ICH Q13 原薬及び製剤の連続生産　ー実現に向けてー

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

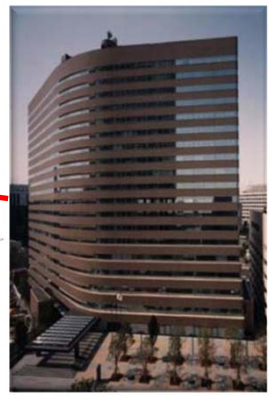
本日のアジェンダ

1. PMDAについて
2. 連続生産への期待
3. ICH Q13
4. PMDAの取組み
5. 今後の展望

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

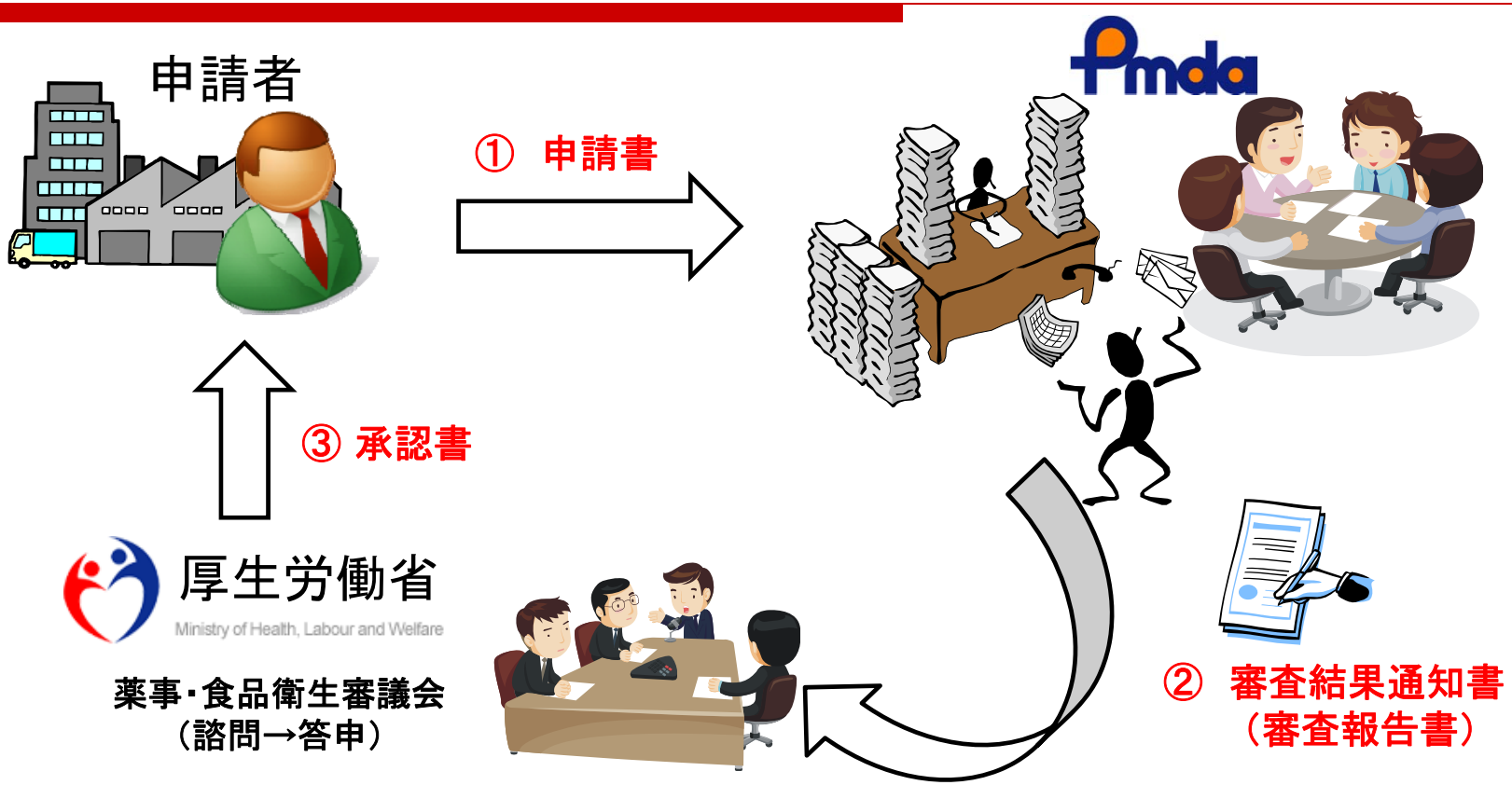
関西支部、2013年設立



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

ICH Q13 （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）

ICH Q13 （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）

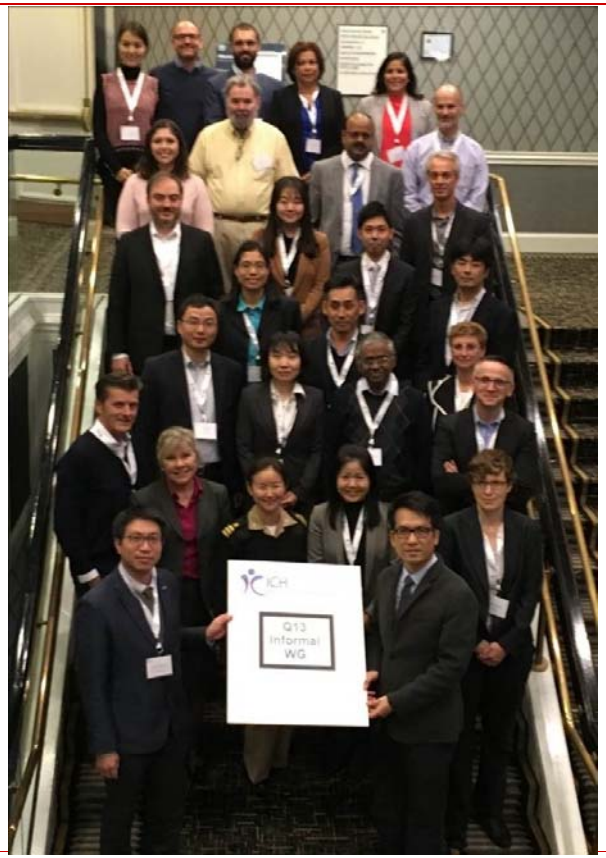
⇩

- 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）

ICH Q13 （3）

- トピック名：Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products（原薬及び製剤の連続生産）
- 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



