

37 1.3 Scope

38 The principles adopted and explained in this document apply to:

- 39 • Proteins and polypeptides, their derivatives, and products of which they are
40 components (e.g., conjugates). These proteins and polypeptides are produced
41 from recombinant or non-recombinant cell-culture expression systems and can
42 be highly purified and characterised using an appropriate set of analytical
43 procedures;
- 44 • Products where changes are made by a single manufacturer, including those
45 made by a contract manufacturer, who can directly compare results from the
46 analysis of pre-change and post-change products; and
- 47 • Products where process changes are made in development or for which a
48 marketing authorisation has been granted.

49 The principles outlined in this document might also apply to other product types such as
50 proteins and polypeptides isolated from tissues and body fluids. Manufacturers are
51 advised to consult with the appropriate regional Regulatory Authority to determine
52 applicability.

53 1.4 General Principles

54 The goal of the comparability exercise is to ensure the quality, safety and efficacy of the
55 drug product produced by a changed manufacturing process through collection and
56 evaluation of the relevant data to determine whether there is any adverse impact on the
57 drug product due to the manufacturing process changes.

58 The demonstration of comparability does not necessarily mean that the quality attributes
59 of the pre-change and post-change products are identical; but that they are highly similar
60 and that the existing knowledge is sufficiently predictive to ensure that any differences in
61 quality attributes have no adverse impact upon safety or efficacy of the drug product.

62 A determination of comparability can be based on a combination of analytical testing,
63 biological assays, and, in some cases, nonclinical and clinical data. If a manufacturer
64 can provide assurance of comparability through analytical studies alone, nonclinical or
65 clinical studies with the post-change product might not be warranted. However, where
66 the relationship between specific quality attributes and safety and efficacy has not been
67 established, and differences between quality attributes of the pre- and post-change
68 products are observed, it might be appropriate to include a combination of quality,
69 nonclinical, and/or clinical studies in the comparability exercise.

70 To identify the impact of a manufacturing process change, a careful evaluation of all
71 potential consequences on the product, not just the obvious, should be performed. Based
72 on this evaluation, acceptance criteria to define highly similar post-change product can be
73 established. Quality data on the pre- and post-change products are generated, and a
74 comparison is performed that integrates and evaluates all data available, e.g.,
75 characterisation, routine batch analyses, stability, in-process control, and process
76 validation/evaluation data. The comparison of the results to the predefined acceptance
77 criteria allows an objective assessment of whether or not the pre- and post-change
78 products are comparable.

79 Following the evaluation of the quality attributes the manufacturer could be faced with
80 one of several outcomes including:

- 81 • Based on appropriate comparison of relevant quality attributes, pre- and post-
82 change products are highly similar and considered comparable, i.e. no adverse
83 impact on safety or efficacy profiles is foreseen.

- 84 • Although the products appear highly similar, there is doubt concerning the
85 capability of the analytical procedures to discern relevant differences that can
86 impact the safety and efficacy of the product. The manufacturer should consider
87 performing additional nonclinical and/or clinical studies.
- 88 • Some differences have been observed in the quality attributes of the pre-change
89 and post-change products, but it can be justified that no adverse consequence
90 on safety or efficacy profiles is expected, based on the manufacturer's
91 accumulated experience, relevant information, and data. In these circumstances,
92 pre- and post-change products can be considered comparable.
- 93 • Although the pre- and post-change products are similar, some differences have
94 been identified in the comparison of quality attributes and possible adverse
95 consequences on safety and efficacy profiles cannot be excluded. In such
96 situations, the generation and analysis of additional data on quality attributes is
97 unlikely to be sufficient to determine if pre- and post-change products are
98 comparable. The manufacturer should consider performing nonclinical and/or
99 clinical studies to reach a definitive conclusion, taking into account characteristics
100 of the drug product such as therapeutic window, clinical usage (acute vs. chronic
101 administration), dosing characteristics, and potential for immunogenic responses.
- 102 • Differences are so significant that it is determined that quality attributes for
103 products are not comparable (i.e., they are not highly similar). This outcome is
104 not within the scope of this document and is not discussed further.

105 2.0 Guidelines

106 2.1 Considerations for the Comparability Exercise

107 The goal of the comparability exercise is to ascertain that pre- and post-change drug
108 product is comparable in terms of quality, safety, and efficacy. Therefore, it might be
109 appropriate to collect data on the drug product to support the determination of
110 comparability even though all process changes occurred in the manufacture of the drug
111 substance. Comparability can be deduced from quality studies (partial or
112 comprehensive), but might sometimes need to be supported by comparability bridging
113 studies. The extent of the studies that demonstrate comparability will depend on:

- 114 • The production step where the changes are introduced;
- 115 • The potential impact of the changes on the purity as well as on the
116 physicochemical and biological properties of the product, particularly considering
117 the complexity and degree of knowledge of the product (e.g., impurities, related
118 substances);
- 119 • The availability of suitable analytical techniques to detect potential product
120 modifications and the results of these studies; and
- 121 • The relationship between quality attributes and safety and efficacy, based on the
122 overall nonclinical and clinical experience.

