



レギュレーションの立場から見た 医薬品品質保証に対するPSE活用への期待

Regulatory expectations of PSE-based pharmaceutical quality assurance

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト(品質担当)

松田 嘉弘

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

Senior Scientist for Quality

Yoshihiro Matsuda, Ph.D.

本日の講演内容 Agenda

1. PMDAについて Introduction of PMDA
2. 医薬品の品質保証 Pharmaceutical Quality Assurance
3. 医薬品製造のグローバル化に伴う懸念
Issues of pharmaceutical manufacturing globalization
4. 連続生産への期待 Expectations for CM
5. ICH Q13
6. 連続生産を導入する上での検討課題
Challenges of CM introduction
7. PSE活用への期待 Expectations for PSE

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

Introduction of PMDA

□ 主な仕事

- 医薬品、医療機器、再生医療等製品の審査

Scientific Review for Drugs & Medical Devices

- GCP、GLP、GMP、QMS、GCTP 調査

- 治験などの相談業務

Scientific Advice (Consultation)

- 安全対策

Safety Measures

- 健康被害救済

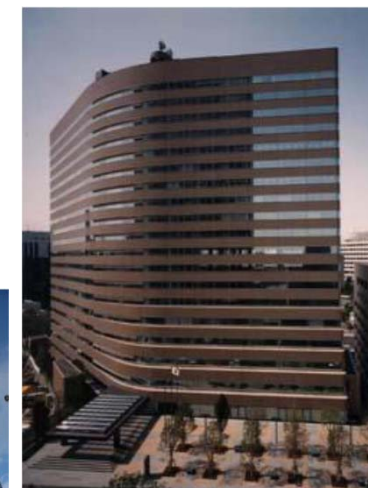
Relief Services



北陸支部、2016年設立
Hokuriku Branch



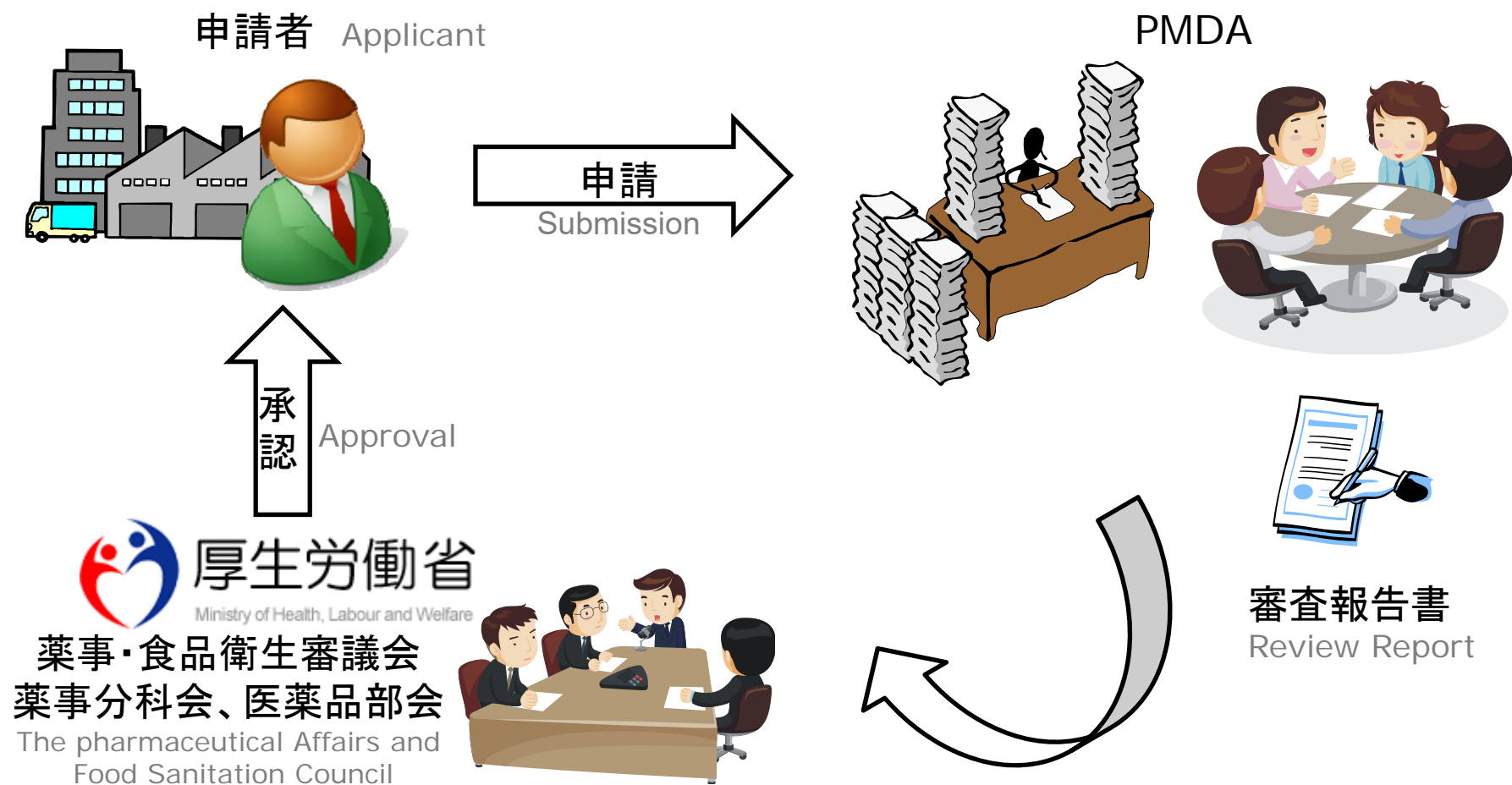
関西支部、2013年設立
Kansai Branch



2004年設立
Headquarter

医薬品の承認申請から承認までのフロー

Flowchart of Reviewing Process



医薬品の品質審査とは

Objectives of CMC Assessment

- 臨床試験（治験）で有効性・安全性が確認された製剤と、市場に流通する製剤とが「**同等の品質**」を有することを、恒常的・確実に保証できるよう、品質管理、製造管理のシステムを定めること。

