ医薬品の品質保証、東京大学セミナー (2008.5.19・東京)
- [3] 田邊思帆里、佐藤陽治、鈴木孝昌、樂 洋、鈴木和博、山口照英：ヒト骨髄由来間葉系幹細胞に関するゲノムプロファイリング、日本ケミカルバイオロジー研究会第3回年会 (2008.5.19)
- [4] Ken Nishimura, Manami Ohtaka, Hiroaki Segawa, Birei Furuta, Eriko Uchida, Toshie Kanayasu-Toyoda, Teruhide Yamaguchi, and Mahito

- Nakanishi : CHARACTERIZATION OF NOVEL DEFECTIVE SENDAI VIRUS VECTORS CAPABLE OF PERSISTENT EXPRESSION OF THERAPEUTIC GENES. 第14回日本遺伝子治療学会総会 (2008.6.13 札幌)
- [5] Nana Kawasaki, Low Molecular Mass Heparins in the Japanese Pharmacopoeia. 2nd Workshop on the characterization of Heparin products ストラスブル(2008, 6, 20)
- [6] 原島 瑞、新見伸吾、原田佳呼、日向昌司、関泰一郎、有賀豊彦、山口照英：ラット肝再生モデルにおいて HGF は肝細胞における Annexin A3 の発現を促進させる、第15回肝細胞研究会 2009年6月27-28日 静岡
- [7] Takuo Suzuki, Akiko Ishii-Watabe, Tetsu Kobayashi, Toshie Kanayasu-Toyoda, Minoru Tada, Toru Kawanishi and Teruhide Yamaguchi : Affinity of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins to neonatal fc receptor (FcRn) 日本薬物動態学会 第23回年会 2008年10月 熊本
- [8] Ken Nishimura, Manami Ohtaka, Hiroaki Segawa, Birei Furuta, Eriko Uchida, Toshie Kanayasu-Toyoda, Teruhide Yamaguchi, Mahito Nakanishi: Characterization of Novel Defective Sendai Virus Vectors Capable of Persistent Expression of Therapeutic Genes, ASGT (American Society of Gene Therapy) 11th annual meeting, Boston, May28-June 1, 2008
- [9] 山口 照英, 内田 恵理子: 核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保、第35回日本トキシコロジー学会学術年会、2008年6月26~28日、東京
- [10] 山口照英: 臨床初期におけるバイオ医薬品の品質・安全性確保~バイオ医薬品の開発初期での品質・安全性確保、第2回APDDミニシンポジウム (2008.8.9. 東京)
- [11] Hayakawa T: Points to Consider on Effective Development of Cells/Tissue-Based Products, BIOJAPAN 2008, Regenerative Medicine, Stem Cell, Yokohama, JAPAN (2008.10)
- [12] Hayakawa T: Some Aspects of Evaluation and Control Regarding Subsequent-Entry Protein Products, AusBiotec 2008, Melbourne, Australia (2008.10)
- [13] 早川堯夫: ヒト細胞組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針について、(財)先端医療振興財団 シンポジウム(2008.10)
- [14] 早川堯夫: バイオ医薬品の現状と将来、近畿大学卒後研修会、(2008.11)
- [15] 早川堯夫: 再生医療実用化に向けて、BTJ プロフェッショナルセミナー、東京、(2008.11)
- [16] 早川堯夫: 再生医療実用化に向けたガイドライン、第8回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム、東京 (2008.12)
- [17] Hayakawa T: Current Topics in Japan on Evaluation and Control of Biotechnology Products, WCBP 2009:

Symposium on the Interface of Regulatory and Analytical Sciences for Biotechnology Health Products, San Francisco, USA (2009.1)

