

連続継代性細胞株 (Continuous Cell Line)

細胞寿命を超えて無限に増殖することが可能となった細胞株。「不死化細胞株」とも称され、また、以前は「樹立細胞株」といわれた。

ワーキング・セル・バンク (WCB) (Working Cell Bank)

WCBは、MCBから一定の条件で培養して得られる均一な細胞懸濁液を分注して調製される。

付録 1

初代培養細胞の細胞基材

I. 緒言

本文書に述べられている考え方は、特性解析されたバンク化細胞を用いて製造される生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）に一般的に適用される。しかしながら、一部の生物起源由来医薬品、特に、ある種のウイルスワクチンは、初代培養細胞を用いて製造されている。

初代培養細胞は、由来する組織より樹立された後、継代第1代目で使用されるので、バンク化された細胞基材のように、使用前に細胞の特性を詳細に解析することはできない。その上、初代培養細胞を細胞基材に用いて製造される生物起源由来医薬品では、十分な処理工程（例えば、精製工程）を経ない場合が多い。このような違いはあるが、生物起源由来医薬品の製造に用いられる初代培養細胞基材の適格性及び安全性を保証するためにとられる方策は、多くの点で、本文書やその他のガイドラインに述べられているものと類似している。

この付録 1 には、初代培養細胞を用いて製造される生物起源由来医薬品の承認申請にあたって盛り込まれるべき細胞基材に関する情報が概説されている。その内容は、以下の3項目に分類される。すなわち、①初代培養細胞基材の調製に用いた起源としての組織（器官）及びその他動物由来の原材料に関する情報、②初代培養細胞基材の調製に関する情報、並びに③医薬品の安全性を保証する目的で初代培養細胞基材について実施する試験に関する情報の3項目である。

II. 初代培養細胞基材の起源としての組織及びその他の生体由来材料

初代培養細胞基材の調製に用いた組織の起源となった動物に関する情報を提出すべきである。用いる組織は、病原体を含まないことが獣医学的観点及び試験室レベルでの検査によるモニタリングにより保証された健康な動物からのものであるべきである。可能な限り、組織を採取する動物は、隔離された閉鎖状態の、かつ（可能ならば）特定病原体感染防止条件（SPF）に適合したコロニー又は群を使用すべきである。組織を採取する動物は、それ以前に実験動物などとして使用されたものであってはならない。細胞調製の目的で用いる前に、当該動物を、適切な期間、適正に隔離検疫しなければならない。国によっては、動物は、初代培養細胞を調製する国での検疫が必要とされる場合がある。製造業者は、特に要求される

事項について、規制当局にそれぞれ相談すること。

初代培養細胞基材の調製に使用した材料や成分についての情報を、ヒト及び動物に由来するすべての試薬の種類、特徴及び由来も含めて、提出すること。動物由来の成分に関しては、検出可能な混入物や外来性因子によって汚染されていないことを証明するために実施した試験についても、記載すべきである。

Ⅲ. 初代培養細胞基材の調製

組織からの細胞の単離、初代培養細胞の調製及び培養細胞を維持する方法について明らかにすべきである。

Ⅳ. 初代培養細胞基材について実施する試験

初代培養細胞基材が医薬品製造に使用するのに適格であることを示すために実施した試験について、記載すべきである。前述したように、初代培養細胞基材は、その性質上、使用前に詳細な試験を実施して、特性を解析することは不可能である。したがって、これらの基材に外来性因子が含まれないことを示す試験は、製造と並行して実施されることになる。それには、以下のような試験が含まれるだろう。すなわち、①製造の開始前、期間中及び終了後での実製造培養及び感染性物質の存在が否定されているコントロールの培養における細胞の状況を観察する試験の実施、②実製造培養及び非感染のコントロール培養から得た培養液を、広範囲な関連ウイルスが検出可能な種々の鋭敏な指示細胞に接種した後、細胞変性試験及び赤血球吸着ウイルスの存在を否定するための試験の実施、並びに③（関連レトロウイルスのような）特殊な因子に対する試験を必要に応じて行うこと、などがある。特殊ウイルス試験に関する更なる情報は、関連する各国／地域のガイドラインや国際ガイドラインに示されている。

ある特定の医薬品の製造に用いられる細胞に対する適切な試験項目と試験法は、組織の起源としてのドナー動物の種、存在する可能性のある外来性因子、医薬品の性質、臨床上的用途、製造工程からの視点、及び最終製品に対して行われる試験の範囲等によって変わる。製造業者は、承認申請しようとする医薬品に関して、採用した方策について説明し、かつその妥当性を明らかにしなければならない。