品質の恒常性を担保することで・・・

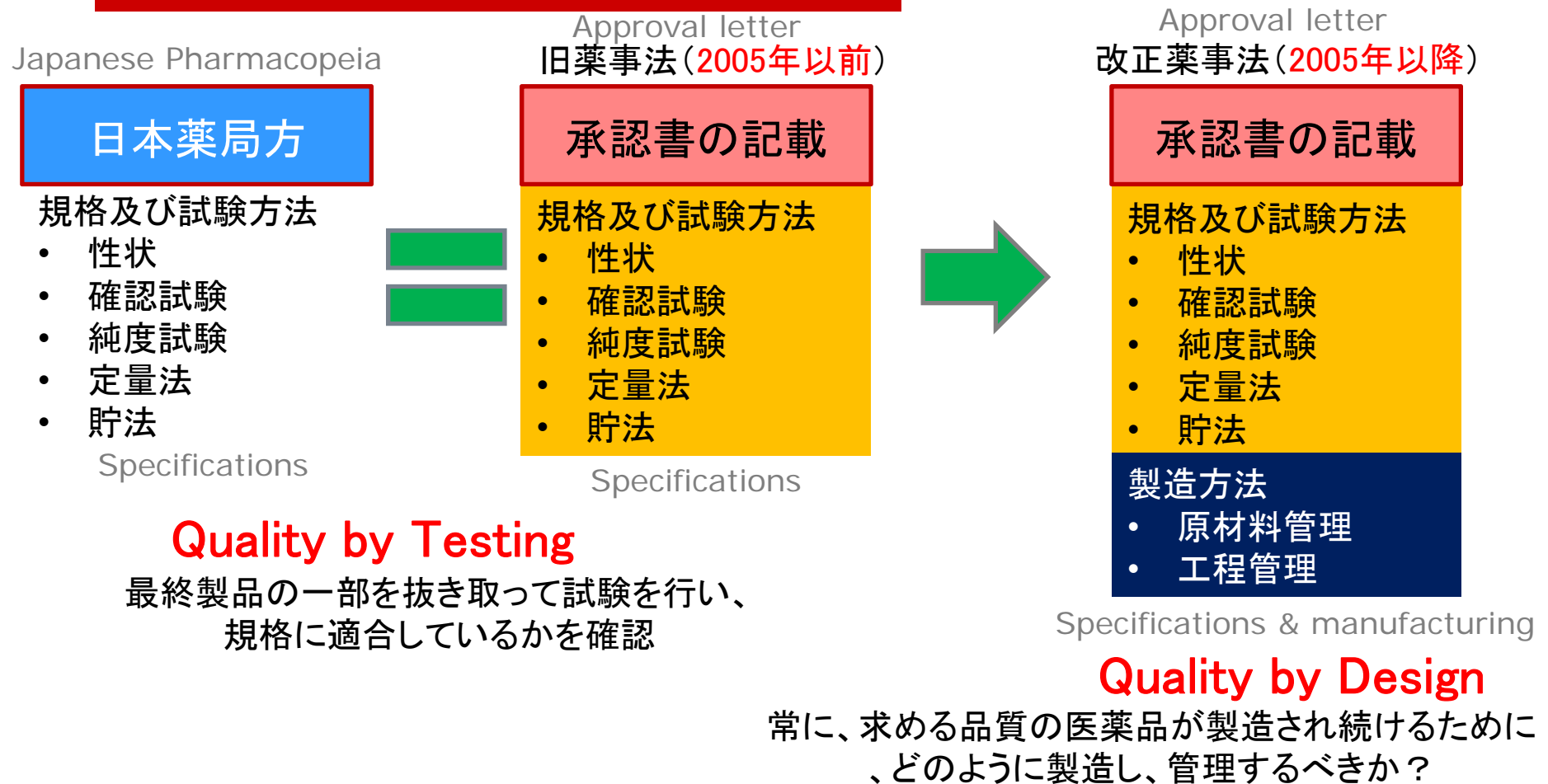


医薬品の有効性と安全性を保証する

To ensure that the drug has claimed efficacy and no safety by assessing if the drug is capable of consistently meeting the required quality.

