

システムとしての同等性・同質性評価プロトコールの定着

2-1 同等性・同質性評価プロトコールの作成に関するマニュアルとしてのガイダンス案

最近（2003年9月）になって、生物製品の製法変更時の同等性・同質性評価方関係第三のガイドラインのドラフトが公表され、現在その意見聴取期間にある。テーマは「製薬業者に向けたガイダンス - 同等性・同質性評価プロトコール - タンパク質性製品および生物製品 - 化学、製造、そして管理情報」（Guidance for Industry Comparability Protocols - Protein Drug Products and Biological Products - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information: 添付資料 1）である。このガイダンスは、米国において約6年間実施されてきた同等性・同質性評価プロトコールの制度について、その経験を踏まえて、FDAが申請者たる製薬業者に向けて用意した“同等性・同質性評価プロトコール作成のための手引き”である。その内容は以下の通りである。

製造業者に向けたガイダンス

同等性・同質性プロトコール ——タンパク質製品および生物製品—— CMC 情報

I. 緒言

本ガイドラインは申請者が製品の CMC 上の変更を行う際の同等性・同質性評価プロトコールの作成、使用にあたって推奨される要件を明らかにするためのものである。同等性・同質性評価プロトコールは、指定されたタイプの製法変更が、安

全性あるいは有効性の観点から製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度あるいは力価に有害影響を及ぼさないことを示すために実施される試験、バリデーション方法及びその判定基準を含む包括的計画書である。このプロトコールの使用によって有害影響の潜在的危険性は減少する。FDA による同等性・同質性評価プロトコールの査読には、プロトコール使用による製法変更の報告カテゴリーの引き下げを認証するかどうかの決定も含まれる。

本ガイダンスは、治療用組換え DNA 応用タンパク質製品、天然由来タンパク質製品、血漿由来タンパク質製品、ワクチン、アレルゲン、そして治療用 DNA プラスミドなどのバイオリジクスライセンスの申請（BLA）、あるいは BLA への補足文書として提出される同等性・同質性評価プロトコールに適用される

本ガイダンスは、輸血用および血液製剤製造用ヒト血液および血液成分、体細胞を用いた細胞治療用医薬品、遺伝子治療用ベクター（治療用 DNA プラスミドを除く）に関する同等性・同質性評価プロトコールは対象としない。本ガイドラインは合衆国農務省によって規制をうける動物用ワクチンを対象としたものでもない。

本ガイダンスを含め、FDA のガイダンスは法的に強制される責任を明確にするものではない。むしろ当該テーマに関する当局の見解を述べるものである。特に規制や法律にかかわる要求が引用されない限りにおいては、勧告として扱うこと。ガイダンス内容は、示唆あるいは推奨であって、要求ではない。

II. 背景

承認後における CMC 上の変更による製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、力価への影響については、製造業者は製品の出荷に先立

って、安全性あるいは有効性の観点から評価する責任がある。そのような評価には、しばしば変更前後の製品（すなわち、変更先立って製造された製品と変更後に製造された製品）が同等・同質であることを示すデータを含む。承認後における CMC 上の変更については、連邦食品医薬品化粧品法（21 USC 356a）の中で FDA によって定められた報告カテゴリーに従って、FDA に報告しなければならない（II.E 節を参照）。変更の影響を評価するための同等性・同質性評価プロトコルの査読およびその承認行為の一部として、FDA は同等性・同質性評価プロトコルのもとでなされた CMC 上の変更に関する報告カテゴリーを、一段階引き下げてよいと決定するであろう。多くの場合、同等性・同質性評価プロトコルを使用すれば、CMC 上の変更の実行およびその報告が促進され、プロトコルが提出されない場合に比べて、製品の出荷を早めることができるだろう。

・年次報告（AR）

既承認の申請について、製品の安全性あるいは有効性の観点から、製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、あるいは力価へ有害な影響を示す可能性が小さい変更は、年次報告によって報告する。

・変更と同時に発効する補足文書(CBE)

既承認の申請について、製品の安全性あるいは有効性の観点から、製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、あるいは力価へ有害な影響を示す可能性が中程度の変更の報告は、この形式によって提出される。CBE による補足文書は、変更後の製品の出荷前、あるいは出荷と同時に FDA によって受理されるだろう。FDA は変更に関する今までの経験により、当該変更に関する補足文書が通常は完全であり適切な情報を含んでいると判断できるので、この補足文書は 30 日告知による補足文書とは区別することが可能であ

る。さらに提案された変更は正しく申告されていることを認め、変更された製法によって製造された製品は FDA が補足文書を受理すると同時に出荷してもよい。

・30 日告知による製法変更の申告の補足文書（CBE-30）

既承認の申請について、製品の安全性あるいは有効性の観点から、製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、あるいは力価へ有害な影響を示す可能性が中程度にあるような変更の報告は、この形式によって提出される。CBE-30 の補足文書は変更された製品を出荷する少なくとも 30 日前に FDA に受理されていなければならない（21 CFR 601.12(c)(3)）。

・事前承認の補足文書（PAS）

既承認の申請について、製品の安全性あるいは有効性の観点から、製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、あるいは力価へ有害な影響を示す可能性が実際にあるような変更の報告は、この形式によって提出される。FDA は変更された製品を出荷する前に PAS を受け取り、承認する（21 CFR 601.12(b)）。

本ガイダンスは同等性・同質性評価プロトコルを作成し提出する際の一般原則と実施要領について記すものである。また、本ガイダンスは同等性・同質性評価プロトコルの基本的要素および以下のような変更に際して同等性・同質性評価プロトコルを作成する際に考慮すべきポイントについて記したものである。

- ・ 製造工程
- ・ 分析方法
- ・ 製造装置
- ・ 製造施設
- ・ 容器包装 および
- ・ 工程の分析方法（PAT）

本ガイダンスはマスターファイル中に同等性・同質性評価プロトコルを提出することについてもふれている。

A. 同等性・同質性評価プロトコルとは？

同等性・同質性評価プロトコルは、CMC 上の変更が、安全性および有効性への観点から当該最終製剤の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、力価にどのような影響を与えるか評価するために適切に定義され、詳細にわたって記述された計画書である。同等性・同質性評価プロトコルは、そのプロトコルが扱う製法変更について記され、実施すべき試験、および CMC 上の変更が製品に悪影響を与えないことを示すために満たすべき判定基準を含むものである。CMC 上の変更にあたって、同等性・同質性評価プロトコルの提出が求められるというものではない。

