

バイオロジクスフォーラム第3回学術集会

新世代タンパク質性医薬品の
開発動向と規制

主催： バイオロジクスフォーラム

共催：日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会

バイオロジクスフォーラム 第3回学術集会

新世代タンパク質性医薬品の 開発動向と規制

平成 17 年 12 月 14 日 (水)

駒場エミナース

主催：バイオロジクスフォーラム

共催：日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会

バイオロジクスフォーラム 第3回学術集会
新世代タンパク質性医薬品の開発動向と規制

プログラム

10:00 これからの生物系審査

田中克平 (医薬品医療機器総合機構 生物系審査部)
司会：松木 滋 (キリンビール)

10:40 Opportunities and Challenges for Biotechnology Protein Therapeutics

Kenneth B. SEAMON
(Vice President, Regulatory Affairs, Amgen Ltd.,
元 CBER-FDA 次長)
司会：早川堯夫 (医薬品医療機器総合機構)

シンポジウム： 「タンパク質性医薬品新時代 - 改変タンパク質を例に - 」
司会：山口照英 (国立衛研)

13:00 タンパク質性医薬品の開発動向

河田孝雄 (日経バイオテク編集長)

13:30 モチーフ・プログラミングによる人工タンパク質創製：

芝 清隆 (癌研究会癌研究所)

14:00 G-CSF 誘導体ナルトグラスチムの開発：

桑原 隆 (協和醗酵)

14:30 糖鎖改変医薬品：ダルベポエチンの開発：

石川リカ (キリンビール)

15:00 PEG 化たんぱく質の現状と今後：

堤 康央 (医薬基盤研究所)

< 休 憩 >

ワークショップ：

「フォローオン-シミラーバイオロジクス（後発バイオ医薬品）を考える」

司会： 豊島 聡（医薬品医療機器総合機構）

15:45 基調講演：「コンパラビリティからフォローオン-シミラーバイオロジクスへ」

早川堯夫（医薬品医療機器総合機構）

16:45 サンドファーマシューティカルズ、日本ケミカルリサーチ、パシフィック・

バイオ、扶桑製薬 等の皆様を交えて、自由討論

< 19:00～20:30 懇親会 >

これからの生物系審査

田中 克平

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 生物系審査部長

03-3506-9449、tanaka-katsutoshi@pmda.go.jp

1. 緒言

現在、某建築士が設計データを偽造して建築確認制度全体が大揺れしている。医薬品・医療機器はその承認審査の影響が日本全体に及ぶものである。他山の石として、このようなことが発生しないように関係者ともども肝に銘じたい。

さて、非加熱血液凝固因子製剤によるH I V事件及び平成5年に発生したソリブジン事件により設定された安全性確保対策検討会(座長:森 亘 元東京大学総長)の議論を受け、平成8年の薬事法改正により治験から市販後にいたる薬事法の全面的改正(医薬品のG C P・G P M S Pの法制化、治験届30日調査等)が行われるとともに、平成9年に7月に審査体制を強化するために従来厚生省の内局で行っていた審査を、国立医薬品食品衛生研究所に医薬品医療機器審査センターを設置して行うようにし、選考により職員を採用して内部審査体制を構築した。演者は平成7年までO E C Dに派遣されており、帰国後平成8年法改正事務局に配属されていたが、センター等設置のモデルはフランスの医薬品庁の150人体制である(今や医療機器の審査も開始され本家はその後1000人に増員されている)。また同じく平成9年には医薬品機構で治験相談が開始された。審査センターと機構に分離された形で審査・相談体制が構築されたのである。

その後の国の業務の独立行政法人化の波で、審査センターを廃止し、医薬品機構を吸収して、平成16年4月医薬品医療機器総合機構ができた。審査と相談の分割を無くすことも意図されていたが、新たに安全部や品質管理部という医薬品機構当時にはなかった業務が増え、組織全体の増員の割には、審査業務の人員は飛躍的に増えたわけではない。また専門性は高い職員であるが、農学や工学出身者のみならず、医学教育や薬学教育においてさえ、審査学なるものが入り入れられているわけではなく、また申請資料は部外秘でもあり大学等では経験をつめないため、機構採用後、科学性と医療上の重要性の比較考量について研鑽を積ませている状態であり、審査官の育成にはある程度時間が必要である。

総務課で担当していた薬剤師教育六年制導入のための法改正が平成16年に成立し、本年4月に現職に着任した。生物系の審査は生物製剤課以来16年ぶりである。生物系審査部では、定員19名(現員15名)で、新型インフルエンザワクチン、再生医療、膨大なマルモノと、緊急・重要・多数の案件を少人数で抱えている。さらに、ここ1~2年で申請件数は増えている。米国の状況を見ると、今後さらに急激な申請件数の増加が予想され、なんといっても体制整備は急務である。理由としては、

- ・今後増加するバイオ、ゲノム関連の審査体制は、現状では少人数のため個人で幅広い領域をカバーする必要があり、審査担当領域(遺伝子治療、細胞治療、組織工

学、血液、バイオ技術応用新薬、ワクチン、バイオロジックス後発品)を限定した審査体制を取ることができず、キャリアアップの障害となる。

- ・専門領域の審査員を採用しても、バイオ領域の科学技術の進展が著しいため、一定期間毎に、海外・国内への留学などにより専門性を維持するための研鑽が必要であるが、少人数のせいで業務過重状態であり、これを行う余裕が少なく、このままではいずれ専門性が後退する。
- ・再生医療等バイオロジックスは、通常の医薬品では、カバーできない画期性もあり、開発が急がれるものであるが、申請者はベンチャー企業が大半で、薬事申請に不慣れであり、資料も不十分で審査に必要な資料の提出に相当時間を要することから、マンパワーの消耗が大きい。
- ・最先端の技術領域であるため、進歩とともに、常に未知のリスクがあるが、海外の新興感染症、バイオロジックスに関する審査情報を集め各審査領域に情報提供するシステムがなく、また国内も予防接種、検定などバイオロジック独自の関連部署も多く、審査員は審査とは別に審査判断に影響する情報収集が求められ審査時間を圧迫している。

さて、再生医療における確認申請については、なかなか進まないとの指摘もあるが、もし品質規格が不十分なまま臨床試験に入って、申請後、承認審査で差戻しになり結果として臨床試験のやり直しになった場合、承認を待ち望んでいる患者さんのみならず、申請者にも相当な負担となることから、確認申請を前向きにとらえてもらいたい。治験届調査や承認審査の品質部分の審査を円滑に進めることにもなるのであるから。治験相談（品質相談）の利用も考慮していただきたい。なお、再生医療については、学会長の田中紀章岡山大学教授にお願いして平成18年3月岡山中で開催される第5回再生医療学会では生物系審査部で2時間枠をいただくこととなった。再生医療におけるこれまでの確認申請等における問題点等について業界に対して説明を行うが、あわせて臨床研究に参画する先生方に対しても、有益な内容となるように配慮したい。よりよい臨床研究により、臨床試験もよりよくなると思うからである。この内容についても少し紹介したい。そのほか、バイオロジックス全般について基本的な考え方についても一般化して紹介する。患者さん第一で考え、それを取り巻く産業界、行政、大学の貢献について何が必要かを考えれば、生物系審査の歩むべき道は自ずと明らかとなると思う。生物系審査の最近の状況を説明するとともに、将来展望について語りたい。

なお、生物系審査部では、正規職員のみならず、嘱託や非常勤職員も募集している。医学、薬学のみならず、細胞培養等の知識を有している方で、行政で活躍する経験を得たいと考えている皆様は御応募いただければと思うので、ホームページ、パンフレット等を御確認いただきたい。また、大学等との人事交流も行っており、関心のある方は演者まで御連絡いただければと思う。特に再生医療は、従来の医薬品では完全な回復が見込めない疾病であっても治療できる可能性があり大きく伸ばしたいと考えている。関心をお持ちの医学部からの医師の出向も大歓迎である。職員募集についてもこの機会に御説明したい。

Opportunities and Challenges for Biotechnology Protein Therapeutics

Kenneth B. SEAMON

(Vice President, Regulatory Affairs, Amgen Ltd., 元 CBER-FDA 次長)

Biotechnology derived protein pharmaceuticals have brought significant benefit to patients suffering from severe and life threatening diseases. These unique pharmaceutical products can treat diseases through mechanisms of action that are different from small molecule chemical drugs. However, biotechnology drugs are significantly more complex than small molecule drugs leading to a number of unique regulatory and manufacturing issues regarding their development and manufacture. During the past fifteen years there has been significant progress in manufacturing science and regulatory systems to facilitate the availability of new biotechnology drugs for patients. In addition, there has also been intense interest in further facilitating the entry of versions of biotechnology drugs that are no longer under patent or regulatory data protection. The issues involved in facilitating entry of these different versions of biotechnology drugs are complex and must be evaluated with regard to patient safety.

シンポジウム

タンパク質性医薬品新時代
ー改変タンパク質を例にー

タンパク質性医薬品の開発動向

河田孝雄

日経 BP 社 日経バイオテク編集長

03-5210-8117

kawata@nikkeibp.co.jp

日本経済新聞社グループの専門媒体出版社である日経 BP 社は、バイオテクノロジーの専門誌である「日経バイオテク」を 1981 年秋に創刊し、以来、24 年にわたりバイオテクノロジーの研究開発と事業化に関する報道活動を続けています。

84 年からは各分野の市場動向を解析するアニュアルレポート「日経バイオ年鑑」を毎年末に発行しています。

その最新版「日経バイオ年鑑 2006」が 12 月 10 日に完成します。

本日は、このできたてほやほやの「日経バイオ年鑑 2006」の内容をもとに「タンパク質性医薬品の開発動向」について解説します。

モチーフ・プログラミングによる人工タンパク質創製

芝 清隆

(財) 癌研究会 癌研究所 蛋白創製研究部

03-3570-0489、kshiba@jfc.or.jp

1 緒言

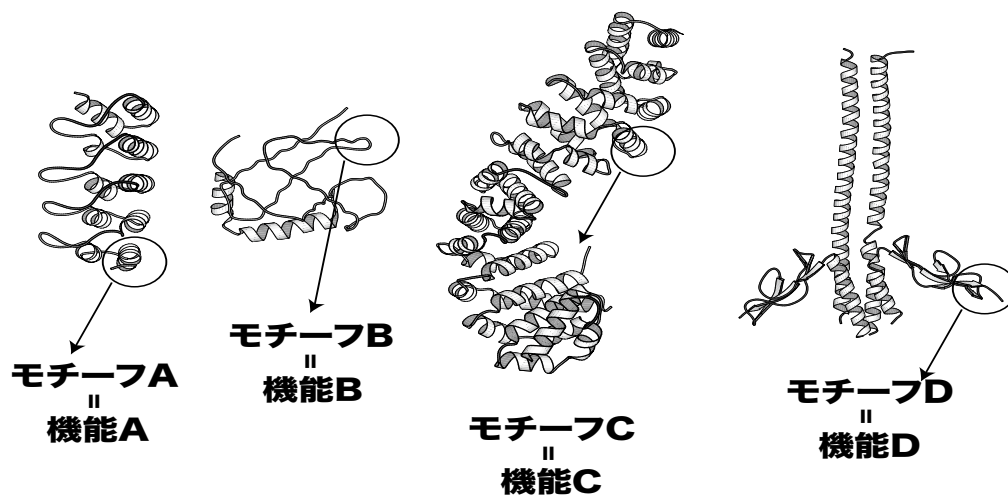
90年代終わりに欧米で認可された超速効型インシュリンが、人工タンパク質としてのバイオリジクス第一号である。この場合、人工タンパク質といっても、アミノ酸1,2残基を変換しただけの保守的な改変タンパク質にすぎなかったが、現在では、より大胆な改変ともいえる、「キメラ型」人工タンパク質バイオリジクスが既に臨床利用されている。TNF受容体のリガンド結合ドメインとIgGのFc部分のキメラ型人工タンパク質であるEnbrel(エタネルセプト)などがその代表例で、ここでは、TNF受容体p75ドメインの「TNF結合機能」とFcドメインの血中での「安定性機能」が合理的に連結されている。このように、天然タンパク質がもつ特定の機能に関連した「部分構造」のみを切り出し、合理的にこれらの部分構造=機能を組み合わせることで、天然には存在しない機能の組合せをもった人工タンパク質を創製することが可能である。

現在、ゲノム生物学、あるいはそれに続くプロテオーム研究から、タンパク質の「機能」と「構造」との関係が明らかにされつつある。この場合の「構造」は、ある場合には、タンパク質全体の構造から、その部分構造である、ドメイン、サブドメイン、さらにはモチーフへと掘り下げられる場合がある。本発表では、機能と対応付けられた「モチーフ」を組み合わせることにより、合理的に新しい機能の組合せをもった人工タンパク質を創製する試みを紹介する。

2 モチーフ・プログラミング

ここでは、モチーフを特定の機能と関連づけられた短いアミノ酸配列と定義しておく。タンパク質の解析が進むに連れて、そのタンパク質がもつ特定の機能が、短いアミノ酸配列に関連づけられる場合がある。多くの場合は、生物種を超えて保存されている配列として同定され、続いて、保存残基のアミノ酸置換がタンパク質のもつ機能へ影響を及ぼすことを確認し、「モチーフ配列」と「機能」との関連が提案される。さらに、いくつかの場合には、モチーフ配列を他の分子に移植し、関連づけられた機能が期待通りに移植されることが確認される。

モチーフ・プログラミングの概念を図1に示す。プロテオーム空間から機能、あるいは構造に関連づけられたモチーフを採取し、使用目的に応じてこれらモチーフを組合せ(プログラミング)して、新しい機能の組合せをもった人工タンパク質を創ろうというものだ。合理的に機能をプログラムできる、新しい戦略の人工タンパク質創製法といえよう。



モチーフ・プログラミング

モチーフA+B=AとBの機能をもったタンパク質

モチーフA+C+D=AとCとDの機能をもったタンパク質

図1 モチーフ・プログラミングの概念図

もともと、現実には事は図1に示したようにすんなりと新しい機能をもった人工タンパク質が創製されるわけではない。「完全タンパク質」「ドメイン」「モチーフ」と、タンパク質を小さく分解すればするほど、「機能」と「構造」との対応関係が不安定になってくる。例えば、PTDモチーフとBH3モチーフの2つのモチーフを組み合わせるとする。PTDモチーフ (YGRKKRRQRRR) は、タンパク質やその他の分子を細胞内に移入させる働きを持つことで知られ、既に広く利用されているモチーフである。BH3モチーフは、アポトーシス信号伝達系に関わるタンパク質に保存されているモチーフである。最初は、保存配列として同定されたが、その後、合成ペプチドや、他分子への移植実験から、切り取ったペプチドがアポトーシスを誘導することが示されている。ただし、これらの切り取ったペプチド実験の場合には、多くが20残基ほどの大きなペプチドを用いており、良く保存されたコア・モチーフ領域 (9残基: LRRFGDKLN) だけで生物活性を示すかどうかは分からなかった。実際、PTDモチーフ (YGRKKRRQRRR) とBH3コア・モチーフ (LRRFGDKLN) を2つのアラニン残基を介して連結したペプチドを用いた実験では、細胞の中に入りはするものの、アポトーシスを誘導するに到らなかった。本来の親タンパク質から切り取ったモチーフ・ペプチドが、期待した (対応付けられた) 機能を発揮できない理由は、いくつか考えられるであろう。リンカーの配列や長さを変えてみたり、連結順を入れ換えたり、いろいろな対処法が考えられるが、できることなら、一回の実験でいろいろな可能性を検討できることが望ましい。

3 MolCraft を用いたモチーフ・プロブラミング

MolCraft は、マイクロ遺伝子をブロック単位として用い、これをコンビナトリアルに連結して人工タンパク質ライブラリーを調製する手法である。通常は1個のマイクロ遺伝子を用いて、この1個のマイクロ遺伝子をもつ3つの翻訳読み枠をコンビナトリアルに重合する(図2)。このために、マイクロ遺伝子の重合には、連結点にランダムに塩基の挿入・欠失が入る、MPR法と呼ばれる特殊な重合反応を利用する。全体としては繰り返し性に富んでいるために、繰り返し性の高い人工タンパク質ライブラリーが得られる。この繰り返し性の高さが、ある程度の構造をタンパク質ライブラリーに与えてくれるというわけだ。

前述のPTDモチーフとBH3コア・モチーフを異なる読み枠に埋込んだマイクロ遺伝子(図3)を重合し、これらのモチーフがいろいろな順番、数で出現する人工タンパク質を調製した。その中には、3つのモチーフの機能、すなわち、「細胞の中に自動進入しアポトーシスを誘導する」活性をもったクローンがいくつか含まれていた。面白いことに、同じ数のモチーフを同じ順番でもったクローンでも、あるものはアポトーシスを誘導し、あるものは誘導しなかった。モチーフ・プログラムは、合理的な機能の埋込みができる実験であると同時に、ライブラリーからのスクリーニング、といった非合理的な部分が重要な役割をもっている。

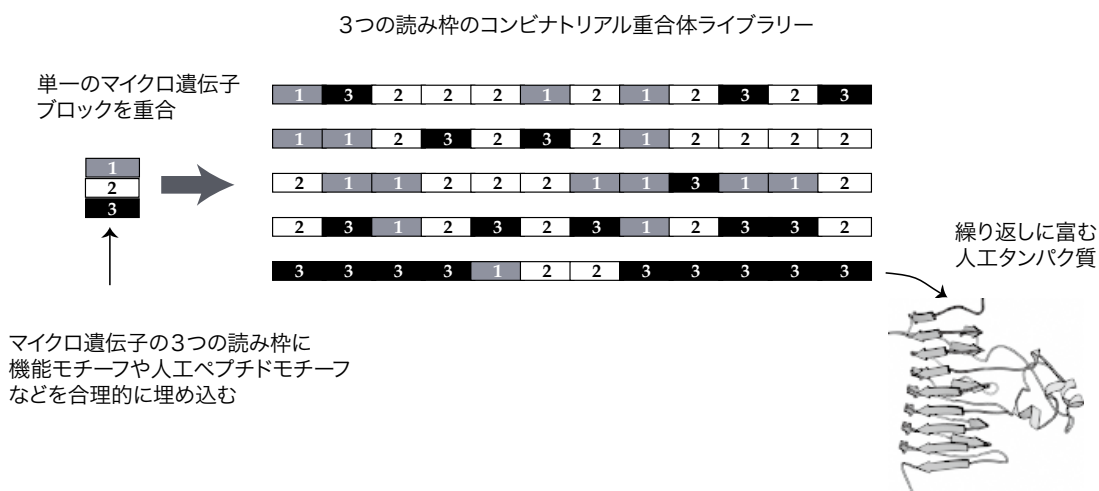


図2 MolCraft によるモチーフの重合



図3 マイクロ遺伝子の一例

4 MolCraft を用いて生物世界と材料科学を融合する

プログラムするモチーフは必ずしも天然タンパク質から採取する必要もない。現在、ペプチド提示フェージ系と呼ばれる進化分子工学的手法を用いることにより、非生物系の材料に結合する人工モチーフを簡単に創製することが出来る。このような非生物材料系に結合する人工モチーフと天然モチーフを組み合わせることで、生物世界と材料科学を橋渡しするような人工タンパク質を創製することができる。このような人工タンパク質は、再生医療、医療工学分野での利用価値が高いであろう。現在、我々が進めている、チタン表面に生物活性を賦与する人工タンパク質開発、および、カーボンナノ化合物への生体親和性を与える人工タンパク質開発研究を紹介したい。

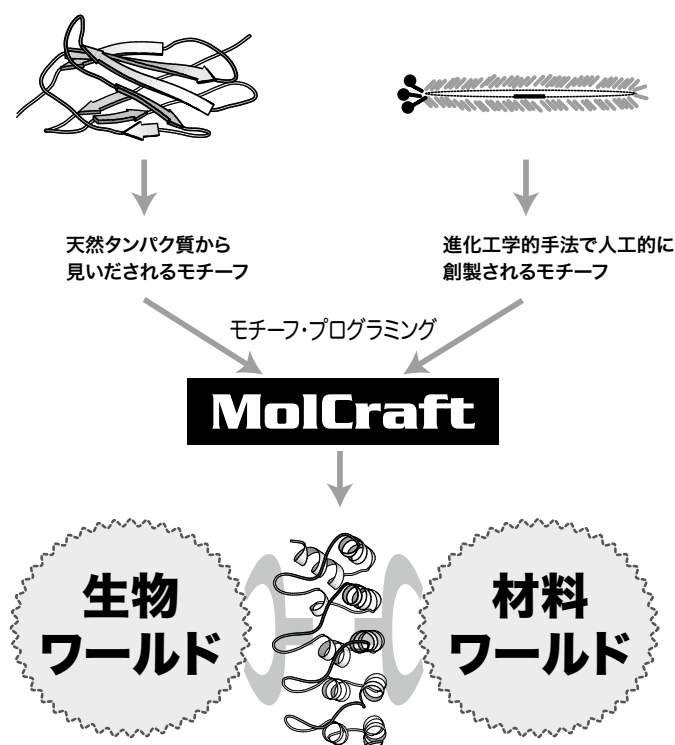


図4 MolCraft を用いた生物学と材料科学の融合

関連解説・総説

齊藤博英、芝 清隆

モチーフ・プログラミング - ペプチドモチーフの組み合わせから人工タンパク質を創出する第二世代進化分子工学 -
BIO INDUSTRY 11月号: 15-21 (2005)

佐野 健一、芝 清隆

無機マテリアルを認識するペプチドモチーフ
コンビナトリアル・バイオエンジニアリングの最前線 植田充美 監修 シーエムシー出版: 34-45 (2004)

芝 清隆

タンパク質がつなぐバイオロジーと無機マテリアルの世界
未来材料 4(1): 8-15 (2004)

齊藤 博英、芝 清隆

創薬に向けた人工タンパク質研究の展開
バイオベンチャー 4(1): 27-31 (2004)

芝 清隆

進化分子工学に基づいた人工蛋白の創出と創薬への展開
Drug Delivery System 18(6): 511-518 (2003)

芝 清隆

MolCraft: 階層的進化を模した人工蛋白質創出法
蛋白質核酸酵素 48(11): 1503-1510 (2003)

G-CSF 誘導体ナルトグラスチムの開発

桑原 隆

協和発酵工業株式会社医薬研究センター安全性研究所

055-989-2031、takashi.kuwabara@kyowa.co.jp

1. 緒言

バイオテクノロジーの進歩に伴い、遺伝子組換え技術を利用して、生理活性蛋白質、モノクローナル抗体など多くのバイオ医薬品が医療の現場に供給されるようになった。これらは、臨床において期待通りの効果を示しており、国内におけるバイオ医薬品市場は 4,500 億円を越えるまでに成長した。遺伝子組換え技術の進展は、目的とする蛋白質に修飾を加え、自然界に存在しない新規蛋白質を大量に生産することも可能にした。これは、自然界に存在するものよりもさらに付加価値の高い蛋白質を創造できる可能性を示すものであり、バイオ医薬品の設計/開発においては重要な部分の一つと考えられる。

ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子 (Human granulocyte colony-stimulating factor: hG-CSF) は、細胞表面上の特異的な受容体に結合することにより、好中球系細胞に特異的に作用を示す。即ち、前駆細胞に関しては、その分化、増殖を促進し、また成熟好中球の機能を亢進することが知られている造血因子である。臨床においては化学療法、放射線治療後、および骨髄移植後の好中球の減少期間短縮、回復促進、各種疾患に伴う好中球減少症などを目的に使用されている。我々は、大腸菌を用いた、蛋白工学的手法で N 末端側のアミノ酸 5 個を変換することにより、物性、生物活性、代謝面での改良をはかった誘導体 (ナルトグラスチム) を創製し、薬剤としてその開発に成功した。現在本剤は、本邦初の改変タンパク質として市場に流通している。

2. hG-CSF 誘導体ナルトグラスチムの創製

大腸菌を用いた遺伝子組換えにより、hG-CSF 分子に、欠失、置換、挿入変異を導入した誘導体を 100 種類以上造成し、それぞれの活性を *in vitro* (骨髄細胞増殖促進活性) あるいは *in vivo* (マウス白血球増多試験) で検討した。その結果、大部分の誘導体では活性が消失したが、N 末端部分の置換体および欠失体は活性を保持することが判明した。これらの中に天然型アミノ酸構造を持つ hG-CSF に比べ、3~4 倍の高比活性を示す誘導体を数種類見出し、その中から最も優れた好中球増加作用を持つ誘導体を選択して開発化合物 (KW-2228、ナルトグラスチム) として選択した。ナルトグラスチムは N 末端から 1、3、4、5 および 17 番目の 5 箇所のアミノ酸がそれぞれ Ala、Thr、Tyr、Arg および Ser に置換されている (図 1)。

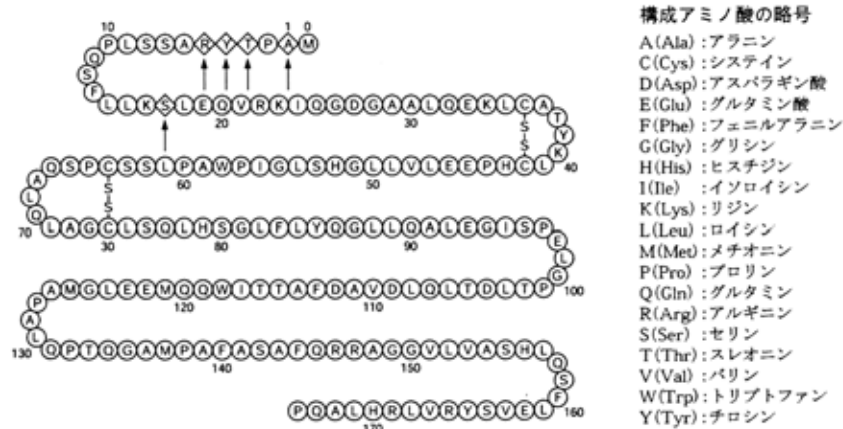


図1 ナルトグラスチムの構造

3. 物理化学的性質

¹H-NRM スペクトルで hG-CSF とナルトグラスチムの構造解析したところ、両者のスペクトルは非常に類似したパターンを示し、全体的な立体構造に違いはないものと考えられた。また、会合性を調べる目的から、NRM スペクトルに対する濃度の影響を調べたところ、ナルトグラスチムでは濃度上昇 (8 ~ 30 mg/mL) によるスペクトル変化は認められなかったが、h-GCSF では 10 mg/mL 以上で顕著にスペクトルのブロード化が生じた。この現象は分子間の会合が起こっていることを示唆しており、ナルトグラスチムが h-GCSF に比べ、結晶化しやすい点を考え合わせると、N 末端配列を置換することにより、N 末端近傍の立体構造の安定化がはかられている可能性が考えられた。