薬食審査発第0426001号
平成17年4月26日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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
にともなう同等性／同質性評価について

近年、優れた新医薬品の地球規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。

このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

本ガイドラインは別添のとおり、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ともなう同等性／同質性評価について、ICHにおける三極の合意事項に基づき、その標準的評価方法を示したものです。

貴管内関係業者に対し周知方御配慮願います。

別添

ICH Q5E: 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

1.0 緒言

1.1 本ガイドラインの目的

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。本文書は品質面からの観点を中心に記述したものである。

1.2 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）の製造販売業者¹は、開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、当該製品の安全性及び有効性に有害な影響⁴を及ぼすような変化がないことを示すため、関連する製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。

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。しかしいくつかの 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（「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：

*****脚注*****

¹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とする。

³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。

⁴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。

- 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
- 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、安全性及び有効性の観点から評価する場合

1.3 適用対象

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⁵：

- 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。
- 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）により製造工程が変更された製品。
- 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

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、製造販売業者は各極の規制当局に相談すること。

1.4 一般原則

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を検討する必要がある。

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、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、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、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であろう。

製造工程の変更により、どの様な影響があるかを把握するためには、当該製品において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、

*****脚注*****

⁵ 本文書は3条件全てが当てはまる場合に適用される。

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。

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とになる：

- 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、安全性や有効性に悪影響が及ぶとは考えられない。
- 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ある。
- 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/同質であるとする事ができる。
- 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、非臨床試験や臨床試験の実施を考慮すべきである。
- 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、本文書の適用対象外でありこれ以上は取り扱わない。

2.0 ガイドライン

2.1 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標は、製造工程変更前後の製剤が、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。目標達成のため、品質特性の変化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：

- 変更した製造工程
- 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、目的物質関連物質などに関する知見の程度を考慮する。

- 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、製造販売業者は、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
- 当該タンパク質の変化・分解状況より製品間の差異の可能性に関する情報を得るための、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、具体的には目的物質関連物質及び目的物質由来不純物における差異の可能性
- 製造の恒常性を証明するために用いたロット
- これまで（単回もしくは複数の）製造工程変更を行った際にみられた品質特性の変動と安全性、有効性との関係に関する知見を示す蓄積されたロットデータ。すなわち、製造工程変更がもたらす結果について、製造経験を考慮して、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こと。

上記のデータの評価に加えて、製造販売業者は、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しかるべく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
- 重要管理事項や工程内管理試験を含めたプロセス・コントロールの妥当性：
製造工程変更後の工程のプロセス・コントロールについては、製品の品質を確保・維持するための必要に応じた確認、一部修正、あるいは新たな設定
- 製剤の非臨床あるいは臨床上的特徴及び臨床適応症（2.5を参照）

2.2 品質に関する留意事項

2.2.1 分析法

製造工程変更前後の同等性／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、それらは当該製造工程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。

製造工程変更前の製品について設定した一連の分析方法が、分析法の限界（精度、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により複雑さが増すため、製品の変化を検出することが困難な場合もありうる。したがって、製造販売業者は以下の点について明らかにする必要がある：

- 既存の試験法が、使用目的に対して変わらず適切であるか否か、あるいは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ないことを確認すべきである。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が適当である場合もある。
- 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。その場合、新たな方法としては、これまでの特性解析、あるいは既存のルーチン試験（規格試験、工程管理試験等）に使用されていた分析方法に優る方法を用いるのが適当であろう。

特性解析試験においては、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、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、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すること。

2.2.2 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製品（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、物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質（該当する場合）、純度、不純物、混入汚染物質や物質が含まれる。

通常、承認申請時に実施した特性解析の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）を再度実施すれば変更前後の製品を直接比較し、同等性・同質性を判断するのに必要なデータが得られる。ただし、追加的な特性解析が必要な場合もある。例えば、製造工程変更後の製品の特性プロファイルが非臨床試験及び臨床試験に用いた製品あるいはこれに相当する適切な物質（例えば、標準物質あるいは実生産ロット）でみられたプロファイルと異なる場合には、その差異の意味を評価する必要がある。主たる臨床試験（pivotal clinical trial）に用いられたロットの広範かつ綿密な特性解析は、以降の同等性／同質性評価作業にとって有用な情報源となる。

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考慮する必要がある。

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程度に関して、分子の複雑性を考慮すべきである。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。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）によって高次構造が維持されていることを示すことができる可能性もある。

