

ICH Q5Eステップ2ガイドライン:
生物薬品
(バイオテクノロジー応用医薬品/
生物起源由来医薬品)の
製造工程の変更にもなう同等性
/ 同質性評価

解 説

Q5Eガイドラインの目的

- 製法変更前後の製品の同等性 / 同質性を立証するためにデータを収集し、それに基づいて製法変更が最終製品の品質・安全性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを確認するための試験を計画し、実施する際の指針として書かれた。

Q5Eガイドラインの背景

- 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品) の製造業者は、開発中あるいは承認取得後において製品の製造工程を変更することがある。このような変更の理由としては、製造工程の改良、生産規模の拡大、製品の安定性向上、規制上のの変更への対処などが挙げられる。
- 本文書は、これまでの各種ICHガイドライン (Q5B, Q5C, Q6B, etc) を基礎として作成され、さらに同等性 / 同質性作業を行う際に必要な指針を提供する。

用語上の注意

- 1 「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、承認取得前であれば開発者）の代理として委託製造契約によって当該中間体、原薬、あるいは製剤を受託製造する第三者をも含むこととする。
- 2 「製品」という用語を使用する場合には、便宜上中間体、原薬、及び製剤を指すこととする。
- 3 「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。

適用対象 1

- **物質 (Q6Bと同じ)** :タンパク質、ポリペプチド、それらの誘導体、及びそれらを構成成分とする製品 (例えば、抱合体)。適用対象となるタンパク質およびポリペプチドは、組換え体細胞または非組換え体細胞のタンパク質発現系から培養により産生され、高度に精製され、一連の適切な分析方法により特性解析できるものを想定している。

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

適用対象 2

- **製造業者**：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れた製品。
（後発品は適用対象から外された－欧米からの強い主張）
- **製法変更のタイミング**：**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**に製法変更がなされた製品

同等性 / 同質性評価の一般原則 (同等 / 同質とは??)

同等性 / 同質性とは、必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであるということの意味するものではなく、むしろ、変更前後の製品の類似性が極めて高いこと、ならびに、既存の知識から、品質特性が多少違っても最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。

同等性 / 同質性評価作業の一般原則 (評価のための試験範囲 1)

同等性 / 同質性は、品質特性に関わる試験（理化学試験、生物学的試験）、そして場合によっては、非臨床試験データおよび臨床試験データを組み合わせることで判定される。

理化学試験及び生物学的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であることもある。

同等性 / 同質性評価の一般的原則 (評価のための試験範囲 2)

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、同等性 / 同質性に関する評価作業を実施することが適切であろう。

同等性 / 同質性評価の一般原則 (評価作業の計画or過程 1)

製造工程の変更により、どのような結果がもたらされるかを把握するためには、当該製品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する基準を設定する。

同等性 / 同質性評価の一般原則 (評価作業の計画or過程 2)

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。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、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。

同等性 / 同質性評価の一般原則

(品質特性に関する評価の結果)

品質特性に関する評価により、製造業者は以下の5つのうち、いずれかの結果を得て対応する：

- 1. 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、安全性や有効性に悪影響が及ぶとは考えられない。
- 2. 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力があっ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実施を考慮すべきである。

- 3.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、それまでに蓄積してきた経験、関連する情報、及びデータに基づき、**安全性や有効性に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、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。
- 4.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・解析するだけでは、変更前後の製品を同等 / 同質とするには**不十分**であると考えられる。したがって、治療域、臨床での使用法（短期的投与か長期的投与か）、投与法上の特徴、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、**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き**である。

- 5.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、本文書ではこれ以上は取り扱わない。

同等性 / 同質性評価作業に関する留意事項

同等性 / 同質性評価作業の目指すところは、製造工程変更前後の最終製品が、品質・安全性・有効性の面で同等 / 同質であることを確認することである。したがって、全ての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。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）から推論できる場合が多いが、時には非臨床あるいは臨床上の同等性 / 同質性評価ブリッジング試験が必要となる場合も考えられる。**

