

ICH Q13 パブリックコメントについて

ー 原薬部分の紹介と製剤部分の要点について 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

本日の講演内容

1. ICH Q13ガイドライン案作成の背景
2. ICH Q13ガイドライン案の概要
3. 原薬の連続生産について
4. 原薬から製剤までの一貫した連続生産について
5. PMDAにおける連続生産品目の審査事例

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→2021年9月時点、ICHメンバーは 18 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（USFDA）、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）、中国国家薬品监督管理局（NMPA）、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）、サウジ食品医薬品庁（SFDA）

経緯

- 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（CM）が選出



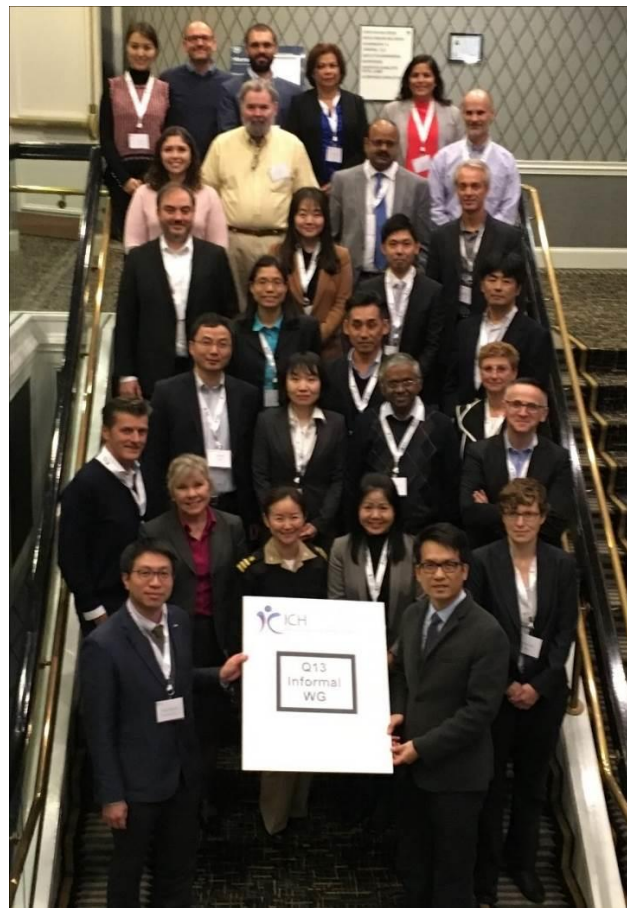
- CMが品質分野のFuture ICH Topicsの候補になる。
（2014年ICHミネアポリス会合時点）



- CM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

- 2018年11月12日～15日に開催されたシャーロット会合で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)



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。

ICH Q13 構成

- パートI：原薬及び製剤の連続生産
 1. はじめに
 2. CMの概念
 3. 科学的アプローチ
 4. 規制上の考慮すべき点
 5. 用語
 6. 参考文献
- パートII：付録
 - 付録I：化学薬品原薬の連続生産
 - 付録II：製剤の連続生産
 - 付録III：治療用タンパク質製剤原薬の連続生産
 - 付録IV：原薬から製剤までの一貫した連続生産
 - 付録V：外乱の管理について

目的

- 本ガイドラインでは連続生産（CM）の開発、実施、運用及びライフサイクルマネジメントに関する科学的及び規制上の考慮すべき点を示す。既存のICH品質ガイドラインに基づき、本ガイドラインではCMの概念を明確にし、科学的アプローチについて記載し、原薬及び製剤のCMに特有の規制上の考慮すべき点を示す。

適用範囲

- 化学薬品及び治療用タンパク質製剤の原薬及び製剤のCMに適用。
- 新製品（新医薬品、後発医薬品、バイオ後続品など）に加えて既存の製品のバッチ生産からCMへの切替えにも適用可能。
- 本ガイドラインに記載する原則は場合によっては他の生物起源由来／バイオテクノロジー応用医薬品にも適用できる。

適用範囲

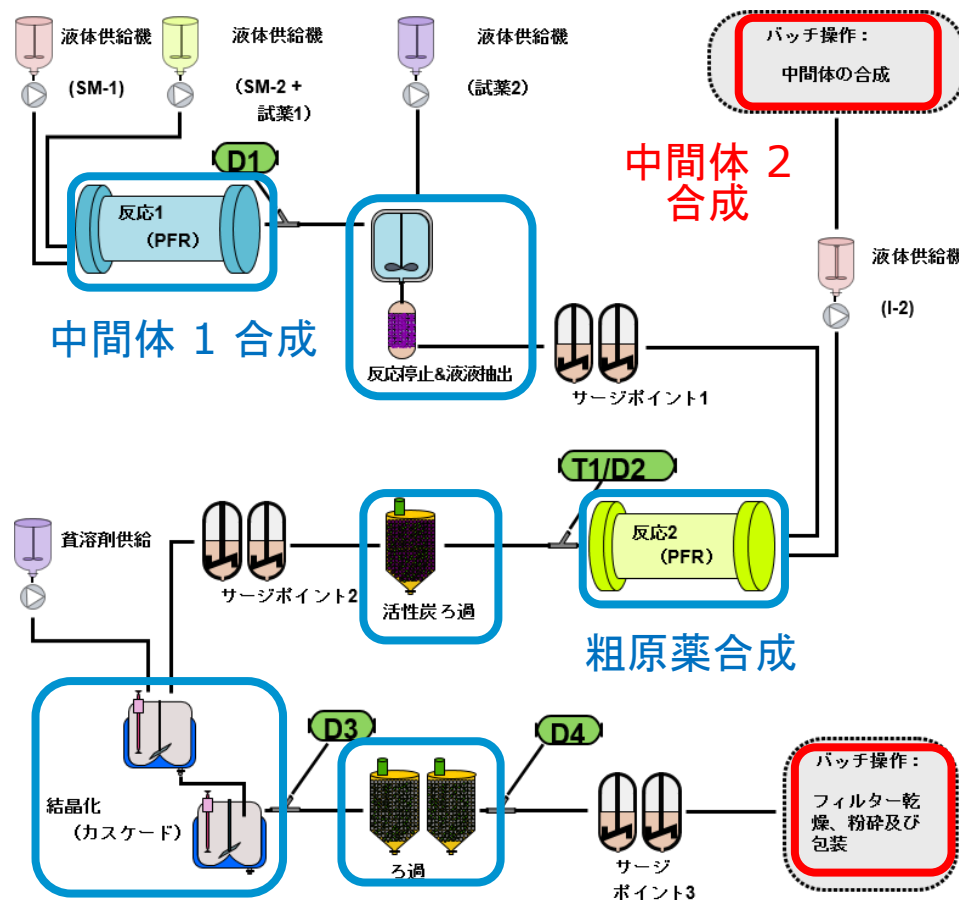
- CMでは、製造工程への原料の連続供給、工程内での中間体／中間製品の変換、及び工程からの生産物の連続的な取り出しが伴う。
- 本ガイドラインを個々の単位操作（打錠、灌流式バイオリアクターなど）に適用してもよいが、本書では2単位操作以上が直接連結しているCMシステムの統合された側面を中心に上げる。
- そのような状況では、CMの1単位操作内でのいかなる変更もその下流及び上流（例えば、フィードバック制御など）の単位操作に直接的そして多くの場合即時に影響を及ぼす可能性がある。

