

PMDAの連続生産への取組み

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

本日の講演内容

1. 連続生産に関する国内外の取組みについて
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」について
3. PMDAにおける連続生産品目の審査事例
4. 今後の展望

連続生産に関する国内外の取組みについて

□ ICH

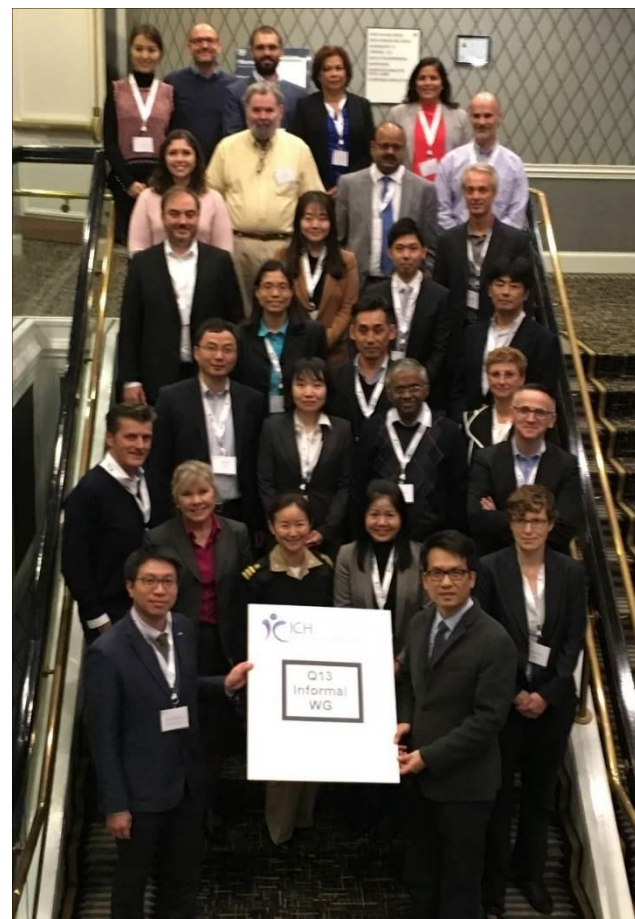
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)
- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、**医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議**
- 1990年4月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足→**2020年5月時点、ICHメンバーは 17 団体、オブザーバーは 33 団体**

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)、トルコ医薬品医療機器庁(TITCK)

ICH Q13

- ❑ Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
- ❑ 2018年11月に開催された米国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)



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

■ CMI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)

■ CMI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

今後の主なスケジュール

- 2021年5月 バーチャルICH仁川会合
- 2021年6月 Step2a/2b承認
- 2021年6月～ 意見公募
- 2022年11月 Step4

規制当局の連続生産への対応

- 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～2018年3月)
 - AMED研究班(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)立ち上げ(2018年4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～)

PMDAにおける連続生産への取組み状況

□ AMED「医薬品の連続生産における品質保証に関する研究」

■ 「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革新的製造技術WG

■ 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。

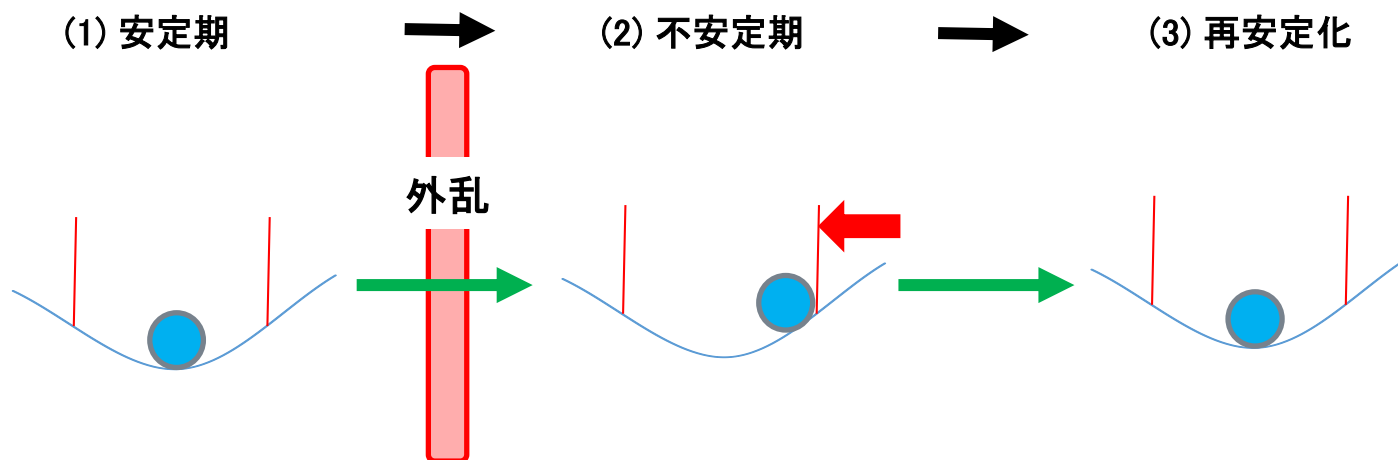
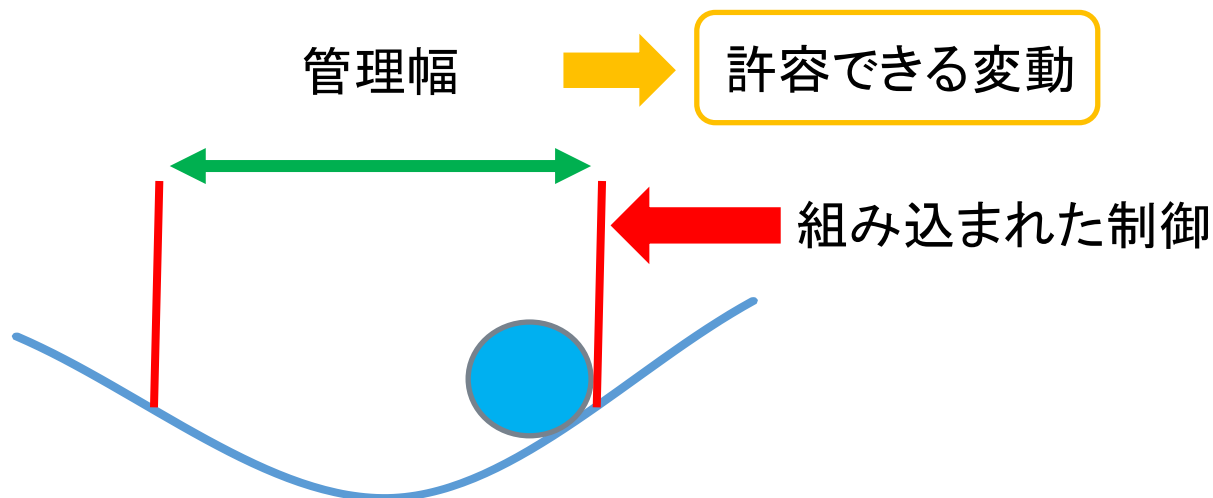


図1:「管理できた状態」の概念図

(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。)

