医薬品連続生産導入へのPMDAの対応

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

本日のアジェンダ

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

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

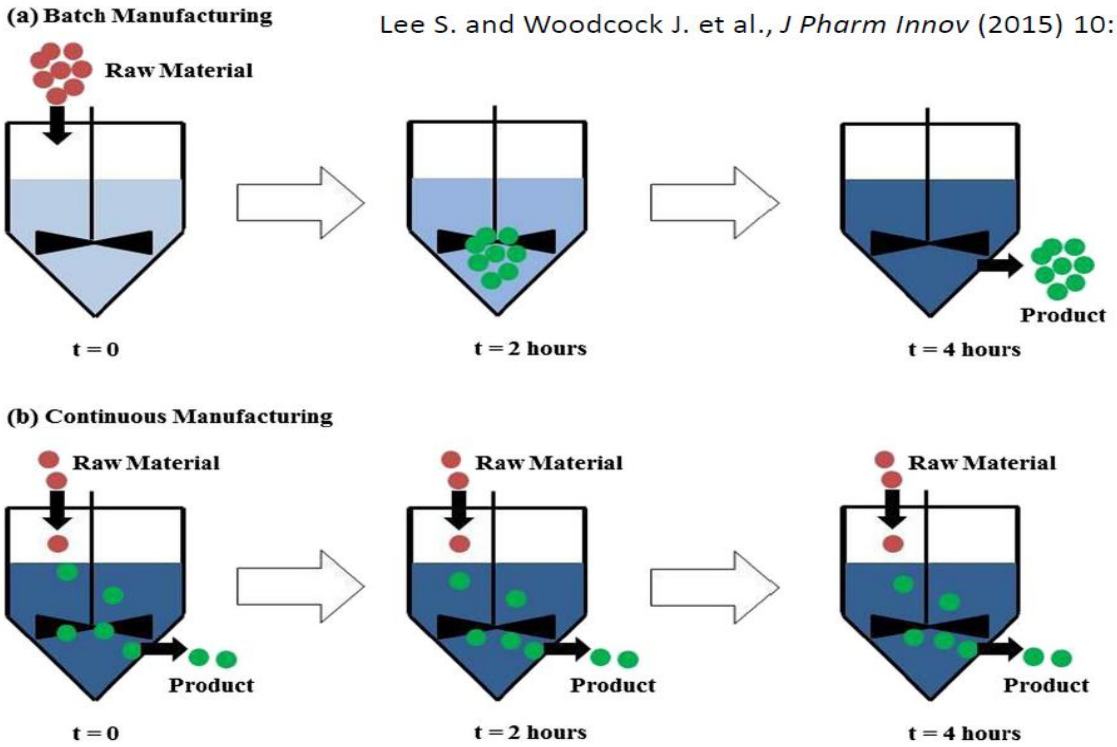
2004年設立

関西支部、2013年設立

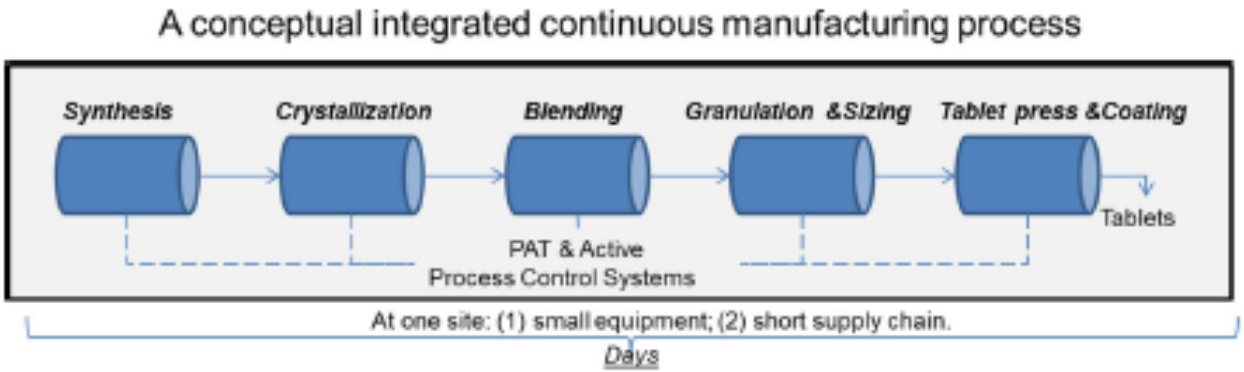
北陸支部、2016年設立

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。



