

## 1 バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の品質確保の基本的考え方

### 3 はじめに

4 本参考情報は、ICH Q8からQ11までの、いわゆるQカルテ  
5 ットと呼ばれる一連のガイドライン並びにバイオテクノロジー  
6 応用医薬品(以下「バイオ医薬品」という。)の品質に関する  
7 Q5A～Q5E及びQ6Bガイドライン<sup>1)6)</sup>における推奨事項に基づ  
8 き、医薬品の品質確保の考え方のうち、特にバイオ医薬品に特  
9 有の要素を中心に、品質確保の基本的考え方を示すものである。  
10 医薬品原薬及び製剤の品質確保の方策に関する一般的な考え方  
11 は、参考情報「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え  
12 方」に記載されている。

13 本参考情報の適用範囲は、遺伝子組換え技術や細胞培養技術  
14 などを用いて製造されるペプチド、タンパク質、それらの誘導  
15 体、及びそれらを構成成分とするバイオ医薬品とする。本参考  
16 情報に示す考え方は、その他の生物薬品の品質確保にも参考に  
17 なる。

18 バイオ医薬品では、細胞による生合成過程を製造工程に利用  
19 していることから、分子構造上不均一なものが産生される可能  
20 性が本質的に存在する。また、糖鎖修飾などの翻訳後修飾のほ  
21 か、酸化や脱アミド化など、製造工程や保存中に様々な修飾を  
22 受ける可能性がある。バイオ医薬品の原薬に残存する可能性の  
23 ある不純物には、生産に用いた細胞に由来するタンパク質のよ  
24 うに分子多様性を有するものが含まれるほか、ウイルスなどの  
25 汚染物質が混入するリスクがある。このような品質特性は、製  
26 造工程中の様々な要因によって変動し得る。

27 バイオ医薬品の品質を確保するには、上記の特性を考慮し、  
28 適切な品質管理戦略を構築する必要がある。参考情報「品質リ  
29 スクマネジメントの基本的考え方」が有用である。まずは、徹  
30 底的な特性解析により品質特性を明らかにする。次いで、目標  
31 とする製品品質プロファイルを考慮した重要品質特性の特定と、  
32 重要品質特性を適切な範囲内、限度内、分布内に収めるための  
33 品質管理戦略を構築する。開発期間中や製造販売開始後に製造  
34 工程を変更する場合は、変更前後の製品の同等性/同質性評価  
35 を実施し、変更が有効性・安全性に有害な影響を及ぼさないこ  
36 とを検証して、変更の妥当性を確認する。バイオ医薬品の製造  
37 や分析に関する技術は日々進歩しており、製品ライフサイクル  
38 を通じて製品品質を継続的に改善していくことが望ましい。

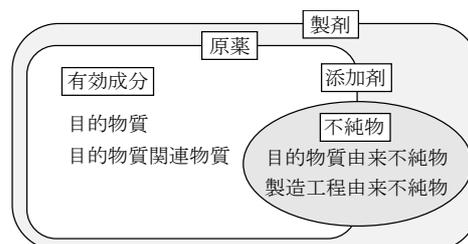
### 39 1. バイオ医薬品の品質評価・管理

#### 40 1.1. 品質評価

##### 41 1.1.1. 特性解析

42 医薬品の特性解析は、重要品質特性の特定と品質管理戦略の  
43 構築のために不可欠なステップである。バイオ医薬品の特性解  
44 析では、構造及び物理的・化学的性質、生物活性、目的物質の分  
45 子変化体、製造工程由来不純物等について、可能な限り詳細な  
46 解析を行う。目的物質とは、予期した構造を有するタンパク質  
47 であり、DNA配列から期待されるタンパク質、しかるべき翻  
48 訳後修飾から期待されるタンパク質、あるいは意図的な加工・  
49 修飾操作から期待されるタンパク質を指す。目的物質の分子変  
50 化体のうち、生物活性、有効性及び安全性の点で目的物質に匹  
51 敵する性質を持つものを目的物質関連物質、持たないものを目  
52 的物質由来不純物に分類できる。有効成分は目的物質と目的物