123 When considering the comparability of products, the manufacturer should evaluate, for
124 example:

- 125 • Relevant physicochemical and biological characterisation data regarding quality
126 attributes;
- 127 • Results from analysis of relevant samples from the appropriate stages of the
128 manufacturing process (e.g., intermediate, drug substance, and drug product);

- 129
- 130
- 131
- 132
- 133
- 134
- 135
- 136
- 137
- 138
- The need for stability data, including those generated from accelerated or stress conditions, to provide insight into potential product differences in the degradation pathways of the protein and, hence, potential product-related substances and product-related impurities;
 - Batches used for demonstration of manufacturing consistency;
 - Historical batch data that provide insight into potential "drift" of quality attributes with respect to safety and efficacy, following either a single or a series of manufacturing process changes. That is, the manufacturer should consider the impact of changes over time to confirm that an unacceptable impact on safety and efficacy profiles has not occurred.
- 139 In addition to evaluating the data, manufacturers should also consider:
- 140
- 141
- 142
- 143
- 144
- 145
- 146
- 147
- 148
- 149
- 150
- 151
- 152
- 153
- 154
- 155
- Critical control points in the manufacturing process that affect product characteristics, e.g., the ability of downstream steps to accommodate material from a changed cell culture process, as well as the impact of the process change on the quality of downstream product;
 - Adequacy of the in-process controls including critical control points and in-process testing: In-process controls for the post-change process should be confirmed, modified, or created, as appropriate, to maintain the quality of the product;
 - Nonclinical or clinical characteristics of the drug product: Clinical characteristics, such as therapeutic index, clinical use (e.g., acute vs. chronic administration), dosing, route of administration, and potential for immunogenic response, of the drug product can be important in planning the comparability exercise; and
 - Each indication for a multi-indication product: The structure-activity relationships, mechanism of action, safety profile, and toxicities of the same product can vary with each clinical indication and, if so, should be addressed for each clinical indication.

156 2.2 Quality Considerations

157 2.2.1 Analytical Techniques

158 The battery of tests for the comparability exercise should be carefully selected and
159 optimised to the product to maximise the potential of detecting differences in the
160 quality attributes that might result from the proposed manufacturing process change.
161 To address the full range of physicochemical properties or biological activities, it
162 might be appropriate to apply more than one analytical procedure to evaluate the
163 same quality attribute (e.g., molecular weight, impurities, secondary/tertiary
164 structures). In such cases, each method should employ different physicochemical or
165 biological principles to collect data for the same parameter to maximise the possibility
166 that differences in the product caused by a change in the manufacturing process
167 might be detected.

168 It can be difficult to ensure that the chosen set of analytical procedures for the pre-
169 change product will be able to detect modifications of the product due to the
170 limitations of the assays (e.g., precision, specificity, and detection limit) and the
171 complexity of some products due to molecular heterogeneity. Consequently, the
172 manufacturer should determine:

- 173
- 174
- 175
- 176
- Whether or not existing tests remain valid for their intended use or should be modified. For example, when the manufacturing process change gives rise to a different impurity profile in the host cell proteins, manufacturers should confirm that the test used to quantitate these impurities is still suitable for its intended

177 purpose. It might be appropriate to modify the existing test to detect the new
178 impurities;

179 • The need to add new tests as a direct result of changes in quality attributes that
180 the existing methods are not capable of measuring. That is, when specific
181 changes occur in quality attributes as a result of process change (e.g., following
182 addition of a new raw material or modification of a chromatographic purification
183 step), it might be appropriate to develop new analytical procedures, i.e., to
184 employ additional analytical techniques above and beyond those used previously
185 for characterisation or to establish routine specifications.

186 The measurement of quality attributes does not necessarily entail the use of validated
187 assays but the assays should be scientifically sound and provide results that are
188 reliable. Those methods used for batch release should be validated in accordance
189 with ICH guidelines (ICH Q2A, Q2B, Q5C, Q6B), as appropriate.

190 2.2.2 Characterisation

191 Characterisation of a biotechnological/biological product by appropriate techniques,
192 as described in ICH Q6B, includes the determination of physicochemical properties,
193 biological activity, immunochemical properties (if any), purity, impurities,
194 contaminants, and quantity.

195 When a manufacturing process change has been made that has the potential to have
196 an impact on quality attributes, a complete or limited (but rationalised) repetition
197 of the characterisation activity conducted for the market application is generally
198 warranted to directly compare the pre-change and post-change products. However,
199 additional characterisation might be indicated in some cases. When process
200 changes result in a product characterisation profile that differs from that observed
201 in the material used during nonclinical and clinical studies or other appropriate
202 representative materials, the significance of these alterations should be evaluated.

203 Each of the following criteria should be considered as a key point in the conduct of
204 the comparability exercise.

205 Physicochemical Properties

206 The manufacturer should address the concept of the desired product (and its
207 variants) as defined in ICH Q6B when designing and conducting a comparability
208 exercise. The complexity of the molecular entity with respect to the degree of
209 molecular heterogeneity should also be addressed. Following a manufacturing
210 process change, manufacturers should attempt to determine that higher order
211 structure (secondary, tertiary, and quaternary structure) is maintained in the
212 product. If the appropriate higher order structural information cannot be obtained,
213 a relevant biological activity assay (see biological activity below) could indicate a
214 correct conformational structure.

215 Biological Activity

216 Biological assay results serve multiple purposes in the confirmation of product
217 quality attributes that are useful for characterisation and batch analysis, and, in
218 some cases, serve as a link to clinical activity. The manufacturer should
219 recognise the limitations of biological assays, such as high variability, that might
220 prevent detection of differences that occur as a result of a manufacturing process
221 change.

222 In cases where the biological assay also serves as a complement to
223 physicochemical analysis, e.g., as a surrogate assay for higher order structure,
224 the use of a relevant biological assay with appropriate precision and accuracy

225 might provide a suitable approach to confirm that change in specific higher order
226 structure has not occurred following manufacturing process changes. Where
227 physicochemical or biological assays are not considered adequate to confirm that
228 the higher order structure is maintained, it might be appropriate to conduct a
229 nonclinical or clinical study.

230 When changes are made to a product with multiple biological activities,
231 manufacturers should consider performing a set of relevant functional assays
232 designed to evaluate the range of activities. For example, certain proteins
233 possess multiple functional domains that express enzymatic and receptor
234 mediated activities. In such situations, manufacturers should consider evaluating
235 all relevant functional activities.

236 Where one or more of the multiple activities are not completely correlated with
237 clinical safety or efficacy or if the mechanism of action is not understood, the
238 manufacturer should confirm that nonclinical or clinical activity is not
239 compromised in the post-change product.

