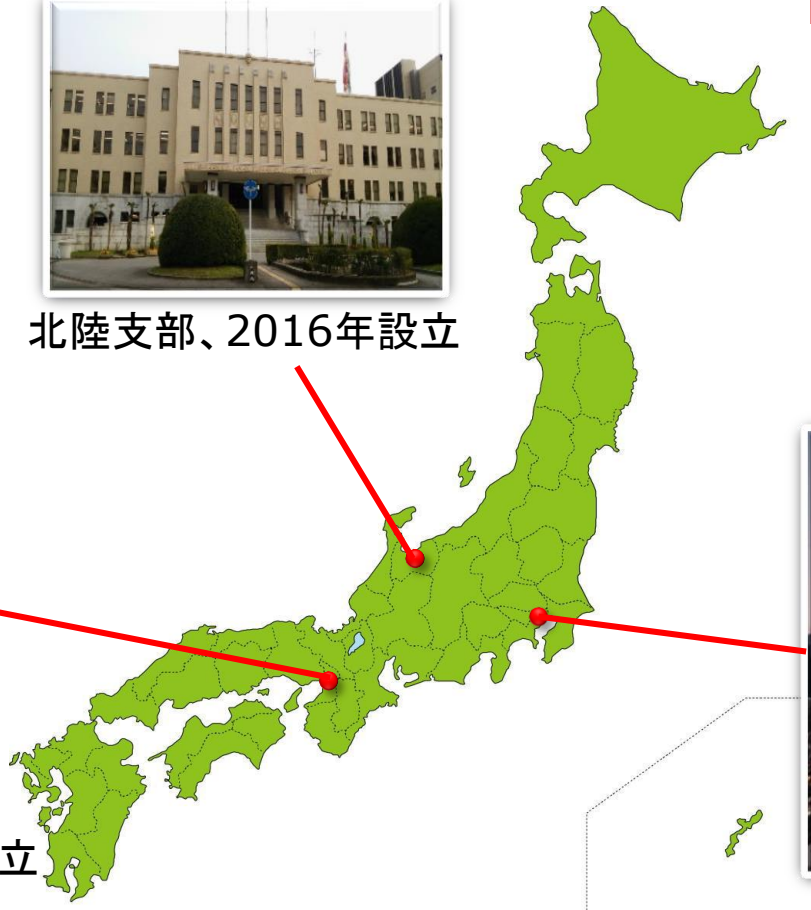
医薬品連続生産に対するPMDAの取組み

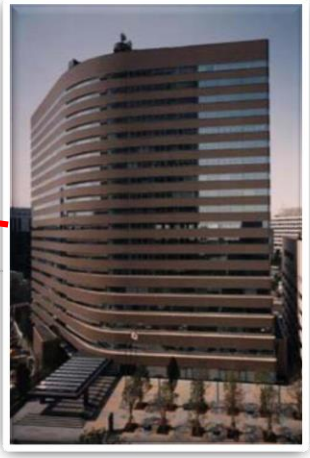
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト（品質担当）
松田　嘉弘

