

抗体薬物複合体の薬学研究と評価に関する 技術ガイドライン

国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター

2024年02月

目次

一、はじめに	1
二、適用範囲	2
三、一般原則	2
四、リスク評価と管理	6
五、製造用材料	6
六.製造工程	8
(一) 製造工程の開発	8
(二) 製造工程の確認と検証	15
七、品質研究と品質基準	16
(一) 品質研究	16
(二) 品質基準	25
八、安定性試験	27
九、包装・容器密封システム	28
十、名詞解釈	29
十一、参考文献	30

一、はじめに

抗体薬物複合体（Antibody-Drug Conjugate : ADC）は、特定の抗原を標的とする抗体、または抗体フラグメントと、リンカー（linker）を介して結合されたペイロード（payload）で構成される革新的な抗体医薬品の一種である。従来の抗体医薬品と比較して、ADC製品は従来の低分子医薬品の強力な効果と抗体医薬品の標的化特性を兼ねて、全身毒性を軽減し、且つペイロードをより選択的に腫瘍細胞、腫瘍微小環境、その他の標的細胞に送達する。近年、抗体、ペイロード、リンカー、カップリング技術、分析技術の急速な発展により、ADC製品がより高い均質性、安定性、治療指数を持つようになり、ADC製品の開発ブームを大きく促進してきた。

ADC製品の複雑さと特異性を考慮し、ADC製品の研究開発を標準化させてガイドするために、本ガイドラインを制定する。本ガイドラインは、現在の科学的知見に基づき、ADC製品の上市申請段階における薬学研究の推奨技術要件に焦点を当て、研究開発組織に技術ガイドを提供することを目的としている。また、申請者は、製品研究開発の実態に基づき、他の同等以上の効果的な技術・方法を採用して研究を実施することもできるが、医薬品研究開発のルールを遵守し、その科学性と適用性を証明する情報を提供しなければならない。技術の発展、知識の深化及び経験の蓄積に伴い、本ガイドラインの関連内容は継続的に改善・更新される。

二、適用範囲

本ガイドラインは、主にリンカーを介して結合された抗体/抗体フラグメントとペイロード（低分子細胞傷害性薬剤など）で構成されるADC製品に適用される。抗体放射性核種複合体、ペプチド薬物複合体、抗体オリゴヌクレオチド複合体などの他の複合体も本ガイドラインを参照できる。ADC製品の構造は複雑かつ多様であるため、既に成熟した技術ガイドラインでカバーされている構成要素（低分子部分、抗体部分など）については、本ガイドラインで繰り返して記述せずに、対応する技術要件を参照することができる。

三、一般原則

ADC製品の薬学研究は、「中華人民共和国医薬品管理法」、「医薬品登録管理弁法」、「中華人民共和国薬局方」（以下、「中国薬局方」という）の関連要件を遵守するものとし、臨床試験用のサンプルの製造は、現行版の「医薬品製造品質管理規範」臨床試験用医薬品（試行）付属書で定めた関連要件を遵守するものとする。

1. 一般的要求事項

製品設計の観点から見ると、ADC製品は通常高分子医薬品とみなされるが、高分子と低分子の2つの特性を備えている。標的抗原、抗体、ペイロード、リンカー、カップリングモードの選択は全部ADC製品の安全性と有効性に影響を与える重要な要素である。したがって、ADC製品の安全性と有効性は、上記の成分に対する慎重な選択、多面的な最適化、合理的な組み合わせに依存しており、ターゲティング、in vivo循環の安定性、生物学的活性などの方面から総合的に検討する必要がある。

製造工程に関しては、ADC製品の製造工程には通常、ネイキッド抗体の製造、低分子の製造、ADC原液の製造、ADC製剤の製造など複数の製造段階が含まれる。製品開発プロセスでは、「クオリティ・バイ・デザイン」と「リスク評価」などのコンセプトに基づいて、工程設計と工程開発を行

うことができる。各成分（ネイキッド抗体、低分子、ADC原液、ADC製剤）を全体として考慮し、製造工程全体における不純物のリスクと管理、ウイルスの安全性、その他の要因を総合的に考慮することに特に注意を払う必要がある。

処方開発に関しては、抗体医薬品と比較して、ADC分子は疎水性が高く、表面電荷が不規則で、コンフォメーション安定性が低く、不均一性が高いため、処方開発がより複雑で不安定になる。さらに、ネイキッド抗体、低分子やADC分子はすべて異なる生物物理学的特性を有しており、カップリングプロセスもタンパク質の安定性（コンフォメーション変化、凝集や分解などをもたらす）に影響を与える可能性がある。したがって、製剤処方の開発には、適切な製剤を見つけ、ネイキッド抗体、低分子や結合安定性のバランスをとり、製剤中のタンパク質の凝集や粒子形成、ペイロードの放出などの状況に細心の注意を払う必要がある。

品質研究・管理においては、ADC製品の分子構造、作用機序、品質研究・管理戦略はすべて独自のものであり、各製品の設計コンセプトや製造工程が異なるため、製品ごとに品質研究・品質管理上の特殊性があり、ケースバイケースで分析する必要がある。ADC製品の構造が複雑で、不均一性が強くて、製品に関連する様々な不純物やプロセスに関連する不純物を含むため、抗体医薬品が持っている重要品質特性以外に、低分子、カップリングプロセスなどに関連するその他の重要品質特性も導入して、構造的な特性、純度と不純物、不均一性、生物学的活性、ペイロード分布などの重要品質特性を完全に特徴付けるために、適切な技術的手段または複数の分析手段を組み合わせる戦略を使用する必要がある。

2.異なる研究開発段階の考慮事項

革新的な抗体医薬品として、ADC製品の研究開発および製造は、医薬品開発の一般的なルールに従い、基本的な臨床安全性を確保することを前提に、徐々に改善し、継続的に最適化されるべきである。医薬品研究開発のライフサイクルの法則に従い、異なる開発段階及び市販後のプロセスにおいて、科学とリスク評価に基づく開発戦略を使用する。