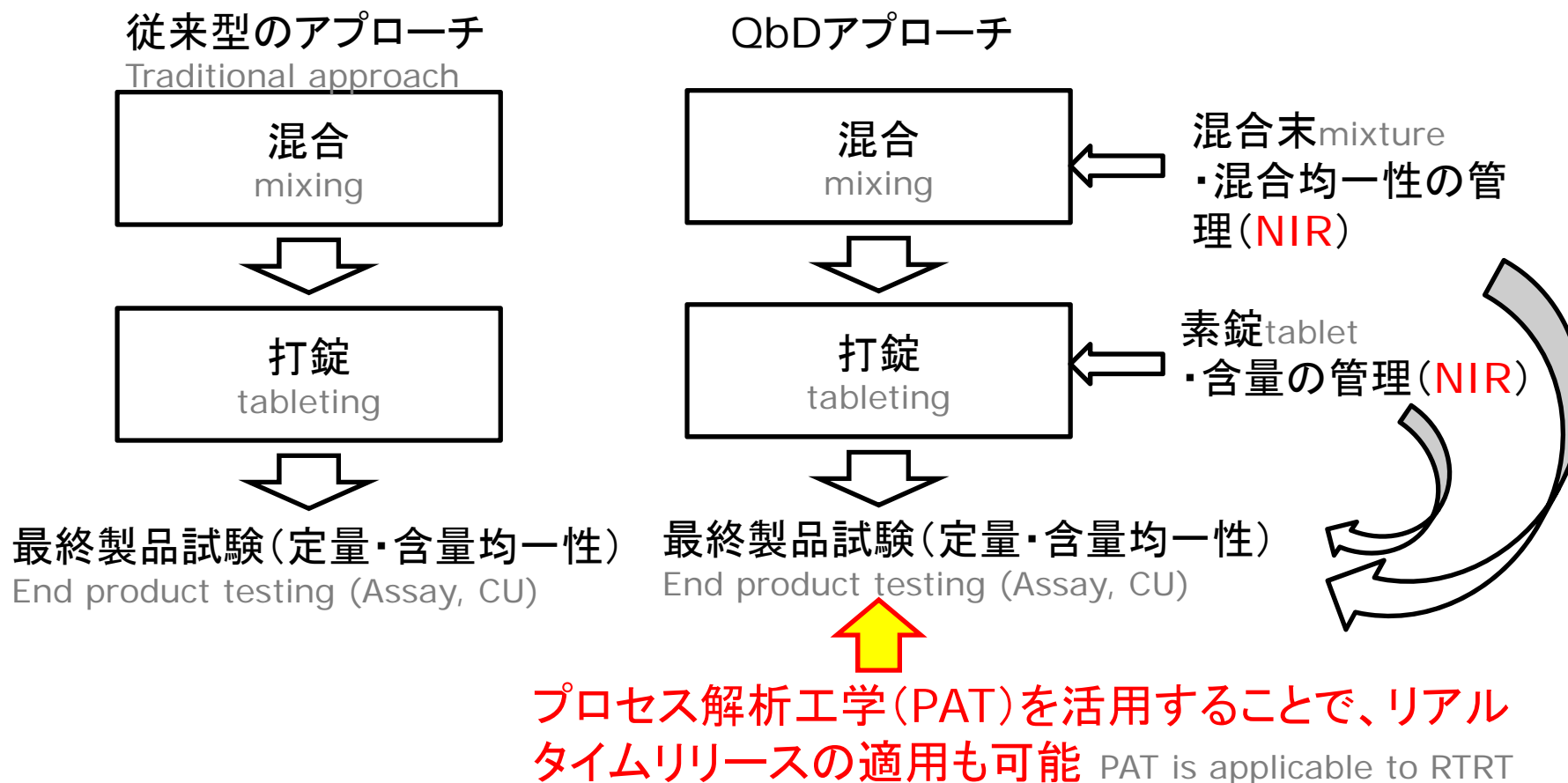
医薬品の品質保証

Pharmaceutical Quality Assurance



開発アプローチの違い

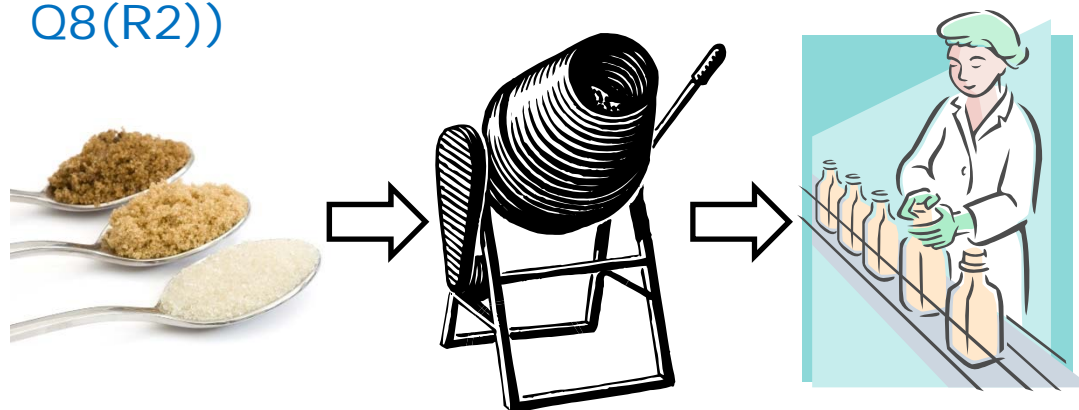
Comparison of development approaches



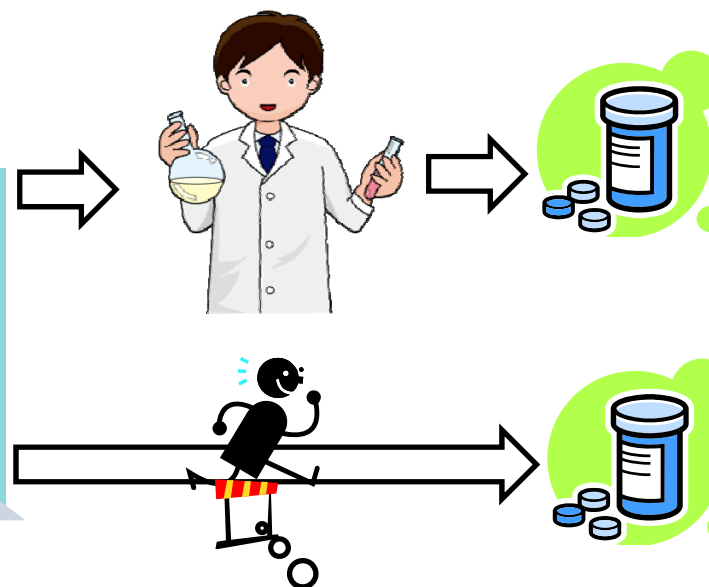
PATの活用

プロセス解析工学(工程解析システム)(PAT):

最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品／中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。(ICH Q8(R2))



最終製剤における規格試験 End product testing



リアルタイムリリース試験 RTRT

コスト、時間の節約
Reduction of cost and time

医薬品製造のグローバル化に伴う懸念

Issues of pharmaceutical manufacturing globalization

THE WALL STREET JOURNAL.
Home World U.S. Politics Economy Business Tech Markets Opinion Arts Life R
EUROPEAN BUSINESS NEWS
Three More European Countries Recall Heparin
Denmark, France, Italy Raise Fresh Concerns About Chinese Supplies

By JEANNE WHALEN, THOMAS M. BURTON and ANNA WILDE MATHEWS
Updated March 26, 2008 12:01 a.m. ET

Three European countries -- France, Italy and Denmark -- recalled the blood-thinning drug heparin or its ingredients, spreading recalls to new territories and raising the question of whether a previously trusted supplier may have contamination problems.



Shown here is an exterior view of pharmaceutical company Rotexmedica in northern Germany. Batches of heparin made at the plant have been recalled. ASSOCIATED PRESS

There is a potential worry for the U.S. in the new recalls of heparin, which is made from pig intestines. China's Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Co., which supplies ingredients to APP Pharmaceuticals Inc. -- currently the sole supplier of large-dose heparin for surgery and kidney dialysis in the U.S. -- also supplied Italian company Opocrin SpA. On Tuesday, Opocrin said it bought some ingredients from Shenzhen that turned out to be contaminated.

APP, based in Schaumburg, Ill., said the Italian heparin ingredients were obtained through a different slaughterhouse than are APP's. APP heparin has consistently tested contaminant-free in its own and in U.S. Food and Drug Administration testing, APP

spokeswoman Maili Bergman said Tuesday.

Shenzhen Hepalink couldn't be reached for comment.