53 質関連物質で構成され、一般に、バイオ医薬品の有効成分には  
54 不均一性がある(図1)。



55

56

図1 バイオ医薬品の構成成分

57

58

\*バイオ医薬品では、原薬中に、有効成分の安定化のための緩衝液成  
分等の添加剤が含まれる。

#### 59 a. 構造及び物理的・化学的性質

60 アミノ酸配列及びアミノ酸組成、末端アミノ酸配列、スルフ  
61 ヒドリル基及びジスルフィド結合、糖組成・糖鎖構造、糖化、  
62 酸化、脱アミド化等に関して解析を行う。糖タンパク質におけ  
63 る糖鎖は、構造の安定化や生物活性、抗原性や体内動態と関連  
64 があるとされ、そのプロファイルは製造工程の変動の影響を受  
65 けやすい。単糖分析、オリゴ糖分析/糖鎖プロファイリング、  
66 糖ペプチド分析、グリコフォーム分析等によって詳細に解析す  
67 る必要がある。酸化や脱アミド体等の分子変化体は、ペプチド  
68 マップ法により分析できる。電荷プロファイルは、イオン交換  
69 クロマトグラフィーや等電点電気泳動により評価できる。分子  
70 不均一性は、培養工程だけでなく、それ以降の原薬及び製剤の  
71 製造中や保存中にも生じるため、不均一性の程度及びプロファ  
72 イルを特性解析し、工程パラメーターの変動が分子不均一性に  
73 及ぼす影響を評価するなど、製造工程の理解を深めることが製  
74 造工程の恒常性の維持に有効である。また、必要に応じて規格  
75 及び試験方法を設定することにより、ロット間での恒常性を保  
76 証することができる。

77 物理的・化学的性質については、分子量や分子サイズ、モル吸  
78 光係数などに関して解析を行う。円偏光二色性、フーリエ変換  
79 赤外吸収スペクトルやNMRなどの分光学的手法によって、目  
80 的物質の二次構造や高次構造に関する情報が得られる。

#### 81 b. 生物活性

82 生物活性は、有効成分が特定の生物学的効果を発揮するため  
83 の特異的な機能やその程度を表す指標である。上述したように、  
84 バイオ医薬品は、有効成分の分子量が大きく構造が複雑で、多  
85 様な分子種の混合物であり、理化学分析により高次構造を確定  
86 することが困難であるため、通常、目的とする構造を形成して  
87 いることの確証は生物活性で得られる。生物活性を測定するた  
88 めの生物学的試験には、生化学的試験(酵素活性の測定、結合  
89 活性の測定等)、細胞応答性試験のほか、動物を用いる試験な  
90 どが挙げられ、有効成分の特性、対象疾患における作用機序や  
91 薬効を考慮して設定する。例えば、酵素の場合は酵素活性、増  
92 殖因子の場合は細胞増殖促進作用、抗体の場合は、抗原との結  
93 合活性、抗原の中和活性、抗体依存性細胞傷害活性、補体依存  
94 性細胞傷害活性等を評価する。

95 生物学的試験では、標準物質と試料から得られた応答を比較  
96 して、力価を単位若しくは標準物質に対する相対的な活性(%)  
97 として表す。力価とは、当該医薬品の特性に基づく生物活性を  
98 定量的に表す尺度で、「単位」で表される。力価測定に用いら  
99 れる生物活性は、原則として、臨床上期待される作用と同様あ

100 るいは類似のものが望ましい。臨床上期待する作用と生物学的  
101 試験における活性との相関は、薬力学試験又は臨床試験におい  
102 て確認しておく必要がある。

103 c. 目的物質の分子変化体(目的物質関連物質及び目的物質由  
104 来不純物)

105 原薬及び製剤の特性解析において、含まれる分子変化体の構  
106 造と生物活性・結合活性などを可能な限り解析する。分子量が  
107 大きく構造が複雑な製品においては、目的物質関連物質及び目  
108 的物質由来不純物を明確に分離することが難しく、原薬や製剤  
109 中に含まれる個々の分子変化体の割合を管理することが困難な  
110 場合、適切な分析法で得られるプロファイル(オリゴ糖プロフ  
111 ァイルや電荷プロファイル)を明らかにする。目的物質由来不  
112 純物に分類される代表的な分子変化体は、凝集体(多量体)及び  
113 切断体である。その他に脱アミド体、異性体、酸化体、ジスル  
114 フィド結合ミスマッチ体や糖化体などが目的物質由来不純物と  
115 されることがある。凝集体及び切断体は、サイズ排除クロマト  
116 グラフィーやSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動、SDSキ  
117 ャピラリーゲル電気泳動などにより含まれる割合を評価する。

