



化成品の連続生産に対する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

化成品の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>

□ 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

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。



- 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

暫定案ーロットの定義

- 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。

暫定案ーバリデーション

- 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

「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。

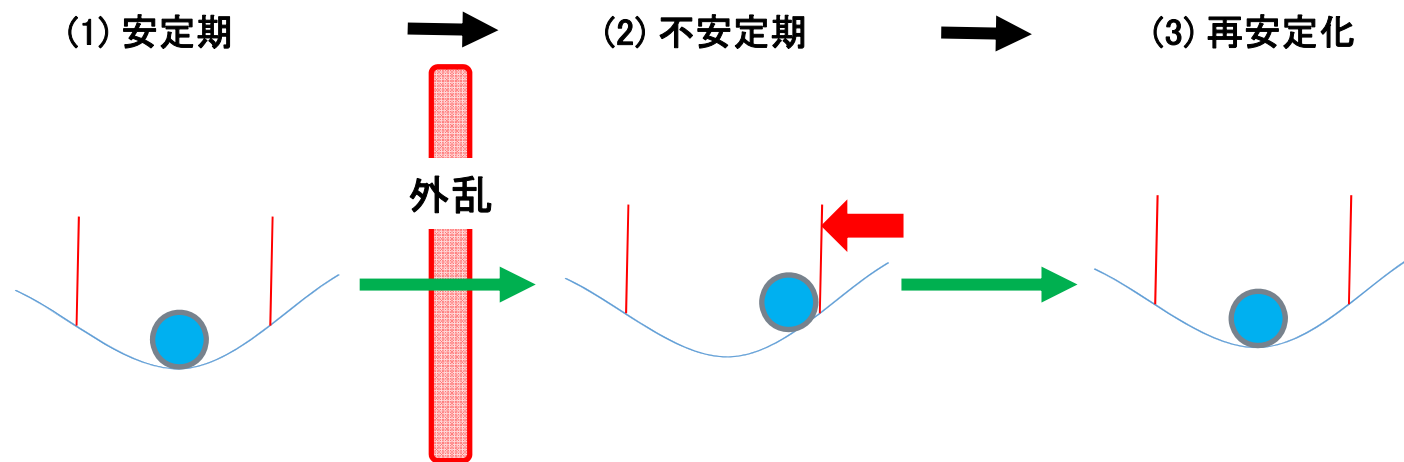


図1:「管理できた状態」の概念図

(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。)

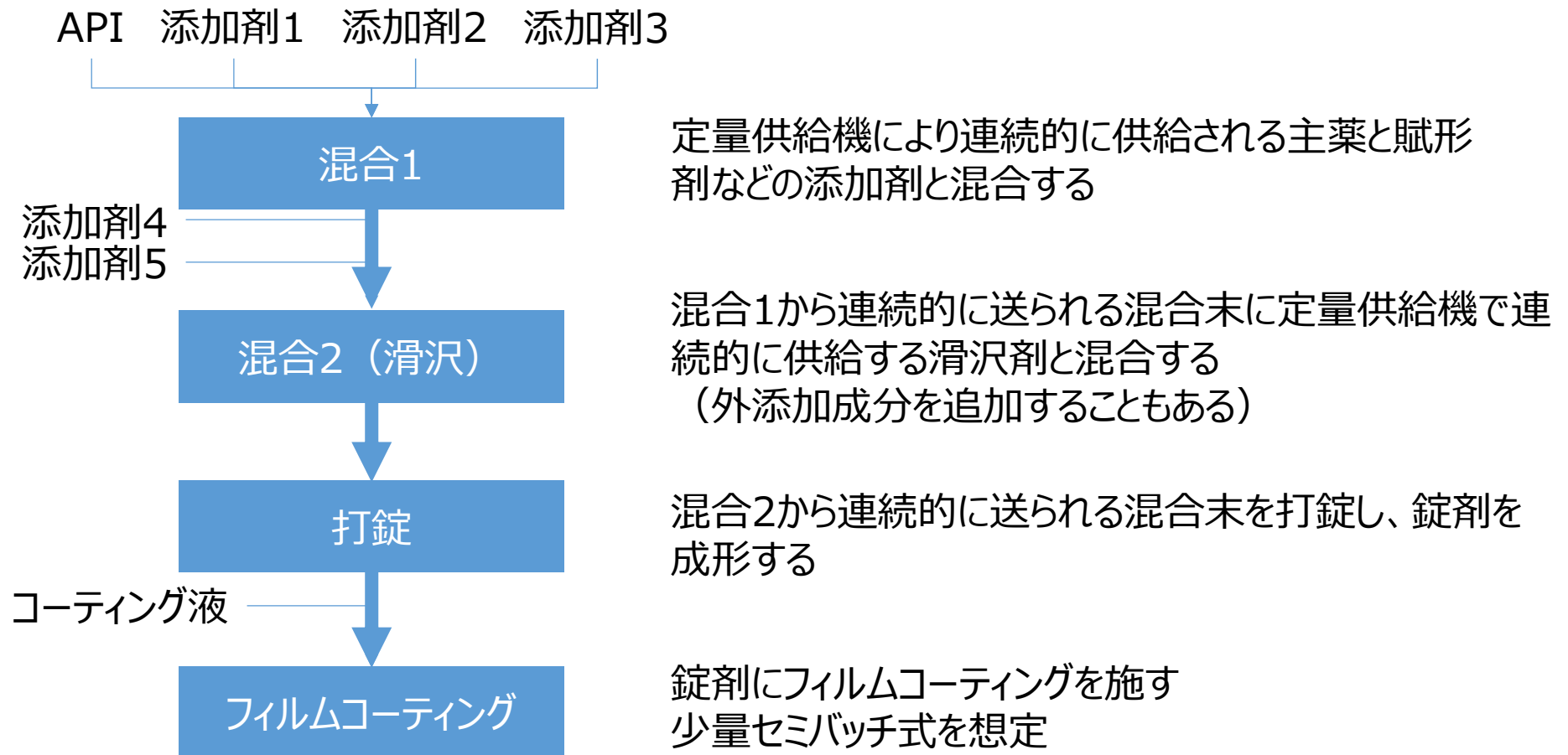
化成品の連続生産への取組み状況(2)