生物活性

生物活性試験（バイオアッセイ）は、製品の品質特性を確認する際の様々な目的に活用できる。例えば、特性解析、ロット分析、またときに臨床効果と関係するものとして有用であることがある。生物活性試験の限界（例えば、ばらつきの大きさ）により、製造工程変更の結果として生じ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。

生物活性試験を物理的・化学的試験の補完（例：高次構造解析の代替試験）として用いる場合、適切な精度と正確性を有する生物活性試験は、製造工程変更後の製品がそれ特有の高次構造を維持していることを確認するための手段となり得る。しかし、物理的・化学的試験や生物活性試験が、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切ではないと考えられる場合には、非臨床試験または臨床試験を実施するのが適切なこともある。

多様な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という多機能性に相応する領域を持っているような場合、関連する活性のすべてを評価することが必要である。

多様な活性のうちのいずれかにおいて、臨床上の安全性や有効性との相関性が十分に示されていない場合、あるいは作用機序が解明されていない場合、製造販売業者は変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損なわれていないことを合理的に立証する方策を立てる必要がある。

免疫化学的性質：

免疫化学的性質が特性解析対象の一部である場合（例えば、抗体医薬品や抗体をもとにした製品など）、その特異な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。

純度、不純物、混入汚染物質：

目的物質に関する純度プロファイルの変化の有無を評価するためのデータが得られるように分析手法の組み合わせを選定する必要がある。

変更後の製品の純度及び不純物プロファイルに変更前のそれとの差異が認められた場合、それ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。新規不純物が検出された場合、可能な範囲でこの不純物を同定し、特性を明らかにする必要がある。不純物の種類と量如何で、製剤の安全性あるいは有効性へ有害な影響がないことを確認するため非臨床試験あるいは臨床試験の実施が必要になるかもしれない。

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ける工程内管理試験規格や処置基準値により適正に管理すべきである。新規汚染物質については、品質、安全性、有効性への影響を評価、検討する必要がある。

2.2.3 規格及び試験方法

既存の原薬又は製剤の規格及び試験方法の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。なぜなら、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、むしろ日常的に品質を確認するために選定されているからである。製造販売業者は、製造工程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。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、新たな試験や解析が必要となるかもしれない。製造工程変更前に設定された試験が変更後の製品の恒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、試験の変更、削除、または新たな試験の追加の必要性を考慮する必要がある。例えば、細胞培養工程からウシ血清を除いた場合、関連する試験の必要性はなくなる。一方、規格値／適否の判定基準を広げることは、正当な根拠がない限り一般に不適切と考えられる。製造工程変更後に不純物プロファイルが変化し、新規不純物が比較的大量に存在する場合は、この不純物に関する規格及び試験方法の設定が適切であることもある。製造工程変更後の製品に対する規格と試験方法を検討する場合には、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ある。

2.2.4 安定性

当該原薬の上流の製造工程が変更されたものも含め、たとえそれらが製造工程の些細な変更でも、変更後の製品の安定性に影響する可能性がある。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のある製造工程変更の際には、製品の安定性に及ぼす影響を評価すべきである。多くの場合、タンパク質は、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けやすい。さらに、安定性試験によって、特性解析試験では容易に検出できなかったわずかな差異を検出できる可能性もある。例えば、微量のタンパク質分解酵素の存在は、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。場合によっては、包装容器から溶出した二価イオンが、製造工程変更前の製品の安定性試験では検出されない微量のタンパク質分解酵素を活性化し、製品の安定性プロファイルを変化させることもありうる。したがって、一般的に、製造工程変更の影響を受ける可能性のある製品に関しては、製造工程変更に伴い、適宜実保存時間安定性試験を開始すべきである。

加速及び苛酷試験は、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。このように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ある。

製造工程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ては、ICH Q5C 及び Q1A(R)ガイドラインを参照すること。

2.3 製造工程に関する留意事項

基準を満たす製品を恒常的に製造するためには、各種工程管理を含め製造工程を厳密に規定し、その一定性を保つことが必要である。いかなる製造工程変更であっても、その影響を評価するための方策は、当該工程、製品、製造工程に関して製造販売業者が有する知見及び経験、開発過程で得られたデータによって異なる。製造販売業者は、製造工

