第25講：新技術（国内取り込み状況、連続生産）

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

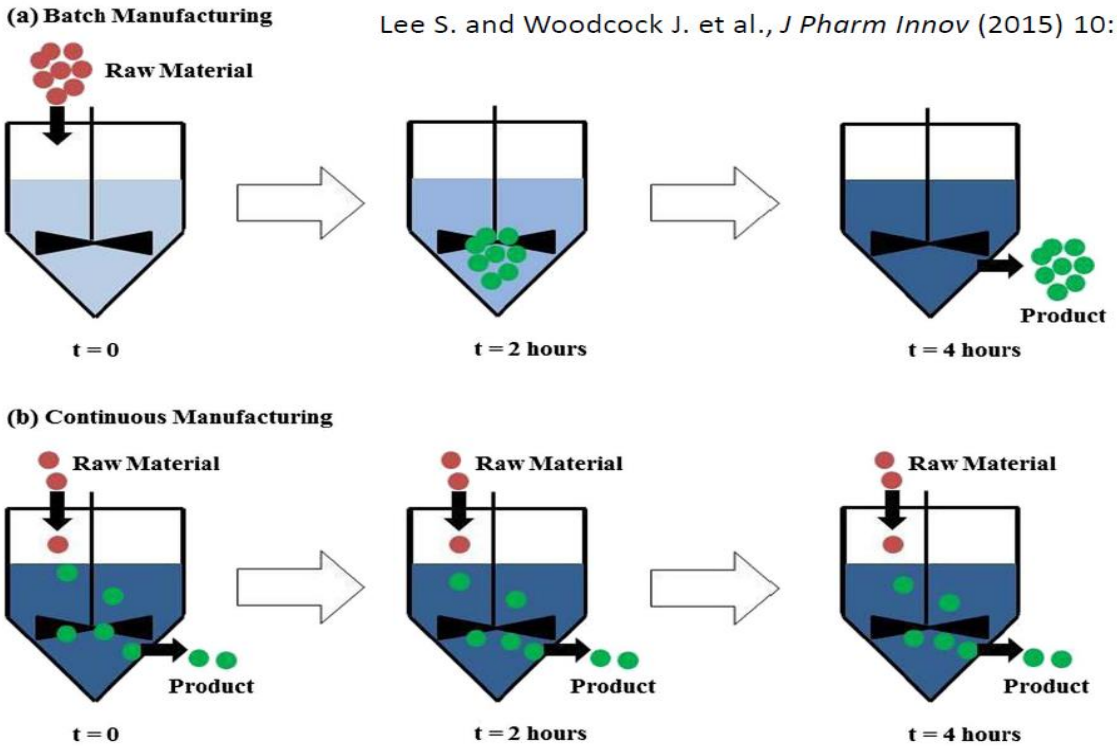
本日の講義内容

1. 連続生産とは？
2. 連続生産に関する国内外の取り組みについて
3. PMDAにおける相談・審査の事例紹介
4. 今後の展望

連続生産とは？

- 製造プロセスが稼働している期間中、連続的に原料又はそれらの混合物を製造工程内に供給し、生産物を継続的に生産する方法。

Lee S. and Woodcock J. et al., *J Pharm Innov* (2015) 10:191–199



バッチ生産 vs 連続生産

	既存のバッチ生産	連続生産
原材料の投入/生産物の回収	原材料を全量（又は分割）を非連続的に工程へ投入。操作が完了後、生産物の取り出し	一定量の原材料を連続的に工程に投入し、一定時間後に順次、生産物の取り出し
各製造工程	単位操作ごとにスタート/ストップ、作業員の介入	単位工程を連結し、作業員の介入なしに次工程へ移行
品質管理	工程パラメータ管理、工程管理試験（In line、On line、At line試験）、Real time Release testing、規格試験	左記に加えて、In line試験結果に基づく、一定時間内の不良製品の排除等
スケールアップ	開発中及びバリデーションでは、スケールごとに検証作業が必要になる	開発時の機器を実生産スケールと合わせることで、検討を省力化することができるケースもあり、速やかな実生産化が可能である
生産施設面積	広い	狭い

なぜ連続生産が注目されているのか？

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.

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

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

岐阜薬科大学　田原先生スライド引用

医薬品製造のグローバル化に伴う懸念

- 海外製の原薬・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

↓

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

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)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。

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→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）、再審査期間終了後の生産量調整
- 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
- 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
- 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

製造法の選択肢が増える

連続生産に関する国内外の取り組みについて

- 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
  - 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→2020年5月時点、ICHメンバーは 17 団体、オブザーバーは 33 団体

    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）、トルコ医薬品医療機器庁（TITCK）

ICH Q13

- Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
- 2018年11月に開催された米国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)

Concept Paper (1)

- 認識されている問題点、また国際調和活動により解決すべき課題が示された文書。今後のガイドライン作成では、Concept Paper (CP)に記述された事項を基に議論が行われることとなる。
- 認識されている問題点
  - 連続生産の規制に係るガイドラインの欠如

    ↓
  - 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

    ↓
  - 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

Concept Paper (2)

