バイオ医薬品の連続生産に対するPMDAの取組み

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部
高松紗絵子

レギュラトリーサイエンス学会
第9回学術大会

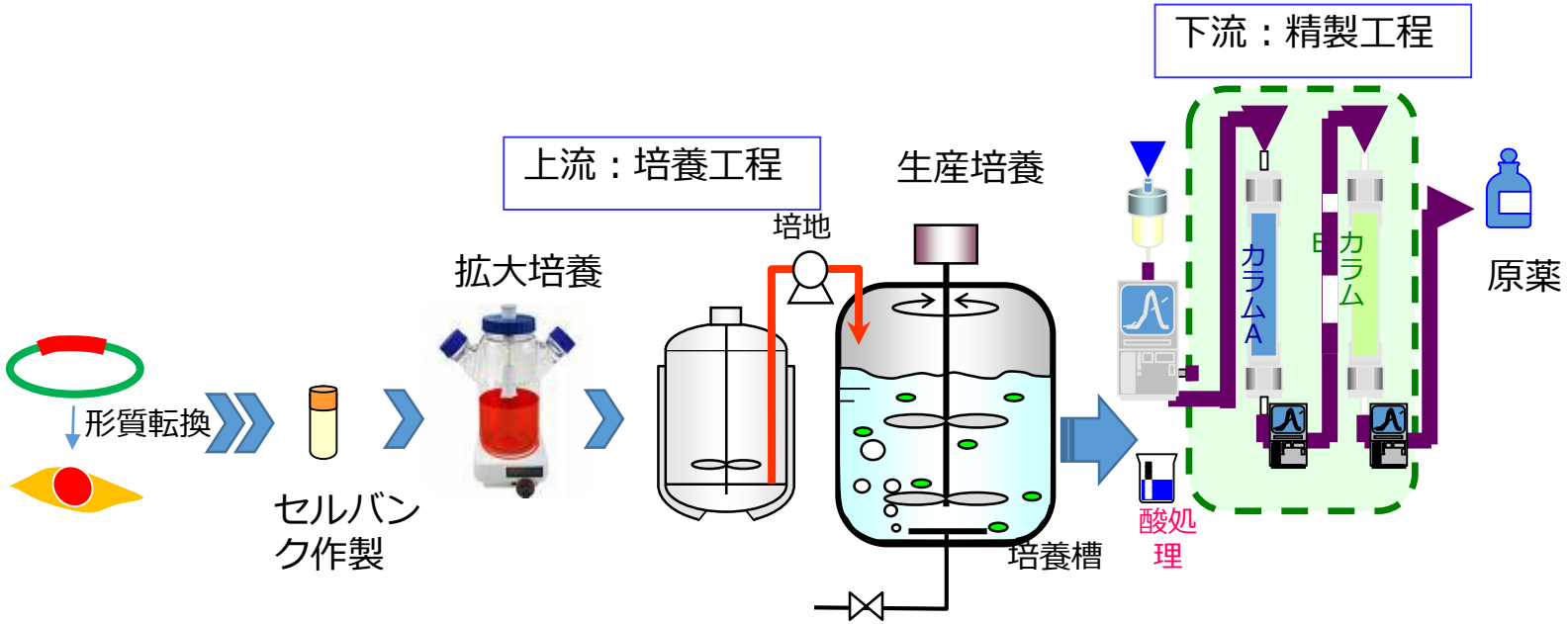
本日の講演内容

1. バイオ医薬品の連続生産とは

2. バイオ医薬品の連続生産におけるPMDAの取組みとAMED研究班の活動の紹介

3. バイオ医薬品の連続生産における検討事項

バイオ医薬品（原薬）の製造工程



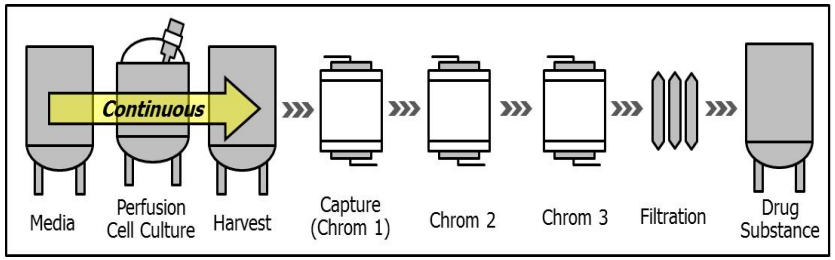
バイオ医薬品の連続生産

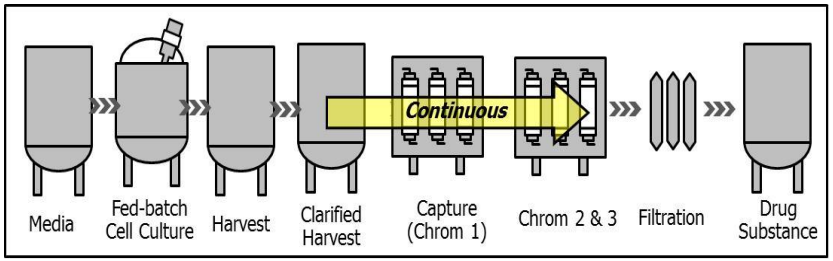
ハイブリット型

上流（培養工程）は連続、
下流（精製工程）はバッチ

or

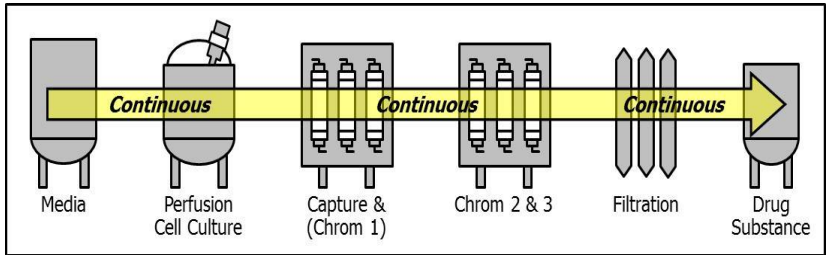
上流はバッチ、下流は連続





インテグレート型

上流から下流まで一貫して連続



図：Konstantinov K and Coony C, White paper on continuous bioprocessing, J Pharm. Sci. 104, 813 (2015)

バイオ医薬品の連続生産への導入で期待される事項

- 既存のバッチ生産と比べ、装置の設置面積の減少
- 需要量に応じた柔軟な生産量管理、小規模での生産への対応
- スケールアップ、スケールダウンが容易
- 製造コストの削減

PMDAの取組み　革新的製造技術WG

- 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。
  - Points to Consider等を作成する。
- 活動内容
  - 化成品において、AMED研究班（松田班）の研究報告を基に、PMDAとしての連続生産に対する対応方針の検討及びガイダンス等の作成。
  - バイオ医薬品において、AMED研究班（奥平班）の研究を基に活動を開始（2018年～）。

AMED研究班の活動

