



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

2022年5月28日(土)
オンライン(Zoom)

日本薬剤学会第37年会
学術シンポジウム 6

Advanced Manufacturing / 連続生産と最新医薬品製造技術の動向

連続生産に関するGMPからの考察

Current Considerations from GMP Aspects on Continuous Manufacturing

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医薬品品質管理部 品質管理第二課
主任専門員 石井 隆聖

おことわり

- 本日本話する内容には、演者の見解、考察も含まれています。すべてがPMDAの公式見解を示すものではありません。
- 当講演でご紹介する指摘事項は、実際の指摘事項の要点を編集したものです。
- 指摘事項について、指摘事項書の発出にあたっては、問題の背景、製品リスク等に応じて、総合的に検討を行っております。お示しする内容のみによって、必ず不備と判断されるとは限りません。



参考

この印のあるスライドは、
参考情報です！

本日の内容

1. はじめに
2. 連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント
3. 連続生産に関するGMP調査での指摘事例の紹介
4. 連続生産に関する相談について
5. おわりに

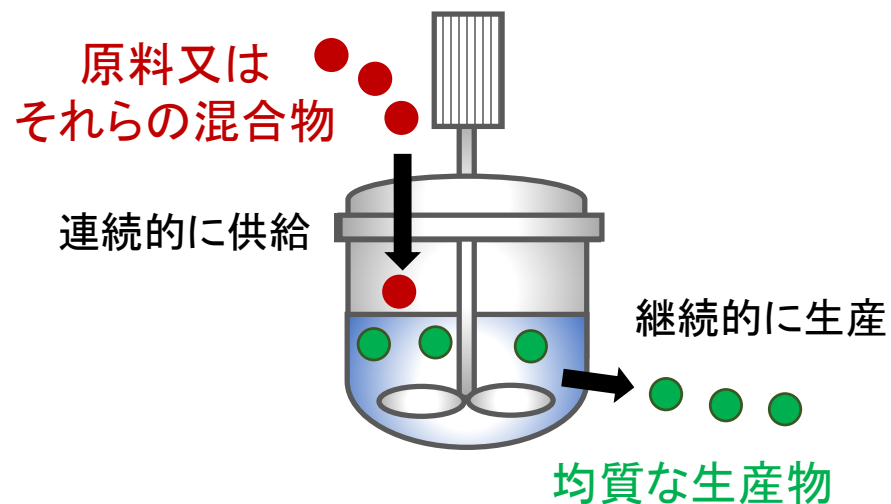
本日の内容

1. はじめに
2. 連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント
3. 連続生産に関するGMP調査での指摘事例の紹介
4. 連続生産に関する相談について
5. おわりに

