医薬品連続生産に対するPMDAの取組み

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

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

- 主な仕事
  - 医薬品、医療機器、再生医療等製品の審査
  - GCP、GLP、GMP、QMS、GCTP　調査
  - 治験などの相談業務
  - 安全対策
  - 健康被害救済

2004年設立

関西支部、2013年設立

北陸支部、2016年設立

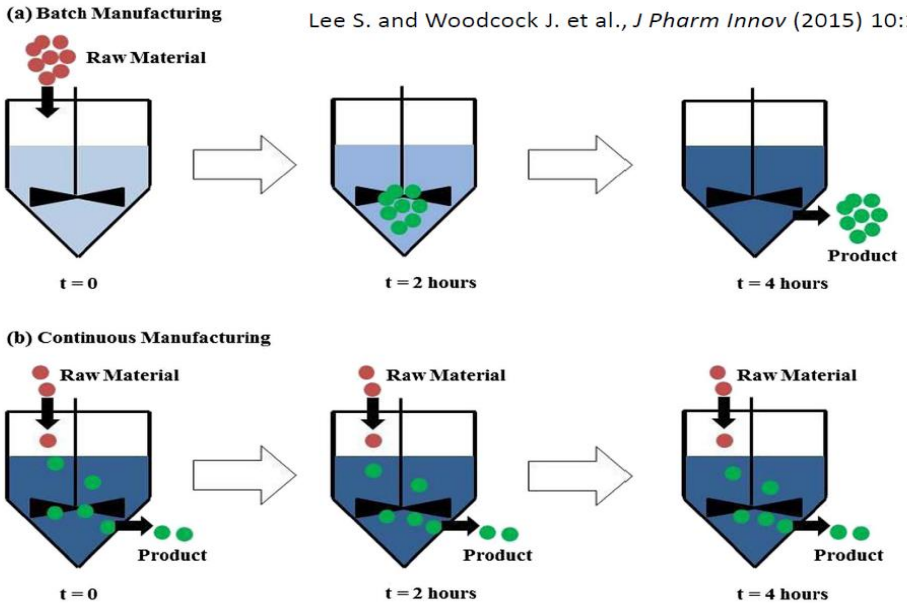
本日のアジェンダ

1. 連続生産とは
2. 連続生産に関する動き
   - ICH
   - MITシンポジウム
   - 国内
   - 海外規制当局
3. 革新的製造技術WG
4. AMED研究班
5. 今後の予定

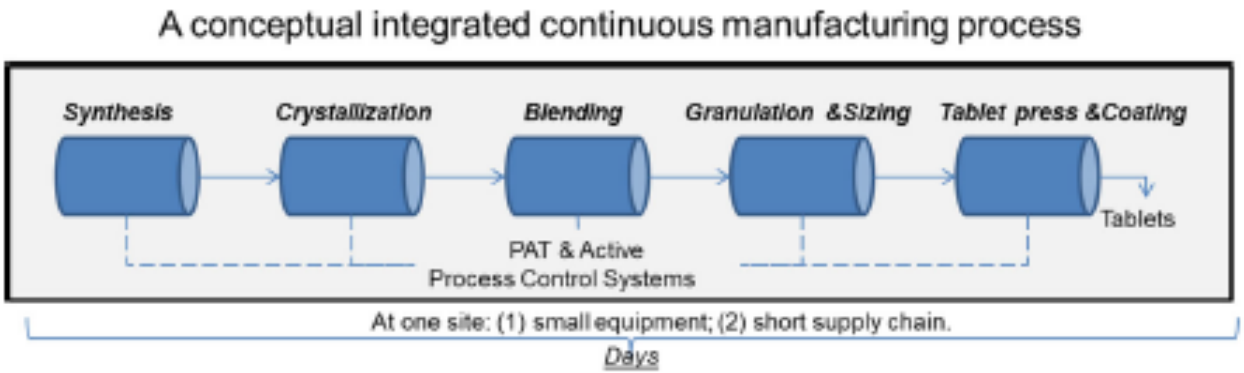
連続生産とは

- 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が製造工程内に供給され、科学的知識に基づき適切に設定された製造管理及び品質管理の方法（管理戦略）により、均質で高品質な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