B. 同等性・同質性評価プロトコルを使用するとどのような利益があるのか？

FDA は同等性・同質性評価プロトコルを承認すると同時に、適切な場合には承認された同等性・同質性評価プロトコルによってカバーされる CMC 上の変更の報告カテゴリーの段階を引き下げることが認められるだろう。また、同等性・同質性評価プロトコルにおいて詳細に計画されるので、プロトコルのもとで行われる製法変更を支持するための追加情報を要求することはないだろう（考える例外については、IV.D 節を参照のこと）。同等性・同質性評価プロトコルの使用によって申請者は CMC 上の変更の実施が可能となり、さらに同等性・同質性評価プロトコルを使わない場合に比べて、迅速に製品の出荷を行うことが可能となるだろう。

C. 同等性・同質性評価プロトコルの

作成時期と理由

長年にわたって、有効期間の延長やプラスチック容器の互換のような CMC 上の変更を実施するためにプロトコルの使用経験をつんできた。さらに最近、製品の特性解析手法、製造工程、製造管理、そして出荷試験の技術において改善がなされてきた。これらの改善、さらに CMC 上の変更の製品への潜在的な影響評価の改善を理由として、プロトコル類は現在、その他のタイプの CMC 上の変更（例えば、製造工程、分析方法の変更）にも用いられるようになってきた。このため、FDA による規制の中で、同等性・同質性評価プロトコルの使用が拡大してきており、その他の変更においても同等性・同質性評価プロトコルの使用に関心を示す申請者から、ガイダンス作成を求める意見が数多く寄せられている。CMC 上のより多種類の変更についても、同等性・同質性評価プロトコルを使用することによって、申請者は変更をより迅速に実施できるようになっている。

D. 同等性・同質性評価プロトコルに関するガイダンスが作成される理由は？
CMC の変更のための同等性・同質性評価プロトコルの使用に興味を示す申請者から、ガイダンスを求める声が多く寄せられてきた。特定の製品およびタンパク質性製剤を含む生物薬品に関する様々な CMC 上の変更のための同等性・同質性評価プロトコルを査読してきた経験を、我々はこのガイダンスに込めている。

E. 承認後の変更および同等性・同質性評価に関する情報はどこにあるのか？

本ガイダンスはその他の FDA ガイダンス文書を超えるものとして意図しているわけではなく、むしろ承認後の製法変更を実施するために同等性・同質性評価プロトコルを使用する上での情報を補うためのものである。我々としては、承認

後の製法変更に関連する情報に関しては、関連ガイドランスを参考とするよう推奨する。以下のガイドランスには次のような関連情報が記載されている：(1) CMC の変更が製品の特性に及ぼす影響の評価、(2) 承認後の変更を支持する文書の作成、(3) 推奨される報告カテゴリー

- ・ 治療用バイオテクノロジー応用医薬品を含む生物製品の同等性・同質性の提示に関する FDA ガイドランス (1996 年 4 月)
- ・ 製薬業者にむけたガイドランス：バイオテクノロジー応用医薬品および合成生物製品の既承認の申請内容の変更 (1997 年 7 月)
- ・ 製薬業者にむけたガイドランス：生物製剤の既承認の申請内容の変更 (1997 年 7 月)
- ・ 製薬業者にむけたガイドランス：既承認の NDA あるいは ANDA の化学、製造および管理の変更 (1997 年 11 月)
- ・ 製薬業者に向けたガイドランス：既承認の NDA あるいは ANDA の化学、製造および管理の変更 (ドラフト) (1999 年 6 月)

III. 同等性・同質性評価プロトコールを計画する際に考慮すること

A. 同等性・同質性評価プロトコールはどのように CMC 上の変更の報告に影響するか？

同等性・同質性評価プロトコール中では計画した CMC 上の変更、実施する試験研究、用いられる分析方法、および CMC 上の変更の影響を評価する際の基準となる判定基準が指定される。適切に計画されたプロトコールによって、変更の製品への有害影響の可能性を評価する上で、十分な情報が提供される。我々は同等性・同質性評価プロトコールを査読する際、当該変更は、同等性・同質性評価プロトコールなしで変更が実施された場合の報告レベルを、プロトコールを用いた場合は引き下げることが可能であるか決定する。典型的な例としては、承認された同等性・同質性評価プロトコール下での変更の報告カテゴリーは、通常

の変更より一段階下の報告カテゴリーとなる (例えば、PAS は CBE-30、CBE は AR となる)。場合によっては、一段階以上、段階がさがることもある (例えば PAS が AR へ)。

B. 同等性・同質性評価プロトコールが CMC の変更には有益なのはいつ？

同等性・同質性評価プロトコールは様々な CMC 上の変更には有用となりうる。しかしいくつかの例外はある (III.C 節参照)。加えて、同等性・同質性評価プロトコールは CMC 上の単一の変更あるいは複数の変更に関して扱うこともでき、繰り返し行う変更に特に有用である。生体由来物質やタンパク質性医薬品は複雑で不均一であり、製品の特性がどのように安全性や品質に影響を及ぼすかについての情報が、同等性・同質性評価プロトコールをデザインする上で重要である。また、製品への変更の影響を評価するために、あらかじめ試験、検査、分析法、および判定基準を特定するのに十分な製造および分析経験を持つことが重要である。開発探索研究、製造経験、工程の能力、規格外の研究、特定の製品についての安定性データ、そして場合によっては同じ製品や同じ工程に関する製造情報 (例えばモノクローナル抗体) にはしばしば有用な情報に含まれる。しかし、CMC の変更によっては、製造経験への依存は低いので、情報としては有用でない場合もあるだろう (例えば包装の変更)。我々としては、導入する予定の CMC 上の変更についてのみ、プロトコールを提出することを推奨する。

同等性・同質性評価プロトコールを作成するかどうか決定する際には、製品特異的な特性および製法特異的な特性を考慮することを推奨する。特性には以下を含むが、それに限るものではない。

- ・ 製品の構造の複雑性
- ・ 製品の物理化学的、生化学的、免疫学的、微生物学的、そして生物学的特性を評価する能力

- ・ 検出可能な製品特性（例えば製品の構造および物理的性質）の違いの程度
- ・ 製品の不均一性の程度
- ・ 可能性のある不純物の変化の製品の安全性への影響
- ・ 製品の頑健性（即ち、製品が製法変更によって影響を受けない可能性）、そして
- ・ 製造工程の管理のあいまいさ（即ち、製品が変更によって影響を受けないことを保証するための製造管理能力）

我々は以下のことが予測される場合のみ、同等性・同質性評価プロトコルの使用を考慮することを推奨する：(a)変更の結果、原薬あるいは製剤の規格および非日常的な特性解析の判定基準にあう、(b) 認可された製品において変更の影響を評価するために適切かつ感度のよい分析法が確立／検証され、あるいは最適化されている（即ち非日常的な特性解析研究のような）、(c)承認された製造工程および製造設備が十分に調整され、検証されている。