240 **Immunochemical Properties:**

241 When immunochemical properties are part of the characterisation (e.g., for
242 antibodies or antibody-based products), the manufacturer should confirm that
243 post-change product is comparable in terms of the specific properties.

244 **Purity, Impurities, and Contaminants:**

245 The combination of analytical procedures selected should provide data to
246 evaluate the change in purity profile in terms of the desired product.

247 If differences are observed in the purity and impurity profiles of the post-change
248 product relative to the pre-change product, the differences should be evaluated
249 to determine their impact on safety and efficacy. Where the change results in the
250 appearance of new impurities, it might be appropriate to characterise the new
251 impurities, and in some cases, to conduct appropriate nonclinical or clinical
252 studies to confirm that there is no adverse impact on safety or efficacy of the
253 drug product.

254 Contaminants should be strictly avoided and/or suitably controlled with
255 appropriate in-process acceptance criteria or action limits for drug substance or
256 drug product.

257 **2.2.3 Specifications**

258 The tests and analytical procedures chosen to define drug substance or drug product
259 specifications alone are generally not considered adequate to assess the impact of
260 manufacturing process changes since they are chosen to confirm the routine quality of
261 the product rather than to fully characterise it. The manufacturer should confirm that the
262 specifications after the process change are appropriate to ensure product quality. Results
263 within the established acceptance criteria, but outside historical manufacturing control
264 trends, might suggest product differences that warrant additional study or analysis.
265 Modification, elimination, or addition of a test (i.e., in the specification) might be indicated
266 where data suggest that the previous test is no longer relevant for routine batch analysis
267 of the post-change product. For example, the elimination of bovine serum from the cell
268 culture process would remove the need for related analyses. However, a widening of the
269 acceptance criteria is generally not considered appropriate and should be justified. In
270 some cases, additional tests and acceptance criteria on the relative abundance of
271 specific new impurities might be appropriate if the impurity profile is different following the
272 manufacturing process changes. When evaluating both the test methods and
273 acceptance criteria for the post-change product, it is important to consider the general

274 principles for setting specifications as defined in Q6B, i.e., the impact of the changes on
275 the validated manufacturing process, characterisation studies, batch analysis data,
276 stability data, and nonclinical and clinical experience.

277 **2.2.4 Stability**

278 For many manufacturing process changes even slight modifications of the production
279 procedures, including those made early in the manufacturing process for the drug
280 substance, might cause changes in the stability of the post-change product. Any change
281 with the potential to alter protein structure or purity and impurity profiles should be
282 evaluated for its impact on stability, since proteins are frequently sensitive to changes,
283 such as those to buffer composition, processing and holding conditions, and use of
284 organic solvents. Furthermore, stability studies might be able to detect subtle differences
285 that are not readily detectable by the characterisation studies. For example, the
286 presence of trace amounts of a protease might only be detected by product degradation
287 that occurs over an extended time period; and, in some cases, divalent ions leached from
288 container closure might change the stability profile because of the activation of trace
289 proteases not detected in stability studies of the pre-change product. Generally, therefore,
290 real-time concurrent stability studies on the product potentially affected by the change
291 should be conducted, as appropriate.

292 Accelerated and stress stability studies are often useful tools to establish degradation
293 profiles and provide a further direct comparison of pre-change and post-change products.
294 The results thus obtained might show product differences that warrant additional
295 evaluation and also identify conditions indicating that additional controls should be
296 employed in the manufacturing process and during storage to eliminate these
297 unexpected differences. Appropriate studies should be considered to confirm that
298 suitable storage conditions and controls are selected.

299 ICH Q5C and Q1A(R) should be consulted to determine the conditions for stability
300 studies that provide relevant data to be compared before and after a change.

301 **2.3 Manufacturing Process Considerations**

302 A well-defined manufacturing process with its associated process controls is necessary to
303 assure that acceptable product is produced on a consistent basis. Approaches to
304 determining the impact of any process change will vary with respect to the specific
305 process, the product, the extent of the manufacturer's knowledge of and experience with
306 the process, and development data generated. The manufacturer should confirm that the
307 process controls in the modified process provide similar or more effective control of the
308 product quality, compared to those of the original process.

309 A careful consideration of potential effects of the planned change on steps downstream
310 and quality parameters related to these steps is extremely important (e.g., for acceptance
311 criteria, in-process specification, in-process tests, operating limits, and
312 validation/evaluation, if appropriate). This analysis will help identify which tests should be
313 performed during the comparability exercise, which in-process or batch release
314 acceptance criteria or analytical procedures should be re-evaluated and which steps will
315 not need to be considered. For example, analysis of process intermediates might
316 suggest potential differences that should be evaluated to determine the suitability of
317 existing tests to detect these differences in the product. The rationale for excluding parts
318 of the process from this consideration should be justified.

319 While the process will change and the associated controls might be redefined, the
320 manufacturer should confirm that pre-change and post-change products are comparable.
321 To support the comparison it is often useful to demonstrate, for example, that specific
322 intermediates are comparable or that the modified process has the capability to provide
323 appropriate levels of removal for process- and product-related impurities, including those

324 newly introduced by the process change. To support process changes for approved
325 products, data from commercial-scale batches are generally indicated.

326 The process assessment should consider such factors as the criticality of the process
327 step and proposed change, the location of the change and potential for effects on other
328 process steps, and the type and extent of change. Information that can aid this
329 assessment is generally available from several sources. The sources can include
330 knowledge from process development studies, small scale evaluation/validation studies,
331 experience with earlier process changes, experience with equipment in similar operations,
332 changes in similar manufacturing processes with similar products, and literature.
333 Although information from external sources is useful to some extent, it is within the
334 context of the specific manufacturing process and specific product that the change should
335 be assessed.