118 d. 製造工程由来不純物

119 製造工程由来不純物は、細胞基材に由来するもの(宿主細胞  
120 由来タンパク質や宿主細胞由来DNA)、細胞培養液に由来する  
121 もの(抗生物質やインスリンなど)、細胞培養以降の工程である  
122 目的物質の抽出、分離、加工、精製工程及び製剤化工程に由来  
123 するもの(プロテインA等のクロマトグラフィー用担体のリガ  
124 ンド、酵素、化学修飾試薬、溶媒等)に分類される。製造工程  
125 由来不純物については、工程内管理試験の設定や、工程パラメ  
126 ーターの管理により不純物が恒常的に除去されることを保証で  
127 きる場合は、原薬及び製剤に規格値を設定する必要がない場合  
128 もある。薬理作用を示す物質や免疫原性を有する可能性のある  
129 物質などは、特に注意が必要である。

### 130 1.1.2. 重要品質特性の特定

131 特性解析によって明らかにされた各品質特性について、その  
132 変動が、有効性・安全性に及ぼす影響と不確かさに関してリス  
133 ク優先度を見積り、管理すべき重要品質特性を特定する。例え  
134 ば、①生物活性又は有効性、②体内動態、③免疫原性、④安全  
135 性の観点から、各品質特性の影響の大きさと不確かさのスコア  
136 の積を求め、一定のスコア以上の品質特性を重要品質特性とす  
137 ることがよく行われる。リスク優先度は、有効性・安全性に及  
138 ぼす影響の重大性と起こりやすさから見積もることもできる。

### 139 1.2. 品質管理戦略の構築

140 品質管理戦略では、特定された重要品質特性を目標とする限  
141 度内、範囲内、分布内に収めるための管理の一式を規定する。  
142 品質管理戦略には、原材料の管理、製造工程の管理、規格及び  
143 試験方法並びに安定性試験などが含まれる。重要品質特性の許  
144 容範囲や目標とする管理基準は、特性解析結果、規格及び試験  
145 方法によるロット分析結果、安定性試験結果、並びに臨床試験  
146 の結果等に基づいて設定する。安定性試験のうち、苛酷試験及  
147 び加速試験において強制的に劣化した試料の品質特性(例えば、  
148 切断体、酸化体や脱アミド体といった分子変化体の含まれる割  
149 合など)と生物活性の解析結果は、各重要品質特性の許容範囲  
150 や管理基準の設定に有用である。バイオ医薬品の製法開発の過  
151 程では、重要品質特性に影響する原材料特性や工程パラメータ  
152 ーを特定し、それぞれについて、重要品質特性が目標とする範  
153 囲内となるよう、製造工程の管理手法を構築する。これらの結

154 果に基づいて、原材料規格、工程パラメーター管理、工程内試  
155 験、原薬あるいは製剤の規格及び試験方法等からなる適切な管  
156 理戦略を構築する。

#### 157 1.2.1. 原材料の管理

158 バイオ医薬品の原材料には、セル・バンク、培養工程に用い  
159 る培地、培地添加物、精製工程に用いる樹脂、緩衝液、洗浄液  
160 やフィルターなど、修飾工程に用いるPEG化試薬、製剤化工  
161 程に用いる添加剤などが含まれる。

162 a. セル・バンクの評価と管理(遺伝子発現構成体の評価を含  
163 む)

164 細胞基材は、通例、マスター・セル・バンクからワーキン  
165 グ・セル・バンクを調製するという2段階方式のセル・バンク  
166 で管理し、特性解析及び純度試験を実施することで、その特性  
167 を明らかにすると共に、細胞基材が医薬品製造に適切であるこ  
168 とを確認する。また、生産に使用可能な*in vitro*細胞齢の上限  
169 においても同様の評価を行い、培養期間中の細胞基材の安定性  
170 を確認する。純度試験では、セル・バンクに外来性の微生物因  
171 子等の混入がないことを評価する(ウイルスについては1.2.3.参  
172 照)。特性解析では、細胞の形態や生細胞数、目的タンパク質  
173 の発現などのほか、遺伝子発現構成体を導入した細胞株の場合  
174 は、遺伝子発現構成体のコピー数や挿入・欠失、目的タンパク  
175 質をコードする部分の塩基配列などを評価する。

176 b. その他の原材料の管理

177 製造工程で使用する原材料は、その使用目的にかなった基準  
178 を満たしていることを確認して用いる。血清や酵素など、ヒト  
179 あるいは動物に由来する原材料を用いる場合は、「生物由来原  
180 料基準」に適合していることを確認する。