- [18] 山口照英：バイオ後続品の品質、安全性及び有効性の確保方策について、日本公定書協会第 27 回新薬審査部門定期説明 (2008.10.16・大阪、10.21・東京)
- [19] 西村健、大高真奈美、瀬川宏知、内田恵理子、古田美玲、豊田淑江、山口照英、中西真人：細胞質持続発現型 RNA ベクターの性質検討と医療応用に向けた研究、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)、2008 年 12 月 9-12 日、神戸
- [20] 押澤正、豊田淑江、内田恵理子、鈴木孝昌、鈴木和博、山口照英：カルシウム結合タンパク質 S100A8 は HL-60 細胞の好中球様分化において増殖・分化に重要な働きをする、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)、2008 年 12 月 9-12 日、神戸
- [21] 豊田淑江、石井明子、鈴木 浩子、李勤、田村悦臣、森田育男、山口照英：血管内皮前駆細胞である Early EPC と Outgrowth Endothelial Cell の特性解析 第 81 回日本生化学会大会 2008 年 12 月 神戸
- [22] 渡辺武紀、伊東由真、秋元美雪、松嶋全人、小川裕太、関泰一朗、新見伸吾、有賀豊彦：脂肪細胞前駆制御における Annexin A3 の機能解析、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)、2008 年 12 月 9-12 日、神戸
- [23] 原島 瑞、新見伸吾、長岡陽子、斉藤千恵子、布留川みなこ、関泰一朗、有賀豊彦、山口照英：初代培養ラット肝細胞におけるグルココルチコイド依存的チロシンアミノトランスフェラーゼおよびトリプトファンオキシゲナーゼ mRNA レベルの増加のプロテアソーム阻害剤による阻害、第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)、2008 年 12 月 9-12 日、神戸
- [24] 山口照英：医薬品及び治療薬の品質保証と開発時の CMC 研究・第 5 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2008.12.12・東京) 山口照英：バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための要件、バイオリジクスフォーラム第 5 回学術集会 (2009.2.3・東京)
- [25] 山口照英：Quality, Safety and Efficacy of Follow-on Biologics. 第 3 回 PMDA 国際バイオリジクスシンポジウム (PMDA 3rd International Symposium) (2009.2.12・東京)
- [26] 山口照英：バイオ後続品に対する日本のアプローチ、政策研究大学院大学バイオ医薬品の知的財産と評価に関するシンポジウム「セッション 4：バイオ医薬品の安全性・有効性確保に関する規制」 (2009.2.19・東京)
- [27] 橋井則貴、川崎ナナ、篠原 聡、秦 艶、黄 笑宇、伊藤さつき、山口照英：糖鎖プロファイルを指標とした細胞治療薬の特性解析、第 8 回日本再生医療学会総会 (2009.3.5・東京)
- [28] 鈴木浩子、石井明子、豊田淑江、田村悦

臣、山口照英：ヒト臍帯血単核球由来  
Outgrowth Endothelial Cell の特性指  
標の探索と機能解析 第8回日本再生医  
療学会総会 2009年3月 東京

- [29] 古田美玲、内田恵理子、押澤正、山口照  
英：造血支持能を持つフィーダー細胞膜  
タンパク質のプロテオーム解析、第8回  
日本再生医療学会総会、2008年3月5-6  
日、東京
- [30] 鈴木孝昌、田邊思帆里、小木美恵子、押  
澤 正、佐藤 陽治、山口照英、鈴木和  
博：ヒト間葉系幹細胞の染色体安定性の  
解析、第8回日本再生医療学会総会  
(2009.3.5・東京)
- [31] 原園 景、川崎ナナ、橋井則貴、山口照  
英：低分子量ヘパリンの酸加水分解及び  
HPAEC-PAD を用いた確認試験及び純  
度試験法の検討、日本薬学会第129年会、  
京都(2009年3月)
- [32] 橋井則貴、川崎ナナ、篠原 聡、秦 艶、  
黄 笑宇、伊藤さつき、山口照英：糖鎖  
を指標とした細胞治療薬の特性解析、  
日本薬学会第129年会(2009.3.京都)
- [33] 秦 艶、橋井則貴、川崎ナナ、山口照英：  
強陰イオン交換 HPLC を用いたヘパリ  
ンナトリウム確認試験及び限度試験に  
関する研究、日本薬学会第129年会、京  
都(2009年3月)
- [34] 鈴木琢雄、石井明子、多田 稔、小林 哲、  
豊田淑江、川西 徹、山口照英：抗体医  
薬品およびFcドメイン融合タンパク質  
医薬品のFc受容体FcRnとの結合親和  
性比較 日本薬学会第129年会 2009  
年3月 京都
- [35] 日向昌司、日向須美子、原島 瑞、山口  
照英、新見伸吾：アネキシンA3のノッ  
クダウンはHuH7細胞の腫瘍形成を抑制  
する、日本薬学会第129年会、京都  
(2009年3月)
- [36] 内田 恵理子：医薬品のウイルス安全性  
確保：NATによるC型肝炎ウイルス検  
出の評価とNATによる高感度検出のた  
めのウイルス濃縮法の開発、日本薬学会  
第129年会シンポジウム、2009年3月  
26-28日、京都

