

(2)不純物の安全性、(3)製剤の安定性、(4)製剤の生物学的同等性、さらには(5)製造の一定性に関する資料の提出を求められ、評価をうける。

バイオ医薬品の後発品の評価も視点は同様である。しかし、有効成分の特性の違い、あるいは分析手法の限界等により、評価の現実に大きな違いがある。すなわち

- (1) 有効成分の同一性： タンパク質性医薬品では一次構造（アミノ酸配列）の同一性を示すことは容易であるが、高次構造の同一性の確認は困難である。そこで生物活性が重要な指標となるが、臨床効果に直結するヒト型タンパク質の生物活性の測定は必ずしも容易ではなく、またその結果が同一性を保証するものでもない。さらに、糖タンパク質などのように翻訳後修飾により分子多様性を示す有効成分については、同一性の定義すら困難である。したがって多くの製品においては「有効成分の同一性」評価ではなく、「有効成分の類似性」の評価が目標となる。
- (2) 不純物の安全性評価： 化学合成医薬品においても製品が異なると不純物パターンは異なる。しかし化学合成医薬品においては、ICH 不純物ガイドライン<sup>3)</sup>に準じた基準で安全性評価は可能である。一方多くのバイオ医薬品においては、不純物の生物作用も種特異性を示す場合が高く、安全性の最終的な確認は臨床試験データによるところが大きい。
- (3) 製剤の安定性： 一般に化学合成医薬品では、加速試験（実保存条件より高温、高湿での試験）データで保存条件での安定性の予測が可能である。しかし、バイオ医薬品では実保存時間、実保存条件での評価が必要である。
- (4) 製剤の生物学的同等性： 多くの化学合成医薬品では作用部位での有効成分の濃度の同等性（循環血中に吸収されて作用する医薬品では血中濃度の同等性）を示すことにより生物学的同等とされる。しかしバイオ医薬品においては、同等性は作用部位での濃度の同等性に加えて、生物活性の同等性に依存する。さらにタンパク質性医薬品では体内動態の定量的解析をするには技術的な制約が多い。
- (5) 製造の一定性評価： バイオ医薬品の基本原則は化学合成医薬品と違いはないものの、製造にブラックボックスともいえる生物材料を用い、さらに有効成分は不安定なものが多く、一定性の評価にも独特の視点が必要である。

以上の理由により、バイオ医薬品の後発品を承認する上では、品質特性の比較データに加え、非臨床試験、臨床試験データを適宜組み合わせる評価することが妥当と考えられている。したがって、規制上でも「後発医薬品」とは別のカテゴリーを設ける方策がとられている。即ち、下記に詳述するように、欧州では「バイオシミラー (Biosimilar products)」、米国では「後続品 (Follow-on products)」、カナダでは「後続参入製品 (Subsequent-entry products)」などと称され、各国の規制制度に応じた枠組みの規制が行われている。我が国においては、新有効性成分医薬品とも後発医薬品とも異なる、新しい承認申請区分が設けられ、「バイオ後続品」と呼ばれる予定である。そのため、本稿では総称としては「バイオ後続品」を用いる。

なお、欧米では後発医薬品は有効成分に対応する一般的名称で処方されることが多く「ジ

ジェネリック医薬品」とも呼ばれることから、バイオ後続品を「バイオジェネリック」と称することがあるが、バイオ後続品は有効成分からいっても先発品と同一とはいえない製品が多く、この総称は適切ではない。

### 3. 欧米におけるバイオ後続品の規制状況および開発

#### (3-1) 欧州におけるバイオ後続品の承認申請の動き

欧州では、2003年ヒト成長ホルモン製剤（ジェノトロピン）の後続品としてオムニトロープがサンド社により簡易医薬品申請され、それと平行してバイオ後発品の承認審査における規制ルートの議論が開始された。その結果、欧州におけるヒト医薬品の申請に関する法律（Directive 2001/83/EC）中の後発医薬品（Article 10(1)(a)(iii)）の承認申請のために必要とされる評価資料では十分でないとし、2003年6月に当該法律を改正し、SBMP(Similar Biological Medicinal Product (略してBiosimilar)) という承認申請カテゴリーを新たに追加した（Directive 2003/63/EC）。SBMPでは品質特性における同等・同質評価に加え、さらに非臨床試験および臨床試験評価が必要であり、それらの試験で必要とされるデータの程度はケースバイケースである。即ち、SBMPの承認申請にあたっては、新薬と同様の品質特性データ、略式非臨床試験・臨床試験のデータに加えて、先発バイオ医薬品との品質特性に関する同等性/同一性評価データ、さらには多くの製品で同等性/同質性を明らかにするための非臨床、臨床評価データが必要となる。また、これら申請データの作成に関して参照すべきガイドラインとして、欧州医薬品審査庁（EMA）の科学委員会CHMPは3つの基本ガイドライン（総論、品質、非臨床・臨床）に加えて、非臨床・臨床評価ガイドラインの補遺として先発品の有効成分に応じた4つのガイドライン（ヒトインスリン、成長ホルモン、エリスロポエチン、GCSF）、さらに2つの非臨床・臨床評価ガイドラインドラフト（インターフェロン- $\alpha$ 、低分子量ヘパリン）を公表している。

このように、欧州では世界に先駆けてバイオ後続品の規制システムを整備し、Omnitropeを第一号として、既に2つのソマトロピン後続品、5つのエポエチン $\alpha$ 後続品、4つのフィルグラスチム後続品が承認されている。（表2参照）

#### (3-2) 米国におけるバイオ後続品の規制状況及び開発

米国におけるバイオ後続品の規制は複雑な状況にある。米国でもオムニトロープが2003年7月にFDAに承認申請され、審査されたが、承認の可否について決定するには至らなかった旨、申請者に告げられた。その理由としては、米国においてバイオ後続品を認可する上での、規制上の枠組みが明確でないことが指摘されている。この経過を不服として、サンド社は2005年9月にFDAを提訴し、その結果、裁判所より、FDAに結論を出すよう裁定が下され、FDAは2006年にオムニトロープを承認した。

