

及び分量又は本質で変更の対象となるのは添加物をはじめとした有効成分以外の成分に関するものである。

添加物の種類や量の変更はその内容によって品質等への影響が異なるので、ヒトの生物学的同等性試験が必要となる変更は一変対象とし、溶出試験で同等性が確認できる変更は届出対象とした。同一品目の範囲に入る製剤の剤型や形状の変更（例：素錠から糖衣錠への変更、錠剤の形状を球形から楕円形に変更、分包散剤のヒートシール分包散剤への変更な

ど）は製造方法の変更とともに成分・分量あるいは本質の変更も生じるが、これらもその変更内容によって品質等への影響の大きさが異なることからその程度に応じて区分した（表4）。また、特定剤型に固有の変更事項、例えば注射剤の添付溶解液の変更、軟膏剤等の基剤の変更、エアゾール剤のガスの変更、パップ剤の支持体の変更などは個別的ではあるが、有効性や安全性への影響の大きさに基づいてそれぞれを表4のように区分した。

表8 成分及び分量又は本質に関する承認内容の変更事項の取扱区分

区分	変更事項	備考
一 変 申 請	添加物の種類及び量の変更	ヒトの生物学的同等性試験が必要な場合及び溶出試験で同等性が確認できる場合
	同一品目の範囲に入る剤型の変更	例：素錠⇔糖衣錠，糖衣錠⇔フィルムコーティング錠，素錠⇔フィルムコーティング錠
	同一品目の範囲に入る製剤の形状の変更	溶出試験等で同等性が担保される場合に限る。 例：球形錠剤⇔楕円形錠剤，紡錘形坐剤⇔円錐形坐剤への変更
	有効成分を含むプレミックスの組成の変更	
	微量記載成分を微量の範囲を超える量に変更する場合	
	エアゾール剤のガスの変更	
	注射剤の添付溶解液の変更	
届 出	基剤の分量と成分の変更	軟膏剤，坐剤，等
	同一品目の範囲に入る製剤の剤型変更	安定性が担保される場合に限る。 例：分包散剤⇔ヒートシール分包散剤
	承認書の記載の整備	
	有効成分の名称の変更	
	有効成分の規格を局方等の公定書の規格に変更する場合	
	添加物の規格を局方等の公定書の規格に変更する場合	
	パップ剤の支持体の変更	

#### 2-4. 規格及び試験方法に関する変更事項の区分

規格及び試験方法に関する変更事項の区分を表9に示した。米国の“Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA”やECの“Guideline on Dossier Requirements for Type IA and Type IB Notifications”では原薬、製剤、中間体、有効成分、添加物などのそれぞれについての変更事項を掲げて区分しているが、規格及び試験方法はこれらすべてに個別に存在すること、規格及び試験方法に関する変更事項が原薬、製剤、添加物などによってその重大性が異なることはないと考えられることから、変更事

項の区分は原薬、製剤、添加物などすべてに共通するものとして包括的な表記で掲げた。

規格及び試験方法の変更は基本的には品質の確保に大きく影響する。特に、規格項目の削除や規格値の緩和は初回承認時の品質を確保する上での影響が大きいため、これらは一変の対象事項となる。パラメトリックリリースは初回承認時にこれを規定すれば、パラメトリックリリースの採用そのものに関しては変更の必要はないが、わが国の現状においてはパラメトリックリリースの採用は承認後の一定の製造実績を得た後に行われる可能性が高いことから、一変事項として「パラメトリックリリースの採用」を掲げることとした。

一方、規格値をより厳格に変更する場合や試験方法をより高度に変更することは品質への負の影響はほとんどなく、試験法の自動化も十分にバリデートされた上での変更であれば特に大きな問題とはならない。したがって、

これらの変更は届出事項として扱うことができる。公定書に整合させるための記載の整備や公的な規格や試験方法への変更も品質への影響はないので、これらによる変更も当然届出事項の範疇となる。

表9 規格及び試験方法に関する承認内容の変更事項の取扱区分

区分	変更事項	備考
一 変 申 請	規格項目の一部を削除する場合	試験方法の削除も含む。 公定書に整合させるための削除は除く。
	規格値を緩和する場合	公定書に整合させるための緩和は除く
	新規の試験方法を設定する場合	
	精度や特異性の改善を伴わない簡易な試験方法への変更	
	パラメトリックリリースの採用	スキップテストは従来通り、GMPの運用でカバー
届 出	規格値を厳格にする変更	
	承認概要を遵守するための規格の変更	
	試験方法のより精度の高い又は特異性の高い試験方法への変更	
	試験方法の追加	
	新たな試験パラメーターの追加	
	試験方法の軽微な変更	試験条件の一部変更、自動化など
	公的な規格・試験方法への変更	
局方等の公定書に整合させるための記載の整備		

