

エンドトキシン試験法または試薬ベンダーの変更： 生物製剤承認申請（BLA）に関するガイダンス

Application Note

背景

このアプリケーションノートでは、生物製剤承認申請（BLA）に利用可能なガイダンスと、エンドトキシン試験方法の変更または試薬ベンダーの変更に伴う申請変更の方法について説明します。BLAは医薬品と関連するため、製造工程や注射用水ではなく、最終製品の試験に適用されます。品質管理部門の内部手順の変更についても説明します。

エンドトキシン試験が必要な最終製品は、規制当局への届出に関係するため、試験方法やベンダーを変更する場合は、変更の詳細を規制当局に通知する必要があります。ただし、特定のベンダーと比較して、一般的な試薬や試験方法を申請書に記載している企業（例えば、「FDAライセンスベンダー」または「薬局方に適合した光学的測定法」など）は、製品の再バリデーションの時期に優れた柔軟性を持つことが多いことに注意する必要があります。利用できる測定方法や試薬の可能性が広がります。

申請変更を行う際は、自社内のニーズにも対応する必要があります。多くの品質管理部門と品質保証部門には、組織の品質管理システム（QMS）だけでなく、変更を加えるときに従うべき標準作業手順（SOP）があります。通常、変更手順では、変更に関する具体的な文書化と他部門からの評価を伴う変更管理が必要です。変更が決定されると、開始プロセスが開始され、品質管理部門は再バリデーションを経てエンドトキシン試験方法や試薬の変更を開始できます。

USP<85>やEP 2.6.14には、「試験の結果に影響を与える可能性のある条件を変更した場合には、反応干渉因子試験を再度実施しなければならない」と記載されています^{1,2}。試験方法や試薬のベンダーを変更する場合、反応干渉因子試験または「製品のスクリーニング/バリデーション」を実行する必要があります¹。通常、製品はさまざまな希釈倍率でスクリーニングされ、新しい試験方法またはベンダーの配合に最適な希釈倍率を確認します。理想的な希釈倍率を決定したら、新しい条件下でバリデーションを完了するために、製品の3つのロットを評価する必要があります。

96ウェルプレートカイネティック比色法から、同様の比色法を利用する別の試験方法に移行する場合、試験の生化学的性質が同一であるため、以前にバリデーションした希釈倍率の単一ロットによる再バリデーションが推奨されます。

法令とガイダンス

製品の再バリデーションに関しては、規制当局や業界のガイダンス文書では明確にされていません。ここでの目標は、どのような推奨事項が存在するのかを明らかにすることです。

ライセンス試薬の配合はメーカー毎に異なります。ライセンス試薬のベンダーを変更する際、ベンダー変更によって自社製品の再バリデーションが必要になるかどうか知りたい場合、国際調和された薬局方（USP/EP/JP）では具体的な答えが得られません。その他の組織である医療機器推進協会（AAMI）は基準を定めています。

このプログラムは米国規格協会（ANSI）により認定されており、「ST72：2019 Bacterial Endotoxins」でベンダーの変更に関するガイダンスを提供しています。ここでは、エンドトキシン試験用試薬の原料変更または測定方法の変更（例：ゲル化法からカイネティック比色法への変更）があった場合、アセスメントと適合性検証を再実行する必要があると具体的に述べています³。これは医療機器用のガイダンスですが、FDAは企業がこの種の変更を行う場合には、この章を使用できるとしています。

試薬のベンダーやエンドトキシンの試験方法を変更する場合は、申請変更が必要になるか、年次報告書に記載される可能性が高く、その範囲は変更の種類（試薬ベンダー、分析法など）により決まります。試薬は医薬品の重要なリリース試験であるため、BLAを申請した企業は関係書類にLAL試験を含めることとなります。異なる方法やエンドトキシン製品を利用した製品の再バリデーションを検討する場合、申請の変更は最初は気が遠くなるかもしれません。FDAの業界向けガイダンス文書「承認されたNDAまたはANDAへの変更」には、申請変更に関するセクションに情報が記載されており、LAL検査に関連する2種類の変更（軽微な申請変更と中程度の申請変更）が記載されています。

エンドトキシン試験方法や試薬ベンダーの変更に伴う申請変更の例については、図1を参照してください。

年次報告（軽微な変更）

軽微な変更は事後報告となり、FDAへの年次報告書に記載されます。カイネティック比色法を維持しつつ試薬ベンダーのみの変更など、軽微な変更は医薬品に悪影響を与える可能性は最小限です。この変更では、試験結果や研究結果を説明する比較プロトコルを提出することで、新しい試薬ベンダーの有効性を示せます。NDA/ANDA/BLAの承認には年次報告書が必要となるため、特別な労力は必要ありません。

中程度の申請変更

中程度の申請変更には2種類あります。

- 1) CBE-30：対象の医薬品を販売する30日以上前にFDAへの申請変更が必要です。この申請は「CBE-30」と呼ばれ、明確にラベル付けされる必要があります。FDAが申請の受理から30日以内に疑義を申請者に照会した場合、疑義が解消されるまで販売承認が得られません。
- 2) CBE-0：CBE-0はFDAが申請変更を受理するとすぐに販売承認が得られます。試薬ベンダーや試験方法を変更する場合、新しい方法がUSP<85>に適合していれば、FDAは変更を承認できます。

多くの場合、LAL試験方法のみの変更（例えば、ゲル化法からカイネティック比色法への変更）は、CBE-0として提出されます。この変更では、試験結果や研究結果を説明する比較プロトコルを提出することで、新しい試薬ベンダーの有効性を示せます。CBE-30は、FDAが変更内容を検討する時間があるため、より保守的です。

まとめ

このアプリケーションノートでは、FDAおよび薬局方のエンドトキシン試験法を参照して推奨事項とガイダンスの概要を説明していますが、申請を変更する決定的な方法はないことに留意することが重要です。品質管理部門は、品質管理システムに基づいてどの変更が最も適切なのか、規制部門と品質保証部門に相談する必要があります。図1はエンドトキシン試験の変更シナリオと、どの申請変更が最適であるかを示しています。申請変更は、年次報告書に記載することも、変更内容をFDAに簡単に通知することも実施できます。

薬局方に完全に適合した革新的なエンドトキシン計を使った製品の再バリデーションは、思っているほど困難ではありません。エンドトキシン計 Sievers Eclipseを使うことで、品質管理部門はプロセスを合理化できます。変更管理に投資した時間は、自動試験のメリットによりすぐに回収できます。Sievers Eclipseは、ラボの効率を高め、トレーニングの労力を軽減し、バリデーションを容易にすることで、コストを削減し、時間を大幅に節約します。

参考文献

1. USP <85> Bacterial Endotoxins Test
2. EP 2.6.14 Bacterial Endotoxins
3. ANSI/AAMI ST72: Bacterial endotoxins - Test Methods, routine, monitoring, and alternatives to batch testing. Chapter/Step 9.6.1.2, Page 10.

（翻訳：セントラル科学株式会社）



図1. 申請変更の例