米国でバイオ後続品の受入が混乱する理由としては、米国の医薬品規制システムにおいて、バイオ後続品を承認する規制制度が不十分であることにある。米国ではバイオ医薬品

は公衆衛生サービス法と食品医薬品化粧品法の二つによって規制されており、前者には簡略非臨床・臨床データにより承認するシステムはない。一方後者には化学合成医薬品の後発医薬品を承認する枠組みはあるものの、略式の非臨床・臨床データによりバイオ後続品を承認する枠組みが整備されていない。それでも後者には他製品の非臨床・臨床試験データを利用して申請できる簡略申請システムがあり、上記オムニトロープもこのルートで承認された。またオムニトロープ以外にも、同様のルートで既に承認されているバイオ製品もある(表1参照)。しかし、バイオ後続品を本格的に承認する法的ルートとしては不十分であり、米国議会で前者のルートで簡略申請を可能にする改正法案が審議されているようである。しかし、先発企業と後続企業との利害の対立により法案成立には時間がかかっている<sup>4)</sup>。

このような事情により、米国FDAによるバイオ後続品の本格的なガイドライン作成は遅れているが、Woodcockによる米国下院での証言<sup>5)</sup>にもみられるように、今後対策を急ぐ気配がみえている。

### (3-3) 世界保健機関(WHO)におけるガイドライン作成

バイオ後続品の必要性は先進諸国ばかりでなく発展途上の国においても叫ばれている。そこでWHOでは、2007年4月からバイオ後続品ガイドライン作成が開始された<sup>6)</sup>。世界的にみると、先発バイオ製品が国内で開発されておらず、先発製品との比較データなしに既にバイオ後続品が承認されている国もある。したがって、WHOガイドラインドラフトは複雑なものとなっており、日本を含めた欧米のように、国内の既承認先発バイオ医薬品との同等性・同質性データを必須とする方策に加え、先発バイオ医薬品の文献データ等との比較のみで可とするという方策をも認めるガイドラインとなる可能性がある。

### (3-4) 我が国におけるバイオ後続品の規制および開発状況

上記のような状況の中、我が国においてもバイオ後続品の承認申請がなされており、バイオ後続品ガイドラインも2009年前半には公表される予定である。我が国におけるバイオ後続品評価の考え方は、基本的には欧州と同様である。即ち、開発企業は独自に製造方法を確立した上で、先発企業と同様のレベルの品質特性データ、さらには既承認先発バイオ医薬品との同等性・同質性評価データを提出、承認審査をうけることが必要とされる。その際、通常は品質特性の比較に加えて、非臨床・臨床試験による比較データが必要となる。さらに、特に安全性に関わる市販後調査は重要である。後発医薬品とは異なり、先発バイオ医薬品とバイオ後続品を、一連の治療期間内に代替または混用することは基本的には避ける必要がある旨明記される予定である。

## 4. バイオ後続品の今後

バイオ後続品の開発対象は、現在のところ、成長ホルモン、エリスロポエチン、GCSF、

ヒトインスリン等に限られている。しかしながら、今後インターフェロン、モノクローナル抗体<sup>7)</sup>等についても開発が活発に試みられるようである。ただし、簡略化されてはいるものの、ある程度の臨床データが必要であることもあり、開発コストが後発医薬品のように安くなるということはない。実際、承認が先行している欧州においても、バイオ後続品が急速に先発医薬品に置き換わるような状況にはなっていないようである。とはいえ、長期的には確実に普及し、バイオ医薬品の中で重要な位置を占めることになると思われる。

#### 文献

- 1) Walsh G: Biopharmaceutical benchmarks-2003, *Nature Biotech*, **21**, 865-870 (2003)
- 2) Walsh, G: Biopharmaceutical benchmarks-2006, *Nature Biotech*, **24**, 769-774 (2006)
- 3) Impurities in New Drug Products: ICH Harmonized Tripartite Guideline ([http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3br2\\_06\\_7\\_3e.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3br2_06_7_3e.pdf))
- 4) Grabowski H: Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition, *Nature Review Drug discovery*, **7**, 479-488 (2008)
- 5) Woodcock J: "Follow-on Protein Products" Statement before the Committee on Oversight and Government Reform, U.S. House of Representatives, 26 March 2007. FDA web site [on line], <http://www.fda.gov/ola/2007/protein32607.html> (2007)
- 6) Meeting Reports: WHO Informal consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic Biological Products ([http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf))
- 7) Schneider CK et al.: Toward biosimilar monoclonal antibodies, *Nature Biotech*, **26**, 985-990 (2008)

表1.xls

表1 欧米で既承認のバイオ後続品

国際一般名称)	先行品	後続品	開発企業	EU	FDA
Somatropin	ジェトロピン	オムニトロープ	Sandoz	2006	2006
Somatropin	ヒューマトロープ	バルトロピン	BioPartners, LG Life	2006	2007
Epoetin alfa	エプレックス/エリボビノクリット		Sandoz	2007	-
Epoetin alfa	エプレックス/エリボエチンアルファ ヘキサル		Hexal Biotech	2007	-
Epoetin alfa	エプレックス/エリボアブセアメド		Medicine Arzneimittel	2007	-
Epoetin zeta	エプレックス/エリボシラポ		Stada Arzneimittel	2008	-
Epoetin zeta	エプレックス/エリボレタクリット		Hospira	2008	-
Filgrastim	ノイボジェン	テバグリステム	Teva Generics	2008	-
Filgrastim	ノイボジェン	ラチオグリステム	Ratiopharm	2008	-
Filgrastim	ノイボジェン	ビオグラステム	CT Arzneimittel	2008	-
Filgrastim	ノイボジェン	フィログラステムラチオファム	Ratiopharm	2008	-
有効成分	後続品		開発企業	EU	FDA
グルカゴン(遺伝子組換え)	グルカゴン		Novo Nordisk	-	1998
ヒアルロニダーゼ	アンファダーゼ		Amphastar Pharm	-	2004
サケカルシトニン(遺伝子組換え)	フォルチカル		Upsher Smith	-	2005
ヒアルロニダーゼ	ハイダーゼ		Primapharm	-	2005
ヒトヒアルロニダーゼ(遺伝子組換え)	ハイレネックス		Halozyne Therap	-	2005

## バイオ後続品の評価

川西 徹

Toru KAWANISHI

国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

### 1 はじめに

バイオ医薬品の後発品の開発が活発化している。背景としては独占的販売権が切れたバイオ医薬品が増えていることにあるが、化学合成医薬品の後発医薬品と同様の規制の枠組みで評価可能かどうか、議論がされている。そこで本稿では、欧米等の開発及び規制動向をまとめるとともに、我が国におけるこれら医薬品の評価の基本原則について考察した。

