

ICH Q13
CONTINUOUS MANUFACTURING OF DRUG
SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS
(原薬及び製剤の連続生産)

PMDA
Q13 トピックリーダー
伊藤 浩介

本日の発表内容

- Q13 の背景
- Q13 ガイドラインの内容
- 今後の予定

本発表は演者の個人的見解を示したものであり、本発表に登場する団体等の公式見解を示したものではありませんことにご留意ください。

Q13 の背景

- 多くの企業が連続生産技術を取り入れた製造を行おうとしているにも関わらず、共通のガイドラインがない。
- 特に、国際的な商業化を目的とした医薬品における連続生産の実施、当局における承認等を困難にしている可能性がある。
- 連続生産の考え方等について国際調和を図る必要性が高まってきた。

このような背景により、2018年6月の ICH 神戸会合にて、連続生産のトピック化が採択された。

参加団体

- Rapporteur: Dr. Sau Lee (US FDA)
- Regulatory Chair: 松田嘉弘 (MHLW/PMDA)

● ANVISA, Brazil

● HSA, Singapore

● NMPA, China

● APIC

● IFPMA

● PhRMA

● BIO

● IGBA

● PIC/S

● EC, Europe

● IPEC

● Swissmedic, Switzerland

● EDQM

● JPMA

● TFDA, Chinese Taipei

● EFPIA

● MFDS, Republic of Korea

● USP

● FDA, United States

● MHLW/PMDA, Japan

● Health Canada, Canada

● National Center, Kazakhstan

Past completion date	Milestone
Nov. 2018	Concept Paper and Business Plan Endorsement
May. 2019	Outline for technical document developed
Jun. 2019	Amsterdam Face-to-Face Meeting in support of consensus building, outline finalization, and technical document drafting
Nov. 2019	Singapore Face-to-Face Meeting in support of development of the technical document; First CM site visit
Apr. 2020	Completed draft distributed to individual organizations for feedback (first internal consultation)
May 2020	Vancouver Virtual Meeting in support of revisions of the technical document
Sep. – Oct. 2020	Three virtual continuous manufacturing site visits
Nov. 2020	Athens Virtual Meeting to continue revisions of the technical document and plan training materials
Dec. 2020	Completed draft distributed to individual organizations for feedback (second internal consultation)
Mar. 2021	Virtual Interim Meeting to continue revisions of the technical document
May 2021	Incheon Virtual Meeting to finalize draft for Step 1 sign off
July 2021	Step 2 a/b endorsement
Nov. 2021	Vancouver Virtual Meeting to discuss concept of training materials
May 2022	Athens Hybrid Meeting to discuss the major comments triaged by small teams and the approach to address the major comments
Nov. 2022	Incheon Hybrid Meeting to agree upon final revisions to the guideline for Step 3 sign off
Jun. 2023	Vancouver Hybrid Meeting to discuss contents of training material

Q13 ガイドライン

薬生薬審発 0531 第 1 号
令和 5 年 5 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

原薬及び製剤の連続生産に関するガイドラインについて

Q13 ガイドラインの構成

▶ パート I：原薬及び製剤の連続生産

1. 序文
2. CM の概念
3. 科学的アプローチ
4. 規制上の考慮すべき点
5. 用語
6. 参考文献

▶ パート II：付録

付録 I：原薬の連続生産（化学薬品）

付録 II：製剤の連続生産（化学薬品）

付録 III：原薬の連続生産（タンパク質医薬品）

付録 IV：原薬から製剤までの一貫した連続生産

付録 V：外乱の管理について

1. 序文

本項の目的

ガイドラインの目的と適用対象を示す。

本項の構成

1.1. 目的：連続生産（CM）の開発、実施、運用及びライフサイクルマネジメントに関する科学的及び規制上の考慮すべき点を示す。

1.2. 適用範囲：

- 化学薬品及びタンパク質医薬品（therapeutic proteins）の原薬並びに製剤のCM に適用される。新規申請品目（例えば、新医薬品、後発医薬品、バイオ後続品など）に加えて既存の製品の生産方法の切替えにも適用可能。
- 本ガイドラインでは2 つ以上の単位操作が直接連結しているCM システムの統合に関する側面を中心に取り上げる。