また、溶液中での pH 及び温度に対する安定性を比較検討したところ、ナルトグラスチムは pH6 ~ 8 の緩衝液中において 37 °C で 7 日間安定であったが、h-GCSF は pH7 以上で活性が低下した。さらに pH7.4 の緩衝液中に 5 ~ 60 °C の範囲で 7 日間保存した試料でも、ナルトグラスチムの方がより安定であるという結果が得られた。

4. 生物活性

ナルトグラスチムと hG-CSF の生物活性を比較するために実施したヒト骨髄細胞による顆粒球コロニー形成試験において、ナルトグラスチムが hG-CSF よりもコロニー形成刺激活性が高いという結果が得られた (図 2)。また、マウスを用いた複数の *in vitro* および *in vivo* 生物活性比較試験においても同様にナルトグラスチムが hG-CSF よりも高活性を示す結果が再現した。NFS60-MTT 法により測定したナルトグラスチムの比活性は $4.70 \sim 4.98 \times 10^8$ U/mg 蛋白質であり、hG-CSF の比活性 1.22×10^8 U/mg 蛋白質に比べ高値であった。

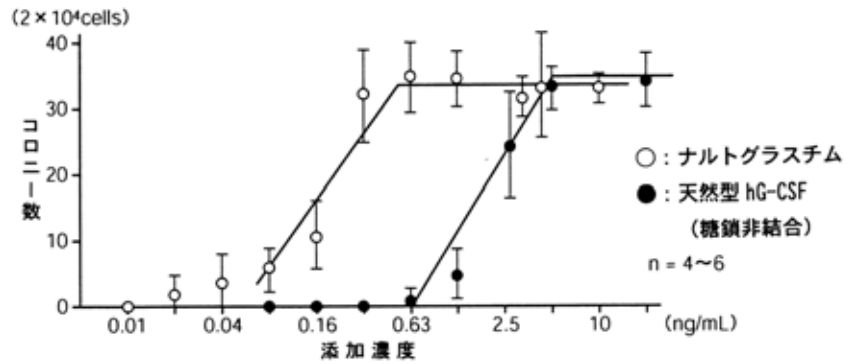


図2 ヒト骨髄細胞を用いた顆粒球コロニー形成刺激作用 (*in vitro*)

5. 薬物動態

ナルトグラスチムのヒト血漿中での安定性を hG-CSF と比較するため、健常人から得た血漿とナルトグラスチムまたは hG-CSF を等容量に混和し(最終濃度 1.0 $\mu\text{g/mL}$)、37、30 時間インキュベートし、経時的に残存活性を測定した。ナルトグラスチムは 30 時間にわたって安定であったのに対して、hG-CSF は不安定で徐々に失活した(図 3)。hG-CSF の活性低下はセリン・プロテアーゼ阻害剤の存在下では、濃度依存的に阻止されたことから、血漿中に存在するある種のプロテアーゼが hG-CSF の活性低下に関与していると考えられ、ナルトグラスチムの N 末端の置換が蛋白質の立体構造に何らかの安定性を与え、プロテアーゼに対して耐性を示している可能性が考えられた。

また、サルを用いてはナルトグラスチムおよび hG-CSF の血漿中濃度推移を比較検討した試験においても、ナルトグラスチムの血漿中濃度の方が hG-CSF 投与群よりも高濃度を示し、ナルトグラスチムが血漿中においてより安定であることが推察された。

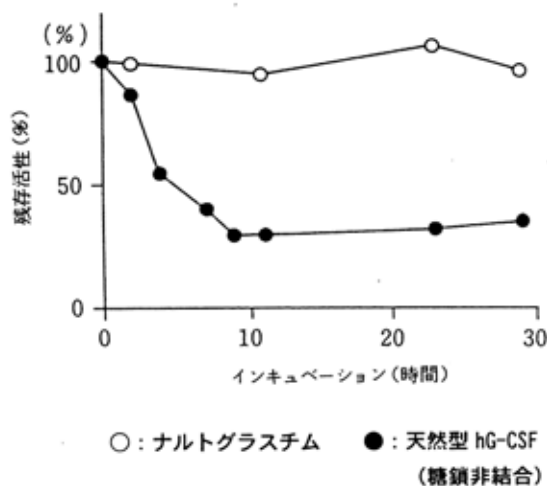


図3 ヒト血漿中での安定性の比較

6. 抗原性

ナルトグラスチムと hG-CSF を単独あるいはアジュバントとともにモルモットおよびマ

ウスに感作し、両剤の抗原性に差があるか否かについて検討した。モルモットを用いた試験では、ナルトグラスチム単独ではアナフィラキシー症状は観察されなかった。アジュバントと併用した場合には、アナフィラキシー症状は観察されたが、発現頻度において hG-CSF との差は認められなかった。また、マウスを用いた試験では、ナルトグラスチム単独感作で実施したラット受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応では全例が陰性を示し、ELISA においても抗体は検出されなかった。また、水酸化アルミニウムゲルと併用した場合には、全例が PCA 反応陽性を示し、ナルトグラスチムに対する抗体産生も認められた。しかしながら、その程度は hG-CSF と同等であった。

以上のように、ナルトグラスチムと hG-CSF の抗原性に明らかな差は認められなかった。また、他の G-CSF (フィルグラスチム) との抗原性比較試験も実施したが、同様な成績が得られ、同試験では両者の免疫学的交差性が確認された。

なお、臨床試験実施時に抗ナルトグラスチム抗体の測定を実施したが、出現例は認められなかった。

7. まとめ

以上のように、ナルトグラスチムにおいては、N 末端アミノ酸の改変が物性、生物活性、血漿中安定性において、天然型の改良につながったと考えられる。また、懸念された抗原性については、非臨床では、アジュバント併用試験における抗原性の程度に天然型との差はなく、臨床試験においても抗ナルトグラスチム抗体の出現例は認められていないことから、誘導体としたことが安全面で問題とならないと考えられた。

糖改変医薬品 ダルベポエチンの開発

石川 リカ

キリンビール(株) 医薬カンパニー 生産技術研究所

027-353-7100、r-ishikawa@kirin.co.jp

1．緒言

エリスロポエチン (EPO) は赤血球系前駆細胞に作用し、その増殖・分化を促して赤血球産生をコントロールするホルモンとして知られている。その構造は 165 のアミノ酸残基のペプチド鎖と、体内における代謝のうえで重要な役割をもつ糖鎖 (3 本の *N* 結合型糖鎖と 1 本の *O* 結合型糖鎖) からなる糖タンパク質である。遺伝子組換え技術を用いて産生されたヒトエリスロポエチン (rHuEPO) は 1990 年代より腎性貧血等の治療薬として世界各国で使用されており、その有用性が確認されている。しかしながら、持続的な貧血改善効果を維持するためには、一定の頻度での継続的な投与が必要である。このため、頻回投与による患者への負担増加及び投与過誤等の医療ミス危険性が伴うことが危惧される。そこで、キリン-アムジェン社において、rHuEPO にさらなる糖鎖を付加して投与頻度を大きく減少させることを可能にした、新世代貧血治療薬ダルベポエチンアルファが開発された。

2．ダルベポエチンアルファの分子構造

rHuEPO は 4 本の糖鎖構造の末端に結合しているシアル酸数により、複数のアイソフォームから構成されている。シアル酸数の多いアイソフォームほど EPO 受容体に対する親和性は低い、体内における血中消失半減期は長く、*in vivo* において高い生物活性を示す。このことを利用し、rHuEPO より分子あたりのシアル酸が多くなるようにダルベポエチンアルファの分子が設計された。ダルベポエチンアルファは rHuEPO の 5 箇所のアミノ酸残基を置換して新たに 2 本の *N* 結合型糖鎖を導入した、5 本の *N* 結合型糖鎖と 1 本の *O* 結合型糖鎖をもつ糖タンパク質である。この糖鎖導入により分子量は増加し、rHuEPO と比べて分子あたりの糖鎖末端のシアル酸数が最大 14 から 22 へと増加している。

3．ダルベポエチンアルファの薬理作用

ダルベポエチンアルファは rHuEPO に比べ、EPO 受容体への結合の親和性は低いものの、生体内での血中消失半減期が長く、その結果 *in vivo* における生物活性が増強されている。正常マウスにダルベポエチンアルファを投与すると、rHuEPO と同様に赤血球数、Hb (ヘモグロビン) 濃度、Ht (ヘマトクリット) 値及び網状赤血球数の用量依存的な増加が認められ、rHuEPO 投与群と比べるとその作用は強く、持続時間も長く観察された。これらの動物実験結果等により、ダルベポエチンアルファでは、rHuEPO より少ない投与

量または少ない投与回数で同様の赤血球系造血に対する薬理効果が認められたことから、臨床的にもダルベポエチンの低用量、低頻度での貧血改善効果が期待できる。実際に腎性貧血患者での臨床試験において、ダルベポエチンアルファでは rHuEPO より低頻度の投与で同様の Hb 濃度維持の効果が、また 1 回の投与のみでの長期間にわたっての効果持続等が確認されている。

本講演ではダルベポエチンアルファの開発の経緯、構造と活性を中心に、一部臨床試験結果も含めて紹介する。

参考文献

1. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer*. 2001;84(suppl):3-10.
2. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, Hitz A, Lykos MA. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol*. 2003;31:290-299.
3. Egrie JC, Browne JK. Development and Characterization of Darbepoetin Alfa. *Oncology*. 2002;16:13-22.
4. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JFE, Kerr PG, Wilson J, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:2167-2175.
5. Tsubakihara Y, Iino Y, Akizawa T, Koshikawa S, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous administration of KRN321 (Darbepoetin Alfa) in predialysis chronic kidney disease (CKD) patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:706A.

PEG 化たんぱく質の現状と今後

堤 康央、角田慎一、鎌田春彦

独立行政法人 医薬基盤研究所 創薬プロテオミクスプロジェクト

072-641-9811

ytsutsumi@nibio.go.jp, tsunoda@nibio.go.jp, kamada@nibio.go.jp

1. 緒言

ヒトゲノム解読が完了し、ヒトの設計図が約 2 万 2 千種類の遺伝子で描かれていることが報告された。またこれら遺伝子のうち、約半数は機能未知たんぱく質をコードしているものと考えられている。逆転写酵素の発見や RNA ワールドの提唱により、従来までの「遺伝情報は、DNA → RNA → たんぱく質の順に伝達され、たんぱく質が種々生命現象を引き起こしている」というセントラル・ドグマも次第に修正されつつあるが、一般に遺伝子の機能を具現するのは、miRNA などのように RNA がダイレクトに機能している場合を除いて、最終産物であるたんぱく質と考えられている。遺伝子研究の進歩に伴って、種々の難治性疾患の発症や悪化のメカニズムが解明されつつある一方で、生活習慣病などのように遺伝子レベルの研究だけでは十分に病態メカニズムが理解できない疾患も数多く存在している。そのため創薬を指向したポストゲノムシーケンス研究において、疾患の発症・悪化・治癒に伴って、質的、量的、時空間的に発現パターンが変動しているたんぱく質（疾患関連たんぱく質）を探索し、その機能解明や種々生命現象との関連解析を図ることで、「疾患の発症・悪化に関与するたんぱく質（創薬ターゲット・たんぱく質）」あるいは「疾患の治癒・改善に関与するたんぱく質（医薬品シーズ・たんぱく質）」を同定し、医薬品の創製に有効活用していくことが重要となっている。即ち健常状態と比較して、がんや糖尿病、高血圧、認知症、炎症性・アレルギー性免疫疾患といった我が国の五大疾患等で質的、量的、時空間的に発現変動しているたんぱく質群を網羅的に探索しようとする疾患プロテオーム解析（疾患プロテオミクス）と、疾患プロテオミクス研究で得られた知見を有効活用した画期的創薬が待望されている。

一方で近年、種々疾患に対するサイトカイン療法や抗体療法などが台頭し、たんぱく質を有効な医薬品として適用しようとする試みが再び注目されるようになってきた。そのため、疾患プロテオミクス研究などで同定された“医薬品シーズ・たんぱく質”を有効活用した画期的なたんぱく療法の確立に大きな期待が寄せられている。しかし過去の多くの事例が示すように、たんぱく質は体内安定性に極めて乏しいため、臨床応用の際には大量頻回投与を余儀なくされ、重篤な副作用を招いてしまっている。また一般にサイトカインなどは、複数種のレセプターを介して多様な in vivo 生理活性を示すため、目的とする治療作用のみならず副作用の原因となる作用までも同時に発現してしまう。そのため未だ、多くのたん

ばく質は医薬品化されていない。従ってたんぱく療法を推進するためには依然として、上述した生理活性たんぱく質固有の問題点を克服できる創薬基盤技術(DDS 基盤技術)の確立が不可欠となっている。以上の観点から本フォーラムでは、たんぱく質の in vivo 問題点を克服し得る高分子バイオコンジュゲーション(PEGylation)について、我々の取り組みを紹介させて頂きたい。

2. 水溶性高分子によるたんぱく質のバイオコンジュゲーション

そのまま医薬品として使用でき得る「医薬品シーズ・たんぱく質」の臨床応用を考えた場合、前述したように、サイトカインなどのたんぱく質は一般に、体内安定性に極めて乏しいうえ、多様な in vivo 生理活性を示すため、大量頻回投与が必要となること、副作用制御が困難であることなどの理由により、医薬品化されたたんぱく質は極一部にすぎない。従って、たんぱく質の医薬品化に向けたキーポイントは、上述の課題を克服できる創薬技術(Drug Delivery System; DDS)を如何に開発していくかということに尽きる。

この点、1970年代に考案された“水溶性高分子でたんぱく質を修飾するバイオコンジュゲーション”は、たんぱく質の生体内安定性を高め得る最適のDDSの一つとなる得ることが広く認識されており、中でもポリエチレングリコール(PEG)を用いたバイオコンジュゲーション(PEGylation)は数多くのたんぱく質へ適用されようとしている。このうち、インターフェロン- γ (IFN- γ)をPEGylationしたPEG化IFN- γ は、C型肝炎に対する特効薬として臨床に供されている。しかし依然として、たんぱく質の高分子バイオコンジュゲーションによって医薬品化に成功した例は少ないのが現状である。この最大の原因は、活性発現部位への水溶性高分子の導入による致命的な比活性低下と、バイオコンジュゲート化たんぱく質の分子的・機能的な不均一性にある。これまで汎用されてきたバイオコンジュゲーション法は、リジン アミノ基及びN末端 アミノ基をターゲットとし、この位置に水溶性高分子を結合させようとしたものである。この方法は、反応条件が緩和なうえ、高収率でバイオコンジュゲート化たんぱく質が得られる。しかし、修飾高分子のアミノ基への結合はランダムでしかない。殆どのたんぱく質においてリジン残基は活性発現や立体構造の維持・形成に必須の役割を担っている。そのため、これらリジン残基への高分子導入により、必然的に著しい比活性低下を招いてしまう。またランダムに修飾高分子が導入されるため、得られたバイオコンジュゲート体は、たんぱく質の様々な部位に種々異なった個数の修飾高分子が結合した、分子的に不均一な混合物となる。その結果、バイオコンジュゲート体は比活性や体内挙動、安定性などの機能面でも不均一な集団となってしまふ。そのため、部位特異的に効率よく高分子導入でき、高い比活性を有するバイオコンジュゲート化たんぱく質を創製できるテクノロジーの確立が待望されている。

3. N 末端アミノ基を標的とした部位特異的高分子導入法の開発の概略

以上の観点から我々は最近、ファージ表面提示法を駆使することにより、野生型と比較して、生物活性が同等もしくはそれ以上で、なおかつたんぱく質中の全てのリジン残基を他のアミノ酸へ一挙に置換したリジン欠損体を迅速創製できる基盤テクノロジーを開発した。またこれらの野生型と比較して、生物活性が同等もしくはそれ以上のリジン欠損体を用い、N 末端アミノ基への部位特異的に PEG を導入したところ、従来までのバイオコンジュゲーションの問題点を解決し得ることを見出した。本発表では、抗腫瘍サイトカインとして期待されている腫瘍壊死因子 (TNF- α) を一例として、野生型 TNF- α (wTNF- α) よりも比活性が増強し、かつリジン残基が完全に他のアミノ酸に置換されたリジン欠損 TNF- α の創製と、このリジン欠損 TNF- α に対する部位特異的 PEGylation に焦点を絞ってご紹介させて頂く。

4. ファージ表面提示法を利用した高比活性なリジン欠損 TNF- α の創製

たんぱく療法の最適化に向け、従来から産官学の多くのバイオ研究機関が、特定レセプターへの親和性や選択性に優れた機能性人工たんぱく質などを創製するため、点突然変異法を用いた構造変異たんぱく質 (アミノ酸置換体) の作製を精力的に試みている。しかし従来法では、作製し得る構造変異たんぱく質の多様性 (種類) にも限界がある。そのため、より迅速かつ効率よく目的作用を有する機能性人工たんぱく質を創製できる基盤技術の開発が強く望まれている。この点本研究では、ファージ表面提示法を駆使することにより、たんぱく質中の多数のアミノ酸を各々 20 種類のアミノ酸へ一挙に置換することで、数千万種類以上もの多様性を有した構造変異たんぱく質を Combinatorial Biosynthesis し、この中からレセプター親和性・特異性などの高い「医薬価値に優れた機能性人工たんぱく質」を迅速かつ効率良く同定できる基盤技術を確立した。例えばアラニン・スキャンといった従来の点突然変異法を用いた構造-活性相関研究により、TNF- α の Lys11 や Lys65、Lys90 はその立体構造 (三量体) 形成やレセプター結合に必須の役割を担っているものと考えられていた。しかしこの基盤技術を用いることで、TNF- α 中の全 6 個のリジン残基を一挙に他のアミノ酸へ置換しても、wTNF- α と比較して、10 倍もの生物活性を有する機能性リジン欠損 TNF- α (mTNF- α -K90R) を創製できた。この mTNF- α -K90R は、wTNF- α と同等以上のレセプター親和性を有していること、三量体形成していることも確認している。またこの mTNF- α -K90R は、Lowering pI 効果により、wTNF- α よりも血中滞留性に優れているうえ、その in vivo 抗腫瘍効果も、wTNF- α と比較して 10 倍にまで向上していた。また毒性は wTNF- α と同程度であったことから、そのがん治療域は wTNF- α よりも向上していることが判明した。以上の事実は、ファージ表面提示法を駆使した基盤技術を適用することで、医薬価値に優れた機能性人工たんぱく質を新たに産み出し得ることを強く示しており、現在、種々サイトカイン等への応用やレセプター指向性を有する機能性人工たんぱく質の創出等を進めている。

5. N 末端 アミノ基を標的としたたんぱく質の高分子バイオコンジュゲーションとその評価

先述したように、たんぱく質に水溶性高分子を結合させるバイオコンジュゲーションの問題点の一つは、水溶性高分子をたんぱく質に結合させる際に、水溶性高分子がリジンアミノ基や N 末端 アミノ基へランダムに結合してしまうことにある。即ち、生理活性たんぱく質の活性発現部位への結合は致命的な比活性低下をきたし、結合分子数・部位の違いはバイオコンジュゲート化たんぱく質の分子的・機能的不均一性をもたらす結果となる。一方で TNF- α の場合、Lys11 や Lys65、Lys90 は、立体構造(三量体)形成やレセプター結合に重要と考えられているものの、N 末端 アミノ基は、TNF- α の活性発現とは直接関係していない。そこで本研究では、従来型の高分子バイオコンジュゲーション方法の問題を解決するため、wTNF- α と比較して、10 倍もの生物活性を有する機能性リジン欠損 TNF- α (mTNF- α -K90R)を用いることで、初めて可能となる「N 末端アミノ基のみを標的とした部位特異的バイオコンジュゲーション法」を試みた。このリジン欠損体に対する部位特異的バイオコンジュゲーションは、理論的に分子的均一性に優れたバイオコンジュゲート化たんぱく質が最大 100%の収率で得られる。またリコンビナントの wTNF- α の場合、分子量 5,000 の直鎖型 PEG を用いた従来までのランダムなバイオコンジュゲーションにより、僅か 1 分子の高分子導入で、未修飾 wTNF- α に比べて 10%以下まで活性低下してしまうが、部位特異的 PEG 化 mTNF- α -K90R では、未修飾 mTNF- α -K90R に比べて約 60%(未修飾 wTNF- α よりも高活性である)もの活性が残存していた。この分子的均一性や比活性に優れた部位特異的 PEG 化 mTNF- α -K90R は、血中滞留性や抗腫瘍作用の選択的発現能にも優れているうえ、従来法で作製したランダム PEG 化 TNF- α よりも強い in vivo 抗腫瘍効果を有していた。現在、上述した種々たんぱく質のリジン欠損体の創製と連動して、部位特異的バイオコンジュゲーションシステムの有用性評価をさらに推進している。

6. おわりに

本フォーラムでは上述した「ファージ表面提示法を利用した“医薬価値に優れた機能性人工たんぱく質”の創出」と、「N 末端 アミノ基を標的とした部位特異的高分子導入とその有用性」についてご紹介させて頂き、最後に両アプローチの今後の課題等について触れさせて頂きたい。

7. 謝辞

本フォーラムでの発表内容は、神戸学院大学学長 真弓忠範先生、独立行政法人医薬品医療機器総合機構常勤顧問 早川堯夫先生、大阪大学大学院薬学研究科教授 中川晋作先生、独立行政法人医薬基盤研究所理事長 山西弘一先生、国立医薬品食品衛生研究所 吉岡靖雄先生をはじめとする多くの先生方や学生の皆さまに御懇篤なる御指導、御支援を賜った成果であります。この場をお借りして、心より御礼を申し上げます。

ワークショップ

フォローオン-シミラーバイオロジクス
(後発バイオ医薬品) を考える

コンパラビリティからフォローオン、シミラーバイオロジクスへ

早川 堯夫 （医薬品医療機器総合機構）

はじめに

コンパラビリティ (Comparability) とは、医薬品製造業者が既承認品あるいは開発段階の製品の製法をXからYへと（一部もしくは全面的に）変更した場合、新製品と旧製品との同等性／同質性をどのように立証すればよいかという課題のことである。本課題に関連して、同一の製造業者内におけるタンパク質性のコンパラビリティについては、2003年よりICH のトピックQ5Eとして取り上げられ、2004年11月にステップ4に達した。わが国では2005年4月26日付審査管理課長通知として発出された。一方、特許切れ等もあって先発メーカー以外のメーカーが既承認品と同等／同質のものを開発したとして、承認申請をする例が現実のものとなり、今後このような例は増大の一途を辿ると予想されている。そこでこれらの製品をどのように評価し、どのように扱うかが、欧米ではホットな話題になっている。EU (EMA/CHMP) ではこの種の製品をバイオシミラーと称し、代表的個別品目を含む各種ガイドラインを整備して対応しようとする動きが活発である。また、米国ではFDAによるシンポジウムが度々開催されて本課題に関する論議が盛んに行われている。ちなみに米国ではこの種の製品をフォローオンバイオロジクスと称している。

本講演では、ICHコンパラビリティガイドラインの概要を解説するとともに、フォローオンバイオロジクスあるいはバイオシミラー医薬品に関する一見解を述べ、今後のわが国における論議の契機としたい。

1. ICHコンパラビリティガイドライン (Q5E) 総論

ICHガイドラインは、高度に精製され特性解析が可能なタンパク質性製品について、単一の製造業者 (innovator) が開発段階あるいは承認取得後に製造工程変更を行う際に、変更前後の原薬や製剤のコンパラビリティ (同等性／同質性) を評価するための基本的考え方を示している。

同等性／同質性評価に関してガイドライン全体を貫くのは、以下のようなコンセプトである。

1) 同等性／同質性の立証とは、必ずしも製造工程変更前後の製品の品質特性が全く同じであると示すことではなく、製造工程変更前後の製品の品質特性の類似性が高いこと、何らかの差異があったとしても製剤の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼさないことが十分に保証できることを示すことである。

2) 同等性／同質性は、製造工程変更前後の製品の品質特性（製品の品質を現すのに相応しいものとして選択された分子特性又は製品特性で、同一性、純度、力価、安定性及び外来性有害物質の安全性などを併せて規定するもの）の分析結果などの品質データのみで保証できる場合も多い。しかし、品質特性と安全性及び有効性との関係が十分に解明されず、かつ製造工程変更前後の製品の品質特性に変化が認められる場合には、非臨床試験あるいは臨床試験を組み合わせる評価作業を実施することが必要である。

品質特性に関する評価からは5つの結果が予測される。1番目は製造工程変更前後の製品の類似性が非常に高く、安全性、有効性に有害な影響がないと判断された場合、2番目は高い類似性はいかがわれるが、分析方法に問題があり、追加の分析や非臨床、臨床試験を実施して安全性、有効性に有害な影響がないと判断された場合、3番目は高い類似性がうかがわれる一方で差異もあるが、経験、関連情報、データなどから見て、安全性、有効性に有害な影響がないと判断された場合、4番目は高い類似性がうかがわれる一方で差異もあり、安全性、有効性への有害な影響が否定できないため、非臨床、臨床試験を実施して有害な影響はないと判断された場合である。これらの4つの評価結果の場合は同等／同質であることが立証できる。5番目は品質特性における差異が極めて顕著であり、同等／同質ではないと判断される場合である。

