令和元年5月31日
2019年ISPE日本本部年次大会
WS1: Facility of the Future　Pharma Society 5.0と連続生産

医薬品の連続生産に係る承認審査について

Marketing Approval Reviews on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）
新薬審査第四部　審査専門員
高山　一成

Issei TAKAYAMA Ph.D
Reviewer, Office of New Drug IV,
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

本日の講演目次

1. 医薬品の連続生産に対する期待（規制当局の立場から）

2. 国際的な規制要件の検討状況

- US FDA、EMA、USPの動向
- MIT医薬品連続生産国際シンポジウム
- ICHの動向

3. PMDAにおける規制要件の検討状況及び審査関連業務の状況

- PMDA革新的製造技術WG
- AMED研究班（松田班）
- PMDAにおける承認審査の事例

4. 今後の検討予定

医薬品業界における連続生産に関する検討状況

- 連続生産は、すでに石油や食品分野で用いられている生産方法であるものの、医薬品分野ではこれまでバッチ製造が基本とされてきた。
- バッチ生産方式に比べ、連続生産方式では連続化・自動化された製造工程が実現できること、製造機械自体が縮小化されることで設備の省スペース化を実現できること、開発段階から商用生産時と同じ製造機械を用いることでスケールアップの検討を省力化できる可能性があること等から、連続生産技術に対する製造業者の期待は大きい。

➢ 医薬品産業には、不良品や欠品を防ぐために医薬品製造に関する厳格な規制要件が定められており、これらの既存規制要件を満たす連続生産方式での製造・管理方法について、世界各国で活発な議論が続けられている。

なぜ連続生産が注目されているのか？

- 現行のバッチ生産に問題があるのか？

⇩

- バッチ生産自体に問題はなく、今後も用いられる生産方式の1つに変わりはない。
- しかしながら、バッチ生産では実現しにくかった事項が、連続生産では実現できる可能性がある。

製造法の選択肢が増える　→承認審査時に遅滞のない判断が必要

連続生産への期待

- 高精度なモニタリング技術（PAT等）との組み合わせで、品質不良を早い段階で防ぐことが可能→回収・欠品リスクの回避
- スケールアップ、スケールダウンが容易→開発期間の短縮（治験薬製造時から導入可能）、長期収載品の生産量調整
- 需要量に応じた柔軟な生産量管理→緊急時：パンデミック対策、平時：製造・保管等のコスト軽減、
- 少量・多種の製造も可能→ジェネリック薬、個別化医療への適用
- 製造機器の小型化→封じ込めによる作業者リスクの軽減、防爆の観点から採用できなかった効率的な化学反応の導入、製造所の国内回帰
- 製造所の変更（製造機器の移動）が可能→震災時における代替の製造所の確保
- 用いる溶媒量の減少→グリーンケミストリーの実現
- 製造コストの削減→新薬開発等への新たな投資、薬剤費の削減

連続生産に関する動きー各局の対応

US FDA

- Emerging Technology Team (ETT)
- 5品目の承認（新規及び一変）の公表（2018年時点）

EMA

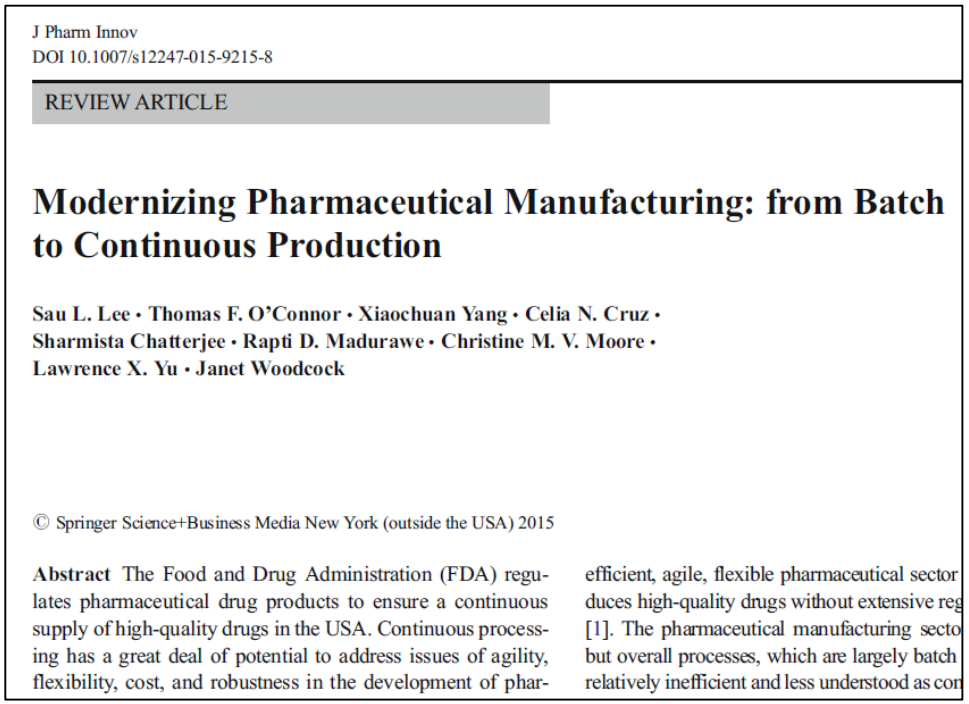
- Process Analytical Technology (PAT) team
- 中央審査方式で承認された新規品目、一部変更品目の経験あり