程変更後の工程管理が変更前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を確認する必要がある。

計画した製造工程変更がその下流工程へ与える影響、及びそれらの各工程に関連する品質パラメータへ与える影響について（例えば、規格値／適否の判定基準、工程内規格、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／プロセス評価との関係で）慎重に検討することは極めて重要である。こうした検討は、どの試験を同等性／同質性評価作業において実施すべきか、どの工程内管理試験、出荷試験時の規格値／適否の判定基準、あるいは分析方法を再評価すべきか、さらにどの工程が製造工程変更により影響をうけないかを明らかにするのに役立つ。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こともある。製造工程中の一部の工程を上記検討の対象外とする場合には、その妥当性を示す必要がある。

製造工程の変更に伴い、関連する工程管理を再度設定し直す際には、新たな工程管理の下での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。同等／同質であることを示すためには、例えば、特定の間体が同等／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及び目的物質由来不純物（製造工程変更によって新たに生成したものも含め）を適切なレベ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。承認済みの製品についての製造工程変更の妥当性は、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により示される。

製造工程評価に際しては、当該工程や企図する変更の重要度、変更の箇所及び他の工程への影響度、変更の種類と程度などの要素を考慮すべきである。この評価に役立つ情報は、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、工程を設定していく過程で得た知見、小規模でのプロセス評価／バリデーション試験、過去の製造工程変更の経験、同様の操作を行う設備での経験、類似の製品での類似の製造工程変更、文献などが挙げられる。外部からの情報もある程度は有用であるが、それは、製造工程変更において評価対象となっている特定の製造工程及び特定の製品に関する情報に限ったことである。

製造工程を変更した場合、（新しい管理項目もすべて含めて）各工程管理の連携により変更後の工程も同等／同質の製品を製造できることを保証する必要がある。変更後の工程は、必要に応じて再度プロセス評価やバリデーションを実施する必要がある。重要管理事項及び工程内管理試験を含む工程内管理は、変更後の製造工程が十分に管理されており、製品の品質が確保・維持されていることを保証するものである必要がある。通常、それ以降（下流）の各工程の性能に影響が及ぶことがない場合や、それ以降の工程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ような変更に際しては、再プロセス評価／再バリデーションは、当該工程のみを対象とするものでよいと考えられる。当該変更が二つ以上の工程に影響を及ぼすと考えられる場合には、その製造工程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。

変更後の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。ただし、下記に限定されるわけではない：

- 原料、原材料、出発原料、試薬についての変更後の規格及び試験方法の設定
- 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バーデンやウイルス安全性試験
- 外来性感染性物質の除去（ウイルスクリアランス）

- 目的物質由来不純物あるいは宿主細胞由来残存 DNA 及びタンパク質などの製造工程由来不純物の除去
- 純度レベルの維持

既承認の製品の製造工程変更の際しても、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、製造工程の恒常性を立証する必要がある。

製造工程変更及び管理方策の分析を円滑に進めるため、製造販売業者は変更前及び変更後の製造工程をそれぞれ集約し、製造工程及び管理試験における変更内容が明確にわかるように対照併記した説明書を作成する必要がある。

2.4 開発段階における製造工程変更時の同等性／同質性

開発段階においては、製剤の品質、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。同等性／同質性評価作業は、通常、製造工程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、製品開発のどの段階における製造工程変更であるか、バリデートされた分析手法がどの程度利用できるのか、製品や製造工程に関する知見がどの程度あるかなどが挙げられるが、これらの要素の影響度や考慮すべき度合いは、製造販売業者が当該工程に対してどの程度の経験を有しているかにより左右される。

非臨床試験実施前の開発段階において製造工程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。なぜなら、引き続き開発を進める上で、変更後の製品を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期段階における製造工程変更では、製造工程変更前後の同等性／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。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幅広なものになってゆく。開発後期に製造工程変更を行ったが、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、製造工程変更前後の同等性／同質性評価作業は、承認済み製品について製造工程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が必要になる場合もある。

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ないかもしれないが、試験法及びデータは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ものでなければならない。開発初期では分析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。その場合、ブリッジング非臨床試験や臨床試験の実施が必要とされる場合もある。

2.5 非臨床試験及び臨床試験に関する留意事項

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

製造工程変更前後の製品の同等性／同質性は、製造販売業者が本文書に概説した品質に関する検討により保証できるのであれば、その検討のみに基づいて確定できる（2.2 参照）。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、各種の要素を考慮してケースバイケースで定められる。その際考慮の対象となる要素には以下のものがある。