連続生産の定義は？



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

- 連続生産には、原料投入から最終製品を取り出すまでのすべての工程を連続化したケースから、一部の製造工程のみを連続化したケースなど様々な場合が考えられる。

⇩

どのくらいの工程を連続化すれば、連続生産と呼べるのか？

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

連続生産のメリット

- 単独の単位操作が少ない統合された製造工程が実現できることで、製造ステップのスタート/ストップ時に起こりうる人的エラーを減らすことができる。
- 設備の省スペース化が実現できることで、製造サイトの設置・移動も容易になる。
- より進んだ開発手法（PATを組み込んだQbD）を用いることで、より信頼性の高い品質の医薬品を製造できる。
- 需要に応じ製造のスケールアップ・スケールダウンが可能となり、製造・保管コストの削減が期待できる。

⇩

連続生産に該当するか否かが問題ではなく、
上記の期待を満たすことができているかが重要

2008年のヘパリン問題

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.

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

医薬品製造と品質保証に対する懸念

- 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)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

FDAの状況(1)

- 現在までに2品目？、連続生産品目を承認
  - オルカンビ（VERTEX）：2015年7月、新規承認
  - プレジスタ（J&J）：2016年4月、一変承認
  - ＊＊＊：新規承認
- Emerging Technology Team(ETT)
  - FDAのOPQやOffice of Regulatory Affairs（ORA：GMP調査を行う部署）に所属する人員をメンバーに含むこの専門チームは、企業と直接連携し、新規技術における科学的懸念点の特定と解決をサポートする。
  - 承認申請前の早期開発段階でFDA - 企業間の話合いが行われるため、早期にFDAが関与することで、有望な新規技術を取り入れる際に障壁となりえる問題を積極的に特定・解決し、当該技術が遅延なく導入されるよう支援することが可能となる。

FDAの状況(2)

- Over 15 ETT-Industry meetings since the launch of ETT program in early 2014 providing feedback on the development of CM processes
  - Drug substance
  - Drug product
  - Small-molecule and biotechnology products
  - Control strategy utilizing models

＊Sau(Larry) Lee氏の発表スライド（DIA CMC Workshop, 2017）から抜粋

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→欠品リスクの回避にも繋がる
- スケールアップの問題を回避→開発期間の短縮にも繋がる（治験薬製造時から導入可能）
- 少量・多種の製造にも適している→ジェネリック薬、個別化医療への適用も期待
- 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が期待
- 製造所の変更（製造機器の移動）が可能→震災時にも、代替の製造所の確保が容易

連続生産に関する動きーICH

- 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、米国FDAからの提案により連続生産が選出

⇩

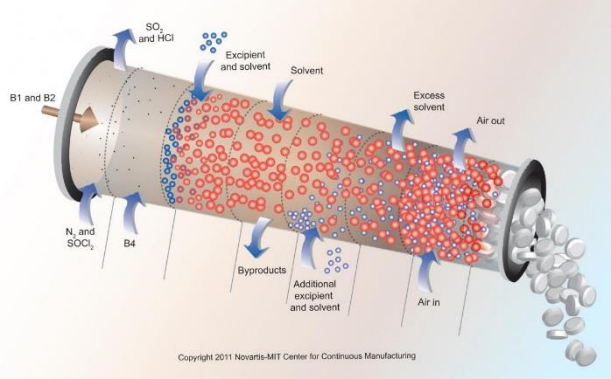
- 連続生産が品質分野のFuture ICH Topicsの候補になる。（2014年ICHミネアポリス会合時点）

⇩

- 連続生産の新規トピック化については、議論中
  - ガイドライン作成？　Q&A作成？

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(1)

- International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals
- 2014年5月20～21日、FDA CDER DirectorのDr. Janet Woodcockの呼びかけでMITで開催
- 企業、行政、アカデミア、機器メーカー等から約200名が参加（招待制）
- 8つのホワイトペーパーを作成
- 2014年にJournal of Pharmaceutical Sciencesに投稿された



MIT：Massachusetts Institute of Technology

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(2)

- (White Paper #3) Regulatory and Quality Considerations for CM
  - 連続生産は、医薬品製造において様々な改善の機会を提供する。
  - 現行の規制環境は、連続生産を含めたレギュラトリーサイエンスやイノベーションの推進をサポートする。
  - 連続生産の実施を進めていくためには、これまでのバッチ製造コンセプトをより一層理解すること、または変えていくことも必要である。