適用範囲

- 技術、剤形及び分子タイプを問わず一般的なCMの基本的な考え方を本ガイドラインの本文に記載する。
- 付録（Annex）では、説明用の例並びにモダリティ（化学薬品、治療用タンパク質製剤など）、技術及び製造方法（原薬から製剤までの一貫製造など）に特有の留意点を提示する。当該付録に記載の例及びアプローチは全てを網羅しているわけではなく、代替アプローチも使用できる。
- CM及びバッチ生産共に広く適用可能な事項は本ガイドラインの適用範囲外。他の既存のICHガイドラインを適宜使用。

付録 I : 化学薬品原薬の連続生産

- 付録 I の例では、連続工程セグメントは以下の単位操作で構成。
 - ✓ プラグフローリアクター (PFR) × 2
 - ✓ 液相抽出
 - ✓ 活性炭ろ過
 - ✓ 連続結晶化
 - ✓ ろ過
- 以下の操作はバッチ式で行われる。
 - ✓ 中間体 2 の製造
 - ✓ フィルター乾燥
 - ✓ 粉碎及び包装を含む最終処理
- 本付録では当該工程の連続生産に関連する要素に注目する。



装置設計及び統合

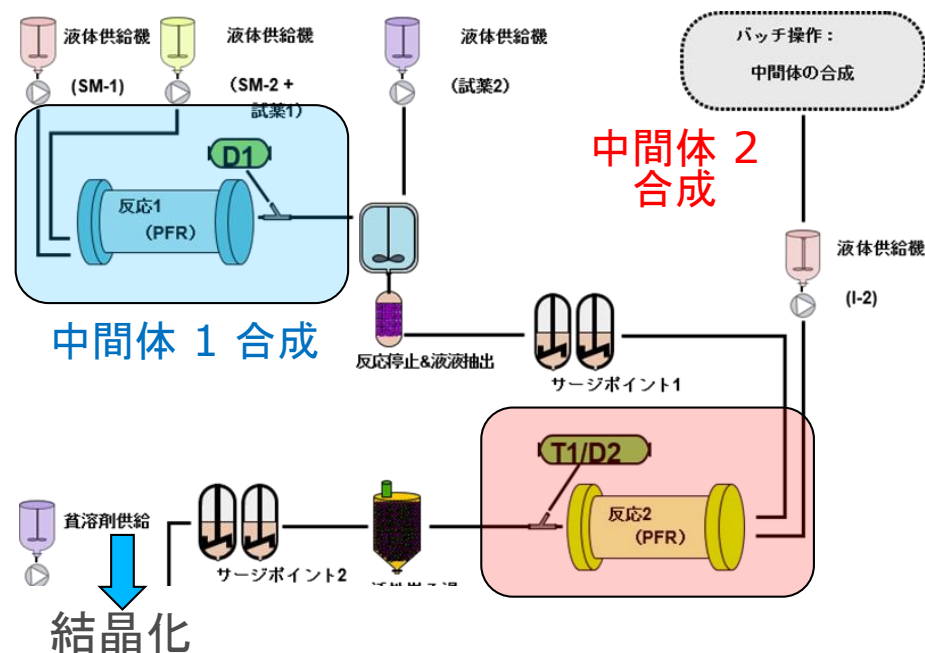
- 全体的な管理戦略はガイドライン本文及び ICH Q7～Q11 に従って策定
- システム全体及び各単位操作を管理戦略に沿って設計することで中間体／原薬の品質を最適化する〔例：PFR 設計要素（寸法及び配置）〕

反応 1

- PFR の状態が判定基準外となった場合に D1 でダイバージョンできる。
- PFRの下流で反応が停止され、副生成物は液液抽出により除去し、得られた溶液（中間体 1）をそのまま単離せずに 2 番目の反応へ投入する。

反応 2

- T1 のオンライン PAT により中間体 1 から粗原薬への転換をモニタリング。
- PAT の下流にあるダイバージョンポイント D2 は不適合物質のダイバージョンに用いられる。