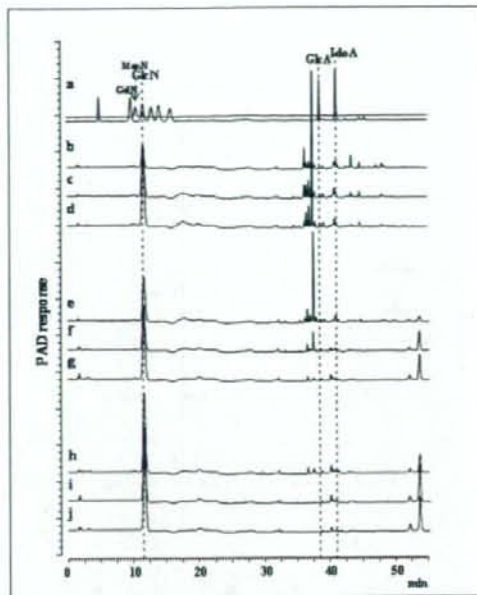


図1 各種条件で酸加水分解したときの低分子量ヘパリン(ハルナバリン製品1)のHPAEC-PADパターン  
 (a) 単糖標準物質(上段 ManN, 下段 Fuc, GaIN, GkN, Gal, Glc, Xyl, GkA及びIdoA). (b-d) ハルナバリン製品1を2 N TFA存在下, 100°Cで4時間, 8時間及び12時間加熱, (e-g) 2 N HCl存在下, 100°Cで4時間, 8時間及び12時間加熱, (h-j) 4 N HCl存在下, 100°Cで4時間, 8時間及び12時間加熱.

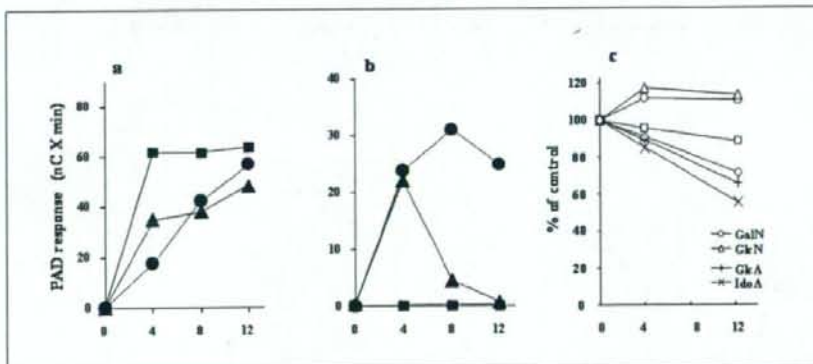


図2 ピーク面積の経時変化  
 ハルナバリンを2 N TFA(●), 2 N HCl(▲)又は4 N HCl(■)存在下, 100°Cで加熱したときのGkNのピーク(a)及び37.5分のピーク(b)のピーク面積の経時変化, (c) 各単糖を2 N TFA存在下, 100°Cで加熱したときのそれぞれのピーク面積の経時変化.

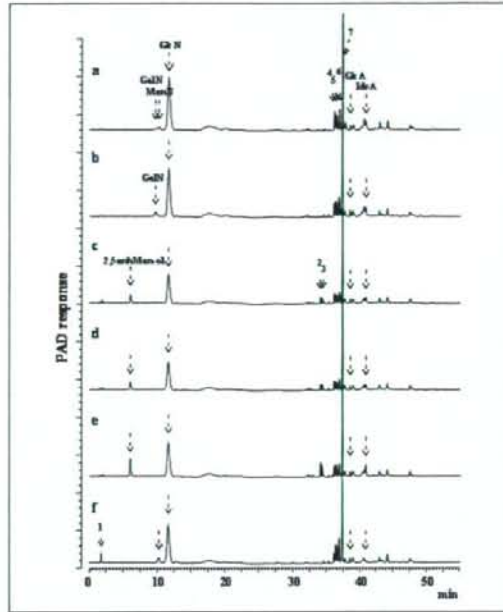


図3 各種低分子量ヘパリンの2 N TFA存在下、100°C、12時間加水分解したときのHPAEC-PADパターン  
 (a) バルナバリン1, (b) バルナバリン2, (c) ダルテバリン1, (d) ダルテバリン2, (e) レビバリン, (f) エノキサバリン

