

## タイトル：受託製造業者への工程移管：過去の規制当局の承認時に用いたプロセス開発に関する事例研究

著者：Amy Webb, David H. Reifsnnyder, and Jean Bender

翻訳：三宅 修 (Osamu Miyake)

### はじめに

受託製造施設への製造プロセスの委託は、通常は図 1 に示したライフサイクルモデルにしたがう。委託交渉は提携の目的とそのゴールについて焦点を絞ったものである。それは一般的に、双方のビジネス及びプロジェクトのマネジャーにより執り行われる。そして一旦、委託交渉が完了すると、プロジェクトは施設適合性、プロセス/知識/文書移管、及びバリデーションロットを含む、移管の技術的側面に焦点を絞ることになる。当該製造所への導入の一環としてアップデートが必要なすべてのプロセスの同定、及び大型装置の購入が施設適合の一環として実施される。施設適合の後で、バリデーションロットの実施に至るまでの大規模な情報交換が行われる。これらの 3 つのフェーズは相当な時間と労力が求められ、それが通常の工程移管の主な焦点となる。移管は規制当局による承認に達した時点で完了したものと考えられることが多い。しかしながら、そのプロジェクトでは定常的な製造が、工程移管において重要な役割を果たしており、工程移管サイクルの中では最も長期間となり得る。最近の商業用抗体の精製工程の CMO への移管における検討によって、CMO での定常的な製造期間中での CMO と委託者との両者からの継続的な支援の重要性が示されている。

### 背景

ジェネンテック社は、現行の商業用抗体製造プロセスを、その製造量を増やすために CMO に移管した。当該 CMO 施設への移管についても、その既存の設備において認可を受けている製造プロセスと比較して、一定の製造スケールを求めた。現行の製造プロセスにおける製造販売承認の当初からのバリデーション作業が、その移管期間の間に可能な限り活用された。

両者で規制当局からの認可を得るためにアグレッシブな移管計画を立てた。このプロジェクトの全体計画を図 2 に示す。その製造施設で規制当局による承認を得るためのバリデーションロットは、契約締結後おおよそ 1 年間で製造した。定常的な製造は、キャンペーン生産に基づき実施された。ジェネンテック社の製品が製造されていない時には、当該製造施設は他の製品の製造業者の為に使われていた。

ジェネンテック社の精製プロセスの移管チームは、幾つかのプロセスデベロップメント

(Process Development;PD) のメンバーで構成された。バリデーションロットに向けての施設適合性の期間、プロジェクトにフルタイムで従事する約 4 名のジェネンテック社の精製担当者と共に、相当量の資源がそのプロジェクトに充てられた。規制当局の承認が得られた後、ジェネンテック社と CMO は、ただちにそれらのプロセスデベロップ/製造支援スタッフを大幅に削減し、それぞれの施設からフルタイムで 1 名体制にした。上流の細胞培養プロセスによる支援は、ジェネンテック社と CMO において同様であった。

製造支援の需要は予想以上であることが証明された。プロセスモニタリング、逸脱評価、変更管理、又はプロセス改良によって、進行中の製造を支援するために元来予算外である追加要員が必要となった。CMO での定常的な製造の中で認められる課題は、継続的なプロセス支援の重要性を示しており、工程移管チームは、移管活動はその施設での規制当局からの承認を得た時点で終わらないことを表していた。図 3 は工程移管のライフサイクルにおいてジェネンテック社の精製 PD により予想された支援と、実際に要求された資源とを比較している。図 2 に示されるタイムラインに立ち返って、プロジェクトライフサイクルを支持する為のジェネンテック社の戦略は、試運転と工程移管の間のスタッフは増やすこととした一方で、商業用の製造キャンペーンの労働力を削減した。

### ケーススタディレビュー

薬事承認を取得してまもなく、移管プロセスを継続する上で場外でのかなりの支援が必要であることがわかった。バッチレコード、変更管理、及び逸脱の評価に多くの時間が割かれることとなった。プロセスモニタリングは、本来そのプロセスが移管され、意図したとおりに動作していることを確認するうえで有用な方法であることを証明した。しかし、この活動は時間を消費し、複数の課題の発見や取り組むべきプロセス強化に繋がる。