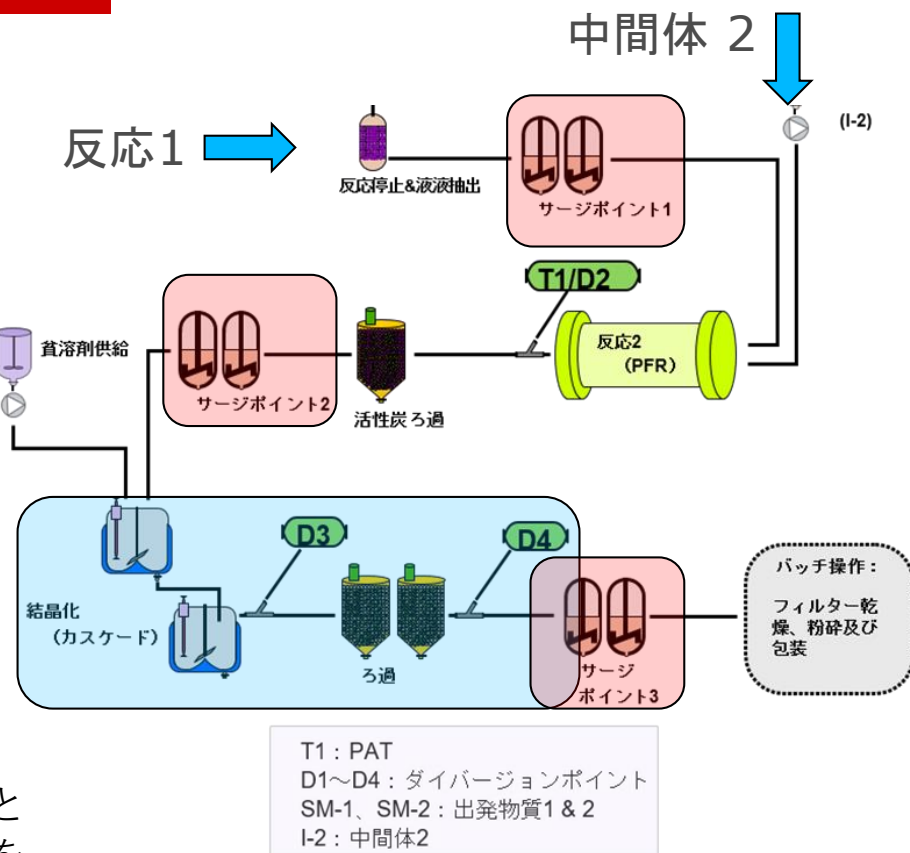
装置設計及び統合

原薬単離

- 1 台のろ過装置で結晶化生産物を収集している間に 2 台目のろ過装置で単離した生産物を取り出すことができ、結晶化後の原薬の連続処理が可能になる。
- ダイバージョンプoint D3 及び D4 はそれぞれ晶析装置及びバッチ操作直前にあり、粗原薬のダイバージョが可能である。
- バッチ乾燥粉碎操作により結晶化原薬を目的とする粒子径分布にする。

サージポイント (3 か所)

- システム設計及び管理戦略の重要な構成要素。
- 工程の頑健性を向上させるだけでなく、上流と下流の操作分断による質量流速の一時的な差を小さくする。



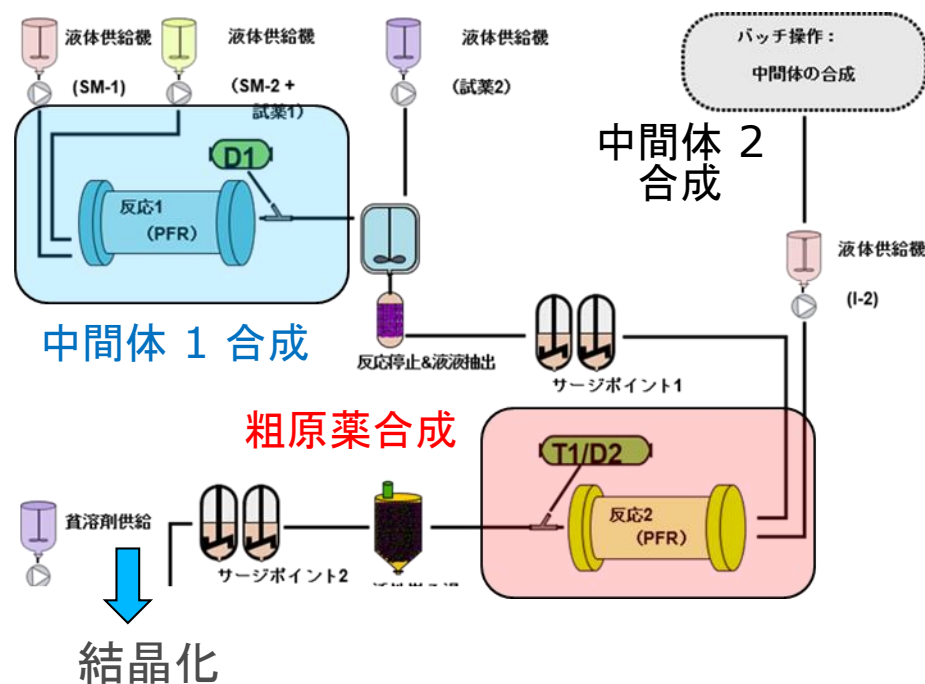
工程管理及びモニタリング

反応 1 及び反応 2

- 反応 1：化学量論量は供給原料の濃度及び流速の制御により正確に管理される。反応温度の管理により、不純物形成を最小限に抑えながら出発物質の中間体 1 への転換が担保される。
- 反応 2：中間体 1 レベルを PAT により測定し、中間体 2 の投入速度をフィードバック制御することで行われる。
- PAT では粗原薬及び工程不純物のレベルも測定。それにより上流のステップ全ての操作の確実な実施及び製品品質の恒常性を確認できる。