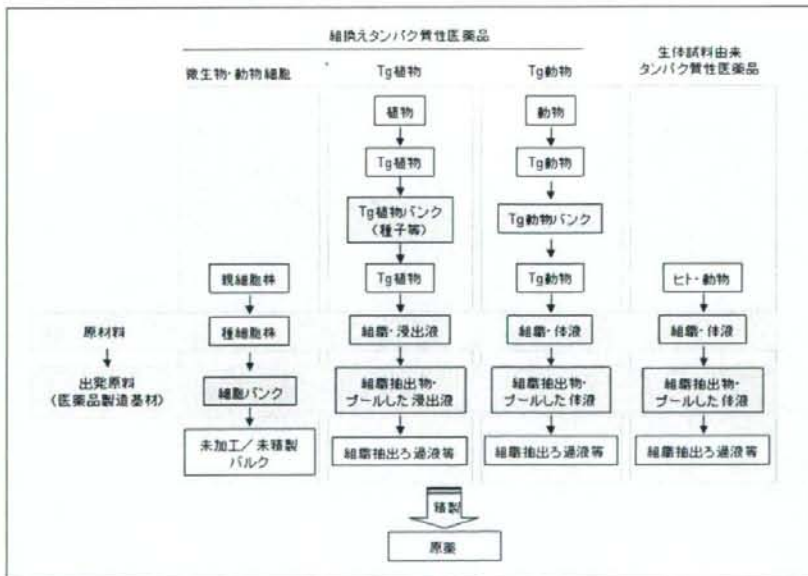


図4 タンパク質性医薬品の原材料と出発原料

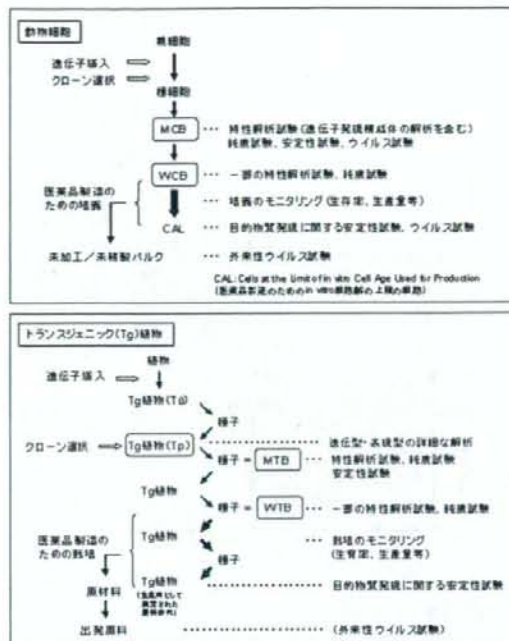


図5 動物細胞あるいはトランスジェニック植物を用いた組換えタンパク質性医薬品の製造工程

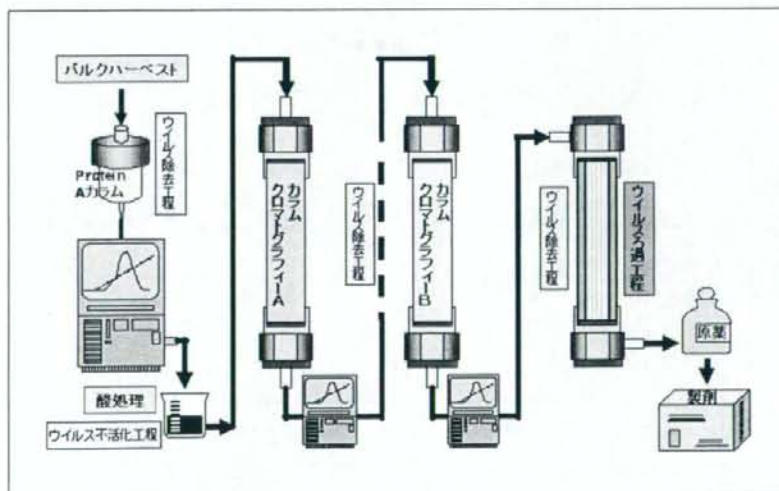


図6 代表的な抗体医薬品の精製工程とウイルスクリアランス



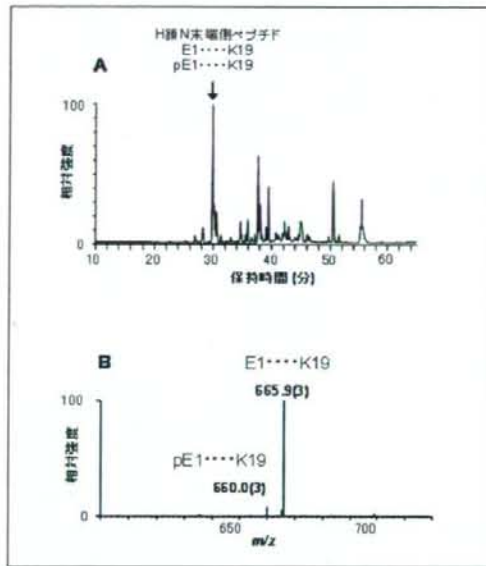


図7 N末端の不均一性

A ペプチドマップとH鎖N末端側ペプチドの保持時間

B N末端側ペプチドのマススペクトル

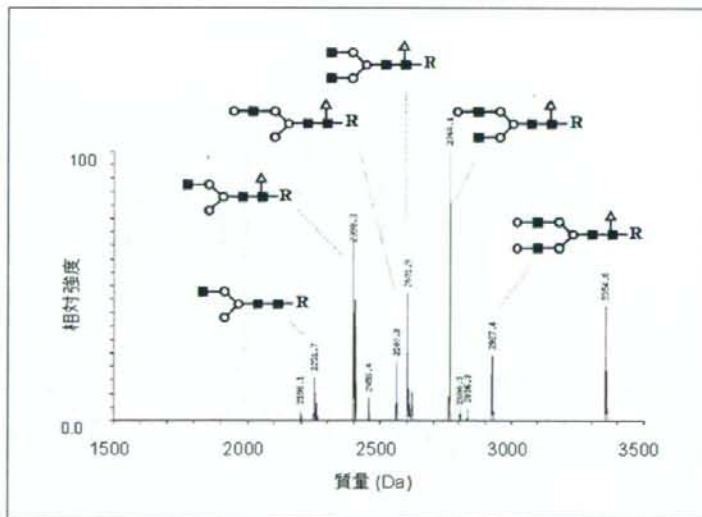


図8 糖鎖の不均一性 コンセンサス糖鎖結合ペプチドのマススペクトルと糖鎖推定構造  
 ■, GlcNAc; ○, Gal; △, Man; ▲, Fuc

表1 最低分子量ヘパリンのHPAEC-PADプロファイル中に観測されたいくつかのピークのウロン酸1 mmol当たりのピーク面積(n = 3)

| Peak#           | パルナバリン1 |       | パルナバリン2 |       | ダルテバリン1 |       | ダルテバリン2 |       | レビバリン   |       | エノキサバリン |       |
|-----------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|                 | Average | % RSD | Average | % RSD | Average | % RSD | Average | % RSD | Average | % RSD | Average | % RSD |
| Peak 1          |         |       |         |       |         |       |         |       |         |       | 134     | 0.9   |
| 2,5-DiO-Mann-ol |         |       |         |       | 296     | 2.7   | 301     | 3.9   | 333     | 2.2   |         |       |
| GalN            | 55      | 1.9   | 192     | 0.3   | 34      | 2.9   | 47      | 6.1   | 14      | 9.6   | 5       | 44.9  |
| Mann            | 90      | 1.3   | 13      | 3.1   |         |       |         |       | 6       | 7.6   | 207     | 2.9   |