臨床試験の申請段階では、被験者の安全を守るため、臨床安全性に影響を及ぼす要因に焦点を当てるべきである。例えば、外来因子のコンタミネーションを回避するために、出発物質（細胞基質、その他の製造用原料など）、製造プロセス管理、リリース試験等の観点から外来因子の管理を検討すること。臨床試料の調製工程を最初にしっかりと行い、臨床試料の製造プロセスにおけるウイルス安全性、微生物安全性、無菌性保証の管理を中心に、中間体の予備的な管理項目や基準を設定すること。代表サンプルを用いた品質試験を実施し、安全性と活性などの分析法を開発・確認し、プラットフォームの経験、製品知識及びマルチバッチ試験データに基づいて品質基準を策定し、製品の特性と製造工程に基づいて不純物を合理的に管理すること。予備的な安定性試験を実施し、その研究結果が臨床試験の実施をサポートできるようにすること。製品の特性に応じて適切な容器密封システムを選択し、安定性試験データ及び供給者の抽出可能なデータに基づいて適合性のリスク評価を実施すること。非臨床試験は、ヒトに使用される製品の安全性を評価するための重要な参考資料であり、臨床試験で使用されるサンプルと非臨床試験で使用されるサンプルの製造工程や品質に関する比較やブリッジ分析に特別な注意を払う必要がある。原則として、臨床試験で使用されるサンプルの品質は、非臨床試験サンプルの品質以上、または研究によって人体に対して安全であることが証明された臨床試験サンプルの品質以上である必要がある。

臨床試験期間中、工程開発と製品の品質特性の理解に基づいて、主要な工程ステップと工程パラメーター、製造工程における管理項目と重要品質特性などを着実に確認し、安定した製造工程と完璧な品質管理システムを確立する必要がある。研究開発中、製造用の原材料、製造工程、品質基準などは、工程の開発または最適化に伴って変更される可能性がある。ADC製品の構造、製造工程、サプライチェーンなどが複雑であるため、変更による潜在的な影響を評価する上でさらなる課題が生じ、変更プログラムはより慎重に評価され、実施されるべきである。あらゆる種類の変更プログラムの実施は、研究開発段階に適した比較可能性試験に基づくべきである。比較可能性試験は、リスク評価の原則に基づき、且つICH Q5Eなどの関連ガイドラインの要求事項を参照しながら実施されるべきであり、変更が製品の品質に及ぼす影響を合理的に評価するために、十分に洗練された高感度の分析方法を用いるべきであり、特に、上流工程の変更によって生じるネイキッド抗体と低分子の品質特性の違いが、その後のカップリング工程やADCの重要品質特性に悪影響を及ぼすかどうかに注意を払う必要がある。

上市申請段階に、工程開発と体系的かつ完全な工程検証を繰り返し、主要な工程ステップと主要な工程パラメーターが特定され、商業化製造工程が一貫して安定的に目標とする品質の製品を製造できることを保証するために、重要品質特性を管理する。薬学研究で得たデータは、製品の安全性、有効性、品質管理性を裏付けるものでなければならない。同時に、製品の品質を持続的に保証するために、市場投入後の製造工程に対する持続検証と最適化のための作業計画を策定する。

四、リスク評価と管理

ADC製品は、高分子と低分子を組み合わせた革新的な抗体医薬品であり、製品の設計、製造工程と処方開発、品質研究と管理、安定性研究などの方面で多くの課題に直面している。製品開発には、出発物質、工程開発から品質管理などまで、化学と生物学の学際的な参加が必要である。その分子構造と製造プロセスが複雑で多様化で、製品の異質性が高くて、そして異なるADC製品も大きな差異を示す可能性があり、新しい抗体形態、ペイロード、リンカー、新しいカップリング戦略の出現と相まって、各ADC製品の製造工程と管理戦略は個別化されている。さらに、ADC製品の製造工程には複数の製造段階があり、変更は非常に複雑である。そのため、製品やプロセスの特性を踏まえ、ICH Q8、ICH Q9、ICH Q11などの関連ガイドラインで定めた品質リスクマネジメントの考え方を参照し、リスク評価ツールを科学的に活用し、分子設計、製造工程、品質管理と安定性など複数の要素からリスク評価を行う必要がある。リスク評価の結果に基づき、製品とプロセスを理解した上で、適切なリスク管理戦略を策定する。リスク管理戦略の改訂は、製品のライフサイクルを通じて実施し、新たな知識、製造経験や製品の品質特性に対する理解が深くなることに伴い、継続的に更新する。

五、製造用材料

製造用材料とは、主にADC製品を製造するために使用されるあらゆる物質または材料を指し、出発物質、製造プロセスで使用または追加される原材料（培地およびその添加成分、純化試薬、結合剤、結合酵素など）、添加剤、および製造消耗品（培養バッグ、リザーバーバッグ、ピペットチューブ、濾過膜など）などを含む。製造用材料は、製品の品質、安全性と有効性に密接に関係しており、適切で標準化な品質管理システムを確立し、「中国薬局方」などによる関連要件に従って、リスク評価ルールにより、管理を実施する必要がある。

製造工程で使用する細胞マトリックスは、「中国薬局方」の通則「生物学的製剤の製造及び認証のための細菌種の管理及び品質管理」及び「生物学的製剤の製造及び認証のための動物細胞マトリックスの調製及び品質管理」による関連要求事項を遵守しなければならない。使用されたその他の製造材料は、「中国薬局方」の通則「生物学的製剤の製造のための原材料および添加剤の品質管理」およびICH Q11の関連要求事項を遵守しなければならない。化学構造や製造工程が複雑な出発物質については、出発物質の製造工程と合わせて、その品質を総合的に分析し、合理的に管理する必要がある。

製造プロセスで使用する消耗品と容器、例えば単回使用のバイオリアクター、限外濾過膜バッグ、フィルター、チューブなどは、安定した物理的や化学的特性を持ち、消耗品と直接に接触する溶液、中間生成物との適合性が良好でなければならない。消耗品の材質、使用段階、供給業者の試験報告書などに基づき、リスク評価または対応する適合性研究を実施する。また、ADC製造工程で一定割合の有機溶媒を添加する必要がある場合、製造工程で直接に接触する材料（単回使用の反応バッグ、限外濾過膜バッグ、製造装置など）は有機溶媒に耐えられるものでなければならず、且つ浸出液は関連要件に準拠する必要があると同時に、浸出液が製品品質に及ぼす影響にも注意を払う必要がある。疎水性が高いADC製品に対して、ADC分子が滅菌フィルター膜との非特異的結合にも注意を払い、適切な濾過膜を選択する必要がある。