Concept paper （1）

- 認識されている問題点、また国際調和活動により解決すべき課題が示された文書。今後のガイドライン作成では、Concept Paper (CP)に記述された事項を基に議論が行われることとなる。
- 認識されている問題点
  - 連続生産の規制に係るガイドラインの欠如

    ⇩
  - 国際商業化を目指した製品において、CMの実施、規制当局からの承認、ライフサイクルを通じた変更管理が困難になる可能性がある

    ⇩
  - 国際調和を推進し、CM技術を用いる際の障壁を軽減するためには、CMに関するICHガイドライン作成が必要

Concept paper （2）

- 本ガイドラインの対象
  - 化成品
  - 治療用タンパク質製剤（therapeutic proteins）
    - 現時点、生物薬品に対するCMの検討・開発は抗体医薬品などに限られているものの、抗体医薬品以外の生物薬品へのCM適用を除外しないようにしたいという配慮から、このような表現が用いられている。

本ガイドラインで述べられる一般的な定義や規制上の概念は、その他のバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品にも適用されうる旨の記載も行われることとなった。

Concept paper （3）

- 解決すべき課題
  - CMに関連する定義と規制上の概念

    バッチ生産との違いから、明確化や説明が更に必要となる事項

    （CMの定義、スタートアップ/シャットダウン、管理された状態（State of Control）、プロセスバリデーション、継続的工程確認（continuous process verification））
  - CMへの主要な科学的アプローチ

    CMに特有な例

    （システムダイナミクスの概念、モニタリングの頻度、不適合物質の検出と除去、物質のトレーサビリティ、プロセスモデル、高度なプロセス管理）
  - CMに関連した規制当局の期待

    承認申請、承認後変更、工場でのCM実施に関連する事項、医薬品品質システム、これらに対する規制当局の期待

Concept paper （4）

□ 本ガイドラインの目的

1. 国際調和を推進するための主要な技術的、規制上の考慮すべき点を捉えること。CMに特有なGMP関連事項も含む。
2. 医薬品製造業者がCMの開発、実施または取り込みのための柔軟なアプローチが取れるようにすること。
3. CM技術の開発、実施、評価に関する規制上の期待に関するガイダンスを、企業及び規制当局に提供すること。

- CMに対する複数のアプローチ（原薬から製剤まで一貫した連続生産のケースや、バッチ生産と連続生産のハイブリットタイプのケースなど）を考慮すること。
- 関連する既存のICHガイドラインを考慮し、それら既存のガイドラインの内容をCMにどのように適用するかを検討すること。

Business plan （1）

- CPで提示された事項を調和していく場合のコストとベネフィットを見積もること、加えて規制上の実施可能性にも焦点を当てた文書。Business plan (BP)で示された事業計画も踏まえ、最終的にICHガイドラインとして作成することが適当か否か判断されることとなる。

- 取り組むべき問題・課題について
  1. CMに関連した用語の定義を調和すること。
  2. CMに対する主要な科学的アプローチを明確にすること。
  3. 地域間のCMに対する規制上の概念と期待を調和すること。

Business plan （2）

- ICHガイドラインの欠如により想定される負担
  1. 地域ごとに異なる規制要件が示されたガイドライン/ガイダンスが発行されることとなる。
  2. 地域ごとに異なる規制要件に応えるために、各々に対応した申請資料・申請戦略が必要となる。
  3. 規制要件が異なることで、CMを実施するリスクと費用が増大することとなる。
  4. 技術的、規制上の疑問を解決するために、企業と規制当局間でその場限りの会議や相談を実施することで、不確実性が生じる。
  5. 患者の医薬品入手に関わる改善の機会を失う。

Business plan （3）

- 計画
  1. 原薬及び製剤のCMに関する新しい品質ガイドライン（ICH Q13）を作成する。
  2. EWGには約35名の専門家が参加。新しいガイドライン作成のためには、6回の対面会合と複数回の中間電話会議が必要。
  3. Step4到達まで、2018年11月から2021年11月までの3年間を予定。
  4. 想定される主なスケジュールは以下の通り。
     - CPとBPの承認：2018年11月
     - Step2b：2020年6月
     - Step4：2021年11月

Business plan （4）

- 特別な活動
  - 規制当局メンバーによるCM施設への訪問
  - 最先端な技術の理解
  - 意見公募期間、主要な会議でのプレゼンテーションの実施
  - 外部の専門家との関わり
- ガイドラインの実施を促進するための活動
  - ICH Q13ガイドラインに関するトレーニング教材の作成と配布
  - 事例研究の例示

PMDAの取組み （1）

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

PMDAの取組み （2）

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。

PMDAの取組み （3）

- 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

- 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）
  - 「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の取組み （4）

- 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：トラムセット配合錠（トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン）

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したことで、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

今後の予定 （1）

- 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。

今後の予定 （2）

- 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

⇩

国民の利益に繋がる

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。