| Gluc            | 3040    | 3.9   | 2679    | 3.7   | 2152    | 4.9   | 2189    | 6.1   | 2187    | 3.6   | 2402    | 1.9   |
| Gal             | 21      | 2.9   | 40      | 3.9   | 27      | 3.2   | 36      | 5.0   | 32      | 7.5   | 92      | 9.7   |
| Peak 2          |         |       |         |       | 114     | 5.0   | 117     | 5.2   | 201     | 1.7   |         |       |
| Peak 3          |         |       |         |       | 110     | 2.3   | 94      | 3.5   | 157     | 1.3   |         |       |
| Peak 4          | 277     | 6.1   | 179     | 4.9   | 161     | 5.1   | 164     | 7.2   | 145     | 5.7   | 144     | 3.9   |
| Peak 5          | 202     | 9.3   | 204     | 2.7   | 140     | 4.2   | 156     | 6.4   | 189     | 6.0   | 258     | 1.0   |
| Peak 6          | 303     | 3.4   | 281     | 3.1   | 212     | 4.9   | 213     | 6.4   | 206     | 2.9   | 402     | 0.9   |
| Peak 7          | 2196    | 1.0   | 1931    | 0.4   | 2190    | 2.5   | 2189    | 4.0   | 2039    | 1.2   | 1647    | 0.3   |
| Gluc            | 66      | 4.6   | 96      | 0.6   | 76      | 3.1   | 92      | 5.1   | 89      | 6.0   | 91      | 6.5   |
| IdoA            | 146     | 7.5   | 174     | 7.9   | 119     | 20.5  | 126     | 13.7  | 240     | 5.3   | 44      | 27.9  |