336 When changes are made to a process, the manufacturer should demonstrate that the
337 associated process controls, including any new ones, provide assurance that the
338 modified process will also be capable of providing comparable product. The modified
339 process steps should be re-evaluated and/or re-validated, as appropriate. The in-
340 process controls, including critical control points and in-process testing, should ensure
341 that the post-change process is well controlled and maintains the quality of the product.
342 Typically, re-evaluation/re-validation activities for a simple change might be limited to the
343 affected process step, if there is no evidence to indicate that there is impact on the
344 performance of subsequent (downstream) process steps, or on the quality of the
345 intermediates resulting from the subsequent steps. When the change considered affects
346 more than a single step, more extensive analysis of the change and resultant validation
347 might be appropriate.

348 Demonstration of state of control with the modified/changed manufacturing process might
349 include, but is not limited to, such items as:

- 350 • Establishment of modified specifications for raw, source and starting materials,
351 and reagents;
- 352 • Appropriate bioburden and/or viral safety testing of the post-change cell banks
353 and end-of-production cells;
- 354 • Adventitious agent clearance;
- 355 • Removal of product- or process-related impurities, such as residual host cell
356 DNA and proteins; and
- 357 • Maintenance of the purity level.

358 For approved products, an appropriate number of post-change batches should be
359 analysed to demonstrate consistent performance of the process.

360 To support the analysis of the changes and the control strategy, the manufacturer should
361 prepare a description of the change that summarises the manufacturing process of the
362 pre-change process and the post-change process and that clearly highlights
363 modifications of the process and changes in controls in a side-by-side format.

364 **2.4 Demonstration of Comparability during Development**

365 During product development, it is expected that multiple changes in the manufacturing
366 process will occur that could impact drug product quality, safety, and efficacy.
367 Comparability exercises are generally performed to bridge nonclinical and clinical data
368 generated with pre-change to post-change product in order to facilitate further
369 development and, ultimately, to support the marketing authorisation. Comparability
370 studies conducted for products in development are influenced by factors such as the
371 stage of product development, the availability of validated analytical procedures, and the

372 extent of product and process knowledge, which are limited at times due to the available
373 experience that the manufacturer has with the process.

374 Where changes are introduced in development before nonclinical studies, the issue of
375 assessing comparability is not generally raised because the manufacturer subsequently
376 conducts nonclinical and clinical studies using the post-change product as part of the
377 development process. During early phases of nonclinical and clinical studies,
378 comparability testing is generally not as extensive as for an approved product. As
379 knowledge and information accumulates, and the analytical tools develop, the
380 comparability exercise should utilise available information and will generally become
381 more comprehensive. Where process changes are introduced in late stages of
382 development and no additional clinical studies are planned to support the marketing
383 authorisation, the comparability exercise should be as comprehensive and thorough as
384 one conducted for an approved product. Some outcomes of the comparability studies on
385 quality attributes can lead to additional nonclinical or clinical studies.

386 In order for a comparability exercise to occur during development, appropriate
387 assessment tools should be used. It should be recognised that during development,
388 analytical procedures might not be validated, but should always be scientifically sound
389 and provide results that are reliable and reproducible. Due to the limitations of the
390 analytical tools in early development, physicochemical and biological tests alone might be
391 considered inadequate to determine comparability, and therefore, repeating elements of
392 the nonclinical or clinical studies already performed would be considered appropriate.

393 **3.0 Nonclinical and Clinical Considerations**

394 *Notice to the Reader: Where reference is made to nonclinical and clinical studies,*
395 *additional information and modification of these specific items will be provided by ICH*
396 *Safety and Efficacy Experts.*

397 Determinations of product comparability can be based solely on quality considerations
398 (see section 2.2) if the manufacturer can provide assurance of comparability through
399 analytical studies as outlined in this document. Additional evidence from nonclinical or
400 clinical studies is appropriate when quality data are insufficient to establish comparability.
401 The extent and nature of nonclinical and clinical studies should be determined on a case-
402 by-case basis in consideration of various factors, which include:

- 403 • Quality findings, e.g.,
 - 404 • The type, nature, and extent of differences between the post-change product
 - 405 and the pre-change product with respect to quality attributes including
 - 406 product-related substances and the impurity profile;
 - 407 • The results of the evaluation/validation studies on the new process including
 - 408 the results of relevant in-process tests; and
 - 409 • The capabilities and limitations of tests used for any comparability studies.
- 410 • The nature of the product, e.g., product complexity, therapeutic class;
- 411 • Dosing regimen;
- 412 • Route of administration;
- 413 • The therapeutic window based upon dose ranging studies;
- 414 • Chronic vs. acute use;
- 415 • Extent of knowledge regarding structure-activity relationships;
- 416 • Previous experience with immunogenic events or responses in patients;
- 417 • Mechanism of action;

- 418 • Patient population;
- 419 • Availability of existing nonclinical and clinical data; and
- 420 • Knowledge of how a difference in quality attributes might impact on safety and
- 421 efficacy.

422 **4.0 Glossary**

423 **Comparability Bridging Study:**

424 A study performed to provide nonclinical or clinical data that allows extrapolation of the
425 existing data from the drug product produced by the current process to the drug product
426 from the changed process.

427 **Comparable:**

428 A conclusion that products are highly similar before and after manufacturing process
429 changes and that no adverse impact on the quality, safety, or efficacy of the drug product
430 occurred. This conclusion can be based on an analysis of product quality attributes. In
431 some cases, nonclinical or clinical data might be indicated.

432 **Comparability Exercise:**

433 The activities, including study design, conduct of studies, and evaluation of data, that are
434 designed to investigate whether the products are comparable.

435 **Quality Attribute:**

436 A molecular or product characteristic that is selected for its ability to help indicate the
437 quality of the product. Collectively, the quality attributes define the adventitious agent
438 safety, purity, potency, identity, and stability of the product. Specifications measure a
439 selected subset of the quality attributes.