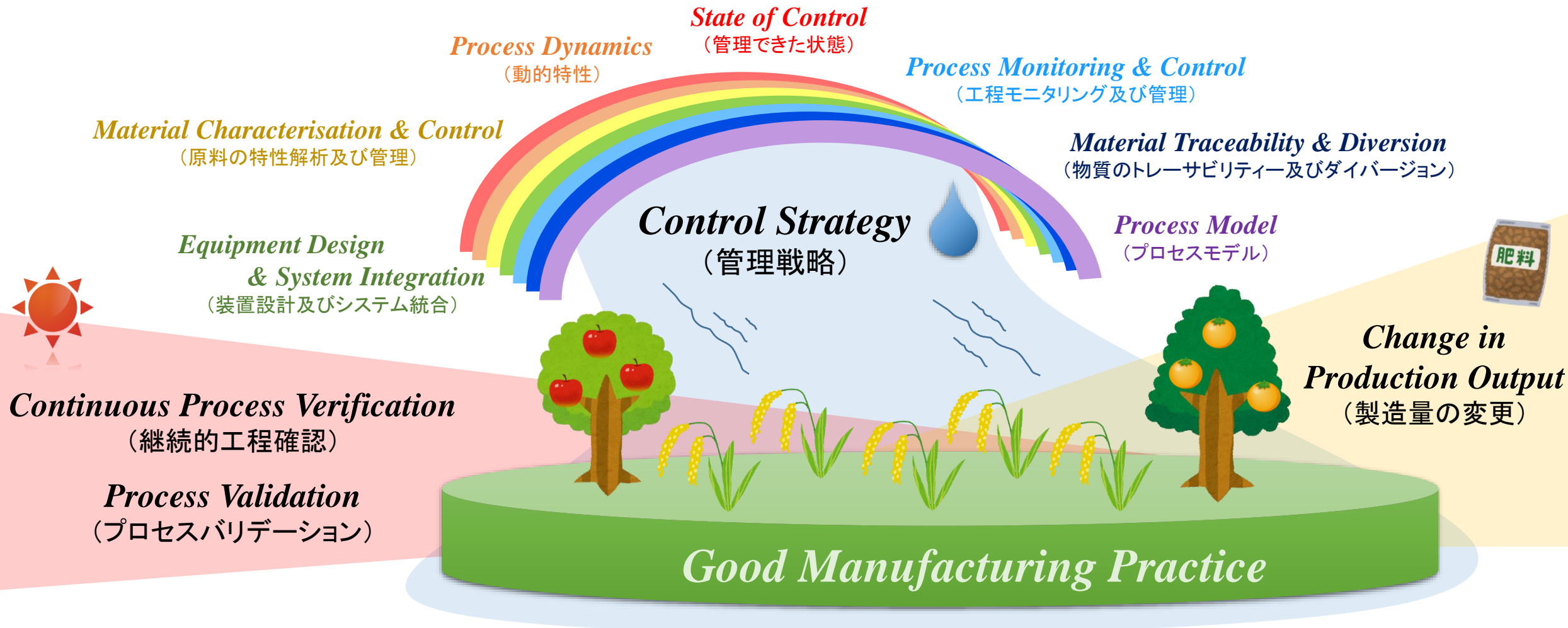
連続生産 (Continuous Manufacturing) とは？

製造プロセスが稼働している期間中、
連続的に原料又はそれらの混合物が製造工程内に供給され、
科学的知識に基づき適切に設定された
製造管理及び品質管理の方法 (管理戦略) により、
均質な生産物を連続的に生産する方法。

原料投入から最終製品を取り出すまでの
全ての工程を連続化したケースから、
一部の製造工程のみを連続化したケースなど、
様々な場合が考えられる



連続生産における“科学的アプローチ”と“GMP”



本日の内容

1. はじめに
2. **連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント**
3. 連続生産に関するGMP調査での指摘事例の紹介
4. 連続生産に関する相談について
5. おわりに



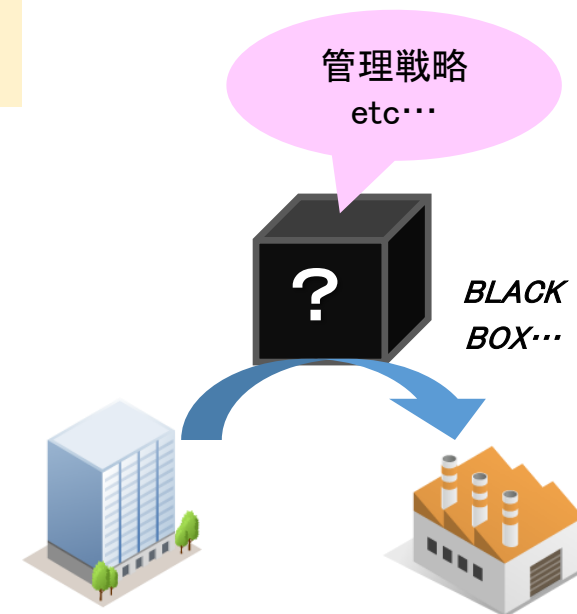
連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント（全体）

