

# 日本における連続生産最新情報

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

第3回 CCPMJ



### 本日の講演内容

- 1. ICH Q13ガイドライン案について
  - ➤ AMED連続生産研究について
- 2. PMDAにおける審査の事例紹介
- 3. 今後の展望



# ICH Q13ガイドライン案

- □ 2021年10月18日~12月17日の2カ月間 意見公募を国内で実施 (2021年10月19日に説明会をWeb形式で実施)
  - ガイドライン案の記載修正
  - 事例追加の要望
  - 記載の意図確認
  - 翻訳の修正
  - 個別事例に対する質問
- □ 寄せられた意見を整理した上でQ13 EWGにフィードバックし、検討予定
- □ 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



## ICH Q13 構成

- □ パートI:原薬及び製剤の連続生産
  - 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. 参照文献
- □ 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



### 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。

Point: Therapeutic Proteinsについて



### 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。
- ロ 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取り上げる。
- □ 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。

Point: 2単位操作以上が直接連結



### 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。

Point: 付録におけるshouldについて



### CMの各種モード

- □ CMは製造工程の一部又は全ての単位操作に適用可能である。具体的には
  - 一部の単位操作をバッチモードで行い、他の単位操作は統合して連続モードで行 う製造アプローチの組合せ
  - 原薬又は製剤の製造工程の単位操作全てを統合して連続モードで行う製造アプローチ
  - 原薬と製剤の単位操作を原薬と製剤の境界を超えて統合し、1つのCM工程とする 製造アプローチ(すなわち、原薬を統合した単位操作で製造・加工し最終製剤を得る)
- □ いずれのCMモードも、原料の投入量及び製造量を一定に維持するため、製造工程にサージライン又はタンクを取り入れることができる。

Point: 原薬と製剤の境界を越えて統合 連続化工程

原薬工程 製剤工程



### ロットの定義

- □ 原薬・製剤ともにICH Q7でのロットの定義がいずれのCMモードにも適用される。
  - 生産物の製造量
  - 原料の投入量
  - 所定の質量流速での稼働時間
- □ CM工程の特性により科学的な妥当性が示される場合、他のアプローチでロットサイズを定義することもできる。
- ロットサイズは範囲としても定義できる。(例)最短及び最長稼働時間で定義

Point: 連続とバッチのハイブリット時のロットの決め方は?



### 管理戦略

CM の適切な管理戦略の策定は、CM に特有の考え方、及びICH Q8~Q11に記載の原則を考慮した包括的なアプローチを取ることにより可能

### 管理できた状態

「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)

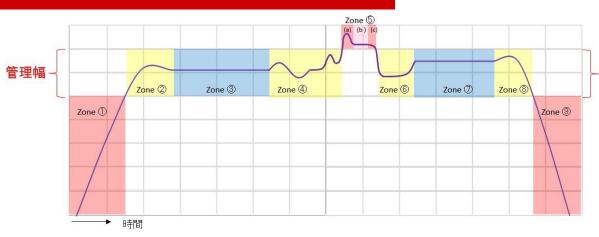
- □ CM 工程は必ずしも定常状態でなくてもよい。
  - (定常状態:時間が経過しても変化しない安定した状態)
- □ 管理戦略の要素は、管理できた状態をモニタリングし、必要な場合は工程の管理状態維持のために適切な措置を取ること。
- □ パラメータがドリフト若しくは傾向を示している状況では、工程が所定の 運転範囲外で稼働するリスクを示している可能性があり、評価及び必要 に応じて是正措置が求められる。



http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED\_CM\_CONTROLST.pdf

### AMED研究班

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 ブ(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	(b)定常 たが管 (c) 非別	型幅からの 常状態に利 理理幅のタ 定常状態 まだ管理( (b)	多行し     上    こ	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	V	N	N	v	N	N	v	N	N
XLH1XXX	13	IN	'	IN	I N	_ '	14	11	<u>'</u>	14	IN
管理できた 状態	N	Y	Y	Y	N	N	N	Υ	Y	Y	N
系外排出	Υ	Y/N	N	Y/N	Υ	Υ	Υ	Y/N	N	Y/N	Υ

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

「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。

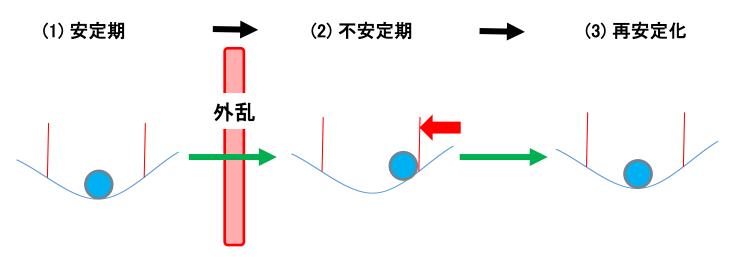


図1:「管理できた状態」の概念図

(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。)