RTD (Residence Time Distribution)

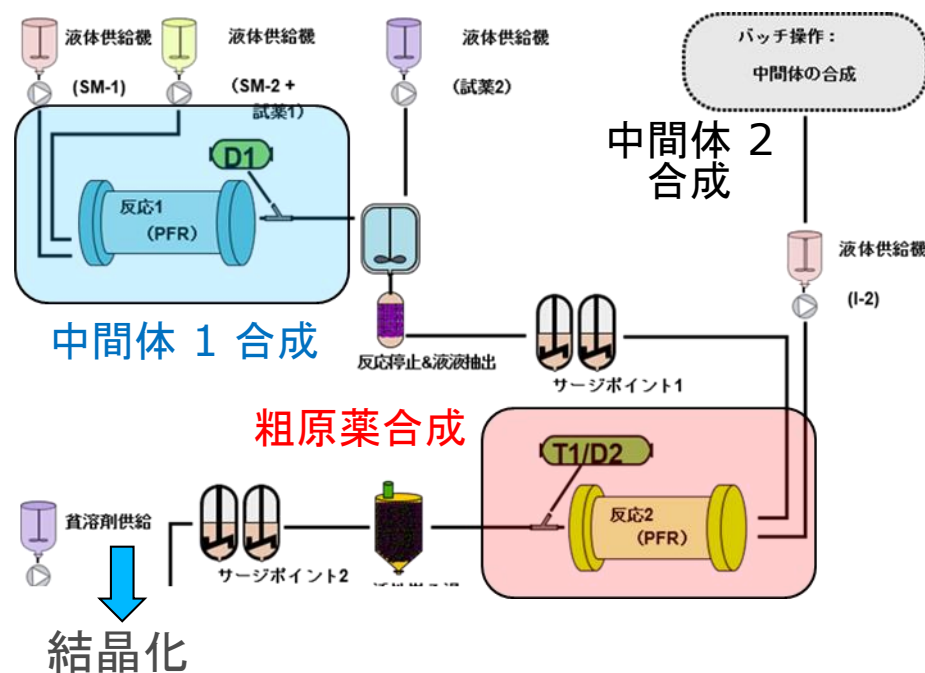
- 外乱の検出、是正措置及び原料／中間体のダイバージョンに適した戦略を策定するために RTD を用いた。
- 重要なことは、RTD は原料／中間体のトレーサビリティ確保のためにも用いられることである。



工程管理及びモニタリング

スタートアップ及びシャットダウン

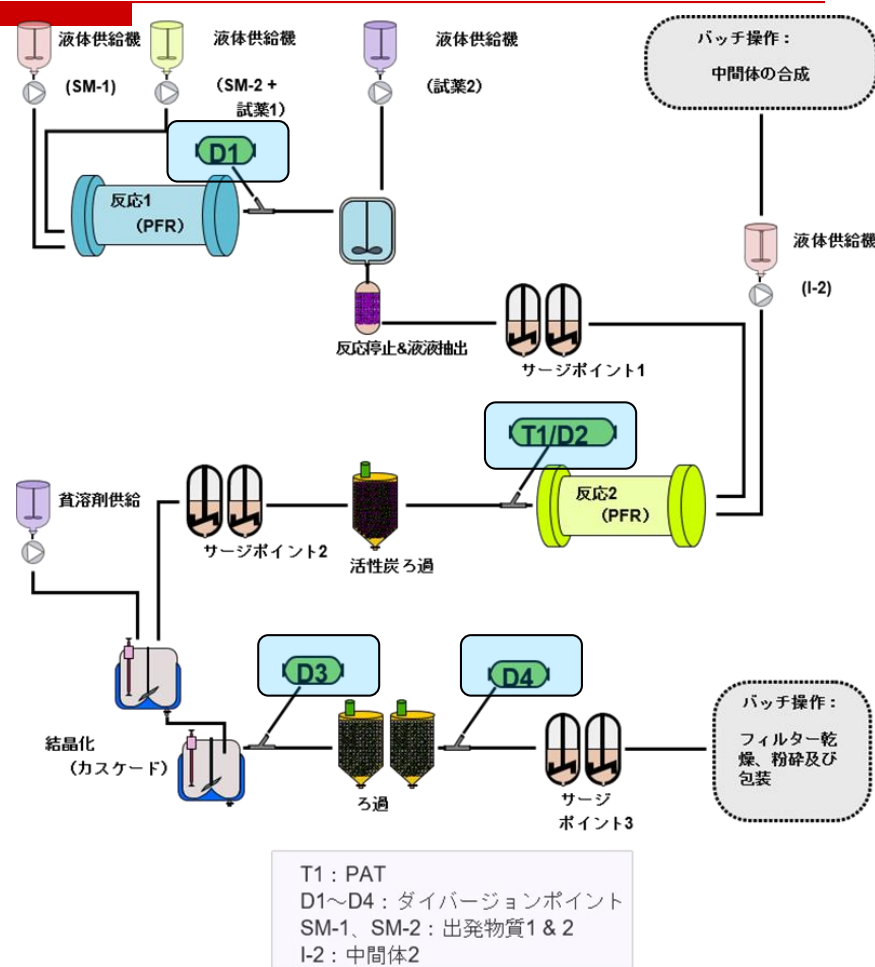
- 反応 1 及び 2 のスタートアップでは、中間体 1 又は粗原薬をそれぞれダイバージョンプoint 1 又は 2 で少量分取し、**中間体 1 又は粗原薬の濃度が次の操作の処理に入る前に目標値に達するようにする。**
- ダイバージョンの判定基準は RTD を考慮して時間で設定した。
- 反応 2 の後の PAT モニタリングにより、スタートアップ中適切な判定基準を満たしていたという追加の検証が行われる。