(Reference: https://iscmp.mit.edu/sites/default/files/documents/ISCMP2014_WP3_Slides.pdf)

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(3)

- 品質保証の観点で規制上期待するものは、バッチ生産でも連続生産でも同じである。
- 連続生産は、最終工程で検体をサンプリングして試験する手法よりもシステムを適切に管理するための付加的な機会を提供する。
- GMPのフレキシビリティは連続生産を含めた新しい製造技術をサポートする。

(Reference: https://iscmp.mit.edu/sites/default/files/documents/ISCMP2014_WP3_Slides.pdf)

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(4)

- リスク分析の手法やモデリング技術を、工程、製品品質への影響を理解し、適切な管理を行っていく上で、考慮すべきである。
- 継続的品質確認（ Continuous Quality Verification）は連続生産プロセスのバリデーションに適する。
- 洗浄及び洗浄バリデーションの観点で規制上期待するものは、バッチ生産でも連続生産でも同じである。

(Reference: https://iscmp.mit.edu/sites/default/files/documents/ISCMP2014_WP3_Slides.pdf)

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(5)

- 第2回　MIT Continuous Manufacturing Symposium
  - 2016年9月26日、27日に米国ボストンで開催
  - 企業からのケーススタディ報告
    - 化成品（API、DP、End to End）
    - バイオ医薬品（MAB、Non MAB）
      - Amgen、Bayer、Merck、Sanofi
  - FDA、PMDAの規制当局によるセッションを実施
  - 第1回の時と同様、white paperを作成（The Journal of Pharmaceutical Sciences誌に受理*：6/20）

*Moheb M. Nasr et al., Journal of Pharmaceutical Sciences(2017) Vol. 106, Issue 11, p3199–3206

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(6)

- 化学合成医薬品に関するKey Messages
  - 装置や工程の信頼性をより理解することは有益。
  - Performance based controlsについて更に議論が必要。
  - ICH国と非ICH国間での規制の調整は必須。
  - PVとCPV(Continuous Process Verification)を明確にすることが必要。
  - IPC testsの削減が効率化を促進。
  - RTRTを導入する上で、規制当局と相談を密に行うことが重要。
  - サンプリングの頻度等の設定については、慎重な判断が求められる。
- 新しい技術について
  - Continuous Flow ChemistryやPhotochemistryは有益なツールとなる。
  - Nano filtration membranesにより不純物と原薬を分けることが可能。

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(7)

- バイオ医薬品に関するKey Messages
  - 大きく変化する需要に応じるためには、柔軟な製造が重要。
  - Upstreamで連続生産、Downstreamでバッチ生産といった組み合わせは可能。
  - バッチ生産でも懸念される微生物管理について、規制当局は連続生産に何を期待しているか？期待は異なるのか？
  - 原材料のCriticalityを考慮し、必要に応じた管理が必要。
  - 同等性に関して、バッチから連続生産に移行する場合の規制当局の期待は何か？
- 新しい技術について
  - シングルユース　バイオリアクターによる細胞培養の効率化。
  - End to Endの実現には、高速on-lineモニタリングが重要。
    - マイクロバイオリアクター　(CHO cell perfusion reactor at 2mLが開発中)
    - ラマンによるタンパク質の高速同定。

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(8)

- Industry
  - Performance based process managementやMultivariate controlsへのシフトを考慮
- US FDA
  - 連続生産工程の特徴を把握するため、企業が予測モデルやシミュレーションツールを活用することを期待。
  - 全体の管理戦略におけるPATやモデルの役割を明確にすることを期待。
- PMDA
  - 国際調和の必要性を主張。
  - 2014年のMIT Regulatory white paperの内容に同意。
  - 2016年7月に革新的製造技術WGを設立。

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(9)

- キーワード
  - State of control
  - Fitness for Purpose
  - Performance based approach
- 懸念点
  - 規制当局がRTRTを用いたCMを理解し、受け入れてくれるか？
  - 規制当局毎に異なる管理戦略の設定を要求されないか？（バッチ生産と連続生産。同一試験に対する異なるRTRTモデルの設定など）
  - バッチ生産と連続生産を並行して実施することについて受け入れてもらえるか？

