

2. ICH・Q5E ガイドラインのステップ2からステップ4への合意に至るまでの論点

バイオ医薬品の同等性/同質性評価においては、“まず製品の品質特性の比較を行い、その結果から同等/同質であるか否かについて結論が下せない場合、非臨床、臨床データによる検討を行い結論を下す” という同等性/同質性評価作業の基本原則については、国際間で合意が得られており、ステップ2文書作成までは、品質分野の専門家によって品質分野のガイドラインとして作成された。その間、ICH 運営委員会よりステップ4文書作成までに間に非臨床、臨床の専門家から意見を聞いた上でステップ4文書を完成させるよう、指示が出されたため、ステップ2文書に対するパブリックコメントを集めるのと併行して、非臨床、臨床の専門家からの意見の集約が行われた。以下にステップ4文書における主要な変更点について、

- (1) 主として品質関連部分に関する変更、
- (2) 非臨床、臨床分野の専門家の意見による変更、の2つに大別して記す。

#### (1) 品質関連部分に関する変更

##### 1) 本ガイドラインの適用範囲(ステップ4文書の1. 3)

ステップ2文書では、①物質面ではQ6B: 規格および試験法ガイドラインの適用範囲と同様、②製造業者は、単一の製造販売業者、ただし製造委託を結び、製造方法に関して十分な情報がえられる業者を含む、③製造工程変更のタイミングとしては、開発段階および製造販売承認後の変更とされていた。しかし、3つの条件が“かつ”なのか、“または”なのか明確にすべきとする意見が出され、ステップ4に至る過程で、上記3つのすべてにあてはまる製造工程変更という脚注が追加された。

##### 2) 品質特性の検討結果に関する場合分け(ステップ4文書の1. 4)

ステップ2文書では、「品質が同等/同質」という表現と、「製品が同等/同質」という表現との混同など、品質特性の検討結果に関する5つの場合分けの記述が必ずしも明快ではないという指摘がなされた。そこで5つの場合分けの表現を統一した。

##### 3) 製造工程変更の際に品質特性の比較を行うべき製品段階(ステップ4文書の2. 1)

同等性/同質性の比較は、変更された製造工程段階の製品の比較ではなく、同等性/同質性評価を行うにもっとも適した製品段階の製品(例えば原薬の製造工程を変更した場合でも、原薬と製剤の両方について比較検討することが妥当な場合もある)の比較検討を行うべきであることを、明確に表現した。

##### 4) 製造工程変更後の製品の特性を評価する上で、比較対照となるロット(ステップ4文書の2. 2. 2)

製造工程変更にあたって同等性/同質性の検討を行うにあたって、比較の基準として、“主たる臨床試験(pivotal clinical test)で用いたロット”の広範かつ綿密な特性解析が重要であることを明記した。

##### 5) 製造工程変更後の製品から検出された新規不純物および汚染物質(ステップ4文書の2. 2. 2)

ステップ2文書では、製造工程変更後の製品から新たな不純物が検出された場合、その特性を明らかにすべき、とされていたが、そのようなケースにはまずは不純物を同定することが重要であるので、ステップ4文書では、“可能な限り同定し、特性を明らかにする”とした。また新規汚染物質が検出された場合は、品質、安全性、有効性に影響を及ぼす可能性があるかどうか評価するよう明記した。

##### 6) 製造工程変更後の製品の安定性評価(ステップ4文書の2. 2. 4)

ステップ2文書では「製造工程変更後の製品については、実保存時間安定性試験が適当」

とされていたが、必ずしもあらゆるケースにおいて実保存時間安定性試験が必要ということではないので、“適宜実保存時間安定性試験を開始すべき”と表現を変更した。

## (2) 非臨床、臨床分野の専門家の意見による変更

### 1) Q5E ガイドラインの性格について (ステップ4文書の1. 1)

本文書は、製造工程変更時の同等性/同質性評価に用いる個別の品質解析、非臨床試験・臨床試験の方法についてまで言及するものではないことを明記した。さらに本文書は、同等性/同質性評価について、品質面からの観点を中心に記述したものであると明記した。

### 2) 品質において同等といえなくとも、製造工程変更が妥当と判断されるケース (ステップ4文書の1. 2脚注)

製造工程変更後に品質特性が同等/同質とはいえないケースもあるが、品質、安全性、有効性の観点からより好ましいと判断できるケースもありうる。そのようなケースは、製造工程変更前後の製品は同等/同質とはいえないが、製造工程変更は妥当と判断される場合もありうるが、注に付け加えられた。