品質に関する知見

- 製剤： 目的物質関連物質、不純物プロファイル、安定性及び添加物を含めた品質特性に関する製造工程変更前後の製品における差異の種類、内容、程度。例えば、新たな不純物については、その存在や許容量の是非に関する毒性試験が必要な場合もある。
- 関連する工程内管理試験の結果を含めた新規製造工程に関するプロセス評価／バリデーション試験の結果
- 同等性／同質性評価試験に用いた試験法の普遍性（有用性、入手可能性を含めて）、試験法としての能力・適格性と限界

製品の種類・特性と知見のレベル

- 不均一性や高次構造を含む製品の複雑さ： 理化学的試験法やインビトロの生物活性試験では構造や機能における差異をすべて検出できるとは限らない。
- 構造活性相関や品質特性と安全性・有効性の関連性の強さ
- 医薬品としてのタンパク質と内因性のタンパク質の関係及び免疫原性への影響／結果
- 作用機序（未知か既知か、単一活性部位か複数の活性部位か）

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

- 適応症／対象患者グループ： 製品間の差異に起因する影響は対象患者グループ間で変わり得る（例、意図しない免疫原性のリスク）。適応症毎に別々に結果を考えることが適切かもしれない。
- 用法・用量、投与経路等： 免疫原性のような、製品間の差異によりもたらされるなんらかの影響の結果としてのリスクは、短期間の投与に比較して長期間の投与で一段と高くなるであろう。皮下投与は静脈投与に比較して免疫原性の発現頻度を高める可能性がある。
- 治療域／用量-反応曲線： 製品の治療域が広い場合と狭い場合とでは、製造工程変更前後の製品における変化が及ぼす影響が異なる可能性がある。急勾配あるいはベル型の用量-反応曲線を持つ製品の安全性、有効性は薬物動態やレセプター結合のマイナーな変化によって影響を受ける可能性がある。
- 過去の経験（例えば免疫原性、安全性）： 既存の製品あるいは同じ医薬品分類に属する他の製品での経験、とりわけ、まれな有害作用、例えば免疫原性発現状況に関する経験などは参考になる。
- 薬物動態と薬力学(PK/PD)の関係、分布、クリアランス

2.5.2 試験の種類

本文書で非臨床試験、臨床試験として言及する場合は、状況に応じて、薬物動態(PK)試験、薬力学(PD)試験、薬物動態/薬力学(PK/PD)試験、臨床有効性試験、各種安全性試験、免疫原性試験、医薬品安全性監視試験などを含んでいる。これらの試験の目的は、製造工程変更前後の製品の同等性／同質性評価に寄与することである。これらの試験が、直接的な同等性／同質性評価試験として適切な場合もある。

3.0 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製剤で得られている既存のデータを、製造工程変更後の工程により製造される製剤に利用できるようにするための非臨床試験あるいは臨床試験。

同等／同質：

製造工程変更前後の製品が品質特性において高い類似性を有し、製剤の免疫原性を含む安全性、あるいは有効性に有害な影響が生じていないことをいう。これは、製品の品質特性の分析に基づき判断できることが多いが、非臨床試験や臨床試験のデータを勘案する必要がある場合もある。

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。

品質特性：

製品の品質を現すのに相応しいものとして選択された分子特性又は製品特性であり、当該製品の同一性、純度、力価、安定性及び外来性感染性物質の安全性などを併せて規定されるものである。規格及び試験方法で評価されるのは、品質特性から部分的に選択された一連の項目である。

4.0 参考文献

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性評価 (Q5A)

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 (Q5B)

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)

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) 製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析 (Q5D)

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の設定 (Q6B)

原薬 GMP のガイドライン (Q7A)

分析法バリデーションに関するテキスト (Q2A)

分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法) (Q2B)

コモン・テクニカル・ドキュメント (国際共通化資料) (M4Q)

安定性試験ガイドライン (Q1AR)

バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (S6)

臨床試験のための統計的原則 (E9)

臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 (E10)

医薬審発第571号
平成13年5月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

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の設定について

新有効成分含有医薬品の製造（輸入）承認申請書の規格及び試験方法の記載内容については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン」（平成6年9月1日医薬審第586号薬務局審査課長通知）により示されているところであるが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議における合意に基づき、別添のとおり、「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の設定」（以下「本ガイドライン」という。）をとりまとめ、下記により取扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