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

なぜ連続生産が注目されているのか？

- 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

↓

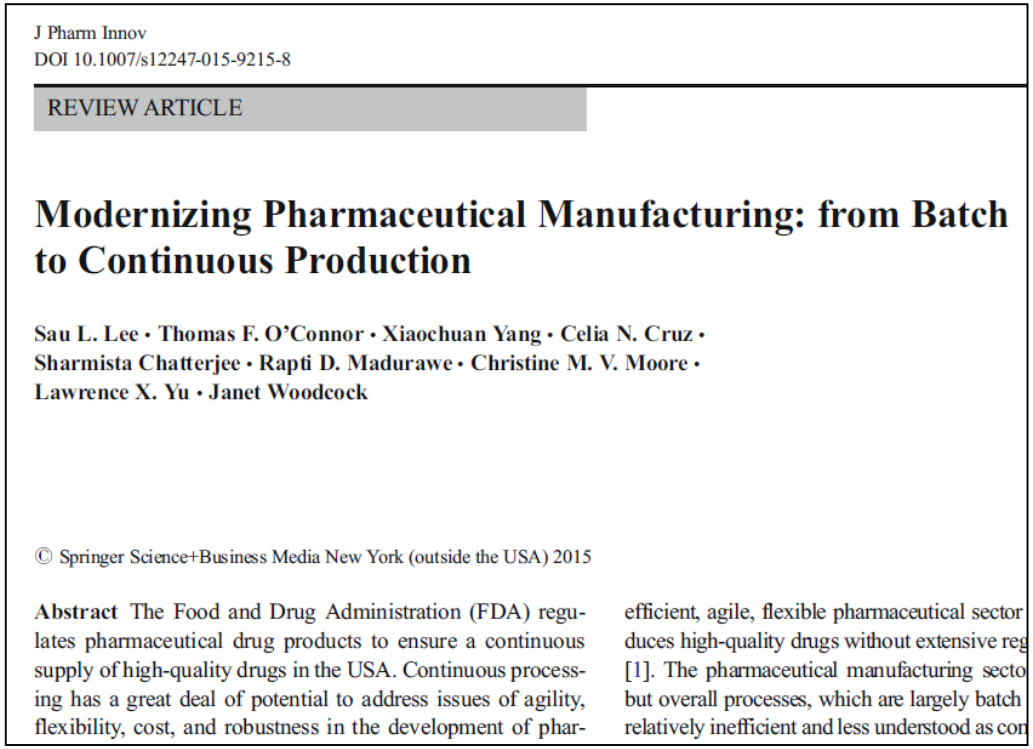
リアルタイムモニタリングによる品質保証と連続生産による医薬品製造

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 pharefficient, 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)