質問



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？

いかに管理できた状態 (State of Control) であることを説明するか？

製品及び製造プロセスの十分な理解



プロセスシステム工学に基づく管理戦略の策定



管理できた状態 (State of Control) の保証



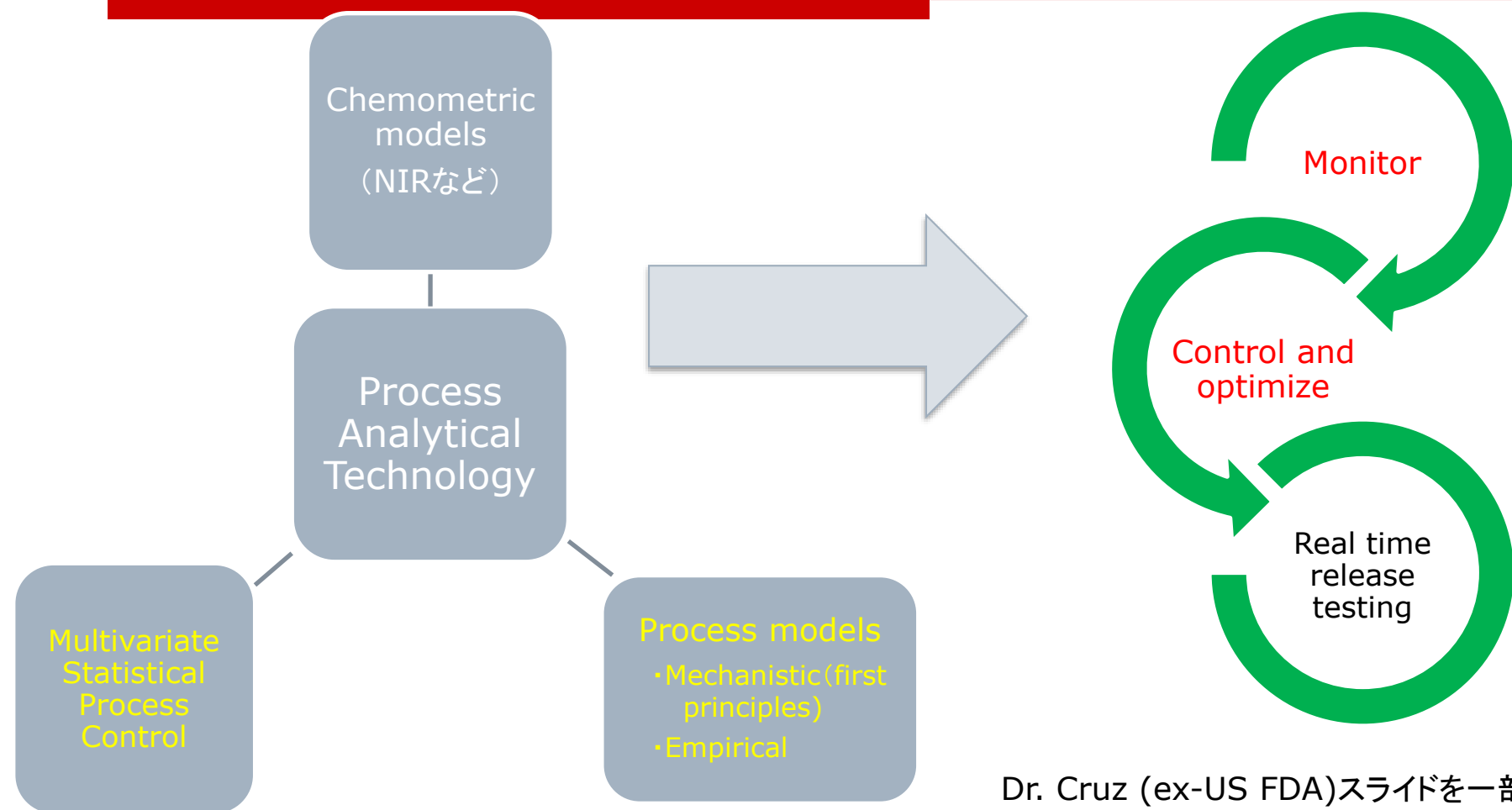
連続生産の実現

プロセスシステム工学(PSE)とは？

- プロセスの総合的な最適化を実現するための基礎理論、手法、コンピュータ利用技術を研究する専門分野
 - ソフトセンサー
 - プロセス制御技術
 - ダイナミックシミュレーション など

参照：日本学術振興会 プロセスシステム工学 第143委員会
<http://www.pse143.org/>

連続生産におけるモデルの活用



Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

モデル活用への期待

- 連続生産では、上流工程で生じた変動が直接、下流工程に影響するため、従来のバッチ製造に比べ、より統合されたシステム管理が求められる。

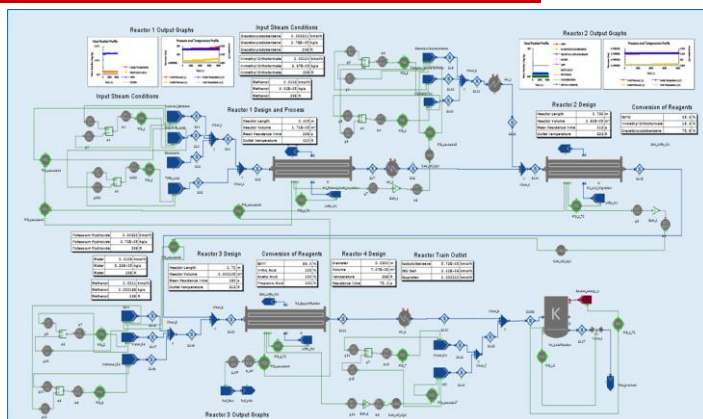


プロセスシステム工学を活用した品質管理・
製造管理がこれまで以上に期待される。

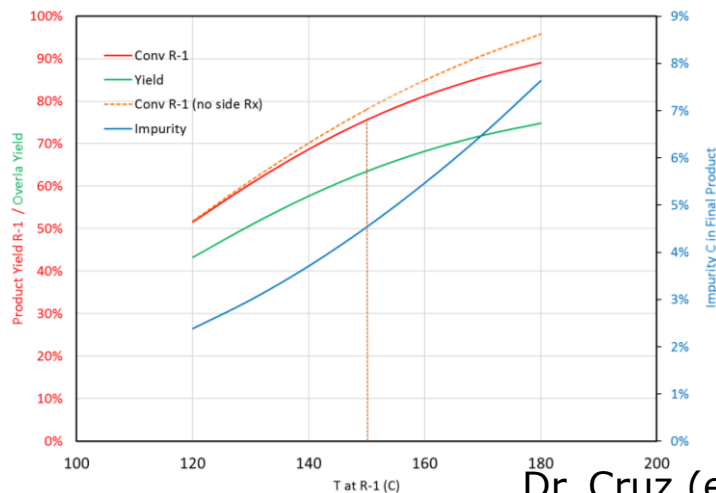
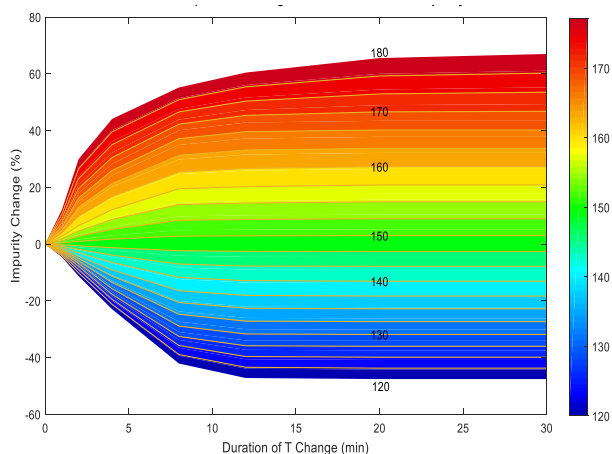
ケース1 : Flow Chemistry