#### D. 考 察

薬事法の改正によって医薬品の承認・許可制度が見直され、製造承認から製造販売承認に改められた。これにより、品質、有効性、安全性に加えて製造管理、品質管理が承認の要件になった。医薬品が承認され、製造販売が開始されると、諸々の変化により承認時の承認内容を実態に則したものに変わっていく必要が生じるが、法改正に伴う承認事項の拡大に伴い、承認内容を変更する機会が一段と増加する。この変更の取扱いを合理的にするため、変更事項の品質・有効性・安全性に及ぼす影響の大きさによって、すなわち品質等の本質に影響を与えないような軽微な変更については、従来の一部変更申請から届出でよいこととされた。そこで、改正薬事法の円滑な運用に資するために、承認事項の変更対象の「軽微な変更事項」の範囲を検討し、化学薬品を中心に承認事項の「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」のそれぞれについて一変対象となる変更と届出対象となる軽微

な変更の範囲提示した。また、一部変更申請や届出の範囲を定めるにあたっては承認書に記載される内容の範囲を定める必要があり、製造方法に関しては承認書への記載範囲について具体的に検討し、それに基づいて届出対象となる軽微な変更の範囲を検討した。

変更事項はその品質等に及ぼす影響の重大性に基づき、一変申請を要する重大な変更事項と届出でよいとされる軽微な変更事項に区分した。このような区分の考え方は、「変更申請」、「届出」、「報告」の3区分を基本としている欧米の考え方と基本的には整合している。

変更事項の軽微な変更の範囲を定めるには、製造販売承認制度での承認の範囲の確定が本来前提となる。この承認範囲が未確定であること、承認事項とGMP対応事項との切り分けが明確にされていないこと、ドラッグマスターファイルの制度的運用方針が未定であることなどから、厳密な意味での変更事項の区分は困難であったが、新たに承認要件となった「製造方法」に関しては承認申請書に記載させるべき事項についても検討を行い、幾つか

の事例を示した。これらはわが国での新しい承認制度での変更事項の取扱い方についての一つの方向性を示したものであり、今後、上記の未確定事項の策定作業と協同しながら変更事項の届出対象範囲の確定作業が進められるものと思われる。

#### **E. 結 論**

(1) 新しい承認制度のもとでの承認事項を「製造施設」、「製造方法」、「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に分類し、それぞれの変更内容を一部変更申請対象事項と届出対象となる軽微な変更事項に区分した。

(2) 承認内容の「製造方法」に関しては、承認申請書への記載の範囲を例示によって示した。

#### **F. 健康危険情報**

特になし。

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表

- 1) 谷本 剛，井越伸和，宮川 剛，市川俊治，清原孝雄，佐々木秀樹，高本幸子：医薬品の承認許可制度の見直しに伴う承認事項の一部変更のあり方について（その1）。医薬品研究，2004，35(1)：1-21

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし。

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
分担研究報告書

製造方法の変更に伴う生物薬品の品質変化に関する研究  
— 欧米ガイドラインにみられる「軽微な変更」の考え方 —

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

要旨

米国 FDA および欧州 CPMP の製造方法の変更に伴う生物薬品の同等性／同質性評価ガイドラインをもとに、規制当局へ届出のみで実施できるとする「軽微な変更」について考察した。米国 FDA は 1997 年に公表した 2 つのガイダンスの中で、製法変更の製品の品質・有効性・安全性への影響を三段階にわけ、それぞれの報告レベルを事前承認、30 日告知、年次報告（届出）とし、「同等性・同質性評価プロトコール」とリンクさせた評価報告システムを作った。米国では年次報告、および FDA によって事前に承認された「同等性・同質性評価プロトコール」の提出によって報告レベルが引き下げられた 30 日告知に相当する製法変更も、実質的には年次報告同様に届出のみの変更で分類される。一方欧州では届出のみの製法変更はガイドライン上には分類されていないが、製品規格および工程内管理値の変更のない製法変更は、製品への影響の可能性が極めて低い製法変更とされている。このような欧米の「軽微な変更」の捉え方は、承認制度とも関係しており、わが国にそのまま導入することは困難であり、制度にあわせたわが国独自の捉え方が必要と考えられる。

A. 研究目的

平成 17 年に施行される改正薬事法により製造方法の管理等が許可から承認事項となり、さらに平成 15 年より施行のコモンテクニカルドキュメント(CTD)様式では製造方法等の管理方法が添付資料として提出されることが義務づけられることとなった。さらに改正薬事法では軽微な承認事項の変更は承認申請を必要とせず、届出のみでよいとされている。しかしながら、「軽微な変更」の内容は明確にされていないことから、医薬品の品質・安全性・有効性に影響を与えない製造方法等の軽微な変更の範囲を明らかにする必要が生

