

日本における医薬品連続生産の現状

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. 日本における医薬品連続生産の現状
2. ICH Q13ガイドライン案
3. AMED連続生産研究班活動
4. 今後の展望

日本における医薬品連続生産の現状

連続生産技術を用いた製品の承認実績

販売名	製造販売元	新規/一変	審査報告書
ベージニオ錠50mg, 同錠100mg, 同錠150mg	日本イーライリリー(株)	新規	https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181004001/530471000_23000AMX00808_A100_1.pdf
トラムセット配合錠	ヤンセンファーマ(株)	一変(連続生産で新たに承認取得)	— (公表対象外)
ダーブロック錠1mg, 同錠2mg, 同錠4mg, 同錠6mg	グラクソ・スミスクライン(株)	新規	https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200619003/340278000_30200AMX00505_A100_1.pdf
タズベリク錠200mg	エーザイ(株)	新規	https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210708001/170033000_30300AMX00278_A100_1.pdf
ゾフルーザ錠20mg	塩野義製薬(株)	一変(連続生産で新たに承認取得)	— (公表対象外)
サイバインコ錠50mg, 同錠100mg, 同錠200mg	ファイザー(株)	新規	https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211011001/672212000_30300AMX00443_A100_1.pdf

(公開されている情報より)

日本における承認事例 ベージニオ錠(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	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	Q	-	Q	-	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...

日本における承認事例 ベージニオ錠(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、■■■■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 ベージニオ錠(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（■の■測定及び■の■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、スクリーア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組成比を維持する。
- に供給停止アラームを設定する。■中の各■の■（■の■から算出される理論値）が目標値の ■～■%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 ベージニオ錠(4)

② :

- 水平型連続混合機の内部に攪拌装置を組み込む。攪拌装置の軸に取り付けられている[]の[]及び[]により軸が回転すると粉末が[]及び[]に[]し、この[]により回転軸に沿った粉体の[]及び[]が生じ、[]からの[]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[]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[]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。
- []の[]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[]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²⁾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 ベージニオ錠(5)

③：

- 打錠機内にある攪拌フィードシュューに[]を設置し、打錠[]の[]中の原薬濃度を測定する。
- []による[]中の原薬濃度又は[]（[]の[]と関連する）のいずれかが管理値から外れた場合には、打錠[]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 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

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。

滞留時間分布 (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。

日本における承認事例 タズベリク錠(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

タゼメトスタット臭化水素酸塩

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
タズベリク錠 200mg	製造販売元／エー ザイ株式会社	PDF(2021年08月16 日) / HTML	患者向医薬品ガイド タズベリク錠200mg インタビューフォーム F1 タズベリク錠200mg くすりのしおり くすりのしおり	Q	適正使用ガイド	-

重篤副作用疾患別対
応マニュアル

[無顆粒球症（顆粒球減少
症、好中球減少症）](#)

[血小板減少症](#)

承認情報	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
公知申請への該当 性に係る報告書 最適使用推進GL 等	2021年06月23日	審査報告書 2.3	申請資料概要	再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の 濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合…

日本における承認事例 タズベリク錠(2)

2.2.2 製造方法

本申請においては、2 種類の製造方法（バッチ式及び連続生産式）が申請されており、いずれの方法においても、混合 1、造粒、乾燥、整粒、混合 2、打錠、コーティング及び充てん・包装・表示からなる工程により製造される。連続生産式については、湿式造粒法により、■ から■ までは統合されたシステムで稼働し、■、■ 及び■ の工程は■ によって連続化されている。

- バッチ式と連続生産式の両方で申請されている。
- 湿式造粒法による連続生産。

日本における承認事例 タズベリク錠(3)

2.R.1 連続生産式の製造方法におけるロットの定義について

申請者は、連続生産式の製造方法における①ロットの定義及び②出荷試験における試料のサンプリング方法について、それぞれ以下のように説明している。

- ① ロットは、██████により規定しており、████工程の████の投入量に基づき1ロットを定義した。
- ② 連続生産式の製造方法による製剤の出荷試験における試料のサンプリング方法については、下記の点を踏まえると、連続生産式の製造方法における████の品質同等性は工程管理で十分に保証されていると考えることから、████と同様のサンプリング方法を採用した。
 - ████から████までの連続生産式の工程において、████の品質同等性の保証、又は████による品質変動の検出を目的とした工程管理を設定していること。
 - ████工程において、経時的な品質の確認を目的とした工程管理を設定していること。

- 1ロットサイズは投入量に基づき設定している。
- 製造工程内での工程管理に基づき、出荷試験の試料サンプリング方法を設定。

日本における承認事例 タズベリク錠(4)