米国バクスター社製のヘパリン製剤に使用されていたヘパリン原薬より、通常のヘパリンには含まれていないヘパリン様物質の混入(5-20%)が確認

2008年のヘパリン問題
(アナフィラキシーショック等の副作用で多数の患者が死亡)



<http://www.wsj.com/articles/SB120352438415380201>

岐阜薬科大学 田原先生スライド引用

医薬品製造と品質保証に対する懸念

Manufacturing and Quality Assurance Problems

- 海外製の前薬・後発薬の品質
- 医薬品の不足 (Drug Shortage) やパンデミックのような緊急事態に直面したとき、フレキシブルな生産がバッチ製造では困難

Overseas production and drug shortage issues



Real-time monitoring and CM, and return to domestic manufacturing

リアルタイムモニタリングによる品質保証と
連続生産による医薬品製造

医薬品生産の国内(米国内)回帰

岐阜薬科大学 田原先生スライド引用

米国食品医薬品局 (US FDA)

□ 連続生産導入のサポートを表明 US FDA supports CM.



- Office of Pharmaceutical Quality (OPQ)内に最新技術を評価するEmerging Technology Team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あげられている。
- 2016年4月の米国連邦政府の優先課題※として、医薬品の連続生産の推進があげられている。
- 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。

※ Advanced Manufacturing: A Snapshot of Priority Technology Areas Across the Federal Government, April 2016

現行のバッチ生産自体に問題があるのか？

Are there any problems with conventional batch manufacturing?

- 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。

There is nothing wrong with batch manufacturing, which should remain as one of the manufacturing methods to be used in the future.



- 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。

However, CM may offer us what is difficult to achieve in batch manufacturing.

連続生産への期待

Expectations for CM

- 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→欠品リスクの回避

Prevents inferior quality at an early stage by combining it with highly accurate monitoring technologies (e.g. PAT) → to avoid the risk of product shortage

- 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)、再審査期間終了後の生産量調整

Easy to scaling up or down → (a) shorter development period (CM can be implemented from the phase of manufacturing investigational new drugs), (b) enables the adjustment of yield after the end of reexamination period

- 需要量に応じた柔軟な生産量管理→製造・保管等のコスト軽減

Flexible yield control in response to demand → lower costs in manufacturing, warehousing, and others

- 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

Enables high-mix low-volume manufacturing → applicable to generic drugs and personalized medicine

連続生産への期待(つづき)

Expectations for CM (continued)

□ 製造機器の小型化→封じ込めによる作業者リスクの軽減

More compact manufacturing equipment → allows for the installation of containment to reduce the operators' risk

□ 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

Enables the relocation of manufacturing sites (transportation of manufacturing equipment) → thus securing an alternative site in the event of an earthquake

□ 用いる溶媒量の減少→グリーンケミストリーの実現

Lower usage of solvents → thus achieving green chemistry

□ 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

Reduces manufacturing costs → new investment in the development of new drugs, and lower drug costs

製造法の選択肢が増える

Offers us a wider choice of manufacturing methods

ICH

□ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)

- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、**医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議**

The ICH is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of drug registration.

- 1990年4月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足→**2018年末時点、ICHメンバーは 16 団体、オブザーバーは 27 団体**

The ICH began with representatives of the regulatory agencies and industry associations of Europe, Japan and the US in April 1990 →As of 2018, 16 members and 27 observers

規制当局メンバー:

厚生労働省／医薬品医療機器総合機構(MHLW/PMDA)、米国食品医薬品局(FDA)、欧州委員会／欧州医薬品庁(EC/EMA)、ヘルスカナダ、スイスメディック、ブラジル国家衛生監督庁(ANVISA)、中国国家食品薬品監督管理総局(CFDA)、シンガポール保健科学庁 (HSA)、韓国食品医薬品安全処(MFDS)、台湾食品薬物管理署(TFDA)

連続生産に関する新トピック化の検討

New ICH topic for CM

□ 連続生産で認識されている問題点

The perceived problem

- 連続生産(CM)の規制に係るガイドラインの欠如

A lack of regulatory guidelines regarding CM



- 国際商業化を目指した製品において、CMの実施、規制当局からの承認、ライフサイクルを通じた変更管理が困難になる可能性がある

It can make implementation, regulatory approval, and lifecycle management challenging, particularly for products intended for commercialization internationally.



- 国際調和を推進し、CM技術を用いる際の障壁を軽減するためには、CMに関するICHガイドライン作成が必要

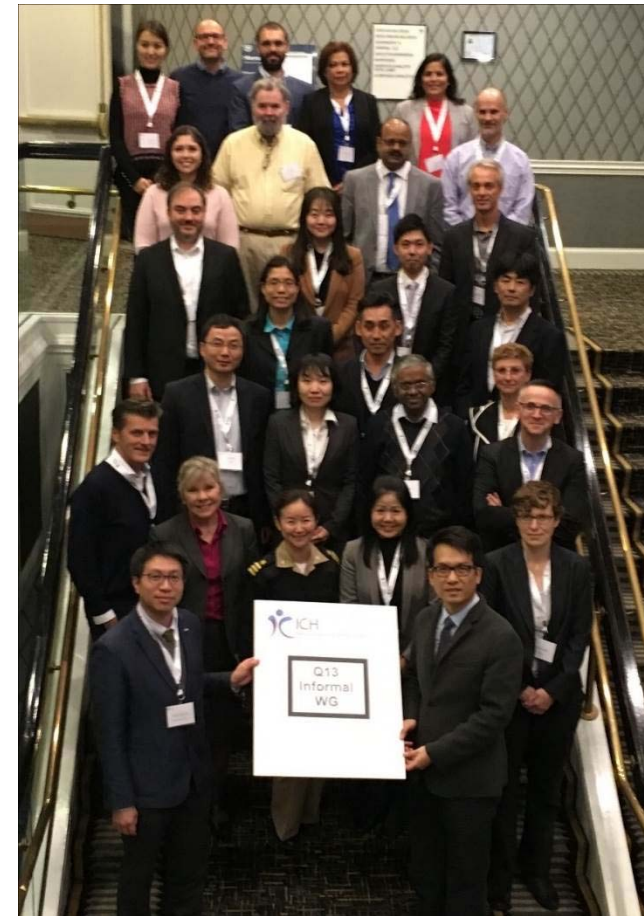
An ICH guideline would facilitate international harmonization and could reduce barriers to the adoption of CM technology.