じている。

そこで本研究では、生物薬品について製造方法等の変更が品質に及ぼす影響をについて考察し、「軽微な変更」の範囲を具体的に明らかにすることにより、改正薬事法の施行を円滑にすることを目的として行った。今年度はバイオテクノロジー応用医薬品の製造方法等の変更について、日米欧の現行ガイドライン、および現在検討中のガイドライン案等をもとに、「軽微な変更」を分類するための方策について考察した。

## B. 研究方法

生物薬品(主としてバイオテクノロジー応用医薬品)の製造方法の変更が医薬品の品質に及ぼす影響の評価に関連する公表論文, 米国 FDA の関連文書, EU CPMP の関連文書, 米国製薬工業協会(PhRMA)の関連文書、インターネットによる検索によって得られる米国、および欧州の関連情報、また遺伝子組換え医薬品, 細胞培養医薬品, 遺伝子治療用医薬品, 細胞治療用医薬品の品質, 有効性, 安全性確保を図る過程あるいは関連する評価技術の開発研究を行う過程で蓄積されてきた経験や知見, さらに ICH 文書の関連部分等を参考に、「軽微な変更」の分類について考察した。本報告においては「軽微な変更」は「品質・有効性・安全性に対して、影響しないことが十分に予想されるような変更」の意味で用いている。

## C. 研究結果および考察

### 1. 米国における生物薬品の製造方法等の「軽微な変更」

#### 1. 1 FDA の生物薬品の製法変更に関連したガイダンス

米国 FDA は医薬品の申請書の変更に関して、現在までに以下の 5 つのガイダンスを公表している。

1. FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, (April 1996) (添付資料 1)
2. Guidance For Industry: Changes to an Approved Application For Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, (July 1997) (添付資料 2)
3. Guidance For Industry: Changes to an Approved Application : Biological Products, (July 1997) (添付資料 3)
4. Guidance For Industry: Chemistry Manufacturing and Controls Changes to an Approved NDA or

ANDA, (November 1997)

その他、下記の4つのガイダンスドラフトを公表している。

5. Guidance For Industry: Chemistry, Manufacturing and Controls Changes to an Approved NADA or ANADA (draft) (June 1999)
6. Guidance for Industry: Changes to an Approved Application: Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture, (January 2001)
7. Guidance for Industry: Comparability Protocols – Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, (February 2003)
8. Guidance for Industry: Comparability Protocols – Protein Drug Products and Biological Products – Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, (September 2003) (添付資料 4)

上記のうち、4、5、7 は化学薬品に関するガイダンスであり、6は血液製剤に関するガイドラインなので、この報告書では触れない。

1の「治療用バイオテクノロジー応用医薬品を含む生物薬品の同等性/同質性を提示するためのFDAガイダンス」はFDAの生物薬品の同等性・同質性に関する最初のガイダンスであるが、この中でFDAは米国におけるバイオテクノロジー医薬品を含む生物薬品の製造方法の変更の評価に関する基本的考えを明らかにした。そのポイントは、「製造法の変更が行なわれた後でも医薬品が安全で、純度が高く、有効であることを、同等性/同質性評価データが示すのなら、追加の臨床試験を行わなくとも製造法の変更を行うことができる」というものである。この文書の中で同等性/同等性評価試験の概念を提示したが、これには医薬品の分析試験、生物活性試験、前臨床動物試験、臨床試験、その他が含まれる。しかしこの試験は新薬の申請時に必要とされるように、すべて

の試験データが必要とされる網羅的試験でも、個々の試験により次のレベルの試験が結果的に必要になるような単純な階層的試験でもなく、試験の多くは相補的である。もし製品の製造工程の変更が製品の安全性、有効性に影響しないことを分析試験あるいは生物活性試験等で示すことができるのなら、臨床試験あるいは動物実験については必要とされない場合もある点が強調されている。さらにこの同等性/同質性試験を計画するにあたっては、事前にFDAと十分に協議し、製造業者とFDAとの合意の上で同等性/同質性評価プロトコルを定めた後、試験を行うよう求められている。

## 1.2 製法変更の製品の品質・安全性・有効性への影響の段階分けと報告ルール

米国FDAは上記ガイドラインに引き続いて1997年7月にガイドライン「製薬業界へのガイダンス バイオテクノロジー医薬品および合成生物製品の既承認の申請内容の変更について」および「製薬業界へのガイダンス 生物製剤の既承認の申請内容の変更について」を公表して、先のガイドラインで概念が提示された同等性/同質性評価プロトコルの内容、および製造方法の変更についてのFDAへの報告のルールを発表した。このガイドラインの中で、FDAは製造方法の変更が医薬品の安全性および有効性に及ぼす影響の程度を3段階に分けて分類し、それに応じて以下のような報告レベルを段階分けして示した。