2. ICHガイドライン各論

ガイドラインには、主な事項として、1) 同等性／同質性評価作業に関する留意事項、2) 品質に関する留意事項、3) 製造工程に関する留意事項、4) 開発段階における製造工程変更時の同等性／同質性評価、5) 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項が記載されている。

2.1 同等性／同質性評価作業に関する留意事項

同等性／同質性評価作業とは、試験の設計、試験の実施、データの評価も含めて製品が同等／同質であるか否かを検討するための一連の作業を指す。この作業の目標は、製造工程変更前後で製剤が品質、安全性、有効性の面で同等／同質であることの確認であり、この目標達成のために、品質特性の変化を検出するのに最も適切な製造の段階で評価する必要がある。評価の対象は製剤であるため、もし原薬の段階で変更があった場合には製剤も合わせて評価を行う必要がある。

評価試験をどの程度まで実施すべきかは、①変更した製造工程、②製造工程の変更が製品の純度、物理的・化学的性質及び生物学的性質に及ぼす影響の程度、③分析法の適切さ及び試験の結果、④非臨床及び臨床上の経験に基づいた品質特性と安全性及び有効性との関係などに依存する。

2.1.1 製品の同等性／同質性を判断する際の評価事項の例

製品の同等性／同質性を判断する際の評価事項の例としては、①品質特性に関する特性解析データ、②適切なサンプル（中間体、原薬、製剤など）の分析結果、③安定性データ、④製品の恒常性を証明するために用いたロット、⑤品質特性の変動と安全性、有効性との関係に関する知見を示すロットデータなどが挙げられる。さらに、⑥製品の特性に影響を及ぼす製造工程中の重要管理事項、すなわち変更された細胞培養工程によって生産された物質を期待通りに処理できる下流工程の能力や、当該変更が下流工程の製品の品質に及ぼす影響等、⑦重要管理事項や工程内管理試験を含めたプロセス・コントロールの妥当性、⑧製剤の非臨床あるいは臨床上の特徴及び臨床適応症、用法・用量などが挙げられる。

2.2 品質に関する留意事項

2.2.1 分析法

分析法に関する主な留意点は、①同等性／同質性評価作業に用いる試験の項目・内容を慎重に選定した上で、製造工程の変更によって生じる可能性のある製品の品質特性上の変化を最大限検出できるよう最適化する必要があること、②同じ品質特性項目（分子量、不純物、二次／三次構造など）を評価する場合にも、複数の分析方法を適用すること、③その場合には、それぞれ異なる原理に基づいた物理的・化学的あるいは生物学的解析方法を採用して同じ品質特性に関わる項目についてのデータを収集する必要があること、などである。

2.2.2 特性解析

特性解析のうち物理的・化学的性質については、①ICHQ6Bガイドラインに規定されたバイオ医薬品における目的物質及びその変化体の考え方を理解した上で行うこと、②分子構造上の不均一性の程度に関して分子の複雑性を考慮すること、③高次構造が維持されているか生物活性試験と相互補完的な確認を試みること、などがポイントである。

生物活性試験は、特性解析、ロット分析、あるいは臨床効果と関係するものとして有用であり、適切な精度と正確性を有するので製造工程変更後の製品が特有の高次構造を維持していることを確認するための手段となり得る。更に多様な生物活性を有する製品の製法が変更された場合、これらの生物活性を評価するようにデザインされた一連の機能試験を実施する必要がある。

免疫化学的性質に関しては、免疫化学的性質が特性解析対象の一部である抗体医薬品や抗体をもとにした製品などの場合は、その特異な免疫化学的性質に関して変更後の製品が同等／同質で

あることを確認する必要がある。

純度、不純物、混入汚染物質に関しては、変更前後で製品の純度及び不純物プロファイルに差異が認められた場合、それが安全性及び有効性に及ぼす影響を検討する必要がある。特に新たな不純物が検出された場合には、不純物の種類と量次第で非臨床あるいは臨床試験の実施が必要となる可能性があるため、可能な範囲で不純物を同定して特性を明らかにしておく必要がある。汚染物質の混入は厳に回避すべきであり、必要に応じて原薬や製剤の製造における工程内管理試験規格や処置基準値によって適正に管理し、新規汚染物質については、品質、安全性、有効性に及ぼす影響を評価、検討する必要がある。

2.2.3 規格及び試験方法

既存の原薬又は製剤の規格及び試験方法の試験項目及び分析方法だけでは製造工程変更の影響を判定するのは、通常、不適切である。一方、製造工程変更後の規格及び試験方法が製品の品質を確保するために適切であることを確認する必要がある。規格値／適否の判定基準には合致しているがこれまでの製造実績データから逸脱する傾向を示す結果が得られた場合は、製品に変化が生じている可能性が示唆されるので、新たな試験や解析が必要となる。変更前に設定された試験が変更後の製品の恒常的なロット分析にもはや適切ではないことを示すデータが得られた場合は、試験の変更、削除、または新たな試験の追加の必要性を変更後の製品において考慮する必要がある。しかし、規格値／適否の判定基準を広げることが正当な根拠がない限り一般には不適切である。特定の新規不純物に関する規格及び試験方法の設定が必要となる場合もある。

2.2.4 安定性試験

製造工程の些細な変更でも製品の安定性に影響する可能性がある。安定性試験により特性解析試験では容易に検出できなかったわずかな差異を検出できる可能性もある。製造工程変更の影響を受ける可能性のある製品に関しては工程の変更と同時に、適宜、実保存時間安定性試験を開始すべきである。加速及び苛酷試験は、変更前後の製品の分解プロファイルに関する情報を提供することにより両者を直接的に比較するための有用な手段となる。

2.3 製造工程に関する留意事項

製品の品質確保と恒常性確保には、製品面からは、品質特性解析、規格及び試験方法の設定、安定性試験などの要素、製造工程面からはプロセスの評価／検証、工程内管理試験を始め、様々な操作指標や性能指標をモニターし、管理をするなどのプロセス・コントロールでの保証などの

要素が必要である。これらの各要素はいずれもお互いに関連し合い、相互補完的に製品の品質確保と恒常性確保に寄与している。したがって、製法変更に伴うコンパラビリティを論ずる際にも工程の側からの視点が不可欠である。その主な留意事項を以下に示す。

1) 基準を充たす製品を恒常的に製造するためには、各種工程管理を含めて製造工程を厳密に規定し、その一定性を保つことが必要である。

2) 製造工程変更の影響を評価するための方策は、当該工程、製品、製造工程に関して製造業者が有する知見及び経験、開発過程で得られたデータによって異なるが、製造業者は少なくとも製造工程変更後の工程管理が変更前の工程管理と比較して、同等以上に効果的に製品の品質を保証できることを確認する必要がある。

3) 計画した製造工程変更がその下流の工程及び各工程に関連する品質パラメータにどのような影響を与えるかについて慎重に検討することが極めて重要である。こうした検討は同等性／同質性評価作業においてどのような試験を実施すべきか、出荷試験時の規格値／適否の班的基準、あるいは分析方法を再評価すべきか、更にどの工程が製造工程変更により影響をうけないか等を明らかにするのに役立つ。

4) 製造工程の変更に伴い、関連する工程管理を再度設定し直す際に、例えば特定の間体が同等／同質であることを立証することや、変更後の工程が製造工程由来不純物や目的物質由来不純物を適切なレベルまで除去する能力を持つことを立証することが有用である場合が多い。

5) 製造工程の評価に際しては、その工程あるいは企図する変更の重要度、変更箇所、及び他の工程への影響度、変更の種類と程度などの要素を考慮すべきである。

6) 製造工程を変更した場合、各工程管理の連携により変更後の工程も同等／同質の製品を製造できることを保証する必要がある。必要に応じて再度プロセス評価やバリデーションを実施する必要がある。また、重要管理事項及び工程内管理試験を含む工程内管理は、変更後の製造工程が十分に管理されており、製品の品質が確保・維持されていることを保証するものである必要がある。

7) 変更後の製造工程についての管理状態は、例えば、①原料、原材料、出発原料、試薬の変更後の規格及び試験方法の設定、②変更後の細胞バンク及び製造終了時の細胞の適切なバイオバーデンやウイルス安全性試験、③外来性有害物質の除去、④目的物質由来不純物、あるいは製造工程由来不純物の除去、⑤純度レベルの維持などにより示すことができる。また、既承認の製品の製造工程変更に際しても、変更後に製造された適切な数のロットについて分析し、製造工程の

恒常性を立証する必要がある。

2.4 開発段階における製造工程変更時の同等性／同質性評価に関する留意事項

開発段階における製造工程変更時の同等性／同質性評価作業は、通常、製法変更前の製品を用いて得られた非臨床試験データ及び臨床試験データを変更後の製品に転用し、その後の開発を円滑に進めて最終的に製品の承認取得に役立たせるために実施する。評価作業に影響を及ぼす要素としては、①どの開発段階における製法変更であるか、②バリデートされた分析方法がどの程度利用できるか、③製品や製造工程に関する知見がどの程度あるのかなどがあげられる。これらの要素の影響度や考慮すべき度合いは、製造業者が当該工程に対してどの程度の経験を有しているかによって左右される。

各開発段階とコンパラビリティの関係については、一般に以下のように整理される。①非臨床試験実施前の開発段階で変更が行われる場合には一般的に同等性／同質性問題は生じない、②非臨床試験及び臨床試験の初期段階における同等性／同質性の試験は通常、承認済み製品に関するものほど徹底したものではなく、知見及び情報が蓄積されて分析方法の開発が進むにつれ、評価作業はこれらの情報を活用してより幅広いものになっていく、③開発後期に製造工程の変更を行ったにも関わらず新たな臨床試験の実施計画がないという場合の評価作業は、承認済みの製品について製造工程変更を実施する場合と同程度に広範かつ徹底的に実施される必要があり、試験の結果によっては、追加の非臨床あるいは臨床試験が必要になる場合もある。

2.5 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項

品質に関するデータによって同等性／同質性が確定できない場合には、非臨床あるいは臨床試験を追加することによって立証することが望ましい。その場合の試験の程度及び内容については以下に示す各種の要素を考慮してケースバイケースで定める。

1) 品質に関する知見：品質特性に関する製造工程変更前後の製品における差異、新規工程に関するプロセス評価／バリデーション試験の結果、同等性／同質性評価試験に用いた試験法の有用性、有効性と限界。

2) 製品の種類と特性、知見のレベル：不均一性や高次構造を含む製品の複雑さ、構造活性相関及び品質特性と安全性・有効性の関連性の強さ、医薬品としてのタンパク質と内因性のタンパク質の関係及び免疫原性への影響／結果、作用機序など。

3) 製品に関する既存の非臨床データ及び臨床データ、臨床使用に関連する事項、医薬品の種類別：適応症や対象患者のグループ、用法・用量、投与経路などを含む薬量学、治療域／用量・反応曲線、免疫原性や安全性などの過去の経験、薬物動態と薬力学の関係、分布、クリアランス。

製造工程変更前後の同等性／同質性の評価に寄与する非臨床試験、臨床試験の種類としては、状況に応じて薬物動態試験、薬力学試験、薬物動態・薬力学試験、臨床有効性試験、各種安全性試験、免疫原性試験、医薬品安全性監視試験などがある。

3. フォローオン、シミラーバイオロジクス

本課題は、先発メーカ以外のメーカが既承認のタンパク質性医薬品と同等／同質のものを開発することを目指し、承認申請しようとする場合に、これらの製品をどのように評価し、どのように扱うかに関するものである。わが国においても、早晚、このような製品開発が考えられるところから、この機会に科学的観点からの考察を行い、今後のわが国における論議の契機としたい。

3.1 用語

米国ではフォローオンバイオロジクス、EUではバイオシミラー医薬品と称しているが、本講演では、論点を明確にするために、「フォローオンタンパク質性製品」または「後続タンパク質性製品」及び「フォローオン・シミラータンパク質性製品」という用語を暫定的に使用する。「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」とは、先発メーカ以外のメーカ（後続メーカ）が新規製法を用いて、既承認品と同等／同質であることを目指して製造したタンパク質性製品を指す。しかし、必ずしもその製品が同等／同質であることは意味しない。一方「フォローオン・シミラータンパク質性製品」とは、「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」が既承認品とcomparable、すなわち「既承認品と品質特性において高い類似性を有し、製剤の安全性、あるいは有効性において同等／同質であることが立証されたもの」を指す。

3.2 医薬品としての本質論から始まり、本質論で終わるべき

製品が何であれ、医薬品として本質に関し、最重要、不可欠なことは、品質、安全性、有効性の確保である。「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」の評価に関する議論や考察も、この医薬品の本質論に始まり、医薬品の本質論で終わるべきであるとする。

3.3 一般的考察

1) 理論上は、「フォローオン・シミラータンパク質性製品」は、コンパラビリティ的なアプローチにより開発できるといえるかも知れない。しかし、実際的にこのようなアプローチが成功するか否かは、①製品の種類、特性、②適切な解析手段の利用可能性、③比較対照物質の入手可能性、④意図する臨床適用法などに依る。

2) コンパラビリティのコンセプトやアプローチが承認申請資料作成のための試験を軽減し、より合理的、効果的、効率的な医薬品開発を可能にするケースもある。

3) しかし、同等性／同質性評価作業のみで「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」の医薬品としての品質、安全性、有効性を保証できるデータがすべてそろふということには必ずしもならない。その際、コンパラビリティ的アプローチによる評価と従来型アプローチによる評価を組合せ、「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」の医薬品としての品質、安全性、有効性を保証することが適切なケースもあれば、むしろ正攻法としての従来型アプローチによる評価を行う方が適切なケースもあり得る。

4) 評価に先立って、「フォローオン・シミラータンパク質性製品」と規定できるようなものはない。「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」は、必要十分な試験と評価の結果としてのみ、「フォローオン・シミラータンパク質性製品」と認知されるに過ぎない。

3.4 製品面からみた一般的考察

1) 製品特性や臨床適用法をより深く理解すればするほど、より一層合理的なアプローチをすることができる。したがって、「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」に関し、最新の手法を用いて広範に分子特性を含む品質特性を解析することが、まず、何よりも肝要である。

2) インスリンやヒト成長ホルモンのような非複合タンパク質について「フォローオン・シミラータンパク質性製品」の原薬を開発することは可能と思われる。一方、糖タンパク質のような複合タンパク質について「フォローオン・シミラータンパク質性製品」の原薬を開発することは、品質特性におけるコンパラビリティの観点からは、現実的に困難であると考えられる。

3) 「フォローオン・シミラータンパク質性製品」の製剤については、「フォローオン・シミラータンパク質性製品」の原薬が入手でき、かつ、後続品の剤形や臨床適応が既承認品と同様であるという前提のもと、コンパラビリティ的アプローチにより開発することは可能かも知れない。

既承認製剤が複数の臨床適応を有する場合、「フォローオンタンパク質性製品」の製剤は、使用したい各臨床適応に関してcomparableと主張できる合理的根拠を示すか、個別に立証することによりはじめて、「フォローオン・シミラータンパク質性製品」となれる。

4) 新剤形、新効能に関しては、従来型アプローチによりその妥当性を立証する必要がある。

5) 上記2)で、一般に、糖タンパク質のような複合タンパク質について「フォローオン・シミラータンパク質性製品」の原薬を開発することは現実的に困難であるとしたが、その理由は、分子そのものの複雑さと特殊性、製品特性及びそれ故に適切な比較対象物質が入手不可能なところにある。複合タンパク質に特有の分子特性や品質特性を明らかにするには、「同等性／同質性評価作業」では不十分あるいは不可能であり、最新の解析手法を駆使した広範で徹底した検討を実施し、独自に分子特性を含む品質特性を明らかにした方がよい。

6) 後続の複合型タンパク質性製品については、従来型の評価作業が原則として必要であるが、先発メーカーの流通品や公的標準品等を活用して、それらとの比較により生物学的性質に関する一定の情報を得るようなことは可能かつ合理的かも知れない。

7) 医薬品の品質、安全性、有効性確保の向上は、常に望ましいことであり、督励すべきことである。したがって、「フォローオンタンパク質性製品」がたとえコンパラビリティという観点では適合しなくとも、品質、安全性、有効性において改善が図られたことが示された場合には、製品は受け入れられてよい。

3.5 製造工程面からみた一般的考察

製品が何であれ、各種工程管理を含めて厳密に規定された製造工程を確立し、その一定性を保つことは、基準を充たす製品の恒常的製造のために必要不可欠な要素である。

3.6 製品の安全性面からみた考察

1) 「後続タンパク質性製品」は、免疫原性を含めた有害反応の種類、深刻さ、頻度などに関して、それ固有の安全性プロファイルを有している可能性がある。

2) 承認前の非臨床試験や臨床試験はこれらの安全性プロファイルすべてを明らかにするには十分ではない可能性がある。

3) したがって、「後続タンパク質性製品」の臨床上の安全性については、リスクベネフィットを含めた承認後のフェーズでの評価と密接に関連して引き続き監視を行う必要がある。

4) その一環として、承認申請時に、免疫原性及びまれに起こる可能性のある有害事象などを念頭においた医薬品安全性監視の計画を提出する必要がある。

5) 承認前の非臨床試験及び臨床試験で安全性上の問題となるような徴候が観察された場合や、同じ種類の他の製品で安全性上の問題の存在が知られている場合は、特別なリスク管理計画が必要である。

3.7 結論的考察

1. 「フォローオンタンパク質性製品（後続タンパク質性製品）」が製造販売承認を得ることは原則として可能である。

2. 製品が何であれ、医薬品として本質に関し、最重要、不可欠なことは、品質、安全性、有効性の確保である。

3. 製品が何であれ、各種工程管理を含めて厳密に規定された製造工程を確立し、その一定性を保つことは、基準を充たす製品の恒常的製造のために必要不可欠な要素である。

ワークショップ資料

薬食審査発第0426001号
平成17年4月26日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。

このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

本ガイドラインは別添のとおり、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、ICHにおける三極の合意事項に基づき、その標準的評価方法を示したものです。

貴管内関係業者に対し周知方御配慮願います。

別添

ICH Q5E: 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もなう同等性 / 同質性評価

1.0 緒言

1.1 本ガイドラインの目的

本文書の目的は、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）について、その原薬または製剤の製造工程変更前後の同等性 / 同質性評価における基本的な考え方を示すことにある。本ガイドラインは、製造工程の変更が製剤の品質・安全性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを立証するにはどのようなデータや情報を収集すればよいかを助言することを意図して作成されたものである。本文書は個別の品質解析、非臨床試験・臨床試験のあり方については言及していない。本文書は品質面からの観点を中心に記述したものである。

1.2 背景

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）の製造販売業者¹は、開発中あるいは承認取得後において製品²の製造工程³を変更することがある。このような変更の理由としては、製造工程の改良、生産規模の拡大、製品の安定性向上、規制上の変更への対処などが挙げられる。製造工程の変更時、製造販売業者は、当該製品の安全性及び有効性に有害な影響⁴を及ぼすような変化がないことを示すため、関連する製品の品質特性を評価するのが一般的である。非臨床試験や臨床試験による確認の必要性についても、製品の品質特性の評価によって定めるべきである。

これまで公表されている ICH ガイドラインには、製造工程変更前後の製品の同等性 / 同質性を実証するために考慮すべき事項に焦点をあてた記載はなされていない。しかしいくつかの ICH ガイドラインにおいては、技術的情報及び承認申請時に添付すべきデータについての手引きが示されており、これらは製造工程変更の評価にも有用と考えられる（「参考文献」の項参照）。本文書は、これまでの ICH ガイドラインを基礎として作成され、さらに以下のアプローチを行う際に必要な指針を提供するものである：

*****脚注*****

¹本文書で「製造販売業者」という用語を使用する場合には、承認取得者（もしくは、承認取得前であれば開発者）の代理として委託製造契約によって当該中間体、原薬、あるいは製剤を受託製造する第三者をも含むこととする。

²本文書で「製品」という用語を使用する場合には、中間体、原薬、及び製剤を指すこととする。

³本文書で「製造工程」という用語を使用する場合には、重要な工程パラメータ、及び製品の品質に影響を及ぼす可能性がある構造及び設備をも含むものとする。

⁴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。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ことが同等性評価作業の結果から示される場合、製造工程変更前後の製品は同等 / 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。この判断については製造販売業者は各極の規制当局と相談すること。

- 製造工程変更後に変更後の製品と変更前の製品とを比較する場合
- 製造工程の変更起因する製品の品質特性上の変化の影響を、安全性及び有効性の観点から評価する場合

1.3 適用対象

本文書において取り扱い、解説する内容は次のものに適用する⁵：

- タンパク質、ポリペプチド、それらの誘導体、及びそれらを構成成分とする製品（例えば、抱合体）。適用対象となるタンパク質およびポリペプチドは、組換え体細胞または非組換え体細胞のタンパク質発現系から培養により産生され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析できるものを想定している。
- 変更前及び変更後の製品の解析データを直接比較検討することが可能な単一の製造販売業者（この中には、受託製造業者も含まれる）により製造工程が変更された製品。
- 開発段階あるいは承認取得後製造工程変更がなされた製品

本文書で示す内容は、組織及び体液から分離されるタンパク質やポリペプチドのような上記の範疇以外の製品にも適用できる場合がある。ただし、適用できるかどうかについて、製造販売業者は各極の規制当局に相談すること。

1.4 一般原則

同等性／同質性に関する評価作業が目指すところは、変更された製造工程によって製造された最終製品の品質・安全性・有効性を確保することである。そのためには適切なデータを収集・評価し、当該の製造工程変更によって最終製品に有害な影響が及ぶか否かを検討する必要がある。

同等性／同質性とは、必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであるということの意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。

同等性／同質性は、理化学試験、生物活性試験、そして場合によっては、非臨床試験データおよび臨床試験データを組み合わせることで判定される。理化学試験及び生物活性試験の成績のみに基づいて製造工程変更前後の同等性／同質性を保証できる場合には、変更後の製品を用いた非臨床試験データや臨床試験データは不要となる。しかし、品質特性と安全性および有効性との関係がまだ十分に解明されておらず、かつ製造工程変更前後の製品の品質特性に変化が認められる場合には、品質に関する試験に加えて非臨床試験や臨床試験を組み合わせることで同等性／同質性に関する評価作業を実施することが適切であろう。

製造工程の変更により、どのような影響があるかを把握するためには、当該製品において予見可能なあらゆる結果について慎重に吟味する必要がある。この検討に基づいて、変更後の製品の類似性が高いと判定するための基準を設定する。一般的には、まず製造工程変更前後の製品の品質に関するデータを集積する。そして、得られたすべてのデータ、

*****脚注*****

⁵ 本文書は3条件全てが当てはまる場合に適用される。

例えば、ルーチンのロット分析、工程内管理試験、製造工程のプロセス・バリデーション/プロセス評価データ、特性解析、さらに適宜、安定性データなどを総合評価することで比較検討を行う。得られた結果を予め設定しておいた基準に照らして比較検討することにより、変更前後の製品が同等であるか否かを客観的に評価する。

品質特性に関する評価により、製造販売業者は以下のいずれかの結果を得て対応することになる：

- 関連する品質特性を適切に比較した結果、製造工程変更前および変更後の製品の類似性は高い。すなわち同等/同質であると考えられ、安全性や有効性に悪影響が及ぶとは考えられない。
- 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、使用した分析方法では当該製品の安全性および有効性に影響を及ぼし得るような変化を十分に識別できない場合は、明確な結論を得るために、品質に関する追加試験（例えば、特性解析）、あるいは非臨床試験や臨床試験の実施を考慮すべきである。
- 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、製品の品質特性には製造工程変更前後で多少の差異も認められる。しかし、それまでに蓄積してきた経験、関連する情報、及びデータに基づき、安全性や有効性に有害な影響を及ぼさないと考えられる場合には、変更前後の製品は同等/同質であるとする事ができる。
- 変更前後の製品には高い類似性がうかがわれるが、品質特性の比較検討により差異もあり、安全性および有効性に有害な影響が及ぶ可能性が否定できない。このような場合、品質特性についての追加データを収集・解析するだけでは、変更前後の製品を同等/同質とするには不十分であると考えられる。したがって、非臨床試験や臨床試験の実施を考慮すべきである。
- 製造工程変更前後の品質特性の差異があまりに著しいため、類似性が高いとはいえず、したがって同等/同質ではない。この結果は、本文書の適用対象外でありこれ以上は取り扱わない。

2.0 ガイドライン

2.1 同等性/同質性評価作業に関する留意事項

同等性/同質性評価作業の目標は、製造工程変更前後の製剤が、品質・安全性・有効性の面で同等/同質であることを確認することである。目標達成のため、品質特性の変化を検出するのに最も適切な製造段階で評価する必要がある。必然的に複数の製造段階での製品の評価が必要な場合もある。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/同質性を確定するためには、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。製法の変更前後の同等性/同質性は、品質に関する試験（適宜、一部あるいは広範な分析をする）から推論できる場合が多いが、時には非臨床あるいは臨床上の同等性/同質性評価ブリッジング試験が必要となる場合も考えられる。変更前後の同等性/同質性を立証する試験をどの程度まで実施すべきかは、下記の事項に依存する：

- 変更した製造工程
- 製造工程変更が当該製品の純度、物理的・化学的性質及び生物学的性質に及ぼす影響の程度。この際、特に当該製品の物質的複雑性や不純物、目的物質関連物質などに関する知見の程度を考慮する。

- 製品において予測される変化を検出するための分析法の適切さ、及び試験の結果
- 非臨床及び臨床上の経験に基づいた、品質特性と安全性及び有効性との関係

製品の同等性 / 同質性を判断するにあたって、製造販売業者は、以下に例示するような事項を評価すること：

- 品質特性に関する適切な物理的・化学的性質及び生物学的性質の特性解析データ
- 製造工程のしかるべき段階において採取した適切なサンプル（中間体、原薬、製剤など）の分析結果
- 当該タンパク質の変化・分解状況より製品間の差異の可能性に関する情報を得るための、加速試験や苛酷試験データを含めた安定性データの必要性、具体的には目的物質関連物質及び目的物質由来不純物における差異の可能性
- 製造の恒常性を証明するために用いたロット
- これまで（単回もしくは複数の）製造工程変更を行った際にみられた品質特性の変動と安全性、有効性との関係に関する知見を示す蓄積されたロットデータ。すなわち、製造工程変更がもたらす結果について、製造経験を考慮して、安全性及び有効性に関して許容できない影響が生じていないことを確認すること。