連続生産においても、バッチ生産の場合と変わらず、GMPにおいて考慮すべき点に大きな違いはないが、**連続生産に特異的な部分も考慮すべき**

連続生産の管理戦略等を生産部門で把握し、適切に製造管理／品質管理を行えているか？

そのためには…

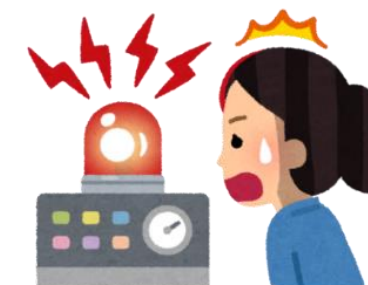
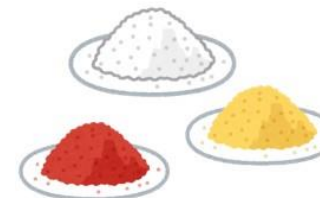
技術移転において、管理戦略等の研究・開発部門で得られた知識、情報等を十分に入手しておく必要がある！



連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント ①

《全体・管理戦略》

- 原料のトレーサビリティ
- ロット内の均一性
 - ＋サブバッチ間の均一性（サブバッチの繰り返し工程）
- 製品等の分離・隔離（ダイバージェン）システム
 - ✓ 適切に分離・隔離できる機構か
 - ✓ 分離・隔離の判断基準
 - ✓ 立ち上がり、チョコ停、PATでの異常検知時の対応
 - ✓ 分離・隔離機構で一度に分離・隔離される量（範囲）
 - ✓ 分離・隔離品の取り扱い
- バリデーシヨンのデザイン



連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント ②

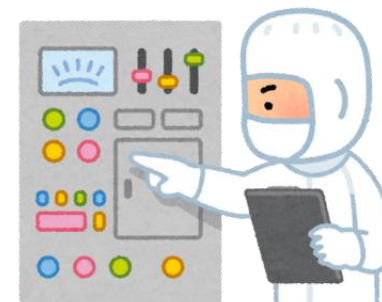
《品質システム》

- 逸脱／OOSの対象範囲と対応方法
- 変更管理(変更に伴うリスク分析 等)
- 回収が必要になった際の対応 等



《作業・手順》

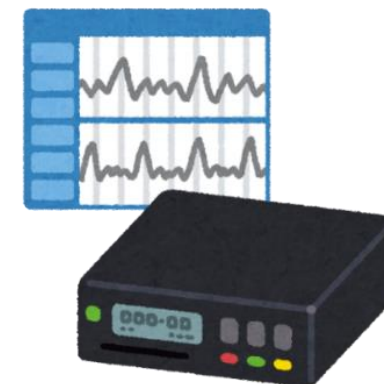
- 原料の準備作業の手順化
- 設備内の粉末等の付着とその挙動の把握(設備内の確認頻度、確認項目)
- 経時的なデータの照査
- 不具合時の対応方法
- モニタリング手順
- 管理戦略に関する手順 等



連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント ③

《設備・機器》

- 設備・機器のメンテナンス、校正の手順化(頻度等)
- 原料の仕込み量の制御(適量を供給できる精度)
- 測定機器
 - ✓ 不具合時の対応とその手順化
 - ✓ 校正頻度
 - ✓ 使用前後点検の実施と手順化
 - ✓ 適切な機能を有した測定機器の選定
(NIRプローブ表面の自動洗浄、校正機能 等)
- 製造設備の洗浄方法の手順化
- 洗浄の頻度、Dirty Hold Time 等の確立 等



連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント ④

《バリデーション》

- 連続生産を適用した場合であっても、バリデーション指針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様、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。

(「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)を一部改変)

本日の内容

1. はじめに
2. 連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント
3. **連続生産に関するGMP調査での指摘事例の紹介**
4. 連続生産に関する相談について
5. おわりに



動的特性 (*Process Dynamics*):
条件変更又は一過性イベントに対する製造工程の反応のこと。

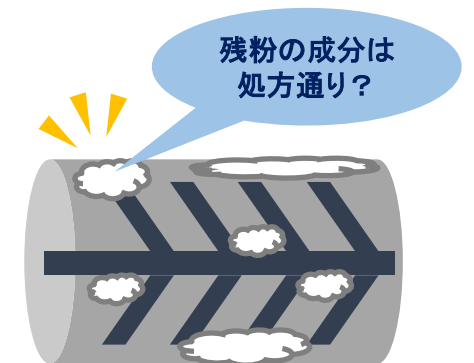
指摘事項例 ① (管理戦略: 動的特性を踏まえたロット内均一性の保証)