- 1) 事前承認：製品の安全性および有効性を左右するような製品の同一性、有効成分量(含量)、品質、純度、あるいは力価に対して、製造方法の変更が影響を及ぼす可能性が大きい場合、変更された製造方法を用いて製造された医薬品の市販に先立って、補足資料をFDAに提出し、承認をうける。
- 2) 30日前告知：製品の安全性および有効性を左右するような製品の同一性、有効成分量(含

量)、品質、純度、あるいは力価に対して、製造方法の変更が影響を及ぼす可能性が中程度ある場合である。この場合、製造業者は変更された製造方法で製造された医薬品を市販する、少なくとも30日前にFDAに補足資料を提出する。

- 3) 届出：製品の安全性および有効性を左右するような製品の同一性、有効成分量(含量)、品質、純度、あるいは力価に対して、製造工程の変更が影響を及ぼす可能性が小さい場合、製造業者は年次報告として報告する。

## 1.3 製法変更の種類と報告段階

上記補足資料には、製造業者は、提案する変更、製品名、影響を受ける製造場所あるいは製造領域、製品の安全性および有効性を左右するような製品の同一性、有効成分量(含量)、品質、純度、あるいは力価に対する製造方法の変更の影響の程度を評価する試験方法の記述、試験から得られたデータ、関連バリデーションプロトコルおよびデータ、関連標準操作手順書のリストが含まれる。

FDAの現在までの経験から、バイオテクノロジー応用医薬品および合成生物製品については、製法変更の種類について、以下のように例示している。

### (1) 事前承認：

- a. 以下のプロセスの変更、ただし以下にとどまらない
  - ・バリデイトされている時間を越えるまでの細胞の倍加数の増加に結びつく、培養時間の延長
  - ・新規の回収工程の採用あるいは既存の回収工程の修正
  - ・カラムの変更を含む新規の精製工程の採用あるいは既存の精製工程の修正
  - ・工程中で使用される溶液の組成の変更
  - ・加工工程の順序の変更、あるいは加工工程中のステップの追加、削除、置換

- ・事前に認可されていない再加工プロトコールなしの製品の再加工
- b. 以下につながる製造工程あるいは分析方法の変更
  - ・規格の限度値の変更、力価、感度、特異性、純度の変更
  - ・新規の分析方法の設定
  - ・規格あるいは分析方法の削除
  - ・安定性プロトコールからの試験の削除
  - ・安定性プロトコールにおける許容基準の変更
- c. 培養器、バイオリクターおよび／または精製装置を大きくしなければならないようなスケールアップ
- d. 製品の組成あるいは投与剤形の変更
- e. 標準物質の規格の変更あるいは代替試験法が必要になるような、新規ロットあるいは新規ソースの標準物質の使用
- f. 保存期間の延長、および／または 既承認の申請書に定められた安定性プロトコールに従った実測値に基づかないような保存温度、保存容器／密封容器の変更
- g. 製造が行なわれる場所（試験は除く）の変更、新しい製造場所の追加
- h. 単一製品製造施設から多製品製造施設への転換
- i. 汚染あるいはクロスコンタミネーションの可能性のある製造工程段階を行う場所（部屋、建物等）の変更

(2) 30日告知：

- a. 培養発酵プロセスを増やす場合、あるいは2重の精製カラムの使用のように、変更工程のパラメータを変更させないような工程の追加
- b. 工程の変更を伴わず精製スケールを変更させる、例えば装置の数の追加あるいは減少の場合（例：遠心、ろ過装置、破碎容器、カラム など）
- c. 同じ装置と人間による既承認複数製品製造領域における製造品目の追加の場合。ただし洗浄

および装置の切り換えの工程がバリデーションを含め既に承認をうけている場合に限る。

- d. ある施設から別の施設への試験の場所の移動（例えば、委託研究所から申請業者への移動、既存の委託研究所から別の委託研究所への移動、申請業者から委託研究所への移動）
- e. 新しい免許の再交付を必要とする法律上の施設の構造変更、あるいは免許の再交付を必要とするような法律上の名称あるいは場所の変更

ただし、一定の条件のもとでは、FDA は製造法の変更に関する申請をみつかった今までの経験から、報告時点で変更に関する補足資料は完全であり正しい情報を提供していると決定し、補足資料が提出されると同時に、当該製品を市販してもよいと決定することもある。その例は以下の通りである。

- a. 出荷試験および／または規格の追加、あるいは中間体の規格の厳格化
- b. 同じ装置を用い、結果としてバルクあるいは最終製品の規格の変更を伴わないような、培養発酵バッチサイズの小さな変更

(3) 年次報告：

- a. 設備の変更なしに最終製品の無菌操作スケールを増加する場合（例えば充填するバイアルの数の増加）
- b. 変更がバリデーションデータによって支持されている場合で、基本的な試験方法および既存の出荷規格の変更なしに分析方法を変更する場合
- c. 製造方法、収率、保存条件、有害物質の検出感度、あるいは製造スケールに影響を及ぼさないハーベストおよび／またはプーリング工程の変更
- d. 標準操作手順書および認可された規格に従った自家標準物質の切り換え
- e. 製品の純度および力価の保証を強化するための標準物質の規格の強化