### 2 バイオ医薬品の後発品の登場

バイオ医薬品は1982年に米国においてヒトインスリンが初めて認可されて以来、数多くの製品が開発され、世界各国で臨床使用されており、標準的治療薬としての地位を得ている医薬品も少なくない。最近バイオジェネリックあるいはバイオシミラー等の名称で、これらバイオ医薬品の後発品が話題となることが多いが、その理由の第1は、バイオ医薬品の中で2001年から特許が切れる製品があり、その数は年々増えており後発品開発の対象となっていることである。<sup>1)</sup> 第2の理由としては、先進国における医療費高騰があげられる。先進国においては、高齢化も相まって医療費の高騰が社会経済的に大きな負担となっており、医療費の中で大きな割合を占める薬剤費の節約は医療費削減に向けた大きな目標となっている。第3の理由としては多くのバイオ医薬品は高額ゆえに患者のもとに届きにくいという事情があり、開発コストの安い後発医薬品のシステムを活用し有用な医薬品資源を有効に活用しようという動きがある。このような背景のなか、欧米では既に幾つかの製品が認可をうけており、アジア諸国の中にも既に多くの製品が認可されている国がある。一方、我が国においても開発の機運は高まっており、既に承認申請されているものもあり、開発途上にある製品も少なくない。これらの製品については、下記に記すような理由により、欧米では後発医薬品とは別のカテゴリーで規制するという方向にあり、我が国では「バイオ後続品」という総称で規制をうけることとなった。そこで、本稿では以下「バイオ後続品」を用いることとする。

### 3 バイオ後続品の開発及び規制の状況

化学合成医薬品の場合、独占的販売期間(特許期間や再審査期間)を過ぎると先発医薬品企業以外の製薬企業が、特に開発コストのかかる非臨床・臨床試験については生物学的同等性試験以外の試験を必要としない後発医薬品として製品開発を行い、低価格で販売する制度が社会的に受け入れられている。しかしこの後発医薬品の規制システムは、バイオ後続品については不適当

ということが欧米の共通認識となっており、どのような規制体制をとるべきか議論されている。

### 1. 欧州におけるバイオ後続品の開発及び規制の状況

欧州では、2003年ジェノトロピン(ヒト成長ホルモン製剤)のバイオ後続品としてオムニトロープがサンド社によって簡易医薬品申請された。その過程において、バイオ後続品の承認審査における規制ルートの議論が開始された。その結果、欧州におけるヒト医薬品の申請に関する法律(Directive 2001/83/EC)にある後発医薬品(Article 10(1)(a)(iii))の承認申請用評価資料では不十分として、2003年6月に当該法律を改正し、SBMP(Similar Biological Medicinal Product(略してバイオシミラー Biosimilar product))という承認申請カテゴリーを新たに追加した(Directive 2003/63/EC)。SBMPの承認申請にあたっては、新薬と同様の品質特性データ、略式非臨床試験・臨床試験のデータに加えて、先発バイオ医薬品との品質特性に関する同等性/同一性評価データ、さらには多くの製品で同等性/同質性を明らかにするための非臨床、臨床評価データが必要となった。その際参照すべきガイドラインとして、3つの基本ガイドライン(総論、品質評価、非臨床・臨床評価)に加えて、非臨床・臨床評価ガイドラインの補遺として先発品の有効成分に応じた4つのガイドライン(ヒトインスリン、成長ホルモン、エリスロポエチン、G-CSF)、さらに2つの非臨床・臨床評価ガイドライン補遺ドラフト(インターフェロン- $\alpha$ 、低分子量ヘパリン)が、欧州医薬品審査庁(EMA)の科学委員会 CHMP によって作成、公表された。<sup>3)</sup>

このように、欧州では世界に先駆けてバイオ後続品の規制システムを整備し、オムニトロープを第1号として、既に2つのソマトロピン後続品、5つのエポエチン $\alpha$ 後続品、5つのフィログラスチム後続品が承認されている(表1参照)。

### 2. 米国におけるバイオ後続品の開発及び規制の状況

米国におけるバイオ後続品(米国では Follow-on product と称している)の規制は複雑な状況にある。米国でも、オムニトロープが2003年7月にFDAに承認申請され審査されたが、FDAは申請内容に問題はないとしながら結論を示さなかった。この経過を不服として、サンド社は2005年9月にFDAを提訴し、その結果、裁判所よりFDAに結論を出すよう裁定が下され、FDAは2006年にオムニトロープを承認した。このように米国でバイオ後続品の受入れが混乱

表1 欧州連合及び米国FDAで認可されているバイオ後続品リスト<sup>a)</sup>

国際一般的名称	先発品	後続品	開発企業	EU	FDA
Somatropin	ジェノトロピン	オムニトロープ	Sandoz	2006	2006
Somatropin	ヒューマトロープ	バルトロピン	BioPartners, LG Life	2006	2007
Epoetin alfa	エプレックス/エリボ	ピノクリット	Sandoz	2007	-
Epoetin alfa	エプレックス/エリボ	エポエチンアルファ ヘキサル	Hexal Biotech	2007	-
Epoetin alfa	エプレックス/エリボ	アプセアメド	Medicine Arzneimittel	2007	-
Epoetin zeta	エプレックス/エリボ	シラボ	Stada Arzneimittel	2008	-
Epoetin zeta	エプレックス/エリボ	レタクリット	Hospira	2008	-
Filgrastim	ニューボジェン	テバグラスチム	Teva Generics	2008	-
Filgrastim	ニューボジェン	ラティオグラスチム	Rationpharm	2008	-
Filgrastim	ニューボジェン	ビオグラスチム	CT Arzneimittel	2008	-
Filgrastim	ニューボジェン	フィログラスチムラティオファム	Ratiopharm	2008	-
Filgrastim	ニューボジェン	ザルジオ	Sandoz	2009	-

a)石井博士, 山口博士(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部)からの情報提供により作成。

表2 オムニトロープ以外に米国で認可されているタンパク質性後続品リスト<sup>a)</sup>

有効成分	後続品	開発企業	EU	FDA
グルカゴン(遺伝子組換え)	グルカゴン	Novo Nordisk	-	1998
ヒアルロニダーゼ	アンファダーゼ	Amphastar Pharm	-	2004
ヒアルロニダーゼ	ハイダーゼ	Primapharm	-	2005
ヒトヒアルロニダーゼ(遺伝子組換え)	ハイレネックス	Halozyme Therap	-	2005
サケカルシトニン(遺伝子組換え)	フォルチカル	Upsher Smith	-	2005

a)石井博士, 山口博士(国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部)からの情報提供により作成。