□ 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～2021年3月(予定))

- 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。

直接打錠プロセスに対する検討(1)

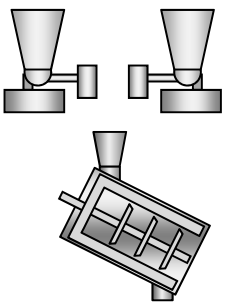
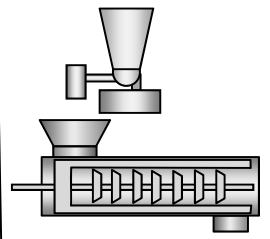
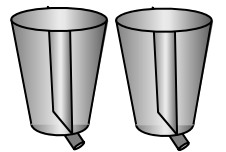

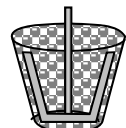
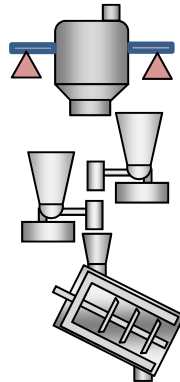
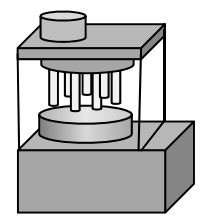
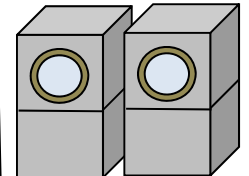


直接打錠プロセスに対する検討(2)

