

別紙様式

抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス（案）に関する意見提出様式

氏名（法人名）：ISPE 日本本部 住所（所在地）：〒113-0034 東京都文京区湯島 1-11-10 石島ビル 7F
 職業：（取りまとめ者：村上 聖） 電話番号：03-3818-0575
 E-mail：sei.murakami.dg@hitachi-pt.com

番号	該当箇所	御意見	御意見の理由、根拠等
(例)	3.1. 開発の経緯	「〇〇」の記載について、「〇〇」と修正した方がよい。	〇〇のため。
1	3.2.6. 製法変更	平成17年4月20日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 ⇒平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知	日付誤記
2	2. 適用範囲	本ガイダンスは、遺伝子組換え技術を用いて構築された動物細胞又はヒト細胞を生産用細胞基材として製造される治療用医薬品または体内診断用医薬品に用いられるモノクローナル抗体医薬品を適用対象とする。 ⇒本ガイダンスは、 <u>遺伝子組換え技術、ハイブリドーマ技術あるいはファージディスプレイ技術などのバイオテクノロジー応用技術を用いて構築された動物細胞又はヒト細胞</u> を生産用細胞基材として製造される治療用医薬品又は体内診断用医薬品に用いられるモノクローナル抗体医薬品を適用対象とする。 (下線部追記)	非組換え抗体を医薬品としている例は殆どないが、既承認の抗体医薬品の半分は細胞構築にハイブリドーマ技術を用いている。最近ではファージディスプレイ技術が用いられることも多い。 このガイダンスの目的は抗体医薬品のプラットフォーム技術を示すことにあるが、ハイブリドーマ技術あるいはファージディスプレイ技術はプラットフォーム技術といえることができるため。

別紙様式

3	3.1 開発の経緯	候補となるモノクローナル抗体からの開発製品の選択に当たっては、品質特性解析や非臨床試験のみならず臨床試験を実施して判断される場合もある。 <u>臨床試験を実施して判断される場合</u> 、承認申請時にはこのような開発の経緯について、開発製品の選択経緯を含めて説明する必要がある。 (下線部追記)	臨床試験を実施した場合以外の品質特性解析や非臨床試験における経緯まで記載する必要性は無いと考えられるため。
4	3.2.3 培養及び精製	特別な機能を有する装置のうち 、生産培養用のバイオリクターやカラム等の品質に影響を及ぼす機器に関してはその詳細（性能、容量等）を記載する。 (下線部削除)	特別な機能の意味が不明確であり、無くても問題ないと考えられるため。
5	3.2.3 培養及び精製	《一部変更承認申請》対象とすることが求められるプロセス・パラメータの例として、ウイルス除去／不活性化工程や <u>無菌工程</u> の重要パラメータがあげられる。 ⇒「無菌工程」を「バイオバーデンコントロール」に書き換える。	抗体医薬の培養、精製工程は非無菌原薬工程とする場合が多く、製剤工程における無菌工程との混同を防止するため。
6	3.2.3.2. 精製工程	合成培地であっても <u>生物由来原料</u> から製される添加物を用いる場合は、感染性物質に関する安全性が評価された ⇒「生物由来原料」を「動物由来原料」に書き換える。	生物由来原料では植物由来原料も含まれるが、感染性物質の安全性評価は動物由来のみでよいと考えられるため。
7	3.3.1.1.1 アミノ酸組成及びアミノ酸配列分析	抗体のような高分子タンパク質では、アミノ酸組成分析を <u>アミノ酸配列分析</u> に加えて、N 末端及びC 末端アミノ酸配列分析やペプチドマッピング等の結果を統合して <u>可能な限り</u> 全一次構造を明らかにする。 (「アミノ酸配列分析」削除、「可能な限り」追記)	最初の「アミノ酸配列分析」と後の「アミノ酸配列分析」との違いが不明。 全一次構造が明らかにできない場合もありうるため。

別紙様式

8	3.3.1.4. 人為的修飾	修飾剤の結合数と結合位置を <u>可能な限り</u> 明らかにする。 (下線部追記)	修飾抗体のペプチドマップと未修飾抗体のペプチドマップの比較を行っても、種々の組み合わせが考えられ、完全には同定できないのが現状であるため。
9	3.3.2. 物理的・化学的性質	分子量・分子サイズ、アイソフォームパターン、電気泳動パターン、液体クロマトグラフィーパターン、及び分光学的性質を明らかにする。 ⇒分子量・分子サイズ、アイソフォームパターン、電気泳動パターン、液体クロマトグラフィーパターン、及び分光学的性質を必要に応じて組み合わせて使用する。 (下線部追記修正)	全ての測定項目が必須とは限らないため。
10	3.3.2.3.2 (3.3.2.2 も一部関連)	脱アミド体、一方又は両方の H 鎖 C 末端リシン欠失体、一方又は両方の H 鎖の N 末がグルタミン酸残基であるもの、シアル酸付加体、H 鎖断片、L 鎖断片、Fab 断片及び Fc 断片等の検出が可能である。 ⇒脱アミド体、一方又は両方の H 鎖 C 末端リシン欠失体、一方又は両方の H 鎖の N 末がグルタミン酸残基であるもの、シアル酸付加体、H 鎖断片、L 鎖断片、Fab 断片及び Fc 断片等の検出が <u>可能な場合がある</u> 。 (下線部修正)	これら全ての項目について有効な精度で検出できるとは限らないため。
11	3.3.2.3.3. 疎水性クロマトグラフィー	スレオニン ⇒ <u>トレオニン</u>	第十六改正日本薬局方の各条では「トレオニン (スレオニン)」として項目が立てられている。本ガイドラインでも各条の表記に合わせるのが望ましいと考えたため。