- 本ガイドラインの対象
  - 化成品
  - 治療用タンパク質製剤（therapeutic proteins）
    - 現時点、生物薬品に対するCMの検討・開発は抗体医薬品などに限られているものの、抗体医薬品以外の生物薬品へのCM適用を除外しないようにしたいという配慮から、このような表現が用いられている。

本ガイドラインで述べられる一般的な定義や規制上の概念は、その他のバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品にも適用されうる旨の記載も行われることとなった。

Concept Paper (3)

- 解決すべき課題
  - CMに関連する定義と規制上の概念

    バッチ生産との違いから、明確化や説明が更に必要となる事項

    （CMの定義、スタートアップ/シャットダウン、管理された状態（State of Control）、プロセスバリデーション、継続的工程確認（continuous process verification））
  - CMへの主要な科学的アプローチ

    CMに特有な例

    （システムダイナミクスの概念、モニタリングの頻度、不適合物質の検出と除去、物質のトレーサビリティ、プロセスモデル、高度なプロセス管理）
  - CMに関連した規制当局の期待

    承認申請、承認後変更、工場でのCM実施に関連する事項、医薬品品質システム、これらに対する規制当局の期待

Business Plan (1)

- CPで提示された事項を調和していく場合のコストとベネフィットを見積もること、加えて規制上の実施可能性にも焦点を当てた文書。Business plan (BP)で示された事業計画も踏まえ、最終的にICHガイドラインとして作成することが適当か否か判断されることとなる。

- 取り組むべき問題・課題について
  1. CMに関連した用語の定義を調和すること。
  2. CMに対する主要な科学的アプローチを明確にすること。
  3. 地域間のCMに対する規制上の概念と期待を調和すること。

Business Plan (2)

- 計画
  1. 原薬及び製剤のCMに関する新しい品質ガイドライン（ICH Q13）を作成する。
  2. EWGには約35名の専門家が参加。新しいガイドライン作成のためには、6回の対面会合と複数回の中間電話会議が必要。
  3. Step4到達まで、2018年11月から2021年11月までの3年間を予定。
  4. 想定される主なスケジュールは以下の通り。
     - CPとBPの承認：2018年11月
     - Step2b：2020年6月→2021年6月？
     - Step4：2021年11月→2022年11月？

規制当局の対応状況

- PMDA
  - 革新的製造技術WG（2016年7月～）
  - 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（2016年8月～2018年3月）
  - AMED研究班（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）立ち上げ（2018年4月～）
  - AMED研究班（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）立ち上げ（2018年5月～）
- US FDA
  - Emerging Technology Team (ETT)
- EMA
  - Process Analytical Technology (PAT) Team

PMDAにおける連続生産への取組み状況

- PMDA革新的製造技術WG
  （2016年7月～）
  - 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）
    https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/cross-sectional-project/0018.html
- AMED「医薬品の連続生産における品質保証に関する研究」
  （研究分担者：PMDA　松田嘉弘、2016年8月～2018年3月）
  - 「連続生産に関するPoints to Consider」文書
    http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf
  - 「医薬品の連続生産における管理できた状態（State of Control）とは」文書
    http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf

暫定案－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（State of Control）の保証
- Fit for Purposeの考慮

暫定案－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。
- 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－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。
- 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－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

「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、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。