連続生産に関する動きーJPMA(1)

- 連続生産プロジェクト設立
  - グローバル（特に米国）では連続生産技術が適用され始めている
  - 連続生産は2018年のICH品質トピックに予定されている
  - 製薬協会員会社も連続生産技術には注目、適用したいと考えている
    - 低コストかつ最速での新薬開発
    - 製造の効率化、製剤品質向上の可能性
  - 国内申請事例・経験がない
    - 連続生産を適用するための技術面・薬制面での留意点の明確化についての要望
- 2015年9月より、16社21名のメンバーで活動開始

2016年第18回医薬品品質フォーラム　太田氏スライドより

連続生産に関する動きーJPMA(2)

- 実施事項
  - 連続生産の理解
    - 技術的側面、品質保証の側面、薬事的側面
    - 開発研究・生産への適用事例、国内外申請経験の共有を実施
  - 連続生産を実施・承認を取得する上での課題抽出
    - 技術的側面（承認申請に必要なデータ）
      - 品質管理手法（QbD、PAT）、PVの実施方法
    - 薬事的側面
      - バッチの定義、承認申請資料の記載要件
  - 課題について企業側での考えを構築
  - 規制当局・アカデミアとの協議（要望）
    - 承認申請書のMock作成
  - ICHガイドラインへのインプット

2016年第18回医薬品品質フォーラム　太田氏スライドより

連続生産に関する動きー各局の対応

- US FDA
  - Emerging Technology Team (ETT)
- EMA
  - Process Analytical Technology (PAT) team
  - 2つの申請品目を審査中→すでに承認？
- 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）
  - 連続生産に関わる相談は数品目（すべて化成品）、申請品目もあり。

US FDAのCMに対するメッセージ

- No regulatory hurdles for implementing CM
  - Both the Agency and industry are gaining experience
- Recommend early and frequent discussion with the Agency during CM development
  - **Emerging Technology Program** should be utilized for early FDA-Industry interactions even before the drug molecule is identified
- Process understanding is key to identifying product quality risks and developing a robust control strategy
- A robust control strategy for a CM process can include a combination of different scientific approaches
- FDA supports the implementation of CM technologies using science and risk-based approaches

＊Sau(Larry) Lee氏の発表スライド（DIA CMC Workshop, 2017）から抜粋

EMAのCMに対するメッセージ

- Regulators are supportive of innovative pharmaceutical manufacturing.
- Current regulatory framework is adequate to allow CM. No specific guidelines currently available, but existing GL's are supportive.
- CM offers advantages over batch manufacture.
- Complex dossiers? Level of detail commensurate with impact on the commercial manufacturing process and control strategy.
- Regulators need to understand the product and process development, manufacturing and process control strategy (and decision making).
- Stick to ICH terminology. Provide clear definition for in-house terms when unavoidable.
- Early dialogue with regulators to ensure there is a mutual understanding.

＊Peter Richardson氏の発表スライド（DIA CMC Workshop, 2017）から抜粋

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
  - 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

連続生産工場見学(1)

2016年10月末に化成品製剤(錠剤)の連続生産工場訪問

- 議論のポイント
  - 連続生産に対する管理戦略について
    - Feeding、 PATツール、RTRT
  - 連続生産に影響を及ぼす物質特性について
  - 不純物について
  - 物質の流れの把握、扱いやすさについて
  - バッチの定義について
  - プロセスバリデーションについて

注:工場訪問はPMDAの審査・調査業務ではなく、AMED研究費に基づく研究活動として実施。

連続生産工場見学(2)

2017年3月末に化成品原薬の連続生産工場訪問

- 議論のポイント
  - プロセス開発について
  - 装置のデザインについて(Flow Reactor)
  - 連続生産に対する管理戦略について
    - Kinetics approach、PATツール、デザインスペース、排除システム、Productivity Rates
  - 不純物について
  - 物質のトレーサビリティ(Residence Time)について
  - State of Controlについて
  - プロセスバリデーションについて

規制当局との意見交換

- 2016年11月、US FDAとのミーティング
  - 議論のポイント
    - 品目特有の課題について
    - Emerging Technology Teamについて
    - スタッフのトレーニングについて
    - 今後の協力について
- 2017年2月、EMA（PAT Team）とのミーティング
  - 議論のポイントはUS FDAの時と同じ