六.製造工程

(一) 製造工程の開発

ADC製品の製造工程は、通常、ネイキッド抗体の製造、低分子の製造、ADC原液の製造や製剤の製造など、いくつかの製造段階を含んでいる。医薬品製造工程開発の一般的なルールに従うべきであり、目標製品品質プロファイル（Quality Target Product Profile：QTPP）に対する理解に基づいて、製造工程と品質との相関関係を組み合わせ、工程を着実に改善し、実験室から商業規模の製造までの開発プロセスを完了し、重要品質特性、工程ステップ、および主要な工程パラメーターを着実に決定する。リスク分析に基づき、全工程に対する管理戦略を確立し、製造プロセスにおける管理、特に製造プロセスにおける外来因子汚染と主要中間製品の品質管理を合理的に設定する。製品ライフサイクルにおいて、製造工程は、工程技術の進歩や製品に対する理解が深まるとともに、継続的に最適化されなければならない。工程の最適化は、変更の種類と開発段階に基づき、変更が製品の安全性と有効性に及ぼす影響を十分に評価し、製品の品質を確保するために関連ガイドラインを参照しながら、工程最適化に応じて比較試験を実施すべきである。

感光性低分子の場合、特定の光帯域または高強度照射下で化学構造の変化が生じ、このような化学構造の変化はADC製品の品質特性（生物学的活性など）に影響を及ぼす可能性がある。したがって、製造工程で適切な対策を講じる必要がある（例えば、製造環境で白色光の代わりに黄色光、中間貯蔵容器を光から避けるなど）、そして製剤の充填工程や貯蔵条件・包装容器の選択について系統的な研究を行う必要がある。

1.低分子部分

低分子（半合成原料を含む）の製造工程の開発は、化学原薬の要求事項を参考に実施されるべきである。「化学医薬品原薬の調製及び構造確認研究に関する技術ガイドライン」、「ヒト用組換えDNA蛋白質製剤概論」、ICHなどの関連ガイドラインを参考にすることができる。

ADCの修飾とカップリング反応の化学的性質により、リンカー、ペイロードやADC分子の合成／プロセスルートを合理的に選択し、設計して、ICH Q11とそのQ&Aを参照して化学合成の出発物質を合理的に選択し、そして低分子の合成プロセスと品質管理戦略を開発する。複数のキラル中心を含むリンカーやペイロードについては、キラル中心がADC製品の生物学的活性に影響を及ぼすかどうかに注意を払う必要があり、キラル不純物を合理的に制御する必要がある。低分子の重要品質特性は、低分子がADC薬剤のカップリングプロセスと最終製品の安全性と有効性などの方面に与える影響という観点から、リスク評価によって特定されるべきである。

2.ネイキッド抗体部分

ネイキッド抗体の製造工程の開発は、「中国薬局方」、「ヒトモノクローナル抗体品質管理技術ガイドライン」、およびICHやWHOなどの関連する国際的な一般技術要件を参考に研究されるべきである。ネイキッド抗体の製造工程は従来の抗体医薬品と類似しているが、部位特異的カップリングに使用される一部の遺伝子組み換えネイキッド抗体は修飾基の特性により製造プロセスが異なる可能性がある。したがって、ネイキッド抗体は、従来の抗体製造のリスクポイントに注目するだけでなく、ADC原液の製造工程への影響や最終的なADC製品の品質への影響など、ADC製品分子を設計・製造する全工程に注目する必要がある。例えば、ポリマーの種類と含有量に対する制御は、ADC原液の製造過程におけるポリマーの変化を考慮する必要がある。リジンを介したカップリング技術を用いたADC医薬品の場合、ネイキッド抗体のN末端リジン残基のレベルおよびネイキッド

抗体溶液のアミノ酸組成を考慮する必要がある。システインを介したカップリング技術を用いたADC医薬品の場合、ネイキッド抗体のシステイン関連バリエーション（ジスルフィド結合およびトリスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基など）のレベルに注意を払う必要がある。ネイキッド抗体（特に二重特異性抗体または多重特異性抗体）のプロセス開発と管理においては、特に製品に関連する不純物（ジスルフィド結合ミスマッチ不純物など）が最終ADC製品の安全性と有効性に与える影響にも注意を払う必要がある。ネイキッド抗体の溶液成分の開発においては、ネイキッド抗体自体の安定性を確保する必要性に加え、後続工程のADC製造（カップリング、製剤化等を含む）への影響を回避するため、後続工程のカップリング工程との適合性を考慮する必要がある。後続工程のADC製造への影響がある場合には、カップリング前に緩衝液交換等の操作を行い、後続工程への影響を軽減する必要がある。

3.ADC原液

ADC原液製造工程の開発について、ICH Q8 クオリティ・バイ・デザインのコンセプトに基づいて、工程設計・開発作業を展開できる。ADC原液の製造工程には、通常、抗体修飾（該当する場合）、カップリング反応とADC精製などのステップが含まれる。

抗体修飾部分は、採用されたカップリング技術が異なることにより、それぞれ違う可能性がある。抗体修飾の主要目的は、反応可能な活性化学基を抗体上に導入することで、例えば還元剤を通じて抗体ジスルフィド結合を開いて、遊離スルフヒドリル基を生成させたり、また生体酵素を通じて糖鎖に対して構造修飾を行い、糖鎖上に活性反応基を導入したりするなどができる。抗体修飾は、ADC医薬品の薬物負荷量と薬物負荷分布を決定する重要なステップであるため、カップリング技術と修飾反応の特性に応じて、適切な製造工程を開発し、合理的な中間制御戦略を選択・設定する必要がある。修飾後のネイキッド抗体を精製する必要がある場合は、合理的な精

製工程を導入すること。例えば、修飾工程で試薬中に外来性ウイルス因子が混入するリスクがある場合は、外来性ウイルス因子の除去を十分に考慮した精製工程を導入して、且つICH Q5Aを参考にウイルスクリアランス試験を実施すること。修飾後のネイキッド抗体を中間体として管理する場合は、合理的な中間体品質規格を策定し、対応する安定性試験を実施し、有効期限を設定すること。

抗体修飾ステップと比較すると、カップリング反応には比較的に類似した技術プラットフォームが複数ある。これは通常、迅速な化学反応や酵素反応を用いて低分子を修飾後のネイキッド抗体の活性部位にカップリングさせるか、若しくは化学反応や酵素反応の特異性を利用して低分子を直接にネイキッド抗体の特異部位にカップリングさせることによって行われる。このプロセスでは、ネイキッド抗体、リンカーとペイロードの異なる物理的・化学的特性を考慮しなければならない。例えば、抗体は緩衝水溶液中でより安定であるのに対し、ほとんどの低分子が疎水性であるため、通常、有機溶媒（ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリルなど）を利用して低分子が水溶液中での溶解度を高める補助として、カップリング反応の効率を向上させるが、有機溶媒を使用することがネイキッド抗体の不安定化を招く可能性がある。カップリング反応では、凝集体や非特異的カップリングの生成を制御するために、有機溶媒の選択、低分子の仕込比率、pH、温度、ネイキッド抗体濃度などのパラメーターに特別な注意を払う必要がある。ADC製品の高い不均一性を考慮すると、カップリングプロセスにおける抗体ジスルフィド結合の還元部位と還元比（該当する場合）、カップリング部位と結合の数に対する制御、ペイロードの分布、不純物のカップリングなどの状況に注意を払い、合理的な工程パラメーターを決定するように推奨する。部位特異的カップリングは、その部位特異的カップリングの原則に基づき、起こりうる非標的部位カップリングやその他の副作用の発生確率に注意を払うべきである。酵素触媒反応が関