### 3) 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項 (ステップ4文書の2. 5)

この項全体を再構成し、以下のような項目別にまとめた。

---

## 2.5.1 非臨床試験及び臨床試験を計画する際考慮すべき要素

品質に関する知見

製品の種類・特性と知見のレベル

製品に関する既存の非臨床及び臨床データ、臨床使用関連事項、医薬品の種類別

## 2.5.2 試験の種類

---

## 3. ICH-Q5E ガイドライン後に残された課題

### (1) 品質に関わる問題

本文書はバイオ医薬品の製造工程が変更された際の変更前後の製品の同等性/同質性評価法に関する基本的な考え方を示したものであり、特定製品の製造工程変更、あるいは同等性評価に際しての具体的な方法を説明したのではない。したがって、ガイドラインの国際調和作業の過程においても、主に欧州製薬業界から、製造方法変更の種類に応じたデシジョンツリー方式のような同等性/同質性評価作業に関する具体的な記述をするよう、度重なる要求が出された。しかし、(1)実際の同等性/同質性評価作業は製造工程変更の種類、製品の違いによって異なり、一般化は困難、(2)欧州の同等性/同一性評価ガイドラインに示されているように、製造工程変更の影響を事前に予測することはできないのでデシジョンツリー方式のような記述は困難、という捉え方が3局の規制当局の共通する認識であったため、本文書は評価作業の原則のみにとどめた。また米国FDAにおいては、同等性/同質性評価の実施とリンクした同等性/同質性評価プロトコル制度の整備を進めているが、この制度は欧州や日本の審査体制では採用は困難である。したがって、同等性/同質性評価作業の詳細についての調和ガイドラインの作成は困難と考えられた。

しかし、品質特性の評価のみで結論がでるケースの場合でも、物質や製法変更をカテゴライズし、個々のケースに関するガイドの作成は、本ガイドラインに従う評価作業を効率的に進める上で望まれるところであろう。この点に関しては、目的物質別の考え方を平成14年度総合報告書に提案したが、わが国におけるモデル

になると考えられる。

## (2) 非臨床、臨床試験を交えた同等性／同質性評価に関わる問題

本ガイドラインは、上に記したようにバイオ医薬品の品質分野の専門家グループによってステップ2文書が作成され、パブリックコメントを集める過程と併行して非臨床、臨床の専門家の参画を得て非臨床、臨床の立場からのコメントを取り入れ、ステップ4文書を完成させた。その中で、品質特性の比較検討は同等性／同質性評価作業に必要不可欠という認識については、非臨床、臨床の専門家も同意したものの、非臨床、臨床試験による相当な検討が必要な場合も少なくないという認識を示す専門家もいた。筆者が承認審査等で経験している例においても、品質特性の比較がまず重要であるものの、それでは結論を下すには十分ではなく、実験動物あるいはヒトにおける血中動態の比較データが必要と思われる例は少なくない。また適切な臨床マーカーがある場合には、PD試験あるいはPK/PD試験による検討が必要と考えられるケースもある。後者のケースは特に培養工程の変更により糖タンパク質の糖鎖プロファイルに明らかな変化が現れた場合に多い。したがって、もっと踏み込んだQ and Aの作成が近々に求められるものと思われる。

以上の議論はQ5Eの適用範囲から除外された後発品を対象として、同等性／同質性を論じる場合には、必須な課題となって浮かび上がる。Q5Eの議論においては、欧米の規制当局からバイオジェネリックを適用対象から外すように強い要望が出され、同等性／同質性評価を科学としてみれば何ら違いがないことを主張する日本と鋭く対立した。欧米のこの主張は、特に欧州の同等性／同質性ガイドラインが後発品をも適用範囲としているという事実から考えると極めて不思議なことであった。しかし当時欧州の規制当局内部ではバイオジェネリッ

ク第一号の申請を扱っており、その行方が極めて政治性を帯びたものとなっていたことが判明した今、当時の欧州の主張の背景を理解することはできる。欧州では同等性／同質性ガイドラインの適用範囲として、いわゆる“second manufacturer（後発業者）”が、先発業者の製品と同等／同質を主張して製品を申請した場合、即ちバイオジェネリックもあげており、同等性／同質性評価において非臨床、臨床データが重要なものとなるケースを扱う必要が生じた。そのため、ガイドライン本体と別に、非臨床、臨床に関する補遺を作成したことは、平成14年度分担研究報告書に記した通りである。

## 4. バイオジェネリック

### (1) バイオジェネリック登場の可能性

バイオ医薬品は1982年に米国でヒトインスリンを第一号として認可され、引き続き数多くの製品が認可されている。2001年からは特許切れ製品がでてきており、現在その数が増えつつある（表1）。タンパク質性医薬品の場合、化学薬品のように構造が判れば容易に製造可能という訳ではないので、ジェネリックが続々登場するということになるとは思えない。しかしながら、主として欧米のジェネリックメーカー、あるいはアジア諸国の製薬企業を中心に、バイオジェネリック開発の機運は高まっている。その理由としては、上にも触れたように特許切れの製品が出てきているということがあげられるが、それ以外にもバイオ医薬品の価格は通常高く、先進国における医療費高騰の折、国民経済的にもジェネリック医薬品の活用が議論されていることも大きな要因である。我が国においては、今現在具体的な申請の動きはないが、いくつかの製薬企業がその期を伺っているようである。世界的にみると、ヒト成長ホルモンは少なくとも9業者、エリスロポエチンは11、インターフェロンは10、インスリンは少