- ◆ 連続製造後、造粒機内にいくらか粉末の残留が認められていた。しかし、その残留物の組成の評価など、ロット内の均一性への影響評価を行っていなかった。
- ◆ 連続混合工程での混合均一性は、バリデーション時に主薬含量のみを指標として検証しており、主薬以外の成分が処方通りの割合で均一に混合されていることを検証していなかった。



Check
Point

- 動的特性について、現場として把握しているか。
- 適格性確認等で見られた現象(残留等)について、ロット内均一性の評価を行っているか。
- 例えば、NIR等で主薬濃度のみを確認していることもあり得る。
「均質な生産物を継続的に生産」=「**原薬のみならず各成分が処方通りの割合で均一**」であることを保証しておく必要がある。



指摘事項例 ② (管理戦略: 動的特性を踏まえたロット内均一性の保証)

連続製造の造粒機の排出部にて、造粒品の粒度を連続測定し、基準外となった際には自動的に隔離し、基準内になると隔離が解除される仕組みであった。

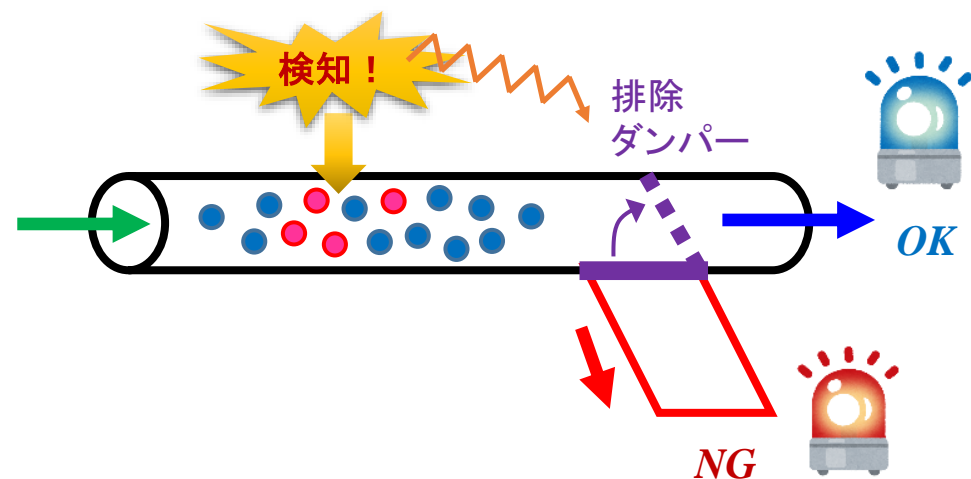
しかし、基準外データの検出から排出までのレスポンスタイムについて、検出ポイントから排出ポイントまでの顆粒の移動時間を考慮した評価となっていなかった。

また、基準内に復帰した場合は、「即時」で隔離を解除することとなっており、基準外の粒子の系内滞留時間について考察を行っていなかった。



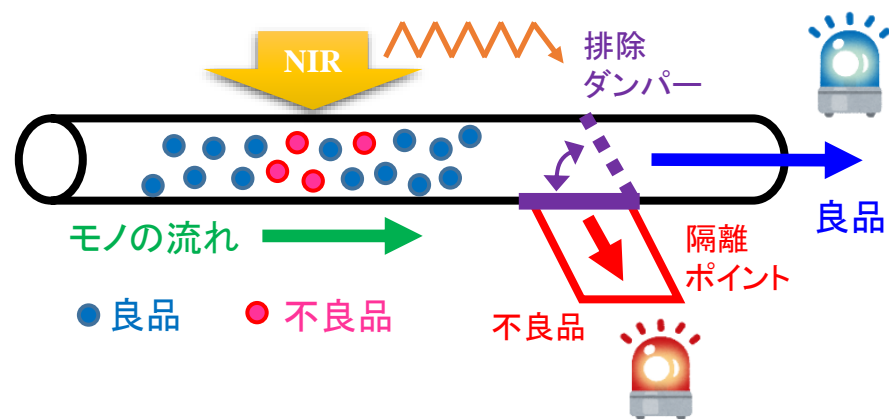
Check
Point

- 規格外のモノを隔離 (Diversion) する場合、モノを検知してから、その部分を確実に排出するタイミングや、排出完了から正常状態に戻るタイミングについて、ロット内均一性の観点から、特に留意する必要がある。