以下は同等性・同質性評価プロトコルを用いた製法変更の例である：

- ・ 設備の大きさに影響するバッチサイズの増加あるいは減少
- ・ 培養における生産操作パラメータの変更（例えば、時間、温度、pH、酸素濃度（溶存酸素））
- ・ 原材料の追加、削除あるいは変更（例えば緩衝液あるいは溶液成分）
- ・ 方法の変更（普通は濾過から遠心のような設備の変更を伴う）
- ・ 手順の変更による新しいワーキングセルバンクの確立
- ・ 原薬あるいは最終製剤の再加工
- ・ 生産ステップの追加、削除、再構成、そして
- ・ BLA、あるいは BLA への補足文書中に作成

された施設／事業所情報の伴った製品に関する施設関連の変更プロトコール

C. 同等性・同質性評価プロトコールが不適切な場合は？

CMC 上の変更によっては同等性・同質性評価プロトコールは不適切だろう。場合によっては、CMC 上の変更の製品への影響を評価するために、変更や計画についてあらかじめ十分に述べることは不可能かもしれない。例えば有効性、安全性（臨床あるいは非臨床）、あるいはファーマコカインेटィック／ファイマコダイナミック（PK/PD）に関する情報なしに製品への影響を評価するには複雑すぎる製法変更もあるかもしれない。

一般的に我々は以下に関する同等性・同質性評価プロトコールは推奨しない

- ・ CMC 上の変更に関する、非特定の計画
- ・ 製品への有害な影響を事前に設定した試験、研究、分析方法、および判定基準では評価しえないような CMC 上の変更
- ・ 研究中の新薬（IND）、研究中の新動物薬（INAD）、あるいは新適用の申請を保証するような CMC 上の変更
- ・ 変更の影響を評価するために有効性、安全性（臨床あるいは非臨床）、あるいは PK/PD データ（例えば、剤型の変化、新しい不純物の評価のための臨床あるいは非臨床試験、不純物の評価、あるいは免疫原性／抗原性の評価）を必要とするような CMC 上の変更

上記のような CMC 上の変更でも同等性・同質性評価プロトコールをデザインすることは可能であるかもしれないが、そのようなプロトコールのもとで実施された製法変更に関して、PAS 以外の報告カテゴリーを事前に指定することはできない。それ以上にその種の製法変更は IND、INAD、あるいは新しい承認申請が必要になると

考えられる。そのような変更例には以下のものがある：

- ・ 原薬あるいは製剤の規格の変更（例外は V.A.4 と V.C を参照）
- ・ 製剤の剤形の定性的、定量的変更
- ・ 送達システムの変更
- ・ 査察（例えば cGMP 査察）に対応するための製造場所、製造施設、製造領域の変更（例えば II.D 節に挙げられたガイダンスに例が示されている）
- ・ BLA あるいは BLA への承認後の補足文書として申請された施設／事業所情報をともなした施設関連の変更

IV. 同等性・同質性評価プロトコールの作成法

A. 同等性・同質性評価プロトコールはどのようにして提出されるか？

同等性・同質性評価プロトコールは既承認の承認申請書の補足文書として、あるいはオリジナルの申請書の一部として提出できる。しかし製造経験が限られており、適切な同等性・同質性評価プロトコールの要素を決定することが困難な場合は、オリジナル申請書の中に同等性・同質性評価プロトコールを含むことの妥当性を評価したほうがよい（III.B 節を参照）。同等性・同質性評価プロトコールを提出していることを示すことを推奨する。

同等性・同質性評価プロトコールは以下のような形で提出できる：

- ・ 同等性・同質性評価プロトコールのみを含む事前承認のための補足文書として。提出者は FDA に当該プロトコールを査読、承認してもらい、プロトコール中で指定されたデータを作成する前に、プロトコールのもとで評価される変更の報告カテゴリーを決定してもらいたい。

- ・ 同等性・同質性評価プロトコール、研究結果、そしてその他の関連する情報を含む事前承認用補足文書として。提出される同等性・同質性評価データは事前承認のための補足文書の一部として評価されることを認識してほしい。変更された工程によって既に製造された製品は、補足文書の承認後にのみ出荷できる。
- ・ オリジナルの販売承認申請書の一部として。申請者はプロトコール中に指定されたデータを得る前に、査読、承認され、報告カテゴリーを決定して欲しい。

すべてのケースにおいて、プロトコールに指定された CMC 上の変更後に製造された製品を出荷する前に、同等性・同質性評価プロトコールは承認されていないなければならない。プロトコールに指定されている通り、変更された工程によって製造された製品が出荷される前に、変更が製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、力価へ及ぼす影響を評価するための研究を行い、プロトコールの一部として FDA が決定した報告カテゴリーにしたがって報告しなければならない（本法律の 506A(b) 章、および 21 CFR 601.12 を参照）。

B. 同等性・同質性評価プロトコールの承認後、どのようにして変更および研究結果を提出するか？

プロトコールが承認された後、FDA が指定した報告カテゴリーにしたがって、プロトコールの適用対象の中で、実施された変更を文書化し、提出することが推奨される。それには以下のものが含まれる：（1）同等性・同質性評価プロトコールに指定されたすべての試験研究結果、（2）試験研究に影響した可能性のある試験研究に生じた重要な変化についてのディスカッション、（3）環境についての分析、製品への影響、矯正のための行動、結論についてのまとめ、（4）その他関連情報。同等性・同質性評価プロトコールによっ

てカバーされる変更に関するデータが含まれていることを提出書類中に示すこと、同等性・同質性評価プロトコルが承認されたオリジナル申請書の参考文献を作成すること。

C. 承認され同等性・同質性評価プロトコルの中で指定されたクライテリアに研究結果が一致しない場合はどうするか？

場合によっては、承認された同等性・同質性評価プロトコル中に指定された変更、試験、研究において、予期しない、望まない結果がでる場合もありうる（例えば試験結果が事前に定められた判定基準にあわない場合）。その場合、変更を行わないという選択もありうる。それでも変更する場合は、安全性および有効性の観点から、変更が製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、力価に悪影響を及ぼさない理由を明らかにする、データを伴った事前承認のための補足文書を提出することを推奨する。

D. 同等性・同質性プロトコルが用いられなくなるのはいつか？

同等性・同質性評価プロトコルが承認された後、新しい規制上の要求、安全性問題（例えば、生物原料の新しい感染性物質の検査）、新しい科学的問題の発生、あるいは科学水準の進歩によって、プロトコルが不用になることがありうる。既承認申請書、現在の規制要件、科学的水準に同等性・同質性評価プロトコルが適応していることを保証するために、承認されている同等性・同質性評価プロトコルの試験、研究、分析方法、判定基準を申請者が査読して見ることを推奨する。当該プロトコルにしたがって変更を実施申請する前に、同等性・同質性評価プロトコル中で述べられた試験、研究、分析方法、判定基準が適切であるかについて、決定することを推奨する。FDA は不用となった同等性・同質性評価プロトコルについては承認時に決定された報告カテ