- f. さらなる製造のために認可された中間体の出荷試験の場合を除いて、標準物質あるいは製品中間体用の代替試験法の確立
- g. 既承認の申請書の標準操作手順に従った、既承認のマスターセルバンクからの新規ワーキングセルバンクの確立
- h. 既承認の申請書の安定性プロトコルに従った試験のデータに基づいたインプロセス中間体の貯蔵条件の変更
- i. 既承認の申請書のプロトコルに従った研究データに基づいた、出荷条件（例えば温度、包装、保管）の変更
- j. より厳格なパラメータ（例えば、追加試験あるいはより厳格な規格）を含む安定性試験プロトコルへの変更
- k. 安定性試験におけるサンプリング時間の追加
- l. 製造工程あるいは汚染に影響しない単純な間取りの変更

#### 1. 4 「同等性・同質性評価プロトコル」の提出による報告義務の低減

同等性／同質性評価プロトコルは、製造方法の変更が製品の安全性および有効性に悪影響を及ぼすことがないことを調べるための試験、および試験結果についての判定基準を定める補足説明書であり、このプロトコルを変更に先立って事前に提出し承認を得ていれば、プロトコルがカバーする変更に関しては上記の報告段階の軽減が行われる。一般には報告レベルの軽減は一段階である。場合によっては軽減はさらに大きい場合もある。変更するにあたって行うべき報告レベルは、同等性／同等性評価プロトコルが FDA に承認される際に確定する。

#### 1. 5 公表中のガイダンスドラフトにおける修正点

FDA では 2003 年 9 月に "Guidance for Industry: Comparability Protocols – Protein Drug Products and Biological Products – Chemistry, Manufacturing,

and Controls Information" という新しいガイダンスドラフトを公表している。これは生物薬品の「同等性・同質性評価プロトコル」の作成に関するマニュアルともいえるガイダンスである。この中で 1997 年のガイダンスで明らかにした報告段階の中で、中間のカテゴリーを二つに分けている。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。その理由として、プロトコ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 類に増やしており、その中身から CBE は実質的には届出による変更と考えてよいのかもしれない。

#### 1. 6 米国における「軽度な変更」とは？

以上から、米国においては届出のみが課せられる「軽度な変更」は、上記の 年次報告 による変更が相当し、さらに従来 30 日告知 に分類されていた変更についても、実質的には「軽度な変更」としての扱いをうける傾向になりつつあるようである。さらに、同等性・同質性評価プロトコルという、FDA への事前相談システムともいえる制度を作ることにより、製法変更の相当部分を、届出のみの変更とすることができるようなシステムができあがっていることになる。

#### 2. 欧州における生物薬品の製法変更等の「軽微な変更」

##### 2-1 欧州における生物薬品の製法変更時の同等性・同質性評価ガイドライン

欧州においても、日本や米国と同様に製造方法が変更されたバイオテクノロジー応用医薬品の



同等性／同質性評価法に関する議論は活発に行われてきており、すでに問題提起は、1995年7月に施行されたCPMPガイドライン「組換えDNA技術を利用して製造された医薬品の生産と品質管理：Production and Quality of Medicinal Products Derived by Recombinant DNA Technology」の中でなされている。さらに1995年7月に施行されたCPMPガイドライン「モノクローナル抗体の生産と品質管理：Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies」の中では、モノクローナル抗体の同等性／同質性の評価について一章を割いて記述がなされており、その後の欧州における基本的考え方の基盤となった。このような議論を経て、CPMPは製造方法が変更したバイオテクノロジー応用医薬品の評価に関するガイダンスノート「原薬としてバイオテクノロジー応用タンパク質を含む医薬品の同等性／同質性に関するガイダンスノート：Note for Guidance on Comparability of medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance」を公表し、2002年3月に施行した（添付資料5）。

このCPMPの同等性／同質性ガイダンスノートは、先のモノクローナル抗体における同等性／同質性評価をバイオテクノロジー応用医薬品すべてに適用範囲を広げて、一般化する形でまとめられている。CPMPのガイダンスノートとFDAのガイダンスの基本的違いとして、適用対象の違いが挙げられる。CPMPのガイダンスノートは製法変更時の同等性・同質性のみならず、後発品（いわゆるGeneric Biologicals）もこのガイダンスノートの対象とすることを明らかにしているのに対し、FDAの同等性／同質性ガイダンスにおいては後発品との比較については適用範囲に含めていない（ガイダンスの中では除外するとは記されていないが、内容から考えて適用できない）。さらにFDAのガイダンスのポイントとしては「製造法の変更が行われた後でも医薬品が安全で、純度が高く、有効であることを同等性試験が示すのな