工程管理及びモニタリング

サンプリング及び工程内での測定

- 滞留時間 (RT) / RTD、サージポイント、動的特性並びに測定のタイプ及び目的などの重要因子を考慮して必要性を評価した。
- 原料／中間体のダイバージョンの判断基準は、**外乱の大きさ及び継続時間**、下流の単位操作及びサージポイントの動的特性及びRTD の理解、並びに結晶化操作の不純物除去能に基づく。
- 目的とする工程条件又は原料特性が満たされない場合の手順を策定し、ダイバージョンポイント **D3** 又は **D4** で粗原薬のダイバージョンができるようにした。



その他の管理上の考慮すべき点

経時的な工程の頑健性及び性能

- **洗浄**及び付着の可能性
リスクに基づく洗浄戦略の設定、蓄積が原薬品質に及ぼす影響の把握。
- 工程中の**物質の安定性**
主要ポイントのホールド時間、微生物汚染のリスクアセスメント。
- **計器の校正**及び変動／ドリフトの可能性
設定ポイントでの定期的な確認、二重センサー。
- **装置のメンテナンス**
目標の稼働時間を達成するためのメンテナンス要件。

その他

- 原材料の規格を工程開発中に評価。
- 各種管理を実施する際に得られた工程理解により管理戦略が頑健で確実になる。

プロセスバリデーション

- 工程管理、オンライン PAT 測定、工程パラメータ及び物質特性の包括的モニタリング並びに最終製品試験の組み合わせにより、当該プロセスに関してデータが豊富な環境が得られる。
- 開発中に得られたシステムの理解を伴うことで、製品のライフサイクルでの工程変更をバリデートする際に、商業生産品出荷の際に実施した従来のプロセスバリデーション及び継続的工程確認が使用できるようになった。
- 商業生産 CM システムでは各 1 回のスタートアップ及びシャットダウンが計画され、プロセスバリデーションバッチの生産に用いられた。
- このアプローチは、システムのスタートアップ及びシャットダウン能力を示す完全な証拠（*）により裏付けられた。

* 類似装置を用いた開発作業

商業生産用装置及びシステムの適格性評価データ

バリデーション前の実証運転の結果

リアルタイムでスタートアップ及びシャットダウンそれぞれの達成を検証できる

CMシステムによる広範な工程モニタリング

プロセスバリデーション

- 稼働時間延長に伴うロットサイズの増大を支持するため、製品承認後に**継続的工程確認アプローチ**が採用された。
- 当該アプローチでは、**稼働時間延長のリスクアセスメント**を行った。その結果、製造工程の稼働性能及び中間体／原薬の品質は影響を受けないという結論が得られた。
- データとしては、システム性能モニタリングなどの情報及び適切な検出と是正措置のデータログ及び中間体／原薬の品質を担保する他の管理であった。
- また、この生産の変更及び継続的工程確認アプローチの使用を届け出るため、**適切な規制対応**を実施した。