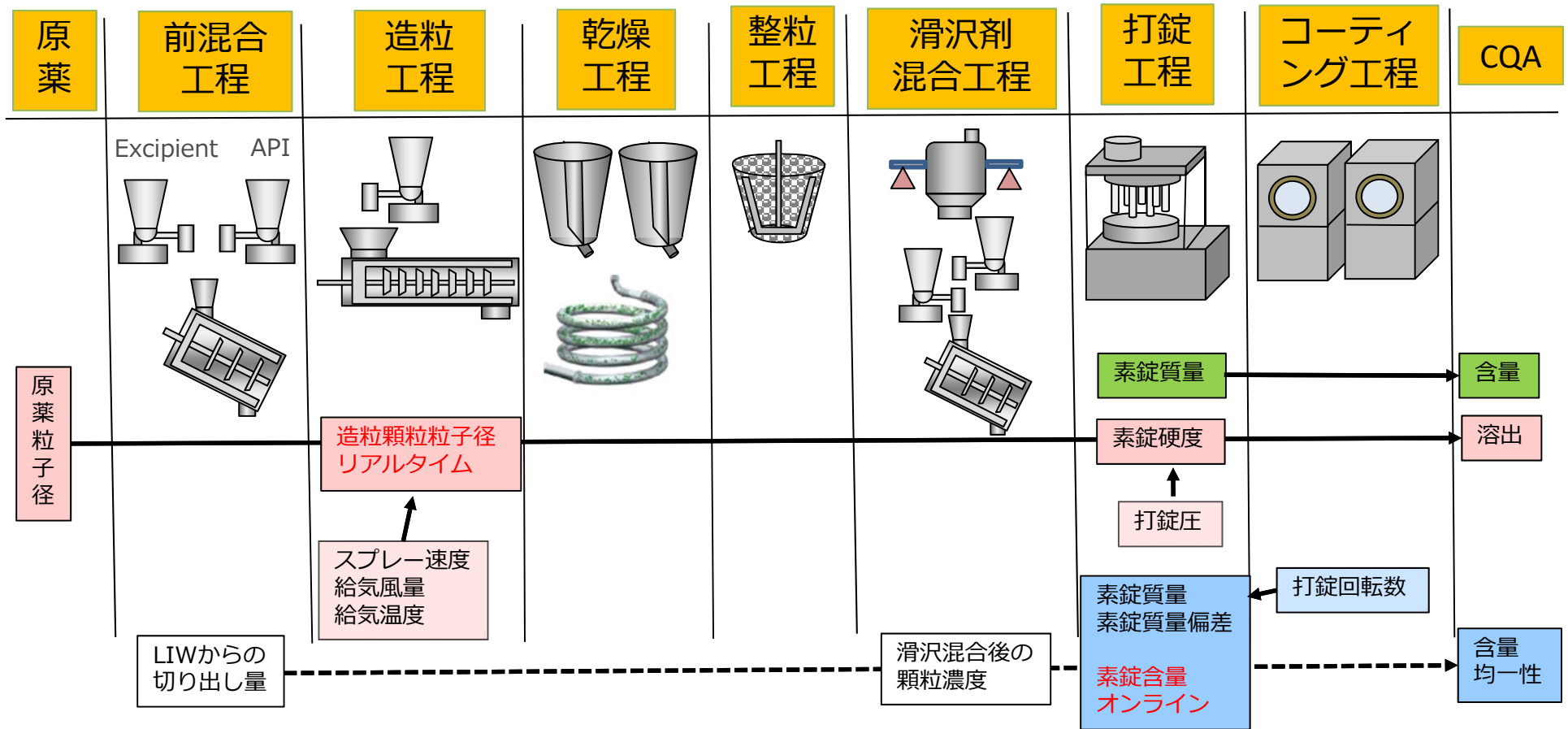
【これまでの議論】

1. 連続直打プロセスで何を管理する必要があるかを明確化する。
2. CQAであるからプロセス内で全て管理する必要があるわけではない。
3. 連続化することで、バッチと異なる部分はどこかを明確化する。
4. 連続的にモニタリングする必要があるものを、本活動における管理すべき項目とする。
5. 連続混合における成分比率は、定量供給機による管理、混合末含量（均一性）はPPの立証された許容範囲による管理が基本である。
6. NIR等のPATツールは開発段階でのプロセス理解、異常発生前の事前検知等に用いられる。
7. 上流工程と下流工程の管理幅はCQAへの影響度により異なる。
8. RTDモデルによる管理方法は理屈上は利用可能と考えられるが、現実との乖離がどの程度あるかを検証する必要がある。

湿式造粒プロセスに対する検討(1)

前混合工程	造粒工程	乾燥工程	整粒工程	滑沢剤混合工程	打錠工程	コーティング工程
混合ユニット	造粒ユニット	乾燥ユニット	整粒ユニット	滑沢剤混合ユニット	打錠ユニット	コーティングユニット
セミバッチ式 Excipient API 	連続式 	セミバッチ式  連続式 	連続式 	セミバッチ式 	連続式 	セミバッチ式 

湿式造粒プロセスに対する検討(2)



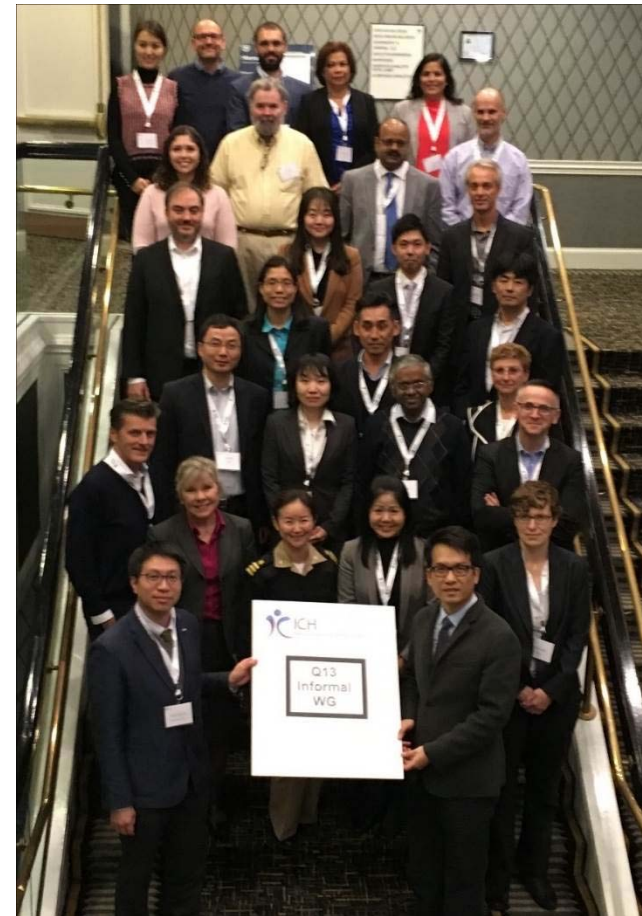
PMDAにおける相談・審査状況

- 連続生産に関する相談実績(化成品原薬、製剤、バイオ)
 - 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)
 - 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)

ICH Q13

- トピック名：
Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
(原薬及び製剤の連続生産)
- 本ガイドラインの対象：
化成品及び治療用タンパク質製剤
(therapeutic proteins)
- Step4到達まで、2018年11月から
2021年11月までの3年間を予定。

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