ゴリー分類がもはや適用できないと決定するかもしれない。我々は時代遅れとなったようなプロトコルを用いて評価された変更については、変更を支持する追加情報を求めることもありうる。もし、同等性・同質性評価プロトコルがもはや正しくない、あるいは適切ではないことを発見したのなら、現在のプロトコルを修正あるいは取り下げるべきである。

E. 承認された同等性・同質性評価プロトコルの修正はどのようにして行われるか？

改訂プロトコルはいつでも提出することができる。オリジナルプロトコルと同様に IV.A.節にまとめられた提出方法に従って、承認申請書への PAS として改訂プロトコルを提出することができる。提出書の中に、既承認同等性・同質性評価プロトコルへの改正点および修正すべてを明記するよう、推奨する。

同等性・同質性評価プロトコルは、申請書の中で関連する変更を反映するように修正すべきである。例えば、出荷試験に用いられる分析方法における変更の承認を FDA に求めるかもしれない。新たな分析方法は、適切ならば同等性・同質性評価プロトコルの中に組み込まれるべきである。出荷試験における変更を求める場合、提出書類中に、影響をうけるすべての同等性・同質性評価プロトコルを明記するよう推奨する。当該同等性・同質性評価プロトコルは、変更に適した報告カテゴリーを用いて、出荷試験における変更に関する申請書の一部としてアップデートされることになるだろう。それぞれの同等性・同質性評価プロトコルの修正を求めるため、別々の書類を提出する必要はないだろう。しかし、出荷試験における変更の実施を認められるまでは、修正された同等性・同質性評価プロトコルの実施は待たなければならない。」

V. 同等性・同質性評価プロトコールの内容

我々は、既存の変更管理規定の延長線上で同等性・同質評価プロトコールを作成、使用するよう推奨する。そのようなやり方によって、工程の変更が製品の同一性、有効成分量（純度）、品質、純度、あるいは力価に悪影響を及ぼさないことが保証される。

同等性・同質性評価プロトコールにおいては、CMC上の単一の変更、あるいは複数の変更を記すことができる。変更を特定し、変更の影響を評価するための判定基準を定義することを推奨する。複数の変更を一つのプロトコールに含む場合、複数の変更は相互に関連しているように推奨する（即ち、一つの変更は他の変更なしにありえない；製造の最適化のような共通の目標に焦点をしばった変更）。たとえば、タンパク質の製造に用いる細胞培養液の変更は細胞の増殖を早め、ひいてはタンパク質の生産速度を速める。培養液の変更に関連した変更には、醗酵時間の延長、タンパク質生産時間の延長あるいは精製カラムの変更なども含まれる。我々は、無関係な変更については別個の同等性・同質性評価プロトコールを提出することを推奨する。

A. 同等性・同質性評価プロトコールの基本要素は何か？

1. 計画した変更の記述

同等性・同質性評価プロトコールには、計画された変更についての詳細な記述がなされるべきで、承認申請書において認められた条件との違いはすべて明らかにすべきである。表、図、フローチャートは違いを理解する上で助けとなる。

2. 実施すべき試験研究

原薬、製剤、そして適切な場合は中間体、工程中の物質、あるいは変更によって影響を受ける可能性のある成分（容器包装システム）への変更の影響

を評価するために実施する試験（例えば工程）、研究（例えば特性解析、安定性、不純物除去、研究室レベルの有害物質除去あるいは不活化、バリデーション、工程開発）のリストを挙げるよう推奨する。一連の試験法、研究法セットを選択した妥当性についての説明を含むことを推奨する。この説明には変更のタイプと程度、変更の潜在的な影響、製造工程に関する経験、製品の頑健性が含まれるであろう。例えば、変更の結果生成する新しい不純物、糖鎖の付加体、あるいは他の翻訳後修飾を調べるための追加試験、あるいは非日常的な試験（例えば特性解析）が考えられる。そのような追加試験は、特に工程管理規格、あるいは出荷規格が変更の影響を評価するに十分でない場合（例えばタンパク質の二次、三次構造）、特に重要である。プロトコールの中で日常的な出荷試験の結果を比較し、変更前後、あるいは、適切ならばその他の物質について非日常的試験（例えば特性解析）によって比較するような計画を含むことを推奨する。比較する変更前後のロットや試料の数とタイプを特定することを推奨する。比較すべき変更前後のロットや試料の数とタイプは、提案された変更、製品あるいは工程のタイプ、利用可能な製造情報によって変わりうる。貯蔵中の物質に有意な違いがないのなら（例えば、時間経過にしたがって分解物の濃度が増加する場合）、比較のために変更前の物質の試料を使うことができる。もし保存サンプルを使用する予定があるのなら、保存最大時間を特定し、保存試料の使用を支持するデータの妥当性を明らかにするよう推奨する。一般に、変更後の物質に関する試験結果は、変更前の物質で観察されたロット間の通常のはらつき内に納まるべきである。

同等性・同質性評価プロトコールにおいては、変更前と変更後の製品の同等性・同質性を示すために行う安定性試験計画を含むことを推奨する。同等性・同質性評価プロトコールは以下を定める：

(1) 研究すべきロットの数とタイプ、試験条件、

試験実施タイミングのような安定性試験のプロトコールに通常含まれる情報、あるいは(2) 現行の承認された安定性試験プロトコール。変更された製法による製品が出荷される前に収集された安定性データの量を特定すべきである。安定性評価の計画は提案された変更の程度、製品のタイプ、利用可能な製造関連情報によって変わりうる。場合によって、安定性試験は承認後の安定性試験の結果で十分と判断されることもあるかもしれない。もし安定性試験を行う計画がない場合は、そのことを明確にし、妥当性を明らかにすること。

既承認の申請、あるいはその後の更新(即ち補足文書、年度報告)で報告されたことと、何らかの違いがあれば報告すること。我々は、言及された試験あるいは研究については、引用等すべてを含むことを推奨する。

3. 用いられる分析方法

プロトコールにおいて、製品あるいは中間物質への CMC 上の変更の影響を評価するために用いる予定である分析方法を特定するよう推奨する。不純物(即ち宿主由来タンパク質のような工程関連不純物、製品関連不純物、その他)、あるいは変更の製品への影響を検出し定量することができる分析方法を採用するよう推奨する。