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）

北陸支部、2016年設立

関西支部、2013年設立

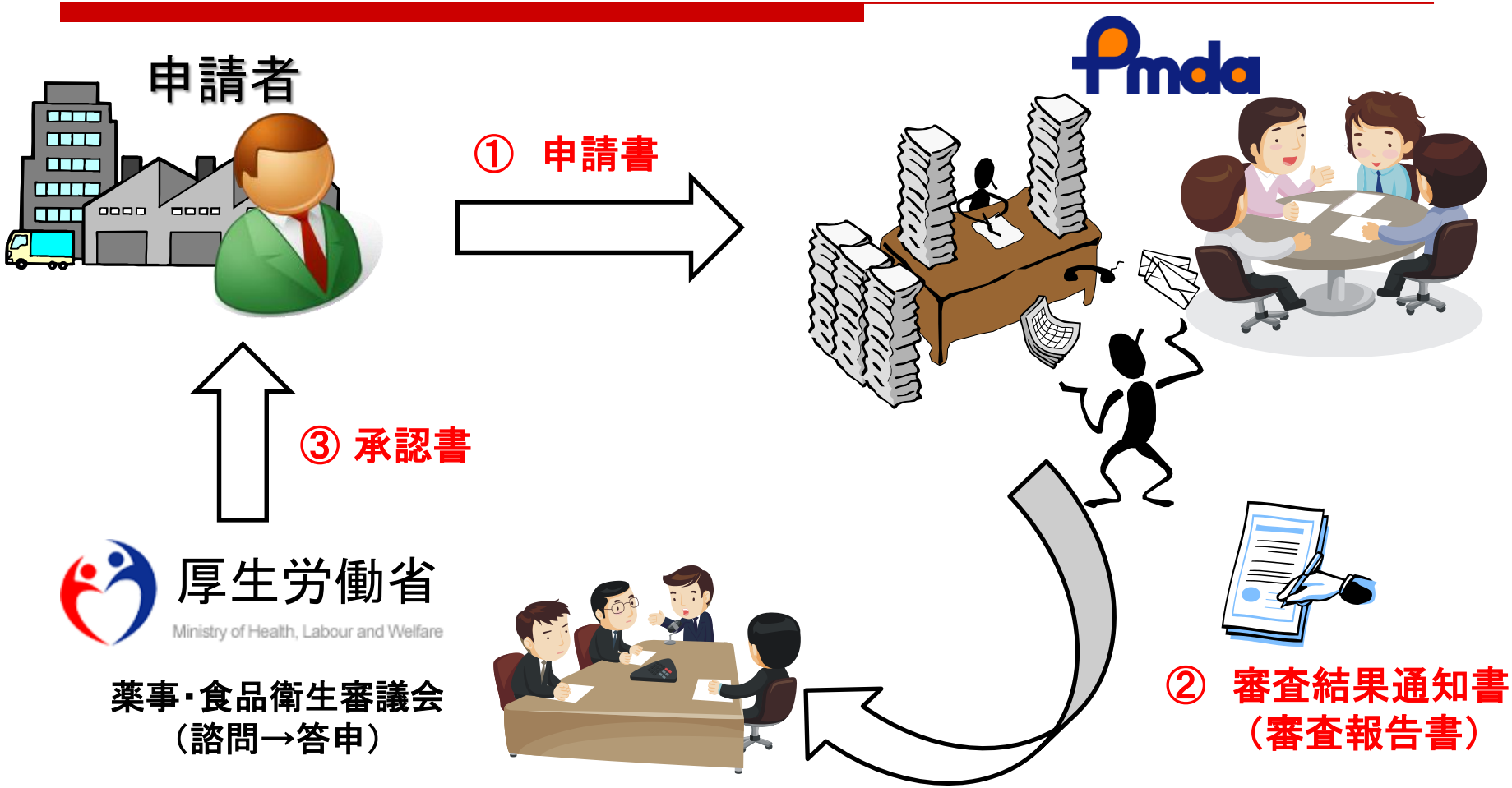




2004年設立

- 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

承認審査の流れ


申請者
① 申請書
③ 承認書
厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare
薬事・食品衛生審議会
（諮問→答申）
② 審査結果通知書
（審査報告書）

なぜ連続生産が注目されているのか？

- 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

PMDAにおける連続生産への取組み状況（1）

- 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

- AEMD「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

PMDAにおける連続生産への取組み状況(2)

- AEMD「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」

  （研究分担者：PMDA　松田嘉弘、2018年4月～）

  - 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。

- AEMD「バイオ医薬品連続生産における規制上の推奨事項に関する研究」

  （研究分担者：PMDA　髙松紗絵子、2018年5月～）

  - バイオ原薬の連続生産における課題の抽出・整理し、規制上の留意事項、推奨事項を提案する。

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。
- バイオ医薬品においても、AMED研究班（髙松班）の研究を基に活動を開始。

連続生産に関する動きー各規制当局の対応

- 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～）
  - 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～）

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。

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(1)

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－管理戦略(2)

□ 動的特性

滞留時間分布に基づく投入された原料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。

□ 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)

□ Fit for Purpose

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。

暫定案－管理戦略(3)