### 管理戦略

#### 動的特性

条件変更又は一過性イベントに対する製造工程の反応

- □ 動的特性に関する知識は、CMでの管理できた状態の維持に重要。
- □ どのように一過性のイベント(プロセスのスタートアップ、シャットダウン、一時停止など計画できるものと、外乱などの計画できないものがある)が伝播するかを理解しておくことは、製品品質に対するリスクの特定、及び適切な管理戦略の策定に役立つ。
- □ 例えば、RTD(Residence Time Distribution)に基づくなど動的特性を理解することにより、原料などの追跡が可能となり、該当する場合は、サンプリング及びダイバージョン時の戦略の策定をサポートする。



Control strategy and methods for continuous direct compression processes. Asian J Pharm Sci. 2021 Mar;16(2):253-262.

### RTDモデルとは

- □ RTDモデルは、反応工学の分野にてよく知られた理論であり、反応器内の原料の流れや混合状態の情報を得ることができる。
- □ RTDモデルを利用することで、主薬や各添加剤成分がどのように混合機内を流れ、また混合されているかを知ることができることから、プロセスの理解及び管理に重要なツールとして種々検討がなされている。

モデル	内容
PFR (Plug flow reactor)	流れ軸方向の混合は起こらず、すべての粒子の滞留時間は同じである。先入れ先出しの原則に従う。
CSTR (Continuous - stirred tank reactor)	全ての成分は瞬時に混合される。濃度変化は指数関数として表現される。
Conversion model	PFRとCSTRの組み合わせ。PFRによる遅れ時間及び複数のCSTRにより現実の混合状態を表現する。



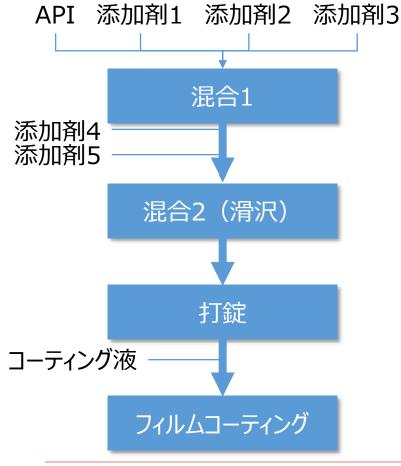
# RTDモデルとその特徴

	PFR Plug flow reactor	<b>CSTR</b> Continuous-stirred tank reactor	Conversion model		
特徴	順番を守って一定の 時間をかけて進む	完全撹拌槽	PFRとCSTRの複合型		
RTDの 形	θ Time	$ au_1$ Time	$\tau_1$ Time		
RTD方 程式	$C_{in}(t-\theta) = C(t)$	$C_{\rm in}(t) = C(t) + \tau_1 \frac{dC(t)}{dt}$	$C_{\text{in}}(t-\theta) = C(t) + \tau_1 \frac{dC(t)}{dt}$ (N=1の場合)		



### 錠剤のCM検討例(モデルケース)





定量供給機により連続的に供給される主薬と賦形 剤などの添加剤と混合する

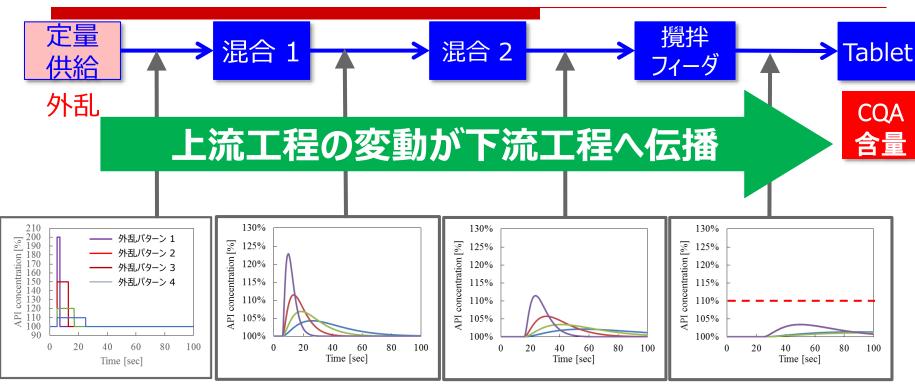
混合1から連続的に送られる混合末に定量供給機で連 続的に供給する滑沢剤と混合する (外添加成分を追加することもある)