ら、追加の臨床試験を行わなくとも製造法の変更を行うことができる」として、全体の基調が、（非臨床試験を含めて）臨床試験を繰り返さずに製造方法の変更を認めるための要件をまとめる、という方向にあるのに対し、CPMPのガイダンスノートは「同等性／同質性試験の科学的な手引書」としての意味合いが強い。

## 2-2 欧州における製造方法の「軽微な変更」は？

CPMPのガイダンスノートは同等性／同質性評価にあたって考慮すべきポイントとして、(1) 変更がなされるタイミング、(2) 製品の物理的・化学的特性、生物学的特性等の品質上のクライテリア、(3) 特性評価に用いる分析法、(4) 安全性および有効性との関係、を挙げ、さらにその結果について以下の4つのケースに分類している。即ち、(1) 品質クライテリア（原薬および製剤の規格、および工程内管理値）に影響を及ぼさない製造方法の変更、(2) 原薬および／または製剤の規格には影響しないが工程内管理値に変更が生じるような工程の変更、(3) 品質クライテリア（原薬および／または製剤の規格と工程内管理値）に影響を及ぼすが安全性／有効性には影響はないと考えられる工程の変更、(4) 品質クライテリア（原薬および／または製剤規格と工程内管理値）に影響し、安全性／有効性にも影響が予想される工程の変更、の4つのケースである。

欧州の基本的な考え方は、製法変更の製品の品質・安全性・有効性への影響の程度は、製法の変更の種類からは予測できない、という立場をとっている。しかし上記(1)のケース（品質クライテリア（原薬および製剤の規格、および工程内管理値）に影響を及ぼさない製造方法の変更）では、製法変更した部分に焦点を絞って、工程内管理値および出荷規格に影響を及ぼさないことを確認することでよい、としている。これは、本報告で議論する「軽微な変更」にあたるものと考えてもよいかもしれない。欧州のガイダンスノートでは

このケースの例として、試薬の供給先の変更、添加剤の供給先の変更、その他を挙げている。

### 3. 欧米との比較からみた、わが国における「軽微な変更」とは？

FDA ガイダンスの 1-3 (3) 年次報告の例示の中で以下のものはわが国の制度では製法変更にあたらぬ。即ち

- a. 無菌操作スケールは通常承認申請書に記載しない
- d. 承認申請書に従った自家標準物質の切換えは製法変更ではない。
- g. 承認申請書に従ったセルバンクの更新は製法変更ではない。
- h. 承認申請書には安定性プロトコールは記さない。
- i. 承認申請書にはこの種のプロトコールは記載しない。
- j. hに同じ
- k. hに同じ
- l. 間取りについては承認事項には含まれない

このように大部分の例はわが国の承認制度の中では製法変更の範疇には入らないものである。

また米国の「同等性・同質性評価プロトコール」の制度は、事前相談の役割を果たすものであり、この制度を導入すると、届出のみで実施してよい「軽微な変更」のカテゴリーを増やすことになる。しかしわが国においては、同等性・同質性評価プロトコールの審査にあたるだけの人的リソースがないので、この制度の導入は極めて困難だと予想される。したがって「軽微な変更」を定めるとしても、米国の年次報告に相当するような変更は留めざるをえないであろう。

一方欧州の考え方も、わが国には導入しづらいものがある。欧州では変更の種類からは事前に影響を予測することはできない、という原則があり、品質クライテリア（原薬および製剤規格、および工程内管理値）に影響を及ぼさないことが、影響が小さいことの判断基準となる。しかしわが国に

おいては、工程管理に関しては工程内管理の規格のみが承認事項となっており、工程内管理値全体は承認事項ではない。また本来出荷規格はあくまで日常的な試験のためのものであり、製品の同等性・同質性の評価においては不十分と考えられる。

以上のように、欧米の届出のみでよい「軽微な変更」は、制度的な問題、科学的な考え方の問題の両面で日本に取り入れることは困難である。

### D. まとめ

以上、欧米においてバイオテクノロジー応用医薬品を中心とした生物薬品について、届出のみでよい「製法変更」がどのようにカテゴライズされているかについてまとめた。製法変更時の製品の同等性・同質性評価については、その基本原則は日米欧で大きさ差はない。しかし製法変更の種類のみから、事前に影響が小さいと結論できるケースは極めて少ない。そこで米国においては、「同等性・同質性評価プロトコール」という事前相談に変わるシステムを作ることで、その範囲を拡大している。また欧州では、「品質クライテリアに影響がない」という条件を、影響の小ささの基準としている。

わが国のバイオテクノロジー応用医薬品の同等性・同質性評価の基本は、品質特性の詳細な比較検証にある。この評価作業を事前にカテゴライズすることは極めて困難と考えられる。