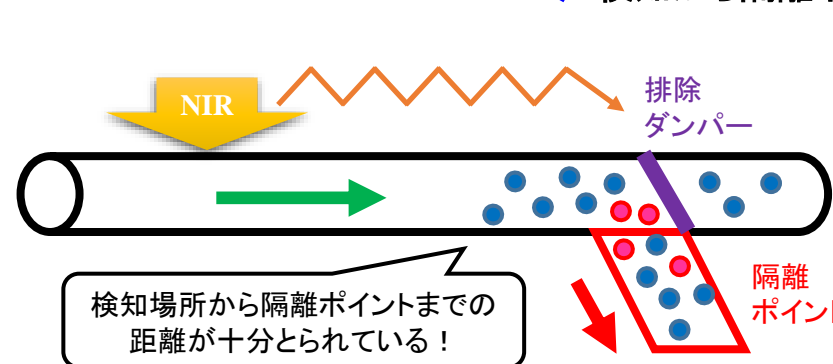
指摘事項例 ② のイメージ (規格外のモノを隔離(Diversion)する場合の例)

《モデル事例》



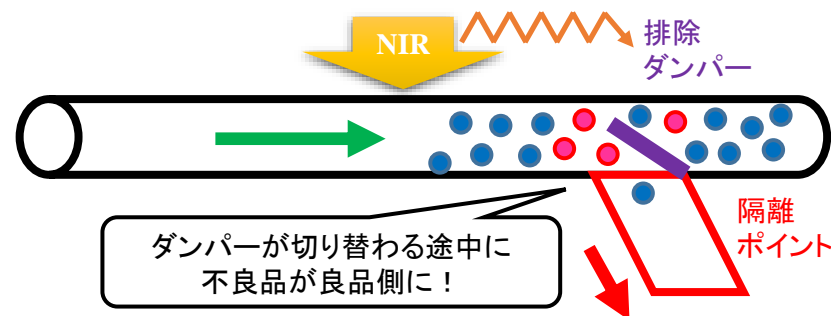
不良を検知してからダンパーが開くまでの時間

< 検知から分離ポイントまでの移動時間



不良を検知してからダンパーが開くまでの時間

> 検知から分離ポイントまでの移動時間



製造工程の設計においては、設備面で言えば、機器の動作のタイミング等を考慮した上で、配管の長さなどを決定しておく必要がありますね。



指摘事項例 ③ (プロセスバリデーション)

プロセスバリデーションの計画書において、検証するロットサイズの範囲は記載されていたが、どのロットサイズで何ロット実施するか定められていなかった。



Check
Point

- ロットサイズやロット数については、時間依存的な影響を検討したデータも考慮した上で、**プロセスバリデーション実施する前に**定めておく必要がある。
- プロセスバリデーション中に予期せぬ逸脱等が発生し、計画どおりに進まない場合もあり得る。その場合、逸脱等の原因調査に加えて、当初計画したプロセスバリデーションの計画の妥当性を再評価すること。