440 **5.0 References**

- 441 Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or
- 442 Animal Origin (Q5A)
- 443 Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived
- 444 Protein Products (Q5B),
- 445 Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (Q5C)
- 446 Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of
- 447 Biotechnological/Biological Products (Q5D)
- 448 Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological
- 449 Products (Q6B)
- 450 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (Q7A)
- 451 Text on Validation of Analytical Procedures (Q2A)
- 452 Validation of Analytical Procedures: Methodology (Q2B)
- 453 The Common Technical Document (M4Q)
- 454 Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R)

1 ICH Q5E: 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物 2 起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性 3 同質性評価

4 注：非臨床試験及び臨床試験に言及している箇所については、今後 ICH の安全性・
5 有効性の専門家により追加・変更されることになっている。

6 1.0 緒言

7 1.1 本ガイドラインの目的

8 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
9 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
10 な考え方を示すことにある。本ガイドラインは、製法変更前後の製品の同等性／同質性
11 を立証するためのデータを収集し、それに基づいて製造工程の変更が最終製品の品質・
12 安全性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを確認するための試験を計画し、
13 実施する際の指針として書かれたものである。

14 1.2 背景

15 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）の製造業者¹は、開
16 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
17 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
18 の変更への対処などが挙げられる。製造工程の変更時、製造業者は、当該製品の安全性
19 及び有効性に有害な影響を及ぼすような変化がないことを示すため、製品の品質特性を
20 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
21 品の品質特性の評価によって定めるべきである。

22 これまで公表されている各種 ICH 文書には、製法変更前後の製品の同等性／同質性を実
23 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
24 ICH 文書においては、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
25 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
26 項参照）。本文書は、これまでの各種 ICH ガイドラインを基礎として作成され、さらに
27 以下のアプローチを行う際に必要な指針を提供する：

- 28 ● 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
- 29 ● 製造工程の変更に起因する製品における品質特性上の変化の影響を、安全
30 性及び有効性の観点から評価する場合

31 *****脚注*****

32 1 本文書で「製造業者」という用語を使用する場合には、便宜上、承認取得者（もしくは
33 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、
34 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。

35 2 本文書で「製品」という用語を使用する場合には、便宜上、中間体、原薬、及び製剤
36 を指すこととする。

37 3 本文書で「製造工程」という用語を使用する場合には、便宜上、重要な工程パラメー
38 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。

39 *****

40 1.3 適用対象

41 本文書において取り扱い、解説する原則は次のものに適用する：

- 42 • 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
43 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
44 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
45 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
46 けるものを想定している。
- 47 • 変更前及び変更後の製品の成績を直接比較検討することが可能な単一の製
48 造業者（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
49 れた製品。
- 50 • 開発段階において製法変更がなされた製品あるいは承認取得後に製法変更
51 がなされた製品

52 本文書で示す原則は、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
53 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
54 て、製造業者は各極の規制当局に相談すること。

55 1.4 一般的原则

56 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
57 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
58 ータを収集・評価し、当該の製法変更によって最終製品に有害な影響が及ぶか否かを見
59 極める。

60 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
61 ということを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
62 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
63 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。

64 同等性／同質性は、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
65 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学的
66 試験（品質特性に関わる試験）の成績のみに基づいて製法変更前後の同等性／同質性を
67 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
68 であることもある。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確立
69 されておらず、かつ製法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
70 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と同等性／同質性に関する評
71 価作業を実施することが適切であろう。

72 製造工程の変更により、どの様な結果がもたらされるかを把握するためには、当該製品
73 に対する明らかな影響はもとより、悪影響を及ぼす可能性のある全てについても慎重に
74 評価すべきである。この評価に基づいて、変更後の製品の類似性が極めて高いことに関
75 する基準を設定する。製法変更前および変更後の製品についての品質データを収集する。
76 そして、得られたすべてのデータ、例えば、特性解析、ルーチンのロット分析、安定性、
77 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などを総
78 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た基準に従って比較検討
79 することにより、変更前と変更後の製品が同等であるか否かを客観的に評価できる。

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

- 82 ● 関連する品質特性を適切に比較した結果、製法変更前および変更後の製品
83 の類似性は極めて高く、同等/同質であると考えられる。すなわち、安全
84 性や有効性に悪影響が及ぶとは考えられない。
- 85 ● 変更前後の製品の類似性は極めて高いが、使用した分析方法が果たして当
86 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識別する能
87 力があつたかどうか疑問である場合には、新たに非臨床試験や臨床試験の
88 実施を考慮すべきである。
- 89 ● 製品の品質特性には製法変更前後で多少の相違が認められる。しかし、そ
90 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
91 や有効性に悪影響を及ぼさないと推測するのが妥当と考えられる場合には、
92 変更前後の製品は同等/同質であるとみなすことができる。
- 93 ● 変更前後の製品間に類似性が認められるものの、品質特性の比較検討によ
94 り相違が認められており、安全性および有効性に悪影響が及ぶ可能性が否
95 定できない場合、品質特性についての追加データを収集・解析するだけで
96 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。
97 したがって、治療域、臨床での使用法（短期的投与か長期的投与か）、投
98 与法上の特徴、免疫原性の可能性のような当該製剤の特性を考慮に入れて、
99 確実な結論に到達できるような非臨床試験や臨床試験の実施を考慮すべ
100 きである。
- 101 ● 製法変更前後の相違があまりに著しいため、製品の品質特性は同等/同質
102 ではない（つまり、変更前および変更後の製品は極めて類似しているわけ
103 ではない）と判断される。この結論は、本文書の適用対象外であるため、
104 本文書ではこれ以上は取り扱わない。

105 2.0 ガイドライン

106 2.1 同等性/同質性評価作業に関する留意事項

107 同等性/同質性評価作業の目指すところは、製造工程変更前後の最終製品が、品質・安
108 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。したがって、全ての
109 製法変更が原薬の製造工程においてのみになされた場合であっても、同等性/同質性を
110 確定するためには、一般的には最終製品に関するデータを収集するのが適切であろう。
111 製法の変更前後の同等性/同質性は、品質に関する試験（の一部または全部）から推論
112 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
113 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
114 程度まで実施すべきかは、下記の事項に依存する：