### ケーススタディ #1 : 方法の移管

CMO 施設のタンクの限界により、アフィニティクロマトグラフィーのバッファーが濃縮用に調製され、そしてカラムの手前でオンラインにて希釈された。これは施設適合に基づいたプロセス変更であった為、プロジェクトチームは溶解性、安定性、及びバッファーの規格について調査することにより影響を検討した。我々は薬事承認の取得後まもなく、定常的なプロセスモニタリングによって、オンラインバッファーの電気電導度測定における変化を感知した。同じバッファー組成であるにも拘わらず、CMO はジェネンテック社で過去観察された平均値と比べて一貫して低い電気電導度を示していた。図 4 は、ジェネンテック社と CMO の平衡バッファーの過去の電気電導度の値を示している。

依然規格の範囲内にはあったものの、低い電気電導度は、頑健な処理に関して潜在する 1 つの課題を指していた。CMO ではバッファー濃度はインラインで注射用水と希釈されて、クロマトグラフィのスキッド部分において電気電導度が測定されていた。電気電導度が範囲を超えた時、規格に適合するまでバッファーは廃液管に送られた。バッファーの濃縮物

の電気電導度は既に規格下限値であったことから、希釈されたバッファの電気電導度もまた規格下限値であった。そのため、インライン希釈実施中の電気電導度の僅かな変動により、そのスキッドでのシステムの洗い流しをさせ、全体のバッファ使用量を増加させたのである。バッファ使用量の増加は、当該工程のステップにおいて計画された予測値を超えるものであった。各ロットで複数サイクルがこのカラム上で行われた為、バッファの消費はこの工程ステップに特異的な懸念点であった。処理されるタンパクの総量の最大値はバッファ量により規定された。そのため、電気電導度の規格値に適合させる為に、廃液管に大量のバッファを送ることは、処理されるタンパクの総量に負の影響を与えていた。

原料物質とバッファ調製のプロセスの評価からは、電気電導度シフトの現象についての根本原因は示されなかった。電気電導度メーターの標準化の方法の評価において、チームは各施設での温度補正に対するやり方の僅かな違いを指摘した。これらの違いが、図 5 に示される電気電導度測定における低値に繋がっていた。バッファの規格値がその測定方法と符合するように、小スケールの検討が、プロセス中のすべてのバッファに対して実施された。

合計で約 20 種のバッファが検討され、ジェネンテック社 PD チームの膨大なコミットメントが必要であった。このプロジェクトの小スケールの研究所からの支援は、本来予想されたものでなく、本検討の為に 3 か月間の追加臨時雇用者を必要とした。検討終了時には、CMO 施設に特異的な電気電導度の許容範囲が設定された。その新しい範囲の運用によって、希釈したバッファの電気電導度の値が、規格の範囲内でのより中心になるように、またバッファ消費量が少なくなるように目標規格値を再設定した。このステップでトータルでの処理する材料の量は増加した。

### ケーススタディ #2 : 工程収量の減少

工程移管の間、当該プロセス（工程）間の同等性を評価するために、ジェネンテック社は過去の工程内ステップでの収量の範囲の情報を CMO へ提供した。収量は最終製品の品質に影響しないものの、施設間の潜在的な製造能力の差異を測定する為に用いられてきた。概して、一旦 CMO が最小回数 of 製造を実行すると、収量の範囲は施設特異的な CMO データに基づき更新されるものである。

日常的なプロセスモニタリングを通して、プロジェクトチームは図 6 に示されるように、陽イオン交換クロマトグラフィのステップで収量の約 10% の減少を観察した。

工程収量は、ステップの能力の追跡調査に用いた過去データの数値以下に定常的に減少しており、その結果は逸脱となった。これらの逸脱は CMO が徹底的に調査した。

ステップ収量は減じたが、製剤の品質は影響を受けておらず、最終製品はすべての規格を一貫して満たしていた。CMO は収量が減少することの根本原因の究明の為、その施設の当該プロセスのデータを徹底的に再評価した。再評価は、根本原因だと疑われるものに限定せず表 A に示す過去データを含め徹底的に実施した。

CMO が表 A にリスト化したステップパラメータの再評価により、収量減少の根本的な原因究明は実施せず、本課題のさらなる評価に小スケールの検討が必要ということになった。検討はジェネンテック社の精製 PD が開始し、収量減少について調査した。小スケールでの検討では、イオン交換樹脂のロットのバラツキ、処理するロットのバラツキ、及びカラム充てん量のバラツキに関して根本的原因の可能性を調査した。ジェネンテック社で実施した検討では、大スケールで認められた収量減少を模倣することができた。加えてその検討により、図 7 のとおり収量の減少が処理する物質電荷の分布の変化と関連することが示された。