商用生産で予定している最大スケールで製造した際、品質上、設備上等で何が起こるかを少なくとも一度は検証しておくことが望ましいと考えます。

突発的な機器の故障ではなく、ある程度予想される系外排除は、一定時間稼働させないと発生しない可能性も考えられます。

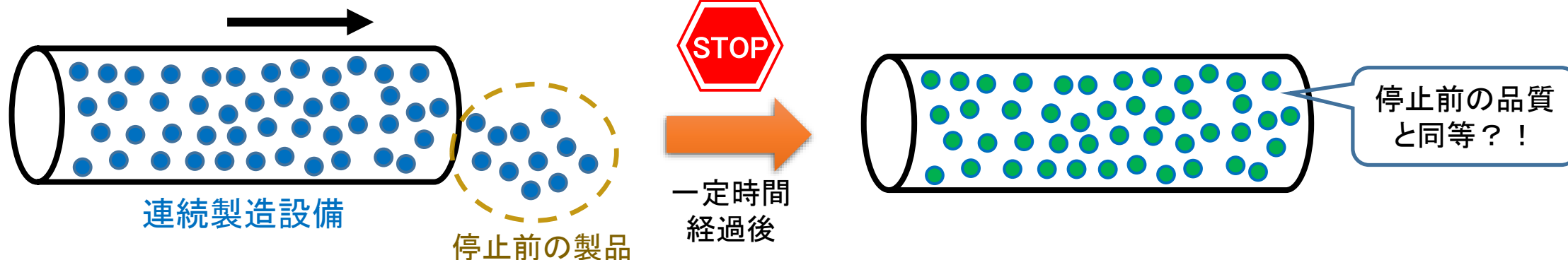
指摘事項例 ④ (プロセスバリデーション)

プロセスバリデーション製造ロットにおいて設備停止が発生し、手順書に従って復帰させていた。しかし、復帰手順の妥当性や、停止前後の製品品質の同等性、前後の製品を1ロットとして扱えるかなど、当該事象に対する考察がプロセスバリデーション報告書に含まれていなかった。



Check
Point

- 復帰作業が手順書で決まっていた場合でも、その手順の妥当性は検証されているか。
- 製造ラインの停止前後の品質が同等であることを確認しているか。



指摘事項例 ⑤ (手順書・教育)

粒子径測定装置により測定された造粒顆粒の粒度が基準外となり、系外排出が累計●●秒を超える場合、連続製造システムを手動で停止し、影響を受けた粉末を隔離する等の処置が手順書に記載されていた。

しかし、製造指図記録書には当該処置に関連する具体的な記載がなかった。

連続生産システム内での異常が発生した場合、「処置方法については当該操作手順書を確認する」こととなっていたが、限られた時間内で複雑な手動操作を必要とする対応が複数存在していた。



Check
Point

- 連続生産においては、複雑な設備が固まって存在することも多い。
非定常な作業が入った場合、その作業の複雑性も生まれる。
- 熟練者のみならず、教育を受けた作業員であれば誰でも、適切な対応を正しいタイミングで実施できるような体制とする必要がある。(GMPの基本！)
- 手順書を参照する場合、例えば、「○○が発生した場合は、手順書○○の○○部分を参照」といった、注意事項を明確にし、素早く、適切な対応ができる体制を整備する必要がある。

指摘事項例 ⑥ (手順書・教育)

ラインつまりが発生し、作業者がハンマーで設備を叩いたことにより、計測機器に異常が生じた逸脱が発生した。再発防止策として、つまりの防止対策のほか、正しいハンマーの使用方法を教育したとしていた。

しかし、「正しいハンマーの使用方法」がどのようなものであるかを標準化していなかった。



Check
Point

- バッチで起こり得るライン詰まりなどは、連続生産でも起きうる。その場合、**バッチ生産と同様な対処をしても問題がないか検討**しておく必要がある。
- 上記の指摘事例のような場合、バッチ生産の際に使用されるハンマーにおいては、連続生産工程での使用の妥当性について、考慮しておくこと。
- 介在作業等で考慮する点としては、「**設備トラブルの防止**」や「**連続運転時の製品品質の均一性の保証**」の観点から、バッチ生産に行う方法に代わる方法や、それができない場合には、適切な手順を定めておく必要がある。