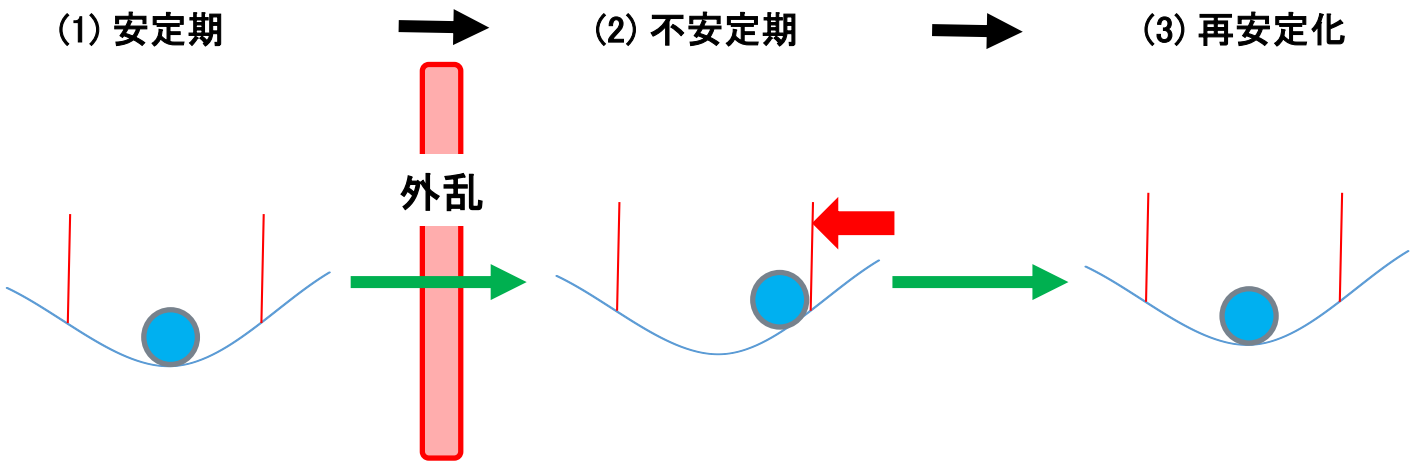
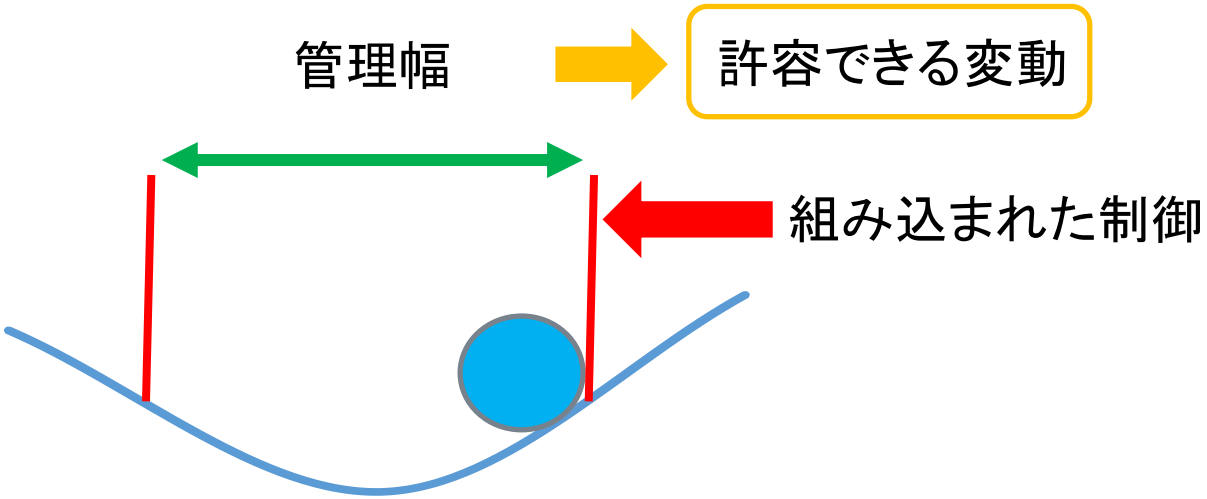