2. CMの概念

本項の目的

製造工程においてどのようにCMを適用可能であることを示す。また、CMでのロットの定義について示す。

本項の構成

2. CMの概念

2.1. CMの各種モード：一部又はすべての単位操作を連続モードで行うことができる。

2.2. ロットの定義：

原薬・製剤いずれもICH Q7に基づく定義が適用可能であり、①生産物の量、②投入原料の量、③稼働時間のいずれかによるサイズの規定が可能。

3. 科学的アプローチ

本項の目的

- ▶ 連続生産の開発、実装、運用の科学的または技術的側面について考慮すべき点に焦点を当てる。
- ▶ 本パートでの記載は、次の「規制上の考慮すべき点」で連続生産に関する規制要件をサポートするための科学的基盤を提供する。

本項の構成

3. 科学的アプローチ

3.1. 管理戦略：管理できた状態（state of control）、動的特性、原材料の解析と管理、装置設計とシステムの統合、工程モニタリングと管理、トレーサビリティと系外排出、プロセスモデル

3.2. 製造量の変更：①稼働時間の変更、②質量流量の変更、③装置の複製による変更

3.3. 継続的工程確認：

CMの特徴を踏まえるとリアルタイムのデータ収集が可能であり、CPVの採用が促される。

4. 規制上の考慮すべき点（1）

本項の目的

連続生産のライフサイクルを通して、規制上の考慮すべき点を示す。

本項の構成

4. 規制上の考慮すべき点

4.1. 製造工程及び工程管理に関する説明：

スタートアップ・シャットダウン等の手順、系外排出の戦略、連続フローに関連する工程パラメータ、関連するフロー図、重要な装置設計等

4.2. 管理戦略：

投入原料の特性、工程モニタリング・管理（管理できた状態を維持するための管理システム）、システム操作、系外排出・収集、RTRT、システム統合

4.3. ロットの説明及びロットサイズ

4.4. プロセスモデル

4. 規制上の考慮すべき点（2）

4.5. 原薬及び製剤の安定性：

原則はICH Q1, Q5C参照

化学薬品原薬及び製剤の安定性試験用ロットは、より長い時間管理できた状態を維持できることが証明されていれば、短い稼働時間で製造できる場合がある。

4.6. バッチ生産工程からCMへの切替え

4.7. プロセスバリデーション

4.8. 医薬品品質システム

4.9. ライフサイクルマネジメント

4.10. CTD で提出するCMに特有の情報

付録Ⅰ：原薬の連続生産（化学薬品）

付録Ⅱ：製剤の連続生産（化学薬品）

付録の目的

説明用の例並びにモダリティ（例えば、化学薬品、タンパク質医薬品など）、技術及び製造方法（例えば、原薬から製剤までの一貫製造など）に特有の留意点を示す。

付録の注意事項

付録に示す図例及びアプローチは全てを網羅しているわけではなく、代替のアプローチも使用可能である。

本項の構成

1. 序文及びシステム例の概要
2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点
3. 規制上の考慮すべき点

付録 III：原薬の連続生産（タンパク質医薬品）

本項の構成

1. 序文及びシステム例の概要
2. 管理戦略
 - 2.1. 外来性感染性物質の管理
 - 2.2. 装置設計及びシステムの統合
 - 2.3. 工程モニタリング及びリアルタイムリリース試験
3. プロセスバリデーション
 - 3.1. プロセスバリデーションに向けたアプローチ
 - 3.2. 稼働時間において考慮すべき点
 - 3.3. ウイルスクリアランスバリデーション

付録 IV：原薬から製剤までの一貫した連続生産

本項の構成

1. 序文

2. 低分子原薬／製剤の一貫工程

3. 規格及びロットデータ：

- 原薬を単離しなくても原薬の規格は必要である。商業用原薬のデータを得るために、開発段階で少量を計画的に系外排出させ、データを得るべきである。
- 原薬の品質に関連する特性は基本的に製剤の規格に含まれる。

4. 安定性要件

- 原薬として単離、保存されない場合でも、製品の安定性プロファイルの理解等の側面から原薬の安定性データは有用なことがある。
- 製剤については、ガイドライン本文を参照