\* 各ピークは図3を参照する。

表2 トランスジェニック植物を用いて生産された経口タンパク質性医薬品の開発動向

| 経口タンパク質  | 適応症           | 生産方法          | 収穫後 | 臨床試験       | 投与方法  |
|--|---------------|---------------|-----|------------|-------|
| 抗 <i>S. aureus</i> 抗体 (分離型AG-Derofix <sup>TM</sup> ) | 虫歯            | 経口エタハコ        | 精製  | Phase II   | 口内    |
| インターフェロン アルファベータ (感染性肝炎, Locferon <sup>TM</sup> )    | 慢性肝炎          | 経口エタハコ        | 精製  | Phase II   | 皮下*   |
| 群リパーゼ (Meripase <sup>®</sup> )                       | 薬剤性肺腫瘍、肺炎     | 経口エタハコ        | 精製  | Phase II*  | 経口    |
| インスリン (ISEE-1000)                                    | 糖尿病           | 経口エタハコ種子      | 精製  | Phase I/II | 皮下    |
| インターフェロン アルファベータ (BLX-423)                           | Locferonの有効成分 | 経口エタハコ        | 精製  | Phase I    | 経内内** |
| 抗 <i>Ascaris</i> 抗体 (DoxRx <sup>TM</sup> )           | 抗寄生虫作用薬       | 経口エタハコ        | 精製  | Phase I    | 経口    |
| ラネフェリン   | ドライアイ         | 経口エタハコ        | 精製  | Phase I*   | 点眼    |
| 大腸菌 異種性腸管毒素B群 ワクチン                                   | 下痢            | 経口エタハコ        | 未精製 | Phase I    | 経口    |
| 大腸菌 異種性腸管毒素B群 ワクチン                                   | 下痢            | 経口エタハコ        | 未精製 | Phase I    | 経口    |
| HEV抗原 ワクチン   | B型肝炎          | 経口エタハコ        | 未精製 | Phase I    | 経口    |
| HEV抗原 ワクチン   | B型肝炎          | 経口エタハコ        | 未精製 | Phase I    | 経口    |
| ニューオークウイルス抗原 ワクチン                                    | ニューオークウイルス感染  | 経口エタハコ        | 未精製 | Phase I    | 経口    |
| 狂犬病ウイルス ワクチン   | 狂犬病           | ペクシニン(一遺伝子発現) | 未精製 | Phase I    | 経口    |
| seFv (ワクチン)  | 非ホジキンリンパ腫     | タハコ(一遺伝子発現)   | 精製  | Phase I*   | 皮下    |
| グルコセプリドンダーゼ (ar900)                                  | ゴースト病         | 経口エタハコ細胞      | 精製  | Phase III  | 点眼療法  |

\* 開発企業の側面等により、開発が中止された可能性が高い。  
\*\*投与方法が明らかでないため、詳細な投与方法を記載した。

Speck A et al. Trends in Biotech 26, 506, 2008 をもとに作成

## Quality by design for biopharmaceuticals

Anurag S Rathore & Helen Winkle

The US Food and Drug Administration's 'quality by design' approach is likely to transform the manufacture of biologics.

Following in the footsteps of the other review programs at the US Food and Drug Administration's (FDA) Office of Pharmaceutical Science, the Office of Biotechnology Products (OBP) is currently in the process of implementing 'quality by design' (QbD). QbD requires a thorough understanding of a product and its process of manufacture, necessitating an investment in time and resources upfront in the discovery and development of a product. For QbD the product and process knowledge base must include an understanding of variability in raw materials, the relationship between a process and product's critical quality attributes (CQAs), and the association between CQAs and a product's clinical properties. Successful implementation of QbD concepts requires cooperation across a multitude of company teams, from R&D to manufacturing to quality control and regulatory affairs. This is necessary to ensure that QbD concepts are incorporated not only when the first activities are initiated around a product's design but also during the design of the process that is used to make the product and other activities associated with a product's life cycle. Implementation of QbD has been more difficult at the OBP because of the complexity of biotech products. Even so, OBP is already in the process of laying the foundation for a QbD process for biologics and is currently in the process of beginning a pilot program for biotech products.