与する場合、酵素触媒によりもたらされた安全性リスクとADC原液中の残留リスクにも注意を払うべきである。カップリング反応でオーバーフィードが発生した場合は、適切なプロセス研究を実施し、下流工程と合わせてリスク評価を実施する必要がある。多段階のカップリング反応が関与する場合、各段階のカップリング効率に影響を与えるパラメーター（仕込比率など）に注意を払い、低いカップリング効率または仕込量不足による、アンロードされたリンカー結合抗体の割合が高い、薬物抗体結合比（Drug-to-Antibody Ratio : DAR）が低い、または遊離ペイロード残基が多いなどの問題を回避する必要がある。二重負荷ADC製品の場合、カップリング工程はより複雑であり、カップリング工程中に二重負荷のDAR値が目標値に達するかどうか、また、標的部位と非標的部位のカップリングに注意を払う必要がある。過剰投与を伴う場合は、薬物負荷分布への影響や二重負荷のDAR値のコントロールにも注意を払う必要がある。

精製の主要目的は、製造工程で導入される工程関連不純物と、生成される製品関連の不純物を除去することである。プロセス関連不純物には、主に残留修飾試薬（還元剤など）、触媒、反応酵素、有機溶媒などである。製品関連不純物とは、主に製造工程で発生するポリマー、フラグメント、遊離低分子およびその誘導体、副反応生成物などである。製造工程によっては、精製手段によってADC薬物のDAR値や薬物負荷分布を調整することもある。したがって、精製の目的に応じて精製手段や精製技術を選択し、そして製造工程で導入・生成される可能性のある不純物を全面的に評価した上で、精製の有効性を判断する必要がある。

4.ADC製剤

ADC製品の剤形と処方を選択について、ADC製品の複雑さと特異性に基づいて、剤形と処方を開発する必要がある。ADCは溶液保存条件下で分解、凝集などを起こしやすいため、適切な剤形を選択するために十分な研究を行う必要がある。現在、一般的には凍結乾燥製剤が選択されているが、臨床投薬の利便性と安全性を向上させるため、ネイキッド抗体や低分子安定性に対する継続的な研究と最適化に基づいてADC液剤を開発するのも、ADC製剤の研究方向である。

ADCの処方開発は、ネイキッド抗体、ペイロード、リンカーおよびADCの物理化学的特性を深く理解し、処方開発戦略を科学的に設計し、適切な方法（デザインスペースなど）を採用し、ネイキッド抗体、低分子の安定性を考慮し、適切な製剤処方を決定して、ADC原液や製剤の安定性を維持する。例えば、疎水性低分子医薬品と親水性抗体とのカップリングは、ADCの凝集又はその他の物理化学的不安定性を引き起こす可能性があるため、ADC製品は通常、適切な界面活性剤の種類と濃度を選択して、不均一性や疎水性による凝集や分解のリスクを低減する。

製剤の処方開発に基づいて添加剤の種類、投与量、品質基準を決定する。添加剤は、「中国薬局方」通則にある「生物学的製剤の製造用原料及び添加剤の品質管理」の関連要件を満たさなければならない。新規添加剤を使用する場合は、包括的な研究情報を提出する必要があり、ヒトでの安全性試験によるデータの裏付けがない場合は、「新薬用添加剤の非臨床安全性評価のためのガイドライン」を参照して、研究する必要がある。

ADC製剤の製造工程には、一般的に原液の融解、除菌ろ過、無菌充填、凍結乾燥（該当する場合）などのステップを含む。研究結果に基づいて製造規模やバッチサイズを決定し、バッチの定義を明確にさせて、上流と下流のサイズのマッチングなどに注目する。ADC製品は異質性が高く、工程が複雑であるため、製造工程で混合バッチ操作をできるだけ避けるべきである。製剤工程に凍結乾燥工程が含まれる場合は、凍結乾燥工程のパラメーターに対して研究する必要がある。

5.工程最適化

工程開発期間に、工程ステップとパラメーターが継続的に最適化されて、スケールアップし、製品の品質と安定性を改善するために製造工程の変更は行われる。比較可能性を十分に研究した上で変更を実施する。比較可能性研究は、ICH Q5Eなどの関連ガイドラインの要求事項を参照し、変更のリスク評価結果に基づいて、比較可能性研究プロトコル又はブリッジング計画を策定することができる。製造工程のスケールアップと移管の過程において、工程のスケールアップと移管が製品の重要品質特性に及ぼす影響を十分に評価する必要がある。医薬品開発の段階に応じて、関連ガイドラインを参照しながら、リスクに基づく比較可能性研究を実施すべきである。ADC原液製造工程のスケールアップおよび移管プロセスでは、スケールアップおよび移管前後の重要品質特性、例えば薬物負荷分布、DAR値およびカップリング部位の比較可能性、不純物除去能力、生物学的活性などに特別な注意を払う必要がある。初期開発段階においては、製造工程がまだ開発・最適化されており、そして関連知識、経験とバッチ数が限られているため、限られたバッチ数の研究データに基づいて比較可能性研究を実施することができるが、安全性と有効性に関連する品質特性（不純物プロファイル、DAR値、生物学的活性など）に注意を払う必要がある。後期開発段階においては、製造経験が蓄積され、製品のプロセスと品質に対する理解が深まるにつれて、十分な製造経験と臨床データに裏付けられた許容可能

な基準を設定するために、包括的かつ十分な比較研究を実施すべきである。

ADC製品の製造工程やサプライチェーンが複雑であるため、変更がもたらす潜在的な影響を評価する上で新たな課題が生じる。ネイキッド抗体と低分子の比較可能性評価では、ADC原液/製剤の比較可能性研究または製造スケールの工程確認が必要かどうかを検討し、ネイキッド抗体と低分子の変更に起因する品質特性の違いが、その後のカップリングプロセスまたはADC重要品質特性に悪影響を及ぼす可能性があるかどうかに焦点を当てる必要もある。