上記のデータの評価に加えて、製造販売業者は、下記の事項も考慮すること：

- 製品の特性に影響を及ぼす製造工程中の重要管理事項：
例えば、変更された細胞培養工程によって生産された物質をしかるべく処理できる下流工程の能力や、当該変更が下流工程の製品の品質に及ぼす影響など
- 重要管理事項や工程内管理試験を含めたプロセス・コントロールの妥当性：
製造工程変更後の工程のプロセス・コントロールについては、製品の品質を確保・維持するための必要に応じた確認、一部修正、あるいは新たな設定
- 製剤の非臨床あるいは臨床上の特徴及び臨床適応症（2.5を参照）

2.2 品質に関する留意事項

2.2.1 分析法

製造工程変更前後の同等性 / 同質性評価作業に用いる試験の項目・内容は、慎重に選定する必要があり、かつ、それらは当該製造工程変更によって生じる可能性のある製品の品質特性上の変化を最大限検出できるよう最適化する必要がある。物理的・化学的性質や生物活性をすべて網羅するためには、同じ品質特性項目（例えば、分子量、不純物、二次 / 三次構造などのそれぞれ）を評価する場合にも、複数の分析方法を適用することが適切であろう。その場合、製造工程の変更によって生じる製

品の変化を最大限に検出できるように、それぞれ異なる原理に基づいた物理的・化学的 / 生物学的解析方法を採用して、同じ品質特性に関わる項目についてのデータを収集する必要がある。

製造工程変更前の製品について設定した一連の分析方法が、分析法の限界（精度、特異性、検出限界など）のため、また一部の製品では分子構造上の不均一性により複雑さが増すため、製品の変化を検出することが困難な場合もありうる。したがって、製造販売業者は以下の点について明らかにする必要がある：

- 既存の試験法が、使用目的に対して変わらず適切であるか否か、あるいは試験法を一部変更すべきか否か。例えば、製造工程の変更によって不純物としての宿主細胞由来タンパク質プロファイルが変化した場合、これら不純物の定量に用いた試験がその意図した目的にかなっていないことを確認すべきである。新規の不純物を検出するために既存の試験を一部修正するのが適当である場合もある。
- 品質特性における変化を既存の方法では測定できないため、新たな試験を追加する必要性。つまり、工程変更（例えば、新しい原材料の追加、クロマトグラフィーによる精製工程の一部変更）の結果として品質特性に変化が生じた場合には、新たな分析手法を開発するのが適当であろう。その場合、新たな方法としては、これまでの特性解析、あるいは既存のルーチン試験（規格試験、工程管理試験等）に使用されていた分析方法に優る方法を用いるのが適当であろう。

特性解析試験においては、必ずしもバリデーションされた測定法を使用する必要はないが、使用する測定法は科学的に理にかなったものであり、かつ、信頼できる結果を得ることが可能な方法である必要がある。出荷試験に用いる測定法は、必要に応じて、ICH ガイドライン（ICH Q2A、Q2B、Q5C、Q6B）に従ってバリデーションを実施すること。

2.2.2 特性解析

ICH Q6B ガイドラインに記載されているように、適切な手法を用いた生物製品（バイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品）の特性解析には、物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質（該当する場合）、純度、不純物、混入汚染物質や物質が含まれる。

通常、承認申請時に実施した特性解析のすべてあるいはその一部（一部とした場合は、その妥当性を説明する必要がある）を再度実施すれば変更前後の製品を直接比較し、同等性・同質性を判断するのに必要なデータが得られる。ただし、追加的な特性解析が必要な場合もある。例えば、製造工程変更後の製品の特性プロファイルが非臨床試験及び臨床試験に用いた製品あるいはこれに相当する適切な物質（例えば、標準物質あるいは実生産ロット）でみられたプロファイルと異なる場合には、その差異の意味を評価する必要がある。主たる臨床試験（pivotal clinical trial）に用いられたロットの広範かつ綿密な特性解析は、以降の同等性 / 同質性評価作業にとって有用な情報源となる。

同等性 / 同質性評価作業の実施にあたっては、下記の要素を重要なポイントとして考慮する必要がある。

物理的・化学的性質

同等性 / 同質性評価作業のデザイン及び実施にあたり、ICH Q6B ガイドラインに規定した目的物質（及びその変化体）の考え方を理解した上で行うこと。分子

構造上の不均一性の程度に関して、分子の複雑性を考慮すべきである。製造工程変更後、当該製品において高次構造（二次構造、三次構造、四次構造）が維持されていることの確認を試みる。高次構造に関する適切な情報が得られない場合には、関連する生物活性の測定（下記の「生物活性」参照）によって高次構造が維持されていることを示すことができる可能性もある。

生物活性

生物活性試験（バイオアッセイ）は、製品の品質特性を確認する際の様々な目的に活用できる。例えば、特性解析、ロット分析、またときに臨床効果と関係するものとして有用であることがある。生物活性試験の限界（例えば、ばらつきの大さ）により、製造工程変更の結果として生じる変化が検出できない場合があることを認識しておく必要がある。

生物活性試験を物理的・化学的試験の補完（例：高次構造解析の代替試験）として用いる場合、適切な精度と正確性を有する生物活性試験は、製造工程変更後の製品がそれ特有の高次構造を維持していることを確認するための手段となり得る。しかし、物理的・化学的試験や生物活性試験が、高次構造が維持されていることを確認するための方法として適切ではないと考えられる場合には、非臨床試験または臨床試験を実施するのが適切なこともある。

多様な生物活性を有する製品の製法が変更された場合、それらの生物活性を評価するようにデザインされた一連の機能試験の実施を検討する必要がある。例えば、あるタンパク質が、酵素活性及び受容体を介した活性を発現するという多機能性に相応する領域を持っているような場合、関連する活性のすべてを評価するよう考慮することが必要である。

多様な活性のうちのいずれかにおいて、臨床上の安全性や有効性との相関性が十分に示されていない場合、あるいは作用機序が解明されていない場合、製造販売業者は変更後の製品において非臨床あるいは臨床における作用が損なわれていないことを合理的に立証する方策を立てる必要がある。

免疫化学的性質：

免疫化学的性質が特性解析対象の一部である場合（例えば、抗体医薬品や抗体をもとにした製品など）、その特異な免疫化学的性質に関して変更後の製品が同等／同質であることを確認する必要がある。

純度、不純物、混入汚染物質：

目的物質に関する純度プロファイルの変化の有無を評価するためのデータが得られるように分析手法の組み合わせを選定する必要がある。

変更後の製品の純度及び不純物プロファイルに変更前のそれとの差異が認められた場合、それが安全性及び有効性に及ぼす影響を検討する必要がある。新規不純物が検出された場合、可能な範囲でこの不純物を同定し、特性を明らかにする必要がある。不純物の種類と量如何で、製剤の安全性あるいは有効性へ有害な影響がないことを確認するため非臨床試験あるいは臨床試験の実施が必要になるかもしれない。

汚染物質の混入は厳に回避すべきである。必要に応じて、原薬や製剤の製造における工程内管理試験規格や処置基準値により適正に管理すべきである。新規汚染物質については、品質、安全性、有効性への影響を評価、検討する必要がある。

2.2.3 規格及び試験方法

既存の原薬又は製剤の規格及び試験方法の試験項目及び分析方法だけでは、製造工程変更の影響を判定するには通常は不適切であると考えられる。なぜなら、それらは製品の特性を十分に解析するために選定されたものというより、むしろ日常的に品質を確認するために選定されているからである。製造販売業者は、製造工程変更後の規格及び試験方法が製品の品質を確保するために適切であることを確認する必要がある。規格値/適否の判定基準には合致しているが、これまでの製造実績データから逸脱する傾向を示す結果が得られた場合は、製品に変化が生じている可能性が示唆されるので、新たな試験や解析が必要となるかもしれない。製造工程変更前に設定された試験が変更後の製品の恒常的なロット分析にもはや適切ではないことを示すデータが得られた場合は、試験の変更、削除、または新たな試験の追加の必要性を考慮する必要がある。例えば、細胞培養工程からウシ血清を除いた場合、関連する試験の必要性はなくなる。一方、規格値/適否の判定基準を広げることは、正当な根拠がない限り一般に不相当と考えられる。製造工程変更後に不純物プロファイルが変化し、新規不純物が比較的大量に存在する場合は、この不純物に関する規格及び試験方法の設定が適切であることもある。製造工程変更後の製品に対する規格と試験方法を検討する場合には、Q6B ガイドラインに定められている規格及び試験方法の設定に関する一般的な原則、すなわち、バリデートされた製造工程、特性解析試験、ロット分析データ、安定性データ、非臨床及び臨床データを考慮することが重要である。

2.2.4 安定性

当該原薬の上流の製造工程が変更されたものも含め、たとえそれらが製造工程の些細な変更でも、変更後の製品の安定性に影響する可能性がある。タンパク質の構造や純度及び不純物プロファイルに変化をもたらす可能性のある製造工程変更の際には、製品の安定性に及ぼす影響を評価すべきである。多くの場合、タンパク質は、緩衝液の組成、処理及び保持条件、有機溶媒の使用などの変更による影響を受けやすい。さらに、安定性試験によって、特性解析試験では容易に検出できなかったわずかな差異を検出できる可能性もある。例えば、微量のタンパク質分解酵素の存在は、製品の長時間にわたる分解によってのみ検出される場合がある。場合によっては、包装容器から溶出した二価イオンが、製造工程変更前の製品の安定性試験では検出されない微量のタンパク質分解酵素を活性化し、製品の安定性プロファイルを変化させることもありうる。したがって、一般的に、製造工程変更の影響を受ける可能性のある製品に関しては、製造工程変更に伴い、適宜実保存時間安定性試験を開始すべきである。

加速及び苛酷試験は、変更前後の製品の分解プロファイルに関する情報を提供し、これにより両者を直接的に比較するための有用な手段となる。このようにして得られた結果は、さらに追加検討が必要となるような製品の変化を示唆することもある。またそれと同時に、意図しない変化を排除するために製造工程及び保存中において管理すべき項目を追加設定する必要性に関する判断材料を与えられられる。選定した保存条件及び管理項目が妥当であることを確認するために適切な検討を行う必要がある。

製造工程変更前後の比較を行うためのデータ取得を目的とした安定性試験の条件設定については、ICH Q5C 及び Q1A(R)ガイドラインを参照すること。

2.3 製造工程に関する留意事項

基準を充たす製品を恒常的に製造するためには、各種工程管理を含め製造工程を厳密に規定し、その一定性を保つことが必要である。いかなる製造工程変更であっても、その影響を評価するための方策は、当該工程、製品、製造工程に関して製造販売業者が有する知見及び経験、開発過程で得られたデータによって異なる。製造販売業者は、製造工

程変更後の工程管理が変更前の工程管理と比較して同等以上に効果的に製品の品質を保証できることを確認する必要がある。

計画した製造工程変更がその下流工程へ与える影響、及びそれらの各工程に関連する品質パラメータへ与える影響について（例えば、規格値／適否の判定基準、工程内規格、工程内管理試験、操作の限界、そして場合によってはバリデーション／プロセス評価との関係で）慎重に検討することは極めて重要である。こうした検討は、どの試験を同等性／同質性評価作業において実施すべきか、どの工程内管理試験、出荷試験時の規格値／適否の判定基準、あるいは分析方法を再評価すべきか、さらにどの工程が製造工程変更により影響をうけないかを明らかにするのに役立つ。工程中の中間体の分析から製品に生じる変化の可能性が示唆され、この変化を検出するために既存の試験方法が適切であるか評価しなければならないこともある。製造工程中の一部の工程を上記検討の対象外とする場合には、その妥当性を示す必要がある。

製造工程の変更に伴い、関連する工程管理を再度設定し直す際には、新たな工程管理の下での変更前後の製品が同等／同質であることを確認する必要がある。同等／同質であることを示すためには、例えば、特定の間体が同等／同質であることを立証したり、変更後の工程が製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物（製造工程変更によって新たに生成したものも含め）を適切なレベルまで除去する能力を持つことを立証したりすることが有用であることが多い。承認済みの製品についての製造工程変更の妥当性は、通常、実生産スケールで製造されたロットで得られたデータにより示される。

製造工程評価に際しては、当該工程や企図する変更の重要度、変更の箇所及び他の工程への影響度、変更の種類と程度などの要素を考慮すべきである。この評価に役立つ情報は、通常、いくつかの情報源から入手できる。そのようなものとしては、工程を設定していく過程で得た知見、小規模でのプロセス評価／バリデーション試験、過去の製造工程変更の経験、同様の操作を行う設備での経験、類似の製品での類似の製造工程変更、文献などが挙げられる。外部からの情報もある程度は有用であるが、それは、製造工程変更において評価対象となっている特定の製造工程及び特定の製品に係る情報に限ることである。

製造工程を変更した場合、（新しい管理項目もすべて含めて）各工程管理の連携により変更後の工程も同等／同質の製品を製造できることを保証する必要がある。変更後の工程は、必要に応じて再度プロセス評価やバリデーションを実施する必要がある。重要管理事項及び工程内管理試験を含む工程内管理は、変更後の製造工程が十分に管理されており、製品の品質が確保・維持されていることを保証するものである必要がある。通常、それ以降（下流）の各工程の性能に影響が及ぶことがない場合や、それ以降の工程から得られる中間体の品質に影響が及ぶことを示す証拠がないような変更の際には、再プロセス評価／再バリデーションは、当該工程のみを対象とするものでよいと考えられる。当該変更が二つ以上の工程に影響を及ぼすと考えられる場合には、その製造工程変更に関してさらに広範囲な分析を実施し、それを受けたバリデーションを行うのが適切であろう。

変更後の製造工程についての管理状態は下記の事項により示すことができる。ただし、下記に限定されるわけではない：

- 原料、原材料、出発原料、試薬についての変更後の規格及び試験方法の設定
- 変更後の細胞バンク及び製造終了時の細胞を用いた適切なバイオバーデンやウイルス安全性試験
- 外来性感染性物質の除去（ウイルスクリアランス）

- 目的物質由来不純物あるいは宿主細胞由来残存 DNA 及びタンパク質などの製造工程由来不純物の除去
- 純度レベルの維持

既承認の製品の製造工程変更にも際しても、変更後に製造された適切な数のロットについて分析して、製造工程の恒常性を立証する必要がある。

製造工程変更及び管理方策の分析を円滑に進めるため、製造販売業者は変更前及び変更後の製造工程をそれぞれ集約し、製造工程及び管理試験における変更内容が明確にわかるように対照併記した説明書を作成する必要がある。

2.4 開発段階における製造工程変更時の同等性 / 同質性

開発段階においては、製剤の品質、安全性、有効性に影響を及ぼす可能性のある製造工程の様々な変更が行われることが予想される。同等性 / 同質性評価作業は、通常、製造工程変更前の製品を用いて得られた非臨床試験データ及び臨床試験データを変更後の製品に転用し、その後の開発を円滑に進め、最終的には、製品の承認取得に役立たせるために実施する。開発中の製品の同等性 / 同質性検討作業に影響を及ぼす要素としては、製品開発のどの段階における製造工程変更であるか、バリデートされた分析手法がどの程度利用できるのか、製品や製造工程に関する知見がどの程度あるかなどが挙げられるが、これらの要素の影響度や考慮すべき度合いは、製造販売業者が当該工程に対してどの程度の経験を有しているかにより左右される。

非臨床試験実施前の開発段階において製造工程変更が行われる場合には、一般的に同等性 / 同質性評価の問題は生じない。なぜなら、引き続き開発を進める上で、変更後の製品を用いた非臨床試験及び臨床試験が実施されるからである。非臨床試験及び臨床試験の初期段階における製造工程変更では、製造工程変更前後の同等性 / 同質性試験は通常、承認済み製品に対するものほど徹底したものではない。知見及び情報が蓄積され、分析方法の開発が進むにつれ、一般に同等性 / 同質性評価作業はこれらの情報を活用してより幅広なものになってゆく。開発後期に製造工程変更を行ったが、製品の承認取得へ向けた新たな臨床試験の実施計画がないという場合には、製造工程変更前後の同等性 / 同質性評価作業は、承認済み製品について製造工程変更を実施する場合と同程度に広範かつ徹底的に実施される必要がある。品質特性に関する同等性 / 同質性試験の結果によっては、追加の非臨床試験あるいは臨床試験が必要になる場合もある。

開発段階において同等性 / 同質性評価作業を行うにあたっては、適切な評価手法を使用する必要がある。開発段階では、分析法は必ずしもバリデートされていないかもしれないが、試験法及びデータは常に科学的に妥当なものであるとともに、信頼性及び再現性のあるものでなければならない。開発初期では分析法に限界があるため、物理的・化学的性質や生物学的性質に関する試験だけでは同等性 / 同質性を立証するには不十分かもしれない。その場合、ブリッジング非臨床試験や臨床試験の実施が必要とされる場合もある。

2.5 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項

2.5.1 非臨床試験及び臨床試験を計画する際考慮すべき要素

製造工程変更前後の製品の同等性 / 同質性は、製造販売業者が本文書に概説した品質に関する検討により保証できるのであれば、その検討のみに基づいて確定できる（2.2 参照）。品質に関するデータにより同等性 / 同質性が確定できない場合、非臨床あるいは臨床試験を追加することにより立証することが望ましい。同等性 / 同質性評価作業のための非臨床試験や臨床試験の程度及び内容については、各種の要素を考慮してケースバイケースで定められる。その際考慮の対象となる要素には以下のものがある。

品質に関する知見

- 製剤： 目的物質関連物質、不純物プロファイル、安定性及び添加物を含めた品質特性に関する製造工程変更前後の製品における差異の種類、内容、程度。例えば、新たな不純物については、その存在や許容量の是非に関する毒性試験が必要な場合もある。
- 関連する工程内管理試験の結果を含めた新規製造工程に関するプロセス評価/バリデーション試験の結果
- 同等性/同質性評価試験に用いた試験法の普遍性（有用性、入手可能性を含めて）、試験法としての能力・適格性と限界

製品の種類・特性と知見のレベル

- 不均一性や高次構造を含む製品の複雑さ： 理化学的試験法やインビトロの生物活性試験では構造や機能における差異をすべて検出できるとは限らない。
- 構造活性相関や品質特性と安全性・有効性の関連性の強さ
- 医薬品としてのタンパク質と内因性のタンパク質の関係及び免疫原性への影響/結果
- 作用機序（未知か既知か、単一活性部位か複数の活性部位か）

製品に関する既存の非臨床及び臨床データ、臨床使用関連事項、医薬品の種類別

- 適応症/対象患者グループ： 製品間の差異に起因する影響は対象患者グループ間で変わり得る（例、意図しない免疫原性のリスク）。適応症毎に別々に結果を考慮することが適切かもしれない。
- 用法・用量、投与経路等： 免疫原性のような、製品間の差異によりもたらされるなんらかの影響の結果としてのリスクは、短期間の投与に比較して長期間の投与で一段と高くなるであろう。皮下投与は静脈投与に比較して免疫原性の発現頻度を高める可能性がある。
- 治療域/用量-反応曲線： 製品の治療域が広い場合と狭い場合とでは、製造工程変更前後の製品における変化が及ぼす影響が異なる可能性がある。急勾配あるいはベル型の用量-反応曲線を持つ製品の安全性、有効性は薬物動態やレセプター結合のマイナーな変化によって影響を受ける可能性がある。
- 過去の経験（例えば免疫原性、安全性）： 既存の製品あるいは同じ医薬品分類に属する他の製品での経験、とりわけ、まれな有害作用、例えば免疫原性発現状況に関する経験などは参考になる。
- 薬物動態と薬力学(PK/PD)の関係、分布、クリアランス

2.5.2 試験の種類

本文書で非臨床試験、臨床試験として言及する場合は、状況に応じて、薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験、薬物動態/薬力学(PK/PD)試験、臨床有効性試験、各種安全性試験、免疫原性試験、医薬品安全性監視試験などを含んでいる。これらの試験の目的は、製造工程変更前後の製品の同等性/同質性評価に寄与することである。これらの試験が、直接的な同等性/同質性評価試験として適切な場合もある。

3.0 用語集

同等性 / 同質性評価ブリッジング試験：

現行の製造工程により製造された製剤で得られている既存のデータを、製造工程変更後の工程により製造される製剤に利用できるようにするための非臨床試験あるいは臨床試験。

同等 / 同質：

製造工程変更前後の製品が品質特性において高い類似性を有し、製剤の免疫原性を含む安全性、あるいは有効性に有害な影響が生じていないことをいう。これは、製品の品質特性の分析に基づき判断できることが多いが、非臨床試験や臨床試験のデータを勘案する必要のある場合もある。

同等性 / 同質性評価作業：

試験の設計、試験の実施、データの評価も含めて、製品が同等 / 同質であるか否かを検討するための一連の作業。

品質特性：

製品の品質を現すのに相応しいものとして選択された分子特性又は製品特性であり、当該製品の同一性、純度、力価、安定性及び外来性感染性物質の安全性などを併せて規定されるものである。規格及び試験方法で評価されるのは、品質特性から部分的に選択された一連の項目である。

4.0 参考文献

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 (Q5A)

組換え DNA 技術を応用し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 (Q5B)

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 (Q5C)

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) 製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析 (Q5D)

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 (Q6B)

原薬 GMP のガイドライン (Q7A)

分析法バリデーションに関するテキスト (Q2A)

分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) (Q2B)

コモン・テクニカル・ドキュメント (国際共通化資料) (M4Q)

安定性試験ガイドライン (Q1AR)

バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (S6)

臨床試験のための統計的原則 (E9)

臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 (E10)

Art LeBlanc, MS, President, SICOR Pharmaceuticals, Inc
Robert L. Garnick, Ph.D., Senior Vice President, Regulatory Affairs, Quality, and Compliance, Genentech, Inc.
John Dingerdissen., Vice President, Worldwide Manufacturing, Global Biologics Supply Chain, Centocor, Inc.
Suzanne Sensabaugh, MS, MBA., VP, Regulatory Affairs and Quality, SICOR, Inc., Biotechnology Division
Mathias Hukkelhoven, Ph.D., Senior Vice President, Global Head of Drug Regulatory Affairs, Novartis
Pharmaceuticals Corp.
Robert Adamson, Ph.D., Vice President, BioPharmaceutical Process Development, Wyeth BioPharma

12:30 **Lunch** (on your own)

1:30 **Panel # 2** - Characterization Issues

Panel Lead: Barry Cherney, Ph.D., CDER

Panel Members:

Lawrence Yu, Ph.D., CDER

Steven Moore, Ph.D., CDER

Andrew Chang, Ph.D., CBER

William Egan, Ph.D., CBER

Speakers: (90 minutes)

Robert Zeid , Principal Consultant, TLI Development

Arnon Chait, Ph.D., President, ANALIZA, Inc.

Christopher J. Holloway, Ph.D., Dr.rer.hum.biol.habil., Group Director of Regulatory Affairs and CSO, ERA
Consulting Group

Andy Jones, Ph.D., Staff Scientist, Formulation and Analytical Development, Genentech, Inc.

Vytautas Naktinis, Ph.D., Principal Consultant, PROBIOS p.e (20 minutes)

Walter W. Hauck, Ph.D., Statistical Consultant, USP, Professor, Thomas Jefferson University

Jacob R. Hartman, Ph.D., Director, Development, BioTechnology General (Israel)Ltd.

Charles Diliberti, Vice President, Scientific Affairs, Barr Laboratories Inc.

3:30 Break

3:45 **Panel # 3 - Potency and Surrogates for Efficacy and Safety**

Panel Lead: Janice Brown, M.S, CDER

Panel Members:

David Orloff, M.D., CDER

David Green, Ph.D., CDER

Patrick Swann, Ph.D., CDER

Drusilla Burns, Ph.D., CBER

Speakers: (40 minutes)

Linda Fryklund, Ph.D., Director, Medical and Scientific Affairs, Pfizer AB Sweden (30 minutes)

Patricia C. Weber, Ph.D., Chief Scientific Officer, ExSAR Corp.

4:55 **Closing Remarks**

Ajaz Hussain, Ph.D., Deputy Director,
Office of Pharmaceutical Science, CDER

5:00 **End of first day**

**Scientific Considerations Related to
Developing Follow-on Protein Products
Public Workshop
September 14-15, 2004**

AGENDA

Day 2 - September 15, 2004

8:00 **Introduction to Day 2**

Ajaz Hussain, Ph.D., Deputy Director,
Office of Pharmaceutical Science, CDER

8:15 **Panel # 4 - Immunogenicity Issues**

Panel Lead: Amy Rosenberg, M.D., CDER

Panel Members:

Dena Hixon, M.D., CDER

Elizabeth Shores, Ph.D., CDER

Basil Golding, M.D., CBER

Marjorie Shapiro, Ph.D., CDER

Alexandra Worobec, M.D., CDER

Speakers: (40 minutes)

Johanna Griffin, Ph.D., President, Procognia Inc.

Fredric G. Bader, Ph.D., Vice President, Process Sciences, Global Biologics Supply Chain, Centocor, Inc.

Terry Gerrard, Ph.D., President, TLG Consulting Inc.

Kenneth B. Seamon, Ph.D., Vice President, Global Regulatory Affairs, Amgen Inc.