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のインプット

⇩

- 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

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

Points to Consider (1)

□ はじめに

連続生産は今後の医薬品産業における主要な革新的製造技術の一つとなり得ると考えられる一方、未だ連続生産に関するガイドライン等の行政文書は発出されていない。したがって、本文書において、連続生産の導入を検討するにあたり、考慮すべき主要な事項についてまとめた。

なお、本文書は化学合成原薬を原料とする医薬品を想定し作成したものであり、また現時点における科学的知見に基づき、連続生産に対する基本的な考え方をまとめた。したがって、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直されるべきものであることに留意願いたい。

Points to Consider (2)

□ 管理戦略

医薬品の開発段階において、商用生産に向けた管理戦略を構築するうえで必要となる最終製品の重要品質特性（CQA）を保証するための要素（使用原材料、中間製品等の品質特性、製品規格、工程パラメータ、工程内管理など）はバッチ生産と連続生産で違いはない。ただし、連続生産では、上記の要素を保証するための手段（技術や方法論）に、これまでと異なる手法を適用することも可能と考えられる。

□ 連続生産で有益な管理戦略

連続生産ではプロセスを連続的に稼働させるため、状況に応じて工程パラメータを調整するなど、従来のバッチ生産に比べてより柔軟な対応が必要となる。

Points to Consider (3)

□ 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、製品若しくは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、柔軟に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。

⇩ 実現するためには・・・

- ✓ Process Dynamics（動的特性）
- ✓ State of Control
- ✓ Fitness for Purpose

Points to Consider (4)

□ Process Dynamics（動的特性）

投入された原料の滞留時間分布などのトレーサビリティ及び想定された変動が下流工程の品質に及ぼす影響。

□ 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）

□ Fitness for Purpose

医薬品品質への影響に応じた管理の重みづけ。

Points to Consider (5)

□ Process Dynamics（動的特性）の理解

連続生産では、連続的に原料又は混合物が製造工程内に供給され、生産物が継続的に取り出されるため、工程稼働中に起こり得る変動により、目的とする品質に適合しない製品が産出される可能性がバッチ生産に比べて高い。工程の総稼働時間を通じて、目的とする品質の製品が恒常的に産出されることを保証するためには、製造工程を構成する各単位操作を管理するのみならず、単位操作内及び単位操作間の動的特性が理解されるべきである。

⇩ その手段として・・・

分光法等によるPATツール、RTD（滞留時間分布）モデル等

Points to Consider (6)

□ 工程異常時の製品の取り扱い

PATによるオンラインモニタリングは系外排出の要否を判断するのに有用であり、製造工程にある一定量の分画が物理的に形成される場合は、その分画単位での管理が有効と考えられる。ただし、分画単位での管理を行う場合、不合格と判断される分画のすべてが適切に系外排出されることを保証することが必要となる。

Points to Consider (7)

□ ロットの定義

ロットの定義自体は、バッチ生産であろうと連続生産であろうと違いはない。ただし、ロットサイズの考え方は異なるであろう。

ロットの定義は、「原薬GMPのガイドラインについて」（平成13年11月2日付 医薬発第1200号）（ICH Q7）の定義（以下）のとおりである。

「規定された限度内で均質と予測できる、一つの工程又は一連の工程で製造された原材料等の特定の量。連続製造の場合には、ロットは製造の規定された画分に相当する。ロットサイズは、特定の量又は特定の時間内に製造された量と定義される。バッチともいう。」

Points to Consider (8)

□ ロットサイズの考え方

連続生産のロットサイズは、バリデートされた範囲内で、以下に基づき規定できるであろう。

(1) 稼働時間及び処理速度

(2) 製造量

(3) 原材料の仕込み量

連続生産では、一定の処理速度での稼働時間又は製造量等を製造指図書等で規定することで、製造毎に任意のロットサイズに変更して製造することが可能である。ロットの連続性／均質性は、数学的モデルやPATによる連続モニタリング等により維持することで保証することができるであろう。

Points to Consider (9)