(二) 製造工程の確認と検証

工程開発中、段階的な研究目的に応じて、段階に適した製造工程の確認または検証研究を展開する必要がある。工程検証の目的は、決定された製造工程が、提案された工程手順とパラメータに従って、予期基準に合う製品を持続的で安定的に製造できるかどうかを証明することである。工程の特性評価は、各工程パラメーターが製品の品質や工程性能に与える影響の関係を特定し、工程の堅牢性を確保するための工程制御戦略を策定する。商業化製造工程が決定された後、上市する前に少なくとも3ロットの代表的な商業化製造工程に対して規範的な工程検証を行う必要がある。ADC製品の工程検証には、ネイキッド抗体、低分子及びADC原液や製剤のプロセス・バリデーションを含めるべきである。上市後に、商業化製造過程において工程確認を持続的に実施すべきである。

ネイキッド抗体と低分子に対する工程検証は、「中国薬局方」や国内外の関連ガイドラインによる要求事項を参考に、プロセスの堅牢性と製品の品質特性のバッチ間の一貫性に焦点を当てて実施することができる。

ADC原液および製剤に対する工程検証は、製造工程と重要品質特性との関係を十分に理解した上で、製造工程の主要な工程パラメーターおよび制御戦略を特定して、代表的な商業化製造工程を用いて標準化された工程検証を実施する。検証内容は、製品の製造工程とリスク評価に従って決定されるべきであり、一般的には、工程の一貫性、工程パラメーターの安定性、製品に関連する不純物と工程に関連する不純物の除去、製品の品質特性のバッチ間一貫性などが含まれる。さらに、検証研究には、無菌工程検証、除菌・ろ過検証、充填剤と膜パッケージの耐用年数調査、輸送検証、洗浄検証、施設・設備検証などが含まれる（ただし、これらに限定されない）。また、製造過程において中間製品の一時保管がある場合は、中間製品に関する一時保管の条件と期限に対して研究しなければならない。ADC分子の構造的特徴から、確認と検証を行うとともに、異なるバッチのネイキッド抗体と低分子を利用して、カップリングする戦略を検討する必要がある。さらに、製品の特性によっては、低分子関連不純物の除去効果と残留限界に焦点を当てる必要がある。

七、品質研究と品質基準

（一）品質研究

品質研究は、代表的なバッチ（非臨床研究バッチ、臨床研究バッチ及び/又は商業化製造プロセスバッチなど）及び/又は適切な製造段階のサンプルを研究対象として選択し、先進な分析方法で研究を実施する必要がある、また、研究項目は、製品の安全性及び有効性に関連し得る全ての項目を可能な限り網羅して、包括的かつ適切なものとする必要がある。分析方法は、サンプルの取り扱いと分析工程にも焦点を当てるべきであり、サンプルの前処理などの分析工程が試験結果に影響を及ぼし、サンプルの実際品質を代表できない分析結果が出ることを避けるようにする。

ADC製品の品質研究には、低分子部分、ネイキッド抗体部分とADC原液/製剤部分が含まれる。原液と製剤の間に品質特性の差がある場合は、別々のサンプルを採取して研究する必要がある。

1.低分子部分

低分子の品質研究について、化学医薬品の関連ガイドラインを参考に展開できる。例えば、「化学薬物原薬調製と構造確認研究の技術ガイドライン」、「化学薬物不純物研究技術ガイドライン」、「化学薬物残留溶媒研究技術ガイドライン」、「化学薬物品質基準確立の規範化プロセス技術ガイドライン」、「キラル医薬品の品質管理研究技術ガイドライン」及びICH等の関連ガイドラインがある。

従来の不純物分析に加え、不純物の構造などの研究分析に合わせて、後続プロセスや最終製品の品質への影響を分析する必要がある。不純物の種類、構造、その他の特徴に基づき、行き先（不純物がカップリング反応に関与するか否か）の研究と除去（不純物が後工程で除去されるか否か）の研究に基づくリスクの総合評価に合わせて、合理的な不純物管理戦略を策定する。カップリング不純物は定量化が非常に難しく、カップリング反応完了後に除去するのが難しいため、カップリング不純物のリスクに焦点を当て、厳格な管理基準を策定し、合理的な根拠を提供する必要がある。非カップリング不純物については、その後のプロセス除去能力などに基づいて合理的な制御戦略を確立でき、十分な研究データを提供できる。

2. ネイキッド抗体部分

ネイキッド抗体の品質研究について、「中国薬局方」及び関連ガイドラインを参考にできる。例えば、「ヒトモノクローナル抗体品質管理技術ガイドライン」、ICHなどがある。原則的に、ネイキッド抗体の品質研究の要件は、抗体医薬品の要件と基本的に同じであり、さらに、抗体の酸化レベルなど、カップリングプロセスに影響を及ぼす可能性がある品質特性を十分に研究し、適切に管理する必要がある。遺伝子工学的手法により、抗体の特定部位にシステイン、若しくは活性反応基を有する非天然アミノ酸を導入して抗体を改変する場合、改変部位に対するバリエーションが必要となる。抗体依存性細胞傷害作用（Antibody- Dependent Cellular Cytotoxicity：ADCC）、補体依存性細胞傷害作用（Complement Dependent Cytotoxicity：CDC）、または抗体依存性細胞貪食（Antibody Dependent Cellular Phagocytosis：ADCP）は、一般にADC製品の主な作用機序ではないが、一定の効力を有する可能性もある。抗体の種類、構造修飾等に基づいてFc機能研究を展開すべきであり、もし最終製品の安全性または有効性に影響がある場合、適当に制御すべきである。

3. ADC原液/製剤

ADC製品は、抗体医薬品のターゲティングと低分子医薬品の強力な効果（細胞毒性など）の利点を併せ持つが、両者によるカップリングが互いの物理化学的特性も変えて、薬物分子の構造、電荷などの変化を引き起こす可能性がある。したがって、ADC製品について、高分子タンパク質の品質特性および低分子関連の品質特性に焦点を当てる以外に、カップリングに起因する重要品質特性、例えばDAR、薬物負荷分布、カップリング部位（非標的カップリング部位を含む）、非カップリングのネイキッド抗体、遊離低分子およびその誘導体（分解産物および/または消光剤との反応産物など）、不均一性などに対する研究や制御も増加する必要がある。適切で先進な分析技術を採用して、構造確認、物理化学的特性、生物学的活性と