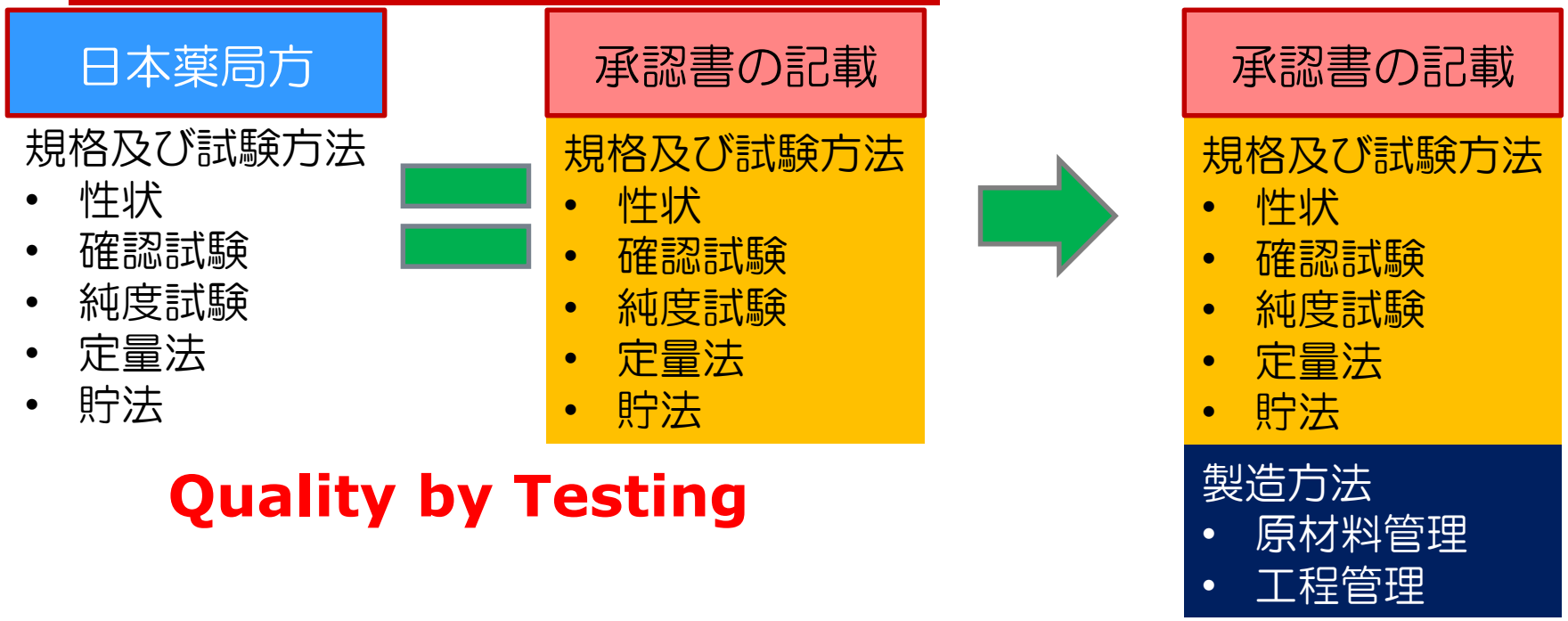
- これまでに4品目、連続生産品目が承認
  - オルカンビ(VERTEX):2015年7月、新規承認
  - プリジスタ(J&J):2016年4月、一変承認
  - ＊＊＊:新規承認
- Emerging Technology Team(ETT)
  - FDAのOPQやOffice of Regulatory Affairs(ORA:GMP調査を行う部署)に所属する人員をメンバーに含むこの専門チームは、企業と直接連携し、新規技術における科学的懸念点の特定と解決をサポートする。
  - 承認申請前の早期開発段階でFDA - 企業間の話合いが行われるため、早期にFDAが関与することで、有望な新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

品質保証の変化



Quality by Testing

Quality by Design

革新的な製造技術の導入が試みられ易くなった。

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

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、連続生産が選出

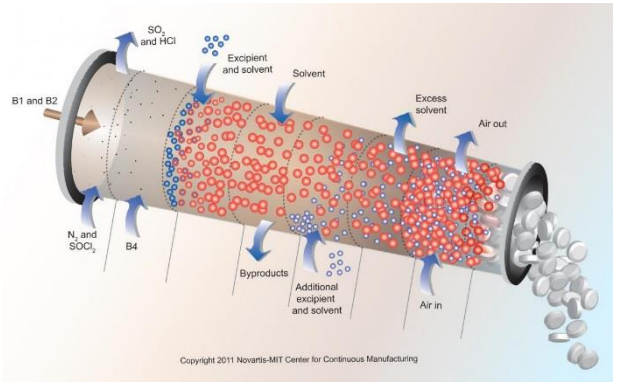
- 連続生産が品質分野のFuture ICH Topicsの候補になる。（2014年ICHミネアポリス会合時点）

- 連続生産の新規トピック化が、2018年6月　ICH神戸会合で決定された。（ICH Q13）

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 (ISCMP)
- 2014年5月20～21日、FDA CDER DirectorのDr. Janet Woodcockの呼びかけで開催
- 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The Journal of Pharmaceutical Sciencesに投稿*

*Allison G et al., J Pharm Sci. 2015 Mar;104(3):803-12



MIT：Massachusetts Institute of Technology

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(2)

- 第2回　ISCMP
  - 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、Regulatory Perspectives paperを作成（The Journal of Pharmaceutical Sciences誌に投稿* ）