□ 動的特性の把握

連続生産では、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、生産物が継続的に取り出されるため、適切な製造管理が行われていないと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一時的に産出される可能性がある。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、バッチ生産のように製造工程を構成する単位操作(例えば、混合、造粒、打錠など)毎に管理するのみならず、単位操作内(例えば、造粒工程内)及び単位操作間(例えば、混合工程から造粒工程の間)の動的特性を把握すべきである。

⇩ 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

暫定案ーロットの定義(1)

- 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。

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。」

⇩

ただし、ロットサイズの考え方は異なる。

暫定案－ロットの定義（2）

- 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

連続生産では、バリデーションにより検証された範囲内でパラメータを変更することが可能となる。例えば、稼働時間、処理速度、製造量などが該当する。ロットの均質性は、数学的モデルに基づく管理やPATによる連続モニタリング等により「管理できた状態」を維持することで保証されると考える。

暫定案－バリデーション（1）

- 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－バリデーション（2）

- 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. あらかじめ設定された管理戦略により、連続生産中の製造プロセス稼働性能及び品質特性が恒常的に「管理できた状態」にあること。
  2. 原料・中間体の動的特性を踏まえ、ロット間のみならず、ロット内における経時的な品質の変動が許容範囲内にあること。

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。

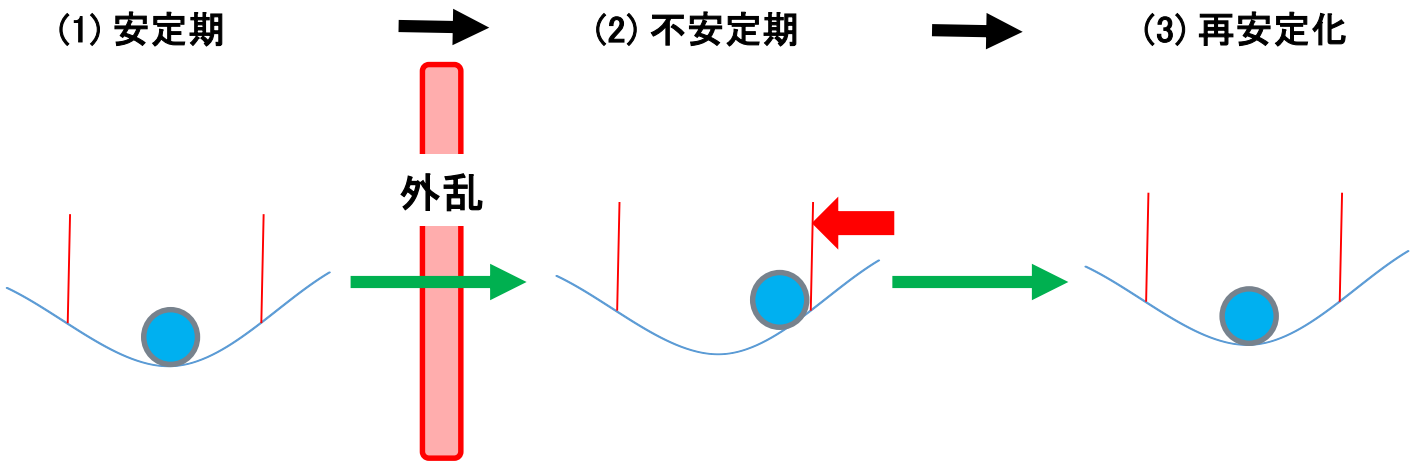
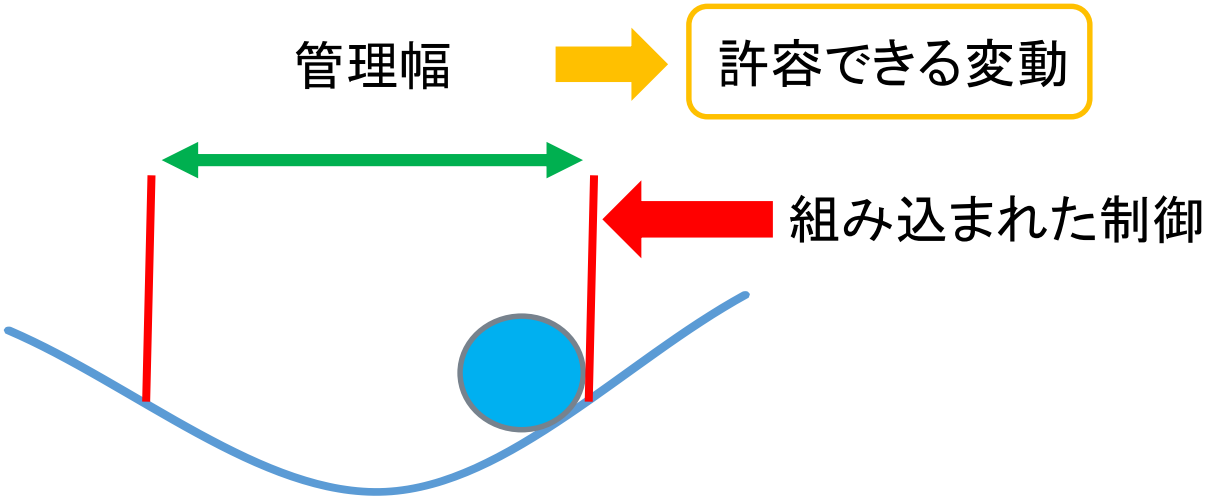