- 115 ● 製造工程中の変更箇所。
- 116 ● 製法変更が当該製品の純度ならびに物理的・化学的性質及び生物学的性質に
117 及ぼす影響の程度。この際、特に当該製品の不純物、関連物質などに関する
118 知見の程度およびその物質的複雑性を考慮する。
- 119 ● 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
120 の結果。
- 121 ● 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
122 係。

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

- 125 ● 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
126
- 127 ● 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
128
- 129 ● 当該タンパク質の分解状況より製品間の違いを明らかにするための、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、具体的には生成する可能性のある目的物質関連物質及び目的物質由来不純物に関するデータ
130
131
- 132 ● 製造の恒常性を証明するために用いたロット
- 133 ● 単回もしくは複数の製法変更が行われた結果生じた品質特性の変化傾向と、安全性、有効性との関係に関する知見を提供する蓄積されたロットデータ。
134 すなわち、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ために、製法変更がもたらす結果について製造経験も含めて考慮すること。
135
136
137
- 138 上記のデータの評価に加えて、製造業者は、下記の事項も考慮すること：
- 139 ● 製品の特性に影響を及ぼす製造工程中の重要管理事項：
- 140 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期待通りに処理
141 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。
142
- 143 ● 重要管理事項を含めたプロセス・コントロール及び工程内管理試験の妥当性：
144
- 145 製法変更後の工程のプロセス・コントロールは、製品の品質を維持するために、
146 必要に応じて、確認、一部修正、あるいは新たに設定すべきである。
- 147 ● 製品の非臨床的あるいは臨床的特徴：
- 148 例えば、当該製剤の治療係数(therapeutic index)、臨床での使用法（例えば、
149 短期的投与か長期的投与かなど）、臨床投与量、投与経路、免疫原性の可能性
150 などは、同等性／同質性評価作業を計画する際に重要である。
- 151 ● 複数の効能を有する製品についての個々の適応症：
- 152 同一製品であっても臨床上の適応ごとにその構造活性相関、作用機序、安全
153 性プロファイル、及び有害作用は異なる可能性がある。その場合は、臨床上
154 の適応ごとにそれらについての検討が必要である。

155 2.2 品質に関する留意事項

156 2.2.1. 分析法

157 製法変更前後の同等性／同質性評価作業に用いる試験の項目・内容は、慎重に選定
158 する必要があり、かつ、それらは当該製法変更によって生じる可能性のある製品の
159 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
160 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
161 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
162 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
163 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
164 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
165 必要がある。

166 製法変更前の製品について設定した一連の分析方法については、分析法の限界（精
167 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
168 により複雑さが増すため、製品の変化が検出可能であることを保証することが困難な
169 場合もありうる。したがって、製造業者は以下の点について明らかにする必要がある
170 :

- 171 • 既存の試験法が、使用目的に対して変わらず有効であるか否か、あるいは
172 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
173 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
174 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ることを確認す
175 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
176 が適当である場合もある。
- 177 • 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
178 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
179 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
180 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
181 合、新たな方法としては、これまでの特性解析に使用されていた分析方法
182 や規格設定に用いられた分析方法に優る方法を用いるのが適当であろう。

183 品質特性の測定には、必ずしもバリデートされた測定法を使用する必要はないが、
184 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
185 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、
186 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
187 すること。

188 2.2.2 特性解析

189 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薬品（バ
190 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、物理的化學
191 的性質、生物活性、免疫化學的性質（該当する場合）、純度、不純物、混入汚染物
192 質や物質が含まれる。

193 品質特性に影響を及ぼす可能性がある製造工程の変更が行われた場合には、変更前
194 後の製品を直接比較するために、通常、承認申請時に実施した特性解析をすべてあ
195 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
196 施する必要がある。ただし、追加的な特性解析が必要な場合もありうる。製法変更
197 の結果、製品の特性プロファイルに変化が生じ、非臨床試験及び臨床試験に用いた
198 製品、あるいはこれに匹敵する適切な物質でみられたプロファイルとは異なる場合
199 には、その差異の意味を評価する必要がある。

200 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
201 考慮する必要がある。

202 物理的化學的性質

203 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
204 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
205 構造上の不均一性の観点より、分子の複雑性についても検討すべきである。製造
206 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
207 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
208 場合には、関連する生物活性の測定（下記の「生物活性」参照）によってコンフ
209 ォメーションが正しく保持されていることを示すことが可能であるかもしれない。

- 210 **生物活性**
- 211 生物学的試験（バイオアッセイ）の結果は、製品の品質特性を確認する際の様々
212 な目的に活用できる。例えば、特性解析及び出荷試験に有用であり、また場合によ
213 っては臨床における活性との橋渡しとしての役目を果たすこともある。生物学的
214 的試験の限界（例えば、ばらつきの大きさ）により、製法変更の結果として生じ
215 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。
- 216 高次構造解析の代替試験として生物学的試験を物理的・化学的試験の補完として用
217 いる場合には、適切な精度と正確性を有する生物学的試験を使用することにより、
218 製法変更後に特定の高次構造が維持されていることを確認するための手段となる
219 だろう。物理的・化学的試験や生物学的試験が、高次構造が維持されていることを
220 確認するための方法として適していない場合には、非臨床試験または臨床試験を
221 実施するのが適切な場合もある。
- 222 複数の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
223 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、
224 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機能領域を複数
225 持っているとする。このような場合、関連する活性のすべてを評価するよう検討
226 することが必要である。
- 227 複数の活性のうちの一つ、あるいは二つ以上の活性が臨床上の安全性や有効性
228 と完全には関連していない場合、もしくは作用機序が解明されていない場合、変
229 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確認されたとはいえない。
- 230 **免疫化学的性質：**
- 231 免疫化学的性質が特性解析の一部である場合（例えば、抗体医薬品や抗体をもと
232 にした製品など）、その免疫化学的性質に関して変更後の製品が同等／同質であ
233 ることを確認する必要がある。
- 234 **純度、不純物、混入汚染物質：**
- 235 目的物質に関する純度プロファイルの変化を評価できるようなデータが得られる
236 ように分析手法の組み合わせを選定する必要がある。
- 237 変更前の製品と比較した結果、変更後の製品の純度及び不純物プロファイルに変
238 化が認められた場合、その変化が安全性及び有効性に及ぼす影響を検討する必要
239 がある。製法変更によって新しい不純物がみつかった場合、この不純物の特性を
240 明らかにする必要があるかもしれない。場合によっては最終製品の安全性あるい
241 は有効性へ悪影響がないことを確認するための非臨床あるいは臨床試験を行うこ
242 とがあるかもしれない。
- 243 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
244 いて設定されている適切な工程内管理試験における管理値や処置基準値により適
245 正に管理する。
- 246 **2.2.3 規格及び試験方法**
- 247 原薬あるいは製剤の規格及び試験方法を定めるために選定された試験項目及び分析方法
248 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
249 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
250 日常的に品質を確認するために選定されているためである。製造業者は、製法変更後の
251 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。
252 設定された規格値／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

