

医薬品の連続生産における品質保証に関する研究

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

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

連続生産を取り巻く国際的な動き—ICH(1)

□ 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)

連続生産を取り巻く国際的な動き—ICH(2)

- 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



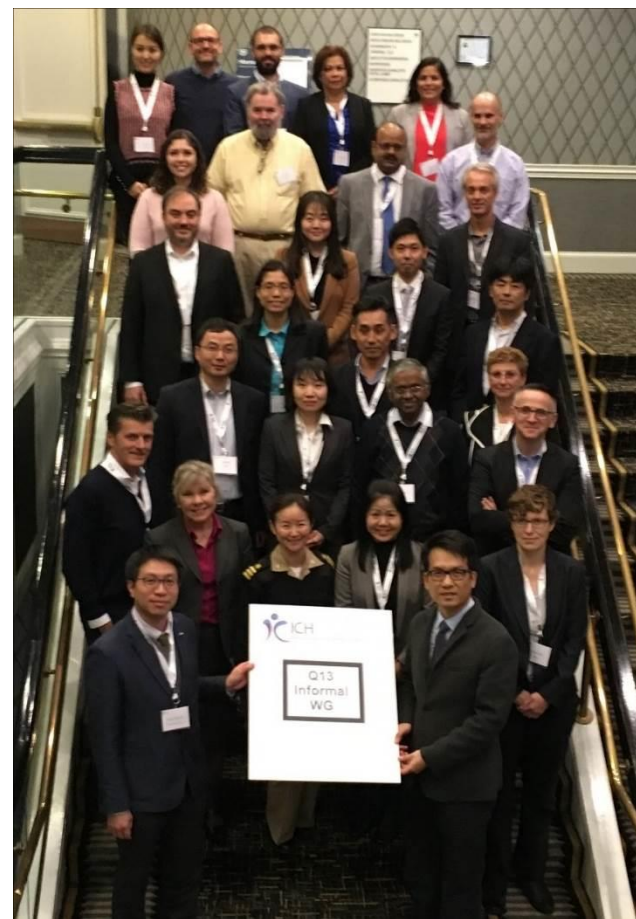
- 連続生産が品質分野のFuture ICH Topicsの候補になる。(2014年ICHミネアポリス会合時点)



- 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)

連続生産を取り巻く国際的な動き—ICH(3)

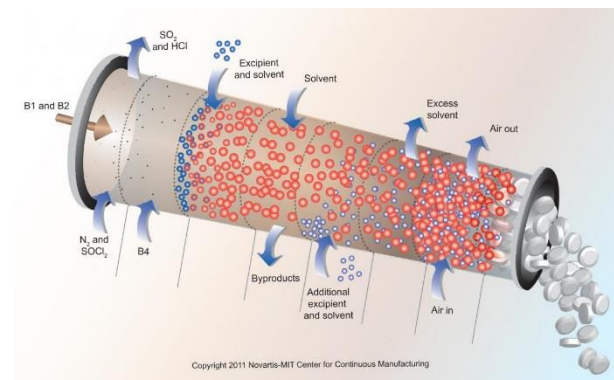
- 2018年11月12日～15日に開催されたシャーロット会合で **concept paper**、**business plan**が了承され、Expert Working Group (EWG) として正式にQ13ガイドライン作成がスタートすることとなった。
 - Rapporteur: Dr. Sau(Larry) Lee (US FDA)
 - Regulatory Chair: Dr. Yoshihiro Matsuda (PMDA)



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

連続生産を取り巻く国際的な動きーMITシンポジウム

- International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals (ISCMP)
- 第1回: 2014年5月20~21日
 - ホワイトペーパーを作成(The Journal of Pharmaceutical Sciences誌に投稿: Allison G et al., J Pharm Sci. 2015 Mar;104(3):803-12)
- 第2回: 2016年9月26~27日
 - 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)
- 第3回: 2018年10月3~4日



MIT : Massachusetts Institute of Technology

連続生産を取り巻く国際的な動き—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～)

US FDAの状況

- これまでに5品目、連続生産技術を用いた製品を承認
 - Vertex ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor)
 - Janssen Prezista (darunavir)
 - Eli Lilly Verzenio (abemaciclib)
 - Vertex Symdeko (tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor)
 - Pfizer daurismo (glasdegib)
- 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 - 企業間の話し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。