PMDA/MHLW

- 革新的製造技術WG
- 連続生産に関わる承認実績は2件、個別品目での相談は複数件の実績がある。（化成品）（2018年9月時点）
- AMED研究班（医薬品の連続生産における品質保証に関する研究）立ち上げ

国際的な規制要件の検討状況
米国食品医薬品局（US FDA)の動向①

- 米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）が連続生産の導入をサポートしている。



J Pharm Innov
DOI 10.1007/s12247-015-9215-8

REVIEW ARTICLE

Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production

Sau L. Lee · Thomas F. O'Connor · Xiaochuan Yang · Celia N. Cruz · Sharmista Chatterjee · Rapti D. Madurawe · Christine M. V. Moore · Lawrence X. Yu · Janet Woodcock

© Springer Science+Business Media New York (outside the USA) 2015

Abstract The Food and Drug Administration (FDA) regulates pharmaceutical drug products to ensure a continuous supply of high-quality drugs in the USA. Continuous processing has a great deal of potential to address issues of agility, flexibility, cost, and robustness in the development of phar-

efficient, agile, flexible pharmaceutical sector
duces high-quality drugs without extensive reg
[1]. The pharmaceutical manufacturing secto
but overall processes, which are largely batch
relatively inefficient and less understood as con

- Office of Pharmaceutical Quality (OPQ)に最新技術を評価する Emerging Technology Team（ETT）を設置。その具体的活動内容のひとつに医薬品の連続生産が挙げられている。
- OPQのFDA職員らが医薬品の連続生産に関する意見論文を執筆している。
- 2016年4月の米国連邦政府の政策課題※として、医薬品の連続生産の推進があげられている。

※米国大統領行政府の科学技術政策局が取りまとめた以下のレポートで言及された。
Advanced Manufacturing: A Snapshot of Priority Technology Areas Across the Federal Government, April 2016

米国食品医薬品局（US FDA)の動向②

- 2018年までに以下を含む5品目の連続生産品目の承認を公表※
  - オルカンビ（VERTEX)：2015年7月、新規承認
  - プレジスタ（Janssen）：2016年4月、一変承認

※URL:https://blogs.fda.gov/fdavoice/index.php/2016/04/continuous-manufacturing-has-a-strong-impact-on-drug-quality/

- FDAのETTにおける承認申請前の新技術に関する相談業務のガイダンス（2017.9）及びETTの業務方針及び手順書（2017.10）を公表

- C-SOPS（アカデミアの団体）が作成した連続生産に関する規制要件の提言書をPublic Docketとして公表し、関係者の意見募集（2017.6～9）

→ 24団体から、200を超えるコメントが掲載された

https://www.regulations.gov/docket?D=FDA-2017-N-2697

米国食品医薬品局(US FDA)の動向③

- 2019年2月連続生産に関するドラフトガイダンスの公表 (*Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry)*

主な対象医薬品:

Small molecule, solid oral drug products that are regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

基本方針:

This guidance focuses on scientific and regulatory considerations that are specific or unique to continuous manufacturing.

These considerations include;

Process Dynamics, Batch Definition, Control Strategy, Pharmaceutical Quality System, Scale-up, Stability, and Bridging of Existing Batch Manufacturing to Continuous Manufacturing.