混合2から連続的に送られる混合末を打錠し、錠剤を 成形する

錠剤にフィルムコーティングを施す 少量セミバッチ式を想定



# RTDモデルを用いた品質管理の例

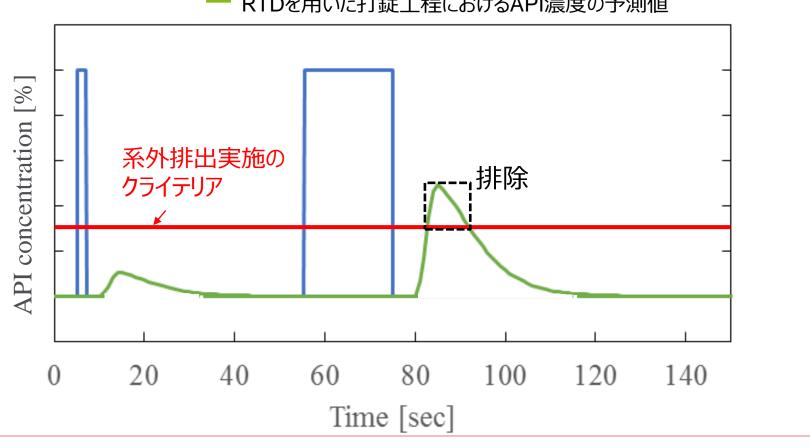


RTDモデルを利用することで、許容される定量供給機の変動の大きさと長さを CQA含量への影響度から設定することができ、連続直打のプロセス管理戦略 に組み込むことが可能となる。



## RTDモデルの活用(系外排出)

- API定量供給機のアウトプット
- RTDを用いた打錠工程におけるAPI濃度の予測値





### 管理戦略

### 物質のトレーサビリティ及びダイバージョン

- □ 製造中に生産物の流れから不適合のおそれのある物質をダイバートさせる能力はCMの重要な特徴であり、かつ管理戦略を策定する際に考慮すべき。
- □ 物質のトレーサビリティ、上流工程の外乱が下流工程の製品品質に及ぼす影響の理解、及び適切な測定手法の使用(例えば、PATなど)は、製品の収集、又はダイバージョンの開始、及び終了時期のリアルタイム決定を可能にする。
- □ ダイバートされた物質量は、動的特性、管理戦略、外乱の重大性(例えば、大きさ、継続時間、頻度など)、及びサンプリングやダイバージョンポイントの場所といった複数の要因の影響を受けることがある。
- □ ダイバージョン戦略は、物質をダイバートさせた場合に、物質のフロー、及び動的 特性に及ぼす影響を明確にすることが重要。
- □ ダイバージョンの開始から終了までの判断基準、生産物収集を再開するために 判定基準を設定すべき。



### 管理戦略

### プロセスモデル

- □ プロセスモデルは、CM工程の開発に使用でき、ダイバージョン戦略を含む商業生産での管理戦略の一部としても使用できる。
- □ プロセスモデルに関する一般的な留意すべき点については、Q-IWG の「Points to Consider\*」を参照。

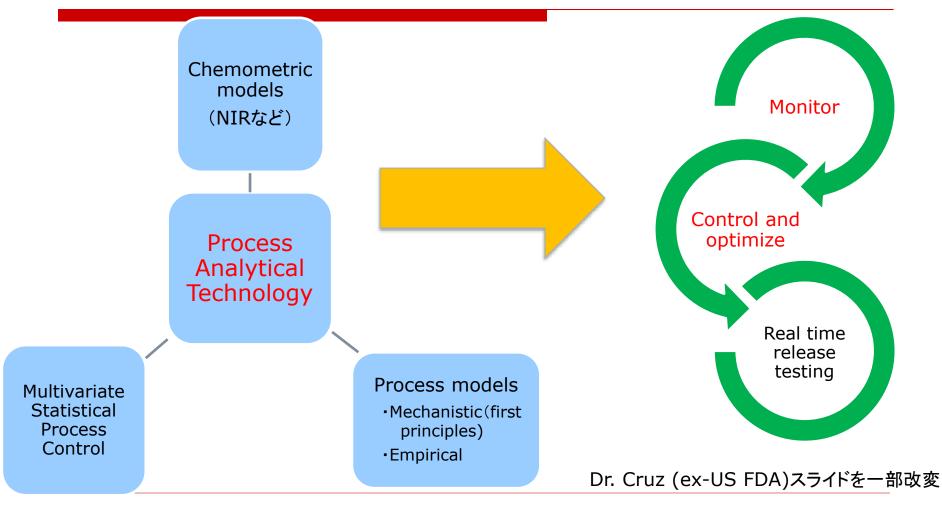


連続生産では、上流工程で生じた変動が直接、下流工程に影響するため、従来のバッチ製造に比べ、より統合されたシステム管理が求められる。

\*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」



## 連続生産におけるモデルの活用



第3回 CCPMJ 21



### PMDAにおける審査の事例紹介

#### ロ 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: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)
- 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10mg、20mg(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 サイバインコ錠(1)