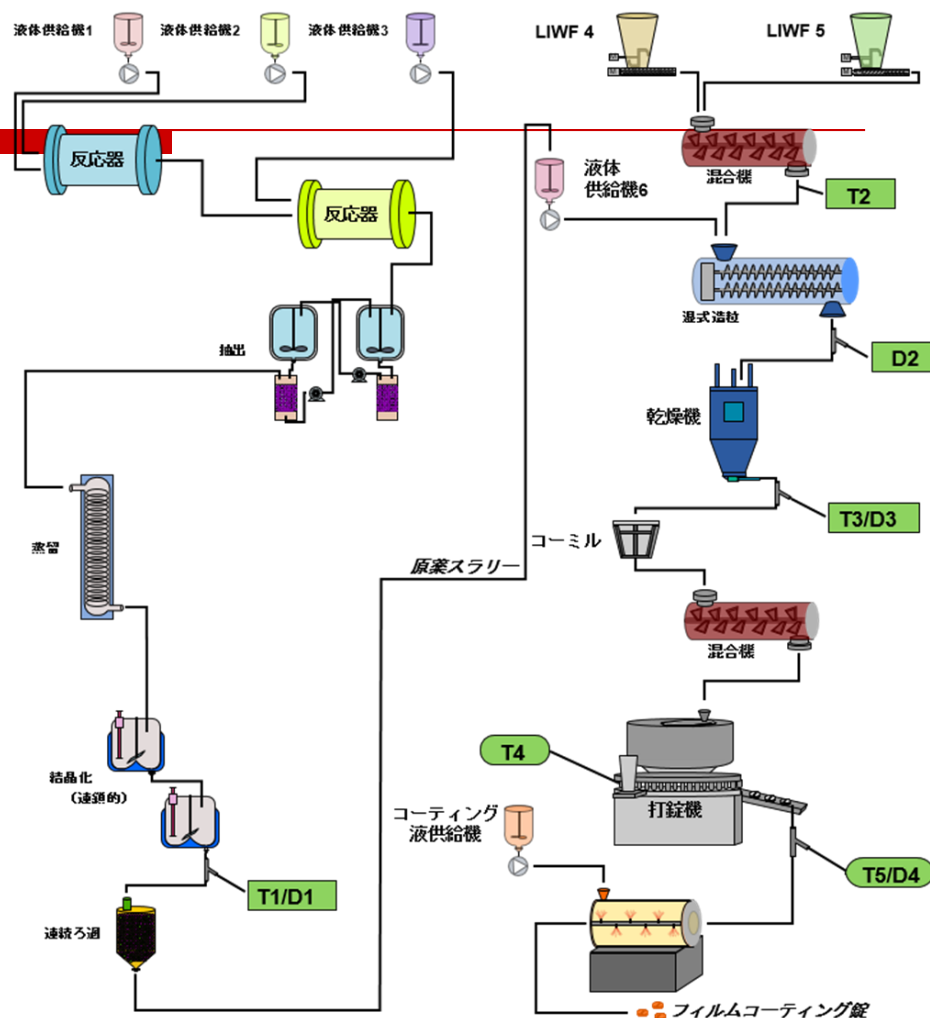
付録IV : 原薬から製剤までの一貫した連続生産

- 原薬から製剤までの一貫したCM工程（以下、一貫工程）の開発及び実行のための留意点を追加で示す。低分子の錠剤の場合の一貫工程を図示する。当該付録に示す図例及びアプローチは全てを網羅しているわけではなく、代替アプローチも使用可能である。
- 原薬と製剤の工程の違いを考慮することにより一貫工程の適切な設計が可能になる。
- 例えば、原薬及び製剤の生産の工程では異なる滞留時間（RT）を有していることがあり、主に投入する原料が液体か固体かにより工程内での測定頻度が異なる場合がある。これらの違いは装置の選択、装置接続、サージライン又はタンク及び工程内での測定の場所、並びに中間製品等のダイバージョンに影響を及ぼす可能性がある。

一貫工程の例

一貫工程の記載例の要素

- 液体及び固体の中間製品等の投入ポイント
- 原薬及び製剤生産に用いる各工程ステップ
- 原薬と製剤を繋ぐ工程設計
- 全てのインライン/アットライン/オフライン測定用のサンプリングポイント。PATを含む（T1～T5で示す）
- 全てのダイバージョンポイント（D1～D4で示す）

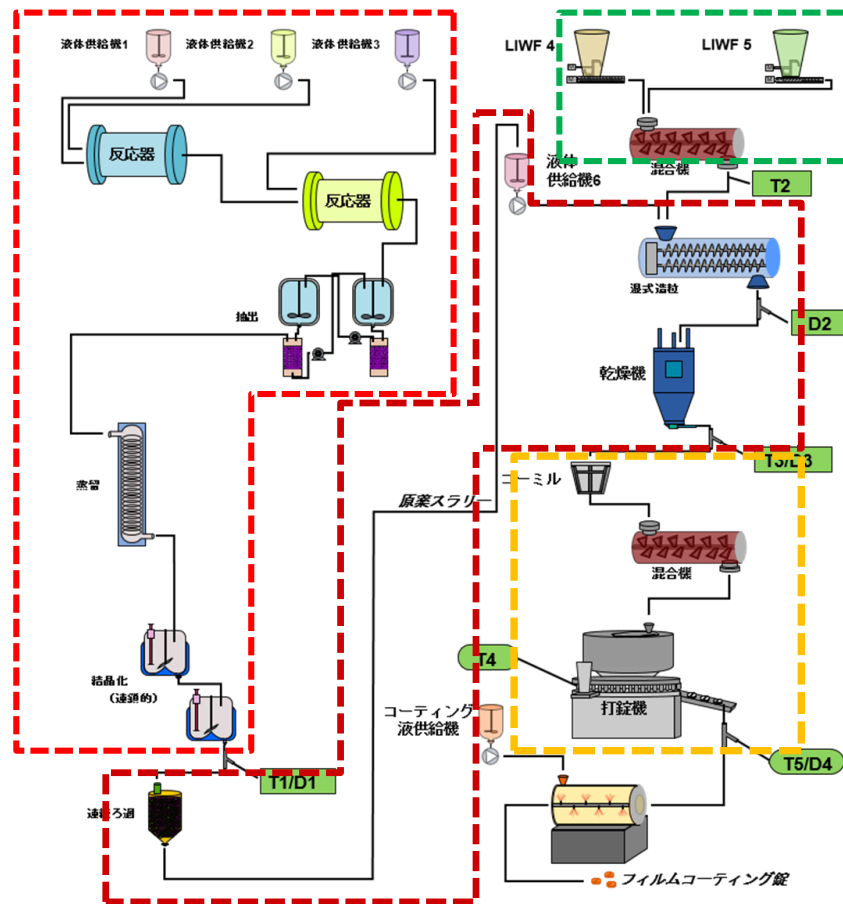


T1～T5：PAT及びアットライン試験場所
D1～D4：ダイバージョンポイント
LIWF 4、LIWF 5：定量供給機

工程設計、モニタリング及び管理

考慮すべき点

- サンプル戦略は個々のステップ、工程セグメント又は全工程のRTD特性解析に基づく。
- 実験計画法又は他の適切な試験により特定した許容可能な変動（軽微な外乱を含む）は、工程管理戦略に組み込まれる。
- 装置性能の継続的な評価は、潜在的な問題の予測及び予防に役立ち、長時間にわたりCM工程が意図したとおりに稼働する能力を担保する。



T1~T5: PAT及びアットライン試験場所
D1~D4: ダイバーションポイント
LIWF 4, LIWF 5: 定量供給機

スタートアップ及びシャットダウン

考慮すべき点

- 原薬と製剤の一貫工程の個々の単位操作は、変換の種類（例えば、化学的変換か物理的変換か、など）及び機器のRTの違いにより目的とする操作条件に達する時点が異なる。
- このような違いがある場合、スタートアップ及びシャットダウンの方法を慎重に計画することにより、生産物の収集を迅速に開始でき、廃棄物量抑制につながる。