2.R.2 連続生産式における造粒工程について

申請者は、連続生産式の造粒工程について、以下のように説明している。

混合 1 工程で製造された混合粉体が LIW Feeder の [] に [] された後に造粒工程が開始される。LIW Feeder から定量供給された混合粉体は、[] により添加される [] と混合され、造粒機に投入される。造粒機に投入された [] は、連続的に [] と [] で造粒され、造粒機から排出される。造粒顆粒は、[] に投入される際に、[] により [] が測定される。造粒顆粒の [] が許容範囲 ([] ～ []) を逸脱した場合は、[] と [] の間にある [] が切り換わり、造粒顆粒の隔離が実施される。造粒顆粒の隔離実施中も、[] と [] は停止することなく稼働する。また、[] の許容範囲に加えて処置基準値 ([] ～ []) を設定しており、造粒顆粒の [] が処置基準値を逸脱した場合は、[] が発生するため、作業者が製品標準書に従い、[] 又は [] を [] 変更する。

- LIWフィーダーにはすでに混合された粉末を投入。
- 造粒顆粒を測定し、許容範囲を逸脱した場合は隔離を実施。

日本における承認事例 サイバインコ錠(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

アプロシチニブ

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
サイバインコ錠 50mg／サイバ ...	製造販売元／ファ イザー株式会社	PDF(2021年12月13 日) / HTML	患者向医薬品ガイド G サイバインコ錠50mg ／サイバインコ錠 100mg／サイバインコ 錠200mg_2021年11月 作成 インタビューフォーム F1 サイバインコ錠 50mg／サイバインコ錠 100mg／サイバインコ 錠200mg くすりのしおり くすりのしおり一覧	Q	適正使用ガイド	サイバインコを服 用されるアトピ ...

重篤副作用疾患別対 応マニュアル	消化性潰瘍	無顆粒球症（顆粒球減少 症、好中球減少症）	薬剤性貧血	薬物性肝障害
	血小板減少症	血栓症（血栓塞栓症、塞栓 症、梗塞）	間質性肺炎	

承認情報	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
公知申請への該当 性に係る報告書	2021年09月27日	審査報告書	申請資料概要	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 を効能・効果とする新有効成分含有医薬品

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。

- ① 〇〇の〇〇が製剤品質に与える影響の評価による、製剤組成が製造中の変動に脆弱ではないこと及び目標とする製剤品質が得られる変動範囲の確認
- ② 原料ごとの〇〇供給装置の〇〇モニタリングによる、連続混合機への〇〇速度及び〇〇割合の制御（リアルタイム）
- ③ 連続混合機内の混合末の〇〇制御に基づく混合均一性の確保（リアルタイム）
- ④ 〇〇モデル（②の〇〇速度及び③の〇〇設定値に基づく〇〇濃度推定）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（リアルタイム）
- ⑤ 〇〇の混合末の 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〇〇及び〇〇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[]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。

連続生産に関する相談

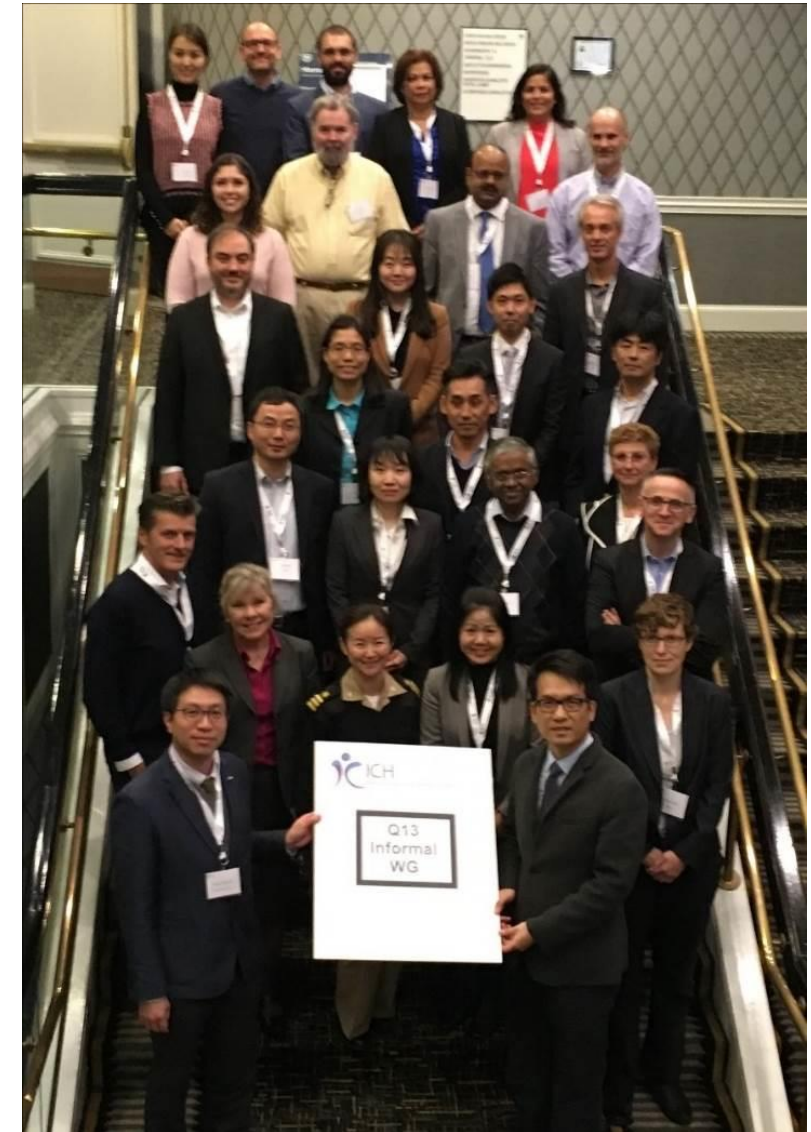
- 医薬品品質相談
- 後発医薬品品質相談
- 医薬品革新的製造技術相談
 - 2020年度から試行的に、**連続生産を対象**として年2件(上半期1件、下半期1件)実施。
 - 新薬、後発医薬品ともに申込可能。
 - GMP調査員、審査員の实地訪問。