この電荷の分布の変化は、添加した物質に認められた酸性及び塩基性の電荷の総量が増加した結果であった。添加した物質の電荷の分布の変化が、イオン交換樹脂へ投入した物質の樹脂への結合を増加させた。結合の増加は、結果として製品を貯めこむフェーズの間、わずかな溶出プロファイルを呈した。さらに、その工程はある固定した量まで集めることで、収量の減少作用を一層増強した。図 8 に示すとおりカラムに投入する物質の電荷の分布の違いによって、溶出するピーク特性に影響があった。カラムに投入する物質の基本的な変化体の増加はより狭い溶出ピークを示し、それが最終的にカラム処理後の収量の減少の原因となった。図 8 の青色の線は、カラム処理後の蛋白収量の減少を視覚的に示している。

処理物質の電荷分布の変化は細胞培養のバラツキと関連した。細胞培養中の更なる解析では根本原因を突き止めることができなかった。最終的に小スケールの検討は陽イオン交換カラムが計画とおりの役割を果たしており、製品の品質にまったく影響しないことを示すことができた。製品の品質に妥協せず収量を増加させるための根本原因への対処のためには製造許可への本質的な変更対応が求められるため、本ケースでは、現在のプロセスデザインを維持することをチームが選択している。

製剤の品質は検証されたものの、チームはまだステップ収量が規格値下限以下に低下する問題から派生している複数の逸脱に対処する必要があった。収量を改善する為のプールする方針や、バッファー組成のような工程の変更は、相当の規制対応が必要であろう。ジェネンテック社と CMO は、その工程が現在の許可をされた状態を維持するために、収量の規格を更新することに合意した。これらの更新された幅は、CMO の過去のデータと正常な製造工程において観察されたバラツキを反映するものだった。このステップでの更新され

たプロセス収量の幅はジェネンテック社の典型的な工程移管の活動と一致して行われ、その活動は収量幅がすべてのプロセス・ステップの更新された収量範囲と、過去に観察された CMO データに基づいている。図 9 に示した更新された規格幅は過去の GNE 幅よりも広いものだが、これらの新しい規格幅は、本工程の現在の予測値を反映した。

### ケーススタディ #3：工程内不純物の増加

CMO での定常的な工程のモニタリングは、工程関連の不純物の濃度が CMO において高くなる傾向にあることを明らかにした。この不純物は中間工程のプール中で測定され、さらに下流の工程処理により検出限界未満にまで除去されることが検証されていた。Figure10 はジェネンテック社で生産された製品の不純物含量値を示しており、それは CMO で生産されたものよりも低値であった。

最終バルクの検査によって、すべてのロットにおいてアクションリミットを超える不純物が除去されることを検証した。CMO は、ケース 2 での表 A に示すステップ収量の調査と類似した根本原因の解析研究の実施によって逸脱傾向の結果についての検討を行った。しかしながら、多くのパラメータとステップパフォーマンスの評価において根本原因の特定には至らなかった。

更なる分析によって、ジェネンテックと CMO のチームは、各施設間での自動化の方法の設定における相違点に気づいた。自動化工程の手順は同じであるものの、CMO は、ジェネンテック社が単一の設定（全工程のステップに対して 1 設定）としているのに対し、これらの手順を独立して（1 工程中の各副ステップに対して 1 設定）処理している。結果として、ジェネンテック社が典型的に図 11 のすべてのステップを統合して 1 つの設定を使って処理するのに対し、CMO は平衡化、装填、洗浄 1、洗浄 2、洗浄 3、溶出、再生に関連する 7 つの設定を使う。作業者は装填ステップの処理が完了した後で、手動にて 1 番目の洗浄ステップの設定を処理する一方、結果としてその製品が長時間、樹脂と接することになった。

ジェネンテック社は不純物量に対する滞留時間の影響を評価する小スケール試験を計画した。これらの小スケールの試験では、作業者が洗浄の副ステップを手動で処理したのと同等と見立てた時間での装填期間の後で、ホールド時間が導入された。その試験によって図 12 のように、より高レベルの不純物量が長い滞留時間認められることがわかった。工程内不純物レベルは、1 時間の滞留時間の増加と共に約 2 倍に増えた。小スケールのデータに基づいて、CMO は独立した自動化処理の設定を 1 つの設定に統合し、それにより滞留時間とこのステップに対する全処理時間も 10%減らした。結果として工程不純物は次のキャンペーン期間でより低レベルで観察されるようになった。

## 事例から学んだこと

これらの3つのケーススタディは、技術移転チームにとって貴重な教訓を与えてくれた。工程移管はCMO、ジェネンテック社の双方にとって非常に上手くいったと考えている。プロジェクトチームは、工程をCMOに移し、品質的に同等な製品を製造し、そしてビジネスニーズに対応してその製造施設での規制当局の薬事承認を得ること、及び患者に対して製品を確保することができた。