来年度以降、生物薬品における「軽微な変更」を、承認申請の中で有効に機能させるべく、本研究を継続する予定である。

### 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レビリティ-、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) T. 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)

**FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human  
Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived  
Products**

**Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

APRIL 1996

## TABLE OF CONTENTS

I. INTRODUCTION.....	1
II. BACKGROUND.....	1
III. PRODUCT COMPARABILITY TESTING.....	4
A. Analytical Testing.....	5
B. Bioassays.....	5
C. Preclinical Animal Studies.....	6
D. Clinical Studies.....	6
E. Additional Considerations.....	7
IV. DOCUMENTATION OF PRODUCT COMPARABILITY.....	7
V. CONCLUSION.....	8
VI. REFERENCES.....	9

April 1996

FDA Guidance Concerning Demonstration of  
Comparability of Human Biological Products,  
Including Therapeutic Biotechnology-derived  
Products

I. Introduction

FDA is issuing this guidance document as part of its on-going initiatives to provide manufacturers with increased flexibility to bring important and improved human biological products to market more efficiently and expeditiously. This document addresses the concept of product comparability and describes current FDA practice concerning product comparability of human biological products regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), including therapeutic biotechnology-derived products, regulated by CBER, and therapeutic biotechnology-derived products regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). It describes those steps that manufacturers may perform and which FDA may evaluate to allow manufacturers to make manufacturing changes without performing additional clinical studies to demonstrate safety and efficacy.

As with other guidance documents FDA does not intend this document to be all inclusive. It is intended to provide information and does not set forth requirements. Manufacturers may follow the procedures outlined in this document or may choose to use alternative procedures that are not provided in this document. Prior to using alternative procedures a manufacturer may wish to discuss the matter with FDA to prevent expenditure of resources generating data that FDA may later determine to be unacceptable.

Although this guidance document does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public, it does represent the agency's current thinking on demonstration of product

comparability. Where this document reiterates a requirement imposed by statute or regulation, the force and effect as law of the requirement is not changed in any way by virtue of its inclusion in this document.

## II. Background

Historically, biological products have been complex mixtures of molecular species that were difficult to characterize as individual entities. In some cases, the specific active moiety could not be identified, or the active moiety existed in a milieu of other components that had the potential to affect many of its characteristics. In other cases, the source materials had the potential for transmitting infectious agents. Because of the limited ability to characterize the identity and structure and measure the activity of the clinically-active component(s), a biological product was often defined by its manufacturing process. The manufacturing process for a biological product encompassed manufacturing methods, equipment, and facilities, and was a reason for the current establishment license application (ELA) requirement for biologics. FDA recognized that changes in the manufacturing process, equipment or facilities could result in changes in the biological product itself and sometimes required additional clinical studies to demonstrate the product's safety, identity, purity and potency.

Improvements in production methods, process and control test methods, and test methods for product characterization have led to the evolution of the regulation of biological products. For example, when a biologics manufacturer institutes a change in its manufacturing process, before FDA approval of its product but after completion of a pivotal clinical study, it may not be necessary for the manufacturer to perform additional clinical studies to demonstrate that the resulting product is still safe, pure, and potent. A sponsor may be able to demonstrate product comparability between a biological product made after a manufacturing change and a product made before implementation of the change through different types of analytical and functional testing, with or without preclinical animal testing, described in this document. FDA



may determine that two products are comparable if the results of the comparability testing demonstrate that the manufacturing change does not affect safety, identity, purity, or potency.

FDA recognizes that a manufacturer may seek to make changes in the manufacturing process used to make a particular product for a variety of reasons, including improvement of product quality, yield, and manufacturing efficiency. FDA has examined proposed manufacturing changes on a case-by-case basis to determine the type of data, including clinical data, that were necessary to determine product comparability. FDA's evaluations were based, in part, upon the type of manufacturing change and the type of biological product involved. In 1990, in the "Cytokine and Growth Factor Pre-Pivotal Trial Information Package," FDA stated that "significant changes in the manufacturing process...between the time of pivotal clinical studies and submission of the PLA may result in the need to conduct additional validation, animal and in vitro studies, and/or clinical studies". In the 1994 "Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use," FDA included a section entitled "Issues Related to Manufacturing Changes (Demonstration of Product Equivalence)." In discussing manufacturing changes during clinical development in this document, FDA acknowledged that such changes were frequent. FDA stated that "depending on the type of in vitro assays and animal studies and quality of the data, extensive clinical data demonstrating equivalence may not be necessary." Manufacturers were expected to document all manufacturing changes made during development so that the procedures and manufacturing changes used in the pivotal clinical trials could be validated and the relationship to the marketed product used in earlier trials could be determined.