なくとも 5 業者が後発品の開発を計画しているという情報もある。

実際に申請までに至っているケースとしては、欧州では一昨年サンド社がヒト成長ホルモン製剤の後発品であるオムニトロップの後発品の申請を行い、EMEA（欧州医薬品審査庁）の科学委員会である CPMP が承認を勧告したにもかかわらず欧州委員会が認めなかったという複雑な動きがあり、今現在も承認の検討が続いているようである。さらにインスリン、エリスロポエチン、長期的には承認切れの抗体医薬も申請予定があるといわれている。

サンド社からは米国 FDA へもオムニトロップの申請がなされており、昨年 9 月までに審査の作業は終了したといわれている。しかし、承認の決定にまではいたっておらず、FDA ではまず後発バイオ医薬品（米国では Follow-on-biologicals と称する）についてのガイダンスを作成しているようである。そのために、すでに 2 回にわたって後発品に関する公聴会を兼ねたシンポジウムが開催された。昨年 9 月の第一回のシンポジウム（添付資料 3）では、後発メーカーからの主張が行われるとともに、バイオ医薬品の先発メーカーから構成される Bio のメンバーからは、タンパク質性医薬品には略式審査はあり得ないという趣旨の強力なプレゼンテーションが行われており、意見の統一がとれず、ガイダンス作成スケジュールには遅れが生じているようである。しかしながら、第 2 回のシンポジウムのプログラム（添付資料 4）で見ると、非臨床、臨床データに関して踏み込んだプレゼンテーションがあり、非臨床、臨床を含めたガイダンスを作成しようとする方向にあると思われる。

## （2）バイオジェネリックの同等性／同質性評価

タンパク質性医薬品の場合、化学薬品の後発品のように生物学的同等性以外には非臨床、臨床

データは不要というケースは極めてまれと考えられる。インスリンのような単純タンパク質の場合であって、既に構造と活性の関係が詳細に検討され、かつ不純物にいたるまで安全性、有効性への影響が品質特性解析で推し量れる場合は、化学薬品のジェネリックと同等の扱いが可能な製品もあろう。しかし、単純タンパク質の場合でさえ、理化学的試験及び生物活性データから臨床効果の予測ができ、さらに類縁物質や不純物のヒトへの影響まで予測可能と考えられる物質は極めて少ない。したがって、とりわけ先発メーカーのように製品の開発データの蓄積のない後発メーカーが、非臨床、臨床データなしに同等性／同質性を示すことは極めて困難なことになる。とはいえ、新薬と同等の非臨床、臨床試験が必要かといえ、必ずしもそうとは思えない。適切な臨床代行メーカーがあるような物質の場合は、このメーカーを指標として PK/PD 試験により同等性評価が可能なケースもありえよう。また製品によっては、規模を下げた臨床試験で同等という結論を下してよいものもあろう。

一方、目的物質が糖タンパク質のような製品の場合は、構造的に同一の製品はありえない。そのような場合、新薬に近い臨床データが求められるのは当然と考えられる。また、トランスジェニック動物によって製造されたタンパク質性医薬品のような場合、組換え培養細胞によって製造された先発品との同質性／同等性が主張されようと、目的タンパク質の製造環境が全く違うこと、不純物、混入物質等における配慮が相当に異なること等から判断すると、新薬として扱うことが合理的であろう。またハイブリドーマによって製造される抗体医薬の場合は、例え同一抗原を用いて製造されたとしても、後発メーカーによって製造される抗体は、新薬としての扱いとなるだろう。

欧米におけるバイオジェネリックの同等性／同質性評価における議論の中心は、一つは抗

原性の評価であり、もう一つはヒトにおける PK 試験、PD 試験、PK/PD 試験における同等性評価法、さらには臨床試験における有効性に関する同等性評価法にある。この点については、とりわけわが国においては、議論が遅れている。以上の特に臨床データに関する考え方の整理が今後望まれるとことである。この点については、国際動向の詳細、およびわが国におけるあり方について来年度まとめる予定である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa, Improved sensitivity of insulin in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry by premixing  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid with transferrin, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **18**, 1156-1160 (2004)
- 2) N. Kawasaki, N. Hashii, S. Itoh, M. Hhyuga, T. Kawanishi, T. Hayakawa: Glycome analysis by oligosaccharide profiling using liquid chromatography/mass spectrometry, *J. Electrophoresis*, **48**, 5-10 (2004) (Japanese)
- 3) S. Itoh, A. Harazono, N. Kawasaki, N. Hashii, Y. Matsuishi, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Glucosylation analysis of glycoproteins by LC/MS/MS: analysis of glycosylation sites and of site-specific heterogeneity, *J. Electrophoresis*, **48**, 163-168 (2004) (Japanese)
- 4) K. Takagi, R. Teshima, H. Okunuki, S. Itoh, N. Kawasaki, T. Kawanishi, T. Hayakawa Y. Kohno, A. Urisu, and J. Sawada: Kinetic Analysis of Pepsin Digestion of Chicken Egg White Ovomucoid and Allergic Potential of Pepsin Fragments, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **136**, 23-32 (2005)
- 5) J. Yuan, N. Hashii, N. Kawasaki, S. Itoh, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Isotope tag method for quantitative analysis of carbohydrates by liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, (in press)
- 6) A. Harazono, N. Kawasaki, T. Kawanishi, and T. Hayakawa: Site-specific glycosylation analysis of human apolipoprotein B100 using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Glycobiology*. (in press)
- 7) T. Kobayashi, H. Kawai, T. Suzuki, T. Hayakawa, and T. Kawanishi, Crystal size reduction: Possible mechanism of signal enhancement of protein in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* (Under submission)