同等性 / 同質性評価作業に関する留意事項2

変更前後の同等性 / 同質性を立証する試験をどの程度まで実施すべきかは、下記の事項に依存する：

- ・製造工程中の**変更箇所**。

- ・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知見の程度およびその物質的複雑性を考慮する。

- ・製品において予測される変化を検出するための**分析法の適切さ、及び試験の結果**。

- ・非臨床及び臨床上の経験に基づいた、品質特性と安全性及び有効性との関係。

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

- 品質特性に関する適切な物理的・化学的性質及び生物学的性質の**特性解析データ**
- 製造工程のしかるべき段階において採取した**適切なサンプル（中間体、原薬、製剤など）の分析結果**
- 当該タンパク質の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
- 製造の**恒常性**を証明するために用いたロット
- 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（製造経験）**

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：

- 製品の**特性に影響を及ぼす製造工程中の重要管理事項**：

例えば、変更された細胞培養工程によって生産された物質を期待通りに処理できる下流工程の能力や、当該変更が下流工程の製品の品質に及ぼす影響など。

- 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：

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、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。

- 製品の**非臨床的あるいは臨床的特徴**：

例えば、当該製剤の治療係数(therapeutic index)、臨床での使用法 (例えば、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。

- **複数の効能を有する製品についての個々の適応症**：

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、臨床上の適応ごとにそれらについての検討が必要である。

同等性 / 同質性評価作業に関する留意事項 (分析法)

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品質特性上の変化を最大限検出できるよう最適化する必要がある。物理的・化学的性質や生物活性をすべて網羅するためには、同じ品質特性項目（例えば、分子量、不純物、二次 / 三次構造などのそれぞれ）を評価する場合にも、複数の分析方法を適用することが適切であろう。その場合、製造工程の変更によって生じる製品の変化を最大限に検出できるように、それぞれ異なる原理に基づいた物理的・化学的 / 生物学的解析方法を採用して、同じ品質特性に関わる項目についてのデータを収集する必要がある。

同等性 / 同質性評価作業における品質評価 (特性解析)

- ICH **Q6Bガイドライン**に記載されているように、適切な手法を用いた生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品) の特性解析には、(1) 物理的・化学的性質、(2) 生物活性、(3) 免疫化学的性質 (該当する場合)、(4) 純度、不純物、混入汚染物質 等 が含まれる。

同等性 / 同質性評価作業における品質評価 (特性解析の範囲)

- ・ 変更前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るいはその一部 (一部とした場合は、その妥当性を説明する必要がある) を再度実施する必要がある。
- ・ ただし、追加的な特性解析が必要な場合もありうる。製法変更の結果、製品の特性プロファイルに変化が生じた場合には、その差異の意味を評価する必要がある。

同等性 / 同質性評価作業における品質評価 (特性解析 : 物理的・化学的性質)

同等性 / 同質性評価作業のデザイン及び実施にあたり、ICH Q6Bガイドラインに規定した**目的物質** (及びその変化体) の**考え方**を理解した上で行うこと。分子構造上の不均一性の観点より、分子の複雑性についても検討すべきである。

ICHバイオ医薬品における 「目的物質」の定義

- ・以下のいずれかにあてはまるタンパク質を指す。
 - 1) 予期した構造を有するタンパク質
(例：モノクローナル抗体)
 - 2) DNA塩基配列から期待されるタンパク質
(例：単純タンパク質)
 - 3) しかるべき翻訳後修飾（グリコフォームを含む）
から期待されるタンパク質*
 - 4) 生物活性分子を生産するのに必要な、意図的な加工・
修飾操作から期待されるタンパク質
(例：不活性前駆体→目的活性タンパク質)

医薬品製造用細胞基材

製造工程

原 薬

有効成分

目的物質 +
目的物質関連物質

+

不純物

製造工程由来不純物 +
目的物質由来不純物

保存中の分解物・変化物
(目的物質由来不純物)

同等性 / 同質性評価作業における品質評価 特性解析 (物理的・化学的性質)

- 製造工程変更後、当該製品において**高次構造** (二次構造、三次構造、四次構造) が**維持**されていることの確認を試みること。
高次構造に関する適切な情報が得られない場合には、関連する生物活性の測定 (下記の「生物活性」参照) によってコンフ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。