また、平成6年9月1日医薬審第586号薬務局審査課長通知を平成13年6月30日付けで廃止する。

なお、本通知の写しを日本製薬団体連合会会長あてに発出していることを申し添える。

記

1. 平成13年7月1日以降に承認申請する生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）である新有効成分含有医薬品の申請書の規格及び試験方法に関する資料は、本ガイドラインに従って作成すること。
2. 平成15年6月30日までに承認申請されるものについては、従前の例によることができること。
3. 本ガイドラインは、規格及び試験方法の設定に関する標準的な考え方を示したものであり、合理的な理由がある場合においては、一律に本ガイドラインの適用を求めるものではないこと。

4. その他、本ガイドラインにおいて言及されていない事項については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成13年5月1日医薬審発第568号医薬局審査管理課長通知の別添）に準拠することも留意の上、適宜判断して規格及び試験方法を設定すること。

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 及び試験方法の設定

目次

1. 緒言
 - 1.1 目的
 - 1.2 背景
 - 1.3 適用対象
2. 規格及び試験方法の設定において考慮すべき基本的事項
 - 2.1 特性解析
 - 2.1.1 物理的・化学的性質
 - 2.1.2 生物活性
 - 2.1.3 免疫化学的性質
 - 2.1.4 純度、不純物、混入汚染物質
 - 2.1.5 物質量
 - 2.2 分析上の留意事項
 - 2.2.1 標準品及び標準物質
 - 2.2.2 分析法バリデーション
 - 2.3 プロセスコントロール
 - 2.3.1 工程に関連する留意事項
 - 2.3.2 工程内管理試験における規格値／適否の判定基準及び処置基準値
 - 2.3.3 原材料及び添加剤の規格及び試験方法
 - 2.4 薬局方の規格及び試験方法
 - 2.5 出荷規格及び有効期間内規格
 - 2.6 統計的な考え方
3. 規格及び試験方法の設定根拠
4. 規格及び試験方法
 - 4.1 原薬の規格及び試験方法
 - 4.1.1 外観・性状
 - 4.1.2 確認試験
 - 4.1.3 純度と不純物
 - 4.1.4 力価
 - 4.1.5 物質量
 - 4.2 製剤の規格及び試験方法
 - 4.2.1 外観・性状
 - 4.2.2 確認試験
 - 4.2.3 純度と不純物
 - 4.2.4 力価

4.2.5 物質量

4.2.6 その他の一般的試験項目

4.2.7 特殊な剤形のための追加試験項目

5. 用語集

6. 付録

6.1 物理的・化学的特性解析に関する付録

6.1.1 構造解析・構造確認

6.1.2 物理的・化学的性質

6.2 不純物に関する付録

6.2.1 製造工程由来不純物及び混入汚染物質

6.2.2 目的物質由来不純物（分解物・変化物を含む）

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の設定

1. 緒言

1.1 目的

本ガイドラインは、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）を新たに承認申請し、上市を目指すに当たって、規格及び試験方法の設定並びにその根拠を可能な限り国際的に整合性のあるものとするための一般的な原則について、明らかにしたものである。

1.2 背景

「規格及び試験方法」とは、試験項目、用いる分析方法、及びその方法で試験したときの規格値／適否の判定基準（数値で表した限度値又は範囲、あるいはその他の基準）を示したものとして定義される。規格及び試験方法は、原薬、製剤又はこれらの製造工程における中間体が、それぞれの使用目的にかなっていると判定するために必要な要素をセットにして定めたものである。「規格及び試験方法に適合する」とは、原薬及び製剤について、示された各分析方法に従って試験するときにすべての規格値／適否の判定基準に適合するということである。規格及び試験方法は、承認申請時に、その設定理由と共に製造業者から提示され、規制当局により承認のための必須条件とされるもので、医薬品の品質確保上、極めて重要な規制基準である。

規格及び試験方法は、医薬品の品質及びその恒常性の確保を図ろうとする方策全体の要素の1つである。他の要素としては、開発段階での医薬品の十分な特性解析（規格及び試験方法の多くは、これが基盤になる）、GMPの遵守、製造工程の評価／検証、原材料の試験、工程内管理試験及び安定性試験等が挙げられる。

規格及び試験方法では、原薬及び製剤の特性を徹底的に解析することを目的とするというより、むしろ品質を確認することを目的として、試験項目、試験方法及び規格値／適否の判定基準を選択する。また、医薬品の安全性及び有効性を確保するために有用な分子特性及び生物学的な特性に焦点を当てる必要がある。

1.3 適用対象

本文書において取り扱い、解説する指針は、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医薬品（例えば、抱合体）に適用する。適用対象となるタンパク質及びポリペプチドとしては、組換え体細胞又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。

本文書で示す基本原則は、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