ICH Q13(1)

- ❑ Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
- ❑ 2018年11月12日～15日に開催された米国シャーロット会合から、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。

In the meeting held at Charlotte on November 12-15, 2018, the Expert Working Group (EWG) was determined to formally start drawing up the Q13 guideline.

- Rapporteur: Dr. Sau(Larry) Lee (US FDA)
- Regulatory Chair: Dr. Yoshihiro Matsuda (PMDA)



ICH Q13(2)

□ 本ガイドラインの目的 Objectives

1. 国際調和を推進するための主要な技術的、規制上の考慮すべき点を捉えること。
CMに特有なGMP関連事項も含む。

Capture key technical and regulatory considerations that promote harmonization, including certain CGMP elements specific to CM

2. 医薬品製造業者がCMの開発、実施または取り込みのための柔軟なアプローチが取れるようにすること。

Allow drug manufacturers to employ flexible approaches to develop, implement, or integrate CM for the manufacture

3. CM技術の開発、実施、評価に関する規制上の期待に関するガイダンスを、企業及び規制当局に提供すること。

Provide guidance to industry and regulatory agencies regarding regulatory expectations on the development, implementation, and assessment of CM technologies

□ 計画 Plan

1. Step4到達(ICHガイドライン完成)まで、2018年11月から2021年11月までの3年間で予定。

The new guideline is anticipated to take three years to achieve Step 4, from November 2018 – November 2021.

連続生産を導入する上での検討課題

Challenges of CM introduction

- **用語の定義** Definitions
 - **バッチの定義** Definition of batch、異なる連続生産のケース (continuous DS or DP, End to End, and hybrid models)
- **科学的アプローチ** Scientific approaches for CM
 - **管理された状態 (State of Control)**、管理戦略 (不適合物質の検出と除去) Detection and removal of non-conforming materials
- **規制当局の期待** Regulatory expectations
 - **記載すべき製造プロセス情報** Description in CTD、バッチサイズの設定 batch size、プロセスバリデーションPV、プロセスモデル Process models

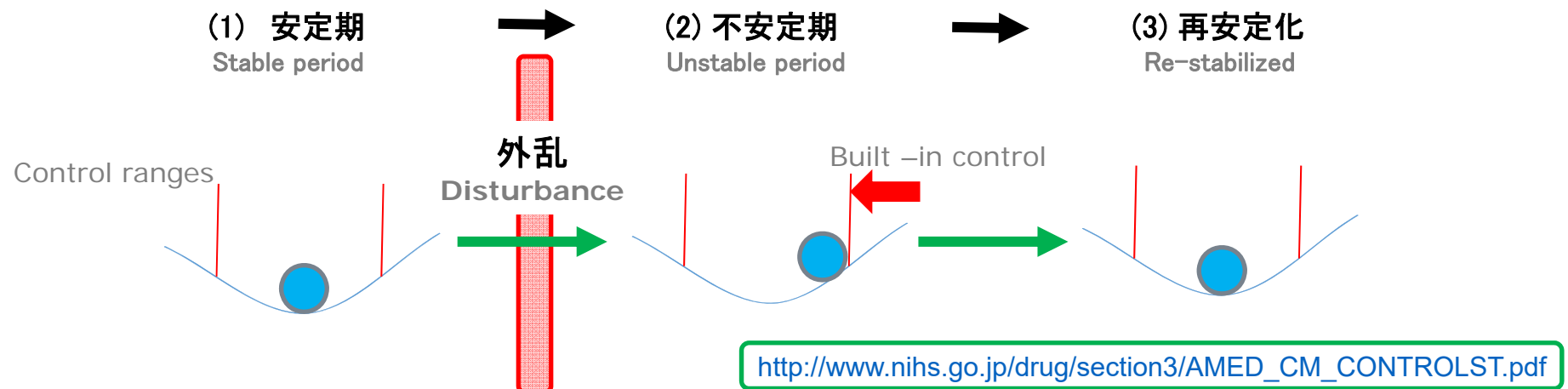
管理できた状態 (State of Control)

- 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)

A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)

- 「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。

A “State of Control” refers to the condition in which any time-series variations caused by disturbance are maintained within a control range through a built-in control or other means.



「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。)

いかに管理できた状態 (State of Control) であることを説明するか？

How to ensure the State of Control?