現在認可されている分析方法は既承認製品および工程に最適化されているので、修正した新しい分析法を使用したいと思うかもしれない(即ち、新しい製造工程中で生成した新しい工程由来不純物の除去をモニターするため)。この場合、新旧の分析法を用いて、変更前後の製品に関する結果を提出することを推奨する。計画された変更の可能性を評価するために実施する研究は、しばしば現行の既承認の分析方法が変更の製品への影響を評価するのに適当であるか決定する上で助けとなる(V.A.5 節参照)。適当であれば、新しいあるいは修正した分析方法を(判定基準とあわ

せて)バリデイトし、あるいは現在ある分析方法の再バリデーションを行う。代わりに、新しい分析方法のバリデーション、あるいは既存の方法の再バリデーションの計画がプロトコールの中に含まれ、指定された報告カテゴリにあわせて FDA にバリデーションレポートが作成されることもありうる。

場合によっては、ある分析方法は特性解析や製品の機能評価に用いられるが、出荷試験あるいは工程管理には用いられないこともある(即ち、NMR スペクトロスコピー、炭水化物構造解析、分岐部位決定)。同等性・同質性評価プロトコールにおける分析方法を特定するのなら、既に承認をうけた申請において提出した方法に置き換わる方法、あるいは修正方法を作成し、CMC 上の変更が実施される時に、承認をうけた同等性・同質性評価プロトコールを用いて行った検討結果を FDA に報告するよう推奨する。

分析方法における変更を、他の CMC 上の変更と関係なく実施する予定の場合は、分析方法の変更に特化した同等性・同質性評価プロトコールを提出するよう推奨する。

4. 判定基準

CMC 上の変更の製品あるいはその他の物質への影響を評価したり、製法変更前後の製品の同等性・同質性評価を行うために用いられるプロトコールにおいては、それぞれの試験研究のため判定基準(数字の限度値、幅あるいはその他のクライテリア)あるいはその他の許容基準を含むことを推奨する。別途妥当性が示されている場合以外は、一般に原薬および製剤規格は、既承認の申請書における規格と同じか、より厳格であるべきであろう。実施すべき統計的分析法、および評価基準を明らかにすることを推奨する。

同等性・同質性評価プロトコールの下での製法変

更の実施後に、CMC 上の変更によって原薬あるいは製剤規格の修正が必要となる可能性があるかもしれない。そのような環境下での規格の変更は、同等性・同質性評価プロトコルの提出のためになされる報告カテゴリーを決定する際には考えられていないだろう。したがって、CMC 上の変更を申請する際には、同等性・同質性評価プロトコルを使用した変更の報告のために定められた報告カテゴリーと同様に、規格変更のタイプにあった報告カテゴリーを考慮することを推奨する。規格の変更に関する推奨報告カテゴリーが、同等性・同質性評価プロトコルのもとでなされた変更の報告カテゴリー（即ち CBE-30）より高い場合（即ち PAS）には、規格の変更に伴う報告カテゴリーの使用、即ちより高い報告カテゴリーの適用を推奨する。もしも規格変更に関する推奨報告カテゴリーが、同等性・同質性評価プロトコル下での変更についての報告カテゴリーと同等か低い場合、承認された同等性・同質性プロトコルを使用して実施された CMC 上の変更を報告する時に、規格のアップデート、あるいは追加もありうる。

5. 同等性・同質性評価プロトコル下で報告されるべきデータ

承認された同等性・同質性評価プロトコルを使用して実施した CMC 上の変更を FDA に報告する際に提出し、適切ならば変更をうけた製品を出荷する前（例えば、提案された報告カテゴリーが CBE-30、CBE-0 あるいは AR）に提出するデータのタイプ（例えば出荷、長期、加速や苛酷安定性データ）および量（例えば 3 ヶ月加速、6 ヶ月実時間安定性データ）を明らかにすることを推奨する。

利用できるのなら、提案された同等性・同質性評価プロトコルを伴った変更の実現可能性を評価するために実施される研究からのデータを含むこともできる。スモールスケールプロセスによ

る研究あるいは提案された変更を導入するためのその他の研究から得られたデータは、変更の影響についての予備的情報となるとともに、変更が実現可能であることを示す予備的証拠にもなる。開発研究あるいはフィジビリティ研究は製品や工程を評価するために設定したバッテリーテストの選択の妥当性や適格性をみる上での視点を提供することができる。

6. 報告カテゴリーの提案

提案された同等性・同質性評価プロトコルの使用によって、特定の CMC 上の変更を実施する際の報告カテゴリーの段階が引き下げられることがある（III.A 節）。承認された同等性・同質性評価プロトコル下で実施された変更に適用される報告カテゴリーについての提案を含むことを推奨する。我々は、同等性・同質性評価プロトコルの査読にあたって、申請者から提案された報告カテゴリーを評価し、提案に対する考えを伝えるだろう。CMC 上の特定の変更についての報告カテゴリーの決定は、同等性・同質性評価プロトコルの承認プロセスの一部に含まれる。

7. 承認された同等性・同質性評価プロトコルを使用しても明らかにされない同等性・同質性

製造工程の変更によっては、より詳細な理化学的試験、生物学的試験、薬理学的試験、PK/PD 試験、有効性試験、安全性試験なしには製法変更前の製品との同等性・同質性が示されない場合も考えられる。プロトコルにおいてそのような場合にとるべきステップを明確にすることを推奨する（III.C 節参照）。

8. 誓約

同等性・同質性評価プロトコルが不用となった時には、アップデートするか取り下げることを、当該プロトコルのなかで誓約するように推奨する（IV.D 節参照）。

B. FDAは同等性・同質性評価プロトコールにおいて触れるべき製造工程における変更について特別な関心を有しているか？

V.A.節で述べた一般的な考慮に加えて、我々は製造工程における変更に関連して以下の点について考慮するよう推奨する。

1. 物理的・化学的特性解析および生物学的特性解析

同等性・同質性評価プロトコールには、製品の特性が製法変更によって影響を受け、製品の安全性や有効性に影響を及ぼす可能性がある場合、製法変更前後の製品の物理的・化学的および生物学的特性解析を比較するための計画を含むべきであろう。組換えDNA由来タンパク質製品およびその他の製品については、適切な場合は、特性解析には構造解析（例えば一次、二次、三次、四次）、糖鎖解析、バイオアッセイを含む。

2. 不純物プロファイルの比較

同等性・同質性評価プロトコールには新しい工程によって製造された製品の不純物プロファイルを決する計画が含まれるべきである。その研究では、製品関連不純物や、適用できるのなら細胞基材由来、細胞培養由来、ダウンストリーム由来不純物を含む工程由来不純物を評価すべきである。新しい不純物あるいは混入物質がないことを示し、下流での処理（例えばクリアランス研究）によって除去、不活化されていることを示すことを推奨する。不純物プロファイルに変化がないことを確認すべきである。