□ プロセスバリデーション

連続生産を適用した場合であってもプロセスバリデーションの基本的な考え方に変更はない。連続生産適用時においては、特に下記について検証することが重要である。

1. 連続生産中のプロセス稼働性能及び品質特性が、予め設定された管理戦略により恒常的に管理された状態であること。
2. ロット間のみならず、ロット内において経時的な品質の変動が許容範囲内であること。

Points to Consider (10)

□ プロセスバリデーションの生産スケール

連続生産では予め設定された管理戦略により、State of Controlで運転されることが求められる。その前提において、時系列の品質変化が起こりにくいと考えられることから、必ずしもプロセスバリデーションの全てのロットを最大ロットサイズで行う必要はないと考える。しかしながら、少なくとも1ロットは想定している最大ロットサイズで製造を行い、品質を保証しておく必要はある。なお、製造時間などが異なる複数ロットでプロセスバリデーションを行う場合は、製造時間などの変動が品質に影響を及ぼさないことを検証することが重要となる。

理由は？

長時間製造機器を稼働させた場合の製造機器の作動性、製造機器への物質の蓄積の影響等を考慮する必要があるため。

Points to Consider (11)

□ プロセスバリデーションのロット数

プロセスバリデーションのロット数は、バッチ生産方式と同じく、再現性の観点から原則として3ロットは必要である。一方で、連続生産では同一製造設備であってもロットサイズが製造時間などにより調整可能であることから、プロセスバリデーション実施までの開発段階における検討で品質の時系列変化がないことが科学的に保証される場合、必ずしも設定された最大ロットサイズで3ロットの製造は必要ないと考えられる。

□ プロセスバリデーション実施後に最大ロットサイズを変更する場合の対応

プロセスバリデーション実施後に最大ロットサイズを変更（製造時間の延長など）したい場合、通常、変更時のバリデーション（予測的バリデーションまたは同時的バリデーション）が少なくとも1ロット必要となる。

Points to Consider (12)

□ 開発段階でのバリデーション

継続的工程確認を導入した工程については、これまでのバッチ生産方式においても必ずしも商用生産規模での3ロットのバリデーションを求めていない（GMP事例集GMP13-53）。

開発段階から商用生産において、同一の設備及び条件で製造する場合、開発段階において計画的にプロセスバリデーションを実施することが重要である。また、その際に、プロセスバリデーションの実施計画書に継続的工程確認の手法を適用する旨を明記することで、いわゆる商用生産規模での3ロットのプロセスバリデーションが必ずしも必要でない場合も考えられる。

Points to Consider (13)

□ 安定性試験の基準ロットサイズ

連続生産では、任意のロットサイズで製造されたロットを基準ロットとする考え方も可能である。この際、従来のバッチ生産同様、リスクアセスメント等により、ロットサイズにおける潜在的リスクを理解し、基準ロットが商用生産スケールで製造されるロットと同様の特性を有していることを説明することが必要である。

□ 基準ロット数

連続生産を適用した場合でも、必要な基準ロット数の基本的な考え方はバッチ生産と違いはなく、安定性試験ガイドライン（平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号）（ICH Q1A(R2)）に従い、原則3ロット以上が必要となる。一方で、連続生産においては、バッチ生産とは異なり、基準ロット自体のロットサイズが異なることも想定されることから、基準ロットとしてサンプリングしたサンプリングポイントについての情報も記録しておく必要がある。

今後の予定

- 連続生産における「State of Control（管理できた状態）」等の概念に対する関係者の共通理解の促進
- 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、申請前の相談対応など）
- AMED研究成果及び連続生産に関する審査・GMP調査経験を踏まえた、PMDA/厚労省から連続生産に関する文書の公表
- 国際調和活動に向けた準備
- 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、規制面での課題把握と対応方策の検討

情報提供WEBページ

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

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、レギュラトリーサイエンス推進部等

発表実績

年月	タイトル	講演場所
平成29年9月	連続生産に関する規制要件の検討状況と今後の課題	第7回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、東京
平成29年5月	PMDA's Perspectives on Continuous Manufacturing	2017年度年次大会 ISPE日本本部15周年記念大会、富山
平成29年4月	PMDA Update	DIA CMC Workshop、ロックビル、米国
平成29年3月	PMDA's Perspectives on Continuous Manufacturing	3rd FDA/PQRI Conference on Advancing Products Quality、ロックビル、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

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

謝辞

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。

ご清聴ありがとうございました。