#### 181 1.2.2. 製造工程の管理

182 バイオ医薬品の製造工程は、主に培養工程と精製工程からな  
183 る原薬の製造工程と、製剤化工程で構成される。培養工程や精  
184 製工程の工程パラメーターが、不均一性プロファイル及び不純  
185 物プロファイル等に影響する可能性があるため、製造工程の十  
186 分な理解と適切な管理方法(工程パラメーターの設定と評価、  
187 工程内試験等)の構築が品質の恒常性維持に必須である。構築  
188 された製造工程は、プロセス・バリデーション/プロセス評価  
189 によって適格性を確認する。通常、プロセス・バリデーション  
190 は実生産スケールで検討されるが、ウイルス除去/不活化能の  
191 評価や精製カラムの再使用回数の検討などにおいて、適格性が  
192 確認された小規模モデルで検討することができる。

193 a. 工程パラメーターの管理

194 各製造工程の管理すべき工程パラメーターとその管理範囲は、  
195 それまでの製造実績と一変量実験に基づいて設定するか、体系  
196 的な手法により明らかにされた工程パラメーターと重要品質特  
197 性との関係に基づいて設定する。すなわち、製造工程を開発す  
198 る際にはいずれかの手法により、各工程パラメーターの各重要  
199 品質特性への影響の程度が明らかにされ、各重要品質特性が許  
200 容範囲を超えないように、各工程パラメーターの管理範囲が設  
201 定される。管理すべき工程パラメーターの例として、培養工程  
202 では温度、培地添加物濃度、溶存酸素濃度、溶存二酸化炭素濃  
203 度、pH、攪拌速度、培養時間など、精製工程では、カラムの  
204 サイズ、負荷量、緩衝液組成、流速などがあげられる。精製工  
205 程パラメーターの許容範囲は、不均一性プロファイルや不純物  
206 除去効率への影響を考慮して設定する。また、培養工程におけ  
207 る細胞密度、生存率や、精製工程における回収率などの各工程

208 の特性が一定の範囲内となるよう管理することも、品質確保の  
209 ために重要である。品質への影響が特に大きい工程は重要工程  
210 と位置付けられる。重要工程の主な例としては、生産培養の工  
211 程、ウイルス不活化及び除去工程、アフィニティークロマトグ  
212 ラフィー工程などがあげられる。

#### 213 b. 工程内試験

214 バイオ医薬品の品質管理において、製造工程由来不純物やウ  
215 イルス、外来性の感染性因子などの汚染物質の混入に対し、工  
216 程内試験での管理が可能あるいは適切と考えられる。工程内試  
217 験の例として、生産培養後の外来性ウイルス試験、ウイルス除  
218 去フィルターや無菌ろ過フィルターの完全性試験、宿主細胞由  
219 来タンパク質や宿主細胞由来DNAなど製造工程由来不純物の  
220 試験、バイオバーデン試験などがあげられる。工程内試験も、  
221 規格及び試験方法と同様に、分析法バリデーションにより妥当  
222 性を評価する。

#### 223 1.2.3. 混入汚染物質の評価と管理

224 混入汚染物質とは、製造工程には本来存在しないはずのもの  
225 で、外来性の化学物質や生化学的な物質、あるいは微生物類の  
226 ようなものを指す。安全性確保の観点から、汚染物質の混入は  
227 厳に避けるべきであり、適切な製造工程を構築した上で、上述  
228 したように、原材料管理、工程内管理試験あるいは規格及び試  
229 験方法により適正に管理する必要がある。

230 ウイルスは、製造過程から外来性因子として混入する可能性  
231 があるほか、用いる細胞基材に内在性因子として存在している  
232 可能性がある。生物由来原料を用いる製品に特有のウイルス汚  
233 染を防ぎ、安全性を確保するための合理的な方策として、以下  
234 の三つの主要な相補的アプローチを講じる。1) ヒトに対して  
235 感染性や病原性を示す可能性のあるウイルスの存在を否定する  
236 ために、細胞株、その他培地成分を含む原材料を選択し、試験  
237 すること。2) 製造工程の感染性ウイルス不活化/除去能力を  
238 評価すること。3) 製造工程の適切な段階において、感染性ウ  
239 イルス否定試験を行うこと。詳細は参考情報「日局生物薬品の  
240 ウイルス安全性確保の基本要件」に記載されている。