Process Model

- Reaction Kinetics
- Mass flow
- Reactor Types



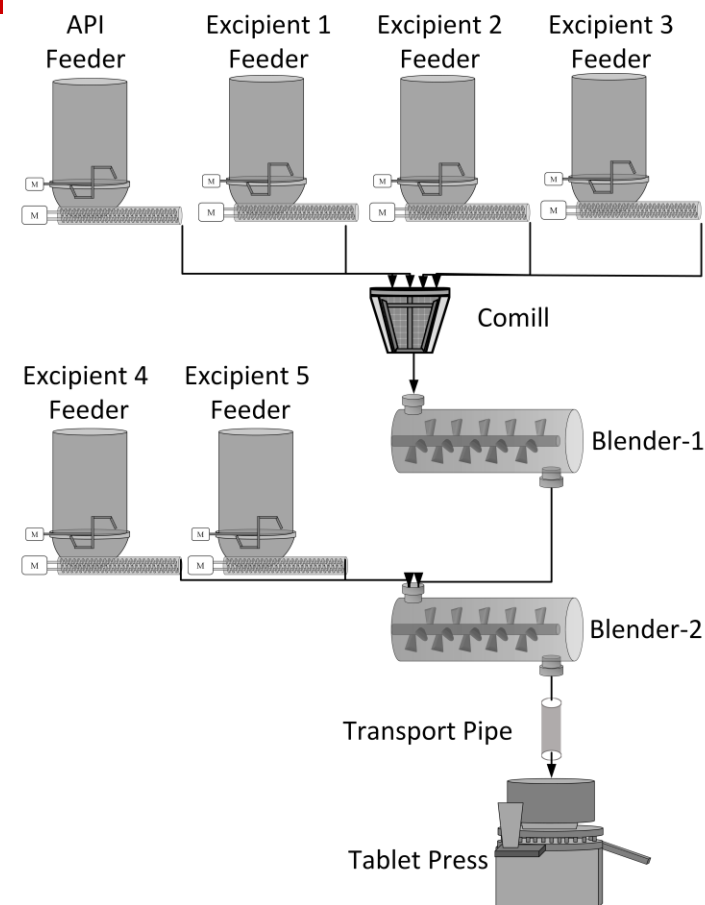
Impact of temperature on impurity formation?



Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

ケース2: Continuous Direct Compression

- **Residence Time Distribution (RTD)**
により、反応器内の原料の流れや混合状態の情報を得ることが可能
- RTDモデルの適用により
 - 定量供給機の変動に伴う混合及び含量の変動を予測できる
 - 変動によって生じた不適合物質の排除が可能
サンプリング頻度の決定



Dr. Cruz (ex-US FDA)スライドを一部改変

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」

- 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。
- 研究協力者：

青山 惇 (元 PMDA)	菊池 正彦 (熊本大学)	下野 龍太郎 (ヤンセン)	田原 耕平 (岐阜薬科大学)	松井 康博 (大日本住友)
石本 隼人 (エーザイ)	倉崎 和貴 (中外製薬)	正田 卓司 (NIHS)	出水 庸介 (NIHS)	真野 栄一 (元 MSD)
井上 圭嗣 (GSK)	小出 達夫 (NIHS)	杉山 弘和 (東京大学)	寺田 勝英 (高崎健康福祉大学)	宮本 祐司 (協和発酵キリン)
鵜野澤 一臣 (フロイント産業)	境井 洋 (廣貫堂)	鈴木 康弘 (第一三共)	長谷川 浩司 (パウレック)	本山 敬一 (熊本大学)
大崎 一男 (メトロームジャパン)	坂本 知昭 (NIHS)	芹澤 克 (ビートセンシング)	羽山 哲生 (元 田辺三菱製薬)	横山 怜示 (塩野義製薬)
香取 典子 (NIHS)	嶋多 剛介 (ユーロテクノ)	高山 一成 (PMDA)	日景 俊胤 (PMDA)	垂水 利泰 (ブルカー・ジャパン)
加納 学 (京都大学)	島村 自然 (高田製薬)	竹内 洋文 (岐阜薬科大学)	古川 諒一 (田辺三菱製薬)	浅井 直親 (ダルトン)

研究成果

□ 連続直打プロセスの管理戦略と手法の考え方

(サブグループリーダー: 鈴木康弘氏)

- **Control strategy and methods for continuous direct compression processes** (Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, in Press)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087620314616>

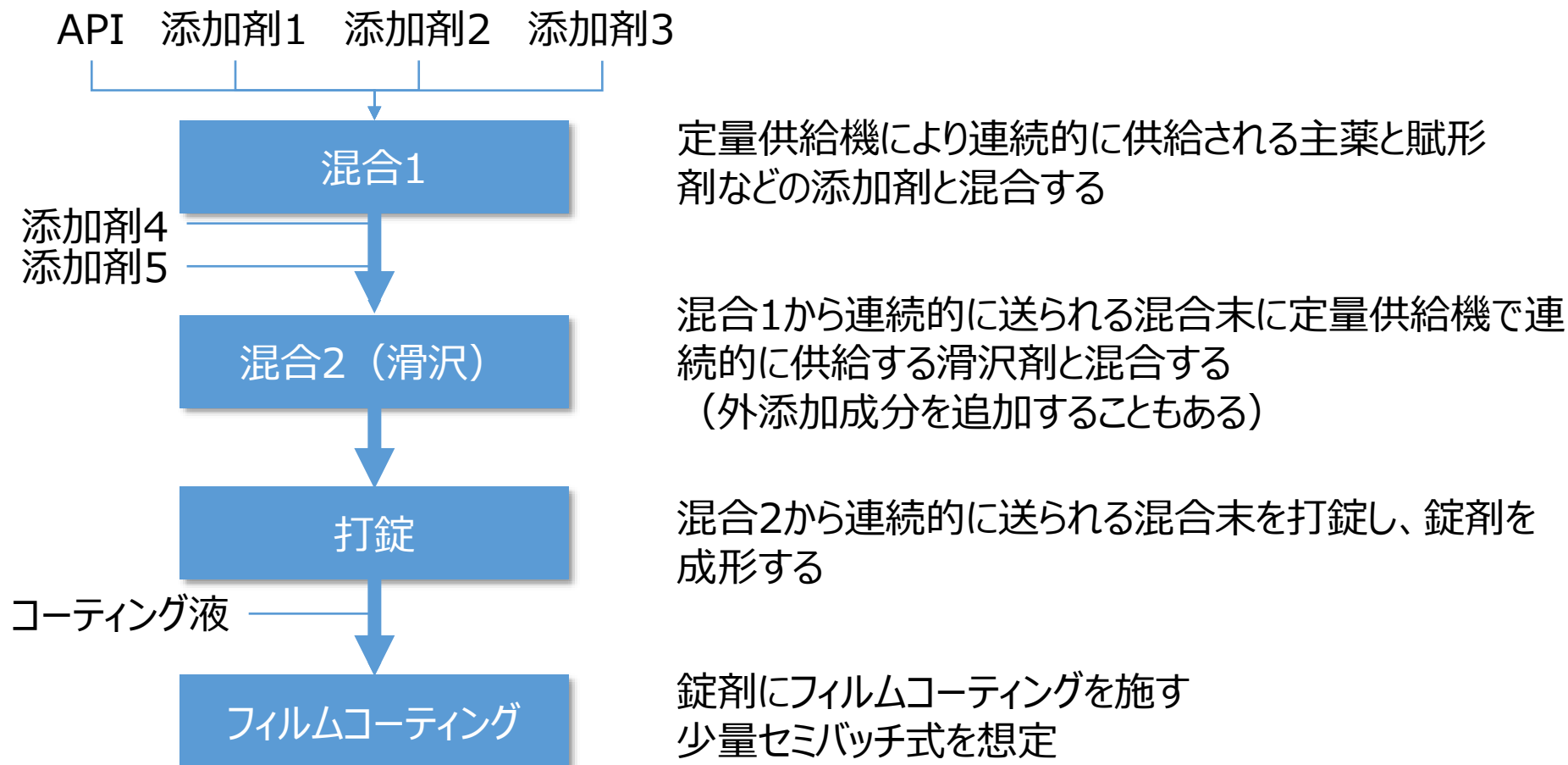
□ 連続生産を用いた経口固形製剤の管理戦略構築に関する考え方

(サブグループリーダー: 石本隼人氏)

- **Approach to Establishment of Control Strategy for Oral Solid Dosage Forms Using Continuous Manufacturing** (Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Advance Publication)

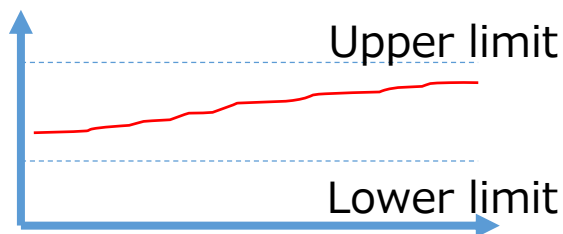
https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/advpub/0/advpub_c20-00824/_article/-char/ja/