https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4490037



### 日本における承認事例 サイバインコ錠(2)

#### 2.2.2 製造方法

製剤は原料供給、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造され、原料供給から打錠までは連続生産技術により連続的に、その後のフィルムコーティング工程ではバッチ式で製造される。なお、 及び 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、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)。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定
- ・ NIR と SS の混成法によるリアルタイムモニタリング
- 原料供給から打錠まで連続生産が行われている。
- NIRとSS(ソフトセンサー)の混成法によるリアルタイムモニタリングを実施。



### 日本における承認事例 サイバインコ錠(3)

#### 2.R.1 製剤の製造管理について

申請者は、連続的な工程を含めた製剤の均質な製造についての管理戦略は、以下の要素から構成されていると説明している。

- ② 原料ごとの 供給装置の モニタリングによる、<u>連続混合機への 速度及</u> び 割合の制御 (リアルタイム)
- ③ 連続混合機内の混合末の 制御に基づく混合均一性の確保(リアルタイム)
- ④モデル (②の速度及び③の設定値に基づく濃度推定)による、混合機から排出される混合末中の濃度の管理 (リアルタイム)
- ⑤ の混合末の NIR-SS 混成法による、原薬含量値のリアルタイムモニタリング及び不適合となる錠剤の除外 (NIR が使用不可能な場合には、製造時間全体に亘り定期的にサンプリングした素錠のオフライン検査で含量及び製剤均一性を確認する)
- ⑥ 製造時間全体にわたり定期的にサンプリングした素錠の 及び が設定範囲内であること の確認 (オフライン)
- ⑦ フィルムコーティング後の製剤についての出荷判定試験(オフライン)

- 連続混合機への〇 〇速度及び〇〇割 合の制御(RT)
- 連続混合機内の混 合末の混合均一性 の確保(RT)
- モデルによる混合機 から排出される混合 末中の〇〇濃度の 管理(RT)
- 混合末のNIR-SS混成法による原薬含量値のRTモニタリング及び不適合錠剤の除外



### 日本における承認事例 サイバインコ錠(4)

#### 2.R.2 NIR-SS 混成法の使用について

製剤製造の均一性を管理するための 含量モニタリングには、NIR の モデルをそのまま使用するのではなく、供給装置の や混合機の 等の工程パラメータを入力変数として

モデルに基づく含量推定を行う SS を混成させた、NIR-SS 混成法が使用されている。

申請者は、NIR-SS 混成法を用いる点について、以下のように説明している。

NIR に SS を混成する理由として、NIR の モデルは、原料ロット等がモデルの頑健性に影響を及ぼし、結果として推定値に偏りが生じる可能性があるが、SS は入力変数による モデルであるため、NIR において推定値に偏りを生じさせる因子の影響は受けず、混成の結果、より頑健な測定結果が得られると考えられる。

- 含量モニタリングにNIRと供給装置や混合機の工程パラメータを入力変数とするモデルに基づく含量推定を行うSSを混成させた、NIR-SS混成法を使用。
- SSはNIRにおいて推定値に偏りを生じさせる因子の影響は受けない。



## 今後の展望

- 革新的製造技術導入の促進
- モデルを活用した品質管理



- > 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



### AMED研究班(松田班) 2021~2023年度

- □ 令和3年度日本医療研究開発機構委託研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業)「先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究」
  - 分担研究開発課題名: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(令和6年3月まで)
  - 研究分担者 PMDA 松田嘉弘(スペシャリスト(品質担当))
  - 目的
    - □ 多変量統計的プロセス管理(MSPC)を具体的に連続生産の管理戦略の一部として、いかに組み込むべきかについて研究を行い、薬事申請も見据えた管理戦略構築のモックアップを作成
    - □ 錠剤以外(注射剤)での連続生産の事例検討
    - □ 製造量の柔軟な変更へのContinuous Process Verification(CPV)
      活用の検討



### 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、審査員の実地訪問。



### 情報提供WEBページ



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) 🔯

タイトル

医薬品の連続生産に対するPMDAの取組

Current Regulatory Considerations for

Continuous Manufacturing of

Pharmaceuticals in Japan

発表実績 年月

平成30年4月

平成30年3月

改 🏗

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-

講演場所

第15回医薬品評価フォーラム、東京

2018 PDA Annual Meeting、オーラン

ド、米国



# ご清聴ありがとうございました。



本日紹介した研究活動は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。