する理由は、米国の医薬品規制システムにおいて、バイオ後続品を承認する規制制度が不十分であることにある。米国ではバイオ医薬品は公衆保健サービス法(PHSA)と連邦食品医薬品化粧品法(FDCA)の2つによって規制されており、PHSAには簡略非臨床・臨床データにより承認するシステムはない。一方FDCAには化学合成医薬品の後発医薬品を承認する枠組みはあるものの、ケースバイケースで非臨床・臨床データを伴うバイオ後続品を承認する枠組みはない。それでも後者には他製品の非臨床・臨床試験データや公表文献等を利用して申請できる簡略申請システムがあり、上記オムニトロープもこのルートで承認された。またオムニトロープ以外にも、このルートによる既承認タンパク質性後続品もある(表2参照)。しかし、エポエチン後続品等のバイオ後続品を本格的に承認する法的ルートとしては不十分である。そこで米国議会では、PHSA下で簡略申請を可能にする改正法案が審議されてきた。しかし、先発企業と後続企業との利害の対立により法案成立には時間がかかっている。<sup>4)</sup>

このような事情も絡み、米国FDAによるバイオ後続品の本格的なガイドライン作成は遅れているが、FDAのWoodcockによる米国下院での証言<sup>5,6)</sup>あるいは後発医薬品の活用を支持する民主党政権の誕生も相俟って、今後対策が進むことが予想される。

### 3. 世界保健機関(WHO)におけるガイドライン作成

バイオ後続品活用の必要性は、先進諸国ばかりでなく発展途上の国においても叫ばれている。そこでWHOでは、2007年4月からバイオ後続品ガイドライン作成を決定し、作業が開始された。<sup>7)</sup>世界的にみると、先発バイオ製品が国内で開発されておらず入手が困難なこともあり、先発製品との比較データなしにバイオ後続品が既に承認されている国もある。したがって、欧米及び日本のように、国内の既承認先発バイオ医薬品との同等性/同質性データを必須とする方策に加え、先発バイオ医薬品の文献データ等との比較のみで可とする方策をも認める、複雑なガイドラインとなる可能性もある。

## 4 バイオ後続品の評価を考える — 化学合成医薬品後発品との比較

化学合成後発医薬品の条件は、①先発品と有効成分が同一であり、②先発品と同一用法・用量で、同一の効能・効果が期待される製剤、とまとめられる。

①については、今日では高速液体クロマトグラフィー等の分離用分析機器、及び質量分析、赤外分光、NMR等の構造解析用分析機器を用いれば、同一であることを示すことは容易である。②の点については、「薬物の作用、効果は作用部位での薬物濃度に依存する」→「作用部位に同一の有効成分が同一濃度に分布すれば効能、効果は同一であることが期待できる」ということから、我が国では「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン<sup>8)</sup>」に基づき生物学的同等性を示すことができれば、非臨床・臨床試験による有効性・安全性の確認は必要ないとさ



れている。ただし有害作用を示すレベル以上の不純物は含まれていないことを示す必要はある。このような後発医薬品の評価の基本的な考え方は、国際的にも認められているところである。そのため、具体的には化学合成医薬品の後発品を承認申請するにあたって、開発企業は①有効成分の同一性、②不純物の確認、③製剤の安定性、④製剤の生物学的同等性、さらには⑤製造の一定性確保の方法を示す資料の提出(①、②、⑤は規格及び試験方法あるいは製造方法に関する資料として提出する)を求められ、評価をうける。

バイオ後続品の評価も視点は同様である。しかし、医薬品成分の特性の違い、あるいは分析手法の限界等により、評価の現実には大きな違いがある。すなわち、

- ①有効成分の同一性：タンパク質性医薬品でも一次構造(アミノ酸配列)の同一性を示すことは容易であるが、高次構造の同一性の確認は分析手法の限界から困難であることが多い。また、後続品開発企業にとって、通常対照先発医薬品の原薬を手に入れることは困難であり、添加剤を含む製剤での比較が必要になり、分析の困難度は増す。さらに、N-末端やC-末端が種々に切断された有効成分を含む場合や、糖タンパク質などのように翻訳後修飾により分子多様性を示す有効成分の場合などは、同一性の定義すら困難である。そこで生物活性が重要な指標となるが、臨床効果に直結するヒト型タンパク質の生物活性の測定は必ずしも容易ではなく、またその結果にしても同一性を保証するものではない。したがって多くのバイオ後続品においては「有効成分の同一性」評価ではなく、「有効成分の類似性」の評価が目標となる。
- ②不純物の確認：製品(製造方法)が異なると通常不純物パターンは異なる。そこで化学合成医薬品では、通常対照先発医薬品と後発品の不純物パターンとを比較し、1)同一不純物については後発品における含量は対照先発品以下であること；2)同一不純物の含量が対照先発品以上の場合、あるいは新たな不純物が含まれている場合は、ICH 不純物ガイドライン<sup>1)</sup>に準じた基準で安全性に影響がないことを評価する。

一方多くのバイオ後続品においても、まずは対照先発医薬品との不純物パターンを比較することになる。この評価作業においては、後続品の不純物が対照先発医薬品より少なければ問題は無い。しかし新たな不純物、特に有効成分由来の不純物の安全性を品質及び非臨床データから担保することは難しく、ICH 不純物ガイドラインの適用は難しい。すなわち、ヒト型タンパク質である有効成分に由来する不純物の生物作用は種特異性を示す可能性があり、げっ歯類を用いた定型的な非臨床安全性試験データは参考でしかない。したがって、安全性の最終的な確認は臨床データによるところが大きい。

- ③製剤の安定性：一般に化学合成医薬品では、加速試験(実保存条件より高温、高湿での試験)データがあれば実保存条件での安定性の予測が可能とされており、基本的には後発医薬品の承認申請では、加速試験データを求めている。しかし、タンパク質性医薬品では加速試験データはあくまで参考データであり、有効期間の設定には実保存時間、実保存条件の評価が必要である。
- ④製剤の生物学的同等性：化学合成後発品では作用部位での有効成分の濃度が同等であることより生物学的同等性を示すことができる。したがって循環血中に吸収されて作用する医薬品では、有効成分のバイオアベイラビリティの同等性を示すことをもって生物学的同等とすることができる。また、静注投与する後発品製剤は通常生物学的同等性試験は必要とされない。一方、バイオ後続品においては、対照先発品との有効成分の同一性が明確ではない製品が多く、体内分布、代謝、排泄に違いが生じる可能性もあるため、たとえ静脈内投与製剤であっても通常は臨床薬物動態 PK の比較は必要である。さらに、生体への作用は作用部位での濃