検討例1（直打プロセスのモデルケース）



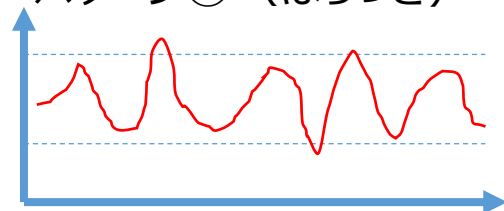
起こりうる変動のパターン

パターン①（経時変化）



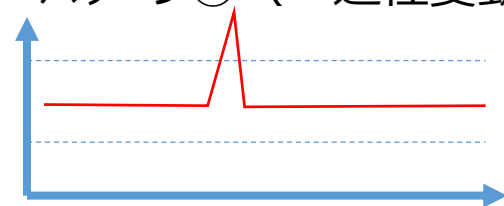
- 管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性が一定の傾向を持って増加あるいは減少する。
- 制御がなければ一定時間後に管理範囲を超え、その後管理範囲外の状態が継続する。

パターン②（ばらつき）



- 管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性が上下に変動する。
- 制御がなければ管理範囲を超えることが頻発する。

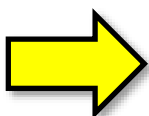
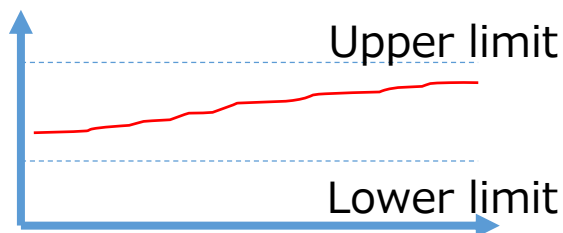
パターン③（一過性変動）



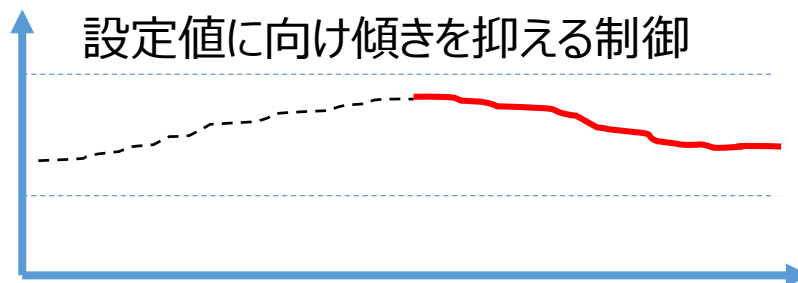
- 管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性が外乱により一時的に増加あるいは減少する。
- 制御がなくてもプロセスは元の状態に戻る。

変動パターンと制御

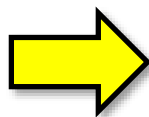
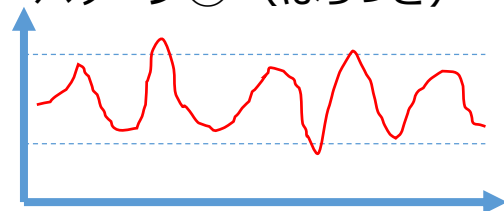
パターン①（経時変化）



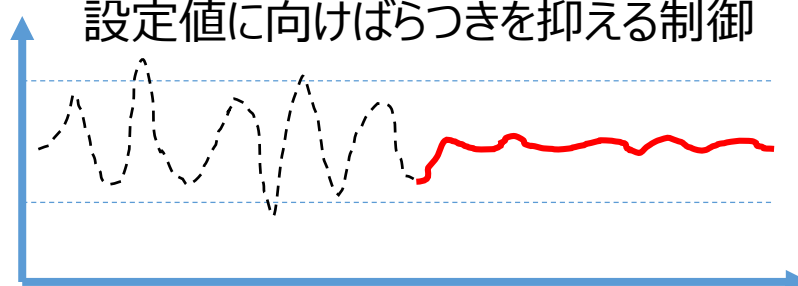
設定値に向け傾きを抑える制御



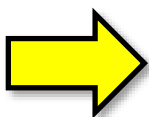
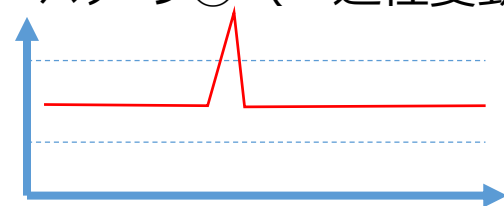
パターン②（ばらつき）



