

付属書IB 製造方法のECの特定

日本製薬工業協会
岐部 真弓

製造工程フロー及び選択した工程

モノクローナル抗体の一般的な製造工程のフローの中から2つの工程を選択した

- 生産培養
- 陰イオン交換クロマトグラフィー



事例の見方及び留意点

- 付属書IAと同様に、3つの開発手法（ガイドライン本文3章3.2.3.1項参照）について例示している。
- 具体的に記載したパラメータのほか、不特定パラメータとして、インプットY、インプットZ、CQA X（アウトプット）を記載している。
- 付属書IBに示したパラメータとその許容範囲，変更カテゴリー及びこれらの設定理由の説明文章は例示であり、製品の性質、工程の知識や理解、各地域の法令によって変わり得る。

生産培養の事例

単 位 操 作	インプット/ アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄はEC、灰色の欄は ECではない)
		パラメータに基づく 最小限の手法
イ ン プ ッ ト	播種細胞密度	4.0~6.0×10 ⁵ cells/mL PP (NM)
	温度	37.0~38.0°C CPP (PA)
	インプットY	### CPP (PA)
ア ウ ト プ ッ ト	ハーベスト時の 生存率	≥ 70% 工程内管理 (NM)
	力価	≥ 4.0 g/L 工程内管理 (NM)
	G0-F糖鎖 (CQA)	出荷規格に含まれる
	バイオバーデン	### CFU/mL 工程内管理 (PA)

パラメータに基づく最小限の手法

工程開発が最小限である。裏付けとなる根拠がないため、ほとんどのパラメータがECとみなされ、許容範囲が狭く設定される。

ECとなるパラメータ

- **細胞播種密度**：アウトプット（**生存率及び力価**）がECとして管理されるため変更は中リスク（NM）
- **温度、インプットY**：影響が検討されておらず、CQAに影響する可能性が文献で示唆されているため、変更は高リスク（PA）
- **バイオバーデン**：生産培養における微生物汚染の重大性を考慮すると変更は高リスク（PA）

ECとならないパラメータ

- **G0-F糖鎖**：出荷試験で管理される

生産培養の事例

単位操作	インプット／アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄はEC、灰色の欄はECではない)
		パラメータに基づくより進んだ手法
インプット	播種細胞密度	2.0～8.0×10 ⁵ cells/mL PP (NR)
	温度	36.0～39.0°C CPP (NM)
	インプットY	### CPP (PA)
アウトプット	ハーベスト時の生存率	≥ 50% モニタリング (NR)
	カ価	≥ 4.0 g/L 工程モデルにより予測 (NR)
	G0-F糖鎖 (CQA)	出荷規格に含まれる
	バイオバーデン	### CFU/mL 工程内管理 (PA)

パラメータに基づくより進んだ手法

CQAが特定され、選択したCQAに関するDoE試験により、パラメータとCQAの関係が示されている。リスクマネジメントの活動が実施されている。

ECとなるパラメータ

- **温度**：G0-F糖鎖 (CQA) に低～中程度の影響を及ぼすため変更は中リスク (NM)
- **インプットY**：G0-F糖鎖に大きな影響を及ぼすため変更は高リスク (PA)
- **バイオバーデン**：生産培養における微生物汚染の重大性を考慮すると変更は高リスク (PA)

ECとならないパラメータ

- **細胞播種密度**：CQAに影響しない
- **生存率**：50%まで低下してもCQAに影響せず、CPPが提案の範囲内に維持された場合70%を超えることを実証済み
- **カ価**：工程モデルからの予測が可能

生産培養の事例

単位操作	インプット／アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄はEC、灰色の欄はECではない)
		性能に基づく手法
インプット	播種細胞密度	MSPCによる管理 PP (NR)
	温度	MSPCによる管理 CPP (NR)
	インプットY	MSPCによる管理 CPP (NR)
アウトプット	ハーベスト時の生存率	≥ 50% インライン自動計測による工程内管理 (NM)
	力価	≥ 4.0 g/L インラインHPLCによる工程内管理 (NM)
	G0-F糖鎖 (CQA)	2.0~5.0% インラインUPLC UV/MSによる工程内管理 (出荷試験に含まれないCQA) (PA)
	バイオバーデン	### CFU/mL 工程内管理 (PA)

性能に基づく手法

インライン試験を実施し、リアルタイムでアウトプットが管理される。

ECとなるパラメータ

- **生存率、力価**：CQAに直接影響しないため変更は中リスク (NM)
- **G0-F糖鎖**：出荷試験に含まれないため変更は高リスク (PA)
- **バイオバーデン**：生産培養における微生物汚染の重大性を考慮すると変更は高リスク (PA)

ECとならないパラメータ

- **MSPCでモニタリングされるインプットパラメータ**：リアルタイムで調整され、アウトプットはインライン試験で保証される

陰イオン交換クロマトグラフィーの事例

単位操作	インプット／アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄はEC、灰色の欄はECではない)
		パラメータに基づく 最小限の手法
インプット	フィードストックの導電率	6.0~8.0 mS/cm CPP (PA)
	フィードストックのpH	4.8~5.2 CPP (PA)
	樹脂の耐久寿命	≤20サイクル、≤3年 CPP (PA)
	インプットZ	CPP (PA)
アウトプット	バイオバーデン	≤10 CFU/10 mL 工程内管理 (NL)
	エンドトキシン	≤5 EU/mL 工程内管理 (NL)
	HCP (CQA)	原薬の規格及び試験方法として試験
	CQA X	原薬の規格及び試験方法として試験