米国薬局方（USP）の動向

USP は、連続生産の導入によるパラダイムシフトに対応するため、2016 年 6 月に産学官の関係者による円卓会議を開催した後、専門家によるパネルを組織し、連続生産に関する検討を進めてきた。これまでの議論をまとめた上で、関係者から広く意見を求め、議論を深めるための記事（Stimuli）が 2018 年 11 月に薬局方フォーラ ムに投稿された。

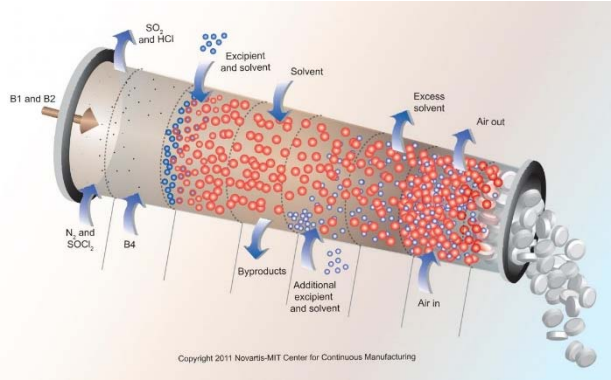
文書の主な内容：
連続生産に関する用語の定義、考慮すべき原材料/中間体特性、連続生産導入時に考慮すべき規制の枠組み等

提案された用語の定義：
① Batch Definition、② Manufacturing/CM、③ Flow Rate、
④ Theoretical Production Capacity and Rate、⑤ Residence Time、
⑥ Residence Time Distribution、⑦ Scale-out, Scale-Up, Scale-Down
⑧ State of Control、⑨Steady State(PSEUDO SS, Quasi SSを含む)
⑩ Technical and Engineering Controls, and ICH Control Strategy

※PMDA Update 2019年1月号 Reports from oversea 竹田寛 氏（米国薬局方担当リエゾン、USP駐在） 一部引用

MITシンポジウムでの産官学の議論

- International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals (ISCMP)
- 第1回：2014年5月20～21日
  - ホワイトペーパーを作成（The Journal of Pharmaceutical Sciences誌に投稿：Allison G et al., J Pharm Sci. 2015 Mar;104(3):803-12）
- 第2回：2016年9月26～27日
  - Regulatory Perspectives paperを作成（The Journal of Pharmaceutical Sciences誌に投稿: Nasr MM et al., J Pharm Sci. 2017 Nov;106(11):3199-3206 ）
- 第3回：2018年10月3～4日
  - Regulatory Presentations from EMA, PMDA and US FDA



MIT：Massachusetts Institute of Technology

医薬品規制調和国際会議（ICH）の動向①

- 2014年、医薬品規制調和国際会議（ICH）で将来検討すべき新たな品質分野のトピックの一つとして、連続生産が選出

↓

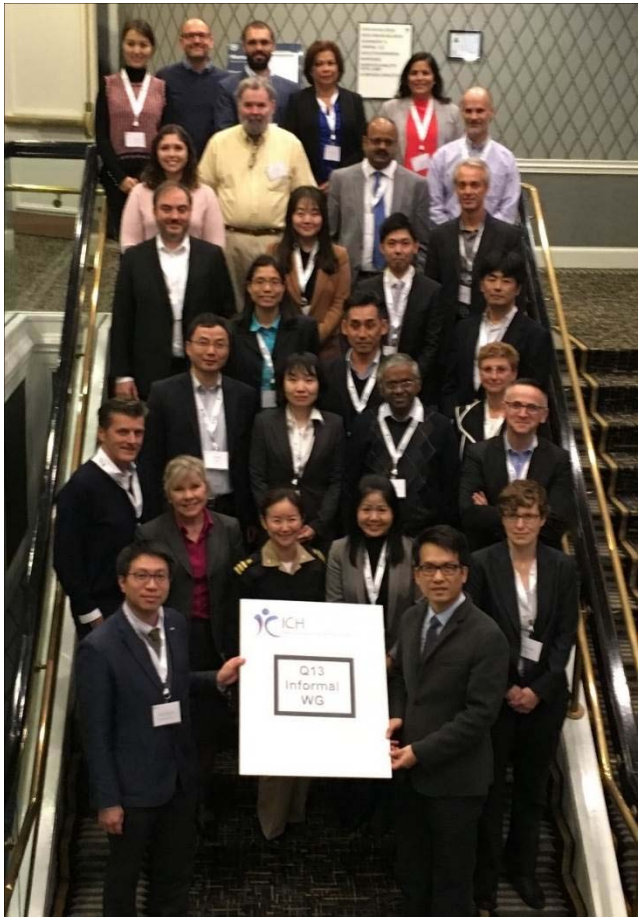
- 連続生産が品質分野のFuture ICH Topicsの候補になる。（2014年ICHミネアポリス会合時点）