- 平成30年度日本医療研究開発機構委託研究費（次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）「バイオ医薬品の高度製造技術の開発 」
  - 分担研究開発課題名：バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究（2021年3月まで）

    研究代表者：石井明子（国立医薬品食品衛生研究所）

◆バイオ医薬品連続生産における規制上の推奨事項に関する研究

研究分担者　奥平　真一（PMDA））

- 研究内容
  - 連続生産に関する情報収集・意見交換、海外規制当局との連携
  - バイオ医薬品連続生産における課題の抽出・整理
  - バイオ医薬品連続生産における規制上の留意事項、推奨事項の提案

バイオ医薬品連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究の研究体制

AMED

1) 品質管理戦略に関する研究

研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所　石井明子
研究協力者：橋井則貴，柴田寛子，日向昌司　他

◆研究総括
◆バイオ医薬品連続生産品質管理技術の妥当性検証，品質管理手法の提案

研究分担者：PMDA　奥平真一
研究協力者：櫻井京子，高松紗絵子，松田嘉弘，吉田智志

◆**バイオ医薬品連続生産における規制上の推奨事項に関する研究**

2) 連続生産に関する教育資材の作成と教育の実践

研究分担者：神戸大学　内田和久

◆連続生産の規制的側面を中心とした
製薬企業向けトレーニング資材の作成

研究分担者： バイオロジクス研究・トレーニングセンター（BCRET） 豊島聰

◆連続生産の規制的側面を中心とした
製薬企業向けトレーニングの実施

バイオ医薬品連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究の目指すところ

- 目標とする成果
  - バイオ医薬品連続生産における品質管理戦略の考え方の提案
  - バイオ医薬品連続生産における規制上の留意事項・推奨事項に関する文書作成
  - 関連するトレーニングの資材作成及び実施