度に加えて、生物活性にも依存するため、血中動態の同等性のみをもって生物学的に同等と判断できない場合が多い。したがって、定量的な評価が可能な有効性の代替マーカーが設定できる製剤においては、臨床薬力学 PD 試験による比較、あるいは PK/PD の比較が生物学的同等性を確認する上で重要になる。ただし、適切な代替マーカーが設定できる製剤は限られており、有効性を確認するには臨床有効性試験によらなければならないケースが多いと思われる。

⑤製造の一定性確保：バイオ医薬品の製造の一定性評価に関する基本原則は化学合成医薬品と違いはない。適切な規格及び試験法の設定、適切な工程管理の実施により一定性の確保を行う。しかし、製造にブラックボックスともいえる生物材料を用い、さらに有効成分は不安定なものが多く、製造の一定性の評価には独特の視点が必要である。

以上のような評価の現実から、バイオ後続品においては、品質データ、血中濃度の比較に加えて、多くのケースで非臨床、臨床試験による同等性/同質性評価が必要になると思われる。ただし、同等性/同質性を示すための試験の組み合わせと程度は、製品の特性に応じてケースバイケースに判断するのが合理的であろう。

## 5 我が国におけるバイオ後続品の開発及び規制

上記のような状況のなか、我が国においても独占的販売期間を過ぎたバイオ医薬品が次第に増えてきており、既にバイオ後続品の承認申請例もある。それに併せて、バイオ後続品ガイドラインの作成作業も進み、2009年3月に公表された(厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審発第0304007号 2009年3月4日)、以下にこのガイドラインにもりこまれている考え方をまとめる。

我が国におけるバイオ後続品評価の考え方は、基本的には欧州と同様である。すなわち、開発企業は先発バイオ医薬品と同様に独自に製造方法を確立した上で、先発製品と同等のレベルの品質特性データ、さらには既承認先発バイオ医薬品との同等性/同質性評価データを提出、承認審査を受けることが必要とされる。バイオ後続品の場合は、多くの製品において血中濃度の比較による生物学的同等性試験以外の臨床試験データが必要と予想されるので、「後発品」という総称は使用せずに、FDAと同様なニュアンスとして「バイオ後続品」を用いることとされた。<sup>19)</sup> また、医薬品の製造販売のための承認申請の取り扱い(2005年3月31日付薬食発0221015号医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」)については、新有効成分含有医薬品や後発医薬品(上記通知では「その他の医薬品」に分類)とも異なった、バイオ後続品用の区分が新たに設けられた(厚生労働省医薬食品局長通知「バイオ後続品の申請について」(薬食発第0304004号 2009年3月4日))。

バイオ後続品の承認申請においては、品質関連の資料は新有効成分含有バイオ医薬品とほぼ同等レベルのデータが必要である。加えて、通常は申請するバイオ後続品が同等・同質であると主張する対照先発バイオ医薬品との品質特性における比較データが必要となる。さらにほとんどのバイオ後続品では種類と程度の差はあるが、非臨床・臨床試験による同等性/同質性の確認が必要になろう。

非臨床試験の目的は、①ヒトにおける臨床試験に先立った安全性の確認、②動物を用いた有効性面(薬理試験)、安全性面(毒性試験)での対照先発バイオ医薬品との同等性/同質性評価の2つの側面がある。いずれにせよ、バイオ後続品については有効成分に由来する薬理作用プロファイルあるいは毒性プロファイルは先発製品において得られているので、新有効成分含有医

薬品に比較すると非臨床試験の種類と程度を限定することは可能である。

臨床試験の目的は、①PK, PD, あるいはPK/PD 試験による同等性/同質性の確認, ②臨床有効性の比較, ③臨床安全性の確認, の3つがある。PK 試験による比較は同等性/同質性の確認にとって重要であるが, タンパク質性医薬品の特性を考えると, ほとんどの製品ではPK 試験までの結果では生物学的に同等とは結論できない。したがってPD あるいはPK/PD 試験による対照先発バイオ医薬品との比較が非常に重要となる。適切なPD マーカーが設定でき, PD やPK/PD 試験データによって同等性/同質性が確認できれば, 臨床試験による有効性の比較が必要とされないケースもあるだろう。PK, PD, あるいはPK/PD 試験によって同等性/同質性について結論が下せないバイオ後続品については, 臨床有効性を示すデータが必要となる。通常は対照先発バイオ医薬品との比較試験になるが, 臨床有効性試験のデザインについてはバイオ後続品の特性に応じてケースバイケースに決定すべきである。一方, 臨床安全性については, 上記PK, PD あるいはPK/PD 試験で同等・同質性が示された場合においても, 何らかの確認は必要と考えられる。臨床有効性試験を行う場合は, あわせて有害事象の種類, 及びその頻度を検討するような試験計画で差し支えない。

実施される臨床試験が限定されるバイオ後続品については, 免疫原性等を含めた安全性に関わる市販後調査は極めて重要である。また, 市販後調査期間においては, 有害事象のトレーサビリティ確保の観点からも対照先発バイオ医薬品とバイオ後続品とを, 一定の治療期間内に代替または混用することは基本的には避ける必要がある。

## 6 バイオ後続品評価の今後

バイオ後続品の開発対象は, 現在のところ成長ホルモン, エリスロポエチン, G-CSF, ヒトインスリン等に限定されている。しかしながら, 今後インターフェロン, モノクローナル抗体<sup>13)</sup>等についても開発が活発に試みられるようである。現状では有効成分の特性, 及び理化学的分析により明確にできる品質特性の限界により, 同等性/同質性を評価するためには, 非臨床・臨床データが必要なケースがほとんどといえる。しかし将来, 製造技術, 製造管理技術の革新, あるいは理化学的分析技術の進歩によって, 製品によっては, 現在の化学合成医薬品後発品と同様な基準の評価が実現する可能性もあると思われる。