図1：「管理できた状態」の概念図

（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。）

今後の検討課題



- 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？
- その許容できる変動はロットの定義（規定された限度内で均質）と相違はないか？

PMDAにおける相談・審査状況

- 連続生産に関する相談実績（化成品原薬、製剤）
  - 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
  - 生物学的同等性試験について
  - 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）

日本における承認事例（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	くすりのしおり	インタビューフォーム	RMP	重篤副作用疾患別対応マニュアル
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 / HTML バージョンの表示と版比較	○	-	○	-	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等	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
	平成30年09月21日	審査報告書	-	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…

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/42910C5F1

日本における承認事例(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（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(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(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（6）

- 学んだこと
  - 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

国際調和活動

ICH

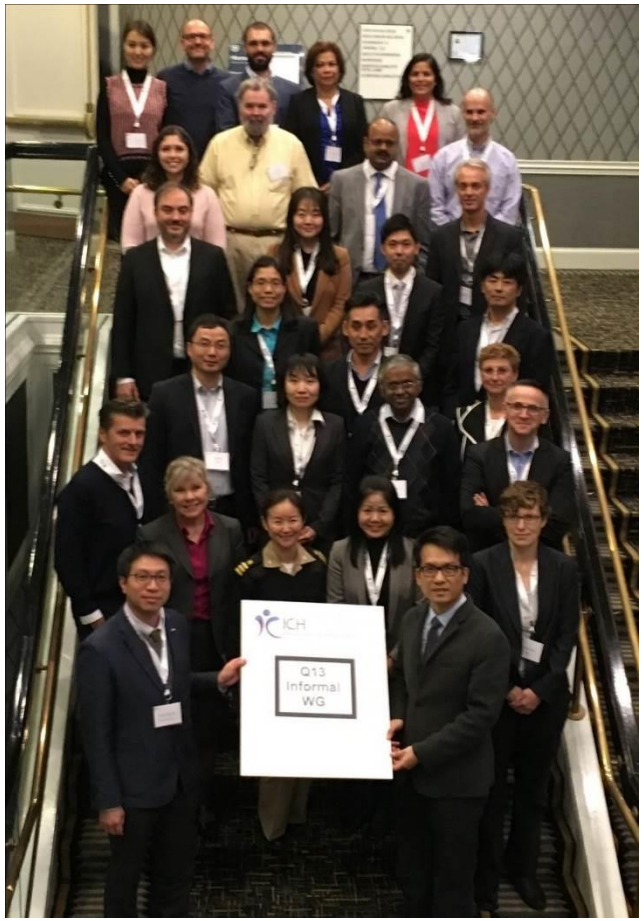
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議
- 1990年4月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足→2018年時点、ICHメンバーは 16 団体、オブザーバーは 27 団体

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）

ICH Q13

- 2018年11月12日～15日に開催された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)



https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html

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
- 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
- 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 Q13）への貢献
- 化成品原薬の連続生産実現に向けた検討
  - 他のAMED研究班、及びアカデミアとの連携強化

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

本日紹介した一部の研究は、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。