図1：「管理できた状態」の概念図

（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。）

質問



連続生産における管理できた状態（State of Control）では、
どのくらいの変動が許容できるのか？

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

製品及び製造プロセスの十分な理解

↓

プロセスシステム工学に基づく管理戦略の策定

↓

管理できた状態（State of Control）の保証

↓

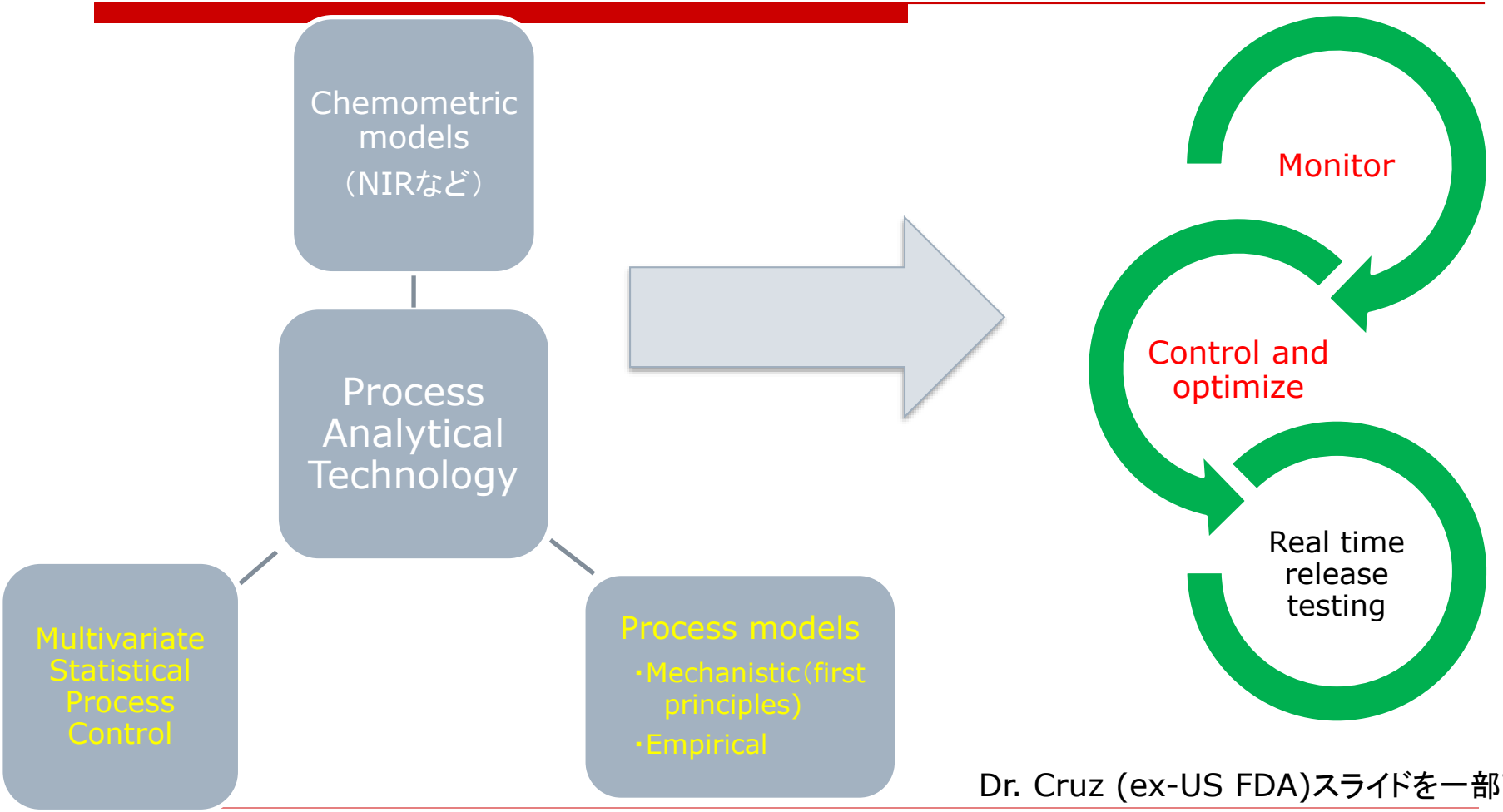
連続生産の実現

プロセスシステム工学(PSE)とは？

- プロセスの総合的な最適化を実現するための基礎理論、手法、コンピュータ利用技術を研究する専門分野
  - ソフトセンサー
  - プロセス制御技術
  - ダイナミックシミュレーション　など

参照：日本学術振興会　プロセスシステム工学　第143委員会
http://www.pse143.org/

連続生産におけるモデルの活用



Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

モデル活用への期待

- 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。

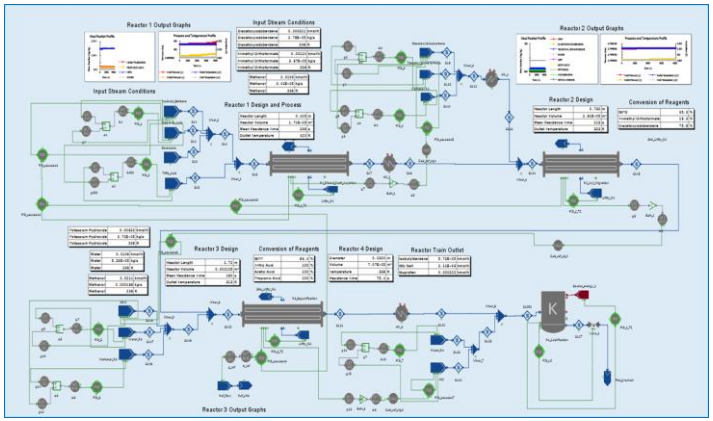
⇩

プロセスシステム工学を活用した品質管理・製造管理がこれまで以上に期待される。

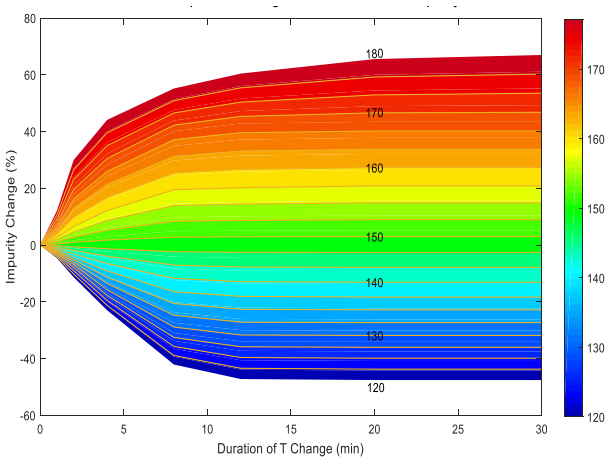
ケース1：Flow Chemistry

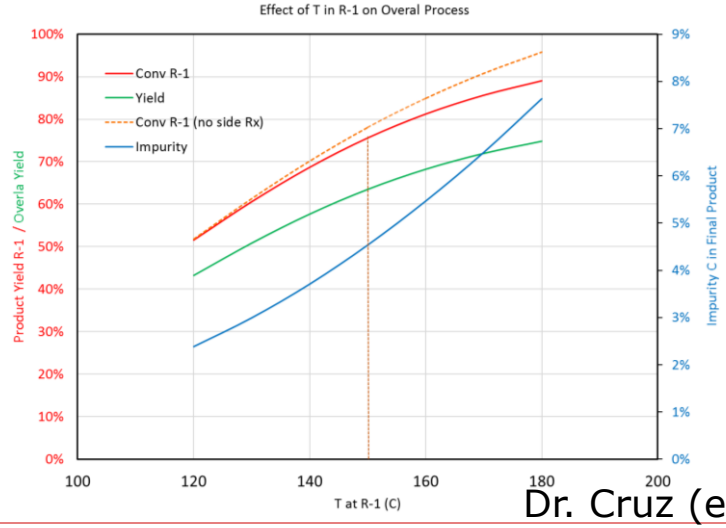
Process Model

- Reaction Kinetics
- Mass flow
- Reactor Types



Impact of temperature on impurity formation?