9:15 **Break**

9:30 **Panel # 5 - Preclinical and Clinical Issues**

Panel Lead: Steven Kozlowski, M.D., CDER

Panel Members:

Marc Walton, M.D., CDER

Jeri El Hage, Ph.D., CDER

Dorothy Scott, M.D., CBER

David Green, Ph.D. CDER

Mercedes Serabian, M.S., DABT, CBER

Speakers: (50 minutes)

James D. Green, Ph.D., DABT, Senior Vice President, Preclinical and Clinical Development Sciences, Biogen Idec,

Hal Barron, M.D. F.A.C.C., Senior Vice President, Development, Genentech, Inc.

Don Baker, Ph.D., Vice President, Post Market Quality Management, Baxter BioSciencer

Murray P. Ducharme, PharmD, FCCP, FCP, Vice President, PK/PD, MDS Pharma Services

John Greenwood, Director of Regulatory Affairs, GeneMedix plc

11:30

Ajaz Hussain, Ph.D., Deputy Director,
Office of Pharmaceutical Science, CDER

12:00 **End of Day 2**

Co-sponsored by



ARLINGTON, VA FEBRUARY 14-16, 2005

FDA/DIA Scientific Workshop on Follow-on Protein Pharmaceuticals

COMMITTEE CHAIRPERSONS

CHI WAN CHEN, PhD, Deputy Director,
Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

CHRISTOPHER JONECKIS, PhD, Senior
Advisor to the Director, CDER/FDA

KEITH WEBBER, PhD, Acting Director,
Office of Biotechnology Products, CDER/FDA

PLANNING COMMITTEE MEMBERS –FDA

JANICE BROWN, MS, Chemistry Reviewer,
Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

BARRY CHERNEY, PhD, Deputy Director,
Division of Therapeutic Proteins, Office of Biotechnology
Products, CDER/FDA

KATHLEEN A. CLOUSE, PhD, Acting Deputy
Director, Office of Biotechnology Products, CDER/FDA

BLAIR FRASER, PhD, Deputy Division Director,
Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

DENA HIXON, MD, Associate Director for
Medical Affairs, Office of Generic Drugs, CDER/FDA

FRANK HOLCOMBE, PhD, Associate Director
for Chemistry, Office of Generic Drugs, CDER/FDA

STEVE KOZLOWSKI, MD, Acting Director,
Division of Monoclonal Antibodies, Office of
Biotechnology Products, CDER/FDA

STEPHEN MOORE, PhD, Chemistry Team
Leader, Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

AMY ROSENBERG, MD, Director, Division of
Therapeutic Proteins, Office of Biotechnology Products,
CDER/FDA

MARILYN WELSCHENBACH, PhD,
Senior Program Management Officer, Office of
Pharmaceutical Science, CDER/FDA

PLANNING COMMITTEE MEMBERS – INDUSTRY

THERESA L. GERRARD, PhD, President,
TLG Consulting, Inc.

GORDON JOHNSTON, RPh, MS, Vice
President, Regulatory Affairs, Generic Pharmaceutical
Association

ANTHONY S. LUBINIECKI, ScD, Vice President,
Technology Transfer & Project Planning, Centocor

GENE MURANO, PhD, Vice President, Regulatory
Affairs, Genentech, Inc.

SARA RADCLIFFE, MPH, Managing Director,
Scientific and Regulatory Affairs, Biotechnology Industry
Organization

MARIE A. VODICKA, PhD, Senior Director,
Biologics & Biotechnology, Pharmaceutical Research and
Manufacturers of America

WORKSHOP SUMMARY

This workshop will examine the scientific basis (including chemistry, manufacturing, and controls (CMC), pharmacology-toxicology, clinical pharmacology, and clinical aspects) for the assessment of the quality, safety, and efficacy of follow-on protein products.

The focus will be on recombinant and natural protein products that are directly administered to humans. Synthetic peptides, *in vitro* diagnostics, and devices will not be covered.

Plenary sessions will present scientific and technical issues and provide the framework for discussions in the breakout sessions. Breakout sessions will be focused on identifying risks and recommending the appropriate scientific information needed for evaluating follow-on protein products.

FDA's findings from this workshop will contribute to the scientific foundation for the development of regulatory guidance.

GOALS & OBJECTIVES

At the conclusion of this meeting, participants should be able to:

- ▶ Evaluate relevant terminology, e.g., interchangeability/noninterchangeability, sameness, similarity, and comparability, as it applies to protein products
- ▶ Describe the types of data needed to ensure the safety and efficacy of follow-on protein products, including:
 - chemistry, manufacturing, and controls information
 - preclinical and clinical studies, and conditions under which such studies are needed

TARGET AUDIENCE

This program is designed for:

- ▶ professionals working in pharmacology/toxicology, clinical pharmacology, and safety
- ▶ individuals conducting clinical research
- ▶ pharmaceutical manufacturers
- ▶ regulatory authorities
- ▶ FDA regulators

Interested members of the public not specified above are also encouraged to attend.

REGISTER ONLINE! www.diahome.org

Monitor the website for the most current details.

DIA, 800 Enterprise Road, Suite 200, Horsham, PA 19044-3595, USA tel: +1 215 442 6100 fax: +1 215 442 6199 email: dia@diahome.org

Accreditation and Credit Designation

The Drug Information Association is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Drug Information Association designates this educational activity for a maximum of 16.75 category 1 credits toward the AMA Physician's Recognition Award. Each physician should claim only those credits that he/she actually spent in the activity.



The Drug Information Association and the Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, are accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as providers of continuing pharmacy education. This program is designated for 16.75 contact hours or 1.675 continuing education units (CEUs). 286-601-05-019-L04



The Drug Information Association (DIA) has been reviewed and approved as an Authorized Provider by the International Association for Continuing Education and Training (IACET), 1620 I Street, NW, Suite 615, Washington, DC 20006. The DIA has awarded up to 1.7 continuing education units (CEUs) to participants who successfully complete this program.

If you would like to receive a statement of credit, you must attend the program and return the credit request and evaluation forms to the DIA. Statements of credit will be issued within 30 days of receipt of these forms.

Disclosure Policy: It is Drug Information Association policy that all faculty participating in continuing education activities must disclose to the program audience (1) any real or apparent conflict(s) of interest related to the content of their presentation and (2) discussions of unlabeled or unapproved uses of drugs or medical devices. Faculty disclosure will be included in the course materials.

Learning Objectives: At the conclusion of this meeting, participants should be able to:

- ▶ Evaluate relevant terminology, e.g., interchangeability/noninterchangeability, sameness, similarity, and comparability, as it applies to protein products
- ▶ Describe the types of data needed to ensure the safety and efficacy of follow-on protein products, including: chemistry, manufacturing, and controls information; preclinical and clinical studies, and conditions under which such studies are needed

This is a **preliminary program**. Speakers and agenda are subject to change without notice.

Updates will be available on DIA's website. Please monitor www.diahome.org for the most current information.

SUNDAY • FEBRUARY 13

6:00-8:00 PM REGISTRATION

MONDAY • FEBRUARY 14

7:00-8:00 AM REGISTRATION AND CONTINENTAL BREAKFAST

8:00-8:10 AM WELCOME AND OPENING REMARKS
Keith Webber, PhD
*Acting Director, Office of Biotechnology Products
 CDER/FDA*

8:10-8:30 AM KEYNOTE ADDRESS
Charles Cooney, PhD
*Professor of Chemical and Biochemical Engineering
 Co-Director, Sloan Program on the Pharmaceutical Industry
 Massachusetts Institute of Technology
 Acting Chair, CDER Advisory Committee for
 Pharmaceutical Science*

Statements made by speakers are their own opinion and not necessarily that of the organization they represent, or that of the Drug Information Association. Speakers and agenda are subject to change without notice. Audio/visual taping of any DIA workshop is prohibited without prior written consent from DIA.

8:30-9:00 AM

BACKGROUND FOR WORKSHOP: TERMINOLOGY AND CONCEPTS

Steve Kozlowski, MD
*Acting Director, Division of Monoclonal Antibodies,
 Office of Biotechnology Products, CDER/FDA*

9:00-10:30 AM SESSION 1

APPROACHES TO PRODUCT QUALITY ISSUES: PHYSICAL, CHEMICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERIZATION

CHAIRPERSON

Blair Fraser, PhD
Deputy Division Director, Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

SPEAKERS

William Hancock, PhD
*Bradstreet Chair, BARNETT INSTITUTE OF CHEMICAL AND
 BIOLOGICAL ANALYSIS*

Ram Sasisekharan, PhD
*Professor of Biological Engineering, MASSACHUSETTS INSTITUTE
 OF TECHNOLOGY*

Joerg Windisch, PhD
Global Head, Technical Development, NOVARTIS

10:30-11:00 AM REFRESHMENT BREAK

11:00 AM-12:30 PM SESSION 2

APPROACHES TO PHARMACOKINETICS/ PHARMACODYNAMICS (PK/PD) STUDIES

CHAIRPERSON

Dena Hixon, MD
Associate Director for Medical Affairs, Office of Generic Drugs, CDER/FDA

SPEAKERS

Hae-Young Ahn, PhD

Pharmacologist, CDER/FDA

Raja B. Velagapudi, PhD

Director, Scientific Affairs, BARR LABORATORIES, INC.

Mark Rogge, PhD

Vice President of Development, ZYMOGENETICS

12:30-1:30 PM LUNCHEON

**1:30-3:00 PM SESSION 3
BREAKOUT SESSIONS**

The four concurrent breakout sessions listed below will be offered from 1:30-3:00 pm and again from 3:15-4:45 pm. This will enable participants to choose their preferred session topic in each time block.

■ BREAKOUT SESSION A

PHYSICAL CHEMICAL CHARACTERIZATION AND IMPURITIES

- ▶ Which product attributes should be evaluated?
- ▶ What are the capabilities and limitations of the available analytical tools to evaluate those identified product attributes?
- ▶ What are the appropriate standard(s) for the comparison of those identified product attributes.

MODERATORS

Barry Cherney, PhD

Deputy Director, Division of Therapeutic Proteins, Office of Biotechnology Products, CDER/FDA

Stephen Moore, PhD

Chemistry Team Leader, Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

Andrew Chang, PhD

Acting Deputy Director, Division of Hematology, CBER/FDA

Charles Diliberti, PhD

Vice President, Scientific Affairs, BARR LABORATORIES, INC.

Reed Harris, PhD

Director, Late Stages Analytical Development, GENENTECH, INC.

■ BREAKOUT SESSION B

BIOLOGICAL CHARACTERIZATION AND IMPURITIES

- ▶ How can the clinical relevance of functional biological characterization studies (e.g., animal, cellular, binding assay) be established?
 - Under what circumstances can biological characterization studies be predictive of efficacy in humans and can this be used to justify limited clinical efficacy studies?
- ▶ What are the appropriate standard(s) for the comparison of biological activities?
- ▶ Based on biological characteristics, how can product-related impurities be distinguished from product-related substances and from the desired product? If a products-related substance can be identified/distinguished, can the acceptance criteria be wider for the follow-on product than that observed for the reference product.

MODERATORS

Janice Brown, MS

Chemistry Reviewer, Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

Steve Kozlowski, MD

Acting Director, Division of Monoclonal Antibodies, Office of Biotechnology Products, CDER/FDA

Christopher Joneckis, PhD

Senior Advisor to the Director, CBER/FDA

Robin Thorpe, PhD

Head, Division of Immunology and Endocrinology, NIBSC

Inger Mollerup, PhD

Vice President, NOVO NORDISK A/S, DENMARK

■ BREAKOUT SESSION C

PHARMACOLOGY-TOXICOLOGY STUDIES

- ▶ In which situation would animal studies be needed and why?

MODERATORS

Jeri El-Hage, PhD

Supervisory Pharmacologist, Division of Metabolic and Endocrine Drugs, CDER/FDA

Mercedes Serabian, MS

Toxicologist, CBER/FDA

Joy Cavagnaro, PhD

President, ACCESS BIO

James D. Green, PhD, DABT

Senior Vice President of Preclinical and Clinical Development Sciences, BIOGEN IDEC, INC.

Andrea Weir, PhD

Pharmacologist, CDER/FDA

■ BREAKOUT SESSION D

CLINICAL PHARMACOLOGY STUDIES

- ▶ What information does a PK study provide?
- ▶ What additional information of value would a PD study provide?
- ▶ What factors affect study design and establishment of acceptable limits for PK/PD comparison?

MODERATORS

Dena Hixon, MD

Associate Director for Medical Affairs, Office of Generic Drugs, CDER/FDA

Hae-Young Ahn, PhD

Pharmacologist, CDER/FDA

Hong Zhao, PhD

Pharmacology Reviewer, CDER/FDA

Dave Parkinson, MD

Vice President, Global Development Head, AMGEN INC.

William Schwieterman, MD

Founder, TEKGENICS, INC.

3:00-3:30 PM REFRESHMENT BREAK

3:30-5:00 PM

**SESSION 4
BREAKOUT SESSIONS**

The four concurrent breakout sessions listed previously will be repeated in this time block.

5:00-6:00 PM

RECEPTION**TUESDAY • FEBRUARY 15**

7:00-8:00 AM

**REGISTRATION AND
CONTINENTAL BREAKFAST**

8:00-9:30 AM

**OPENING REMARKS: REPORTS OF DAY 1
BREAKOUT SESSIONS A, B AND C****Christopher Joneckis, PhD***Senior Advisor to the Director, CBER/FDA*

9:30-10:45 AM

SESSION 5**APPROACHES TO IMMUNOGENICITY STUDIES**

CHAIRPERSON

Amy Rosenberg, MD*Director, Division of Therapeutic Proteins, Office of Biotechnology Products, CDER/FDA*

SPEAKERS

Robin Thorpe, PhD*Head, Division of Immunology and Endocrinology, NIBSC***Huub Schellekens***UTRECHT UNIVERSITY, NETHERLANDS*

10:45-11:15 AM

REFRESHMENT BREAK

11:15-12:30 PM

SESSION 6**APPROACHES TO CLINICAL SAFETY AND EFFICACY STUDIES**

CHAIRPERSON

David Orloff, MD*Director, Division of Metabolic and Endocrine Drug Products, CDER/FDA*

SPEAKERS

Jay P. Siegel, MD*President, Research & Development, CENTOCOR, INC.***Carole Ben-Maimon, MD***President and COO, DURAMED RESEARCH INC.*

12:30-1:30 PM

LUNCHEON

1:30-3:00 PM

**SESSION 7
BREAKOUT SESSIONS**

The two concurrent breakout sessions listed below will be offered from 1:30-3:00 pm and again from 3:30-5:00 pm. This will enable participants to choose their preferred session topic in each time block.

■ BREAKOUT SESSION E**IMMUNOGENICITY STUDIES**

- ▶ Can we define specific circumstances in which animal studies would be useful for predicting immunogenicity (including hypersensitivity) of protein therapeutics in humans? Are immunogenicity studies in animals useful in determining whether there are meaningful differences between two similar products?
- ▶ Follow on products must be similar to innovator products in terms of product safety, including immunogenicity. What clinical immunogenicity studies should be performed pre-approval and what studies should be done post-approval to ensure the similarity of the follow on to innovator in terms of immunogenicity?
 - What trial designs are appropriate for assessing immunogenicity of the follow on and how does risk, as defined below, factor into such designs?
 - For high risk products (i.e., life saving products, or products with endogenous counterparts that mediate unique biological functions?)
 - For lower risk products (i.e., ameliorative products or products with endogenous counterparts that are biologically redundant)?
 - For products with a high probability of inducing hypersensitivity responses (i.e., foreign proteins)?

MODERATORS

Amy Rosenberg, MD*Director, Division of Therapeutic Proteins, Office of Biotechnology Products, CDER/FDA***Alexandra Worobec, MD***Medical Officer, CDER/FDA***Jay Lozier, MD, PhD***Senior Staff Fellow, CBER/FDA***Kathryn Stein, PhD***Vice President, Product Development and Regulatory Affairs, MACROGENICS***Theresa L. Gerrard, PhD***President, TLG CONSULTING, INC.***■ BREAKOUT SESSION F****CLINICAL SAFETY AND EFFICACY STUDIES**

- ▶ In which situation would safety and/or clinical studies be needed and why?
- ▶ What factors should be considered in designing appropriate/relevant clinical studies?
- ▶ What concerns can be addressed via postmarketing surveillance as part of risk management?

MODERATORS

David Orloff, MD*Director, Division of Metabolic and Endocrine Drug Products, CDER/FDA***Marc Walton, MD***Director, Division of Therapeutic Internal Medicine Products, CBER/FDA*

■ **BREAKOUT SESSION F** *continued*

Dorothy Scott, MD

Branch Chief, Laboratory of Plasma Derivatives, Division of Hematology, CBER/FDA

Dawn Viveash

Vice President, Regulatory Affairs, AMGEN INC.

Yafit Stark, PhD

Senior Director, Global Clinical Research, TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

3:00-3:30 PM **REFRESHMENT BREAK**

3:30-5:00 PM **SESSION 8**
BREAKOUT SESSIONS

The two concurrent breakout sessions listed previously will be repeated in this time block.

▶ **WEDNESDAY • FEBRUARY 16**

7:30-8:30 AM **REGISTRATION AND**
CONTINENTAL BREAKFAST

8:30-10:00 AM **OPENING REMARKS: REPORTS OF DAY 2**
BREAKOUT SESSIONS D, E AND F

Chi-Wan Chen, PhD

Deputy Director, Office of New Drug Chemistry, CDER/FDA

10:00-10:30 AM **REFRESHMENT BREAK**

10:30-10:45 AM **BIO/PHARMA PERSPECTIVE**

10:45-11:00 AM **GPHA PERSPECTIVE**

11:00-11:30 AM **SUMMATION AND NEXT STEPS**

Keith Webber, PhD

Acting Director, Office of Biotechnology Products, CDER/FDA

11:30 AM-12:00 PM **CLOSING REMARKS**

Ajaz Hussain, PhD

Deputy Director Office of Pharmaceutical Science, CDER/FDA

12:00 PM **WORKSHOP ADJOURNED**



Follow-on Biologics Workshop

*Scientific Issues in
Assessing the Similarity
of Follow-on Protein Products*

A New York Academy of Sciences Meeting

December 12 - 14, 2005

New York Marriott at the Brooklyn Bridge
Brooklyn, New York



Co-sponsored with the
US Food and Drug Administration

In collaboration with the
National Institute of Standards and Technology

Follow-on Biologics Workshop

Scientific Issues in Assessing the Similarity of Follow-on Protein Products

The goal of this meeting is to address the scientific issues associated with the characterization and demonstration of similarity of protein pharmaceutical products. This event will provide an overview of currently available methodologies and technologies, as well as perspectives on future technology. The focus will be on the use of analytical techniques to characterize follow-on biologics, and on the role of the fermentation and purification processes in determining product quality attributes. The meeting will also address challenges to characterizing and comparing proteins in the absence of reference standards for the active pharmaceutical ingredient.

Follow-on Biologics Workshop

Scientific Issues in Assessing the Similarity of Follow-on Protein Products

PRELIMINARY PROGRAM

MONDAY, DECEMBER 12, 2005 7:00 AM - 7:00 PM

7:00 - 8:30 AM Registration and Continental Breakfast

8:30 - 9:00 AM Introduction and Goals of the Workshop

Welcoming Remarks

New York Academy of Sciences Representative

US Food and Drug Administration Representative

Office of Pharmaceutical Science Perspectives

Keith Webber, FDA

Meeting Goals and Agenda

Emily Shacter, FDA

9:00 AM - 5:30 PM Session I

Analytical Techniques to Examine Molecular Heterogeneity of Active Ingredient: Comparisons, Strengths and Weaknesses

Primary Structure

Overview of Primary Structure and Related Issues

David Bunk, NIST

Analysis of Post-Translationally Modified Peptides and Proteins by Mass Spectrometry: New Technology and Applications

Donald F. Hunt, University of Virginia

Chromatography Techniques

Speaker to be announced

Intermission

Fourier Transform MS

Jonathan Amster, University of Georgia

Molecular Heterogeneity of Proteins Due to Glycosylation

Vernon Reinhold, University of New Hampshire

Panel Discussion

12:30 - 2:00 PM Luncheon



Secondary and Tertiary Structure

Overview and Issues

Russ Middaugh, University of Kansas

NMR

Daron Freedberg, FDA/CBER

Spectroscopic Techniques -FTIR, Fluorescence, Other – For Secondary Structure Analysis

Keith Oberg, MannKind Inc

Spectroscopic Techniques for Tertiary Structure Analysis

Curtis Meuse, NIST

Intermission

Thermodynamic Characterization of Protein Pharmaceutical Products by Calorimetry

Frederick P. Schwarz, CARB/NIST

Surface Hydrophobicity/HIC

Steve Cramer, Rensselaer Polytechnic Institute

Panel Discussion

5:30 - 7:00 PM Wine and Cheese Reception

TUESDAY, DECEMBER 13, 2005 7:30 AM - 5:45 PM

7:30 - 8:30 AM Registration and Continental Breakfast

8:30 - 12:00 NOON Session I Continued

Protein-Protein Interactions - Quaternary Structure

Overview and Related Issues

Speaker to be announced

Critical Factors Governing Protein Aggregation and Particle Formation

John F. Carpenter, University of Colorado Health Sciences Center

Field Flow Fractionation

Karin D. Caldwell, Uppsala University

Light Scattering as a Tool for Assessing Protein Aggregates

Ewa Folta-Stogniew, Yale University

Imaging Proteins Using Atomic Force Microscopy

Roger E. Marchant, Case Western Reserve University

Intermission

Uses of Analytical Ultracentrifugation

Thomas M. Laue, University of New Hampshire

MS of Higher Order Protein Structures

Igor Kaltashov, University of Massachusetts

Panel Discussion

12:00 - 1:30 PM Luncheon

1:30 PM - 3:00 PM Session II

Effect of the Manufacturing Process on the Product

Product Definition by Process Design

Charles L. Cooney, Massachusetts Institute of Technology

Chromatography

Erik Fernandez, University of Virginia

Effects of the Bioreactor Environment on Product Quality

Sarah W. Harcum, Clemson University

Renaturation and Folding

Francois Baneyx, University of Washington

Intermission

3:30 - 5:45 PM Session III

Impurities and Contaminants

Overview – What Types of Impurities are of Concern and Why Impurities Matter?

Speaker, FDA

Immunological Techniques

Nadine M. Ritter, The Biologics Consulting Group, LLC

Proteomics Approaches

Timothy D. Veenstra, SAIC-Frederick, Inc.

Organics/Small Molecules:GC-MS

Speaker to be announced

Panel Discussion

WEDNESDAY, DECEMBER 14, 2005 7:30 AM - 4:45 PM

7:30 - 8:30 AM Registration and Continental Breakfast

8:30 - 11:30 AM Session IV

Bioassays and Potency

Overview

Speaker, FDA

Case Studies

Example 1: Enzyme Assays- Single Function vs. Pleiotropy

Laureen Little, Bioquality

Example 2: Binding Assays Versus Functional Bioassays

C Jane Robinson, National Institute for Biological Standards and Control

Intermission

Example 3: Challenges to Assaying Protein Concentration

David Bunk, NIST

Panel Discussion

11:30 AM - 1:00 PM Luncheon

1:00 - 2:00 PM Session V

Assessing Similarity of Active Ingredients

Overview of Issues

Speaker, FDA

Challenges in Developing Reference Materials for Biotech Products
Adrian Francis Bristow, National Institute for Biological Standards and Control

Case Studies on Structure-Activity-Stability Relationships with Therapeutic Proteins

Chris Jones, National Institute for Biological Standards and Control

Intermission

2:30 - 4:00 PM Roundtable Discussion

How to Compare Products/Proteins in the Absence of Reference Standards

4:00 - 4:45 PM Session VI

Workshop Wrap-Up

Wrap-Up

Janet Woodcock, FDA-OC

(Invited)

FDA Perspectives, Closing Remarks

Speaker, FDA



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

CHMP/437/04
London, 16 November 2004

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON
SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS**

DISCUSSION AT THE CHMP	JUNE 2004
ADOPTION BY CHMP	NOVEMBER 2004
RELEASE FOR CONSULTATION	NOVEMBER 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	FEBRUARY 2005

Note:

Any comments to this Guideline should be sent to the EMEA Comparability Working Party Secretariat (Fax: +44 20 74 18 86 13 or E-mail: susana.soobhujhun@emea.eu.int) by end of February 2005

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION	3
1.1 Regulatory framework.....	3
1.2 Scope	3
1.3 Need to issue guidance on this emerging issue.....	3
1.4 Purpose	3
2. BASIC PRINCIPLES	4
2.1 Application of 'biosimilar' approach.....	4
2.2 Choice of Reference Product.....	5
3. RELEVANT GUIDELINES	5
3.1 Guidelines applicable to all similar biological medicinal products	5
3.2 Biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance.....	6
3.3 Immunologicals such as vaccines and allergens	6
3.4 Blood or plasma-derived products and their recombinant alternatives.....	7
3.5 Other Biological Medicinal Products.....	8

1. INTRODUCTION

1.1 Regulatory framework

A company may choose to develop a new biological medicinal product claimed to be “similar” to an original reference medicinal product which has been granted a marketing authorisation in the Community. For this scenario, within the legal basis of Article 10(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC, as amended, Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended¹, lays down the requirements for the Marketing Authorisation Applications (MAA) based on the demonstration of the similar nature of the two biological medicinal products. Comparability studies are needed to generate evidence substantiating the similar nature, in terms of quality, safety and efficacy, of the new similar biological medicinal product and the reference medicinal product.

1.2 Scope

The CHMP issues specific guidelines concerning the scientific data to be provided to substantiate the claim of similarity used as the basis for an MAA for any biological medicinal product, e.g.: medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance, immunologicals such as vaccines, blood-derived products, monoclonal antibodies, etc.

The CHMP guidelines addressing the planning and conduct of comparability studies should always be read in conjunction with relevant legislative and administrative provisions in force in the EU.

1.3 Need to issue guidance on this emerging issue

The applicants of similar biological medicinal products, who have applied for scientific advice from the CHMP, expressed the need for specific guidance.

The advances as well as the limitations of methods and techniques available today for the full characterization of such medicinal products have already prompted the CHMP to initiate a number of specific guidelines relevant to quality, non-clinical and clinical issues, to be addressed within the development programs of similar biological medicinal products.