もし承認を受けた同等性・同質性評価プロトコール下での変更の実施の間に、不純物の安全性を評価するための非臨床あるいは臨床試験が必要であることがデータによって示された場合には、承認を受けた同等性・同質性プロトコール下での変

更は適当ではないのかもしれない（III.C.節、V.A.7参照）。

3. 下流の工程への影響

下流の工程への変更の影響を調べることを推奨する。精製工程のような下流の工程は、上流工程の例えば収量の増加や不純物プロファイルのシフトによって影響を受けやすい。例えば、有害物質の除去あるいは不活化は生物由来物質や試薬を含む工程では再評価されなければならないかもしれない。同等性・同質性評価プロトコールの中で、製造工程全体がどのようにして適切にコントロールされるか考察することを推奨する。

4. 工程管理および中間体やインプロセス物質の管理への影響

新しい管理値の実施、あるいは承認された管理値からの変化を確認するとともに妥当性を示すことを推奨する。プロトコールの中に、不純物や混入物の不活化、除去に関するバリデーションの実施が示され、適切な場合は新しい製造工程について再バリデイトすることが示されていること。

C. FDAは同等性・同質性評価プロトコールの中で言及されるべき分析法における変更について特別な関心を有しているか？

分析方法の変更に関する同等性・同質性評価プロトコールは分析方法の変更のバリデーション計画を提供すべきであり、プロトコールが既存の分析方法を変更するため（即ち同じ原理を用いる）、あるいは他の分析方法への変更のために用いることができるかどうか示すべきである。分析方法に関して提案された変更は、分析方法を改善し、あるいは有意に分析特性（分析法、バリデーション、使用目的のタイプに関係する（例えば、精度、正確さ、特異性、検出限界、定量限界、直線性、測定範囲））を変更しないように、同等性・同質

性評価プロトコールをデザインするよう推奨する。

分析方法のバリデーションには、方法の適格性に関する評価が含まれる。バリデーション計画の中に、精度、範囲、的確性、特異性、検出限界、定量限界のような関連バリデーションパラメータに関する許容限界が示されるべきである。それらのパラメータに関する許容限界によって分析方法は使用目的に照らして適切であることが保証されるべきである。バリデーション計画において、変更した方法は原法に比べて緩衝液/溶液、製品関連汚染物、あるいは製剤中にある他の成分によって影響を受けやすいかどうか評価される。計画の中において、用いる統計的解析、二つの方法を比較するための製品テストを実施する予定であるかどうかについて明らかにすべきである。二つの工程を比較するための製品テストを行う計画の必要性は、提案された変更の程度、製品のタイプ、テストのタイプ（例えば、化学的、生物学的）によって異なる。出荷管理、工程管理のために新しい分析方法を使用するとき、承認された判定基準がもはや必要とされないことをFDAから指摘された場合を除いて、申請書の中で承認された試験を削除したり、判定基準を緩和させるべきではない。

D. FDAは同等性・同質性評価プロトコールにおいて言及されるべき製造設備の変更に特別な関心をよせているか？

同等性・同質性評価プロトコールは、申請者が異なった設備を使用する計画を有している場合、あるいは異なった設備となるであろう設備の変更を計画している場合、有用である。異なる設備には新しいモデル、性能の変更、製造材料（例えばガラスラインタンクからステンレススチール製への変更）、整備デザインや設備操作原理における変更が含まれる。追加の二重工程ライン（例

えば醗酵ライン）あるいは承認をうけている製造施設へ設備が追加された際にも、同等性・同質性評価プロトコールは有用である。同等性・同質性評価プロトコールが適切であるか決定する前に、製造工程への影響という点から変更のタイプを評価することを推奨する。変更を促進できるように、必要に応じてFDAと早期に意見交換を開始するよう、薦める。

E. FDAは同等性・同質性評価プロトコールにおいて言及すべき製造施設の変更に特別な関心を寄せているか？

同等性・同質性評価プロトコールの有用性はしばしば変更の適用範囲、場合によっては査察の必要性によって制約される。例えば、新しい施設への移行は多くの変更を伴い（例えば新しい設備、製造工程の変化）、新しい施設は同等性・同質性評価プロトコールが考えられたときにはわかっていないし、建設されていないため、同等性・同質性評価プロトコールの一部として明確にすることは困難である。多くの変更を含め、施設の変更に關して、同等性・同質性評価プロトコールの適格性を注意深く考慮することを推奨する。事業所の記述の部分で述べられた適用要求のあるパイオロジクスに関しては、同等性・同質性評価プロトコールが有用でありうるケースがあるかもしれない。早期にFDAと情報交換をすることを推奨する。

製法変更があった製品の出荷に先立って、cGMPが遵守されているか確認するため承認前査察が必要とされるCMC上の変更がある。FDAがそのような承認前査察を必要としているか決定するので、II.E.節に上げられたガイダンス文書を参照するか、FDAに相談してほしい。承認前査察が必要とされる場合、同等性・同質性評価プロトコールにおいて、承認前査察の要求を認め、異なった原薬製造場所あるいは異なった製剤製造場所で製造された製品は、FDAが新しい製造場所においてcGMPが遵守されていることを確認す

るまで出荷しないことを認めること。さらに、無菌操作によって製造された製品の場合、異なった施設あるいは領域（例えば、同一構内の部屋あるいは建物）において製造された製品は、施設あるいは領域が cGMP に遵守していることが確認された時のみ出荷できることを、プロトコールに明記する。また別のタイプの場所（例えば、原薬中間体製造場所、包装、試験研究室）への移動については、移動場所で製造された製品は、cGMP が満足されたときとされない限り出荷しないことをプロトコールに明記する。

BLA に関しては、既存の施設でのいくつかの大きな変更（即ち、製品に悪影響を及ぼす実質的な可能性をもつ変更）では、21 CFR 601.2(d)のもと、変更を受けた製品の出荷に先立って、cGMP の遵守の確認が必要だろう。大きな変更に関しては、製品は cGMP の遵守が満足されなければ出荷されないことを同等性・同質性評価プロトコールに明記する。

同等性・同質性評価プロトコールは、バイオロジクスおよびタンパク質性製品の生産施設において、承認された生産領域に製品を追加する場合に、有益である。更に、BLA あるいは BLA への承認後補足文書の形で施設／事業所情報を伴った製品に関しては、FDA は以下を含む変更に関しては報告カテゴリーの引き下げを行わない可能性もある。

- ・ 設備あるいは付属設備（例えば、新しい暖房およびエアコンディショニング；無菌操作による製品のための新しい充填ライン）における大きな変更（例えば、注入システムのための水の変更）の場合 あるいは
- ・ 封じ込めが重要な施設の承認された製造領域への追加製品の導入（例えば遺伝子治療用ベクター製造のような生きたウィルスを使用する製造操作、あるいは不活化ウィルスワ