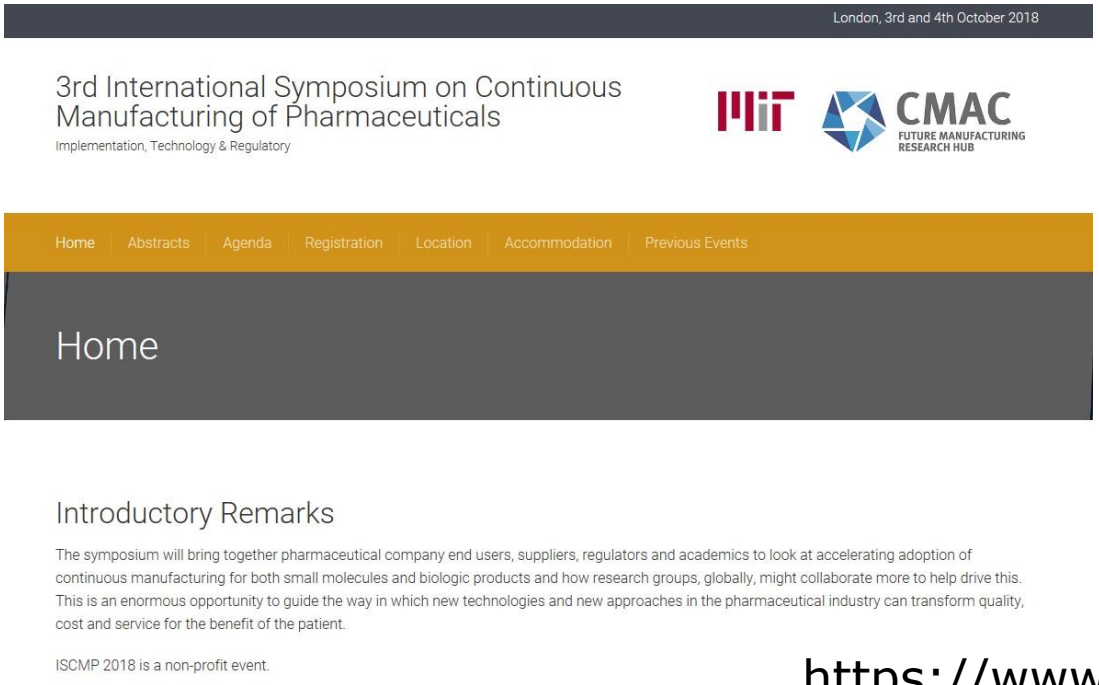
* Nasr MM et al., J Pharm Sci. 2017 Nov;106(11):3199-3206

連続生産に関する動きーMITシンポジウム(3)

- キーワード
  - State of control
  - Fit 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MITシンポジウム(4)

- 第3回　ISCMP
  - 2018年10月3日、4日に英国ロンドンで開催予定



https://www.iscmp2018.org/

連続生産に関する動きーJPMA

- 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。
  - 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。
  - 国内申請事例・経験がない。
- 2015年9月より、16社21名のメンバーで活動開始
- 実施事項
  - 連続生産の理解
  - 連続生産を実施・承認を取得する上での課題抽出
  - 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）
  - 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一部改変

連続生産に関する動き－各規制当局の対応

- US FDA
  - Emerging Technology Team (ETT)
- EMA
  - Process Analytical Technology (PAT) team
- 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）

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

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）

2018年3月30日

- 現時点、欧米の規制当局からも連続生産に係るガイダンス文書等は示されておらず、連続生産を検討中の企業からは、連続生産に関する規制当局の考えを早期に示してもらいたいとの要望が寄せられていた。

- AMED松田班でのPoints to Consider文書を基に、PMDA革新的製造技術WGとしての考えをまとめた。
- 本暫定案は、すべての生産を現行のバッチ生産から連続生産に切り替えることを期待したものではなく、あくまで選択肢の1つとして連続生産を試みたいという企業側の要望に応える目的で作成したもの。

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

暫定案－はじめに

- 本文書は、PMDA革新的製造技術WGとして、限られた実務経験の中で現時点での連続生産を導入する際の考え方を取りまとめたものであり、その内容は今後の経験や知識の蓄積に応じて適宜、見直されるべきものであることから、暫定案として提示した。なお、この暫定案は以下の事項を想定し作成したものである。
  - 化学的合成法により製造される原薬（低分子化合物）を用いて製造する経口固形製剤（錠剤等）。
  - 理想的な製造状態。例えば、製造装置内に必要量、原料が充填され、供給され続けている状態など。

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
- 管理できた状態の保証
- 製品品質への潜在的影響に応じた、リスクに基づく管理戦略の重みづけ（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。ただし、ロットサイズの考え方は異なる。
- 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。
  - 長時間稼働させた場合の製造装置の作動性、製造装置への物質の蓄積の影響等を考慮してロットサイズを設定する必要がある。
- 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（1）