不純物研究などの角度から、包括的な特性解析を実施し、そしてネイキッド抗体の特性解析に合わせて、カップリング前後に関連特性の変化（高次構造、翻訳後修飾、分子サイズバリエーション、電荷バリエーション、抗原結合活性、Fc機能活性など）を十分に理解し、最終製品の品質特性を反映するために可能な限り詳細な情報を提供する。品質研究に少なくとも以下の内容を含める必要がある。

3.1 構造確認と物理的・化学的特性

構造確認研究は、ADC製品の構造特徴に合わせ、適切な分析法を採用して、一次構造、二次構造、高次構造、カップリング部位及び各部位のカップリング比などに対して特徴付けるべきである。さらに、ADCの構造確認を展開する際に、カップリング反応の機序と連動して実施されるべきであり、ペプチドマッピングや質量分析法など適切な分析方法を採用して、カップリングのプロセスがネイキッド抗体の構造（アミノ酸配列の網羅性、ジスルフィド結合、熱安定性など）、グリコシル化修飾やその他の翻訳後修飾などに与える影響を評価し、特に相補性決定領域を含む製品の機能に影響を与える重要な部位に注意を払う必要がある。

ADC分子構造の複雑さを考慮すると、製品の特性にに基づき、酵素分解、還元などの方式と液体質量分析またはタンデム質量分析（LC-MS/MS）技術と組み合わせて使用することで、段階的かつ細分化された方法でADC分子構造の複雑さを軽減し、分析法の分解能と結果の信頼性を向上させることができる。修飾がシステイン残基で起こる製品、またはプロセスで還元剤が使用される製品については、ジスルフィド結合、トリスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、スルフヒドリル酸化などの状況も考慮すべきである。

抗体は通常、複雑な不均一性（電荷バリエーション、分子サイズバリエーション、グリコシル化や他の翻訳後修飾など）を持っており、ネイキッド抗体自体の不均一性とカップリングによる不均一性が重ね合わせて、ADCの複雑性を大幅に増大させることにつながる。不均一性が高いADC製品（部位特異的カップリング技術を利用した製品であっても）については、製品に関連する物質の多様性を解明するために、十分な分解能を有する信頼性が高い分析法で包括的な特性評価を行う必要がある。研究過程において、ペイロードとリンカーの化学的性質、カップリングの様式、生成物の不均一性に基づいて、適切な特性分析方法を選択する必要がある。

3.1.1 一次構造と薬物カップリング部位

適切な分析法を採用して、例えばペプチドマッピングや質量分析法を通じて、カップリングプロセスが抗体の一次構造、グリコシル化修飾とその他の翻訳後修飾に対する影響を評価する。カップリング部位は、PK/PDや分子安定性に影響を与える可能性があり、酵素消化後にLC-MS法を通じてカップリング部位に対して同定・分析を行うことができる。

3.1.2 高次構造

高次構造は、抗体医薬品の構造的安定性と機能を発揮するための基礎となる。高次構造特性評価法には、一般的に、円偏光二色性（CD）、フーリエ変換赤外分光法（FTIR）、蛍光分光法、示差走査熱量測定（DSC）、分析的超遠心法（AUC）などが含まれる。従来の抗体に比べて、ADCの高次構造解析は化学物質とカップリングしたことによってさらに複雑になる可能性がある。カップリングしたペイロードが赤外、紫外、または蛍光の応答を生じる可能性がある場合、結果分析に影響を与える可能性がある。カップリング前後に高次構造に違いがある場合、生物物理学的手段を用いて構造の違いを比較しながら、その違いが生物学的活性に及ぼす影響に焦点を当てる必要がある。

3.1.3DAR値

DAR値は、各抗体分子にカップリングしたペイロードの平均数を示し、これは製品の有効性と安全性に直接的に関係し、ADC製品の重要品質特性である。リンカーとペイロードの化学的性質、カップリングモード及びDAR不均一性の高低に応じて、適切な分析手段を選択して、一般的に使用される方法には、紫外可視分光光度法（UV）、疎水性高速液体クロマトグラフィー（HIC-HPLC）、逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）、MSなどがある。特に、低分子の疎水性と吸光度寄与は、DAR値の測定を妨害する可能性があり、結果分析において考慮されるべきである。二重負荷ADC製品について、合計DAR値に加えて、両方の負荷のDAR値に対する特性評価を行う必要もある。

3.1.4薬剤負荷分布

ADC製品、特に非部位特異的カップリングアプローチを採用したものは、通常、異なる部位が結合し、異なる量のペイロードに結合したADC分子の混合物を含んでいる。薬物負荷分布は、異なる数のペイロードと結合したADC分子がそれぞれ全薬物分子を占める割合を示している。適切な方法を採用して、例えばHIC-HPLC、RP-HPLC、キャピラリー電気泳動（CE）、MSなどを通じて、異なる負荷成分の分布を同定すべきである。

3.1.5分子サイズバリエーション

分子サイズバリエーションは製品の有効性と安全性に直接影響する。抗体医薬品と比較して、低分子のカップリングは、ADC医薬品の疎水性の増加、表面電荷分布の変化及び熱安定性の低下を引き起こす可能性があり、その結果、ADC製品はさらに凝集する傾向が強くなる。適切な方法を採用して、例えばサイズ排除クロマトグラフィー（SEC-HPLC）、ドデシル硫酸ナトリウム-キャピラリー電気泳動（CE-SDS）、サイズ排除クロマトグラフィー-多角度静的光散乱（SEC-MALS）、AUC、動的光散乱（DLS）、粒子測定、LC-MSなどさまざまな方法でADC分子サイズバリエーションに対して研究を行う必要がある。現在、SEC-HPLCとCE-SDSが、より一般的に使用されているリリースアッセイである。SEC法は凝集体の分解能に優れるが、CE-SDS法はフラグメントの分解能に優れており、2つの方法はある程度で相互補完的である。製品の構造特性などに基づいて、さまざまな分析法を用いて分子サイズバリエーションに対して十分に特徴付けることができる。