システムダイナミクス及び原料／中間製品等のトレーサビリティのためのRTD特性解析

考慮すべき点

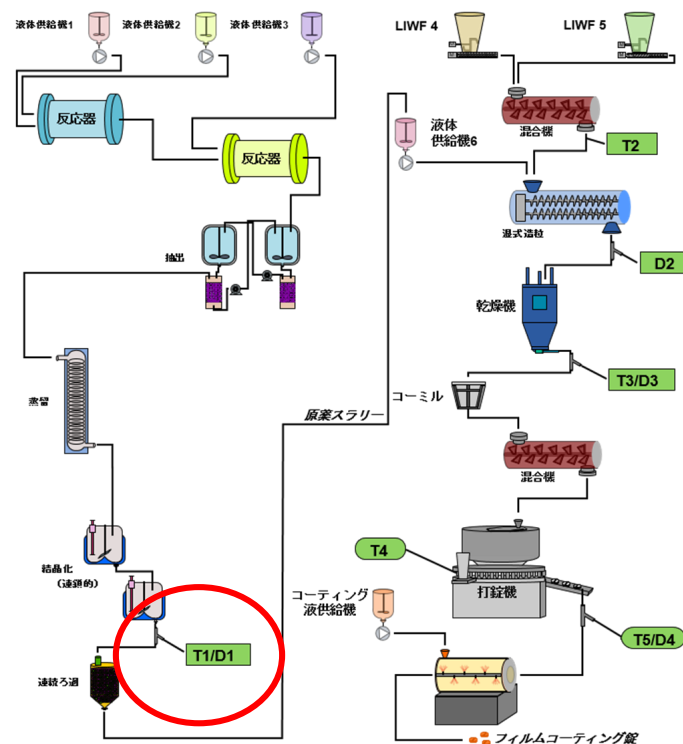
- RTD特性解析についてはガイドライン本文を参照のこと。
- 一貫工程では、各種工程セグメントの特性を明らかにするために、フローが液体か固体かなどを考慮して異なるアプローチ又はトレーサーを用いてもよい。

原薬規格

- 原薬を単離しなくても、**原薬の規格をICH Q6A及びその他の関連ICHガイドラインに準拠して設定**し、その妥当性を示すべきである。
- 一貫工程が適切に管理されている場合、**原薬の試験は日常的には必要とされないことがある。**
 - 原薬の規格への適合性を定期的及びイベントに対応して確認する必要がある。
 - 定期的な確認の頻度を設定し、その妥当性を示す必要がある。
 - 原薬の定期的な確認は製剤製造の頻度及び期間に基づいて設定できる。
 - イベントに対応する確認は、供給業者、出発原料、合成条件又は他の因子の変更に対応してリスクを考慮した上で設定することができる。
 - 定期的な試験についてのさらなる詳細はICH Q6Aを参照のこと。

原薬規格

- 適切なサンプリングポイントを組み入れて、原薬の試験が実施できるようにする。
 - サンプル調製は、試験法に組み入れてもよい。
 - **サンプリングポイントは原薬規格に規定すべきである。**
- 原薬を単離しなくても、**存在する可能性のある不純物**の起源とその後の挙動、及び不純物クリアランスの頑健性及び原薬から製剤への不純物のキャリアオーバーに関する考察を申請資料に記載すること。
- 不純物形成及びクリアランスの管理は全体の管理戦略に含めること。



原薬規格

試験項目	原薬規格	定期的に行う試験	製剤規格	ロット毎に通常行う試験
	試験実施	サンプリングポイント	試験実施	サンプリングポイント
性状	N/A	N/A	✓	コーティング錠
確認試験	✓	製剤の試験結果を使用	✓	打錠機供給フレーム（T4）でのPAT
結晶形	✓	T1	N/A	妥当性が示されている場合は試験せず
光学活性	✓	T1	N/A	妥当性が示されている場合は試験せず
粒子径	✓	T1	N/A	試験せず
純度	✓	T1	N/A	試験せず
定量	N/A		✓	素錠、サンプリングポイントはT4（混合均一性）とT5（錠剤重量）の組み合わせ

原薬規格

試験項目	原薬規格 定期的に行う試験		製剤規格 ロット毎に通常行う試験	
	試験実施	サンプリングポイント	試験実施	サンプリングポイント
不純物	不純物に対する規格は原薬と製剤で異なることがある。			
類縁物質	✓	T1 (HPLC(アットライン))	✓	T1 (HPLC(アットライン)) 又は コーティング錠 (HPLC(オフライン))、必要に 応じて
残留溶媒	✓		✓	
元素不純物	✓		✓	
変異原性 不純物	✓		✓	
溶出性	N/A	N/A	✓	コーティング錠
製剤均一性	N/A	N/A	✓	素錠
水分	N/A	N/A	✓	コーティング錠
微生物限度	N/A	N/A	✓	コーティング錠

原薬安定性

- 一貫工程では原薬は単離及び保存されないため、リテスト期間を設定するための原薬の安定性データは適用されない。
- 保持時間を設定することで製造の中断の際に原薬の一時保存が可能になる。保持時間を裏付けるデータがない場合、工程中断中に生成された原薬は廃棄しなければならない。
- 原薬安定性データは、自家標準物質の保存のサポート及び製品安定性プロファイルの理解といった他の面で有用なことがある。

CTDでの原薬と製剤の情報の記載場所

- 原薬と製剤の情報はICH M4Qに従い申請資料のCTD3.2.S項及び3.2.P項にそれぞれ記載できる。
- 原薬と製剤を統合する工程ステップについては、それぞれの項でその関連性に基づいて説明できると考えられる。例えば、本付録で示した工程の例では、連続ろ過工程は原薬の濃縮に関連することからCTD3.2.S項で説明できると考えられる。
- 統合したフロー図はCTD3.2.S項への参照を示した上で3.2.P項に示すことができる。

ICH Q13 規制上の考慮すべき点

- 4.1. 工程の記述
- 4.2. 管理戦略
- 4.3. ロットの説明
- 4.4. プロセスモデル
- 4.5. 原薬及び製剤の安定性
- 4.6. バッチ生産工程からCMへの切替え
- 4.7. プロセスバリデーション
- 4.8. 医薬品品質システム
- 4.9. ライフサイクルマネジメント
- 4.10. CTDで提出するCMに特有の情報