### 引用文献及び注

- 1) Walsh G., *Nat. Biotechnol.*, 21, 865-870 (2003).
- 2) Walsh G., *Nat. Biotechnol.*, 24, 769-774 (2006).
- 3) <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>
- 4) Grabowski H., *Nature Review Drug Discovery*, 7, 479-488 (2008).
- 5) Woodcock J., Follow-on Protein Products, Statement before the Committee on Oversight and Government Reform, U. S. House of Representatives, 26 March 2007. FDA web site ([http://www.fda.gov/ola/2007/protein\\_32607.html](http://www.fda.gov/ola/2007/protein_32607.html))
- 6) Woodcock J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 6, 437-412 (2007).
- 7) Meeting Reports: WHO Informal consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic Biological Products ([http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Final%20Biosimilar%20meeting%20Report%20for%20web%2013%20September%202007.pdf))
- 8) 後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について(2006年11月24日薬食審発第1124004号)
- 9) タンパク質性医薬品では目的物質及び目的物質関連物質をあわせたものとされる。<sup>10)</sup>
- 10) 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物期限由来医薬品)の規格及び試験方法(2001年5月1日医薬審第571号)
- 11) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン(1997年6月23日薬審第539号)
- 12) 後発医薬品は「有効成分が同一」であり, 欧米では一般名(generic name)で処方箋に記載されることが多いので「ジェネリック医薬品」とも呼ばれる。バイオ後続品も「バイオジェネリック」と呼ばれることがあったが, 有効成分が同一とはいえないものが多く, 「バイオジェネリック」は不適当である。
- 13) Schneider C. K. et al., *Nat. Biotechnol.*, 9, 985-990 (2008).

# バイオ後続品 —国内指針発出と今後の課題—

川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

〒158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1

E-mail : kawanishi@nihs.go.jp

## 1 はじめに

後発医薬品の使用促進については、医薬品に関わる我が国の施策として重要視されている。その理由としては、(1) 国家財政の赤字を解消してゆく上で、医療費の節約が重要、という国民経済的な視点、(2) 医薬品は生命、健康に直接関わる製品であるがゆえに、国民が等しく利用できる社会システムとして確立すべき、という2つの視点がある。現在ある後発医薬品のほとんどは化学合成低分子化合物が有効成分であるが、バイオ医薬品についても独占的販売期間を過ぎた製品が次々と生まれており、バイオ医薬品の後発医薬品開発の機運が高まっている。そこで、我が国においても本年の3月に、バイオ医薬品の後発医薬品（に相当する製品）の総称がバイオ後続品と定められ、バイオ後続品に関する基本的な留意事項等をまとめた「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」が発出された<sup>1,2)</sup>。

バイオ医薬品の後発品に関する国際動向および諸外国の規制状況、および総称をバイオ後続品とした理由については、既に公開した文献<sup>3,4)</sup>を参照していただくとして、本稿では、上記指針の主な内容を著者の視点からまとめるとともに、今後の課題について考察したい<sup>1)</sup>。

1 本稿の内容は筆者の個人的な見解である。

## 2 バイオ後続品の指針

先に発出され上記指針に盛り込まれたバイオ後続品評価の考え方は、バイオ後続品の規制体制をいち早く進めた欧州に近いものといえる。バイオ後続品を承認申請するためには、新有効成分含有バイオ医薬品と同等レベルの品質関連のデータが必要である。即ち、開発企業はバイオ新薬と同様に独自に製造方法を確立した上で、製造方法関連情報、品質特性の解析データ、規格および試験法に関するデータが必要になる。さらに申請するバイオ後続品が同等/同質（英語の“comparable”に相当）であると主張する対照先行バイオ医薬品との同等/同質性評価データが必要となる。この同等/同質性評価は、バイオ医薬品の製法変更にあたっての同等/同質性評価ガイドライン（ICH-Q5E）<sup>5)</sup>と同様の考え方で行うことになる。ここで同等性/同質性とは「対照とする製品に対して同等/同質であると主張する製品が、品質特性において（対照とする製品と）類似性を示し、品質特性に差異がみられたとしても、製品の安全性、有効性には有害な影響がないこと」を意味する。ただし、通常先発製品の開発企業は製品開発の過程で多くの品質関連情報、さらに有効性、安全性を明らかにするための非臨床、臨床試験情報、加えて臨床現場での使用経験情報等を得ている。したがって、製法変更に際してもこれらの情報を活用することによって、非臨床・臨床試験を繰り返さずとも、品質試験のみで製法変更前後の同等/同質性を確認できるケースが少なくない。また品質試験のみでは結論が下せずに非臨床・臨床試験を実施するケースでも、血中動態の比較程度の小規模の臨床試験で同等/同質性を

示すことが可能な場合がほとんどである。一方、バイオ後続品においては、先発企業の協力が得られるケースを除いて、対照とする先行製品に関する開発情報は公開情報のみである。加えて、品質を比較する上で有効な原薬の比較試験は、原薬の入手が困難なことから、実施は困難である。したがって、バイオ後続品の同等/同質性評価の現実として、ほとんどのケースは非臨床・臨床試験による比較データに頼らざるを得ないと思われる。

バイオ後続品の非臨床試験の主な目的は以下の2点にあるだろう。その第一はヒトにおける臨床試験に先立った安全性の確認、第二は動物を用いた有効性面（薬理試験）、安全性面（毒性試験）での対照先行バイオ医薬品との同等性/同質性評価である。ただし、目的物質<sup>2</sup>（≒有効成分）に由来する薬理作用プロファイルあるいは毒性プロファイルは先発製品の公開情報から相当程度得られると考えられるので、新有効成分含有医薬品に比較すると非臨床試験の種類と程度を限定することは可能と思われる。

バイオ後続品の臨床試験の主な目的は以下の3点：(1) 薬物動態 (PK) 試験, 薬力学 (PD) 試験, あるいは PK/PD 試験による同等/同質性の確認；(2) 臨床有効性の比較；(3) 臨床安全性の確認 にまとめられる。PK 試験による比較は同等/同質性の確認にとって重要であるが、タンパク質性医薬品の特性を考えると、PK 試験の結果のみでは生物学的に同等と結論できるケースは少ないと考えられる。したがって PD あるいは PK/PD 試験による対照先行バイオ医薬品との比較が非常に重要となる。適切な PD マーカーが設定可能であり、PD や PK/PD 試験データによって同等/同質性が確認できれば、臨床試験による有効性の比較が必要とされないケースもあるだろう。しかし PK, PD, あるいは PK/PD 試験によって同等/同質性について結論が下せないバイオ後続品については、臨床有効性を示すデータが必要となる。この試験は通常は対照先行バイオ医薬品との比較が目的であるが、臨床有効性試験のデザインはバイオ後続品の