#### 241 1.2.4. 規格及び試験方法

##### 242 a. 規格及び試験方法の設定根拠

243 規格及び試験方法に採用する項目及び試験法は、構築された  
244 品質管理戦略に応じて異なる。規格値/適否の判定基準の設定  
245 根拠を明らかにする必要がある。規格値/適否の判定基準は、  
246 臨床試験に用いたロットから得られたデータ、製造の一定性を  
247 示すために用いたロットから得られたデータ、及び安定性試験  
248 データ、並びに製品の開発段階で得られた適切なデータに基づ  
249 いて設定し、その根拠を示す必要がある。

##### 250 b. 性状

251 原薬及び製剤の物理的状態(例えば、固体、液体)、色及び透  
252 明度を定性的に規定する。

##### 253 c. 確認試験

254 有効成分の分子構造上の特徴や特有の性質に基づいて特異的  
255 な試験を設定する。同一性を確認するために、通常、原薬では  
256 2種類以上の試験(理化学的試験、生物学的試験、免疫化学的試  
257 験等)が設定される。製剤では1種類の試験で十分であると考え  
258 られるが、製品によっては2種類以上の試験が必要となる場合  
259 もある。

##### 260 d. 示性値

261 示性値として設定する特性には、糖鎖、電荷、分子量・分子

262 サイズなどがある。目的物質関連物質と目的物質由来不純物を  
263 分離するのが困難で、純度試験として設定できない場合など、  
264 不均一性プロファイルを示性値として規定する。代表的な例に  
265 は、糖鎖プロファイルや電荷プロファイルなどが挙げられる。

266 その他、原薬及び製剤の品質を確保する上で重要となる特性に  
267 ついて試験を設定する。試験項目の例としては、pHや浸透圧  
268 などがある。

##### 269 e. 純度試験

270 純度は、通常、複数の分析方法の組み合わせにより評価する。  
271 不純物に関する試験方法の選択及び最適化に際しては、目的物  
272 質及び目的物質関連物質を、不純物(目的物質由来不純物と製  
273 造工程由来不純物)から分離すること、あるいは識別できるこ  
274 事に重点を置くべきである。

##### 275 f. 生物活性

276 バイオ医薬品の規格及び試験方法には、通例、生物活性に関  
277 する試験が必要である。有効成分の作用機序を考慮し、特性解  
278 析に用いられた手法の中から適したものを、生物活性試験とし  
279 て設定する。規格値は、溶液中の力価を指標とする場合は、単  
280 位/mLで表し、タンパク質量当たりの力価を指標とする場合は、  
281 単位/mgで表す。タンパク質量当たりの力価は、比活性と呼  
282 ばれる。これらのほか、標準物質と比活性を比較し、これを百  
283 分率(%)で表示して、規格値とする場合もある。近年、単位を  
284 設定せず、標準物質との比活性の比(%)を規格値として設定す  
285 る例が増えている。

##### 286 g. 定量法

287 原薬や製剤に含まれる有効成分の含量は、タンパク質量  
288 (質量)あるいは力価(単位)で表される。製品品質の重要な要素  
289 であるので、適切な定量法を用いて測定する。タンパク質量  
290 を求める試験には、参考情報「タンパク質量定量法」に掲載され  
291 ている方法、HPLCを用いて標準物質とピーク面積を比較する  
292 方法等が用いられる。力価の測定には、生物活性試験が用いら  
293 れる。

294 理化学的試験法により、高次構造に関する情報を含めて、当  
295 該製品に関する十分な物理的・化学的情報が得られ、かつ生物活  
296 性との適切な相関が証明されていること、更に十分に確立され  
297 た製造実績がある場合には、力価を求める生物活性試験を理化学  
298 的試験法に置き換えることができる。インスリン類等では、  
299 HPLCを用いた定量法により、単位の表示された標準物質とピー  
300 ク面積を比較することで、試料中の有効成分の含量(単位)を  
301 求めることとされている。

##### 302 h. 製剤試験

303 剤形に応じた製剤試験を実施する。バイオ医薬品の多くは注  
304 射剤であるため、無菌試験、エンドトキシン試験、採取容量試  
305 験、不溶性微粒子試験及び不溶性異物検査、含量均一性試験な  
306 どを実施する。

#### 307 1.2.5. 安定性試験

##### 308 a. 試験条件

309 バイオ医薬品の有効期間の設定は、通常、申請する製品の実  
310 保存期間、実保存温度における長期保存試験の成績に基づいて  
311 行う。加速試験及び苛酷試験により、有効期間設定の補足情報  
312 や品質変化の機構解明に有用な情報が得られるほか、分析法の  
313 妥当性や、輸送中などの条件の影響を評価できる。