「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。

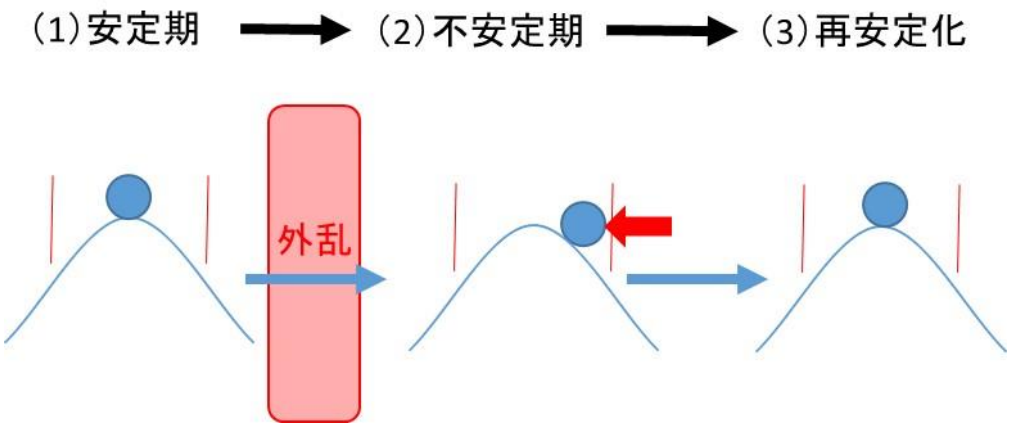


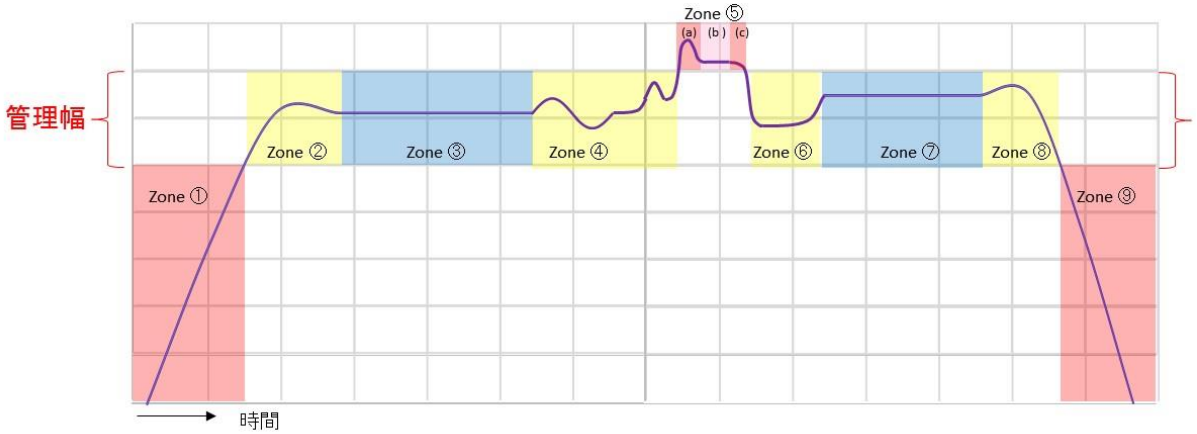
図1:「管理できた状態」の概念図

（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。）

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

AMED研究班(2)

「医薬品の連続生産における管理できた状態(State of Control)とは」



Zone	①	②	③	④	⑤			⑥	⑦	⑧	⑨
状態記述	スタートアップ(管理幅に未達)	スタートアップ(管理幅に入ったが非定常状態)	定常状態	外乱が生じたが、管理幅の内側	(a)管理幅からの逸脱 (b)定常状態に移行したが管理幅の外側 (c) 非定常状態に移行し、まだ管理幅の外側			管理幅に復帰したが、非定常状態	Zone3とは異なる値での定常状態	シャットダウン手順を開始したが、管理幅の内側	シャットダウン(管理幅から逸脱)
					(a)	(b)	(c)				
定常状態	N	N	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N
管理できた状態	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N
系外排出	Y	Y/N	N	Y/N	Y	Y	Y	Y/N	N	Y/N	Y

図2:「定常状態」と「管理できた状態」の関係を示した概念図
(Y: Yes, N: No, Y/N: Yes or No)

今後の予定

- 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。
  - 平成30年度から新たに3年間、AMED研究班がスタート

  「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」
- 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）
- 国際調和活動（ICH）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、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。