##### 2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 小林 哲、河合 洋、鈴木琢雄、川西 徹、早川 堯夫 : Protein signal enhancement in MALDI-TOF MS、第 52 回質量分析総合討論会、名古屋 (2004、6)
- 3) 小林 哲、河合 洋、鈴木琢雄、川西 徹、早川 堯夫 : MALDI-TOF MS におけるタンパク質のシグナル増強 Part2、日本薬学会第 125 年会、東京 (2005、3 発表予定)
- 4) 小林 哲、河合 洋、鈴木琢雄、石井明子、早川 堯夫、川西 徹 : Protein signal enhancement in MALDI-TOF MS Part2、第 53 回質量分析総合討論会、大宮 (2005、5 発表予定)

表1. 欧米で特許切れを迎えた(迎える)主なバイオ医薬品

ジェネリック名	商品名	主な対象疾患	製薬会社	米国	欧州
アルグルセラゼ	セラダーゼ	ゴーシエ病	Genzyme	2001	Expired
イミグルセラゼ	セラザイム	ゴーシエ病	Genzyme	2001	Expired
IFN $\alpha$ -2b	イントロンA	白血病、B型肝炎、C型肝炎、メラノーマ、リンフオーマ	Schering-Plough	2002	2003-2007
ヒトインスリン	ヒューマリン	糖尿病	Eli Lilly	2002	Expired
ソマトロピン	ヒューマトロープ	成長ホルモン欠乏症	Eli Lilly	2003	Expired
ソマトロピン	ニュートロピン	成長ホルモン欠乏症	Genentech	2003	Expired
ストレプトキナーゼ	ストレプトナーゼ	動脈閉塞症	AstraZeneca	Expired	Expired
INF $\beta$ -1a	アボネックス	多発性硬化症	Biogen	2003	?
ソマトロピン	ヒューマトロープ	成長ホルモン欠乏症	Eli Lilly	2003	?
エリスロポエチン- $\alpha$	エポジェン/プロクリット	貧血	Amgen	2004	2004
エリスロポエチン- $\beta$	エプレックス	貧血	Roche	?	2006
ソマトロピン (ソモレリン)	ゲレフ	成長ホルモン欠乏症	Serono	2004	?
抗mAB (パリビズマブ)	シナジス	RSウイルス	Abbott Laboratories	2004	?
ヒトインスリン	ノボリン	糖尿病	Novo Nordisk	2005	?
IFN $\gamma$ -1b	アクチミュエン	慢性肉芽腫症	InterMune	2005,2006,2012	2002,2004
tPA(アルテプラゼ)	アクチベイス	心筋梗塞、心不全	Genentech	2005-2010	2005
ソマトレム	プロトロピン	成長ホルモン欠乏症	Genentech	2005	?
IL-2 (アルデスロイキン)	プロロイキン	転移性メラノーマ、腎臓がん	Chiron	2006-2012	2005
G-CSF (フィルグラスチム)	ニューボジェン	好中球減少	Amgen	2006	2006

・ Expired: 特許は切れているが年度が不明

・ ? : 特許切れかが不明

・ 参照: ABN Amro (<http://www.abnamro.com/>), Datamonitor (<http://www.datamonitor.com/>), Contract Pharma October (<http://www.contracpharma.com/Oct013.htm>), Garry Walsh, Biopharmaceutical benchmarks-2003, Nature Biotech, 21, 865-870 (2003)

# ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process

## 1.0 Introduction

### 1.1 Objectives of the Guideline

The objective of this document is to provide principles for assessing the comparability of biotechnological/biological products before and after changes are made in the manufacturing process for the drug substance or drug product. Therefore, this guideline is intended to assist in the collection of relevant technical information which serves as evidence that the manufacturing process changes will not have an adverse impact on the quality, safety and efficacy of the drug product. The document does not prescribe any particular analytical, nonclinical or clinical strategy. The main emphasis of the document is on quality aspects.

### 1.2 Background

Manufacturers<sup>1</sup> of biotechnological/biological products frequently make changes to manufacturing processes<sup>2</sup> of products<sup>3</sup> both during development and after approval. Reasons for such changes include improving the manufacturing process, increasing scale, improving product stability, and complying with changes in regulatory requirements. When changes are made to the manufacturing process, the manufacturer generally evaluates the relevant quality attributes of the product to demonstrate that modifications did not occur that would adversely impact<sup>4</sup> the safety and efficacy of the drug product. Such an evaluation should indicate whether or not confirmatory nonclinical or clinical studies are appropriate.