### The genesis of QbD

In 2000, the suboptimal state of drug manufacture and the FDA's outmoded review process had several undesirable consequences for drug

regulation. As far as industry was concerned, although the quality of the products was adequate, there was a hesitation to implement new technologies because it was unknown how regulators would perceive such innovations. Many pharmaceutical companies also seemed to place little emphasis on manufacturing and its problems, although the amount of product waste as a result of mistakes in manufacturing was high. In some cases, the waste was reported to be as much as 50% of the product manufactured. Also, much of the information developed, or at least shared with the FDA, was empirical. There appeared to be an inability to predict effects of scale-up on the final product as well as an inability to analyze or understand root causes for manufacturing failures. Furthermore, the industry had become much more global and the differences in how products were regulated from region to region lengthened preparation time and created additional paperwork to meet regulatory requirements.

All this led to higher costs associated with drug manufacture. In many cases, this was due to low manufacturing efficiencies as determined by FDA scrutiny of the manufacturing processes and the difficulty of implementing manufacturing changes. In some instances, there were also shortages of essential products and delays in the development of new drugs. FDA's rigorous level of oversight was perceived to exacerbate the problems.

At the same time, the FDA recognized that more controls were needed for drug manufacturing processes to ensure efficiencies and better focus regulatory decision making. Because of concerns over the state of manufacturing, FDA oversight of firms has increased; at one point, it seemed there was a tendency to require a supplemental application for every manufacturing change.

One result of this more stringent regulatory environment has been a dramatic increase in the number of manufacturing supplements to applications. In 2007, for example, FDA received a

total of ~5,000 supplements for new drug applications (NDAs), biological license applications (BLAs) and abbreviated new drug applications. The data required in both original applications and supplements have been focused mainly on chemistry, without providing consideration of other important aspects of the manufacturing, such as engineering. Furthermore, data have not traditionally included information about product development.

Apart from the requirement for supplemental applications, in the late 1990s, several other changes to the FDA's regulatory process were implemented to address manufacturing concerns<sup>1,2</sup>. Although these changes gave the FDA more assurance about the quality of products, they also added more and more requirements for industry, increasing review times. To ensure that industry understood the process changes and were able to submit adequate submissions, numerous prescriptive guidances were written by FDA that reduced the flexibility of addressing the science of the products and the associated manufacturing processes. Regulators also took on several new responsibilities, such as counterterrorism and pandemic oversight, as well as detection of counterfeiting. These changes, along with a growing number of complex products and new dosage forms, put a real burden on the quality review processes in FDA. As FDA took on more responsibility for the product quality, workload increased further. Applications contained more and more information, some of which was not relevant to the science behind product development and manufacturing. The regulatory processes thus became more onerous and less and less flexible and, even with specific guidances, it became more difficult to ensure consistency in regulatory decision making.

In 2002, the FDA's response to these issues was to implement changes through the Pharmaceutical cGMP [good manufacturing practice] for the 21st Century Initiative, with a primary goal of placing the responsibility for

Anurag S. Rathore is in Process Development, M/S 30-2-A, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320, USA. Helen Winkle is in the Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research, 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland 20857-0001, USA. e-mail: asrathore@yahoo.com



## Box 1 Process analytical technology (PAT) and QbD

PAT has been defined as "a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (that is, during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality"<sup>4</sup>. As such, the goal of PAT is to "enhance understanding and control the manufacturing process, which is consistent with our current drug quality system: quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design." As discussed later in more detail, the concept of PAT is complementary to that of design space. The design space is defined by the key and critical process parameters identified from process characterization studies and their acceptable ranges. These parameters are the primary focus of on-, in- or at-line PAT applications. In principle, real-time PAT assessments could provide the basis for continuous feedback and result in improved process robustness<sup>5-8</sup>.