製品及び製造プロセスの十分な理解

Well-understanding of products and its manufacturing process



プロセスシステム工学に基づく管理戦略の策定

To establish the control strategy with PSE



管理できた状態 (State of Control) の保証

To ensure the State of Control

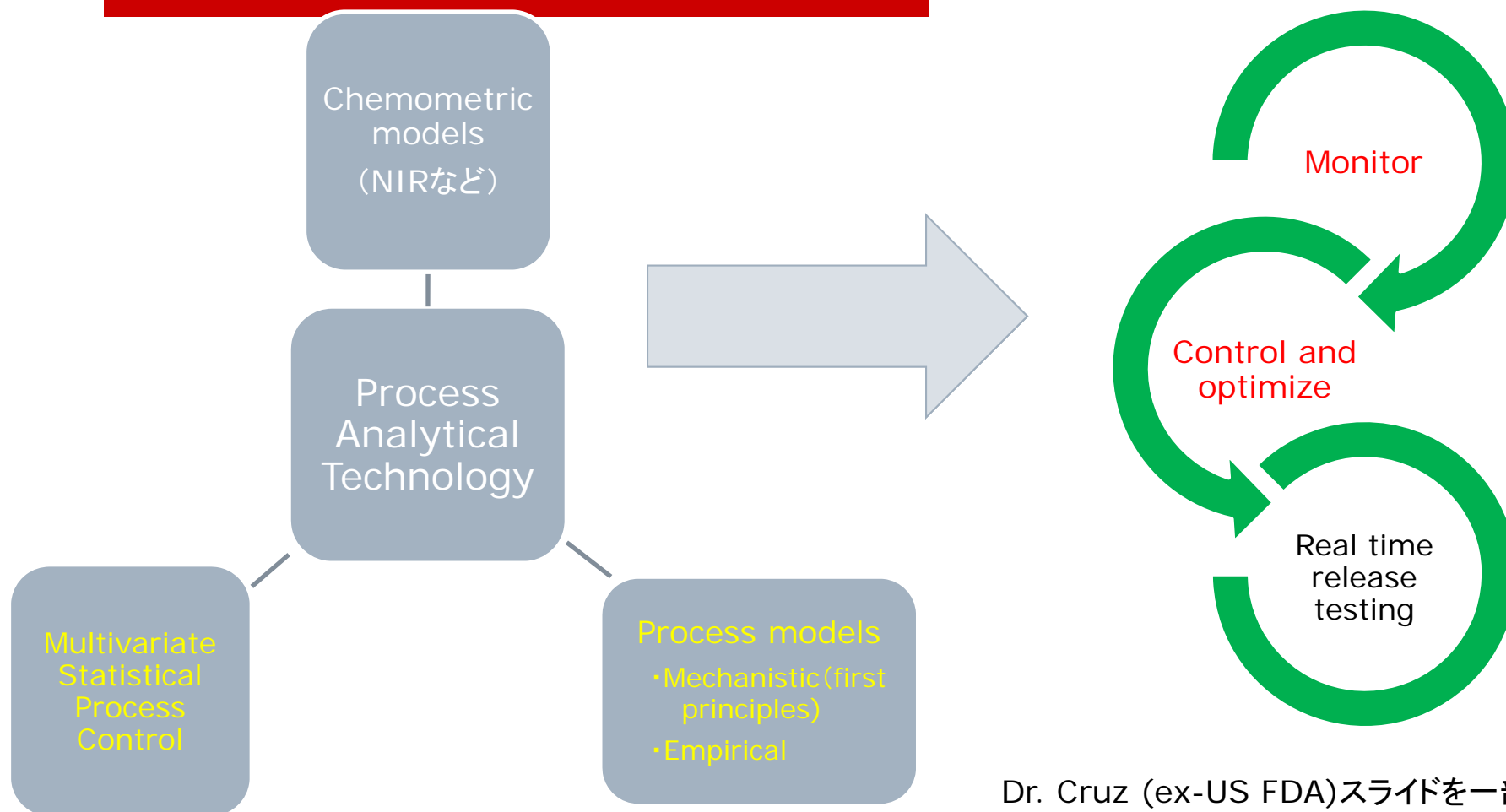


連続生産の実現

Introduction of CM

連続生産におけるモデルの活用

Models for CM

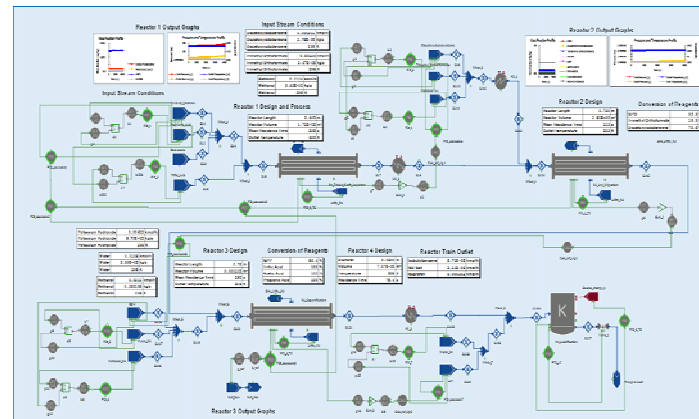


Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

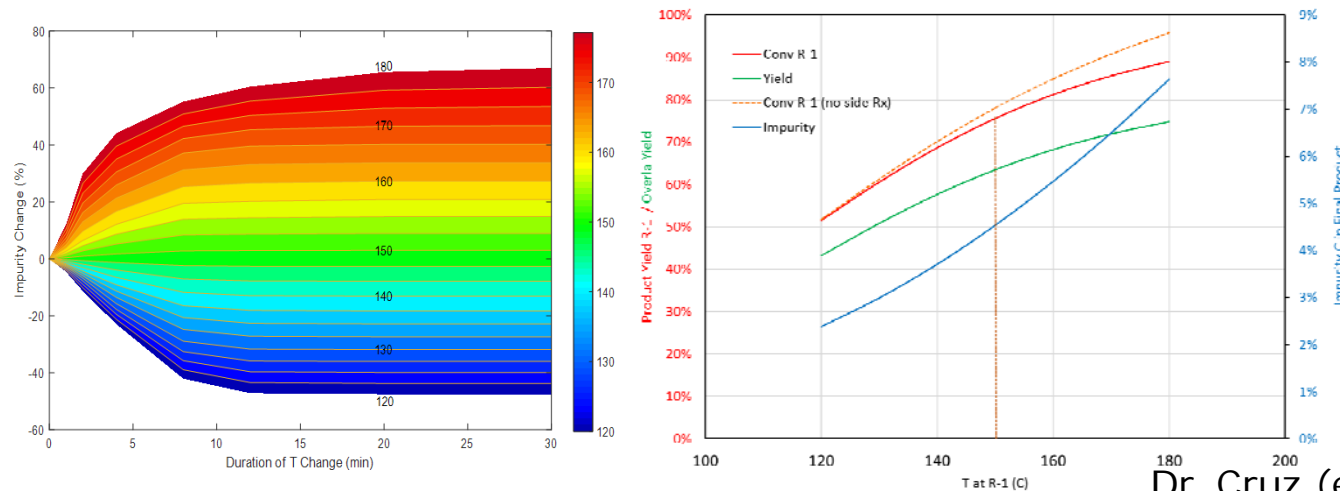
ケース1 : Flow Chemistry

Process Model

- Reaction Kinetics
- Mass flow
- Reactor Types



Impact of temperature on impurity formation?



Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

ケース2: Continuous Direct Compression

- **Residence Time Distribution (RTD)** により、反応器内の原料の流れや混合状態の情報を得ることが可能

Residence time distribution (RTD) is a probability distribution that describes the amount of time a mass or fluid element remains in a process

- RTDモデルの適用により

Application of RTD models

- 定量供給機の変動に伴う混合及び含量の変動を予測できる

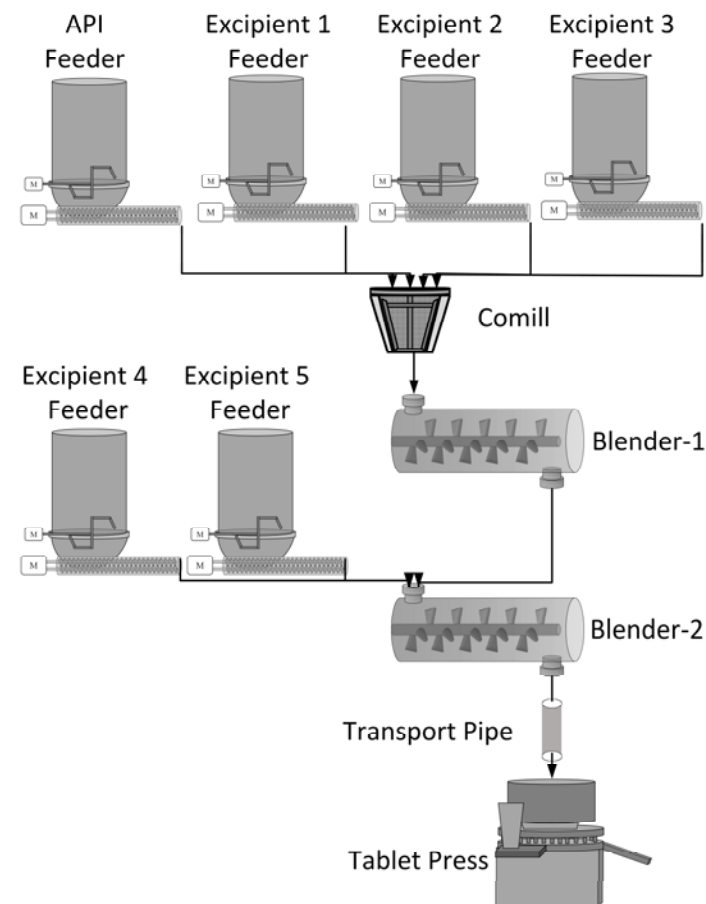
Predict the blend and content variability based on feeding variability

- 変動によって生じた不適合物質の排除が可能

Traceability and diversion of nonconforming materials due to an unexpected event or disturbance

- サンプルング頻度の決定

Determination of sampling frequency



Dr. Cruz (US FDA)スライドを一部改変

モデルの分類

Categorization of Models

I. 影響が小さいモデル Low-Impact Models

これらのモデルは、通常、製品及び/又は工程の開発を支援するために用いる（処方最適化など）。

These models are typically used to support product and/or process development (e.g., formulation optimisation).

II. 影響が中程度のモデル Medium-Impact Models

このようなモデルは、製品品質を保証する上で有用となり得るが、製品品質の唯一の指標ではない（ほとんどのデザインスペースモデル、多くの工程管理など）。

Such models can be useful in assuring quality of the product but are not the sole indicators of product quality (e.g., most design space models, many in-process controls).

III. 影響が大きいモデル High-Impact Models

モデルによる予測が製品品質の重要な指標となる場合は、影響が大きいモデルとみなされる（製品の定量のための計量化学モデル、溶出試験の代替モデルなど）。

A model can be considered high-impact if prediction from the model is a significant indicator of quality of the product (e.g., a chemometric model for product assay, a surrogate model for dissolution).

ICH Q-IWG: Points to consider

工程のモニタリング及び管理のためのモデル

Models for process monitoring and control

□ 一変量統計的プロセス管理 (SPC) 又は多変量統計的プロセス管理 (MSPC) に基づくモデル

- これらのモデルは特定の要因の変動を検出するために用いられる。通常、目標とする条件内で製造されたバッチを用いてモデルを導き出し、限界値を決定する。MSPCモデルを従来の出荷試験法と共に継続的工程確認に用いる場合は、MSPCモデルは影響が中程度のモデルに分類されるであろう。しかしながら、**MSPCモデルをRTRTアプローチとして従来の出荷試験法の代替のために用いる場合は、そのモデルは影響が大きいモデルに分類されるであろう。**

These models are used to detect special cause variability; the model is usually derived and the limits are determined using batches manufactured within the target conditions. If an MSPC model is used for continuous process verification along with a traditional method for release testing, then the MSPC model would likely be classified as a medium-impact model. However, if an MSPC model is used to support a surrogate for a traditional release testing method in an RTRT approach, then the model would likely be classified as a high-impact model.

□ 工程管理に用いるモデル (feed forward 又は feedback など)

- 適切に計画された実験によって、データ主導のモデルを開発しなければならない。これらのモデルは、通常、影響が中程度又は大きいモデルである。例えば、**入ってくる原料の特性に基づいて打錠パラメータを調整するフィードフォワードモデルは、影響が中程度のモデルに分類できる。**

experiments. These models are typically medium-impact or high-impact. For example, a feed forward model to adjust compression parameters on the basis of incoming material attributes could be classified as a medium-impact model.

ICH Q-IWG: Points to consider

モデルに求められる作業

Activities for Models

□ 影響が大きいモデル High-Impact Models

- モデルの仮定、サンプルサイズの適切性、サンプルの数及び分布、データの前処理、変数選択の妥当性、モデルの入出力変数、モデル式、モデルとの一致及び予測の能力を示すデータの統計学的解析、モデルの判定基準設定の根拠、モデルのバリデーション(内部及び外部)及び**ライフサイクルを通したモデルの検証手法に関する一般的考察**。

Data and/or prior knowledge (e.g., for established first principles-driven models) such as: model assumptions, appropriateness of the sample size, number and distribution of samples, data pre-treatment, justification for variable selection, model inputs and outputs, model equations, statistical analysis of data showing fit and prediction ability, rationale for setting of model acceptance criteria, model validation (internal and external), and a general discussion of approaches for model verification during the lifecycle.



モデルのメンテナンス、アップデートをいかに行っていくか？

How to conduct model maintenance and update activities?