クチンの最終操作）の場合

F. 同等性・同質性評価プロトコールは容器包装システムの変更に有用であるか？

有用である。過去において、申請者は容器包装システムの変更の際に、プロトコールを使用しており、使用を続けている。同等性・同質性評価プロトコールは、容器包装システムの変更の繰り返しにも特に有用である。

G. 工程分析技術（PAT）の実施あるいは変更は同等性・同質性評価プロトコールにおいて言及されるべきか？

我々は、工程分析技術の導入 あるいは変更は、同等性・同質性評価プロトコール中に言及可能と期待している。我々と早期に情報交換をすること。将来、PAT に関するガイダンスの発表を予定している。

H. マスターファイルは申請者の同等性・同質性評価プロトコールと相互参照できるか？

CMC 上の変更のために作成した（例えば容器の樹脂）同等性・同質性評価プロトコールでは、マスターファイルを相互参照できる。承認された同等性・同質性評価プロトコールを用いて実施された承認後の CMC 上の変更についての報告時に、プロトコール中で、マスターファイルを査読することを認める記述をしてもよい。同等性・同質性評価プロトコールにおいて、マスターファイル中で参照すべき情報のタイプ（例えば、プラスチック樹脂の製造情報および剤形情報）、新材料の適格性を明らかにするために実施する研究（例えば承認された企画）、同等性・同質性研究、安定性研究）のような情報を示すことを推奨する。

I. 同等性・同質性評価プロトコールは

マスターファイルの中に含まれるべきか？

同等性・同質性評価プロトコールはマスターファイルの中に含まれることもありうる。プロトコールは CMC 上の変更のために相互参照されうる。製品の PAS の申請において、マスターファイルを査読することを認める記述を含むべきである (21 CFR 314.420(b))。同等性・同質性評価プロトコールは製品特異的である。したがって、PAS の申請において、同等性・同質性評価プロトコールを作成し、製法変更後の製品の適格性 (例えば承認された企画、同等性・同質性評価研究、安定性研究) を示すために実施する追加試験を特定することによって、マスターファイル中の情報を増やすことになる。普通、単独にマスターファイルの査読はしないし、マスターファイルへの申請の承認、非承認はない

2-2 同等性・同質性評価プロトコールのマニュアルガイダンス案からみえてくるもの
今回の案の内容は以上であるが、同等性・同質性評価プロトコールの手引きとして詳細な内容となっており、米国でこのプロトコールシステムが定着しつつあることが伺われる。

内容をみると 1997 年のガイダンスがプロトコールの目的、基本的な分類の説明であったのに対し、今回のガイドラインは具体的に記述すべき内容にまで解説が進んでいる。しかし基本的な部分においても変更点がある。一つは報告カテゴリーが 3 通りから 4 通りに増えたことである。即ち製品の品質へ影響が出る可能性が中程度に予想されるケースの場合、30 日前告知のみであったのを、さらに 0 日告知 (CBE) と 30 日告知 (CBE-30) に分類したことである。その理由として、プ

ロトコールシステム運用の経験により、従来 30 日告知としていたような変更でも、報告あるいは評価が適切になされており、実際に提出された例からも、問題は生じないと判断できるケースがあるためとしている。このようなケースがあることは 1997 年のガイダンスでもふれていたが、本ガイダンス案では、そのケースをカテゴリー化し、3 類から 4 類に増やしている。FDA が実際にどのような変更をこのカテゴリーにあてはめているか具体例が注目される。

さらに、このガイドライン案では、同等性・同質性評価プロトコールの作成が困難と思われるケースについて III.C の中に触れている。例示されているのは

- CMC 上の変更に関する、特定しない (nonspecific) 計画
- 製品への有害な影響を、事前に設定した試験、研究、分析方法、および判定基準では評価しえない CMC 上の変更
- 研究中の新薬 (IND)、研究中の新動物薬 (INAD)、あるいは新適用の申請を保証するような CMC 上の変更
- 変更の影響を評価するために有効性、安全性 (臨床あるいは非臨床)、あるいは PK/PD データ (例えば、剤型の変化、新しい不純物の評価のための臨床あるいは非臨床試験、不純物の評価、あるいは免疫原性/抗原性の評価) を必要とするような CMC 上の変更

である。このような例が挙げられたことから予想されることは、同等性・同質性評価プロトコールのシステムは製法変更の中でも、品質特性の評価によって結論が下せるような場合に用いられているのであって、比較的軽微な変更において有効であることが伺われる。

このように同等性・同質性評価プロトコールは米国において生物薬品の製法変更時の同等性・同質性に関する審査において、確立したシ

システムとして機能しているようである。即ち、本来ケースバイケースの対応とならざるをえない製造方法の変更について、規制当局との事前相談を同等性・同質性プロトコールという文書システムに変えることによって、作業の軽減を図ったのであろう。しかし、わが国にこのシステムを導入することは極めて困難と言える。もともと（特に CMC においては）規制当局に事前相談のシステムがないわが国において、このシステムを導入しプロトコール制度をとるとしても、そのために多くの人的リソースが必要となり、現状では実行は困難である。したがってこの制度は本来米国のように規制当局に豊富な人的リソースがあって初めて成り立つシステムといえる。とはいえ、米国においてさえ、プロトコールの採用は比較的軽微な変更にとどまっていることをみると、同等性・同質性評価の定型化の難しさを示唆しているといえる。

3. ICH バイオ医薬品の同等性・同質性評価ガイドライン

平成15年度の大きな動きとして ICH の場でバイオ医薬品の製法変更時の同等性・同質性ガイドライン(Q5E)がステップ2に達したことが挙げられる。このテーマは2002年2月のブリュッセル会議でコンセプトペーパーが採用され、その後専門家による1回の非公式会議（ワシントン）、4回の公式会議（舞浜、ブリュッセル、ワシントン、大阪）を経てステップ2として合意を得たものである。（添付資料2：原文、添付資料3：日本語訳）

3-1 ICH バイオ医薬品の同等性・同質性評価ガイドラインの論点

ステップ2に至るまでの主な論点をまとめると以下のようになる：

(1) 適用対象：物質としては ICH-Q6B ガイドラインと同様であることは日米欧間で当初

より合意がなされていたが、後発品を適用対象とするか否かで欧米と日本との間で大きな見解のずれが生じた。昨年度の本報告にも記したように、科学的には後発品についても同じ原則で評価が可能という見解は国際間では大きな違いはない。しかし欧米は、後発メーカーの場合先発メーカーが有している開発経験や歴史的データが手元になく、同等性・同質性評価にあたって、適切な比較を行うことは不可能、という理由で適用対象から外すという主張に終始し、このガイドラインでは後発品は適用外となった。