この重要かつ主たる目標に合致してはいたが、他の目標すなわちCMOでの製造の最適化等にも取り組んだ。この目標を達成するため、製造上の差異の分析や製品への潜在的な影響に関する入手可能なデータでの評価において、プロセスモニタリングが不可欠であった。ここに挙げた3つの事例において、最適化には時間と資源を消費した。研究所での作業と設備には変更が必要であり、その間ずっと需要に対して原料を供給しながら、チームは品質の高い製品と頑健な製造を確保するために働いた。

ケーススタディ#1は、厳格なアッセイの移管の重要性を示した。このケースでは両施設が、電導度を決定するための方法を有していた。これら方法の潜在的な違いについての評価が工程移管に先立って行われなかった。というのも、電気電導度法との相関は薬事承認の取得後に発生した為、かなりの変更管理と規制上の文書化が規格の変更を実施するために必要となったからである。現在の移転活動では移管開始時に方法評価が必要とされている。

ケーススタディ#2はリアルタイムにデータの傾向を検出することの重要性を示した。早期の検出によってチームは色々なやり方で問題解決を行うことができた。最初にチームは工程中のいかなる変更も除外するべく、過去のデータを集め分析することができた。一旦工程の変更が判断されると、小スケールでの検討を行うためにサンプルが採取され、最終的に移管される工程がその工程の本来のデザインと一致しているかどうかを評価された。もしチームがその傾向を後になって検出していたとしたら、精製及び細胞培養の両工程における小スケールでの分析のための、より多くのサンプル収集は不可能だったであろう。

ケーススタディ#3は、製品の製造全体に影響しうる僅かな相違の重要性を示した。その工程ステップの文書での評価により両施設は同等の製造が可能であると結論づけた。しかし、自動化の設定の評価及び現場でのジェネンテック社からの支援によって両施設間の僅かな違い、特に自動化設定の構成について特定することができた。この操作上の違いの発見は工程の能力を改善するだけでなく、CMOでの全体の製造時間を短縮させた。

しかし、継続的に行われる工程モニタリングの本来の意図は、製品の品質を確保することであるが、移管された工程を維持すること以上の利点がある。ケーススタディもまた改善された工程の経済性を示している。より最適な製造を行うために追加の資源が必要とされるが、製造コストや最終製品コスト、工程の収量、そして製品のライフサイクルといった他の要素と独立して投資に対するリターンがある。我々のケースでは、製造時間の短縮と収量の増加の両方においてビジネス上の利益を受けた。

## まとめ

工程移管のプロジェクトライフサイクルは、製造所での薬事承認と共に終了することはない。移管元と CMO の双方での絶えざる支援活動が、移管された工程を本来意図したとおり確実に操業させるために必要である。このケーススタディでは CMO とジェネンテック社の両者の継続的な工程支援活動が本来の予想以上のものとなった。支援レベルの向上により、ロット製造が首尾よく出来ただけでなく、両者にとって将来の工程移管に向けて重要な教訓がもたらされたといえる。

本文以上

<図表の説明>

表 A CMO とジェネンテックにより検討された潜在的な根本原因のリストの 1 部

図 1 典型的な工程移管のライフサイクル

図 2 工程移管のタイムライン

図 3 工程移管のライフサイクル期間中にプロジェクトから投入した資源

図 4 ジェネンテック社と CMO でのクロマトグラフィバッファの電気伝導度についてのヒストリカルデータ

図 5 ジェネンテック社と CMO での工程内でのバッファの電気伝導度測定の相関

図 6 ジェネンテック社と CMO での陽イオン交換カラムの収量についてのヒストリカルデータ

図 7 CMO での陽イオン交換工程での収量の減少の小規模な検討. A、B、C はそれぞれ CMO での検討初期、中間及び後期のルーチン製造ロットからの原料を指す.

図 8 試料の電荷の分布の変動による陽イオン交換カラムの溶出特性の変化. 溶出特性の変動は工程収量に負の影響を及ぼした.

図 9 収量の比較—ジェネンテック社のヒストリカルデータと CMO での更新された収量データ

図 10 不純物レベルのジェネンテック社と CMO との比較

図 11 各施設での自動化設定. 四角枠の大きさと位置が工程の期間を大まかに示している。CMO はより小規模の複数の副設定により、ジェネンテック社は 1 つの設定によりクロマトグラフィ工程を実施した.

図 12 工程内での不純物に対する滞留時間の影響