1.4 Purpose

Section 4, Part II, Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended¹, states that *‘the general principles to be applied [for similar biological medicinal products] are addressed in a guideline taking into account the characteristics of the concerned biological medicinal product published by the Agency’*.

The purpose of this guideline is:

- To introduce the concept of similar biological medicinal products;
- To outline the basic principles to be applied;
- To provide applicants with a ‘user guide’, showing where to find relevant scientific information in the various CHMP guidelines, in order to substantiate the claim of similarity.

In any case, companies developing similar biological medicinal products are invited to contact the Agency to obtain further advice on their development.

¹ Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003; see section 4, Part II, Annex I. Also note legal base for Similar Biological Medicinal Product in future (November, 2005) implementation of Directive 2004/27/EC.

2. BASIC PRINCIPLES

2.1 Application of 'Biosimilar' approach

In principle, the concept of a "similar biological medicinal product" is applicable to any biological medicinal product. However, in practice, the success of such a development approach will depend on the ability to characterise the product and therefore to demonstrate the similar nature of the concerned products.

Biological medicinal products are usually more difficult to characterise than chemically derived medicinal products. In addition, there is a spectrum of molecular complexity among the various products (recombinant DNA, blood or plasma-derived, immunologicals, gene and cell-therapy, etc.). Moreover, parameters such as the three-dimensional structure, the amount of acido-basic variants or post-translational modifications such as the glycosylation profile, can be significantly altered by changes which may initially be considered to be 'minor' in the manufacturing process. Thus, the safety/efficacy profile of these products is highly dependent on the robustness and the monitoring of quality aspects.

Therefore:

- The standard generic approach (demonstration of bioequivalence with a reference medicinal product by appropriate bioavailability studies) is normally applied to chemically derived medicinal products. Due to the complexity of biological/biotechnology-derived products the generic approach is scientifically not appropriate for these products. The 'biosimilar' approach, based on a comparability exercise, will then have to be followed.
- Comparability exercises to demonstrate biosimilarity are more likely to be applied to highly purified products, which can be thoroughly characterised (such as some biotechnology-derived medicinal products).
- Although not legally forbidden, the 'biosimilar' approach is more difficult to apply to other types of biological medicinal products which by their nature are more difficult to characterise, such as biological substances arising from extraction from biological sources and/or those for which little clinical and regulatory experience has been gained (such as gene and cell therapy products).
- Whether a medicinal product would be acceptable using the 'biosimilar' approach depends on the state of the art of analytical procedures, the manufacturing processes employed, as well as clinical and regulatory experiences.
- The requirements to demonstrate safety and efficacy are essentially product-class specific. Therefore, the non-clinical/clinical data package is determined on a case-by-case basis, for situations where product-class specific guidance has not been defined.
- It should be recognised that, by definition, similar biological medicinal products are not generic medicinal products, since it could be expected that there may be subtle differences between biosimilar products from different manufacturers or compared with reference products, which may not be fully apparent until greater experience in their use has been established. Therefore, in order to support pharmacovigilance monitoring, the specific product given to the patient should be clearly identified.

2.2 Choice of Reference Product

A “reference medicinal product” is a medicinal product authorised in the EEA, on the basis of a complete dossier in accordance with the provisions of Article 8 of Directive 2001/83/EC, as amended.

The active substance of a similar biological medicinal product must be similar, in molecular and biological terms, to the active substance of the reference medicinal product. For example, a medicinal product containing interferon alfa-2a manufactured by Company X claiming to be similar to another biological medicinal product, should refer to a reference medicinal product containing as its active substance interferon alfa-2a. Therefore, a medicinal product containing interferon alfa-2b could not be considered as the reference medicinal product.

The same reference product should be used throughout the comparability program for quality, safety and efficacy studies during the development of a similar biological medicinal product in order to allow the generation of coherent data and conclusions.

The pharmaceutical form, strength and route of administration of the similar biological medicinal product should be the same as that of the reference medicinal product. When the pharmaceutical form or the strength or the route of administration are not the same, the results of appropriate non-clinical/clinical trials must be provided in order to demonstrate the safety/efficacy of the similar biological medicinal product. Any differences between the similar biological medicinal product and the reference medicinal product will have to be justified by appropriate studies on a case-by-case basis.

3. RELEVANT GUIDELINES

As stated above, the CHMP has or may develop additional guidance documents addressing both the quality, non-clinical and clinical aspects of comparability relevant to biotechnology-derived medicinal products and to other types of similar biological medicinal products. Product-class specific guidance documents on pre-clinical and clinical studies to be conducted for the development of defined similar biological medicinal products will be made progressively available.

It should be noted that the scientific principles described in quality and non-clinical/clinical guidelines applicable to similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance may also be useful when considering non biotechnology-derived biological medicinal products.

3.1 Guidelines applicable to all similar biological medicinal products

CHMP guidelines are available at the following address on the EMEA website:
<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

While developing a similar biological medicinal product and carrying out the comparability exercise to demonstrate that this product is similar to another one already authorised in the EU, some existing CHMP guidelines may be relevant and should therefore be taken into account.

For example:

CPMP/BWP/328/99 Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products - Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/QWP/155/96)

Topic Q5C, Step 4 Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/138/95 - adopted Dec. 95)

Topic Q6B, Step 4 Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96 - Adopted March 99)

ICH Topic S6, Step 4 Note for Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Products (CPMP/ICH/302/95 - adopted Sept. 97)

Additional class-product specific guidelines are progressively developed from the CHMP and will be made available in the EMEA website.

3.2 Biological products containing biotechnology-derived proteins as active substance

The CHMP has developed and published two guidelines addressing the specific comparability aspects of biotechnology-derived medicinal products. The two guidelines address respectively, the quality issues of comparability and the non-clinical and clinical issues associated with this kind of comparability exercise. These two guidelines are:

- The “Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – Quality issues (CPMP/BWP/3207/00)”.

This guideline is available at the following address on the EMEA website:
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/320700en.pdf>

- The “Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Non-clinical and clinical issues (CPMP/Ad-Hoc group on (non)-clinical comparability of biotechnology products/3097/02)”.

This guideline is available at the following address on the EMEA website:
<http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwppfin.htm>

These guidelines initially addressing the comparability exercise needed both for changes in the manufacturing process of a given products and for the demonstration of the similar nature of a similar biological medicinal product to an authorised reference medicinal product are regularly revised as appropriate to accommodate upcoming changes in scientific knowledge and legal framework.

3.3 Immunologicals such as vaccines and allergens

Vaccines are complex biological medicinal products. Currently, it seems unlikely that these products may be thoroughly characterised at a molecular level. Consequently, vaccines will have to be considered on a case-by-case basis. Applicants should take appropriate advice from the EU Regulatory Authorities.

Allergen products are similarly complex and the same approach should be taken.

In addition to the CHMP guidelines applicable to all biological medicinal products (listed in paragraph 2 of this document), the following guidelines should be taken into consideration.

The CHMP guidelines addressing the quality, non-clinical and clinical aspects of immunological such as vaccines are the following:

CPMP/BWP/477/97 Note for guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines, (CPMP adopted Jul. 98).

CPMP/BWP/2490/00 Note for Guidance on Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (Adopted by CPMP January 2002) - Annex to Note for Guidance on Harmonisation of requirements for Influenza Vaccines CPMP/BWP/214/96

CPMP/BWP/214/96 Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP adopted March 97)

CPMP/BWP/2289/01 Points to Consider on the Development of Live Attenuated Influenza Vaccines (*CPMP Adopted, February 2003*)

CPMP/BWP/243/96 Note for Guidance on Allergen Products (CPMP adopted March.96)

CPMP/EWP/463/97 Note for guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines (CPMP adopted 19 May 99)

These guidelines are available at the following address on the EMEA website:
<http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpfin.htm>

Draft guidance documents may also be relevant and may be found at the following address on the EMEA website: <http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpdraft.htm>

3.4 Blood or plasma-derived products and their recombinant alternatives

The BWP and BPWG guidelines listed below should be taken into consideration, in addition to the applicable CHMP guidelines (Section 3.1 and 3.2).

In view of the complex and variable physico-chemical, biological and functional characteristics of the products listed in the BPWG guidelines mentioned below, it will not be acceptable to submit a reduced clinical dossier when claiming similarity to an original (reference) medicinal product. As a result, applications for such similar products will still need to satisfy the safety and efficacy requirements described in these BPWG guidelines for “new products”.

For quality issues:

CPMP/BWP/269/95 Rev.3 Note for guidance on Plasma -Derived Medicinal Products (CPMP adopted Jan. 2001). This guideline is available at the following address on the EMEA website: <http://www.emea.eu.int/htms/human/bwp/bwpfin.htm>

For non-clinical and clinical considerations:

CPMP/BPWG/283/00 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous and Intramuscular use (Adopted July 2002)

CPMP/BPWG/2220/99 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Plasma derived Antithrombin Products (Adopted January 2002)

CPMP/BPWG/198/95 Rev. 1 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Plasma Derived Factor VIII and IX Products (Adopted October 2000)

CPMP/BPWG/1561/99 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Recombinant Factor VIII and IX Products (Adopted October 2000)

CPMP/BPWG/388/95 Rev. 1 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) (Adopted June 2000)

CPMP/BPWG/575/99 Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Anti-D Immunoglobulin for Intravenous and/or Intramuscular Use (Adopted June 2000)

These documents are available at the following address on the EMEA website:
<http://www.emea.eu.int/htms/human/bpwg/bpwgfin.htm>

Draft guidance documents may also be relevant and may be found at the following address on the EMEA website: <http://www.emea.eu.int/htms/human/bpwg/bpwgdraft.htm>

3.5 Other Biological Medicinal Products

Other types of biological medicinal products exist, such as gene or cell therapy medicinal products. These products are of a complex nature and will be considered in the future in light of the scientific knowledge and regulatory experience gained at the time.



**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE
SUBSTANCE: QUALITY ISSUES**

DISCUSSION IN THE BIOTECHNOLOGY WORKING PARTY	September 2004 to February 2005
TRANSMISSION TO CHMP	February 2005
ADOPTION BY CHMP	March 2005
RELEASE FOR CONSULTATION	March 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	30 June 2005

Note:

Any comments to this guideline should be sent to the EMEA (Biologics Working Party Secretariat),
Fax: +44 20 7418 8545 or E-mail: Linda.Olsson@emea.eu.int by 30 June 2005.

**SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
QUALITY ISSUES**

1.	INTRODUCTION.....	3
1.1	PURPOSE	3
1.2	REGULATORY FRAMEWORK	3
1.3	SCOPE	3
2.	MANUFACTURING PROCESS OF A BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCT	4
3.	COMPARABILITY EXERCISE FOR DEMONSTRATING BIOSIMILARITY	4
3.1.	REFERENCE PRODUCT FOR BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS.....	5
3.1.1.	<i>Reference Medicinal Product.....</i>	5
3.1.2.	<i>Reference Active Substance</i>	5
3.2.	ANALYTICAL METHODS FOR BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS.....	5
3.2.1.	<i>Analytical considerations.....</i>	6
3.2.2.	<i>Physicochemical properties</i>	6
3.2.3.	<i>Biological activity</i>	6
3.2.4.	<i>Purity and impurities</i>	6
4.	SPECIFICATIONS.....	7

1. Introduction

1.1 Purpose

A company may choose to develop a new biological medicinal product claimed to be similar (Similar Biological Medicinal Product) in terms of Quality, Safety and Efficacy to an original, reference medicinal product which has been granted a marketing authorisation in the Community (see Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/04).

Similar Biological Medicinal Products are manufactured and controlled according to their own development, taking into account relevant and up-to-date information, such as manufacturing processes, product characteristics, stability and comparability data.

In most cases, limited comparison can be made against the official data, e.g. pharmacopoeial monographs or against other published scientific data. However, such comparisons at the level of both active substance and finished product are not sufficient to establish all aspects pertinent to the evaluation of biosimilarity. Consequently, an extensive comparability exercise will be required to demonstrate that the biosimilar and reference products have similar profiles in terms of quality, safety and efficacy.

Based on the comparability approach and when supported by sufficiently sensitive analytical systems, the demonstration of comparability at the quality level may connect the biosimilar product to the nonclinical and clinical data previously generated with the reference product.

1.2. Regulatory framework

A full quality dossier (CTD Module 3) is required as detailed in current legislation and this should be supplemented by the demonstration of comparability, as discussed in this guideline. Applicants should note that the comparability exercise for a biosimilar product versus the reference medicinal product is an additional element to the normal requirements of the quality dossier and should be dealt with separately when presenting the data. It is recommended that the Quality Overall Summary also deals with comparability issues in separate sections in order to facilitate review, cross referencing the appropriate separate sections of the dossier which contain the relevant data. It may also be helpful to include any considerations of comparability during development of the biosimilar product in a similar way.

This guideline should be read in conjunction with all relevant current and future guidelines pertaining to medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance, and in conjunction with Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.

1.3. Scope

This guideline addresses quality issues during demonstration of comparability for Similar Biological Medicinal Products (biosimilar products) containing recombinant DNA-derived proteins. As a consequence, the principles adopted and explained in this document should apply to proteins and peptides, their derivatives and products of which they are components (e.g. conjugates). For other situations see Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/04.

This guideline does not address the comparability exercise for changes introduced in the manufacturing process of a given product (i.e. changes during development and post-authorisation), as addressed by ICH Q5E.

2. Manufacturing process of a biosimilar medicinal product

The biosimilar product is defined by its own specific manufacturing process for both active substance and medicinal product. This process should be developed and optimised taking into account state-of-the-art information on manufacturing processes (i.e. expression system / cell substrate, culture, purification, viral safety, etc.) and consequences on product characteristics.

It is recognised that each medicinal product is defined by the molecular composition of the active substance resulting from its process, which may introduce its own process related impurities. Consequently, the biosimilar product is defined by the following two sets of characteristics: i) related to the characteristics of the molecule (including product related substances/impurities), and ii) related to its process. It is the duty of the Applicant to demonstrate the consistency and robustness of his own process according to existing guidelines.

Formulation studies should be considered in the course of the development of a suitable dosage form, even if excipients are qualitatively and quantitatively the same as the reference product. These studies should demonstrate the suitability of the proposed formulation with regards to stability, compatibility (i.e. with excipients, diluents and packaging materials), and integrity of the active substance (both biologically and physico-chemically) for its intended medicinal use.

As is the case for any biotechnology-derived medicinal product, a comparability exercise (as described in ICH Q5E) should be considered when a change is introduced into the manufacturing process (active substance and finished product) during development. For the purposes of clarity, any comparability exercise(s) for process changes introduced during development should be clearly identified and addressed separately from the comparability exercise intended to demonstrate biosimilarity to the reference product.

Although it is acknowledged that the manufacturing process will be optimised during development, it is advisable to generate the required clinical data for the comparability study with product produced with the final manufacturing process and therefore representing the quality profile of the batches to be commercialised.

3. Comparability exercise for demonstrating biosimilarity

This section addresses the points to be considered in the demonstration of similarity for a biosimilar product versus that of a reference product.

Although quality aspects of a biosimilar product are a fundamental element in the comparability exercise versus the reference medicinal product, quality aspects should always be considered with regard to any implications for Safety and Efficacy. A stepwise approach should be undertaken to justify any differences in the quality attributes of the biosimilar versus the reference product in order to make a satisfactory justification of the potential implications with regard to the safety and efficacy of the product.

It is not expected that the quality attributes in the biosimilar and reference medicinal products will be identical. For example, minor structural differences in the active substance, such as variability in post-translational modifications may be acceptable, however, must be justified. The impurity profile in the product should be fully justified and would be considered on a case-by-case basis, and supported by the comparability exercise for quality attributes in relation to safety and efficacy. Therefore,

differences in impurity profiles and significant differences in product related substances may have consequences with regard to the amount of data which may be required in order to make satisfactory justification of the safety and efficacy of the biosimilar product.

3.1. Reference product for biosimilar medicinal products

Comparability of the biosimilar medicinal product with the chosen reference product should be addressed for both the medicinal product and the active substance in the medicinal product.

3.1.1. Reference Medicinal Product

The reference medicinal product should be authorised in the European Union. Although the biosimilarity exercise can be facilitated when the pharmaceutical form, formulation, strength etc. of the biosimilar product are the same as the reference medicinal product, other approaches may be considered by the applicant. In any case, a clear scientific justification of the criteria followed to select the reference medicinal product should be provided, with specific attention to its critical parameters and quality attributes. The same reference medicinal product should be used for all three parts of the dossier (i.e. Quality, Safety and Efficacy).

The brand name, pharmaceutical form, formulation and strength of the reference medicinal product used in the comparability exercise should be clearly identified. The effect of sample age of the reference product on the results of the comparability exercise should be adequately addressed, where appropriate.

3.1.2. Reference Active Substance

The comparison of the biosimilar active substance to a publicly available standard as a reference (i.e. Ph.Eur., WHO, etc.) is not sufficient to demonstrate biosimilarity of the active substance since this material may not have known and defined safety and efficacy profiles. In addition, the biosimilar manufacturer generally does not have access to the originator active substance, and cannot directly compare his active substance to the one used in the originator's medicinal product.

Nevertheless, the biosimilar manufacturer must demonstrate, using state of the art analytical methods that the active substance used in the comparability exercise is representative of the active substance present in the reference medicinal product. In certain situations, the analytical tools used for characterisation may not be capable of directly comparing the biosimilar active substance versus the active substance present in the reference medicinal product. In these situations, the Applicant should use various approaches to obtain representative reference active substance derived from the reference medicinal product in order to perform the comparative analysis at the active substance level. This approach should be appropriately validated in order to demonstrate the suitability of the sample preparation process, and should include the comparison of the biosimilar active substance with active substance material derived from the reference and the biosimilar medicinal products.

3.2. Analytical methods for biosimilar medicinal products

Extensive state-of-the-art characterisation studies should be applied to the biosimilar and reference medicinal products in parallel at both the active substance and the medicinal product levels to demonstrate with a high level of assurance that the quality of the biosimilar product is comparable to the reference medicinal product.

3.2.1. Analytical considerations

- Suitability of available analytical methods

Given the complexity of the molecule and its inherent heterogeneity, the set of analytical techniques should represent the state-of-the-art and should be selected by the manufacturer as being able to detect any slight differences in the characteristics of the biotechnology-derived product. It is the duty of the manufacturer to demonstrate that the selected methods used in the comparability exercise would be able to detect differences in all aspects pertinent to the evaluation of quality.

- Validation of analytical methods

Methods used in the characterisation studies form an integral part of the quality data package and should be appropriately qualified for the purpose of comparability. Before entering the clinical trial(s) needed for comparability purposes, release tests should be validated in accordance with the ICH Harmonised Tripartite Guidelines “Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology” and “Validation of Analytical Procedures: Methodology”.

If available, primary standards (e.g., from Ph. Eur., WHO, etc.) should be used for method qualification and validation.

3.2.2. Physicochemical properties

The physicochemical comparison comprises the evaluation of physicochemical parameters and the structural identification of product-related substances and impurities, including the determination of the degradation pathways by performing accelerated stability studies. A physicochemical characterisation program should include a determination of the composition, physical properties, primary and higher order structures of the active substance of the biosimilar product. An inherent degree of structural heterogeneity occurs in proteins due to the biosynthetic process, therefore, the biosimilar product can contain a mixture of anticipated post-translationally modified forms.

3.2.3. Biological activity

The comparability exercise should include an assessment of the biological properties of the similar biological medicinal product and the reference medicinal product. Biological assays using different approaches to measure the biological activity should be considered as appropriate (i.e. depending on the biological properties of the product). The results of relevant biological assay(s) should be provided and expressed in units of activity calibrated against an international or national reference standard, when available and appropriate. These assays should comply with appropriate European Pharmacopoeia requirements for biological assays, if applicable.

3.2.4. Purity and impurities

The purity and impurity profiles of the active substance and medicinal product should be assessed both qualitatively and quantitatively by a combination of analytical procedures for both reference and biosimilar products. It is acknowledged that the manufacturer developing biosimilar products would normally not have access to all necessary information that could allow an exhaustive comparison with the reference medicinal product. Nevertheless the level of detail must be such that firm conclusions on the purity and impurity profiles can be made.

The product-related substances and impurities in the biosimilar product should be identified and compared to the originator product using state-of-the-art technologies. Additionally, information based on the analysis of samples stored under accelerated conditions, inducing selective degradation (e.g., oxidation, dimerisation) should be used for identification. Comparison of product-related

substances, and of product-related impurities should be based on specific degradation pathways and potential post-translational modifications of the individual proteins. Additional accelerated stability studies of the originator and of the biosimilar product should be used to further define and compare the degradation pathways.

Process-related impurities (e.g., host cell proteins, host cell DNA, reagents, downstream impurities, etc.) are expected to differ qualitatively from one process to another, and therefore, the qualitative comparison of these parameters may not be relevant in the comparability exercise. Nevertheless, state-of-the-art analytical technologies following existing guidelines and compendial requirements should be applied, and the impact of these process-related impurities should be confirmed by appropriate studies (including non-clinical and/or clinical studies).

4. Specifications

As for any biotechnology-derived product, the selection of tests to be included in the specifications is product specific and should be defined as described in ICH Q6B: *Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological*. The rationale used to establish the proposed range of acceptance criteria should be described. Each acceptance criteria should be established and justified based on data obtained from lots used in non-clinical and/or clinical studies, and by data from lots used for the demonstration of manufacturing consistency, data from stability studies, relevant development data and data obtained from the comparability exercise (quality, safety and efficacy).

The setting of specifications should be supported by global reasoning based on the Applicant's experience of the biosimilar product (quality, safety and efficacy) and his own experimental results obtained by testing the reference medicinal product. These data should demonstrate, whenever possible, that the limits set for a given test are not wider than the range of variability of the representative reference material, unless justified.



London, 16 May 2005
EMEA/CHMP/42832/2005

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES**

DISCUSSION IN THE <i>AD HOC</i> GROUP ON COMPARABILITY	NOVEMBER 2004 to FEBRUARY 2005
TRANSMISSION TO CHMP	MAY 2005
RELEASE FOR CONSULTATION	MAY 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	OCTOBER 2005

Note:

Any comments to this Guideline should be sent to the EMEA BMWP Secretariat by e-mail:

Denisa.dechiara@emea.eu.int or by fax: +44 20 74 18 86 13 by the end of October 2005

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION.....	3
2. Scope.....	3
3. Non-clinical data	4
4. Clinical considerations.....	5
5. Clinical safety and pharmacovigilance requirements.....	6
6. Immunogenicity.....	7

1. Introduction

1.1 Purpose

A company may choose to develop a new biological medicinal product claimed to be similar (similar biological medicinal product) in terms of quality, safety and efficacy to an original/reference product that has been granted a marketing authorisation in the Community (see Guideline on similar biological medicinal products, CHMP/437/04).

Similar biological medicinal products are manufactured and controlled according to their own development. An extensive comparability exercise will be required to demonstrate that the similar biological and reference products have similar profiles in terms of quality, safety and efficacy. The quality issues relevant for demonstration of comparability for similar biological medicinal products containing recombinant DNA-derived proteins are addressed in the "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: quality issues" (EMA/CHMP/4934/05).

The Marketing Authorisation (MA) application dossier of a biological medicinal product claimed to be similar to a reference product already authorised shall provide a full quality dossier. Equivalent efficacy and safety of the similar biological medicinal product has to be demonstrated. The principles for this exercise are laid down in this guideline. Product class specific annexes will supplement this guideline for specific products classes where a need has been or will be identified.

It is recommended that the non-clinical and the clinical overall summary deals with comparability issues in separate sections in order to facilitate the regulatory review by cross referencing the appropriate separate sections of the dossier which contain the relevant data.

The same reference product should be used for all three parts of the dossier (i.e. quality, safety and efficacy aspects).

In case the reference biological product has more than one indication, the efficacy and safety of the medicinal product claimed to be similar have to be justified or, if appropriate, demonstrated separately for each of the claimed indications. Justification will depend on e.g., clinical experience, available literature data, whether or not the same mechanisms of action or receptor(s) are involved in all indications. Possible safety issues in different subpopulations should also be addressed. In certain cases it may be possible to extrapolate therapeutic equivalence shown in one indication to other indications of the reference product.

In any case, the company should justify the approach taken during the development of the product and might want to contact the EMA before starting the development for scientific and regulatory advice.

2. Scope

This guideline addresses the general principles for the non-clinical and clinical development and assessment of the marketing authorisation applications of similar biological medicinal products containing recombinant proteins as active substance(s). This guideline does not address the comparability exercise for changes introduced in the manufacturing process of a given product (i.e. changes during development and post-authorisation).

This guideline should be read in conjunction with all relevant current and future guidelines pertaining to medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance, and in conjunction with Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended, especially.

- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues (EMA/CHMP/4924/05)

- Guideline on similar biological products (CHMP/437/04) ICH topic S6 - Note for guidance on Non-clinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95)
- ICH topic E9 statistical principles for clinical trials – Note for guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96)
- ICH topic E10 - Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96)
- Guideline on clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (EMA/CHMP/89249/04/in pre)

3. Non-clinical data

Before going into clinical development, non-clinical studies should be performed. These studies should be comparative in nature and should be designed to detect differences in response between the similar biological product and the reference product and not just the response *per se*.

It is important to note that design of an appropriate non-clinical study program requires a clear understanding of the product characteristics. Results from the physicochemical and biological characterisation studies should be reviewed from the point-of-view of potential impact on efficacy and safety. Relevant guidance documents, notably the "Note for guidance on Non-clinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals" (CPMP/ICH/302/95), should be taken into consideration.

Ongoing consideration should be given to the use of emerging technologies. (For example: *In vitro* techniques such as e.g. 'real-time' binding assays may prove useful. *In vivo*, the developing genomic/proteomic microarray sciences may, in the future, present opportunities to detect minor changes in biological response to pharmacologically active substances).

The following approach may be considered and should be tailored to the specific product concerned on a case-by-case basis. The approach taken will need to be fully justified in the non-clinical overview.