工程の記述

□ CMに特有な事項

■ CM稼働戦略に関する記述

- 運転条件（質量流速、目標値/設定値、範囲など）
- 工程内管理又は試験
- 生産物収集の際に満たすべき判断基準
- 原料／中間製品収集及び該当する場合はダイバージョンについての戦略

■ フロー図

- 各工程での原料／中間製品の投入及び取り出し位置（ダイバージョン及び収集ポイントを含む）
- 単位操作及びサージタンクの場所
- 連続工程のステップか、バッチ生産工程のステップか、を明示
- 工程モニタリング及び管理

■ 装置設計又は配置及びシステム統合のうち、開発中に工程管理に重要であることが明らかになった側面についての説明

管理戦略

- 投入原料の特性
 - 投入原料の特性及びその変動性（例えば、ロット内、ロット間、供給業者間など）が連続処理に及ぼす影響を評価
 - 投入原料が薬局方に収載済みの場合、規格及び試験方法は該当する薬局方の要件を超える場合もある
- 工程モニタリング及び管理
 - 管理できた状態のモニタリング及び維持のためのアプローチが頑健であることを申請資料に適切に記載
 - 工程及び品質に関する判断のために、いかに管理システムが工程パラメータ及び工程内での原料／中間製品特性の測定を利用するかについて
 - サンプルング戦略
 - 使用する場合はモデルの概要（例えば、多変量統計的プロセス管理など）

管理戦略

□ システム操作

- システムスタートアップ、シャットダウン及び一時停止の管理、並びに外乱の取扱いについて手順書を設定し、製造所で維持すべき
- これらの操作（例えば、外乱の取扱いなど）に関連するアプローチについては、その詳細を適切なレベルで申請資料に記載すべき
- 一過性及び一時停止イベントで影響を受けた原料／中間製品の処理については、生産物の品質に生じる可能性のあるリスク（例えば、外乱が下流に伝播した場合の影響など）を考慮した上で、妥当性を示すべき

□ 原料／中間製品のダイバージョン及び収集

- ダイバージョンの開始判定基準、ダイバートする量の決定根拠、収集の再開条件
- ダイバージョン戦略の策定の際には、サンプリング頻度、RTD並びに外乱の大きさ、継続時間及び伝播などの因子を考慮すべき
- ダイバートする原料／中間製品の量は、RTD及びその他の測定の不確実性を考慮して、妥当な安全域が適切に取り入れられているべき

管理戦略

- RTRT
 - RTRTを提案する場合、関連する参照試験法を記載すべき
 - 従来の出荷試験法の代替法として用いるモデルについては、「Points to Consider」を参照
- 装置及びシステム統合
 - 生産物の品質及びその管理に重要であることが示されている側面については、説明し、全体の管理戦略の中で妥当性を示すべき
- 管理戦略の概要はCTDの3.2.S.2.6項又は3.2.P.2.3項に示し、当該項には製造工程及びその管理方法の理解、並びに評価を可能にする詳細情報を含むCTDの項へのリンクを付けるべき

Points to Consider : ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項
「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」

ロットの説明

- ロットサイズを定義するアプローチ、及び申請する商業生産時のロットサイズ又は範囲を申請資料に記載すべき
- 申請した範囲内でのロットサイズの変更はPQS内で管理可能
- 承認後に承認範囲を超えて製造量を変更する場合は、データの裏付け及び適切な管理（すなわち、事前承認又は届出）を行うべき
- ロット間の恒常性及びシステムの頑健性を確保するため、適切な定量的指標を規定すべきである。例えば、ロットサイズを収集した生産物の量で規定する場合、各ロットでの生産物の収集量に対するダイバージョン分の相対量を考慮すべき
- 実際に目的とするロットサイズを生産開始前に規定し、PQSで管理すべき

バッチ生産工程からCMへの切替え

- バッチ及び連続工程で得た生産物の品質は同等であるべき
 - 生産物の同等性／同質性を確保し、追加の生物学的同等性、非臨床又は臨床試験及び安定性データの必要性について評価するためには、科学及びリスクに基づくアプローチを採用すべき
- 治療用タンパク質製剤の場合の生産物の同等性／同質性を確保する方法に関するさらなる詳細はICH Q5Eで確認
- 承認済みバッチ生産工程をCM工程に変更する前に規制当局から承認を得るべき
- 製造業者は申請する変更について規制当局の期待、製造業者の戦略及びデータパッケージの受入れ可否を明確にするために、**規制当局の助言を求めることができる**

PMDAにおける審査の事例紹介

□ 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50m g、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）
- グラクソ・スミスクライン株式会社：ダブブロック錠1mg、同錠2mg、同錠4mg、同錠6mg（ダプロデュスタット）
- エーザイ株式会社：タズベリク錠200mg（タゼメトスタット臭化水素酸塩）
- 塩野義製薬株式会社：ゾフルーザ錠10m g、20m g（バロキサビルマルボキシル）
- ファイザー株式会社：サイバインコ錠50mg、100mg、200mg（アブロシチニブ）
- ⋮

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。

ICH Q13 今後の予定

- 2021年7月～2022年5月
 - 各極での意見公募
 - 日本においては2021年10月18日～12月17日の2か月間
 - 寄せられた意見については、各規制当局で整理した上で、ICH Q13 EWGへフィードバック
- 2022年5月 ICHアテネ会合
 - 意見を踏まえたQ13ガイドライン案修正作業
- 2022年11月 ICH仁川会合
 - Step4到達予定

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、審査員の实地訪問を希望できる。

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
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。