5. CTDでの原薬と製剤の情報の記載場所

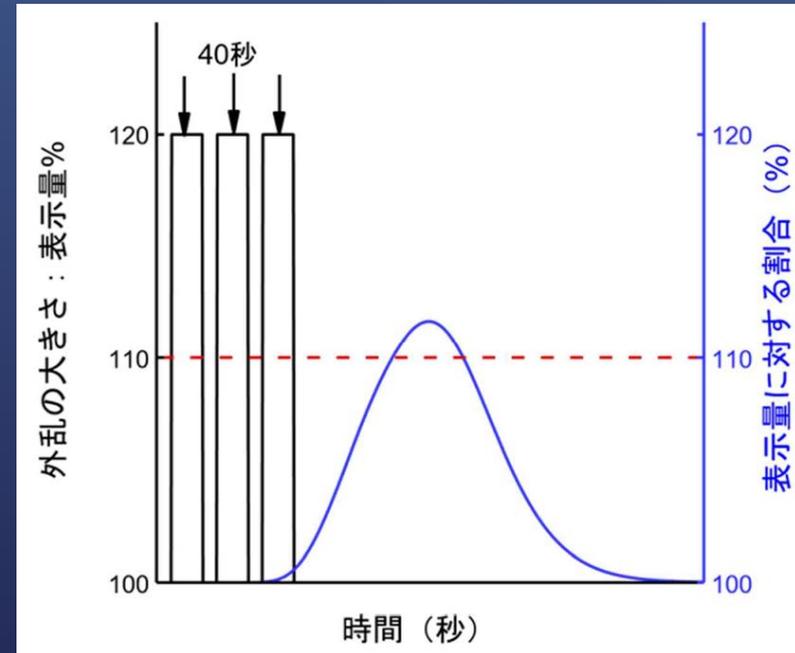
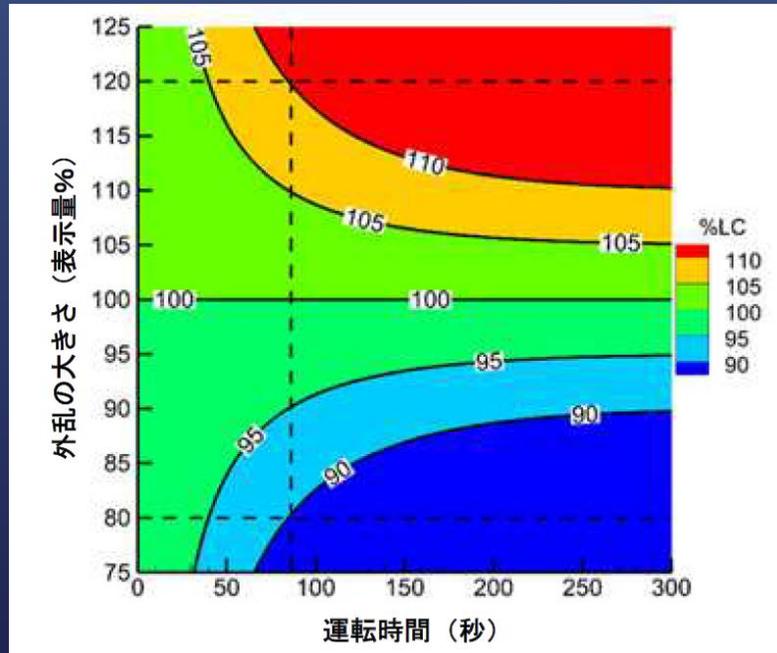
付録 V：外乱の管理について

本項の構成

1. 序文
2. 背景：

外乱の影響がその後のステップで吸収される可能性は、外乱の大きさ、継続時間及び頻度に依存する。

3. 外乱の管理



今後の予定

- ▶ Q13ガイドラインはStep 5に到達しているが、円滑な導入等を支援するため、トレーニングマテリアルを作成中
- ▶ トレーニングマテリアルの内容を議論するために、2024年1月、東京において中間会合を実施予定
- ▶ 2024年6月中にトレーニングマテリアルを完成させる予定

ご清聴ありがとうございました

ご質問等：ito-kosuke@pmda.go.jp