* Sau(Larry) Lee氏の発表スライド(CCPMJ講演会, 2018)から一部引用

EMAの状況

- 中央審査方式で承認された新規品目、一部変更品目の経験あり
- いくつかのscientific adviceのリクエストあり（原薬、製剤）
- QWP / PAT Group と企業とのディスカッション
- 連続生産の経験は限られた状態（特にバイオ製品について） → 規制当局（例えば EMA PAT Group）との対話が必要
- これまでの経験・実績
 - 主に錠剤について（湿式造粒、乾式造粒、直打）
 - 原薬の連続合成（DOE、デザインスペース（反応条件））
 - PATツール（NIR、ラマン、光散乱）-プローブの設置場所、頑健性、重複
 - Continuous Validation
 - モデル/RTTRT-NIRによる確認試験、製剤均一性、溶出性

* Dolores Hernan氏の発表スライド(3rd ISCMP, 2018)から一部引用

PMDAの状況

- 連続生産に関する相談の実績あり(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(2件)あり
 - 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: ترامセット配合錠(トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン)

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)

□ 目的

- 産官学が一体となり、お互いに足りない連続生産に関する知識・経験を共有し、この新たな分野の研究を早急に実施していくことで、国内における連続生産への取組みを促進し、医薬品産業の活性化にも繋げていく。

□ マイルストーン

1. ステークホルダーからの聞き取り調査を実施し、連続生産に関する課題を特定
2. 連続生産を導入する上での課題について、解決策を検討
3. 承認申請に際しての留意点を整理し、指針となる文書を作成

研究成果物1:「連続生産に関するPoints to Consider」文書

- 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Points to Consider(留意事項文書)を作成

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



- PMDA「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)」作成に繋がる

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

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。

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

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に違いはない。

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。

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。

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。

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。

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。

研究成果物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」文書

- 「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。

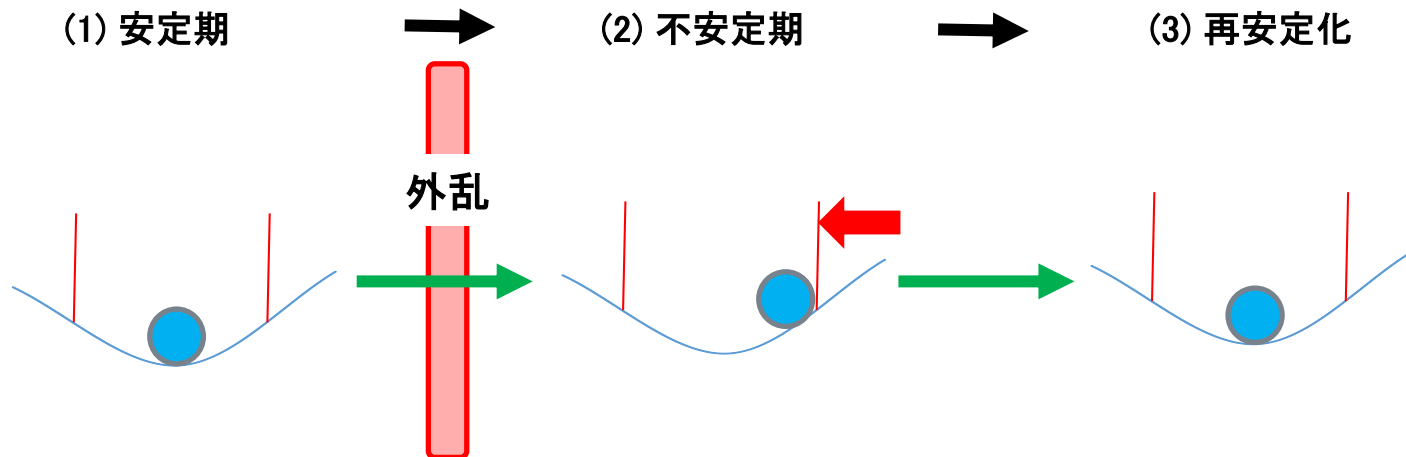
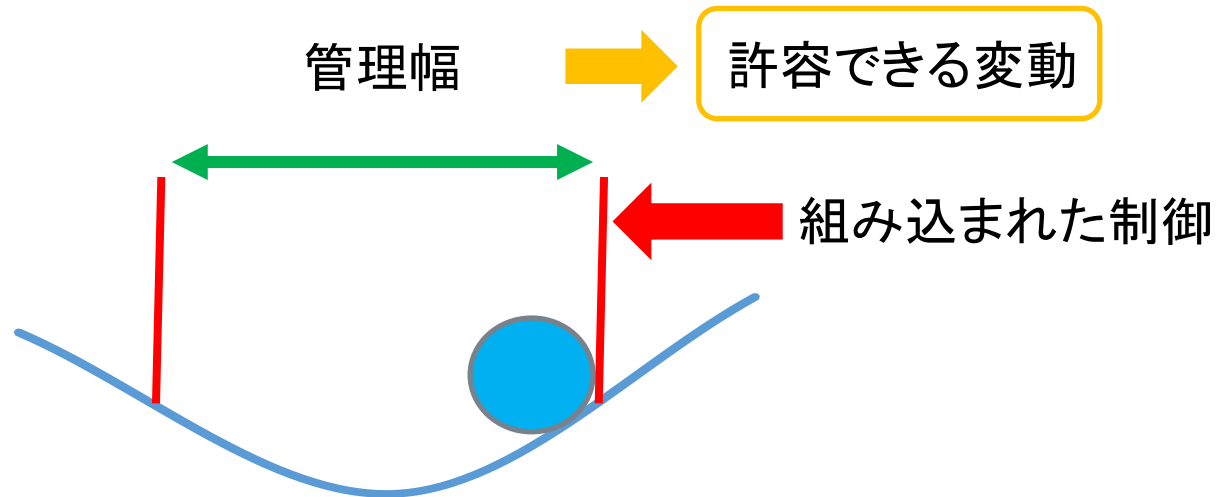