↓

- 連続生産の新規トピック化が、2018年6月　ICH神戸会合で決定された。（ICH Q13）

医薬品規制調和国際会議（ICH）の動向②

- 2018年11月12日～15日に開催されたシャーロット会合でconcept paper、business plan が了承され、Expert Working Group（EWG）として正式にQ13ガイドライン作成がスタートすることとなった。
  - Rapporteur: Dr. Sau(Larry) Lee (US FDA)
  - Regulatory Chair: Dr. Yoshihiro Matsuda (PMDA)



https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html

医薬品規制調和国際会議（ICH）の動向③

ICH Q13（原薬及び製剤の連続生産※）シャーロット会合での成果：
Concept Paper 及びBusiness plan の公式webサイトでの公表
※Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products

➢ ガイドラインの対象となる医薬品

- 原薬、製剤
- 低分子化合物及びタンパク質医薬品（therapeutic proteins ※）

※一般的な定義及び規制の概念については、その他の生物薬品にも適用されうる

➢ 連続生産のための重要な科学的アプローチ

- システムダイナミクスの概念、不適合物質の検出及び除去等バッチ生産とは異なる可能性がある
- 科学的アプローチの共通理解は、一貫したサイエンスベース、リスクベースでの連続生産の実施、及び規制当局における一貫した評価を促進する

➢ 規制上の期待

- 承認を得るための規制上の期待とライフサイクルマネジメントの側面との調和は連続生産の採用を促進し、規制当局における一貫した評価に繋がる

医薬品規制調和国際会議（ICH）の動向④

- ガイドライン作成を進める上での活動：
  - 連続生産を適用した施設への規制当局メンバーによる訪問
  - パブコメ期間中における学会等でのプレゼン　等
- ガイドラインを実施する上での活動：
  - トレーニング資料の作成、ワークショップでの周知活動　等
- 今後の作業予定

- Step 2b: June 2020
- F2F Meeting: June 2021
- Step 4: November 2021

PMDA 革新的製造技術WG

（2016年7月設置）

活動方針

- 革新的な医薬品製造技術に対する審査・GMP調査に関する検討を行い、適切な品質を確保しつつ、革新的製造技術の導入を促進していく
- 直近の活動として、主に連続生産を検討

主な目的

- 医薬品の品質管理に関する最新の技術へのPMDAの考え方を整理する
- 整理した考え方に基づき、新たな規制の枠組みを提案する

活動内容

- US FDA及びEMAの審査官との対面会合等による意見交換
- 製剤機械製造業者の研究所及び医薬品製造所の現場視察
- PMDAとしての連続生産に対する助言・審査対応方針を検討、及びガイダンス等の作成

AMED研究班（松田班）

平成28年度日本医療研究開発機構委託研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究」

- 分担研究開発課題名：医薬品の連続生産における品質保証に関する研究（平成30年3月まで）
- 研究分担者　PMDA　松田嘉弘（スペシャリスト（品質担当））

活動内容

- 連続生産に関する情報・意見交換
- 海外規制当局との連携
- 連続生産設備機器に関する情報収集、稼働状況の確認

連続生産に関するPoints to Consider

- JPMA　連続生産プロジェクトから、連続生産を実施・承認を取得する上での課題についてインプット

↓

- AMED松田班でのPoints to Consider（留意事項文書）※を作成

優先の課題
1. 連続生産における管理戦略
2. ロットの定義
3. プロセスバリデーション
4. 安定性試験

※　平成28年度 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究
「連続生産に関する Points to Consider」文書
URL　http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf

医薬品の連続生産を導入する際の考え方について（暫定案）

2018年3月30日付け

- 現時点、欧米の規制当局からも連続生産に係るガイダンス文書等は示されておらず、連続生産を検討中の企業からは、連続生産に関する規制当局の考えを早期に示してもらいたいとの要望が寄せられていた。

⇩

- AMED松田班でのPoints to Consider文書を基に、PMDA革新的製造技術WGとしての考えをまとめた。
- 本暫定案は、すべての生産を現行のバッチ生産から連続生産に切り替えることを期待したものではなく、あくまで選択肢の1つとして連続生産を試みたいという企業側の要望に応える目的で作成したもの。

https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/cross-sectional-project/0018.html

暫定案ーはじめに

- 本文書は、PMDA革新的製造技術WGとして、限られた実務経験の中で現時点での連続生産を導入する際の考え方を取りまとめたものであり、その内容は今後の経験や知識の蓄積に応じて適宜、見直されるべきものであることから、暫定案として提示した。なお、この暫定案は以下の事項を想定し作成したものである。
  - 化学的合成法により製造される原薬（低分子化合物）を用いて製造する経口固形製剤（錠剤等）。
  - 理想的な製造状態。例えば、製造装置内に必要量、原料が充填され、供給され続けている状態など。