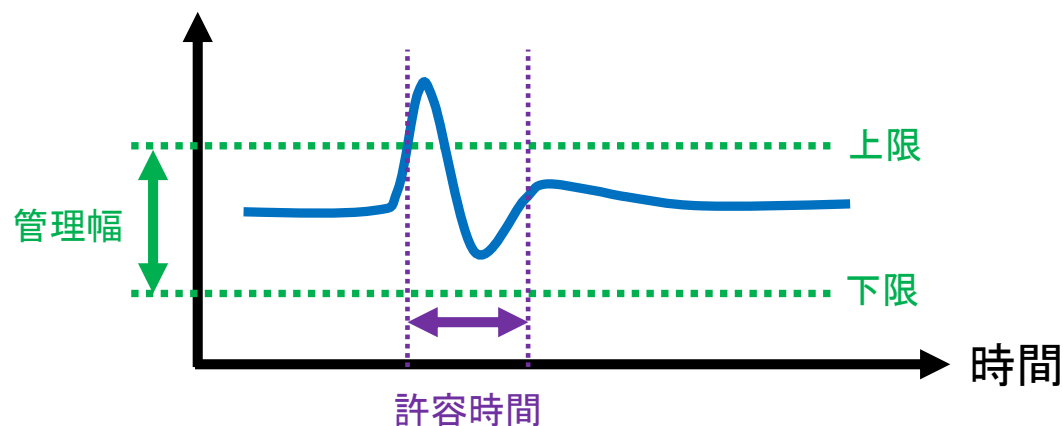


指摘事項例 ⑦ (データの管理方法・評価方法)

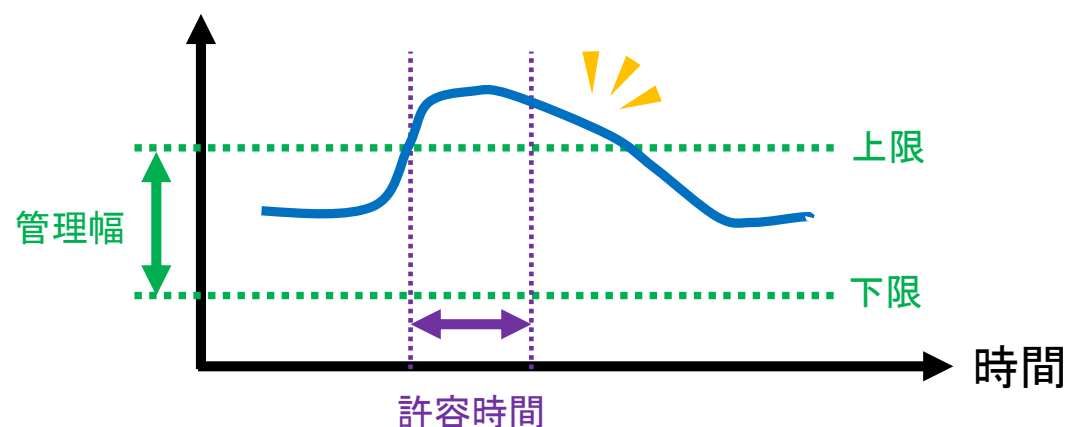
プロセスパラメーターが管理幅を超えた場合でも、あらかじめ設定した許容時間以内であれば隔離の対象外とする管理としていた。当該事象については電子的な記録として保管していたが、出荷判定までにレビューされる記録ではなかった。

実際は技術部門がキャンペーン単位でトレンドのレビューを行い、必要に応じて改善提案を行う運用にしていた。万一、製品品質に影響を及ぼしそうな傾向を見出した際は逸脱処理を行うとの説明だったが、文書化された手順にはなっていなかった。

《許容時間以内で管理幅を超えた場合》



《許容時間を超えて管理幅を超えた場合》



指摘事項例 ⑦ の続き (データの管理方法・評価方法)

- 電子的な記録について、連続生産においては膨大な量になることが予想される。
重要度に応じて、そのデータの管理手順や評価方法を決めておく必要がある。
特に、出荷判定までにロットごとに評価すべき電子的な記録については、十分吟味した上で決定しておく必要がある。