While ICH documents have not specifically addressed considerations for demonstrating comparability between pre-change and post-change product, several ICH documents have provided guidance for technical information and data to be submitted in marketing applications that can also be useful for assessing manufacturing process changes (see Section 4.0 References). This document builds upon the previous ICH guidelines and provides additional direction regarding approaches to:

- Comparing post-change product to pre-change product following manufacturing process changes; and
- Assessing the impact of observed differences in the quality attributes caused by the manufacturing process change for a given product as it relates to safety and efficacy of the product.

<sup>1</sup> For convenience, when the term “manufacturer” is used, it is intended to include any third party having a contractual arrangement to produce the intermediates, drug substance, or drug product on behalf of the marketing authorisation holder (or the developer, if prior to market authorisation).

<sup>2</sup> For convenience, when the term “manufacturing process(es)” is used, it also includes facilities and equipment that might impact on critical processing parameters and, thereby, on product quality.

<sup>3</sup> For convenience, when the term “product” is used without modifiers, it is intended to refer to the intermediates, drug substance, and drug product.

Improvement of product quality is always desirable and encouraged. If the results of the comparability exercise indicate an improved quality suggesting a significant benefit in efficacy and/or safety, the pre- and post-change product may not be comparable. However, this result could be considered acceptable. The manufacturer is advised to consult the appropriate regional Regulatory Authority.

### 35 1.3 Scope

36 The principles adopted and explained in this document<sup>5</sup> apply to:

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

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

### 51 1.4 General Principles

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

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

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

68 To identify the impact of a manufacturing process change, a careful evaluation of all  
69 foreseeable consequences for the product should be performed. In consideration of this  
70 evaluation, appropriate criteria to define highly similar post-change product can be  
71 established. Generally, quality data on the pre- and post-change product are generated,  
72 and a comparison is performed that integrates and evaluates all data collected, e.g.,  
73 routine batch analyses, in-process control, process validation/evaluation data,  
74 characterisation and stability, if appropriate. The comparison of the results to the  
75 predefined criteria should allow an objective assessment of whether or not the pre- and  
76 post-change product are comparable.

77 Following the evaluation of the quality attributes, the manufacturer could be faced with  
78 one of several outcomes, including:

---

<sup>5</sup> This document applies to situations in which all three of the bulleted conditions are present!

- 79
- 80
- 81
- Based on appropriate comparison of relevant quality attributes, pre- and post-change product are highly similar and considered comparable, i.e., no adverse impact on safety or efficacy profiles is foreseen;
- 82
- 83
- 84
- 85
- 86
- Although the pre- and post change product appear highly similar, the analytical procedures used are not sufficient to discern relevant differences that can impact the safety and efficacy of the product. The manufacturer should consider employing additional testing (e.g., further characterisation) or nonclinical and/or clinical studies to reach a definitive conclusion;
- 87
- 88
- 89
- 90
- 91
- 92
- Although the pre- and post-change product appear highly similar some differences have been observed in the quality attributes of the pre-change and post-change product, but it can be justified that no adverse impact on safety or efficacy profiles is expected, based on the manufacturer's accumulated experience, relevant information, and data. In these circumstances, pre- and post-change product can be considered comparable;
- 93
- 94
- 95
- 96
- 97
- 98
- 99
- Although the pre- and post-change product appear highly similar, some differences have been identified in the comparison of quality attributes and a possible adverse impact on safety and efficacy profiles cannot be excluded. In such situations, the generation and analysis of additional data on quality attributes are unlikely to assist in determining whether pre- and post-change product are comparable. The manufacturer should consider performing nonclinical and/or clinical studies;
- 100
- 101
- 102
- Differences in the quality attributes are so significant that it is determined that the products are not highly similar and are therefore not comparable. This outcome is not within the scope of this document and is not discussed further.

## 103 2.0 Guidelines

### 104 2.1 Considerations for the Comparability Exercise

105 The goal of the comparability exercise is to ascertain that pre- and post-change drug  
106 product is comparable in terms of quality, safety, and efficacy. To meet this goal, the  
107 product should be evaluated at the process step most appropriate to detect a change in  
108 the quality attributes. This may entail evaluating the product at multiple stages of  
109 manufacture. For example, even though all process changes occurred in the  
110 manufacture of the drug substance, in cases where the drug product could be impacted  
111 by the change, it might be appropriate to collect data on both the drug substance and the  
112 drug product to support the determination of comparability. Comparability can often be  
113 deduced from quality studies alone (limited or comprehensive analysis, as appropriate),  
114 but might sometimes need to be supported by comparability bridging studies. The extent  
115 of the studies necessary to demonstrate comparability will depend on:

- 116
- The production step where the changes are introduced;
- 117
- The potential impact of the changes on the purity as well as on the physicochemical and biological properties of the product, particularly considering the complexity and degree of knowledge of the product (e.g., impurities, product-related substances);
- 118
- The availability of suitable analytical techniques to detect potential product modifications and the results of these studies; and
- 119
- The relationship between quality attributes and safety and efficacy, based on overall nonclinical and clinical experience.
- 120
- 121
- 122
- 123
- 124

125 When considering the comparability of products, the manufacturer should evaluate, for  
126 example:

- 127 • Relevant physicochemical and biological characterisation data regarding quality  
128 attributes;
- 129 • Results from analysis of relevant samples from the appropriate stages of the  
130 manufacturing process (e.g., intermediate, drug substance, and drug product);
- 131 • The need for stability data, including those generated from accelerated or stress  
132 conditions, to provide insight into potential product differences in the degradation  
133 pathways of the product and, hence, potential differences in product-related  
134 substances and product-related impurities;
- 135 • Batches used for demonstration of manufacturing consistency;
- 136 • Historical data that provide insight into potential “drift” of quality attributes with  
137 respect to safety and efficacy, following either a single or a series of  
138 manufacturing process changes. That is, the manufacturer should consider the  
139 impact of changes over time to confirm that an unacceptable impact on safety  
140 and efficacy profiles has not occurred.

141 In addition to evaluating the data, manufacturers should also consider:

- 142 • Critical control points in the manufacturing process that affect product  
143 characteristics, e.g., the impact of the process change on the quality of in-  
144 process materials, as well as the ability of downstream steps to accommodate  
145 material from a changed cell culture process;
- 146 • Adequacy of the in-process controls including critical control points and in-  
147 process testing: In-process controls for the post-change process should be  
148 confirmed, modified, or created, as appropriate, to maintain the quality of the  
149 product;
- 150 • Nonclinical or clinical characteristics of the drug product and its therapeutic  
151 indications (see section 2.5)

## 152 2.2 Quality Considerations

### 153 2.2.1. Analytical Techniques

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

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

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

173 purpose. It might be appropriate to modify the existing test to detect the new  
174 impurities;

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

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

## 187 2.2.2 Characterisation

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

192 When a manufacturing process change has been made that has the potential to have  
193 an impact on quality attributes, a complete or limited (but rationalised) repetition of  
194 the characterisation activity conducted for the market application is generally  
195 warranted to directly compare the pre-change and post-change product. However,  
196 additional characterisation might be indicated in some cases. For example, when  
197 process changes result in a product characterisation profile that differs from that  
198 observed in the material used during nonclinical and clinical studies or other  
199 appropriate representative materials (e.g., reference materials, marketed batches),  
200 the significance of these alterations should be evaluated. Results of comprehensive  
201 characterisation of the material used in pivotal clinical trials could provide a useful  
202 point of reference for subsequent comparability exercises.

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 consider 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 considered. 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 can serve multiple purposes in the confirmation of  
217 product quality attributes that are useful for characterisation and batch analysis,  
218 and, in some cases, could serve as a link to clinical activity. The manufacturer  
219 should consider the limitations of biological assays, such as high variability, that  
220 might prevent detection of differences that occur as a result of a manufacturing  
221 process 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 sufficiently correlated with  
237 clinical safety or efficacy or if the mechanism of action is not understood, the  
238 manufacturer should justify that nonclinical or clinical activity is not compromised  
239 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 whether a change in purity profile has occurred in terms of the desired  
247 product.

248 If differences are observed in the purity and impurity profiles of the post-change  
249 product relative to the pre-change product, the differences should be evaluated  
250 to assess their potential impact on safety and efficacy. Where the change results  
251 in the appearance of new impurities, the new impurities should be identified and  
252 characterised when possible. Depending on the impurity type and amount, it  
253 might be appropriate to conduct nonclinical or clinical studies to confirm that  
254 there is no adverse impact on safety or efficacy of the drug product.

255 Contaminants should be strictly avoided and/or suitably controlled with  
256 appropriate in-process acceptance criteria or action limits for drug substance or  
257 drug product. New contaminants should be evaluated to assess their potential  
258 impact on the quality, safety and efficacy of the product.

#### 259 **2.2.3 Specifications**

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

271 acceptance criteria is generally not considered appropriate unless justified. In some  
272 cases, additional tests and acceptance criteria on the relative amount of specific new  
273 impurities might be appropriate if the impurity profile is different following the  
274 manufacturing process changes. When evaluating both the test methods and  
275 acceptance criteria for the post-change product, it is important to consider the general  
276 principles for setting specifications as defined in Q6B, i.e., the impact of the changes on  
277 the validated manufacturing process, characterisation studies, batch analysis data,  
278 stability data, and nonclinical and clinical experience.

#### 279 2.2.4 Stability

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

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

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

### 302 2.3 Manufacturing Process Considerations

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

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

320 While the process will change and the associated controls might be redefined, the  
321 manufacturer should confirm that pre-change and post-change product are comparable.