- 期待される効果

〈企業側〉
- 連続生産に関する規制上の留意事項を事前に認識
- 品質管理戦略構築の効率化

〈規制側〉
- 連続生産を用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保
- 審査の効率化，迅速化（承認申請前の相談、承認申請時の審査、GMP調査等）

AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」

AMED連携課題「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」

AMED2-1課題　高性能な国産細胞株の構築
AMED2-2課題　バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発
AMED2-3課題　バイオ医薬品製造実証研究

MAB組合
品質戦略会議

バイオ医薬品
連続生産WG

✓技術開発
✓データ提供

✓評価指標の提案
✓評価手法の検証
✓技術改良の提案等

国内関係機関
・企業
・アカデミア

規制要件に
関する議論

企業ニーズ
等の把握

AMED2-4課題
バイオ医薬品連続生産の
実用化に向けた
品質管理手法研究
NIHS, PMDA, BCRET, Kobe Univ.

海外規制関係
者との議論

国際動向
調査

海外規制当局
US FDA，EMA

AMED研究班の研究体制

- 技術的な観点、規制からの視点に加えて、産業としての現実性・実施可能性も重要な点
- バイオ医薬品連続生産WGの立上げ

座長：PMDA　奥平　真一（研究分担者）
PMDA
国立医薬品食品衛生研究所
製薬協（バイオ医薬品委員会）
PDA製薬学会（原薬GMP委員会，バイオウイルス委員会）
大阪大学、神戸大学、岐阜薬科大学
MAB組合

オブザーバー：AMED、厚生労働省、経済産業省、BCRET

バイオ原薬に特有の課題を中心に多様な観点から議論することを意図

バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider（案）

- 抗体医薬品の培養工程（パーフュージョン培養）、精製工程（マルチカラムクロマトグラフィー）を用いた工程を代表的検討モデルとする

- Points to Considerの目次案
  - 連続生産の概要
  - 管理戦略
  - バリデーション
  - 管理できた状態（State of Control）と定常状態（Steady State）
  - 安定性試験

バイオ医薬品の連続生産に特有な課題

- バイオ医薬品の品質特性を直接モニタリングすることが可能な技術が確立していない。
- 生産培養期間中に品質特性が変動する可能性がある。
- 外来性感染性因子（ウイルス及び微生物）の管理

バイオ医薬品の連続生産に関する検討事項

- 管理戦略
- 製造工程の管理戦略構築
  - リスクアセスメント、リスク低減化
  - 動的特性
  - 原材料の重要原料特性
  - Performance-based approach
  - Fit for purpose

- 工程モニタリング
  - プロセス解析工学（PAT）
  - サンプリングポイント

バイオ医薬品の連続生産に関する検討事項

- 管理戦略
- 外来性感染性物質
  - 外来性感染性物質の汚染リスク
  - ウイルス管理、微生物管理における新たな手法
- 規格及び試験方法
  - Multi attribute method（MAM）
  - リアルタイムリリース試験（RTRT）

バイオ医薬品の連続生産に関する検討事項

- バリデーション
  - 施設・設備の適格性評価
  - 工程稼働性能の評価デザイン
  - プロセスバリデーション/継続的工程確認（Continuous Process Verification）の適用の際の考え方
  - ロットの定義

バイオ医薬品の連続生産に関する検討事項

- State of Control と Steady State
  - State of Control
  - Steady State
  - スタートアップ
  - 逸脱

- 安定性試験
  - 基準ロットの選択、ロット数
  - サンプリングポイント
  - 安定性モニタリング

今後の予定

- AMED研究班における活動を中心に、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、規制面で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「バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider」のドラフトの提示、2020年度中に最終化予定
- 国際調和活動（ICH）への対応

謝辞

本研究は、「AMED医薬品等規制調和・評価研究事業」及び「AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」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

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
再生医療製品等審査部