In vitro studies:

A battery of receptor-binding studies or cell-based assays, many of which may already be available from quality-related bioassays, should normally be undertaken in order to assess if any differences in reactivity are present and to determine the likely causative factor(s).

In vivo studies:

Animal studies should be designed to maximise the information obtained and to compare reference and similar biological medicinal products intended to be used in the clinical trials. Such studies should be performed in a species known to be relevant and employ state of the art technology. Where the model allows, consideration should be given to monitoring a number of endpoints such as:

- ❖ Pharmacodynamic effect/activity relevant to the clinical application.
- ❖ Non-clinical toxicity as determined in at least one repeat dose toxicity study, including toxicokinetic measurements. Toxicokinetic measurements should include determination of antibody titres, cross reactivity and neutralizing capacity. The duration of the studies should be sufficiently long to allow detection of relevant differences in toxicity and/or immune responses between similar biological medicinal product and reference product.

- ❖ If there are specific safety concerns, these might be addressed by including relevant observations (i.e. local tolerance) in the same repeat dose toxicity study.

4. Clinical studies

The requirements depend on the type of the biological medicinal product and the claimed therapeutic indication(s). Available disease specific guidelines should be followed when appropriate.

It is acknowledged that the manufacturing process will be optimised during development. It is recommended to generate the required clinical data for the comparability study with test product as produced with the final manufacturing process and therefore representing the quality profile of the batches to become commercialised. Any deviation from this recommendation should be justified and supported by adequate additional data.

The clinical comparability exercise is a stepwise procedure that should begin with pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) studies followed by clinical efficacy trial(s) or, in certain cases, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK / PD) studies for demonstrating therapeutical equivalence, according to the following rules.

4.1. Pharmacokinetics

Comparative PK studies designed to demonstrate equivalence between the similar biological medicinal product and the reference product with regard to key PK parameters are an essential part of the comparability exercise.

Specific considerations related to the inherent characteristics of proteins are described in the Guideline on clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (EMEA/CHMP/89249/2004/in prep) and they should be taken into account.

The design of comparative PK studies should not necessarily mimic that of the standard “equivalence” design (CHMP/EWP/QWP/1401/98), since similarity in terms of absorption/bioavailability is not the only parameter of interest. In fact, differences in elimination characteristics between products e.g. clearance and elimination half-life should be explored.

The choice of the design for single dose studies, steady-state studies, or repeated determination of PK parameters with a treatment period in between should be justified by the applicant. The ordinary crossover design is not appropriate for therapeutic proteins with a long half-life, e.g. therapeutic antibodies and pegylated proteins, or for proteins for which formation of anti-drug antibodies is likely. The acceptance range to conclude equivalence with respect to any pharmacokinetic parameter should be based on clinical judgement, taking into consideration all available efficacy and safety information on the reference and test products. Hence, the criteria used in standard equivalence studies, initially developed for chemically derived products may not be appropriate and the equivalence limits should be defined and justified prior to conducting the study.

4.1. Pharmacodynamic studies

The pharmacodynamic (PD) markers should be selected on the basis of their relevance to demonstrate therapeutic efficacy of the product. The pharmacodynamic effect of the test and the reference products should be compared in a population where the possible differences can best be observed. The design and duration of the studies must be justified. Combined PK / PD studies may provide useful information on the relationship between exposure and effect. The selected dose should be in the steep part of the dose-response curve. Studies at more than one dose level may be useful.

4.3. Confirmatory pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies

Normally comparative clinical trials are required for the demonstration of equivalent efficacy. In certain cases, however comparative PK/PD studies between the similar biological medicinal product and the reference product may be sufficient to demonstrate equivalence, provided that all the following conditions are met:

- The PK of the reference product, including detailed knowledge of the relevant biological barriers, are well characterised.
- There is sufficient knowledge of the pharmacodynamic properties of the reference product, including binding to its target receptor(s) and intrinsic activity. Sometimes, the mechanism of action of the biological product will be disease-specific.
- The relationship between dose/exposure and response/efficacy of the reference product (the therapeutic “concentration-response” curve) is reasonably well characterised.
- At least one PD marker is accepted or even established as a surrogate marker for efficacy, and the relationship between dose/exposure to the product and this surrogate marker is well known. A PD marker may be considered a surrogate marker for efficacy if therapy-induced changes of that marker can explain changes in clinical outcome to a large extent. Examples include absolute neutrophil count to assess the effect of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), and early viral load reduction in chronic hepatitis C to assess the effect of alpha interferons. The choice of the surrogate marker for use in PK/PD studies should be thoroughly justified.

If PK/PD studies are used to demonstrate similarity of the biological medicinal products, care should be taken to investigate a reasonable dose range to demonstrate assay sensitivity (see ICH topic E10).

The margins defining equivalence of PK and PD parameters must be defined a priori and justified.

4.4. Efficacy trials

Usually comparative clinical trials will be necessary to demonstrate therapeutic equivalence between the similar biological and the reference product. Equivalence margins should be pre-specified and justified, primarily on clinical grounds. As for all equivalence trial designs, assay sensitivity (see ICH topic E10) has to be ensured.

If an equivalence trial design is not feasible, other designs should be explored and their use discussed with the competent authorities.

5. Clinical safety and pharmacovigilance requirements

Even if the efficacy is shown to be comparable, the similar biological medicinal product may exhibit a different safety profile (in terms of nature, seriousness, or incidence of adverse reactions). Pre-licensing safety data should be obtained in a number of patients sufficient to address the comparability of the adverse effect profiles of the test and the reference product. Care should be given to compare the type, severity and frequency of the common adverse reactions between the similar biological and the reference biological medicinal products.

Data from pre-authorisation clinical studies normally are insufficient to identify all differences. Therefore, clinical safety of similar biological medicinal products must be monitored closely on an ongoing basis during the post-approval phase including continued benefit-risk assessment.

The applicant should give a risk specification in the application dossier for the medicinal product under review. This includes a description of possible safety issues related to tolerability of the medicinal product that may result from a manufacturing process different from that of the originator.

Within the authorisation procedure the applicant should present a pharmacovigilance plan in accordance with current EU legislation and pharmacovigilance guidelines. Pharmacovigilance systems (as defined in the current EU legislation) and procedures (including traceability as described in the current EU guidelines) to achieve this monitoring should be in place when a marketing authorisation is granted. A specific risk management plan is required in situations when there is a safety signal in pre-licensing non-clinical or clinical studies or when safety problems have been encountered with other products of the same class.

The compliance of the marketing authorisation holder with commitments (where appropriate) and their pharmacovigilance obligations will be closely monitored.

In the PSURs submitted within the first five-year period, the marketing authorisation holder should address reports and any other information on tolerability that he has received. These reports or information must be evaluated and assessed by the marketing authorisation holder in a scientific manner with regard to causality of adverse events or adverse drug reactions and related frequencies.

6. Immunogenicity

Factors affecting immunogenicity

For many proteins and peptides, a number of patients develop clinically relevant anti-drug antibodies. The immune response against therapeutic proteins differs between products since the immunogenic potential is influenced by many factors, such as the nature of the active substance, product- and process-related impurities, excipients and stability of the product, route of administration, dosing regimen, and target patient population. The patient-related factors may have a genetic basis, e.g. lack of tolerance to the normal endogenous protein, or acquired, such as immunosuppression due to the disease or its concomitant medication. There is considerable inter-individual variability in antibody response in terms of different antibody classes, affinities, and specificities. Thus, data should be collected from a sufficient number of patients to characterise the variability in antibody response.

Consequences of an immune response

An immune response to the product may have a significant impact on its clinical safety and efficacy. Although only neutralising antibodies directly alter the pharmacodynamic effect, any binding antibody may affect the pharmacokinetics. Thus, an altered effect of the product due to anti-drug antibody formation might be a composite of both pharmacokinetic and pharmacological changes. Antibody formation can cause increased or decreased clearance of the therapeutic protein, although the former effect is the most common.

Principles for evaluation of immunogenicity

The immunogenicity of a similar biological medicinal product must always be investigated. Normally an antibody response in humans cannot be predicted from animal studies. The assessment of immunogenicity requires an optimal antibody testing strategy, characterisation of the observed immune response, as well as evaluation of the correlation between antibodies and pharmacokinetics or pharmacodynamics, relevant for clinical safety and efficacy in all aspects. It is important to consider the risk of immunogenicity in different therapeutic indications separately.

Testing

The applicant should present a rationale for the proposed antibody-testing strategy. Testing for immunogenicity should be performed by state of the art methods using assays with appropriate specificity and sensitivity. The screening assays should be validated and sensitive enough to detect low titre and low affinity antibodies. An assay for neutralising antibodies should be available for further characterisation of antibodies detected by the screening assays. Standard methods and

international standards should be used whenever possible. The possible interference of the circulating antigen with the antibody assays should be taken into account. The periodicity and timing of sampling for testing of antibodies should be justified.

In view of the unpredictability of the onset and incidence of immunogenicity, long term results of monitoring of antibodies at predetermined intervals will be required. In case of chronic administration, one-year follow up data will be required pre-licensing.

Evaluation of the clinical significance of the observed immune response

If a different immune response to the product is observed as compared to the innovator product, further analyses to characterise the antibodies and their implications to clinical safety, efficacy and pharmacokinetic parameters are required. Special consideration should be given to those products where there is a chance that the immune response could affect the endogenous protein and its unique biological function. Antibody testing has to be integrated to all clinical trials. The applicant should consider the role of immunogenicity in certain events, such as hypersensitivity, infusion reactions, autoimmunity and loss of efficacy. The sponsor needs to discuss possibilities to stimulate the reporting of relevant adverse events, including events related to loss of efficacy.



London, 16 May 2005
EMEA/CHMP/32775/2005

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**ANNEX GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES**

**GUIDANCE ON SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING
RECOMBINANT HUMAN INSULIN**

DISCUSSION AT THE BMWP WORKING PARTY	FEBRUARY 2005 to MARCH 2005
TRANSMISSION TO CHMP	MAY 2005
RELEASE FOR CONSULTATION	MAY 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	OCTOBER 2005

Note:

Any comments to this Guideline should be sent to the EMEA BMWP Secretariat by e-mail:
Denisa.dechiara@emea.eu.int or by fax: +44 20 74 18 86 13 by the end of October 2005

1. Introduction

The Marketing Authorisation (MA) application dossier of a new recombinant short acting human insulin (rh-insulin) claimed to be similar to a reference product already authorised shall provide the demonstration of comparability of the product applied for to a reference product authorised in the EU.

Human insulin for therapeutic use is a non-glycosylated, disulphide-bonded heterodimer of 51 amino acids. There is extensive experience with the production of insulin for therapeutic use from animal sources, in the form of semisynthetic insulin, and through different recombinant techniques. Physico-chemical and biological methods are available to characterise the primary, secondary and tertiary structures of the recombinant insulin molecule, as well as its receptor affinity and biological activity *in vitro* and *in vivo*. Current quality guidelines on comparability provide information on the characterisation and analysis of similar biological medicinal product and its comparator. For rh-insulin, attention should be given to product related substances/impurities and process related impurities, and in particular to desamido forms and other forms that may derive from the expression vector or arise from the conversion steps removing the C-peptide and regenerating the three-dimensional structure.

The effects of insulin are mediated predominantly via stimulation of the insulin receptor but insulin is also a weak natural ligand of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor.

The same receptors are known to be involved in the mechanism of action relevant for the currently approved therapeutic indications of rh-insulins.

Antibodies to rh-insulin occur frequently, mainly as cross-reacting antibodies. These have been rarely described to have major consequences for efficacy or safety. The potential for development of product/impurity-specific antibodies needs to be evaluated. Rh-insulin is administered subcutaneously or intravenously. Possible patient-related risk factors of immune response are unknown.

2. Scope

The guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CPMP/42832/05/draft) lays down the general requirements for demonstration of similar nature of two biological products in terms of safety and efficacy.

This product specific guidance as annex to the above guideline presents the current view of the CHMP on the application of the guideline for demonstration of comparability of two recombinant insulin-containing medicinal products. The final set of studies necessary to fulfill non-clinical and clinical requirements for a given medicinal product will be determined by data generated by the comparability exercise itself.

This Guideline should be read in conjunction with the requirements laid down in the EU Pharmaceutical legislation and with relevant CHMP guidelines (see section VI).

3. Non-clinical studies

Before going into clinical development, non-clinical studies should be performed. These studies should be comparative in nature and should be designed to detect differences in the response to the similar biological medicinal product and the reference product and should not just assess the response *per se*. The approach taken will need to be fully justified in the non-clinical overview.

3.1 Pharmacodynamic studies

In vitro studies

In order to assess any differences in properties between the similar biological medicinal product and the reference product, comparative studies with *in vitro* bioassays for affinity, insulin- and IGF-1-receptor binding assays, as well as tests for intrinsic activity should be performed. Partly, such data may already be available from bioassays that were used to measure potency in the evaluation of physico-chemical characteristics. It is important that assays used for equivalence are demonstrated to have appropriate sensitivity to detect minute differences and that experiments are based on a sufficient number of dilutions per curve to characterise the whole concentration-response relationship.

In vivo studies

Comparative study(ies) of pharmacodynamic effects would not be anticipated to be sensitive enough to detect any non-equivalence not identified by *in vitro* assays, and are normally not required as part of the comparability exercise.

3.2 Toxicological studies

Data from at least one repeat dose toxicity study in a relevant species (e.g. rat) should be provided. Study duration should be at least 4 weeks. The study should be performed in accordance with the requirements of the "Note for guidance on repeated dose toxicity" (CPMP/SWP/1042/99) and include appropriate toxicokinetic measurements in accordance with the "Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies" (CPMP/ICH/384/95)". In this context, special emphasis should be laid on the determination of immune responses.

Data on local tolerance in at least one species should be provided in accordance with the "Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products" (CPMP/SWP/2145/00). If feasible, local tolerance testing can be performed as part of the described repeat dose toxicity study.

Other routine toxicological studies are not required for rh-insulins developed as similar biological medicinal products.

4. Clinical studies

4.1 Pharmacokinetic studies

The relative pharmacokinetic properties of the similar biological medicinal product and the reference product should be determined in a single dose crossover study using subcutaneous administration. Comprehensive comparative data should be provided on the time-concentration profile (including C_{max} , T_{max} , AUC and half-life). Studies should be performed preferably in patients with type1 diabetes. Factors contributing to PK variability e.g. insulin dose and site of injection / thickness of subcutaneous fat should be taken into account.

4.2 Pharmacodynamic studies

The clinical activity of an insulin preparation is determined by its time-effect profile of hypoglycaemic response, which incorporates components of pharmacodynamics and pharmacokinetics. Pharmacodynamic data are of primary importance to demonstrate therapeutic equivalence of a similar rh-insulin. The double-blind, crossover hyperinsulinaemic euglycaemic clamp model is considered suitable for this characterisation. Data on comparability regarding glucose infusion rate and serum free insulin concentrations should be made available. The choice of study population and study duration should be justified.

4.3 Clinical efficacy studies

Provided that equivalence can be concluded from PK and PD data, there is no anticipated need for efficacy studies on intermediary or clinical variables.

5. Clinical safety

5.1 Immunogenicity

The safety concerns with a similar rh-insulin relate mainly to the potential for immunogenicity. The issue of immunogenicity can only be settled through clinical trials of sufficient duration, *i.e.* at least 12 months using subcutaneous administration. The comparative phase of this study should be at least 6 month. The primary outcome measure should be the frequency of antibodies to the test and reference product.

The plans for these trials should take into account:

Justification of study population including history of previous insulin exposure

Definitions of pre-specified analyses of the immunogenicity data with respect to effects on clinical findings (glycaemic control, insulin dose requirements, local and systemic allergic reactions)

5.2 Local reactions

If any concern is raised through non-clinical and short-term clinical studies outlined above, additional evaluation of local tolerability may be needed pre-marketing. Otherwise, such reactions should be monitored and recorded within immunogenicity trials.

6. Pharmacovigilance plan

Within the authorisation procedure the applicant should present a pharmacovigilance plan / risk management programme in accordance with current EU legislation and pharmacovigilance guidelines. This should take into account risks identified during product development and potential risks, especially as regards immunogenicity, and should detail how these issues will be addressed in post-marketing follow-up.

7. References

- Directive 2001/83/EC, as amended.
- Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.
- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04/draft).
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CPMP/42832/05/draft).
- Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99).
- Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies" (CPMP/ICH/384/95).
- Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00).

- Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/02).



London, 16 May 2005
EMA/CHMP/94528/2005

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**ANNEX GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES**

**GUIDANCE ON SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING
SOMATROPIN**

DISCUSSION AT THE BMWP WORKING PARTY	FEBRUARY 2005 to MARCH 2005
TRANSMISSION TO THE CHMP	MAY 2005
RELEASE FOR CONSULTATION	MAY 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	OCTOBER 2005

Note:

Any comments to this Guideline should be sent to the EMA BMWP Secretariat by e-mail:

Denisa.dechiara@emea.eu.int or by fax: +44 20 74 18 86 13 by the end of October 2005

1. Introduction

The Marketing Authorisation (MA) application dossier of a new recombinant human growth hormone (rh-GH, somatropin) claimed to be similar to a reference product already authorised shall provide the demonstration of comparability of the product applied for to a reference product authorised in the EU.

The principal bioactive human growth hormone (hGH) is a single chain non-glycosylated 191 amino acid, 22 kD polypeptide produced in the anterior pituitary gland. Growth hormone for clinical use has an identical amino acid sequence and is produced by recombinant technology using *E. coli*, mammalian cells or yeast cells as expression system. The structure and biological activity of somatropin can be characterised by appropriate physico-chemical and biological methods. Several techniques and bioassays are available to characterise both the active substance and product-related substances/impurities such as deaminated and oxidized forms and aggregates.

Growth hormone has potent anabolic, lipolytic and anti-insulin effects (acute insulin-like effect). The effects of GH are mediated both directly (e.g. on adipocytes and hepatocytes) and indirectly via stimulation of insulin-like growth factors (principally IGF-1). Somatropin-containing medicinal products are currently licensed for normalising or improving linear growth and/or body composition in GH-deficient and certain non GH-deficient states. The same receptors are thought to be involved in all therapeutic indications of rhGHs.

Somatropin has a wide therapeutic window in children during the growth phase whereas adults may be more sensitive for certain adverse effects. Antibodies to somatropin have been described, including neutralising antibodies. Problems have been associated with the purity and stability of the formulations. Somatropin is administered subcutaneously; possible patient-related risk factors of immune response are unknown.

2. Scope

The guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CPMP/42832/05/draft) lays down the general requirements for demonstration of similar nature of two biological products in terms of safety and efficacy.

This product specific guidance as an Annex to the above guideline presents the current view of the CHMP on the application of the guideline for demonstration of comparability of two recombinant human somatropin-containing medicinal products. The final set of studies necessary to fulfill non-clinical and clinical requirements for a given medicinal product will be determined by data generated by the comparability exercise itself.

This Guideline should be read in conjunction with the requirements laid down in the EU Pharmaceutical legislation and with relevant CHMP guidelines (see section VI).

3. Non-clinical studies

Before going into clinical development, non-clinical studies should be performed. These studies should be comparative in nature and should be designed to detect differences in the response to the similar biological medicinal product and the reference medicinal product and should not just assess the response *per se*. The approach taken will need to be fully justified in the non-clinical overview.

3.1 Pharmacodynamics studies

In vitro studies:

In order to assess any alterations in reactivity between the similar biological medicinal and the reference product, data from a number of comparative bioassays (e.g. receptor-binding studies, cell proliferation assays), many of which may already be available from quality-related bioassays, should be provided.

In vivo studies:

An appropriate *in vivo* rodent model (e.g. the weight-gain assay and/or the tibia growth assay in immature hypophysectomized rats; data may already be available from quality-related bioassays) should be used to quantitatively compare the pharmacodynamic activity of the similar biological medicinal and the reference product.

3.2 Toxicological studies

Data from at least one repeat dose toxicity study in a relevant species (e.g. rat) should be provided. Study duration should be at least 4 weeks. The study should be performed in accordance with the requirements of the "Note for guidance on repeated dose toxicity" (CPMP/SWP/1042/99) and include appropriate toxicokinetic measurements in accordance with the "Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies" (CPMP/ICH/384/95). In this context, special emphasis should be laid on the determination of immune responses.

Data on local tolerance in at least one species should be provided in accordance with the "Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products" (CPMP/SWP/2145/00). If feasible, local tolerance testing can be performed as part of the described repeat dose toxicity study.

Safety pharmacology, reproduction toxicology, mutagenicity and carcinogenicity studies are not routine requirements for non-clinical testing of similar biological medicinal products containing rhGH as active substance.

4. Clinical studies

4.1 Pharmacokinetic studies

The relative pharmacokinetic properties of the similar biological medicinal product and the reference product should be determined in a single dose crossover study using subcutaneous administration. Healthy volunteers are considered appropriate but suppression of endogenous GH production e.g. with a somatostatin analogue should be considered. The relevant pharmacokinetic parameters are AUC and $t_{1/2}$. Equivalence margins have to be defined a priori and justified, primarily on clinical grounds.

4.2 Pharmacodynamic studies

IGF-1 is the preferred pharmacodynamic marker for the activity of somatropin and is recommended to be used in comparative pharmacodynamic studies. In addition, other markers such as IGFBP-3 may be used. On the other hand, due to the lack of a clear relationship between serum IGF-1 levels and growth response, IGF-1 is not a suitable surrogate marker for the efficacy of a somatropin in clinical trials.

4.3 Clinical efficacy studies

Equivalent therapeutic efficacy between the similar biological medicinal product and the reference product should be demonstrated in at least one adequately powered, randomised, parallel group, confirmatory clinical trial. Clinical studies should be preferably double-blind to avoid bias. If this is not possible, at minimum the person performing height measurements should be masked to treatment allocation.

Sensitivity to the effects of somatropin is higher in GH-deficient than non-GH-deficient conditions. Treatment-naïve children with GH deficiency are therefore recommended as the target study population as this would provide the most sensitive model. Study subjects should be pre-pubertal before and during the comparative phase of the trial to avoid interference of the pubertal growth spurt with the treatment effect. It is important that the study groups are thoroughly balanced for baseline characteristics, as this will affect the sensitivity of the trial and the accuracy of the endpoints.

Change in height velocity standard deviation score from baseline to the pre-specified end of the comparative phase of the trial is the recommended primary efficacy endpoint while change in height standard deviation score and change in height velocity are recommended secondary endpoints.

For this purpose, standing height should be measured at least 3 times per subject and time point and the results averaged for analyses. The use of a validated measuring device is mandatory. Consecutive height measurements should be standardised and performed at the same time of the day, by the same observer and the same measuring device. For the determination of reliable baseline growth rates, it is important that also height measurements during the pre-treatment phase are obtained in a standardised manner using a validated measuring device.

Equivalence margins have to be justified, primarily on clinical grounds, taking into account assay sensitivity of the proposed trial. Due to significant variability in short-term growth, seasonal variability in growth and measurement errors inherent in short-term growth measurements, the recommended duration of the comparative phase is at least 6 months and may have to be up to 12 months.

Longer observation periods are particularly advisable if studies are performed in less sensitive models, e.g. in children with reduced growth potential due to advanced age or bone age.

Calculation of pre-treatment growth rate should be based on observation periods of no less than 6 and no more than 18 months.

5. Clinical safety

Data from patients in the efficacy trials usually comprise an adequate pre-marketing safety database to assess the adverse event profile and detect excessive immunogenicity. The applicant should provide comparative immunogenicity data of patients who participated in the efficacy trials for 12 months at 3-month intervals, using validated assays of adequate specificity and sensitivity. In addition, adequate blood tests including IGF-1, IGFBP-3, fasting insulin and blood glucose should be performed.

The clinical impact of antibodies, if present, should be assessed.

6. Pharmacovigilance plan

Within the authorisation procedure the applicant should present a pharmacovigilance plan/risk management programme in accordance with current EU legislation and pharmacovigilance guidelines. This should take into account risks identified during product

development and potential risks, especially as regards immunogenicity, and should detail how these issues will be addressed in post-marketing follow-up.

7. Extension of indication

Appropriate demonstration of efficacy and safety in one indication may allow extension to other indications of the reference product if the mode of action is the same and if appropriately justified by current scientific knowledge.

8. References

- Directive 2001/83/EC, as amended.
- Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.
- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04/draft).
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CPMP/42832/05/draft).
- Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99).
- Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies (CPMP/ICH/384/95).
- Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00).



**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**ANNEX GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL
PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS
ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES**

**GUIDANCE ON BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING
RECOMBINANT GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING
FACTOR**

DISCUSSION AT THE BMWP WORKING PARTY	FEBRUARY 2005
TRANSMISSION TO CHMP	JUNE 2005
RELEASE FOR CONSULTATION	JUNE 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	OCTOBER 2005

1. Introduction

The marketing authorisation application dossier of a new recombinant Granulocyte Colony-stimulating Factor (rG-CSF) claimed to be similar to a reference product already authorised in the EU shall provide the demonstration of comparability of the product applied for to this reference product.

Human G-CSF is a single polypeptide chain protein of 174 amino acids with *O*-glycosylation at one threonine residue. Recombinant G-CSFs produced in *E. coli* (filgrastim) and in CHO (lenograstim) are in clinical use. Compared to the human and to the mammalian cell culture derived G-CSF, the *E. coli* protein has an additional amino-terminal methionine and no glycosylation. The rG-CSF protein contains one free cysteinyl residue and two disulphide bonds. Physico-chemical and biological methods are available for characterisation of the protein.

Effects of G-CSF on the target cells are mediated through its transmembrane receptor that forms homooligomeric complexes upon ligand binding. Several isoforms of the G-CSF receptor arising from alternative RNA splicing leading to differences in the intracytoplasmic sequences have been isolated. One soluble isoform is known. However, the extracellular, ligand-binding domains of the known isoforms are identical. Consequently, the effects of rG-CSF are mediated via a single affinity class of receptors.