暫定案ー管理戦略

Performance based Approach

- 固定された製造工程パラメータによる製造管理とは異なり、たとえばPAT等を用い、製品、中間製品等の品質をリアルタイムに測定／評価し、工程稼働中に生じる変動に応じて、管理戦略に従って製造工程パラメータを調整することで、目的とする製品品質を達成するための管理手法。

↓ 達成するために

- 動的特性の把握
- 管理できた状態の保証
- 製品品質への潜在的影響に応じた、リスクに基づく管理戦略の重みづけ(Fit for Purpose)の考慮

暫定案ーロットの定義

- ロットの定義自体には、バッチ生産と連続生産の間で違いはない。ただし、ロットサイズの考え方は異なる。
- 連続生産のロットサイズは、具体的には以下のいずれかに基づき規定されると考える。

(1) 稼働時間及び処理速度
(2) 製造量
(3) 原材料の仕込み量

暫定案ーバリデーション

- 連続生産を適用した場合であっても、バリデーション基準に基づきバリデーションを実施することが必要。
- プロセスバリデーションは、バッチ生産方式と同じく、再現性の確保の観点から原則、実生産規模での製造ロットサイズとし、3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法により行う必要がある。
  - 長時間稼働させた場合の製造装置の作動性、製造装置への物質の蓄積の影響等を考慮してロットサイズを設定する必要がある。
- 継続的工程確認（Continuous Process Verification）の考えを導入したバリデーションデザインが可能な場合もある。

暫定案ー安定性試験

- 連続生産では、製造工程の稼働時間などをバリデートされた範囲内で変更することでロットサイズを変更することが可能となる。したがって、バッチ生産時とは異なり、連続生産時では、生産スケールに応じた保証よりも、製造時のどの時点からサンプリングされても同等の品質のものが製造できることの保証を行うことが特に重要となる。

⇩

- 「管理できた状態」を保証し、一過性の外乱や設備の稼働に不具合が生じたこと等による経時的な品質の変動が許容範囲内にあることを科学的に保証することが求められる。

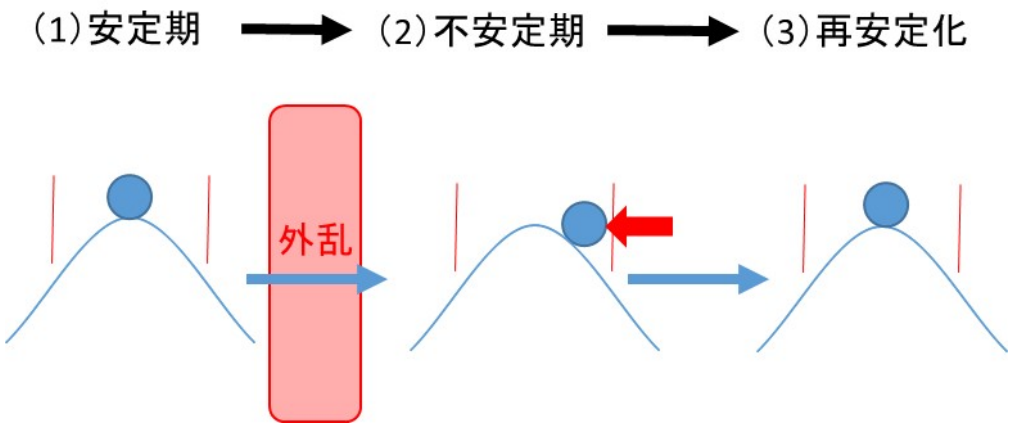
AMED研究班①
「医薬品の連続生産における管理できた状態（State of Control）とは」

「管理できた状態」とはICH Q10（医薬品品質システム）ガイドラインに定義されている通りであるが、連続生産において「管理できた状態」であることを具体的に示す上で、類似した用語である「定常状態（Steady State）」についても整理しておくことは、今後議論を円滑に実施していく上で必要であると判断し、以下の通り整理した。