322 To support the comparison it is often useful to demonstrate, for example, that specific  
323 intermediates are comparable or that the modified process has the capability to provide  
324 appropriate levels of removal for process- and product-related impurities, including those  
325 newly introduced by the process change. To support process changes for approved  
326 products, data from commercial-scale batches are generally indicated.

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

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

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

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

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

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

## 365 2.4 Demonstration of Comparability during Development

366 During product development, it is expected that multiple changes in the manufacturing  
367 process will occur that could impact drug product quality, safety, and efficacy.  
368 Comparability exercises are generally performed to demonstrate that nonclinical and  
369 clinical data generated with pre-change product are applicable to post-change product in  
370 order to facilitate further development and, ultimately, to support the marketing

371 authorisation. Comparability studies conducted for products in development are  
372 influenced by factors such as the stage of product development, the availability of  
373 validated analytical procedures, and the extent of product and process knowledge, which  
374 are limited at times due to the available experience that the manufacturer has with the  
375 process.

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

388 In order for a comparability exercise to occur during development, appropriate  
389 assessment tools should be used. Analytical procedures used during development might  
390 not be validated, but should always be scientifically sound and provide results that are  
391 reliable and reproducible. Due to the limitations of the analytical tools in early clinical  
392 development, physicochemical and biological tests alone might be considered  
393 inadequate to determine comparability, and therefore, bridging nonclinical and/or clinical  
394 studies, as appropriate, might be needed.

## 395 2.5 Nonclinical and Clinical Considerations

### 396 2.5.1 Factors to be Considered in Planning Nonclinical and Clinical Studies

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 suggested in this document. Additional evidence from nonclinical or  
400 clinical studies is considered appropriate when quality data are insufficient to establish  
401 comparability. The extent and nature of nonclinical and clinical studies will be determined  
402 on a case-by-case basis in consideration of various factors, which include among others:

#### 403 Quality findings

- 404 • Drug product - The type, nature, and extent of differences between the post-  
405 change product and the pre-change product with respect to quality attributes  
406 including product-related substances, the impurity profile, stability and excipients.  
407 For example, new impurities could warrant toxicological studies for qualification;
- 408 • Results of the evaluation/validation studies on the new process including the  
409 results of relevant in-process tests;
- 410 • Availability, capabilities and limitations of tests used for any comparability studies.

#### 411 The nature and the level of knowledge of the product

- 412 • Product complexity, including heterogeneity and higher order structure -  
413 Physicochemical and in vitro biological assays might not be able to detect all  
414 differences in structure and/or function;
- 415 • Structure-activity relationship and strength of the association of quality attributes  
416 with safety and efficacy;

- 417 **Relationship between the therapeutic protein and endogenous proteins and the**
- 418 **consequences for immunogenicity**
- 419 **Mode(s) of action (unknown vs. known, single vs multiple active sites)**
- 420 **Existing nonclinical and clinical data relevant to the product, aspects of product**
- 421 **use and product class**
- 422 **Therapeutic indications/target patient groups - The impact of possible differences**
- 423 **can vary between patient groups, e.g., risk for unintended immunogenicity. It may**
- 424 **be appropriate to consider the consequences separately for each indication;**
- 425 **Posology, e.g., dosing regimen, route of administration - The risk of certain**
- 426 **possible consequences of a difference, such as immunogenicity, could be higher**
- 427 **with chronic administration as compared to short term administration;**
- 428 **subcutaneous administration might induce immunogenicity more often than**
- 429 **intravenous administration**
- 430 **The therapeutic window/dose-response curve - The impact of a certain change**
- 431 **could be different for products that have a wide therapeutic window as compared**
- 432 **to those with a more narrow window. The safety or efficacy of products with a**
- 433 **steep or a bellshaped dose-response curve can be affected by minor changes in**
- 434 **pharmacokinetics or receptor-binding**
- 435 **Previous experience, e.g., immunogenicity, safety - The experience with the**
- 436 **original product or with other products in the same class can be relevant;**
- 437 **especially with regard to rare adverse effects, e.g., knowledge about the**
- 438 **consequences of immunogenicity;**
- 439 **PK/PD relation, distribution, clearance**

#### 440 **2.5.2 Type of Studies**

441 The nonclinical and clinical studies referred to in this document might include, depending

442 on the situation, PK studies, PD studies, PK/PD studies, clinical efficacy studies, specific

443 safety studies, immunogenicity studies and pharmacovigilance studies. The purpose of

444 these studies is to enable comparison of pre- and post-change product. Where

445 appropriate, these studies should be direct comparative studies.

### 446 **3.0 Glossary**

#### 447 **Comparability Bridging Study:**

448 A study performed to provide nonclinical or clinical data that allows extrapolation of the

449 existing data from the drug product produced by the current process to the drug product

450 from the changed process.