##### 314 b. 測定項目

315 バイオ医薬品の保存中には生物活性の低下や物理的・化学的性

316 質の変化が生じる可能性があるので、安定性試験においては、  
317 様々な分析手法により総合的に品質特性を評価する必要がある。  
318 通常、特性解析において解析した項目や用いた分析方法などを  
319 用いて、生物活性や分子不均一性、目的物質由来不純物に関連  
320 した項目など、製品の特性に応じて、安定性の变化を評価でき  
321 る適切な項目及び試験方法を実施する。

## 322 2. 製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価

323 バイオ医薬品の製造工程を変更する際には、変更された製造  
324 工程で製造された最終製品の品質・有効性・安全性を確保する  
325 ため、同等性／同質性の評価作業を実施する。同等性／同質性  
326 とは、必ずしも変更前後の品質特性が全く同じであることを意  
327 味するものではなく、変更前後の品質特性の類似性が高いこと、  
328 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  
329 識から最終製品の有効性・安全性には有害な影響を及ぼさない  
330 であろうことが十分に保証できることを意味する。品質特性の  
331 比較のみで同等性／同質性を判定できない場合には、非臨床試  
332 験や臨床試験を組み合わせて評価を実施する。

### 333 2.1. 同等性／同質性評価作業に関する留意事項

334 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  
335 施すべきかは、変更した製造工程、製法変更が品質特性に及ぼ  
336 す影響の程度、試験に用いる分析方法の適切さ、非臨床及び臨  
337 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等  
338 を配慮して検討する。製品の同等性／同質性の判断は、特性解  
339 析データ、タンパク質の変化・分解状況により製品間の差異が  
340 生じている可能性を検証した安定性データ、製造の恒常性を証  
341 明するために用いたロットデータ、これまでに蓄積された製造  
342 工程変更による品質特性の変動と安全性及び有効性との連関に  
343 関するロットデータ、製品の非臨床あるいは臨床上的特徴及び  
344 臨床適応症などを配慮して行う。

### 345 2.2. 品質に関する留意事項

346 既に実施した特性解析の全てあるいはその一部(一部とした  
347 場合は、その妥当性を説明する必要がある)を再度実施するこ  
348 とで、変更前後の品質特性を直接比較し、同等性／同質性を判  
349 断するのに必要なデータを取得する。ただし、変更前後で不均  
350 一性や不純物プロファイルに差異が認められた場合など、追加  
351 的な特性解析によって差異の意味を評価する必要がある。同じ  
352 品質特性項目を評価する場合にも、複数の分析方法や測定原理  
353 の異なる分析方法を適用し、製造工程の変更により生じる可能  
354 性のある品質特性の変化を最大限検出できるよう、工夫する必  
355 要がある。また、製造工程の些細な変更でも、製品の安定性に  
356 影響する可能性があるため、品質特性に影響する可能性のある  
357 製造工程を変更する際は、製品の安定性に及ぼす影響も評価す  
358 る。

### 359 2.3. 製造工程に関する留意事項

360 製造工程変更後の工程管理が、変更前と比較して、同等以上  
361 に効果的に製品の品質を保証できることを確認する。計画した  
362 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  
363 程に関連する品質特性へ与える影響について慎重に検討するこ  
364 とが重要である。変更後の工程は、必要に応じて再度プロセ  
365 ス・バリデーション／プロセス評価を実施する。

## 366 参考資料

367 1) ICH: Guideline for Q5A(R1), Viral Safety Evaluation of  
368 Biotechnology Products Derived from Cell Lines of  
369 Human or Animal Origin.

370 2) ICH: Guideline for Q5B, Quality of Biotechnological  
371 Products: Analysis of the Expression Construct in Cells  
372 Used for Production of R-DNA Derived Protein Products.  
373 3) ICH: Guideline for Q5C, Quality of Biotechnological  
374 Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological  
375 Products.  
376 4) ICH: Guideline for Q5D, Derivation and  
377 Characterization of Cell Substrates Used for Production of  
378 Biotechnological/Biological Products.  
379 5) ICH: Guideline for Q5E, Comparability of  
380 Biotechnological/Biological Products Subject to Changes  
381 in Their Manufacturing Process.  
382 6) ICH: Guideline for Q6B, Specifications: Test Procedures  
383 and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological  
384 Products.

385  
386