同等性 / 同質性評価作業における品質評価 特性解析 (生物活性)

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、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実施するのが適切な場合もある。

同等性 / 同質性評価作業における品質評価 特性解析 (生物活性)

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するようにデザインされた一連の機能試験の実施を検討する必要がある。例えば、あるタンパク質が、酵素活性及び受容体を介した活性を発現する機能領域を複数持っているとする。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することが必要である。

品質特性評価（免疫化学的性質）

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 / 同質であることを確認する必要がある。

品質特性評価（純度、不純物、混入汚染物質）

- ・ 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とがあるかもしれない。

品質特性評価（規格及び試験方法）

- 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。
- 製造業者は、製法変更後の規格及び試験方法が製品の品質を確保するために適切であることを確認する必要がある。
- 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ら逸脱する傾向を示す結果が得られた場合は、製品に変化が生じている可能性が示唆されるので、新たな試験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、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。
- ・ 一方、規格値 / 適否の判定基準を広げることが、一般に不適切と考えられ、変更を裏付けるための正当な理由付けが必要となる。

品質特性評価（安定性試験）

- 一般的には、製法変更の影響を受ける可能性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**に実施すべきである。
- **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。

製造工程に関する留意事項

製造工程の分析

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の可能性について慎重に検討する。

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、その妥当性を示す必要がある。

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 / 同質であることを確認する必要がある。

承認済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得られたデータの提示が望ましい。

製造工程の再プロセス評価 / 再バリデーション

工程管理により変更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。そのためには製法変更後の工程は、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。

通常、単純な変更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ションを行うのが適切であろう。

適切な数のロット分析

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

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必要がある。

開発段階における製法変更時の 同等性 / 同質評価 1

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造工程の様々な変更が行われることが予想される。

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： (1) 製品開発におけるどの段階における製法変更であるか、(2) バリデートされた分析手法がどの程度利用できるのか、(3) 製品及び工程に関する知見がどの程度あるか等

開発段階における製法変更時の 同等性 / 同質評価 2

- 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 / 同質性評価の問題は生じない。
- 非臨床試験及び臨床試験の初期段階における製法変更では、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ど徹底したものではない。しかし開発初期では分析手法に限界があるため、物理的・化学的性質や生物学的性質に関する試験だけでは同等性 / 同質性を立証するには不十分かもしれない。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ても、その一部を再度実施することを適宜考慮すること。

開発段階における製法変更時の 同等性 / 同質評価 3

・**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施計画が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、承認済み製品につい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。

同等性 / 同質性評価における 非臨床及び臨床試験

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・有効性の専門家により追加・変更されることになっている。

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り保証できるのであれば、品質に関する検討のみに基づいて確定できる。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、非臨床あるいは臨床試験を追加することにより立証することが望ましい。

同等性 / 同質性評価作業のための非臨床試験や臨床試験の程度及び内容については、以下の要素を考慮すること：

Q5E 暫定 Step2ドキュメント
パブリックコメント

ご静聴 ,有難うございました。

3.0 非臨床及び臨床試験に関する留意事項 (カット)

品質に関する所見、例えば

- 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、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
- 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。関連する工程内管理試験の結果を含める
- 同等性 / 同質性試験に用いる分析手法の能力及び限界

3.0 非臨床及び臨床試験に関する留意事項 (カット)

- 当該製品の特性、例えば、物質的複雑さ、薬効分類など
- 用法、用量
- 投与経路
- 用量設定試験に基づく治療域
- 長期投与か短期投与か

3.0 非臨床及び臨床試験に関する留意事項 (カット)

- 構造活性相関についての知見の程度
- 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
- 作用機序
- 患者集団
- 入手できる既存の非臨床試験及び臨床試験データ
- 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ついての知見

4.0 用語集

同等性 / 同質性評価ブリッジング試験：

現行の製造工程により製造された最終製品で得られている既存のデータを、製法変更後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験。

4.0 用語集

同等 / 同質：

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ある。

4.0 用語集

同等性 / 同質性評価作業：

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

4.0 用語集

品質特性：

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る。