平成29年度　医薬品の連続生産における品質保証に関する研究（報告書）

http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf

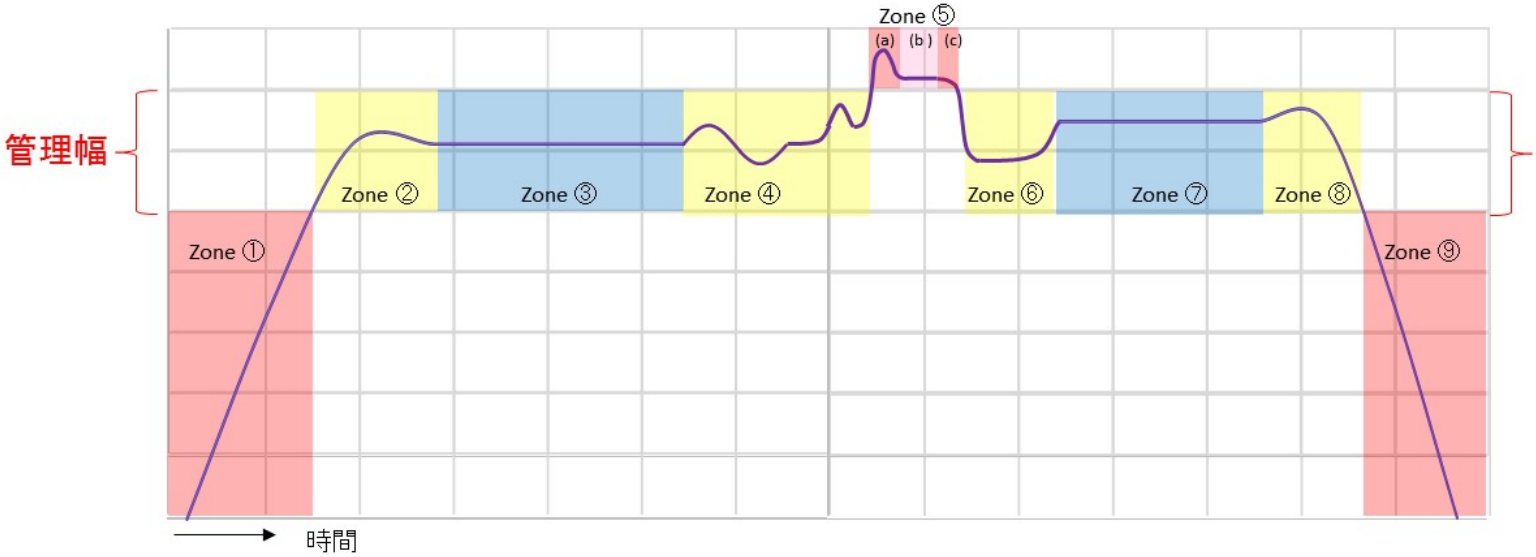
- 「管理できた状態」とは、外乱により変動が生じた場合、あらかじめ組み込まれた制御等により時間的に変動する状態であっても管理幅内での変動に留まる状態を指す。



管理できた状態（State of Control）：管理の組み合わせが継続する製造プロセスの稼働性 能及び製品品質について恒常的な保証を提供する状態。（ICH Q10）

図1：「管理できた状態」の概念図
（注：赤字のバーに挟まれた部分は管理幅を、赤字の矢印はあらかじめ組み込まれた制御を示す。）

AMED研究班②
「定常状態」と「管理できた状態」の関係を示した概念図



Zone	①	②	③	④	⑤			⑥	⑦	⑧	⑨
状態記述	スタートアップ(管理幅に未達)	スタートアップ(管理幅に入ったが非定常状態)	定常状態	外乱が生じたが、管理幅の内側	(a)管理幅からの逸脱 (b)定常状態に移行したが管理幅の外側 (c) 非定常状態に移行し、まだ管理幅の外側			管理幅に復帰したが、非定常状態	Zone3とは異なる値での定常状態	シャットダウン手順を開始したが、管理幅の内側	シャットダウン(管理幅から逸脱)
					(a)	(b)	(c)				
定常状態	N	N	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N
管理できた状態	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N
系外排出	Y	Y/N	N	Y/N	Y	Y	Y	Y/N	N	Y/N	Y

(Y: Yes, N: No, Y/N: Yes or No)

AMED研究班③

連続生産における「管理できた状態」の概念を理解するための想定Q&A

Q1　連続生産において「管理できた状態（State of Control）」が達成・保証されていることの判断基準として、「何を」、「どの程度」評価すればよいか？

A1　「何を」については、「管理できた状態（State of Control）」を保証するためには、ICH Q10ガイドラインの定義にあるとおり「製造プロセスの稼働性能」及び「製品品質」の2つの観点から恒常性を評価する必要がある。
「どの程度」については、個々のケースに依存するため、具体的な判断基準を一律に示すことは困難であるが、製造業者が設定する管理戦略よって変化するものと考える。品質リスク管理の一貫として、フィードバック／フィードフォワード制御やPATによる高度な管理戦略が構築されている場合には、例えばリアルタイムモニタリングされた一連の工程パラメータ及び工程管理値の目標値/設定値の管理にフレキシビリティを持たせることができる。逆に、管理戦略が従前の水準（事前に設定した工程パラメータによる製造）の場合には、一連の工程パラメータ及び工程管理値の目標値/設定値の管理を厳しく設定すること、高頻度に品質試験を実施すること等に基づき、「管理できた状態（State of Control）」であることを説明する必要がある。