In the past, FDA has approved manufacturing changes made during or after completion of clinical studies in situations where comparability data have provided assurance that the product would continue to be safe, pure, and potent (effective). Such manufacturing process changes, implemented before or after product approval, have included changes implemented during the expansion from pilot scale

to full scale production, the move of production facilities from one legal entity to another legal entity, and the implementation of changes in different stages of the manufacturing process such as fermentation, purification, and formulation. In each case, FDA reviewers have used their collective scientific and regulatory experience to provide the best evaluation consistent with the applicable regulatory scheme and current knowledge.

For manufacturing changes prior to product approval, FDA interprets the phrase, "data derived from nonclinical laboratory and clinical studies which demonstrate that the manufactured product meets prescribed standards of safety, purity, and potency," in 21 CFR 601.2(a) to include clinical data generated from a precursor product, made prior to a manufacturing change, so that the manufacturer can demonstrate that the precursor product is comparable to the manufactured product. Therefore, a manufacturer may demonstrate comparability between a product made before a manufacturing change and a product made after a manufacturing change. If a manufacturer is able, in FDA's judgement, to demonstrate comparability, FDA may permit the manufacturer to implement the changes without conducting an additional clinical trial(s) to demonstrate efficacy.

FDA recognizes that improvements in production methods, process and control test methods, and test methods for product characterization have allowed manufacturers of biological products to readily identify and assess the impact of changes made to production processes and production facilities. For example, techniques for isolation of macromolecules, product and process related, have improved greatly in recent years. The manufacturer's ability to establish sensitive and validated assays for characterizing the product and biological activity and to evaluate the significance of differences noted in such assays can provide the basis for FDA to assess product comparability without the necessity of repeating clinical efficacy studies.

FDA has reviewed its existing guidance documents in order to clarify inconsistency or ambiguity that could

potentially arise from this document and existing guidance. FDA has not found past guidance that it considers inconsistent with the guidance set forth here. However, to the extent that there is any prior guidance from FDA that is interpreted by manufacturers or others as inconsistent with this document, such guidance is superseded. To the extent that a manufacturer may have found or interpreted previous guidance to be ambiguous concerning the issue of manufacturing changes, FDA now clarifies that the comparability guidance described in this document and currently employed by FDA is FDA's operative policy for these products. See, e.g., 1983 Interferon Test Procedures: Points to Consider in the Production and Testing of Interferon Intended for Investigational Use in Humans; 1990 Cytokine Pre-Pivotal Trial Information Package (including reference that a product used in a pivotal clinical trial should be manufactured in a manner which is essentially identical to the manufacturing process that the manufacturer intends to use after approval); and 1995 FDA Guidance Document Concerning Use of Pilot Manufacturing Facilities for the Development and Manufacture of Biological Products (including reference that certain aspects of pilot production should be identical to those applied to a full commercial scale).

### III. Product Comparability Testing

This document addresses comparability testing for manufacturing changes made prior to product approval and after product approval. For manufacturing changes prior to product approval, under currently applicable laws and regulations, the manufacturer must fully describe the change in any license application or investigational new drug application (IND). FDA urges manufacturers to consult with FDA prior to implementing changes that may result in comparability testing, in order to avoid delay in the review of applications.

Manufacturing changes may result in no observed alteration in a product. Alternatively, a minor alteration in one or more product characteristics, with no previously documented effect, can have either no effect or a substantial effect on the pharmacology of the product. Likewise, a major

alteration in one or more product characteristics with no documented effects on the pharmacology of the product, can have either no effect or a substantial effect on the pharmacology of the product. The most important factor to FDA as it assesses product comparability is whether it is anticipated that any of any of these manufacturing changes will translate into significant changes in clinical safety or efficacy.

Manufacturers should carefully assess manufacturing changes and evaluate the product resulting from these changes for comparability to the pre-existing product. Determinations of product comparability may be based on chemical, physical, and biological assays and, in some cases, other non-clinical data. If a sponsor can demonstrate comparability, additional clinical safety and/or efficacy trials with the new product will generally not be needed. FDA will determine if comparability data are sufficient to demonstrate that an additional clinical study(ies) is unnecessary.

Knowledge of the process involved in the manufacture of the product is an integral component in determining the design of an appropriate comparability assessment program. In determining the types of tests needed, FDA may consider the extent of the manufacturing change(s) and the stage of manufacturing at which the change(s) occurs. Comparability testing programs may include a combination of analytical testing, biological assays (in vitro or in vivo), assessment of pharmacokinetics and/or pharmacodynamics and toxicity in animals, and clinical testing (clinical pharmacology, safety, efficacy), with the usual progression of complexity from analytical to animal studies to human pharmacokinetics and/or pharmacodynamics to clinical safety and efficacy studies. However, comparability testing is not simply a hierarchical system in which a particular test result necessitates the next level of testing. In fact sometimes many of the tests performed are complementary. For example, analysis of the pharmacokinetics profile often suggests biological events not reflected in other types of analyses, e.g., in vitro assays.

Manufacturers should provide to FDA extensive chemical,