AMED「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」

Research of Techniques for Quality Control and Manufacturing Control in the Continuous Manufacturing of Pharmaceutical Products

- 連続生産による医薬品製造を国内で促進するため、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、提示することを目的とする。

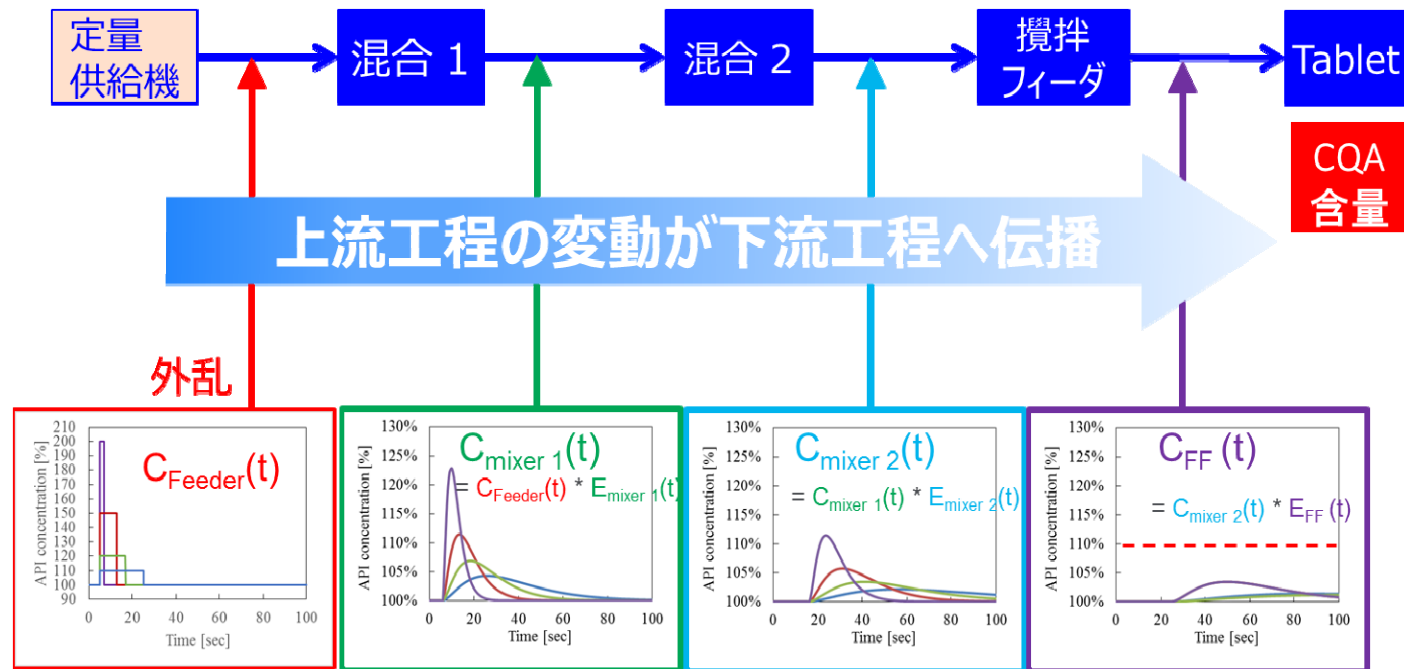
The objectives are to study and provide the methods of ensuring that a continuous manufacturing process is in a State of Control and also to provide effective manufacturing control methods of ensuring the quality in continuous manufacturing so that continuous manufacturing of pharmaceutical products will be largely implemented in Japan.

■ 研究協力者members:

青山 惇 (PMDA)	菊池 正彦 (熊本大学)	下野 龍太郎 (ヤンセン)	田原 耕平 (岐阜薬科大学)	松井 康博 (大日本住友)
石本 隼人 (エーザイ)	倉崎 和貴 (中外製薬)	正田 卓司 (NIHS)	出水 庸介 (NIHS)	真野 栄一 (MSD)
井上 圭嗣 (GSK)	小出 達夫 (NIHS)	杉山 弘和 (東京大学)	寺田 勝英 (高崎健康福祉大学)	宮本 祐司 (協和発酵キリン)
鵜野澤 一臣 (フロイント産業)	境井 洋 (廣貫堂)	鈴木 康弘 (第一三共)	長谷川 浩司 (パウレック)	本山 敬一 (熊本大学)
大崎 一男 (メトロームジャパン)	坂本 知昭 (NIHS)	芹澤 克 (ビートセンシング)	羽山 哲生 (田辺三菱製薬)	横山 怜示 (塩野義製薬)
香取 典子 (NIHS)	嶋多 剛介 (ユーロテクノ)	高山 一成 (PMDA)	日景 俊胤 (PMDA)	
加納 学 (京都大学)	島村 自然 (高田製薬)	竹内 洋文 (岐阜薬科大学)	古川 諒一 (田辺三菱製薬)	

RTDモデルを用いた品質管理の例

An example of Control Strategy with RTD models



RTDモデルを利用することで、許容される定量供給機の変動の大きさと長さをCQA含量への影響度から設定することができ、連続直打のプロセス管理戦略に組み込むことが可能となる。

It is possible to set the variation ranges of the feeder with RTD models.

PSE活用への期待

Expectations for PSE

- 連続生産では、上流工程で生じた変動が直接、下流工程に影響するため、従来のバッチ製造に比べ、より統合されたシステム管理が求められる。

In CM, any changes made in the upstream process step(s) have a direct impact on the downstream process step(s). That's the reason why CM needs an integrated control system.

- また、製造を止めずに品質をモニター(判定)していくことが必要となる。

To avoid the disruption of the manufacturing process, continuous quality monitoring is needed.



プロセスシステム工学に基づく品質管理・製造管理がこれまで以上に期待される。

Control strategy with the utilization of PSE is expected.

情報提供WEBページ

PMDA's Website for CM

[ホーム](#)
[審査関連業務](#)
[安全対策業務](#)
[健康被害救済業務](#)
[レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方](#)
[国際活動 \(ICH・IMDRF等\)](#)

[このページをよくみるページ一覧に追加する](#)
[本文のみ印刷する](#)
[Click here for English Pages](#)

[ホーム](#) > [レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方](#) > [基準作成調査業務](#) > [横断的基準作成プロジェクト](#) > [革新的製造技術WG](#)

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、適切な品質を確保しつつ、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4月	医薬品の連続生産に対するPMDAの取組み 	第15回医薬品評価フォーラム、東京
平成30年3月	Current Regulatory Considerations for Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals in Japan 	2018 PDA Annual Meeting, オランダ、米国

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

The website will provide compiled information on domestic regulations applicable to pharmaceutical CM including:

- Slides of presentations by PMDA in academic conferences
- Regulatory documents, etc.

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

謝辞 Acknowledgement

本研究は、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。

Some of the research presented today was conducted with the support of the AMED's Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices.

ご清聴ありがとうございました。

Thank you for your attention