Besides the obvious usefulness of PAT in ensuring that the process operates within the approved process design space, PAT can also be useful for having a broad process design space. For example, the case study in Figure 1 involves an ion exchange (IEX) chromatography step that removes an impurity (Impurity 1) from the product to levels below the drug substance specifications<sup>9</sup>. In the traditional approach, pooling of such a column is performed by UV absorbance at 280 nm. The key advantage is the simplicity of implementing UV-based pooling criteria in a manufacturing environment. This approach works well for bind and elute applications where the whole peak is collected from baseline to baseline and the protein concentration is linearly correlated to the absorbance signal for the range under consideration. However, in the case of a high-resolution separation where a part of the peak is being collected to pool the product and remove one impurity or multiple impurities, this approach is not optimal because absorbance-based methods

**Table 1** Comparison of pool purity for feed material with different product quality for a hydroxyapatite (HA) chromatography column

| Run | % Load purity | % HA pool purity | % HA yield |
|-----|---------------|------------------|------------|
| 1   | 65.5          | 93.0             | 60.4       |
| 2   | 71.3          | 93.2             | 65.0       |

are not able to differentiate between product and other proteins or other species that have a similar absorbance profile. Thus, if the impurity levels in the feed material vary from lot to lot, pool purity will also vary. This could result in lot rejection if the load material had a higher level of impurity 1 than the IEX column is capable of clearing.

The process parameters for the process column would need to be maintained within tight ranges to prevent such an event, resulting in a narrow design space for the IEX column. On the other hand, in the PAT-based approach, an online high-performance liquid chromatography (HPLC) system could be used for designing a dynamic control scheme that would allow testing of the IEX column eluate as it elutes in real time. Thus, irrespective of the concentration of impurity 1 in the feed material, the IEX-column-pooling procedure can be adjusted such that the pool quality is consistent and meets the drug substance specifications<sup>9</sup>. This is shown in Table 1 where consistent product quality (93.0–93.9%) is achieved, despite a much greater feed material variability (65.5–76.1%) by use of an online HPLC method. This translates into a broader design space for the IEX column with the PAT process control scheme in place, allowing changes in operation of the IEX to be made without affecting the pool quality. This case study highlights how implementing PAT can translate into greater manufacturing flexibility on the floor.

product quality on industry and modernizing the regulation of pharmaceutical manufacturing and product quality<sup>3</sup>. The expectations outlined in the PAT *Guidance for Industry—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance*<sup>4</sup> underline this (Box 1, Table 1 and Figure 1).

In addition to the new concepts being considered by FDA in its cGMP initiative, two important guidance documents were also published as part of the International Conference on Harmonization (ICH) guidelines: *Q8 Pharmaceutical Development*<sup>10</sup> and *Q9 Quality Risk Management*<sup>11</sup>. The former describes the expectations for the Drug Product Pharmaceutical Development Section of the Common Technical Document (CTD); the latter presents approaches to producing quality pharmaceutical products using current scientific and risk-based approaches. Another guideline, *Q10 Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations*<sup>12</sup> also provides a model for an effective quality management system for the pharmaceutical and biotech industry. QbD was first introduced into the CMC (chemistry,

manufacturing and controls) review process in 2004 as a result of the Pharmaceutical cGMP for the 21st Century Initiative. A discussion of how QbD is being implemented within the FDA is provided in Box 2.

#### What is QbD?

QbD became the answer to assisting both the industry and FDA to move toward a more scientific, risk-based, holistic and proactive approach to pharmaceutical development. The concept promotes industry's understanding of the product and manufacturing process starting with product development, basically building quality in, not testing it. Under the concept of QbD, when designing and developing a product, a company needs to define desired product performance and identify CQAs. On the basis of this information, the company then designs the product formulation and process to meet those product attributes. This leads to understanding the impact of raw material attributes and process parameters on the CQAs and identification and control of sources of variability. As a result of all this knowledge, a company can continu-

ally monitor and update its manufacturing process to assure consistent product quality. This systematic approach to product development and manufacturing varies a great deal from the traditional approach, which was extremely empirical.

The application of QbD principles to pharmaceutical manufacturing has received a lot of interest in the literature recently<sup>13,16</sup>. Recent publications have targeted use of QbD in biopharmaceuticals<sup>14,17-22</sup> (Box 3). In the sections below, we describe a general scheme for implementing QbD principles to biopharmaceuticals. We finish by outlining some industrial case studies to illustrate key aspects of the QbD process for biopharmaceuticals.

#### QbD implementation

In the QbD paradigm, a product is designed so that it will meet its desired clinical performance, and the process is designed to consistently deliver a product that meets the quality attributes necessary for this clinical performance. This requires that one understands the impact of raw materials and process parameters