Antibodies to the currently marketed *E. coli* derived rG-CSF occur infrequently. These have not been described to have major consequences for efficacy or safety. RG-CSF is administered subcutaneously or intravenously. Possible patient-related risk factors of immune response are unknown.

2. Scope

The guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMEA/CHMP/42832/05/draft) lays down the general requirements for demonstration of similar nature of such biological products in terms of safety and efficacy.

This product-specific guidance is an annex to the above-mentioned guideline. It presents the current view of the CHMP on the application of the main guideline for demonstration of comparability of two rG-CSF-containing medicinal products. The final set of studies necessary to fulfil non-clinical and clinical requirements for a given medicinal product will be determined by data generated by the comparability exercise itself.

This Guideline should be read in conjunction with the requirements laid down in the EU Pharmaceutical legislation and with relevant CHMP guidelines (see section 7).

3. Non-clinical studies

Before going into clinical development, non-clinical studies should be performed. These studies should be comparative in nature and should be designed to detect differences in the response to the similar biological medicinal and the reference medicinal product - not just the response *per se*. The approach taken will need to be fully justified in the non-clinical overview.

3.1 Pharmacodynamics studies

In vitro studies:

At the receptor level, comparability of test and reference medicinal product should be demonstrated in appropriate *in vitro* receptor-binding assays. Such data may already be available from bioassays that were used to measure potency in the evaluation of biological characteristics in module 3. It is important that assays used for comparability will have appropriate sensitivity to detect differences and that experiments are based on a sufficient number of dilutions per curve to fully characterise the concentration-response relationship.

In vivo studies:

In vivo rodent models, neutropenic and non-neutropenic, should be used to compare the pharmacodynamic effects of the test and the reference medicinal product.

3.2 Toxicological studies

Data from at least one repeat dose toxicity study in a relevant species should be provided. Study duration should be at least 28 days. The study should be performed in accordance with the requirements of the "Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity" (CPMP/SWP/1042/99) and include (i) pharmacodynamic measurements and (ii) appropriate toxicokinetic measurements in accordance with the "Note for Guidance on Toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies" (CPMP/ICH/384/95). In this context, special emphasis should be laid on the determination of immunogenic responses.

Data on local tolerance in at least one species should be provided in accordance with the "Note for Guidance for Non-clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products" (CPMP/SWP/2145/00). If feasible, local tolerance testing can be performed as part of the described repeat dose toxicity study.

Safety pharmacology, reproduction toxicology, mutagenicity and carcinogenicity studies are not routine requirements for non-clinical testing of similar biological medicinal products containing recombinant G-CSF as active substance.

4. Clinical studies

4.1 Pharmacokinetic studies

The relative pharmacokinetic properties of the similar biological medicinal product and the reference product should be determined in single dose crossover studies using subcutaneous and intravenous administration. The primary PK parameter is AUC and the secondary PK parameters are C_{max} and $T_{1/2}$. The general principles for demonstration of bioequivalence should apply.

4.2 Pharmacodynamic studies

The absolute neutrophil count (ANC) is the relevant pharmacodynamic marker for the activity of r-G-CSF. The pharmacodynamic effect of the test and the reference products should be compared in healthy volunteers. The selected dose should be in the linear ascending part of the dose-response curve. Studies at more than one dose level may be useful. The $CD34^+$ cell count should be reported as a secondary PD endpoint. The equivalence range should be justified.

4.3 Clinical efficacy studies

rG-CSF can be used for several purposes such as:

- Reduction in the duration of neutropenia after cancer chemotherapy or myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation.
- Mobilisation of peripheral blood progenitor cells (PBPCs);
- For treatment of severe congenital, cyclic, or idiopathic neutropenia
- Treatment of persistent neutropenia in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection

The posology varies in these conditions.

The recommended clinical model for the demonstration of comparability of the test and the reference product is the prophylaxis of severe neutropenia after cytotoxic chemotherapy in a homogenous patient group. This model requires a chemotherapy regimen that is known to induce a severe neutropenia in patients. A two-arm therapeutic equivalence study is sufficient in chemotherapy models with known frequency of severe neutropenia where reference product is indicated. If other chemotherapy regimens are used, a three arms trial, including placebo, may be needed. The sponsor must justify the equivalence delta for the primary efficacy variable, the duration of severe neutropenia (ANC below $0.5 \times 10^9/l$). The incidence of febrile neutropenia, infections and the cumulative r-G-CSF dose are secondary variables. The main emphasis is on the first chemotherapy cycle.

Demonstration of the equivalence in the chemotherapy-induced neutropenia model will allow the extrapolation of the results to the other indications of the reference product if the mechanism of action is the same.

Alternative models, including pharmacodynamic studies in healthy volunteers, may be pursued for the demonstration of comparability if justified. In such cases, the sponsor should seek for scientific advice for study design and duration, choice of doses, efficacy / pharmacodynamic endpoints, and equivalence margins.

5. Clinical safety

Safety data should be collected from a cohort of patients after repeated dosing preferably in a comparative clinical trial. The total exposure should correspond to the exposure of a conventional chemotherapeutic treatment course with several cycles. The total follow up of patients should be at least 6 months. The number of patients should be sufficient for the evaluation of the adverse effect profile, including bone pain and laboratory abnormalities. Immunogenicity data should be collected according to the principles described in the "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues" (EMA/CPMP/42832/05/draft).

6. Pharmacovigilance plan

The sponsor has to present a pharmacovigilance plan to address immunogenicity and potential rare serious adverse events. Special attention should be paid on immunological adverse events in patients with chronic administration.

7. References

- Directive 2001/83/EC, as amended.
- Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.
- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04/)
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/42832/05/draft).
- Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99).
- Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies" (CPMP/ICH/384/95).
- Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00).



London, 16 June 2005
EMA/CHMP/94526/2005

**COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS
(CHMP)**

**ANNEX GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL
PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS
ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES:

GUIDANCE ON BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING RECOMBINANT ERYTHROPOIETINS**

DISCUSSION AT THE BMWP WORKING PARTY	APRIL 2005 to JUNE 2005
TRANSMISSION TO THE CHMP	JUNE 2005
RELEASE FOR CONSULTATION	JUNE 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	OCTOBER 2005

1. Introduction

The Marketing Authorisation (MA) application dossier of a new recombinant erythropoietins claimed to be similar to a reference product already authorised shall provide the demonstration of comparability of the product applied for to a reference product authorised in the EU.

Human erythropoietin is a 165 amino acid glycoprotein produced in the kidneys and is responsible for the stimulation of red blood cell production. Erythropoietin for clinical use is produced by recombinant DNA technology (Epoetin) using mammalian cells as expression system.

All epoetins in clinical use have a similar amino acid sequence as endogenous erythropoietin but differ in the glycosylation pattern. Glycosylation is a membrane-bound post-translational process which influences pharmacokinetics and may affect efficacy and safety, particularly immunogenicity.

Epoetin-containing medicinal products are currently indicated for several conditions such as anaemia in patients with chronic renal failure, chemotherapy-induced anaemia in cancer patients, and for increasing the yield of autologous blood from patients in a pre-donation programme. The mechanism of action of epoetin is the same in all currently approved indications but the doses required to achieve the desired response may vary considerably and are highest in the oncology indications. Epoetin can be administered intravenously and subcutaneously.

Recombinant erythropoietins have a relatively wide therapeutic window and are usually well tolerated provided that the stimulation of bone marrow is controlled by limiting the amount and rate of haemoglobin increase. The rate of haemoglobin increase may vary considerably between patients and is dependent not only on the dose of epoetin but also other factors such as iron stores, baseline haemoglobin, and the presence of concurrent medical conditions.

Exaggerated pharmacodynamic response may result in hypertension and thrombotic complications. Moreover, pure red cell aplasia (PRCA), due to neutralising anti-erythropoietin antibodies, has been observed in renal anaemia patients treated with subcutaneously administered epoetin. Because antibody-induced PRCA is a very rare event and usually takes months to years of epoetin treatment to develop, such events are difficult to be picked up in pre-authorisation studies.

2. Scope

The guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CPMP/42832/05/draft) lays down the general requirements for demonstration of similar nature of two biological products in terms of safety and efficacy.

This product specific guidance as an Annex to the above guideline presents the current view of the CHMP on the application of the guideline for demonstration of comparability of two recombinant human erythropoietin medicinal products. The final set of studies necessary to fulfill non-clinical and clinical requirements for a given medicinal product will be determined by data generated by the comparability exercise itself.

This Guideline should be read in conjunction with the requirements laid down in the EU Pharmaceutical legislation and with relevant CHMP guidelines (see section 8).

3. Non-clinical studies

Before going in clinical development, non-clinical studies should be performed. These studies should be comparative in nature and should be designed to detect differences in response to the similar biological medicinal product and the reference medicinal product and not just the response *per se*. The approach taken will need to be fully justified in the non-clinical overview.

3.1 Pharmacodynamics studies

In vitro studies:

In order to assess any alterations in reactivity between the similar biological medicinal product and the reference medicinal product, data from a number of comparative bioassays (e.g. receptor-binding

studies, cell proliferation assays), many of which may already be available from quality-related bioassays, should be provided.

In vivo studies:

The erythrogenic effects of similar biological medicinal product and the reference medicinal product should be quantitatively compared in an appropriate animal assay (e.g. the European Pharmacopoeia polycythaemic and/or normocythaemic mouse assay; data may be already available from quality-related bioassays). Additional information on the erythrogenic activity may be obtained from the described repeat dose toxicity study.

3.2 Toxicological studies

Data from at least one repeat dose toxicity study in a relevant species (e.g. rat, dog) should be provided. Study duration should be at least 3 months. The study should be performed in accordance with the requirements of the "Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity" (CPMP/SWP/1042/99) and include (i) pharmacodynamic measurements (i.e. effects on erythrogenic parameters like e.g. haemoglobin level, haematocrit, red blood cell count) and (ii) appropriate toxicokinetic measurements in accordance with the "Note for Guidance on Toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies" (CPMP/ICH/384/95). In this context, special emphasis should be laid on the determination of immunogenic responses.

Data on local tolerance in at least one species should be provided in accordance with the "Note for Guidance for Non-clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products" (CPMP/SWP/2145/00). If feasible, local tolerance testing can be performed as part of the described repeat dose toxicity study.

Safety pharmacology, reproduction toxicology, mutagenicity and carcinogenicity studies are not routine requirements for non-clinical testing of similar biological medicinal products containing recombinant human erythropoietin as active substance.

4. Clinical studies

4.1 Pharmacokinetic studies

The relative pharmacokinetic properties of the similar biological medicinal product and the reference product should be determined in single dose crossover studies using subcutaneous and intravenous administration. Healthy volunteers are considered an appropriate study population. The primary PK parameter is AUC and the secondary PK parameters are C_{max} and $T_{1/2}$. Equivalence margins have to be defined a priori and justified, primarily on clinical grounds.

4.2 Pharmacodynamic studies

Reticulocyte count is a relevant pharmacodynamic marker for the activity of epoetin and recommended to be used in comparative pharmacodynamic studies. On the other hand, reticulocyte count is not an established surrogate marker for efficacy of epoetin and therefore no suitable endpoint in clinical trials.

4.3 Clinical efficacy studies

Equivalent therapeutic efficacy between the similar and the reference product should be demonstrated in at least two adequately powered, randomised, parallel group clinical trials.

Confirmatory studies should preferably be double-blind to avoid bias. If this is not possible, at minimum the person(s) involved in decision-making (e.g. dose adjustment) should be blinded to treatment allocation.

Sensitivity to the effects of epoetin is higher in erythropoietin-deficient than non erythropoietin-deficient conditions and is also dependent on the responsiveness of the bone marrow. Patients with renal anaemia are therefore recommended as the target study population as this would provide the most sensitive model.

The clinical trials should include a 'titration phase' study during anaemia correction and a 'maintenance phase' study in patients on epoetin maintenance therapy.

A 'titration phase' study is important to determine response dynamics and dosing during the anaemia correction phase. It should only include treatment naïve patients or previously treated patients after a suitably long epoetin -free period (at least 3 months). The comparative phase should be at least 12 weeks in order to establish therapeutic equivalence of the similar and the reference product.

The study design for a maintenance study should minimise baseline heterogeneity and carry over effect of previous treatments. It is recommended to include in a maintenance phase study patients optimally titrated on the reference product (stable haemoglobin in the target range on stable epoetin dose and regimen) for at least three month. Thereafter, study subjects should be randomised to the similar or the reference product and followed up for of at least three month. A longer period comparative phase (e.g. 6 month) will be needed if baseline treatment heterogeneity and carry over effects cannot be excluded.

To avoid confounding factors, participating patients in either study should not have been receiving red blood cell transfusions for an appropriate length of time prior to the treatment phase.

In the course of these studies, epoetin doses should be closely titrated to achieve and maintain haemoglobin concentrations. The protocol should clearly pre-define the haemoglobin changes that will demand a change in the dose of epoetin.

Preferably, 'haemoglobin responder rate' (proportion of patients achieving a pre-specified haemoglobin target in the 'titration phase study') or 'haemoglobin maintenance rate' (proportion of patients maintaining haemoglobin levels within a pre-specified range in the 'maintenance phase' study) and epoetin dosage should be co-primary endpoints. The fact that epoetin dose is titrated to achieve the desired response reduces the sensitivity of the haemoglobin-targeted endpoints to detect possible differences in the efficacy of the treatment arms. The need of combined end points should therefore be considered but knowing that this reduces the sensitivity of trial. Regardless of the endpoint definition, any relevant difference in the used dose would contradict the assumption of similarity.

Transfusion requirement should be included as secondary endpoint.

Due to different epoetin doses necessary to achieve target haemoglobin level in pre-dialysis and dialysis patients, these two populations should be investigated in separate studies.

Therapeutic equivalence has to be demonstrated for both routes of administration. This is best achieved by performing separate studies (e.g. a 'titration phase' s.c. study in a pre-dialysis population and a 'maintenance phase' i.v. study in a haemodialysis population).

5. Clinical safety

Safety data from at least 300 patients treated with the similar biological medicinal product in the efficacy trials is considered sufficient to provide an adequate pre-marketing safety database and to exclude excessive immunogenicity.

The applicant should provide at least 12-month immunogenicity data in patients treated with the similar biological medicinal product. In this respect, retention samples for both 'titration' and 'maintenance' studies are recommended. For detection of anti-epoetin antibodies, a validated, highly sensitive assay should be used.

6. Pharmacovigilance plan

The sponsor has to present a pharmacovigilance plan to address immunogenicity and potential rare serious adverse events. Special attention should be paid on the possibility of antibody-induced PRCA and immune-related adverse events.

For those indications where higher epoetin doses are required additional safety data should be generated.

7. Extension of indication

Appropriate demonstration of efficacy and safety in the most sensitive clinical model (renal failure), may allow extension to other indications of the reference product if the mode of action is the same and if appropriately justified by current scientific knowledge.

8. References

- Directive 2001/83/EC, as amended.
- Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.
- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04/)
- Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CPMP/42832/05/draft).
- Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99).
- Note for guidance on toxicokinetics: A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies" (CPMP/ICH/384/95).
- Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00).



EMA/DIA Joint Workshop on: EMA NEW GUIDELINES FOR DEVELOPMENT AND APPROVAL OF BIOSIMILARS



December 8-9, 2005, Hotel Le Meridien Paris Etoile, Paris, France

Programme Co-Chairpersons

Pekka Kurki, Chairman of the CHMP Similar Biological Medicinal Products Working Party, National Agency for Medicines, Finland

Marisa Papaluca-Amati, EMA, EU

Nicolas Rossignol, EU Commission, Belgium

Jean-Hugues Trouvin, Chairman of the CHMP Biologics Working Party, Afssaps, France

Programme Committee

Eric Abadie, CHMP Vice-Chair, Afssaps, France

Iman Barilero, Co-Chairperson of the DIA Biotechnology SIAC, Johnson & Johnson PRD, UK

Daan J.A. Crommelin, Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, The Netherlands

Sandy Eisen, EGA, Teva, UK

Jon Faragher, EBE, Belgium

Christine-Lise Julou, EFPIA, Belgium

Suzette Kox, EGA, Belgium

Jacques Mascaro, Chair, DIA Advisory Committee for Europe, F. Hoffmann-La Roche, Switzerland

Michel Mikhail, EGA, Ranbaxy, UK

Anders Olauson, European Patient Forum, The Agrenska Foundation, Sweden

Tim Oldham, EGA, Mayne Pharma plc, UK

John Purves, EMA, EU

Andrea Rappagliosi, EuropaBio, Serono International SA, Switzerland

Special Prices for:

DIA Industry Members EUR 1'150.00 + VAT

DIA Industry Non-Members EUR 1'280.00 + VAT

**Group Discount available
send 3, the 4th is FREE!**

Programme Overview

Patent and data protection for bio-pharmaceuticals have just expired or are about to expire in Europe, opening the way to new versions of these products, known as similar biological medicinal products ('biosimilars'). The Regulatory authorities have recognized that biosimilars differ from generic low molecular weight drugs in many important ways. These include the size and complexity of the active substance, which will affect the scientific requirement for testing; the nature of the starting materials (cell banks, tissues, and other biological products); the complexity of the manufacturing processes; and the limitations of state-of-the-art methods to characterize proteins and to detect all product variations that can affect side effects, clinical efficacy, or immunogenicity. Therefore, the established legal and regulatory principles of 'essential similarity' or 'bioequivalence' that are applied to standard generics cannot be readily applied to biosimilars.

A new legal basis for evaluating and approving similar biological medicinal products in Europe was established with Directive 2001/83/EC of 6 November 2001, as amended by Directive 2003/63/EC of 25 June, 2003, which entered into force on 1 July, 2003. Further developments were brought with the "Pharma Review" in particular Directive 2004/27/EC of 31 March, 2004, amending Directive 2001/83/EC, which is to be transposed by member states before 30 October, 2005.

The EMA/CHMP issued further guidance documents in November 2004 as drafts for consultation: a guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/2004) and four concept papers on the development of similar biological medicinal products containing r-DNA granulocyte colony stimulating factors, insulin, growth hormones and erythropoietin. In March 2005, the CHMP released for consultation the guideline on the quality issues to be considered for the development of similar biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/49348/2005) and in May 2005, the guideline on the non-clinical and clinical issues to be considered for the development of similar biological medicinal products (EMA/CHMP/42832/2005) as well as guidelines for the development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin (EMA/CHMP/32775/2005) and Somatropin (EMA/CHMP/94528/2005). Further EMA/CHMP guidelines for the development of similar biological medicinal products containing recombinant human granulocyte colony stimulating factor (EMA/CHMP/31329/05) and recombinant human erythropoietin (EMA/CHMP/94526/05), were released for consultation in June 2005.

Workshop Objectives

The contributions from the multidisciplinary faculty consisting of experts from regulatory agencies, industry (innovators and generics), academia, hospital pharmacists, hospital physicians and patient groups will offer the platform to:

- Provide an update on the EU regulatory framework and the recently released EMA/CHMP guidelines on similar biological medicinal products: overarching guideline, quality and (non) clinical guidelines, guidelines for the development of similar biological medicinal products containing r-DNA granulocyte colony stimulating factors, insulin, erythropoietin and growth hormones
- Share the regulatory experience of the EMA/CHMP Scientific Advice for review of Marketing Authorization Application for similar biological medicinal products
- Present the industry comments (innovators and generics) on the above mentioned guidelines
- Share the point of view of other stakeholders (academia, hospital pharmacists, hospital physicians and patient groups) on the challenges of the implementation of those guidelines
- Highlight prospective conclusions - how the future will look following the finalisation of the guidelines? Which tools do we have to ensure safe and effective use of similar biological medicinal products?
- Highlight the evolving scientific factors influencing the review, risk management and post-marketing surveillance of similar biological medicinal products

REGISTER ONLINE! VISIT OUR WEBSITE WWW.DIAHOME.ORG

Who should attend this conference?

Biotechnology Sector • Pharmaceutical R&D
Generic Industry • Regulatory Affairs • Pharmacovigilance • Health Care Professionals
Hospital Pharmacists • Patient Groups • Regulatory Authorities

Thursday, December 8, 2005

08:00 Registration & Welcome Coffee

09:00 PLENARY SESSION

Session Co-Chairpersons:

Nicolas Rossignol, EU Commission, Belgium
Eric Abadie, CHMP Vice-Chair, Afssaps, France

Welcome Notes

Marisa Papaluca Amati, EMEA, EU

EU Commission - The Legislation

Nicolas Rossignol, European Commission, Belgium

EMEA - Current and Future Direction (Rationale for Introducing the New EMEA Guidelines on Similar Biological Medicinal Products, Vision and Goals)

John Purves, EMEA, EU

Innovator Point of View

Aliza Eshkol, EBE/EuropaBio, Serono Intl. SA, Switzerland

Generic Point of View

Joerg Windisch, EGA, Sandoz Biopharmaceuticals, Austria

11:00 Coffee Break

11:30 Session 1

EMEA GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS - QUALITY ISSUES

Session Chairperson:

Jean-Hugues Trouvin, Chairman of the CHMP Biologics Working Party, Afssaps, France

Innovator Point of View

Stephan Fischer, EBE/EuropaBio, Roche Diagnostic GmbH, Germany

Generic Point of View

Cecil Nick, EGA, Parexel Consulting, UK

Round Table Questions and Answers

Summary and Conclusions

13:00 Lunch Break

14:00 Session 2 EMEA GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS - (NON) CLINICAL ISSUES

Session Chairperson:

Frits Lekkerkerker, Medicines Evaluation Board, The Netherlands

Innovator Point of View

James Green, EBE/EuropaBio, Biogen Idec, USA

Generic Point of View - Non-clinical & Clinical

Non-clinical: Mike Parnham, EGA, Pliva Research Inst. Ltd., Croatia

Clinical: Yafit Stark, EGA, Teva Pharmaceuticals Ltd., Israel

Round Table Questions and Answers

Summary and Conclusions

15:30 Coffee Break

16:00 Session 3 IMMUNOGENICITY

Session Chairperson:

Pekka Kurki, Chairman of the CHMP Similar Biological Medicinal Products Working Party, National Agency for Medicines, Finland

Academia Point of View

- Clinical Aspects

Nicole Casadevall, Service d'Hématologie Biologique, HOTEL DIEU, France

- Analytical Methods Available: State of the Art

Robin Thorpe, National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), UK

Innovator Point of View

Adrian Thomas, EBE/EuropaBio, Johnson & Johnson PRD, USA

Generic Point of View

Sandy Eisen, EGA, Teva, UK

Summary and Conclusions

17:30 - Reception
18:30

18:30 End of Day 1

Friday, December 9, 2005

08:30 Session 4

GUIDELINE FOR THE DEVELOPMENT OF SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING DNA-RECOMBINANT INSULIN

Session Chairperson:

Eric Abadie, CHMP Vice-Chair, Afssaps, France

Innovator Point of View

Inger Mollerup, EBE/EuropaBio, Novo Nordisk A/S, Denmark

Generic Point of View

Józef Drzewoski, EGA, University of Lodz, Poland

Round Table Questions and Answers

Summary and Conclusions

10:00 Coffee Break

10:30 Session 5

GUIDELINE FOR THE DEVELOPMENT OF SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING DNA-RECOMBINANT GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTORS

Session Chairperson:

Christian Schneider, Paul-Ehrlich-Institut, Germany

Innovator Point of View

William Sheridan, EBE/EuropaBio, Amgen Inc., USA

Generic Point of View

Carey Bowker, EGA, C H Bowker Associates, UK

Round Table Questions and Answers

Summary and Conclusions

12:00 Lunch Break

13:00 Session 6

GUIDELINE FOR THE DEVELOPMENT OF SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING DNA-RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

Session Chairperson:

Mira Pavlovic, Afssaps, France

Innovator Point of View

Adrian Thomas, EBE/EuropaBio, Johnson & Johnson PRD, USA

Generic Point of View

Paul Chamberlain, EGA, MDS Pharma Services, UK

Round Table Questions and Answers

Summary and Conclusions

14:30 Coffee Break

15:00 Session 7

GUIDELINE FOR THE DEVELOPMENT OF SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING DNA-RECOMBINANT GROWTH HORMONES

Session Chairperson:

Martina Weise, BfArM, Germany

Innovator Point of View

Raf Crabbe, EBE/EuropaBio, Serono Intl. SA, Switzerland

Generic Point of View

Robert Zeid, EGA, TLI Development, USA

Round Table Questions and Answers

Summary and Conclusions

16:30 Coffee Break

17:00 Session 8

THE WAY FORWARD

Session Chairperson:

Pekka Kurki, Chairman of the CHMP Similar Biological Medicinal Products Working Party, National Agency for Medicines, Finland

Panel Discussion with all Stakeholders

- How to build a collaborative approach with stakeholders to support effective and safe entry of biosimilars into the market in Europe
- Any further guidance is warranted?

Discussants:

Nicolas Rossignol, EU Commission, Belgium

Eric Abadie, CHMP Vice-Chair, Afssaps, France

Jean-Hugues Trouvin, Chairman of the CHMP Biologics Working Party, Afssaps, France

Pekka Kurki, Chairman of the CHMP Similar Biological Medicinal Products Working Party, National Agency for Medicines, Finland

Daan J. A. Crommelin, Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, The Netherlands

Healthcare Professional Representative invited

Roger Tredree, Hospital Pharmacists section of International Pharmaceutical Federation, St. George's Hospital London, UK

Anders Olason, European Patient Forum, The Agrenska Foundation, Sweden

Tim Oldham, EGA, Mayne Pharma plc, UK

Kenneth B. Seamon, EBE/EuropaBio, Amgen Inc., UK

18:00 End of the Conference

REGISTER ONLINE! VISIT OUR WEBSITE WWW.DIAHOME.ORG

主催 : バイオロジクスフォーラム
(<http://www.nihs.go.jp/dbcb/bioforum.html>)
事務局 : 国立医薬品食品衛生研究所
生物薬品部、遺伝子細胞医薬部
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1
TEL&FAX : 03-3700-9064