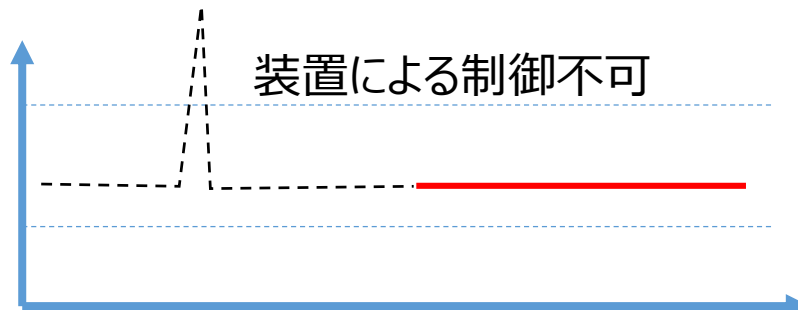
設定値に向けばらつきを抑える制御



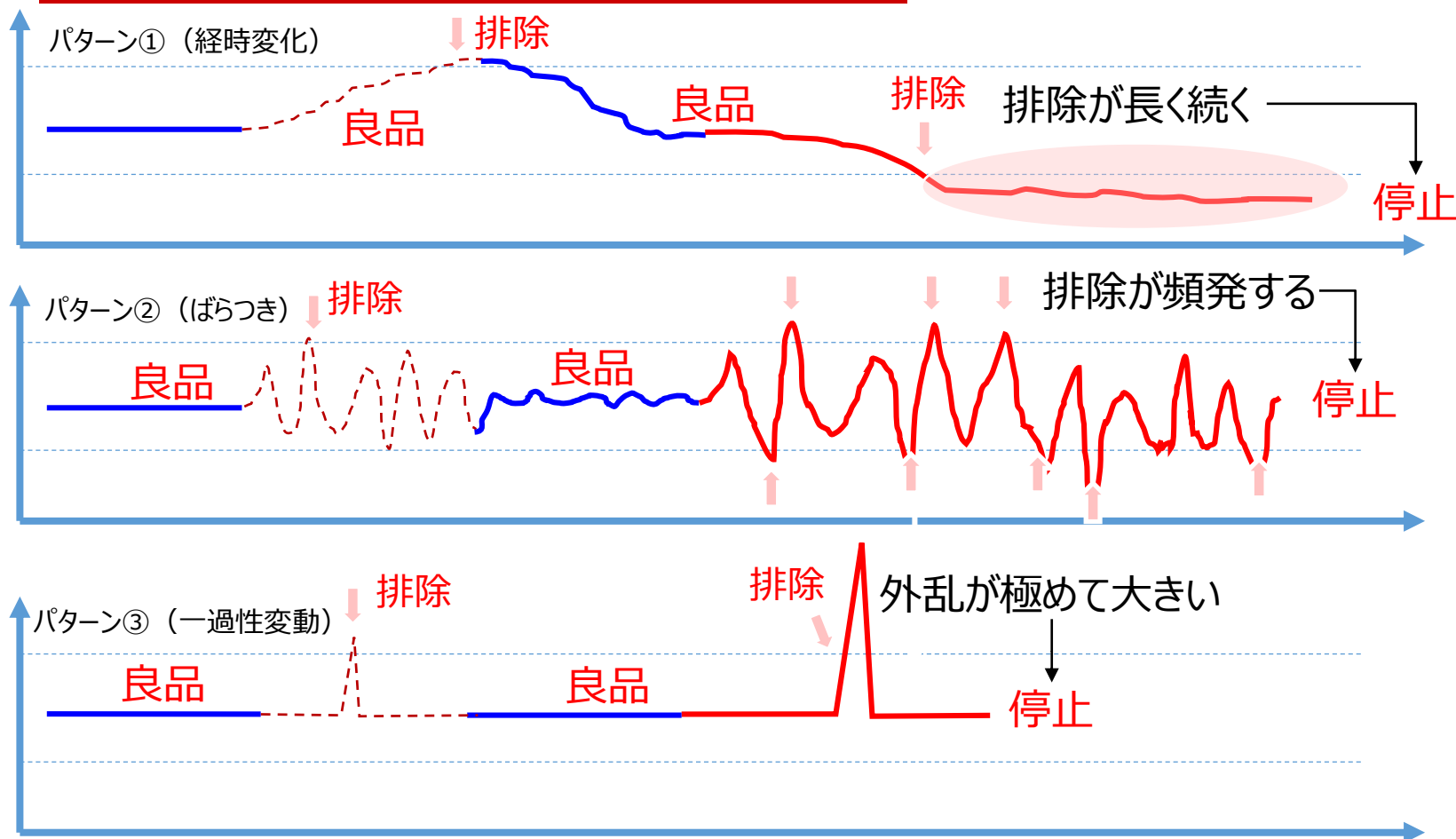
パターン③（一過性変動）



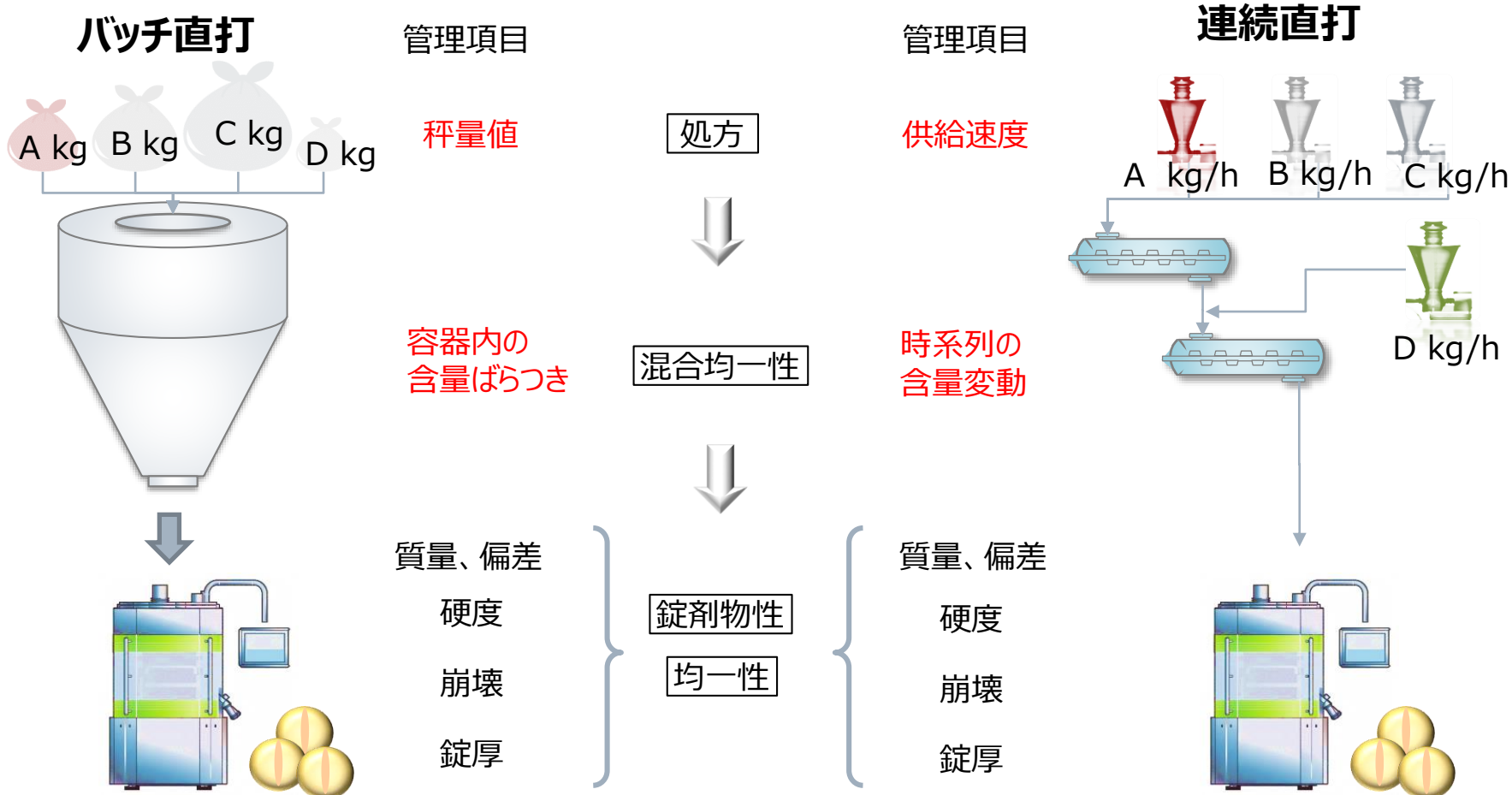
装置による制御不可



変動パターンとプロセス管理



バッチ直打と連続直打の比較



管理戦略上の比較

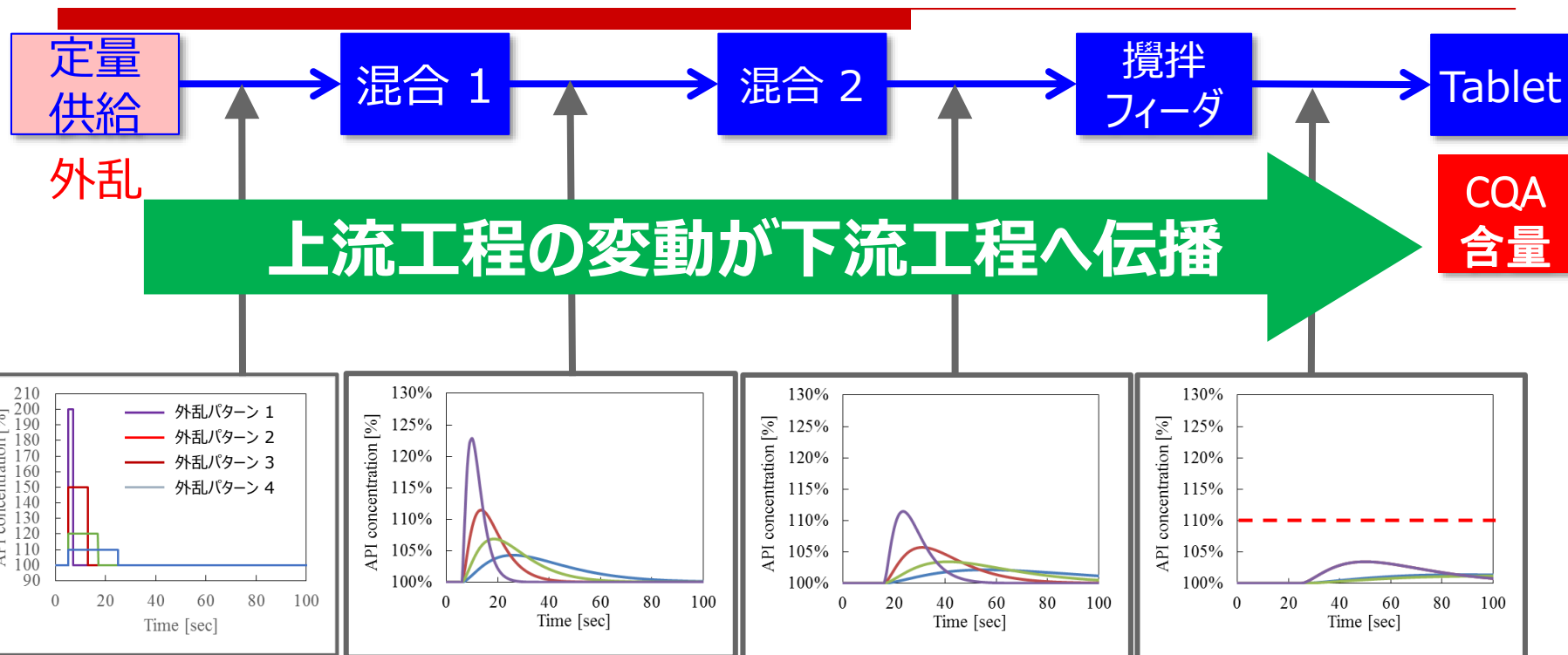
製法	バッチ直打	連続直打
成分比率 (処方比率)	1バッチ分の各原料を事前に所定量秤量し一度に全量投入（一定）	定量供給機により各原料を連続的に投入する（時系列に変動）
混合末含量 (混合均一性)	混合機内でのサンプリングポイント間のばらつき	混合機出口（1つのサンプリングポイント）における時系列の変動