3.1.6電荷バリエーション

従来の抗体医薬品は、通常、キャピラリーゾーン電気泳動（CZE）、イオン交換クロマトグラフィー（IEX-HPLC）、キャピラリー等電点電気泳動（CIEF）若しくは全カラムイメージングキャピラリー等電点電気泳動（iCIEF）などの方法を用いて、電荷バリエーションを研究する。ADC製品の場合、電荷バリエーション分析法の開発には、製剤の特性に合わせて、例えば低分子の特性（特に電荷）、カップリング部位（リジン、鎖間スルフヒドリル、システインなど）の選択、低分子と分離媒体との非特異的相互作用の可能性などを考慮して、適切な分析法を一種、若しくは多種に選択する必要がある。また、カップリングの過程でネイキッド抗体の電荷が減少したり（例えば、リジンのカップリング）、若しくはペイロードリンカーが電荷基を導入したりすることがあり、一部の低分子に構造上の特異性（高い疎水性、異なる構造間の動的変換など）を持っており、単一の分析法で電

荷の不均一性を十分に反映できないことがある。分析法の深い原理を十分に理解した上で、分析結果を科学的に解釈されるべきであり、必要であれば、その他の分析方法を採用して追加分析を行うべきで、例えばペプチドマッピングを用いてサンプルの異なるイオン交換コレクション画分を分析したり、抗体自体の電荷不均一性に対するカップリングの影響などを間接的に評価したりすることができる。二重負荷ADC製品の場合、電荷不均一性を検出することの複雑さと困難さはより高くなる可能性があり、iCIEFまたは他の分析法を用いて電荷不均一性のバッチ間の一貫性を監視することができる。

3.2 生物学的活性

生物学的活性は、製品の品質と臨床有効性を反映する重要な指標である。製品の特性や作用機序などに基づいて、インビボでの薬力学的機序を反映した生物学的活性解析法を確立し、製品の機能活性研究に利用することができる。ADC製品の主な作用機序は、標的抗原にネイキッド抗体が結合することにより、標的細胞内または細胞外でペイロードを放出し、そしてその生物学的活性の機能を発揮することである。適切な分析法（ELISA、表面プラズモン共鳴法、生物層干渉法など）を用いて、標的抗原に対する結合活性を評価すべきである。標的抗原を適切に示す細胞株で、細胞をベースにする生物学的活性方法を選択する。生物学的活性は、ADCの特異的殺傷活性を反映すべきである。Fcを介するエフェクター機能（ADCC、CDC、ADCPなど）が薬効に影響を与える可能性があれば、若しくはエフェクター結合機能に関連した非特異的毒性を示す可能性がある場合、対応する生物学的活性を評価すべきである。

3.3不純物分析

3.3.1製品関連の不純物

製品に関連する不純物とは、製造や貯蔵の過程で生じる予期せぬ生成物である。ADC製品に含まれる可能性のある製品関連不純物には、一般に、凝集体、フラグメント、ジスルフィド結合ミスマッチバリエーション（該当する場合）、非結合ネイキッド抗体、不純物結合ADC（該当する場合）、遊離低分子およびその誘導体（その源はプロセス添加物または分解産物である可能性がある）、副産物が含まれる。製品の品質を管理するために、各種製品に関連する不純物を適切な方法で分離・同定し、ICH Q6Bの考え方を参考にその安全性リスクを評価し、評価結果に基づいて不純物の管理戦略を総合的に検討することが推奨される。

非結合ネイキッド抗体は、標的細胞への結合においてADC最終製品と競合し、最終的に標的細胞に送達される薬剤の量を減少させるため、製品の有効性に直接的な影響を及ぼす可能性があり、且つ非結合ネイキッド抗体の含量変化によって有効性が変化する可能性がある。リリース試験及び安定性研究においては、結合されたペイロードの性質（例えば、電荷、疎水性）に応じて、適切な分析法を選択することにより、非結合ネイキッド抗体の含有率を監視すべきである。

3.3.2工程関連不純物

工程関連不純物とは、製造工程で混入する不純物のことであり、製造原料、製造工程などに合わせて潜在的な工程関連不純物を特定し、且つ状況に応じて定性・定量調査を実施し、残留不純物の安全性リスクを評価し、必要に応じて潜在的な安全性リスクがある残留不純物を品質規格に取り入れて管理する。有機溶媒、生物学的酵素（該当する場合）、元素不純物、カップリング試薬、ニトロソアミン（該当する場合）などが含まれる可能性がある。

3.3.3汚染物質

汚染物質とは、製造工程で混入する粒子状物質、微生物又はその他の関連成分（細菌エンドトキシンなど）を指す。製造工程では、対策を講じて汚染物質の混入を回避し、且つ相応な管理する必要がある、そして原液や製剤のリリース試験や安定性研究では、必要な指標に対して相応なモニタリングを行う必要がある。

3.4含有量

適切な物理的、化学的または免疫学的方法を用いて含有量を測定する。分光光度法を用いて280 nm箇所で測定すれば、低分子、バッファー成分など280 nm箇所の吸光度測定値に対して潜在的な寄与も検討されるべきであり、有意な干渉が認められる場合に、被験物質の濃度計算に適切な補正係数を取り入れるか、その他の定量的方法を導入すべきである。

3.5その他の特性

その他の特性分析は、製品の種類や異なる剤形と関連して制御すべきであり、性状、可視異物、異常毒性（該当する場合）、不溶性微粒子、pH値、浸透圧モル濃度、充填量、再溶解時間（該当する場合）、水分（該当する場合）、添加剤の含有量などを含む可能性がある。

（二）品質基準

品質基準は製品の品質管理の重要な構成部分として、一般的に製品の特性や品質研究に基づいて決定される。ADC製品の複雑な構造と特殊な品質特性を考慮すると、品質管理戦略は、ネイキッド抗体と低分子に対する開発経験、品質研究、最終製品の重要品質特性への理解、及びプロセス知識に対する継続的な蓄積に基づき、非臨床および臨床データに合わせて、リスク評価ツールを通じて総合的に策定されるべきである。

ネイキッド抗体と低分子部分の管理戦略は、単独で抗体医薬品や化学原薬に向ける通常管理戦略とほぼ同じであり、繰り返して述べない。

1.試験項目

品質基準での試験項目は通常、十分な品質研究に基づいて決定され、製品の安全性と有効性を確保する方面に重要な影響を与える品質特性である。ADCの原液および製剤には、一般に、性状（外観、色など）、同定、DAR値と薬物負荷分布、純度と不純物、生物学的活性、含有量、一般的な試験項目などが含まれるが、特殊剤形は、剤形特徴に応じて追加の試験項目を増加すべきである。また、具体的な試験項目は、製品の種類、製造工程、安定性とリスク評価に基づいて決定されるべきである。