AMED研究班④

連続生産における「管理できた状態」の概念を理解するための想定Q&A

Q2　連続生産において「定常状態（Steady State）」であることを示せば、「管理できた状態（State of Control）」を保証することになるか？

A2　たとえ定常状態が維持されていても、品質保証のための管理幅の外側で運転される場合もあり得ることから、必ずしも「管理できた状態（State of Control）」を保証することにはならない。事前に設定した管理戦略によって、予め定められた目標値/設定値の管理幅の内側で運転されることを保証する必要がある。なお、「管理できた状態（State of Control）」を保証する上で「定常状態（Steady State）」であることは必要条件にはならないものの、定常状態が維持されることは、管理が容易になることから、望ましい状態であると考える。

AMED研究班⑤

連続生産における「管理できた状態」の概念を理解するための想定Q&A

Q3 「定常状態（Steady State）」に至らない連続生産においても、管理するべき変数について管理幅の内側であることを保証できれば「管理できた状態（State of Control）」を保証することは可能か？

A3 非定常状態であっても管理するべき変数が管理幅の内側であり、変化過程の再現性を保証することができれば、「管理できた状態（State of Control）」を保証することは理論的には管理戦略により可能である。しかしながら、非定常状態ではRTDモデルの構築が困難であるなど、技術的に多くの課題がある点に留意する必要がある。

AMED研究班⑥

連続生産における「管理できた状態」の概念を理解するための想定Q&A

Q4　系外排出している期間も管理できた状態（State of Control）と見なすことが可能か。

A4 「管理できた状態（State of Control）」はICH Q10の定義のとおり、管理の組み合わせが継続する製造プロセスの稼働性能及び製品品質について恒常的な保証を提供する状態である。そのため、管理幅から逸脱した期間で系外排出される場合、「管理できた状態（State of Control）」とは見なせない。

一方、本稿図2で示されるZone 2, 4, 6, 8においては、管理幅に収まっているにも係わらず企業判断により系外排出される場合を示しており、この場合の系外排出期間は管理できた状態（State of Control）とみなすことが可能である。

PMDAにおける連続生産の審査関連業務の状況

- 連続生産に関する相談の実績あり（化成品原薬、製剤）
  - ロット（サイズ）の定義について
  - 運転（製造）時間の変更について
  - 管理戦略について
  - PV計画について
  - 生物学的同等性試験について
  - 安定性試験について
- 連続生産技術を用いた製品の承認実績（2件）あり
  - 日本イーライリリー株式会社：ベージニオ錠50mg、同錠100mg、同錠150mg（アベマシクリブ）
  - ヤンセンファーマ株式会社：トラムセット配合錠（トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン）

日本における承認事例①

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

× 画面を閉じる
文字サイズ 標準 大 特大

一般名	アベマシクリブ

販売名	製造販売業者等	添付文書	患者向医薬品ガイド	くすりのしおり	インタビューフォーム	RMP	重篤副作用疾患別対応マニュアル
ベージニオ錠50mg／ベージニ …	製造販売元／日本イーライリリー株式会社	PDF / HTML バージョンの表示と版比較	○	-	○	-	無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症） 薬物性肝障害 血小板減少症 重度の下痢 間質性肺炎

承認情報公知申請への該当性に係る報告書等	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
	平成30年09月21日	審査報告書	-	ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌を効能効果とする新有効成…

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/42910C5F1

日本における承認事例②

2.2.2　製造方法

製剤は、予混合工程、LIW フィーダーからの予混合末、原薬及び添加剤の供給工程、混合工程、打錠工程、コーティング工程並びに包装・表示工程により製造される。なお、[redacted]工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定。
- LIW フィーダーからの予混合末、原薬及び添加剤の供給工程、混合工程並びに打錠工程における連続生産技術の導入。
- 製剤均一性に対する RTRT の適用。

本ケースでは、製剤化工程（混合～打錠）で連続生産技術が用いられている

日本における承認事例③

①LIW フィーダーからの予混合末、原薬及び添加剤の供給工程、②混合工程、並びに③打錠工程において連続生産技術が導入されている。機構は、製剤の品質管理戦略について説明を求め、申請者は、上記①～③に関してそれぞれ下記の管理等により、連続生産において製剤の品質を恒常的に担保する旨を回答した。