連続直打プロセスでは、成分（処方）比率、混合末含量（均一性）の時系列な変動の原因となる**定量供給機の管理が重要**



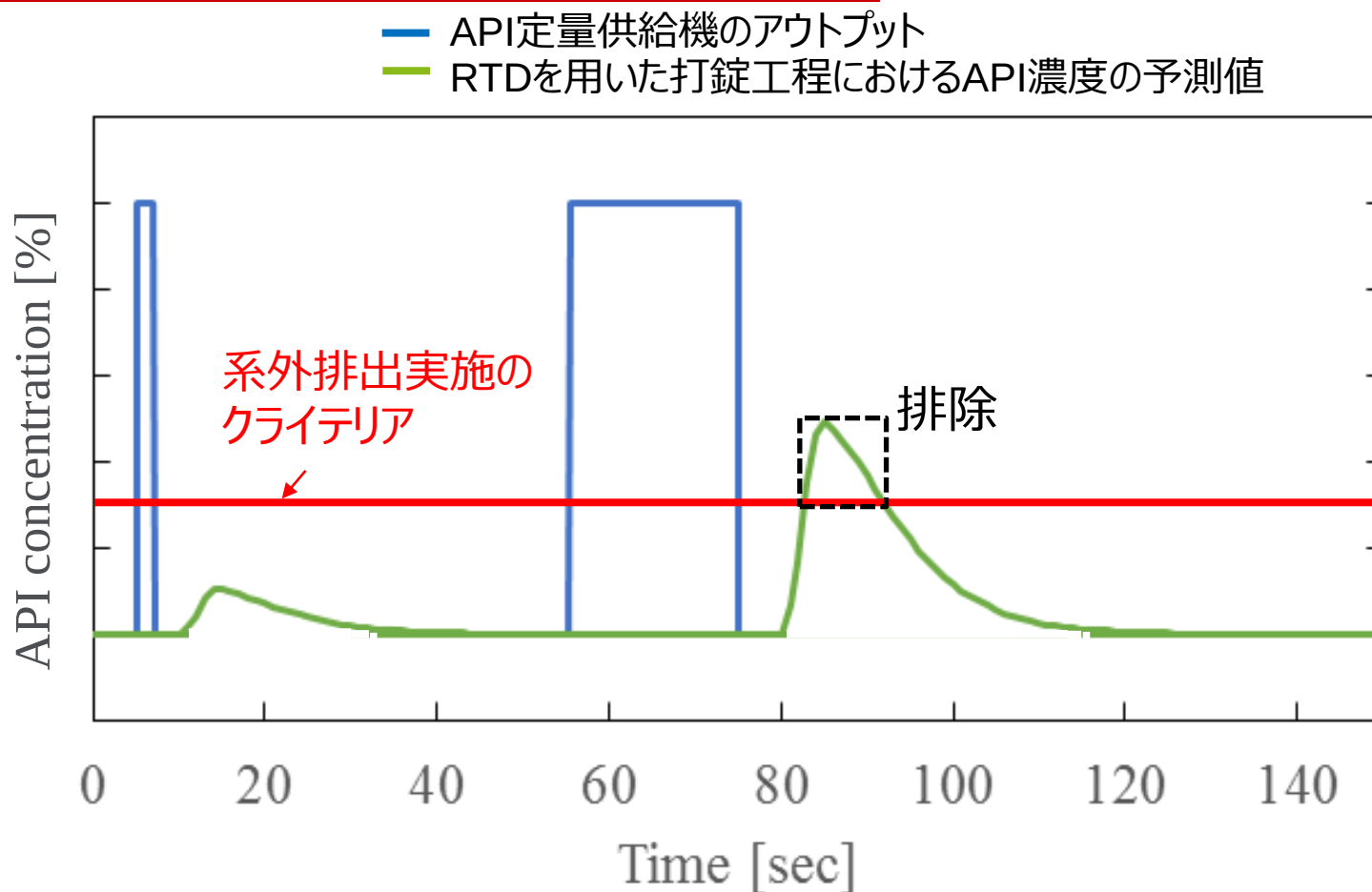
RTDモデルによる影響度評価、プロセス管理が有用！

RTDモデルを用いた品質管理の例

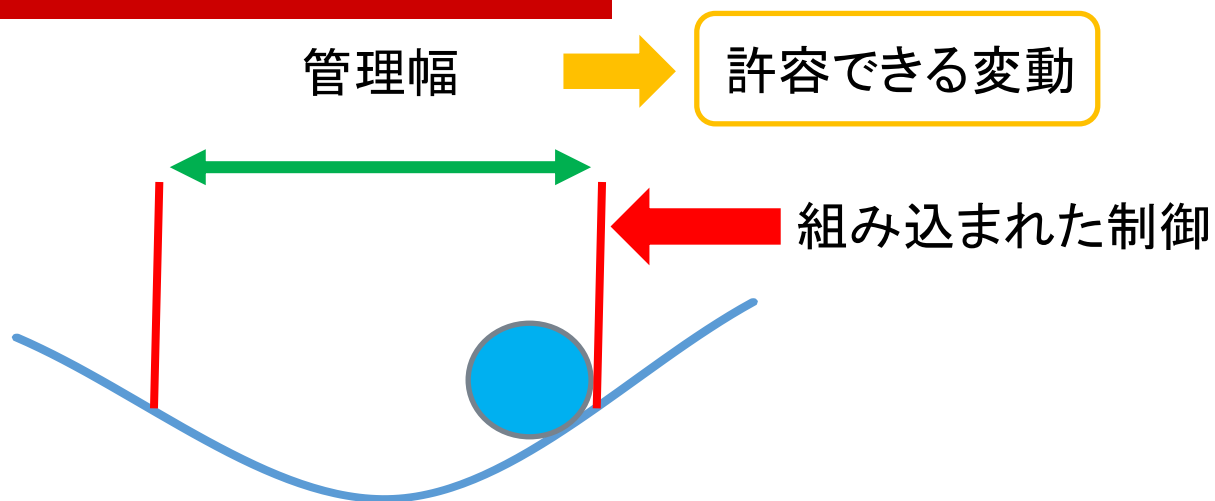


RTDモデルを利用することで、許容される定量供給機の変動の大きさと長さをCQA含量への影響度から設定することができ、連続直打のプロセス管理戦略に組み込むことが可能となる。

RTDモデルの活用(系外排出)



管理戦略へのモデルの活用



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？



RTDモデルの活用により、管理のフレキシビリティが得やすくなる

検討例2（管理戦略構築の考え方）

- 連続生産を用いた経口固形製剤の管理戦略構築に関する考え方を示す
 - 管理戦略構築のための基本的概念
 - 連続生産において考慮すべき事項
 - ロットサイズの変更
 - 連続生産における管理戦略構築のスキーム