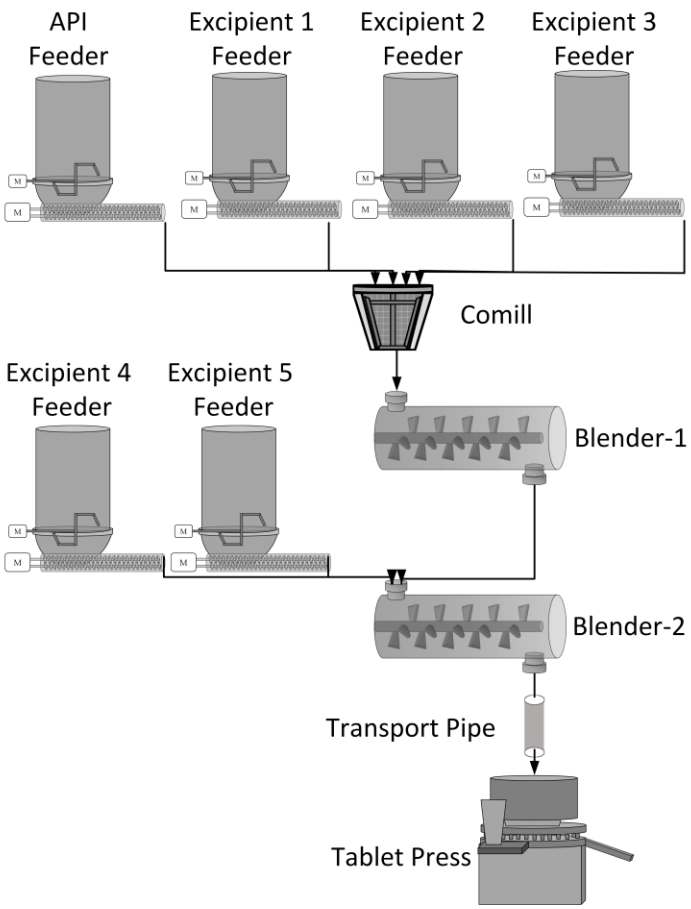




Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

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
- RTDモデルの適用により
  - 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
  - 変動によって生じた不適合物質の排除が可能サンプリング頻度の決定



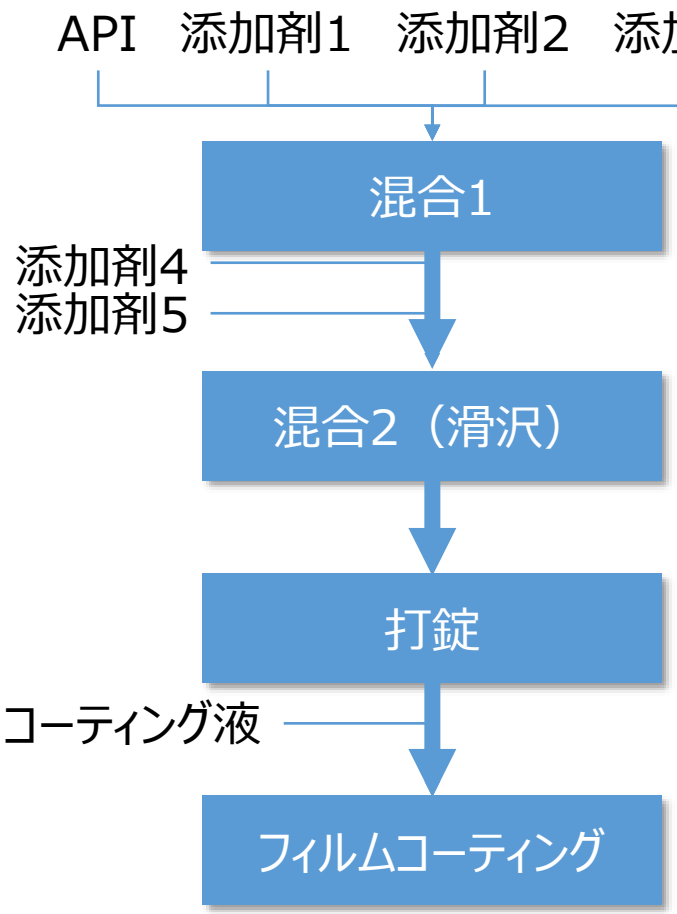
Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

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」

- 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。
- 研究協力者：

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 （元 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 （元 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）	垂水　利泰 （ブルカージャパン）
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）	浅井　直親 （ダルトン）