(2) 同等・同質とは？： バイオ医薬品にとって何をもって「同等・同質」となすかについて問題となった。タンパク質性医薬品の多くは本質的に不均一性がある。そこでこのガイドラインでは「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、むしろ、変更前後の製品の類似性が極めて高いこと、ならびに、既存の知識から、品質特性が多少違って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。」とした。

(3) バイオ医薬品の同等性・同質性評価作業の原則： 「同等性／同質性は、品質特性に関わる試験（理化学試験、生物学的試験）、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」とし、品質特性（安定性を含めた製品の比較、そして工程の解析・管理）の比較をまず行い、その結果に応じて、非臨床試験・臨床試験との組み合わせによって結論を導く考えが明確にされた。

(4) 製法変更のタイミング：開発段階での変更はケースバイケースであることが多く一般論としてガイドライン化することは困難。ただし本ガイドラインは開発段階での製法変更も考慮して一般原則を定め、開発段階での製法変

更については、別途章を設けることとした。

(5) 非臨床試験、臨床試験による同等性・同質性評価:ステップ2の合意後に専門家の意見を求めることとした。

3-2 ICH バイオ医薬品の同等性・同質性評価ガイドラインにおいて残されている問題点

(1) 非臨床試験、臨床試験: ICH-Q5Eガイドラインは品質分野の専門家によって作成されたものであり、これから非臨床、臨床分野の専門家からコメントを求めることとされている。特にヒトにおける抗原性評価の重要性については、欧米からしばしば指摘される場所である。しかしながら、トランスジェニック動物を用いた実験系の提案がなされてはいるが、従来の特性解析手法以上のもので、実際に抗原性の予測に有効であることが明らかとなった実験系はまだない。したがって、抗原性については市販後調査を厳格に行うこと以外には、現実的な対応は見出せないのが現状であろう。

(2) 後発品の同等性評価: バイオ医薬品についても、単純タンパク質を目的物質とするような製品については、近々にも後発品が出現することが予想される。米国においては、略式新薬申請ANDAによるバイオロジクスは法律上認めていなかったが、通常の組換えタンパク質性医薬品については、担当部局がCBERがCDERに移ったことも関係してか、後発品の出現に対する準備を開始していると聞く。一方欧州では、同等性・同質性ガイドラインの適用対象に既に後発品を入れている。したがって、わが国においても後発品の同等性・同質性評価について、基本的な考え方を整備する必要があるであろう。

E. 研究発表

1. 論文発表

(1) 川西 徹、松木 滋: 品質にかかわるトピッ

クの動向 -Q5E: バイオ医薬品のコンパラビリティー、医薬品研究、34、508-512 (2003)

- (2) Ishii-watabe, E. Uchida, A. Iwata, R. Nagata, K. Satoh, K. Fan, M. Murata, H. Mizuguchi, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Yamaguchi, T. Hayakawa: Detection of Replication-Competent Adenovirus Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR, *Mol. Therapy*, **8**, 1009-1016 (2003)
- (3) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Improved sensitivity of insulin in MALDI-TOF MS by premixing matrix CHCA with transferrin, *Rapid. Com. In Mass Spec.* (in press)

2. 口頭発表

- (1) Toru Kawanishi: "The Key Role of Characterization and Analytical Results in Comparability", The sixth International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2003.11)
- (2) 川西 徹: ICH-Q5E-国際調和ステップ2ガイドライン、バイオロジクスフォーラム第一回学術集会 (2004、2)

Guidance for Industry

Comparability Protocols - Protein Drug Products and Biological Products - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Submit comments on this draft guidance by the date provided in the Federal Register notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document contact Christopher Joneckis (CBER) 301-435-5681, Stephen Moore (CDER) 301-827-6430, or Dennis Bensley (CVM) 301-827-6956.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
Center for Drug Evaluation and Research
Center for Veterinary Medicine
September 2003

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

Guidance for Industry

Comparability Protocols Protein Drug Products and Biological Products - - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

Additional copies of this guidance are available from:

*Office of Communication, Training, and
Manufacturers Assistance, HFM-40*

*Center for Biologics Evaluation and Research
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448*

Phone: 800-835-4709 or 301-827-1800

Internet: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

or

*Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857*

Phone: 301-827-4573

Internet: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

or

*Communications Staff, HFV-12
Center for Veterinary Medicine (CVM)
7519 Standish Place
Rockville, MD 20855*

Phone: 301-827-3800

Internet at <http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
Center for Drug Evaluation and Research
Center for Veterinary Medicine
September 2003**

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

TABLE OF CONTENTS

I. INTRODUCTION 1

II. BACKGROUND..... 2

A. What is a Comparability Protocol? 4

B. What is the Benefit of Using a Comparability Protocol? 4

C. When and Why Were Comparability Protocols Created?..... 4

D. Why is A Guidance on Comparability Protocols Being Provided? 5

**E. Where Can More Information on Postapproval Changes and Assessment of
Comparability Be Found? 5**

III. WHAT TO CONSIDER IN PLANNING A COMPARABILITY PROTOCOL..... 6

A. How Does a Comparability Protocol Affect the Reporting of CMC Changes? 6

B. When Might a Comparability Protocol Be Useful for a CMC Change?..... 6

C. When Might a Comparability Protocol Be Inappropriate?..... 8

IV. PROCEDURES FOR COMPARABILITY PROTOCOLS 9

A. How Should a Comparability Protocol Be Submitted?..... 9

**B. How are Changes and Study Results Submitted After a Comparability Protocol is
Approved? 10**

**C. What If Study Results Do Not Meet the Criteria Specified in the Approved
Comparability Protocol? 10**

D. When Does a Comparability Protocol Become Obsolete?..... 10

E. How is an Approved Comparability Protocol Modified? 11

V. CONTENT OF A COMPARABILITY PROTOCOL..... 11

A. What are the Basic Elements of a Comparability Protocol? 12

**B. Does FDA Have Specific Concerns About Changes in the Manufacturing Process That
Should Be Addressed in a Comparability Protocol? 15**

**C. Does FDA Have Specific Concerns About Changes in Analytical Procedures That
Should Be Addressed in a Comparability Protocol? 16**

**D. Does FDA Have Specific Concerns About Changes in Manufacturing Equipment That
Should Be Addressed in a Comparability Protocol? 17**

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

E. Does FDA Have Specific Concerns About Changing Manufacturing Facilities That Should Be Addressed in a Comparability Protocol?17

F. Can a Comparability Protocol Be Used for Container Closure System Changes?.....19

G. Can Implementation of or Changes in Process Analytical Technology (PAT) Be Addressed in a Comparability Protocol?.....19

H. Can a Master File Be Cross-Referenced in an Applicant’s Comparability Protocol?...19

I. Can a Comparability Protocol Be Included in a Master File?.....19