<sup>2</sup> 「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」医薬審発第 571 号（平成 13 年 5 月 1 日）の用語集を参照

特性に応じてケースバイケースに決定することとなる。一方、上記 PK, PD あるいは PK/PD 試験で同等/同質性が示された場合においても、必要に応じて安全性の確認のための臨床試験の実施を検討する必要がある。

実施される臨床試験が限定されるバイオ後続品については、免疫原性等を含めた安全性に関わる市販後調査は極めて重要である。

### 3 バイオ後続品開発における課題

以上のようにバイオ後続品は、タンパク質性医薬品の特性ゆえに、後発医薬品の開発のように非臨床・臨床試験を大幅にカットすることにより開発コストを大きく下げることが困難な状況にある。実際、このような規制体制をいち早く実施している欧州の指針については、「バイオ後続品としての開発メリットは大きくない」との批判がある<sup>6)</sup>。これらの批判との関連から、我が国のバイオ後続品指針後に予想される問題、および課題を以下に考察してみたい。

（その 1）バイオ後続品の安全性の担保：「臨床上の安全性、特に免疫原性等に関する的確な安全性予測法が確立していないタンパク質性医薬品について、臨床試験を省略するような開発手法が許されるのか？」という問題はバイオ後続品のもっとも大きな問題であろう。タンパク質性医薬品については、免疫原性等によって希に生じる有害作用は、例え通常の規模の臨床試験を実施しても市販後の発生を臨床試験段階で予測することは困難、と考えられるが、個別の製品についてどの程度の確認を行うことが妥当であるかについては、ケースバイケースの判断が必要であろう。この点については、バイオ後続品にとどまらず、タンパク質性医薬品の免疫原性予測手法の開発が強く望まれるところである。

（その 2）バイオ後続品の適用疾患：このたびの指針では、「先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、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/同質であり、他の効能・効果においても薬理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・効果をバイオ後続品に外挿するこ

とが可能となる場合もある」となっている。この表現は現状では妥当と考えられるものの、個別の疾患における治療薬の作用メカニズムの異同について統一見解を得ることは困難な場合も少なくない。したがって個々のケースでは様々な議論をよぶことが予想される。

(その3) バイオ後続品の後続品：化学合成医薬品については、後発医薬品が現れ、その後先発品の販売が取りやめられる製品も少なくない。化学合成医薬品の場合有効成分の同一性の証明は容易であり、かつ生物学的同等性試験が的確に行われ、対照薬との同等性が認められれば、後発医薬品に対して同等な後発医薬品の開発は容認されよう。一方、目的物質に分子多様性が認められるような先発品に対するバイオ後続品については、先発品が販売を取りやめた場合など、どのように判断すべきか？ バイオ後続品の後続品の開発は認めるべきか？ 筆者は将来的には認められるケースもあると考える。ただし、当面は先発医薬品を対照とした開発に限定すべきであろう。

(その4) バイオ後続品開発における同等/同質性評価における臨床マーカー：バイオ後続品の適用対照である疾患の臨床エンドポイントに直結する評価マーカーが特定されていれば、バイオ後続品の臨床有効性の同等/同質性評価は容易になる。特に短期な評価が可能な評価マーカーがあれば、臨床有効性試験によらずとも、PK/PD 試験で同等/同質性を示すことが可能である。新薬の臨床有効性、安全性評価と同様に、的確な評価マーカーの発見と体系化はバイオ後続品開発を容易にする基礎的研究として、もっとも重要なテーマの一つと考えられる。バイオ後続品の場合、当面は開発対照とされる先発製品は限定されるので、これらの対象疾患の評価マーカー研究を推進することによって、その開発を促進することは可能であろう。

(その5) タンパク質性医薬品に関する構造と活性の相関情報の蓄積：タンパク質性医薬品の場合、目的物質関連物質あるいは目的物質由来不純物のヒトにおける安全性、有効性への影響を、動物実験から予測することは困難である。したがって、目的物質関連の情報として、これらの物質に関する情報の蓄積、整理は後続品の開発の上で重要なデータベースになりうる。さらに、先発医

薬品の目的物質は、通常生体内因性物質に限りなく近い物質として開発されたケースがほとんどであり、その構造と活性との関係の情報の蓄積は、バイオ後続品の開発情報として極めて重要である。近い将来開発が図られると予想される抗体医薬のバイオ後続品の場合などは、バイオテクノロジーを利用して製造されるIgGに関する構造と作用に関する情報の蓄積が、極めて重要になると予想される<sup>7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局長通知「バイオ後続品の承認申請について」(薬食発第 0304004 号 平成 21 年 3 月 4 日)
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審発第 0304007 号 平成 21 年 3 月 4 日)
- 3) 川西 徹, 医薬ジャーナル 45, 75-79 (2009)
- 4) 川西 徹, ファルマシア 45, 553-558 (2009)
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について」(薬食審査発第 0426001 号 平成 17 年 4 月 26 日)
- 6) Bethan Hughes, *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 181 (2009)
- 7) Christian K Schneider et al., *Nature Biotech.*, 26, 985-990 (2009)

## Quality Topics

### Q-IWG: Quality Implementation Working Group

Yukio Hiyama, *MHLW (NIHS)*  
*Deputy Topic Leader*

#### Abstract

Dr. Yukio Hiyama will present the overview summary of the series of Q-IWG meetings held in Yokohama.

Dr. Hiyama is the Section Chief of the 3<sup>rd</sup> Section in the Division of Drugs at the National Institute of Health Sciences as well as the current Deputy Topic Leader of the Q-IWG topic at the ICH meetings.

#### Questions and Answers

*Question:* When the idea of the Quality by Design is implemented, we will have more flexibility than before in changing methods of manufacturing. Inspectors or reviewers will be able to reduce the resource for inspection, and they will be able to put more resources in the areas that are necessary. The FDA announced a Quality by Design pilot program last year. Regarding the Quality by Design, the industry side will have an opportunity to have discussions with the regulatory authorities. But, in EU and Japan, how are the regulatory authorities trying to communicate with the industries? In EU and Japan we have no information on that.