管理戦略構築のための基本的概念

- 連続生産では各製造工程が連結され、原料又はそれらの混合物が連続的に工程内を移動していくことから、**上流工程で生じた変動が直接的に(場合によってはすぐに)下流工程に影響を及ぼす可能性がある。**



- 現行のバッチ生産で行われている工程管理、並びに中間製品及び最終製品の品質試験のみによってロットの品質を保証するような品質管理の考え方(**Quality by Testing**)では、連続生産に対する管理戦略としては十分ではない場合もある。

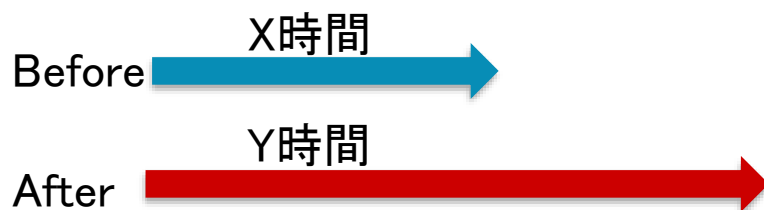


Quality by Design (QbD) アプローチが適する

連続生産において考慮すべき事項

ロットサイズの変更 (1)

① 製造時間の変更



- 連続生産の特徴を活かした戦略(すでに設定されている管理戦略を適用できる)。
- 時間経過に伴う粉の蓄積や機器の発熱等のリスクが表出することがあるため、製造時間延長に伴うリスクについて検討しておく必要がある。

② 同じ製造機器を複数用いた並列製造(スケールアウト)



- 特に製造量の大幅な増加が必要とされる場合、又は滞留時間が著しく長い場合において有効。
- 並列化された各製造工程を経た生産物が均質であること保証する管理戦略を構築する必要がある。

連続生産において考慮すべき事項

ロットサイズの変更 (2)

③ 処理速度の変更

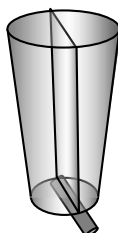
Before  X kg/hr

After  Y kg/hr

- 製造工程の動的特性と滞留時間分布に影響を及ぼすことが想定され、処理速度に応じた工程パラメータ、工程管理、サンプリング頻度やサンプリングサイズ、及びダイバージョンの時間や量等を評価し、管理戦略を再度適切に設定する必要がある。

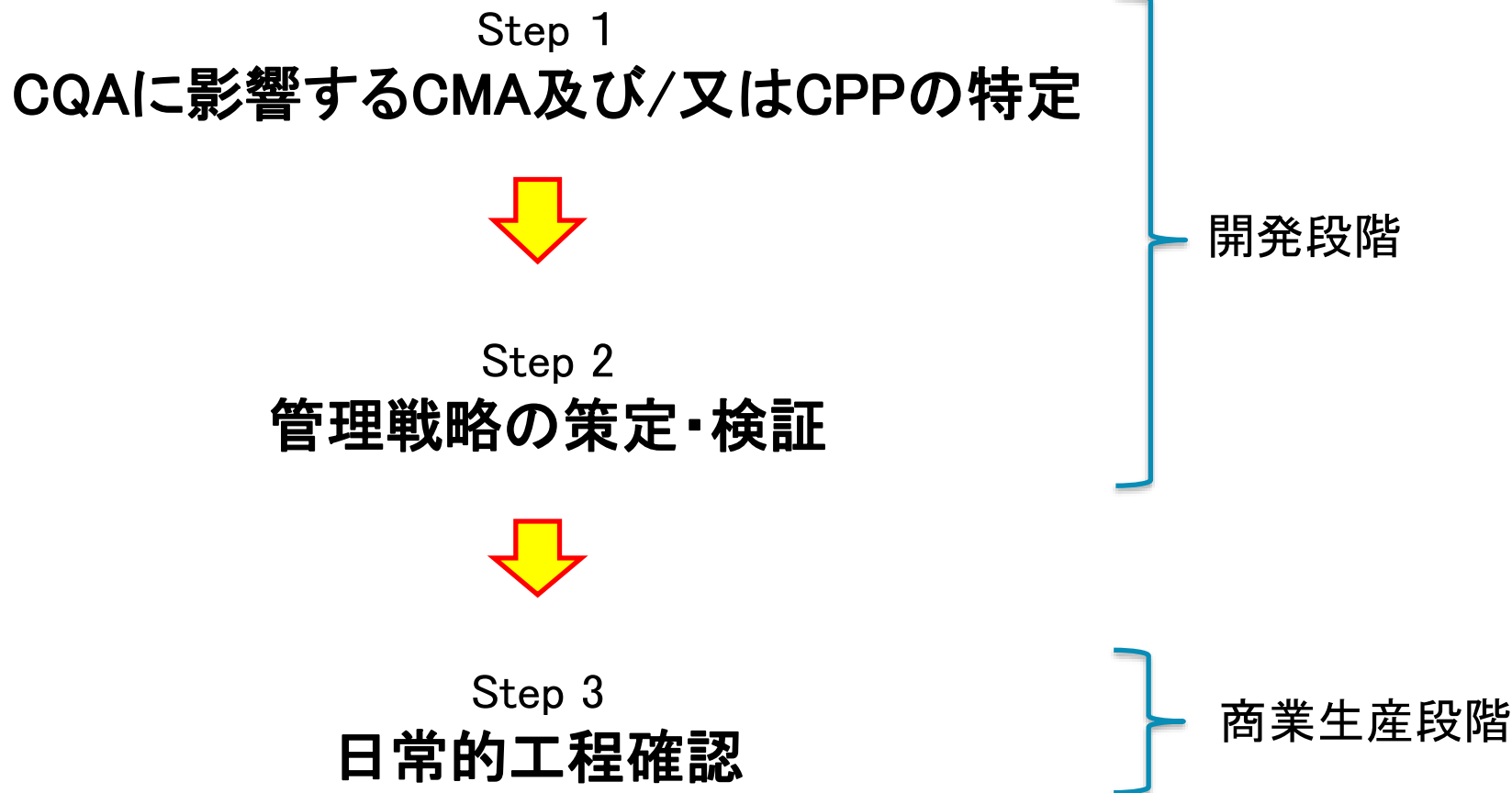
④ 製造機器のサイズ変更(スケールアップ/ダウン)