2.基準値

品質基準の基準値は、通常、安全性と有効性を考慮したものであり、合理的な根拠に基づいて策定されるべきであり、一般的には、製品の特性、非臨床試験及び臨床試験への曝露情報、各段階の研究用バッチデータ、バッチ間の一貫性研究データ、安定性研究などを考慮して、並びに使用される分析方法の感度と変動性を考慮して策定される。

3.分析法

分析法の開発と検証は、医薬品開発の一般的な方法論的法則に従うべきであり、経験の蓄積と研究の深化に伴い、各段階における品質管理の要求に適応するように、着実に最適化され、改善され、且つ検証されるべきである。具体的な製品に基づいて確立された方法に対して全面的な検証を行うべきである。薬局方法に対して適用性確認を行うべきである。変更された薬局方法または薬局方の代替法を使用する場合は、その妥当性を確認するために比較試験を実施すべきである。研究開発の各段階における製品の品質管理および比較試験の必要性に基づき、臨床試験を実施する前に、安全性および生物学的活性の関連試験項目の分析法に対する確認研究を完了させるべきである。上市申請する前に、全面的な方法学検証を完成させる

べきであり、検証的臨床試験の開始前に方法論の開発と検証を完成させて、検証的臨床試験用サンプルの品質管理が商業化製造製品の品質と一致することを保証するようにする。研究開発期間に、方法論の変更または移管が生じた場合、適切な方法論のブリッジ研究、方法論の確認または検証を実施すべきである。

4.標準品/対照品

標準品/対照品の確立と調製は、「中国薬局方」の「生物学的製剤国家標準物質の調製と標定」で定めた関連要件を参照することができる。代表的なサンプルのバッチを使用して、標準品/対照品を確立して、用途に応じて活性と含有量などを標定し、且つ対応する安定性試験を実施することが推奨される。

八、安定性試験

安定性試験は、医薬品の研究開発、上市及び市販後の品質研究という全過程を貫く重要な内容であり、製品の有効期限または再検査期間設定にとって重要な根拠となり、製品の製造工程、調製処方、包装材料などの方面に対して根拠をつけて、そして製品の品質基準を制定する基礎となる。

安定性試験は、「生物学的製剤の安定性試験に関する技術ガイドライン（試行）」及びICH Q5C、ICH Q1Aなどのガイドラインによる関連要件を参考にして実施することができ、そして「中国薬局方」で「生物学的製剤の保管及び輸送に関する規定」による関連要件を遵守する必要がある。ADC製品の安定性試験の対象には、一般に、ネイキッド抗体、低分子、ADC原液及びADC製剤が含まれ、試験プロトコルは、製品自身の特性、製造工程、臨床投与計画などの状況に合わせて設計されるべきである。一般に、長期試験、加速試験、影響因子試験、輸送安定性試験及び使用中安定性試験等が含まれ、試験条件は、ADCの製造、保存、輸送及び使用において遭遇し得る状況を十分に考慮すべきである。検査項目は、包括的かつ合理的であるべきであり、製品の剤形の特性に応じて、製品の安全性と有効

性に重要な示唆を与える項目を選択する。検測方法は、示唆能力をそなえ、製品品質の変化特徴を十分に検出できるはずである。

ペイロードやリンカーは通常、反応性の高い基を有しており、長期安定性試験や加速安定性試験に加え、製品の特性に応じて高温、高湿、光、酸化の条件下での安定性試験を実施し、低分子の製造、輸送、貯蔵における安定性に注意を払う必要がある。

ADCの原液や製剤は、分子構造の特殊性と複雑さにより、そのタンパク質が不安定になるリスクが高いため、安定性試験の過程では、製剤中のタンパク質の凝集や粒子形成、ペイロードの脱落及び輸液バッグなどの容器が薬剤を吸着することに細心の注意を払う必要がある。

九、包装・容器密封システム

包装・容器密封システムには通常、ネイキッド抗体、低分子、ADC原液と製剤を保存するための包装容器が含まれる。ADC製品の疎水性は、密封容器への非特異的な付着をもたらす可能性があり、製品の特性に基づいて適切な包装容器を選択すべきである。保管容器や密封システムが製品の品質に予期せぬ影響を与えないようにするため、国内外の関連ガイドラインを参考にして、容器や密封システムの適合性調査を行い、且つ密封システムの気密性に対して研究を行うことができる。特殊な機能を持つ包装材（遮光材など）については、その機能に対して研究・検証を行うべきである。

十、名詞解釈

ネイキッド抗体：特定の抗原を標的とする抗体または抗体フラグメント、例えば、モノクローナル抗体（モノクローナル抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、ナノボディなどを含む）、抗体融合タンパク質、Fab/ScFvフラグメントなどがある。

ペイロード（payload）：ADC薬剤が腫瘍細胞、腫瘍微小環境、若しくはその他の標的細胞に到達した後に作用する低分子。現によくあるのは低分子細胞毒性薬物である。

低分子：ADC製品において、ネイキッド抗体に結合するリンカー、ペイロード、またはペイロード-リンカーで、ネイキッド抗体がまずリンカーと反応し、さらにペイロードと反応してADC原液を形成する場合、リンカーとペイロードは全部低分子である。まずペイロード-リンカー複合体を合成し、さらにネイキッド抗体と反応してADC原液を得る場合、ペイロード-リンカーは低分子である。

十一、参考文献

- [1] 国家薬局方委員会.「中華人民共和国薬局方」(2020年版).2020.
- [2] CDE.ヒトモノクローナル抗体の品質管理に関する技術ガイドライン.2003.
- [3] CDE.生物学的製剤の安定性研究に関する技術ガイドライン.2015.
- [4] CDE.化学薬品原薬調製と構造確認研究に関する技術ガイドライン.2005.
- [5] CDE.化学薬品不純物の研究に関する技術ガイドライン.2005.
- [6] CDE.化学薬品残留溶媒研究に関する技術ガイドライン.2005.
- [7] CDE.化学薬品の品質基準確立の標準化プロセスに関する技術ガイドライン.2005.
- [8] CDE.リポソーム薬物の品質管理研究に関する技術ガイドライン.2012.
- [9] ICH Q5A. Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. 1999.
- [10] ICH Q5E. Comparability of Biotechnological/Biologic-al Products Subject to Changes in Their Manufacturing Processes. 2004.
- [11] ICH Q5C. Stability Testing of Biotechnological and Biological Products. 1996.
- [12] ICH Q6B. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. 1999.

- [13] ICH Q7. Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients. 2000.
- [14] ICH Q8. Pharmaceutical Development. 2009.
- [15] ICH Q9. Quality Risk Management. 2005.
- [16] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). 2011.