図1:「管理できた状態」の概念図

(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。)

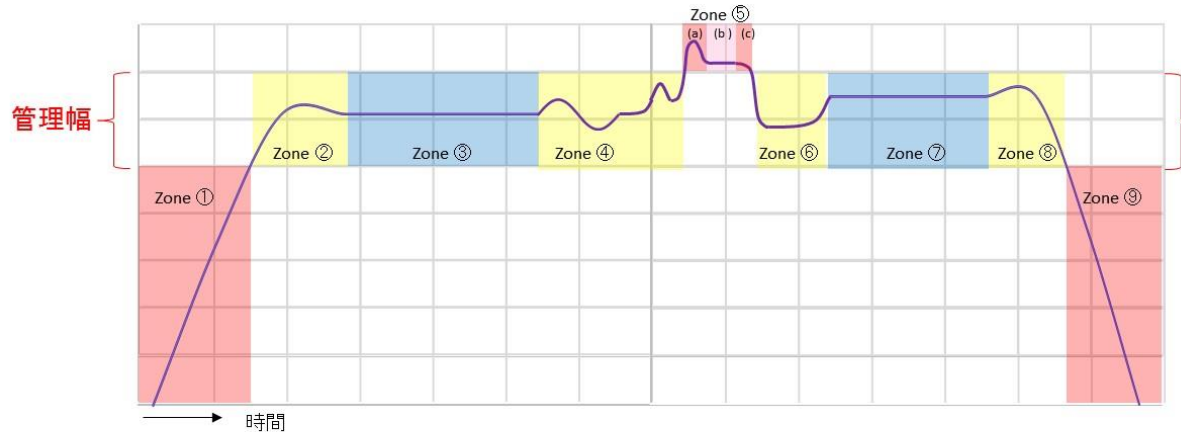
http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf

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？

管理できた状態 (State of Control) と定常状態 (Steady State) との関係



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、また管理幅の外側			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)
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)

AMED研究班の今後の取組み

□ 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」

(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。

□ AMED「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 高松紗絵子、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。

PMDAとしての連続生産に対する取組み

- AMED研究を基に、PMDAとしての連続生産の考え方を提示
- 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



今後の展望

- 医薬品産業において、連続生産は医薬品製造のスタンダードになる可能性を秘めている
 - PMDA、US FDAを含め、規制当局が連続生産技術の導入を積極的にサポートしていること
 - Industry 4.0(製造業のデジタル化・コンピュータ化を目指すコンセプト)の実現に必要な技術であること
 - 医薬品の製造・流通の仕組みに革新を起こす技術であること



すべては国民の利益に繋がる

情報提供WEBページ



[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
<ul style="list-style-type: none"> ▣ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▣ 基準作成調査業務の概要 ▣ 日本薬局方関連業務 <ul style="list-style-type: none"> ▣ 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、オランダ、米国

連続生産の国内規制の関連情報を整理、掲載

- PMDA職員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>

ご清聴ありがとうございました。