Before 

After 

- これまで培ってきたバッチ生産での知識や経験を活用できる。
- 影響度を評価し、管理戦略を再度適切に設定する必要がある。

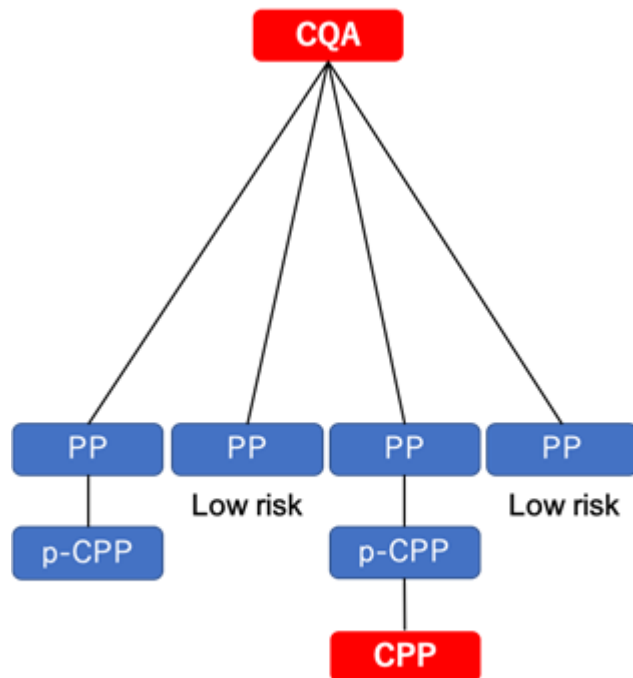
管理戦略構築のスキーム 全体像



Step1

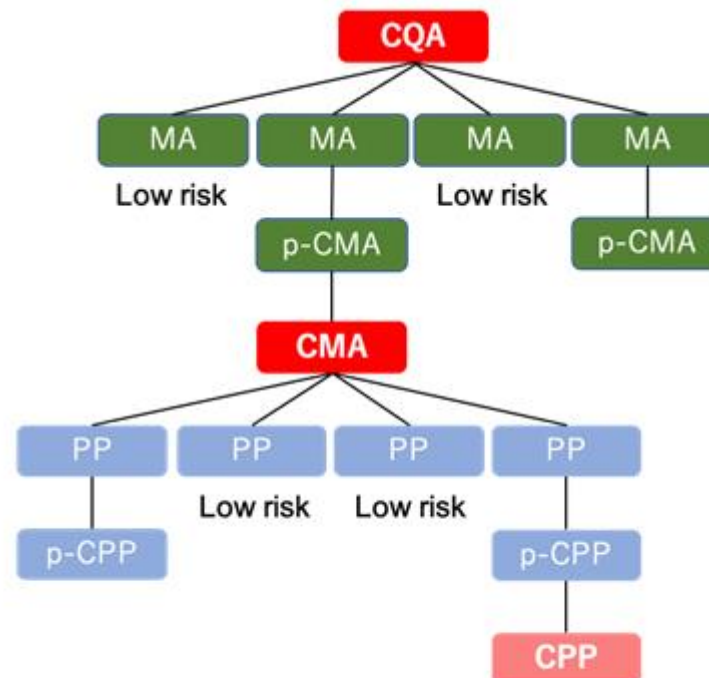
CQAに影響するCMA及び/又はCPPの特定

CPPs-based Control Strategy



スケールアップの検討を省力化できる可能性がある連続生産では、CPPによる管理の検討が開発早期から可能。

CMAs-based Control Strategy



製造中にCQAs又はCMAsをモニタリングすることでフィードバック、フィードフォワード制御を設定できる。

Step2

管理戦略の策定・検証

Step1で得られた知識を用いて管理戦略を策定する。

□ Level 1 Minimal parameter-based approach

- 出荷試験を行うと共に、特定されたCMAs及び/又はCPPsに対し、CQAsを保証し得る適切な管理値/狭い管理幅を設定し、管理手法。

□ Level 2 Enhanced parameter-based approach

- 出荷試験を減らしつつ、デザインスペース内でCMAs及び/又はCPPsを柔軟に設定することによって、CQAsを保証する管理手法。

□ Level 3 Performance-based approach

- PATを用い、製造中リアルタイムにCQAs又はCMAsをモニタリングすることにより、原料特性の変動など非意図的な外乱による品質の変動を早期に検知し、工程を自動制御することによって、CQAsを保証する管理手法。

連続生産において有益な管理手法

□ Level 3 Performance-based approach



- QbDアプローチで得た知識や豊富にデータが得られる環境を利用し、より進んだ管理戦略(例: スペクトルデータを利用したケモメトリクス、運転状態やトレンドを分析するための統計的手法、またRTDなどのプロセスモデル)の活用が可能。



- 連続生産特有の管理手法でもある、動的特性の理解に基づいた逸脱品の隔離(ダイバージェン)も可能となる。

管理戦略の検証

- 策定した管理戦略により、「管理できた状態」が保証できているかの検証を実施。



- 想定される検証項目
 - 原料/原薬の変動の影響
 - CMAs/CPPsの管理幅の設定の妥当性
 - 工程管理試験法/判定基準の検証
 - モデル/解析法の検証
 - サンプルングポイント/頻度/サイズの検証
 - ダイバージョンポイント/サイズの検証
 - フィードフォワード及びフィードバック制御の検証

Step3

日常的工程確認

開発段階において商業生産で起こりうる変動をすべて検証することは極めて困難であるため、商業生産における継続的な管理戦略の検証は不可欠。

- 商業生産におけるデータの蓄積
 - 使用した原薬/原料の情報、工程管理、製品試験の結果、製品品質に関わるCPPs、CMAs等を含む
- 蓄積されたデータの定期的な解析
 - 目的の製品品質を保証する管理戦略の維持、商業生産の中で傾向(トレンド)変化の有無を検証
 - これまでの生産のトレンドとの類似性を確認する手法(多変量統計的プロセス管理/Multivariate Statistical Process Control : MSPC)を用いることも有益
- (活用している場合)モデルの妥当性を継続的に検証

PMDAにおける相談・審査の事例紹介

- 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
 - 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)
 - グラクソ・スミスクライン株式会社: ダーブロック錠1mg、同錠2mg、同錠4mg、同錠6mg(ダプロデュスタット)

日本における承認事例 ダーブロック錠(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		ダブロデュスタット				
販売名	製造販売業者等	添付文書	患者向医薬品ガイド／IF／くすりのしおり	RMP	RMP資料	
					医療従事者向け	患者向け
ダーブロック錠 1mg／ダーブロ...	製造販売元／グラクソ・スミスクライン株式会社 販売元／協和キリン株式会社	PDF(2020年08月26日) / HTML	患者向医薬品ガイド ダーブロック錠患者向医薬品ガイド インタビューフォーム F1 ダーブロック錠1mg／ダーブロック錠2mg／ダーブロック錠4mg／ダーブロック錠6mg くすりのしおり くすりのしおり一覧	Q	適正使用ガイド	ダーブロック錠による腎性貧血の...

重篤副作用疾患別対応マニュアル

網膜・視路障害

血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）

承認情報 公知申請への該当性に係る報告書 最適使用推進GL等	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
	2020年06月29日	審査報告書	申請資料概要	腎性貧血を効能・効果とする新有効成分含有医薬品

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999049>

日本における承認事例 ダーブロック錠(2)

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として合成される。

原薬は、クオリティ・バイ・デザイン（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（表 1）、連続生産技術を導入して製造されている。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]の混合、[REDACTED]の混合、[REDACTED]の混合、[REDACTED]及び[REDACTED]の投入、[REDACTED]の添加及び造粒、[REDACTED]、[REDACTED]整粒、[REDACTED]の投入及び混合、滑沢剤混合、打錠、フィルムコーティングからなる工程により製造される。

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（表 3）、連続生産技術を導入して製造されている。

原薬と製剤の両方で連続生産を実施している。

日本における承認事例 ダーブロック錠(3)

2.R.1 原薬の連続生産における品質管理戦略について

原薬の製造工程で連続生産技術が導入されている STEP 2 () は、 ～ の 工程に分かれている。 ～ の にはそれぞれ排出ポイントが設置されており、使用する装置の滞留時間分布 (RTD) に基づき、装置立上げ時及び製造中に生じた不適合中間体が各排出ポイントから系外に排出される仕組みになっている (は の排出ポイントをそれぞれ使用するが、製造中は に設置した排出ポイントのみ使用する)。機構は、RTD の検討内容並びに生成物の収集及び不適合中間体の排出の管理方法について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

RTDモデルを構築し、RTDにより生成物の収集および不適合中間体の排出を管理している。

連続生産の承認取得に向けて

□ 重要なこと

- 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。



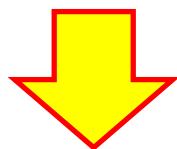
PMDAとの早めのコンタクトが早期承認に繋がる

連続生産に関する相談

- 医薬品品質相談
- 後発医薬品品質相談
- 医薬品革新的製造技術相談
 - 2020年度から試行的に、**連続生産を対象**として年2件（上半期1件、下半期1件）実施。
 - 新薬、後発医薬品ともに可能。
 - GMP調査員、審査員の現地訪問を希望できる。

今後の展望

- 革新的製造技術導入の促進



- 品質問題に起因する医薬品供給不足の回避
- 製造の自動化・遠隔操作の実現

-

-

-

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
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、オランダ、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

- 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>

ご清聴ありがとうございました。



本研究活動は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た。