#### 451 **Comparable:**

452 A conclusion that products have highly similar **quality attributes** before and after

453 manufacturing process changes and that no adverse impact on the safety or efficacy,

454 including immunogenicity, of the drug product occurred. This conclusion can be based on

455 an analysis of product quality attributes. In some cases, nonclinical or clinical data might

456 contribute to the conclusion.

#### 457 **Comparability Exercise:**

458 The activities, including study design, conduct of studies, and evaluation of data, that are

459 designed to investigate whether the products are comparable.

#### 460 **Quality Attribute:**

461 A molecular or product characteristic that is selected for its ability to help indicate the

462 quality of the product. Collectively, the quality attributes define **identity, purity, potency**

463 and stability of the product, and safety with respect to adventitious agents. Specifications  
464 measure a selected subset of the quality attributes.

465 **4.0 References**

- 466 Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or  
467 Animal Origin (Q5A).
- 468 Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived  
469 Protein Products (Q5B).
- 470 Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (Q5C).
- 471 Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of  
472 Biotechnological/Biological Products (Q5D).
- 473 Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological  
474 Products (Q6B).
- 475 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (Q7A).
- 476 Validation of Analytical Procedures (Q2A).
- 477 Validation of Analytical Procedures: Methodology (Q2B).
- 478 Common Technical Document (M4Q).
- 479 Stability Testing of New Drug Substances and Products (Q1AR).
- 480 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (S6).
- 481 Statistical Principles for Clinical Trials (E9).
- 482 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10).

# 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 1.0 緒言

### 6 1.1 本ガイドラインの目的

7 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  
8 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  
9 な考え方を示すことにある。本ガイドラインは、製造工程の変更が製剤の品質・安全  
10 性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを立証するにはどのようなデータや情  
11 報を収集すればよいかを助言することを意図して作成されたものである。本文書は個別  
12 の品質解析、非臨床試験・臨床試験のあり方については言及していない。本文書は品質  
13 面からの観点を中心に記述したものである。

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

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

28 \*\*\*\*\*脚注\*\*\*\*\*

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

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

34 <sup>3</sup> 本文書で「製造工程」という用語を使用する場合には、重要な工程パラメータ、及び製  
35 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。

36 <sup>4</sup> 製品の品質の改善は望ましいことであり常に目指されるべきである。品質の改善が有効  
37 性や安全性面において有益であると思われることが同等性評価作業の結果から示される  
38 場合、製造工程変更前後の製品は同等／同質といえないこともあるが、適当と認められ  
39 る場合もある。この判断については製造販売業者は各極の規制当局と相談すること。

40 \*\*\*\*\*

- 41                   • 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  
 42                   • 製造工程の変更起因する製品の品質特性上の変化の影響を、安全性及び  
 43                   有効性の観点から評価する場合

### 44           1.3    適用対象

45           本文書において取り扱い、解説する内容は次のものに適用する<sup>5</sup>：

- 46           • 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  
 47           る製品（例えば、抱合体）。適用対象となるタンパク質およびポリペプチ  
 48           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  
 49           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  
 50           きるものを想定している。
- 51           • 変更前及び変更後の製品の解析データを直接比較検討することが可能な単  
 52           一の製造販売業者（この中には、受託製造業者も含まれる）により製造工  
 53           程が変更された製品。
- 54           • 開発段階あるいは承認取得後製造工程変更がなされた製品

55           本文書で示す内容は、組織及び体液から分離されるタンパク質やポリペプチドのような  
 56           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  
 57           て、製造販売業者は各極の規制当局に相談すること。

### 58           1.4    一般原則

59           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  
 60           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  
 61           ータを収集・評価し、当該の製造工程変更によって最終製品に有害な影響が及ぶか否か  
 62           を検討する必要がある。

63           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  
 64           ということの意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、  
 65           品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性  
 66           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。

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

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

79           \*\*\*\*\*脚注\*\*\*\*\*

80           <sup>5</sup>本文書は3条件全てが当てはまる場合に適用される。

81           \*\*\*\*\*

82

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

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

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

## 110 2.0 ガイドライン

### 111 2.1 同等性/同質性評価作業に関する留意事項

112 同等性/同質性評価作業の目標は、製造工程変更前後の製剤が、品質・安全性・有効性  
113 の面で同等/同質であることを確認することである。目標達成のため、品質特性の変化  
114 を検出するのに最も適切な製造段階で評価する必要がある。必然的に複数の製造段階で  
115 の製品の評価が必要な場合もある。例えば、全ての製造工程変更が原薬の製造工程にお  
116 いてのみなされた場合であっても、その変更によって製剤に影響が及ぶような場合、同  
117 等性/同質性を確定するためには、原薬と製剤の両方に関するデータを収集するのが適  
118 切であろう。製法の変更前後の同等性/同質性は、品質に関する試験（適宜、一部ある  
119 いは広範な分析をする）から推論できる場合が多いが、時には非臨床あるいは臨床上の  
120 同等性/同質性評価ブリッジング試験が必要となる場合も考えられる。変更前後の同等  
121 性/同質性を立証する試験をどの程度まで実施すべきかは、下記の事項に依存する：

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