検討例（モデルケース）



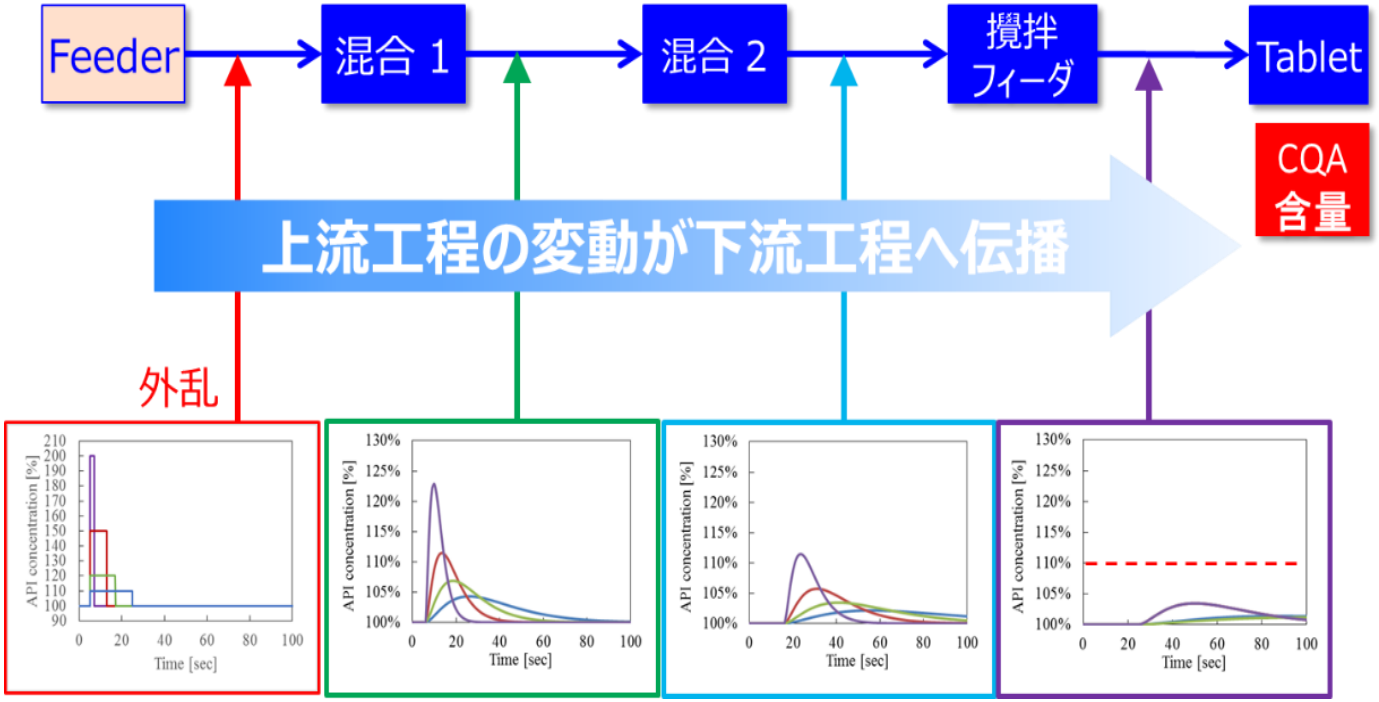
定量供給機により連続的に供給される主薬と賦形剤などの添加剤と混合する

混合1から連続的に送られる混合末に定量供給機で連続的に供給する滑沢剤と混合する
（外添加成分を追加することもある）

混合2から連続的に送られる混合末を打錠し、錠剤を成形する

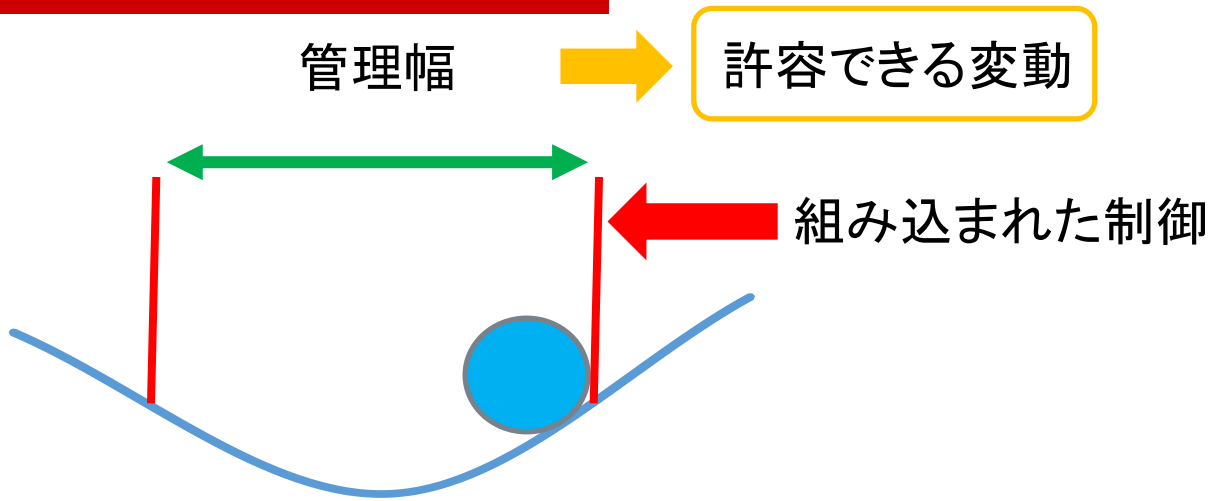
錠剤にフィルムコーティングを施す
少量セミバッチ式を想定

RTDモデルを用いた品質管理の例



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。

管理戦略へのモデルの活用



連続生産における管理できた状態（State of Control）では、どのくらいの変動が許容できるのか？

RTDモデルの活用により、管理のフレキシビリティが得やすくなる

PMDAにおける相談・審査の事例紹介

- 連続生産に関する相談実績（化成品原薬、製剤、バイオ）
  - 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
  - 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
  - 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）
  - グラクソ・スミスクライン株式会社：ダーブロック錠1mg、同錠2mg、同錠4mg、同錠6mg（ダプロデュスタット）