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→**2022年2月時点、ICHメンバーは 19 団体、オブザーバーは 35 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)、中国国家食品薬品监督管理局(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)、サウジ食品医薬品庁(SFDA)、メキシコ連邦衛生リスク対策委員会(COFEPRIS)

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からExpert Working Group(EWG)としてQ13ガイドライン作成がスタート。
 - Rapporteur: Dr. Sau(Larry) Lee (US FDA)
 - Regulatory Chair: Dr. Yoshihiro Matsuda (PMDA)



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、検討中
- 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ガイドライン案 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

はじめに

□ 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。

留意点

- 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。
- 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。

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

管理戦略(1)

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とること。

□ 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。

管理戦略(2)

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。

管理戦略(3)

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(4)

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」

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(1)

□ 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(2)

□ 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(3)

□ 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**

AMED研究班(松田班) 2016～2017年度

- 平成28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)「医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究」
 - 分担研究開発課題名: 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究(平成30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
 - 連続生産を導入する上での課題を特定し、それらに対する解決策を検討した上で、承認申請に際しての留意点を整理し、指針となる文書を作成する。

研究成果

□ 連続生産に関するPoints to Consider

- JPMA 連続生産プロジェクトから、連続生産を実施・承認を取得する上での優先順位が高い課題についてのインプットもらい、それらに対する留意事項文書を作成
(連続生産における管理戦略、ロットの定義、プロセスバリデーション、安定性試験)

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

- 連続生産における「管理できた状態」の概念を図示
- 類似した用語である「定常状態(Steady State)」と「管理できた状態」の関係を説明

http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf

AMED研究班(松田班) 2018~2020年度

- 平成30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)「高品質の医薬品の製造・品質管理のための新規技術とライフサイクルマネジメントに関するレギュラトリーサイエンス研究」
- 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3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
 - 本研究は、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。PMDAの審査員、アカデミア、製薬企業、機器メーカー等の研究者が研究参加者として参画し、実効性のある管理手法を提案する。

研究成果(1)

□ 連続直打プロセスの管理戦略と手法の考え方

- 連続直打プロセスで起こりえる変動パターンとその制御
- RTDモデルを用いた品質管理

Control strategy and methods for continuous direct compression processes

(Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 16, 253-262, (2021))

<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

- 管理戦略構築のための基本的概念
- 連続生産における管理戦略構築のスキーム

Approach to Establishment of Control Strategy for Oral Solid Dosage Forms Using Continuous Manufacturing

(Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 69, 211-217 (2021))

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

研究成果(2)

- 医薬品固形製剤の連続生産における多変量統計的プロセス管理 (Multivariate Statistical Process Control) の活用可能性に関する研究
 - 多変量統計的プロセス管理 (Multivariate Statistical Process Control: MSPC) を用いた品質管理の連続生産への活用可能性と管理手法構築の手法の一例を提示

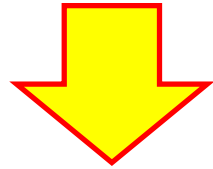
<https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMEDCMMSPCFinal.pdf>

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
 - 本研究では、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の1つとして、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する。また錠剤以外(液剤など)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)活用の検討を行う。

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。