253 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
254 れるので、新たな試験項目及び分析方法の追加が必要となるかもしれない。製法変更前
255 に設定されたある試験（すなわち規格及び試験方法中の）が変更後の製品の日常的なロ
256 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、当該試験の変更、
257 削除、または新たな試験の追加の必要性が示唆されているといえるかもしれない。例え
258 ば、細胞培養工程からウシ血清を除いた場合、関連する分析の必要性はなくなる。一方、
259 規格値／適否の判定基準を広げることは、一般に不適切と考えられ、変更を裏付けるた
260 めの正当な理由付けが必要となる。製法変更後に不純物プロファイルが変化するととも
261 に、新規不純物が比較的大量に存在する場合は、新たな試験及び規格値／適否の判定基
262 準の追加設定が適切であることもある。製法変更後の製品に対する試験方法と規格値／
263 適否の判定基準を評価する場合には、Q6B ガイドラインに定められている規格及び試験
264 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
265 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
266 ある。

267 2.2.4 安定性

268 当該原薬の上流の製造工程に製法変更が行われたものも含め、たとえそれらが製造手順
269 のわずかな変更であったとしても、変更後の製品の安定性に変動が生じる可能性がある
270 ことも多い。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
271 のある製法変更は、製品の安定性に及ぼす影響を評価すべきである。なぜなら、タンパ
272 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
273 けやすいことが多いからである。さらに、安定性試験によって、特性解析試験では容易
274 に検出できないわずかな変化を検出できる場合もある。例えば、微量のタンパク質分解
275 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
276 によっては、包装容器から溶出した二価イオンが、製法変更前の製品の安定性試験では検
277 出されない微量のタンパク質分解酵素を活性化する結果、製品の安定性プロファイル
278 を変化させることもありうる。したがって、一般的には、製法変更の影響を受ける可能性
279 のある製品に関して製法変更と同時に、実保存時間安定性試験を適切に実施すべきであ
280 る。

281 加速及び苛酷条件下での安定性試験は、変更前後の製品の分解プロファイルに関する情
282 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
283 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
284 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
285 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ると考えられる。選定
286 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
287 ある。

288 製法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
289 ては、ICH Q5C 及び Q1A(R)ガイドラインを参照すること。

290 2.3 製造工程に関する留意事項

291 基準を充たす製品を恒常的に製造するためには、製造工程を明確にし、工程管理により
292 一定性を保つことが必要である。いかなる製法変更であってもその影響を評価するた
293 めの方策は、その工程の内容、製品、工程に関して製造業者が有する知見及び経験、開発
294 過程でのデータによって異なる。製造業者は、製法変更後の工程における工程管理が変
295 更前の工程で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
296 を確認すること。

297 計画した製法変更がその下流工程、及び各工程に関連する品質パラメータに与える影響
298 の可能性について慎重に検討することは（例えば、規格値／適否の判定基準、工程内規
299 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
300 価との関係で）極めて重要である。この検討は、同等性／同質性評価作業において実施
301 すべき試験を特定したり、工程内管理試験、あるいは、出荷試験時の規格値／適否の判
302 定基準や分析方法のうち再評価すべきものを特定したり、さらに検討する必要がない工
303 程を特定するのに役立つ。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
304 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
305 こともある。製造工程中の一部の工程を工程評価の対象外とする場合には、その妥当
306 性を示す必要がある。

307 製法を変更し、関連する工程管理項目を再設定する際には、変更前後の製品が同等／同
308 質であることを確認する必要がある。同等性／同質性を評価するためには、例えば、特
309 定の中間体が同等／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
310 及び目的物質由来不純物（製法変更によって新たに生成したのものも含め）を適切なレベ
311 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
312 みの製品についての製法変更の検討では、通常、実生産スケールで製造されたロットで
313 得られたデータの提示が望ましい。

314 工程を評価する際には、工程自身及び企図する変更の重要度、変更の箇所及び他の工程
315 への影響度、変更の種類と程度などの要素を十分考慮すべきである。この評価に役立つ
316 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、工程を開
317 発する過程で得た知見、小規模でのプロセス評価／バリデーション、以前行った製法変
318 更の経験、同様の操作を行う設備での経験、同様の製品での同様の製法変更、文献など
319 が挙げられる。評価対象となっている当該の製法変更が関係する特定の製造工程及び特
320 定の製品に限っては、外部からの情報もある程度は有用である。