別紙様式

12	3.4.1. 確認試験	<p>一つの製造施設で複数の抗体医薬品を製造している場合は設備を専用化する等、交叉汚染防止策を施すことが重要である。</p> <p>⇒一つの製造施設で複数の抗体医薬品を製造している場合は必要に応じて設備を専用化する等、交叉汚染防止策を施すことが重要である。</p> <p>(下線部追記)</p>	<p>必ずしも全ての設備を専用化する必要はなく洗浄バリケーション等により兼用が可能な場合も多いため。</p>
13	3.4.1. 確認試験	<p>設備を共有する場合には、特に、それぞれの抗体医薬品を区別可能な確認試験を設定すること等により、他の抗体医薬品の交叉汚染がないことを確認することが望ましい。</p> <p>⇒設備を共有する場合には、必要に応じてそれぞれの抗体医薬品を区別可能な確認試験を設定すること等により、他の抗体医薬品の交叉汚染がないことを確認することが望ましい。</p>	<p>感度によっては抗体医薬品を区別可能な確認試験よりもTOC等の方法の方が優れている場合があるため。</p>
14	3.4.2 純度試験	<p>ADCC 活性や CDC 活性を有する抗体のように</p> <p>⇒例えば、ADCC 活性や CDC 活性を有する抗体のように</p> <p>(下線部追記)</p>	<p>前文で列記した各種試験方法が全ての場合に必要なのではなく、以下に必要な事例として示すことを明確にするため。</p>
15	補遺 A.1 培養工程確立のための 検討事項	<p>(必要に応じて、細胞密度、溶存酸素、浸透圧、細胞生存率) 等</p> <p>⇒(必要に応じて、細胞密度、溶存酸素、<u>溶存二酸化炭素</u>、<u>酸素供給速度</u>、<u>流体力</u>、<u>浸透圧</u>、細胞生存率) 等</p> <p>(下線部追記)</p>	<p>溶存二酸化炭素、酸素供給速度 (=呼吸代謝速度)、流体力も生産性、品質に影響することがわかっているため。</p>

別紙様式

16	補遺 A.1 培養工程確立のための 検討事項	培養液の回収（ハーベスト）の指標（必要に応じて、細胞密度、細胞生存率、目的物質の生産量等）を検討する。 ⇒必要に応じて、 <u>培養液の回収（ハーベスト）の指標（たとえば、細胞密度、細胞生存率、目的物質の生産量等）</u> を検討する。 （下線部修正）	培養液の回収（ハーベスト）の指標自体は必要に応じて検討するものであるが、検討する場合には少なくとも細胞密度、目的物質の生産量は必須と考えられるため。
17	A.2.2 低 pH 処理	主なプロセス・パラメータの例は、pH 及び時間である。 ⇒主なプロセス・パラメータの例は、pH <u>、温度</u> 及び時間である。 （下線部追記）	温度は重要であるため。
18	補遺 A.2.3 イオン交換クロマトグラフィー	また、イオン交換クロマトグラフィーの担体として、イオン交換膜が使用されることもある。 ⇒また、イオン交換クロマトグラフィーの <u>機能の代替</u> として、イオン交換膜が使用されることもある。 （下線部修正）	膜は担体ではなく、機能の代替をするものであるため。
19	補遺 A.2.4 その他のクロマトグラフィー	ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー等が、 ⇒ <u>ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー、イオン交換と疎水性相互作用の双方の分離機構を兼ねたクロマトグラフィー</u> 等が、 （下線部追記）	新しい機能を有するクロマトグラフィー担体が開発されつつあるので、事例として盛り込んだ方が望ましいため。
20	参考文献 関連する ICH ガイドライン	ICH Q1A、Q7、Q11、M4 も追記した方が良い。	これらは抗体の品質や申請に関連するガイドラインなので、本ガイダンスと関連するため。 ・安定性試験ガイドラインの改定（Q1A R2）：「3.用語集」に、バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品の

別紙様式

			<p>原薬をリテスト期間ではなく、有効期間として設定することが適切であると記述があり、抗体とも関連している。</p> <ul style="list-style-type: none">・原薬 GMP ガイドライン (Q7) : 8 章に細胞培養・発酵により生産する原薬のガイドラインが含まれている。・原薬の開発と製造ガイドライン (案) (Q11) : バイオテクノロジー応用医薬品原薬についての理解を深める手法について記載。現在ステップ 3 であるが内容はほぼ確定している。・新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領 (M4) : 抗体を含む生物学的製剤の製造販売承認申請に係る A パートの資料など、要件が明記されている。
--	--	--	---

(※ 記載欄が不足している場合は、適宜、表を追加いただきますようお願いいたします。)