日本における承認事例　ベージニオ錠（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／IF／くすりのしおり	RMP	RMP資材	
					医療従事者向け	患者向け
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(2020年04月27日) / HTML	患者向医薬品ガイド G ベージニオ錠50mg／ベージニオ錠100mg／ベージニオ錠150mg インタビューフォーム F1 ベージニオ錠50mg／ベージニオ錠100mg／ベージニオ錠150mg くすりのしおり くすりのしおり一覧	○	医療関係者の方へのお願い ベー …	ベージニオ錠を服用される患者さ…

重篤副作用疾患別対応マニュアル	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 最適使用推進GL等	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
	2018年09月21日	審査報告書	申請資料概要	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…

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291054

日本における承認事例　ベージニオ錠(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　ベージニオ錠(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　ベージニオ錠(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　ベージニオ錠(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　ダーブロック錠（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	ダプロデュスタット

販売名	製造販売業者等	添付文書	患者向医薬品ガイド／IF／くすりのしおり	RMP	RMP資材	
					医療従事者向け	患者向け
ダーブロック錠1mg／ダーブロ…	製造販売元／グラクソ・スミスクライン株式会社 販売元／協和キリン株式会社	PDF(2020年08月26日) / HTML	患者向医薬品ガイド ダーブロック錠患者向医薬品ガイド インタビューフォーム F1 ダーブロック錠1mg／ダーブロック錠2mg／ダーブロック錠4mg／ダーブロック錠6mg くすりのしおり くすりのしおり一覧	○	適正使用ガイド	ダーブロック錠による腎性貧血の…

重篤副作用疾患別対応マニュアル	網膜・視路障害	血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）

承認情報 公知申請への該当性に係る報告書 最適使用推進GL等	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
	2020年06月29日	審査報告書	申請資料概要	腎性貧血を効能・効果とする新有効成分含有医薬品

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999049

日本における承認事例　ダーブロック錠（2）

2.1.2　製造方法

原薬は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を出発物質として合成される。

原薬は、クオリティ・バイ・デザイン（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（表 1）、連続生産技術を導入して製造されている。

2.2.2　製造方法

製剤は、[redacted]の混合、[redacted]の混合、[redacted]の混合、[redacted]及び[redacted]の投入、[redacted]の添加及び造粒、[redacted]、[redacted]整粒、[redacted]の投入及び混合、滑沢剤混合、打錠、フィルムコーティングからなる工程により製造される。

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（表 3）、連続生産技術を導入して製造されている。

原薬と製剤の両方で連続生産を実施している。

日本における承認事例　ダーブロック錠（3）

2.R.1　原薬の連続生産における品質管理戦略について

原薬の製造工程で連続生産技術が導入されている STEP 2（[redacted]）は、[redacted]～[redacted]の[redacted]工程に分かれている。[redacted]～[redacted]の[redacted]にはそれぞれ排出ポイントが設置されており、使用する装置の滞留時間分布（RTD）に基づき、装置立上げ時及び製造中に生じた不適合中間体が各排出ポイントから系外に排出される仕組みになっている（[redacted]は[redacted]の排出ポイントをそれぞれ使用するが、製造中は[redacted]に設置した排出ポイントのみ使用する）。機構は、RTD の検討内容並びに生成物の収集及び不適合中間体の排出の管理方法について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

RTDモデルを構築し、RTDにより生成物の収集および不適合中間体の排出を管理している。

日本における承認事例　ダーブロック錠(4)

RTD は、物質の拡散の程度を定量的に表す指標であり、[redacted]し、装置内における[redacted]することにより評価した。RTD の検討は、実生産におけるパラメータ範囲を網羅するように流量や温度をデザインスペースの範囲を超えて変動させて実施した。

[redacted]～[redacted]の[redacted]の装置（装置を連結する配管等も含む）における RTD は個別に測定し、[redacted]及び[redacted]（[redacted]部分）は[redacted]を、[redacted]及び[redacted]（[redacted]部分）は統計的手法を用いて、各装置における平均滞留時間及び最大標準偏差を求め、以下のとおり生成物の収集及び不適合中間体の排出を行うタイミングの算出に用いた。

① すべてのパラメータがデザインスペースの範囲に入った後、装置から排出される溶液が State of Control（管理できた状態）で製造されたものとみなせるまでの待機時間（[redacted]）の最小値について、RTD の検討で実施した条件のうち最も拡散した条件の平均滞留時間及び標準偏差を用いて算出した。なお、実生産において製造中に工程異常が認められた場合、[redacted]に設置した排出ポイントから不適合中間体を確実に排出できるように、[redacted]（[redacted]）を設定している。