321 工程を変更する場合、関連する工程管理（新しい管理項目もすべて含めて）により変更
322 後の工程も同等の製品を製造できることを保証する必要がある。製法変更後の工程は、
323 必要に応じて再プロセス評価や再バリデーションを実施する必要がある。工程内管理
324 （重要管理事項及び工程内管理試験をも含めて）は、変更後の工程が十分に管理されて
325 おり、製品の品質を維持するものであることを保証する必要がある。通常、単純な変更
326 についての再プロセス評価／再バリデーションは、当該ステップのみを対象とするもの
327 でよいと考えられるが、これは、それ以降（下流）の各ステップの性能に影響が及ぶこ
328 とがない場合や、それ以降のステップから得られる中間体の品質に影響が及ぶことを示
329 す証拠がない場合に限る。当該変更が二つ以上のステップに影響を及ぼすと考えられる
330 場合には、その製法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
331 ションを行うのが適切であろう。

332 製法変更された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
333 だし、下記に限定されるわけではない：

- 334 • 原料、生物起源原材料、出発原料、試薬についての変更後の規格及び試験
335 方法の設定
- 336 • 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ーバーデン
337 やウイルス安全性試験
- 338 • 外来性感染性物質の除去
- 339 • 目的物質由来不純物あるいは残存宿主細胞由来 DNA 及びタンパク質などの
340 製造工程由来不純物の除去
- 341 • 純度レベルの維持

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

344 変更及び管理方策の分析を円滑に進めるため、製造業者は製法変更前及び変更後の製造
345 工程をそれぞれまとめた変更説明書を作成すべきであり、その説明書には、工程及び管
346 理試験における変更内容を製法変更前後で併記し、変更内容が明確にわかるようにする
347 必要がある。

348 2.4 開発段階における製法変更時の同等性／同質性の証明

349 開発段階においては、最終製品の品質、安全性、有効性に影響を及ぼす可能性のある製
350 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、
351 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
352 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
353 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、
354 製品開発におけるどの段階における製法変更であるか、バリデートされた分析手法がど
355 の程度利用できるのか、製品及び工程に関する知見がどの程度あるかなどが挙げられる
356 が、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
357 度の経験を有しているかにより左右される。

358 非臨床試験実施前の開発段階において製法変更が行われる場合には、一般的に同等性／
359 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
360 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
361 期段階では、製法変更前後の同等性／同質性試験は通常、承認済み製品に対するものほ
362 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
363 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広範なものになってゆく。
364 開発後期に製法変更を行ったが、製品の承認取得へ向けた新たな臨床試験の実実施計画が
365 ないという場合には、製法変更前後の同等性／同質性評価作業は、承認済み製品につ
366 て製法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
367 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
368 が必要になる場合もある。

369 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
370 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る必要はないが、
371 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結果をもたらすべき
372 ものであることを認識しておく必要がある。開発初期では分析法に限界があるため、
373 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
374 不十分かもしれない。したがって、非臨床試験や臨床試験がすでに実施されていたとし
375 て、その一部を再度実施することを適宜考慮すること。

376 3.0 非臨床及び臨床試験に関する留意事項

377 注：非臨床試験及び臨床試験に言及している箇所については、今後 ICH の安全性・有効
378 性の専門家により追加・変更されることになっている。

379 製法変更前後の製品の同等性／同質性は、製造業者が本文書に概説した分析的検討によ
380 り保証できるのであれば、品質に関する留意事項（2.2 参照）のみに基づいて確定でき
381 る。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
382 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
383 の非臨床試験や臨床試験の程度及び内容は、様々な要素を考慮して個別に決定すべきで
384 ある。その際考慮の対象となる要素には以下のものがある：

- 385 • 品質に関する所見、例えば

- 386 ● 目的物質関連物質及び不純物プロファイルを含めた品質特性に関して、
- 387 製法変更前後の製品における差異のタイプ、内容、及び程度
- 388 ● 変更後の工程に関するプロセス評価／バリデーション試験の結果。関連
- 389 する工程内管理試験の結果を含める
- 390 ● 同等性／同質性試験に用いる分析手法の能力及び限界
- 391 ● 当該製品の特性、例えば、物質的複雑さ、薬効分類など
- 392 ● 用法、用量
- 393 ● 投与経路
- 394 ● 用量設定試験に基づく治療域
- 395 ● 長期投与か短期投与か
- 396 ● 構造活性相関についての知見の程度
- 397 ● 臨床における免疫原性に基づく事象や応答に関するこれまでの経験
- 398 ● 作用機序
- 399 ● 患者集団
- 400 ● 入手できる既存の非臨床試験及び臨床試験データ
- 401 ● 品質特性における変化が安全性及び有効性にどのような影響を及ぼすかに
- 402 ついての知見

403 **4.0 用語集**

404 同等性／同質性評価ブリッジング試験：
 405 現行の製造工程により製造された最終製品で得られている既存のデータを、製法変更後
 406 の工程により製造される最終製品に利用できるようにするための非臨床あるいは臨床試
 407 験。

408 同等／同質：
 409 製法変更前後の製品の類似性が極めて高く、最終製品の品質、安全性、あるいは有効性
 410 に対して影響が及ばないこと。これは、製品の品質特性の分析に基づいて結論づけるこ
 411 とができる。この結論を得るために非臨床試験や臨床試験のデータが必要となることも
 412 ある。

413 同等性／同質性評価作業：
 414 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
 415 討するための一連の作業。

416 品質特性：
 417 製品の品質を特定できるように選択された分子特性又は製品特性。品質特性とは、当該
 418 製品の外来性感染性物質の安全性、純度、力価、同一性、安定性を併せて規定するもの
 419 である。規格及び試験方法は、品質特性から選択された一連の項目を評価するものであ
 420 る。

421 **5.0 参考文献**

422 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
 423 性評価 (Q5A)

- 424 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
425 (Q5B)
- 426 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)
- 427 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
428 由来、調製及び特性解析 (Q5D)
- 429 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
430 の設定 (Q6B)
- 431 原薬GMPのガイドライン (Q7A)
- 432 分析法バリデーションに関するテキスト (Q2A)
- 433 分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) (Q2B)
- 434 コモン・テクニカル・ドキュメント (国際共通化資料) (M4Q)
- 435 安定性試験ガイドライン (Q1AR)