①：

- 稼働中に生じる変動（[redacted]の[redacted]測定及び[redacted]の[redacted]によるばらつき）に応じて、リアルタイムで個々の LIW フィーダー及び LIW フィーダー全体の統合システムにより、スクリューの回転数を調整する。個々の LIW フィーダーがそれぞれの設定に従って供給速度を一定に管理するシステム及び原薬の LIW フィーダーの供給速度に対する原薬以外の LIW フィーダーの供給速度の比率を一定に管理するシステムを併用することで、より正確に製剤処方の組成比を維持する。
- [redacted]に供給停止アラームを設定する。[redacted]中の各[redacted]の[redacted]（[redacted]の[redacted]から算出される理論値）が目標値の [redacted]～[redacted]%の幅から外れた場合には、装置は即時に停止する。

各原材料の供給速度を厳密に管理することで、処方の組成比を維持

日本における承認事例④

②：

- 水平型連続混合機の内部に撹拌装置を組み込む。撹拌装置の軸に取り付けられている[redacted]の[redacted]及び[redacted]により軸が回転すると粉末が[redacted]及び[redacted]に[redacted]し、この[redacted]により回転軸に沿った粉体の[redacted]及び[redacted]が生じ、[redacted]からの[redacted]にばらつきが生じた場合であっても、混合末の組成比を平準化することが可能である。
- 粉体が水平型連続混合機に入ると、その入った粉体[redacted]の測定が連続的にモニターされ、混合機の上流又は下流における[redacted]を検知し、限度値を超えた場合には装置の稼働を停止する。
- [redacted]の[redacted]のばらつきによる影響を軽減し、打錠機への混合末の供給が枯渇することを防止するため、サージホッパー[1] には[redacted]を付けており、サージホッパー内の混合末の充てん量を連続的にモニターする。

更に処方の組成比を維持するための別の管理も取られている

日本における承認事例⑤

③：

- 打錠機内にある撹拌フィードシューに[redacted]を設置し、打錠[redacted]の[redacted]中の原薬濃度を測定する。
- [redacted]による[redacted]中の原薬濃度又は[redacted]（[redacted]の[redacted]と相関する）のいずれかが管理値から外れた場合には、打錠[redacted]に設置されている自動排除機構により素錠を自動で系外に排出する。

原薬濃度を測定し、管理値から外れた場合は系外排出する仕組みを設定

日本における承認事例⑥

- 学んだこと
  - 早い段階からコミュニケーションを取ったことで、お互いの理解が深まった。
  - GMP実地調査に審査員も同行することで、連続生産の管理戦略を正しく理解できた。

⇩

PMDAとの早めのコンタクトが早期承認に繋がる

今後の予定

- 連続生産技術を用いた製造工程が管理できた状態（State of Control）であることを保証する方策、また連続生産における品質を保証するため有効な製造管理手法を研究し、提示
  - ➢平成30年度から新たに3年間、AMED研究班が継続中

    「医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究」
- 新技術に関する承認審査とGMP適合性調査の連携強化（実地調査への審査員の同行、ガイドラインの作成及び相談体制の構築）
- 国際調和活動（ICH）への対応
- 化成品原薬の連続生産実現に向けた検討
  - ➢アカデミアとの連携強化
- バイオ医薬品分野への連続生産技術導入に向けた検討
  - ➢バイオ医薬品特有の技術面、規制面の課題把握と対応方策の検討
  - ➢バイオ医薬品の連続生産技術における規制上の推奨事項の検討・提案（2019年度中にドラフト案の提示、2020年度中に最終化予定）

情報提供Webページ

革新的製造技術WG

活動内容

QbD（Quality by Design*）に基づく医薬品の開発・製造・管理が浸透しつつある今、新たな製造技術の導入も活発化しております。革新的な医薬品製造技術に対する審査・GMP調査に関する検討を行い、適切な品質を保しつつ、革新的製造技術の導入を促進していきます。
直近の活動としては、主に連続生産について検討を行う予定です。

開始時期

平成28年7月

関連部署

新薬審査第一～五部（品質分野）、再生医療製品等審査部、ジェネリック医薬品等審査部、品質管理部、研究支援・推進部等

活動成果

医薬品の連続生産を導入する際の考え方について（暫定案）（平成30年3月30日作成）

発表実績

年月	タイトル	講演場所
平成30年10月	医薬品連続生産に対するPMDAの取組み	日本PDA製薬学会 原薬GMP委員会主催セミナー、東京
平成30年10月	PMDA Update	3rd International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals、ロンドン、英国

ページトップへ

医薬品の連続生産の国内規制の関連情報を整理、掲載予定

・PMDAが実施した学会等での講演スライド
・行政文書等

https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/cross-sectional-project/0018.html

Acknowledgement

AMED研究班（松田班）については、AMED医薬品等規制調和・評価研究事業の支援により実施されました。

ご清聴ありがとうございました