*Hiyama:* First, we have issues about the Quality by Design. You also mentioned about how to write the submission dossier. I would like you to read the ICH Q&A that is already published. A Quality by Design approach is a development method, and the Q8R explains about the method. It does not say whether you have to set up the design space or the real time release testing. Whether it applies to design space or not and how extensively the design space is used

are based on the decision of the company. In my understanding, in ICH regions, there is no expectation that submission should have a label of the Quality by Design. In the US, the regulatory authority has conducted a pilot program to communicate with the companies directly. In EU, the PAT group was designed for the same purpose. In Japan, Dr. Okuda led the MHLW-sponsored group on the Quality by Design. The points studied were the changes expected and the impact of real time release testing when the Quality by Design approach is applied. What extent is in the description in the CTD, if the real time release testing is applied, has already been published as was mentioned elsewhere in our presentations. Before submission, if the sponsor would like to utilize the design space or real time release testing, the company has an opportunity to have preapproval consultation with the PMDA, Japan. I had been involved as the regulatory side.

*Okuda:* I think Dr. Hiyama covered them all. The industry and government joint study has already been published on the website of NIHS.

*Withers:* European regulators have an EMEA PAT team which will discuss elements of the Quality by Design and approaches you have. You can contact them, and ask to go and discuss your Quality by Design development particularly if it includes elements of PAT, or you can go to a formal scientific advice process. From an industry point of view, the biggest advantage in discussing with companies who have started to use the Quality by Design is that they have a better assurance of the quality of the product. The regulatory flexibility or the ability to make changes is proving to be a secondary effect. It is not the prime benefit of following the Quality by Design approach.



## Implementation Working Group on ICH Q8, Q9 and Q10

ICH Tokyo Symposium 2009  
Yukio Hiyama  
National Institute of Health Sciences

### Objectives

- Globally consistent implementation of Q8, Q9 and Q10
- Maximum benefit from the interaction between the guidelines

Final Concept Paper , ICH IWG on Q8, Q9 and Q10, November 1, 2007  
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4457.pdf>

### Background

- In Brussels 2003 a new quality vision was agreed on, emphasising a risk and science-based approaches to pharmaceuticals in an adequately implemented quality system.
- As a consequence, Pharmaceutical Development (Q8), Quality Risk Management (Q9) and Pharmaceutical Quality System (Q10) were drafted.
- Because concepts and principles are rather new, it is important to provide clarity/further explanation and to remove ambiguities and uncertainties.

## History

- Quality Strategy Meeting, Fall 2006 Chicago
- Quality Strategy Meeting, Spring 2007 Brussels
- Quality Satellite Roundtable, Fall 2007 Rockville
- Informal Q-IWG, October 2007 Yokohama
  - Final Concept Paper endorsed by Steering Committee
- First Q-IWG Meeting, June 2008 Portland
  - Three breakout sessions on Knowledge Management, Quality by Design, Pharmaceutical Quality System/Inspection.
- Second Q-IWG Meeting, November 2008 Brussels
  - More than 40 Q&A's agreed by IWG. Feedback collected.
- Teleconference on March 11, 2009
  - 30 Q&A's adopted
- Third Q-IWG Meeting, June 2009 Yokohama

## Issues to be resolved

- **Technical issues & related documentation:**  
Common understanding of terminology; address inter-relationship between Q8, Q9 and Q10 applicability to both review and inspection; final status after partial implementation is established (e.g. level of details in the dossier);
- **Additional implementation issues:**  
Influence on existing ICH guidelines;
- **Communication and training:**  
e.g. Q&A, briefing packs from ICH; external Collaborations; workshops

Final Concept Paper, ICH IWG on Q8, Q9 and Q10, November 1, 2007

## Q IWG operation

- **Areas of Topics**  
Quality by Design, Knowledge Management, Pharmaceutical Quality System/Inspection
- **Outcome/Product from IWG**  
Q&As  
White papers  
Examples and Case studies  
Training, Workshops
- **Work processes/Collaborations**  
Within IWG  
Proposals to IWG at the following ICH Q-IWG web site (<http://www.ich.org/cache/html/5050-272-1.html>)  
Collaborations with non-profit organizations

## Progress in Portland meeting

- Three Brain-storm Breakout Sessions on Topics

Knowledge management

Quality by Design/Criticality

Pharmaceutical Quality System/Inspection

- Home work on the three areas to the three regions assigned
- Discussion on external collaborations for examples/case studies and for training

## Progress in and after Brussels meeting

- More than 40 draft QA's were agreed
  - Regional review of draft QA's
  - 30 QA's were adopted at telecon on March 11, 2009
- <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA5290.pdf>

Examples: Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10 Questions and Answers adopted by Q-IWG at telecon March 11 2009

### **2. Quality by Design**

#### **2.2 Real Time Release Testing**

**Q01: How is batch release affected by employing real time release testing?**

Batch release is the final decision to release the product to the market regardless whether RTR testing or end product testing is employed. End product testing involves performance of specific analytical procedures on a defined sample size of the final product after completion of all processing for a given batch of that product. Results of real time release testing are handled in the same manner as end product testing results in the batch release decision. Batch release involves an independent review of batch conformance to predefined criteria through review of testing results and manufacturing records together with appropriate GMP compliance and quality system, regardless of which approach is used.

## Agenda for Yokohama

- **Additional Q&As**
  - \*10 additional Q&As adopted
- **Collaboration with external association on scientific articles**
- **Training issues / workshops**
- **Next steps**

Example: Q-IWG on ICH Q8/Q9/Q10 Questions and Answers adopted by Q-IWG in Yokohama, June 10, 2009

### **2. Pharmaceutical Quality System**

**Qxx:** *What information and documentation of the development studies should be available at a manufacturing site?*

- Pharmaceutical development information (e.g. supporting information on design space, chemometric model, risk management,...) is available at the development site. Pharmaceutical development information which is useful to ensure the understanding of the basis for the manufacturing process and control strategy, including the rationale for selection of critical process parameters and critical quality attributes should be available at the manufacturing site. Scientific collaboration and knowledge sharing between pharmaceutical development and manufacturing is essential to ensure the successful transfer to production.

## Case Studies (Articles / Position Papers)

- **Q-IWG findings**
  - Many publications, workshops etc. available
  - Q-IWG will not endorse existing articles
    - Resource intensive: reviewing, decision, maintenance etc.
    - Potential regulatory concerns
  - Q-IWG will initiate, encourage and collaborate on paper development consistent with Q8, Q9, Q10 guidelines and Q&A