② 上流工程で異常が検出されてから、下流で系外排出を開始するまでの許容時間（[redacted]）の最大値について、データは得られているものの、State of Control ではない状態で製造された中間体（不適合中間体）が系から確実に排出されるように、実生産においては異常を検出してから系外排出を開始するまでの時間を[redacted]と設定している。

日本における承認事例　ダーブロック錠(5)

2.R.2　製剤の連続生産における品質管理戦略について

製剤の製造工程のうち、[redacted]及び[redacted]の投入、[redacted]の添加及び造粒、[redacted]、[redacted]整粒、[redacted]の投入及び混合、滑沢剤混合及び打錠の工程において、連続生産技術が導入されている。連続生産工程においては、装置を立ち上げ、State of Control に移行した後、造粒機の RTD を踏まえて設定した期間を経過した後に生成物が収集される仕組みになっている。造粒機の RTD の検討方法及び評価結果について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の製造工程においてもRTDモデルを構築している。

日本における承認事例　ダーブロック錠(6)

造粒機における RTD の検討では、造粒機に原薬を含む混合物と共に[redacted]し、造粒機の出口で[redacted]濃度をモニタリングすることで、RTD を測定した。RTD の測定は、製剤の製造工程の理解の一環として実験計画法により実施し、造粒機の RTD に影響を及ぼす[redacted]、[redacted]及び[redacted]について、デザインスペースの範囲を包含する条件となるよう計画した。

造粒機の RTD 測定結果から、数学的モデル（多項式モデル）を用いて、造粒機の RTD を特定し、その平均滞留時間を算出した。なお、造粒機からの不適合生成物の排出時間は、排出システム作動時に State of Control を達成した後、[redacted]倍とし、保守的に設定している。

RTDモデルをベースに実際の管理は保守的な設定を行っている。

日本における承認事例　ダーブロック錠(7)

機構は、装置の立上げ後の State of Control への移行及び維持が安定して再現可能であるか、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

装置の立ち上げ(スタートアップ)の再現性について

日本における承認事例　ダーブロック錠(8)

装置立上げ時の処理は自動化しており、以下の処理を含む処理シーケンスが完了するまで混合物は造粒機の出口に設置したダイバータで系外に排出される。なお、装置立上げから State of Control への移行に要する時間は[redacted]分である。

- 造粒機のスクリューの回転開始
- フィーダーの立上げ及びキャリブレーション
- [redacted]ポンプの起動
- State of Control 移行後の混合物（湿潤顆粒）排出
- 混合物（湿潤顆粒）収集の開始

State of Control への移行が完了し、混合物（湿潤顆粒）の収集を開始した後は、工程パラメータをリアルタイムにモニタリングしており、State of Control ではない状態で製造された混合物は、すべて系外に排出され、再利用することはない。なお、装置立上げ後の State of Control への移行及び維持が安定して再現可能であることは、プロセス適格性を含む製剤の工程開発の過程において、[redacted]～[redacted] kg スケールで確認している。

実際の装置立上げ時の[redacted]の質量流量を測定した結果、Control Limit（管理限界）の範囲内であり、混合物（湿潤顆粒）の収集を開始する[redacted]分より前から系が安定していることを確認している。また、[redacted]時間連続稼働時の[redacted]質量流量の測定結果から、連続稼働時でも混合物の系外排出回数は少なく、State of Control が安定して維持されていると考えている。

なお、[redacted]の質量流量の Control Limit は、[redacted]±[redacted]%に設定しており、工程開発の過程において、許容可能な製品品質の生成物を一貫して得られることを確認している。

日本における承認事例

- 重要なこと
  - 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

今後の展望

- 革新的製造技術導入の促進

⇩

- 品質問題に起因する医薬品供給不足の回避
- 製造の自動化・遠隔操作の実現

⋮

情報提供WEBページ

ホム | 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

レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方
- レギュラトリーサイエンス推進業務
- 科学委員会運営業務
- 基準作成調査業務
  - 基準作成調査業務の概要
  - 日本薬局方関連業務
  - 医療機器基準
  - 横断的基準作成プロジェクト
  - ガイダンス・ガイドライン
- シンポジウム・ワークショップ

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、オーランド、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

- 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/standards-development/cross-sectional-project/0018.html

略歴

松田嘉弘（まつだ　よしひろ）
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）

2003年3月、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究課博士課程修了、博士（医学）取得。同年4月より医薬品医療機器審査センターにおいて審査官として勤務。翌年4月、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立され、2016年7月よりスペシャリスト（品質担当）となり現在に至る。

その間、ICH関係では、ICH Q9（品質リスクマネジメントに関するガイドライン作成）、ICH Q-IWG（ICH Q8/9/10に関するQ&A作成、Points to consider文書作成）などに従事。現在はICH Q13（原薬及び製剤の連続生産に関するガイドライン）のEWG レギュラトリーチェアとして、連続生産に取り組んでいる。