パラメータに基づく最小限の手法

工程開発が最小限である。インプットがCQAに及ぼす影響は検討されておらず、知識が不足している。

ECとなるパラメータ

- 導電率、pH、耐久寿命、インプットZ**
 : CQAに及ぼす影響が検討されておらず理解が不足しており、変更は高リスク (PA)
- バイオバーデン、エンドトキシン** : 製品品質に影響するが、後続の工程でも試験されるため変更は低リスク (NL)

ECとならないパラメータ

- HCP、CQA X** : 出荷試験で管理される

陰イオン交換クロマトグラフィーの事例

単位操作	インプット／アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄はEC、灰色の欄はECではない)
		パラメータに基づくより進んだ手法
インプット	フィードストックの導電率	6.0~8.0 mS/cm CPP (PA)
	フィードストックのpH	4.5~5.5 CPP (PA > 5.5)
		(NM < 4.5)
	樹脂の耐久寿命	≤ 100サイクル、≤ 3年 PP (NL)
インプットZ	CPP (NM)	
アウトプット	バイオバーデン	≤ 10 CFU/10 mL (モニタリング) (NR)
	エンドトキシン	≤ 5 EU/mL (モニタリング) (NR)
	HCP (CQA)	工程モデルによる予測
	CQA X	工程モデルによる予測

パラメータに基づくより進んだ手法

インプットとCQAの関係が検討されており、リスクマネジメントの活動が実施されている。

ECとなるパラメータ

- **導電率**：HCP及びCQA Xに影響するため変更は高リスク (PA)
- **pH**：HCP及びCQA Xに影響する。>5.5への変更は高リスク (PA)、<4.5への変更は中リスク (NM)
- **耐久寿命**：100サイクル/3年まではCQAに影響しないが範囲拡大時の影響は排除できず。バリデーション計画書に100サイクル/3年を超える時点が含まれるため変更は低リスク (NL)
- **インプットZ**：HCP及びCQA Xへの影響は中程度である (NM)

ECとならないパラメータ

- **バイオバーデン、エンドトキシン**：後続の工程で実施される特性試験を考慮し、ECでなくモニタリング対象 (NR)
- **HCP、CQA X**：各インプットパラメータが検討範囲内に維持された場合、判定基準内であることを多変量試験で実証済み

陰イオン交換クロマトグラフィーの事例

単位操作	インプット／アウトプット	許容範囲及び変更カテゴリー (白色の欄はEC、灰色の欄はECではない)
		性能に基づく手法
インプット	フィードストックの導電率	6.0~8.0 mS/cm CPP (NR)
	フィードストックのpH	4.0~6.0 CPP (NR)
	樹脂の耐久寿命	≤100サイクル、≤3年 PP (NR)
	インプットZ	CPP (NR)
アウトプット	バイオーバーデン	≤10 CFU/10 mL (モニタリング) (NR)
	エンドトキシン	≤5 EU/mL (モニタリング) (NR)
	HCP (CQA)	≤100 ppm インラインUPLC UV/MS による工程内管理 (PA)
	CQA X	インラインによる 工程内管理 (PA)

性能に基づく手法

インライン試験を実施し、リアルタイムでアウトプットが管理される。

ECとなるパラメータ

- インライン試験**：インライン試験によりHCPとCQA Xが許容範囲内であることが保証されるため、変更は高リスク(PA)

ECとならないパラメータ

- インプットパラメータ**：モデルに基づきリアルタイムで調整される

付属書IC 分析法のECの特定

日本製薬工業協会
岐部 真弓

事例の見方及び留意点

分析法、判定基準及び試験実施施設のECを、提案する変更カテゴリと共に提示する方法を示す。

Illustropin（非グリコシル化組換えタンパク質）のキャピラリー電気泳動法について、ICH Q2に従ってバリデーションされた最低限の開発手法を用いて検討した事例である。

事例の見方及び留意点

例示した変更カテゴリー、条件及びデータ要件は、WHOガイドラインの記載（Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products, Annex 3, TRS No 1011のAppendix 2）に基づくものであり、各製品や地域により異なる可能性がある。



本邦では「医薬品等の承認申請書の規格及び試験方法欄に係る記載及びその変更等について」（令和3年7月30日付け薬生薬審発0730 第6号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）等を参照にすること。

事例の見方

	以下に挙げた情報はすべてEC	報告 (この事例ではWHOを参照)
装置	適切なキャピラリー電気泳動装置 適切な分光光度検出器 キャピラリー： 素材：非被覆フューズドシリカ 直径 $\varnothing = 50 \mu\text{m}$ 大きさ：有効長=70 cm以上	NL 条件：1~4 裏付けとなるデータ：1、4、5

条件1~4を満たし、裏付けデータとして1、4及び5が示されれば、装置の変更カテゴリーはNL (Notification Low) とみなされる。

条件

1. 出荷／安定性試験で使用される既承認の試験方法について、承認されている範囲外への限度値／判定基準の変更がないこと。
2. 分析法が同一であり、同じ分析技術又は原理に基づいており（例えば、カラムの種類や分析法の変更ではなく、カラムの長さや温度の変更等）、新たな不純物が検出されていないこと。
3. 変更後の分析法により、分析法の性能パラメータが維持又は改善されること。
4. 力価試験に関する変更ではないこと。

裏付けとなるデータ

1. 更新された原薬の規格及び試験方法。
4. 承認されている分析法と提案する分析法が同等であることを示す比較結果。
5. 提案する原薬規格に対する妥当性（例えば、試験、判定基準、分析法）。