Check
Point

- 連続生産は新規技術であるため、評価基準をあらかじめ決めることが困難であることも予想される(あらかじめ想定されない事象の発生も考えられるため)。
例えば、指摘事例に挙げたような、逸脱とまでならないデータの傾向分析などについても、プロセスバリデーション後の実生産において継続的にレビューを行い、必要に応じて管理項目、基準等の更新を行うことが大切である。
- 上述した活動を標準化し、手順に規定しておくことが必要である。また、決められた記録については、適切な責任者によるレビューを行い、そのレビュー記録を残す必要がある。

新規技術の場合、様々な知見や情報が得られていないことも多いことから、明らかな逸脱とは言えない事象であっても、未解明の注視すべき事象であるかもしれません。

例えば、単発もしくは複数回発生しているのか、あるいは許容幅に対して上下限ギリギリであるかなどによっても、重要度が変わってくると思います。



本日の内容

1. はじめに
2. 連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント
3. 連続生産に関するGMP調査での指摘事例の紹介
4. **連続生産に関する相談について**
5. おわりに



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、審査員の実地訪問を希望できる。



情報提供WEBページ(革新的製造技術WG)

参考



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、オーランド、米国

医薬品の連続生産について、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>

連続生産で参考となるガイドライン 等

参考

《ICH》

- ◆ICH Q13 : Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (Draft version, 27 July 2021)
(ICH Q13 原薬及び製剤の連続生産ガイドライン(案))

《FDA》

- ◆Quality Considerations for Continuous Manufacturing (Guidance for Industry) Draft Guidance, February 2019

《PMDA》

- ◆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)

《AMED研究(松田班)》

- ◆平成28年度 「連続生産に関するPoints to Consider」
- ◆平成29年度 「医薬品の連続生産における管理できた状態(State of Control)とは」
- ◆令和 2年度 「連続直打プロセスの管理戦略と手法の考え方」
- ◆令和 2年度 「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」
- ◆令和 2年度 「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」

《その他(論文・総説)》

- ◆Hayato Ishimoto, Manabu Kano, ..., Yoshihiro Matsuda “Approach to Establishment of Control Strategy for Oral Solid Dosage Forms Using Continuous Manufacturing” *Chem Pharm. Bull.* **69**, 211-217 (2021)
- ◆Yasuhiro Suzuki, Hirokazu Sugiyama, Manabu Kano, ..., Yoshihiro Matsuda “Control strategy and methods for continuous direct compression processes”, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **16**, 253-262 (2021)
- ◆奥平真一ほか、バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider, *PDA Journal of GMP and Validation in Japan*, **23(1)**, 13-22 (2021)

本日の内容

1. はじめに
2. 連続生産におけるGMPで考慮すべきポイント
3. 連続生産に関するGMP調査での指摘事例の紹介
4. 連続生産に関する相談について
5. おわりに

本日のまとめ

- ◆ 「連続生産」を適用する場合、(これまで多く採用されてきた)「バッチ生産」の場合と変わらず、GMPにおいて考慮すべき点は同じであるが、連続生産に特異的な部分も考慮すべきである。
- ◆ 技術移転にあたって、生産部門は、連続生産の管理戦略等の研究・開発部門で得られた知識、情報等を十分に入手しておく必要がある。生産部門がこれらを理解した上で、適切な製造管理及び品質管理を行える体制を整えておくことが大切である。

おわりに

医薬品等の製造において、「連続生産」は革新的な技術であり、多くのメリットがある一方、従来の「バッチ生産」で生じてこなかった面にも目を向ける必要があります。

製造時は不具合が発生する可能性が高いものですが、作業者が「**連続生産の製造設備や工程が完璧である**」とって(思い込んで)いた場合、不具合のリスクに対する考慮が薄れ、製造中のリスク増大が懸念されます。

例えば、連続生産中になぜ排除が起こっているのかなど、**製造工程の中身を十分理解**しておく必要があると感じています。

単に“**管理戦略が出来ているから**” “**ダメなものは排除されるから**” ではありません！



良い品質を生み出すための、現場のための技術移転を！



ご清聴ありがとうございました



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医薬品品質管理部

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

TEL: 03-3506-9446 FAX: 03-3506-9465

<http://www.pmda.go.jp/>