

ICH Q13：最新動向と今後の課題

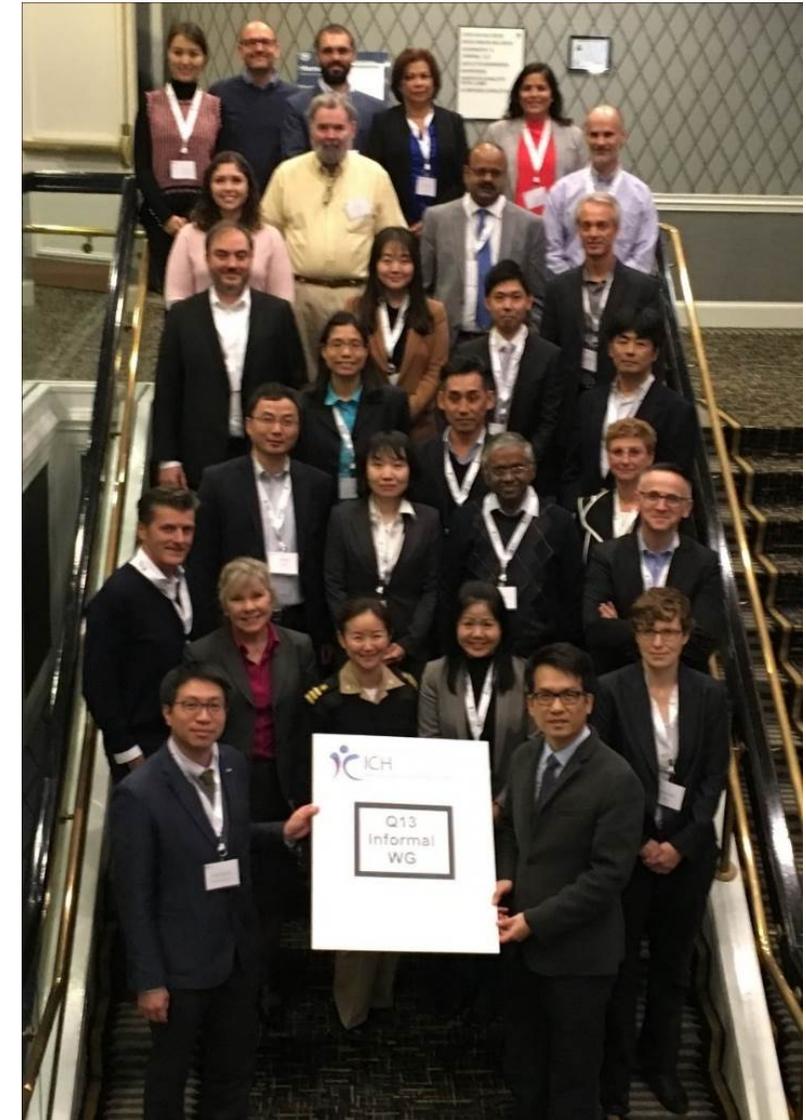
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト（品質担当）
松田 嘉弘

COI開示

- 演題発表内容に関連し、発表者に開示すべき利益相反はありません。

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場から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→今後トレーニングマテリアル作成予定

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

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取る。
- 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行うことにより可能

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行うこと。
- 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)

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」

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

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。**

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)

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。

これまでの研究成果(1)

□ 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

これまでの研究成果(2)

□ 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/

これまでの研究成果(3)

- 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

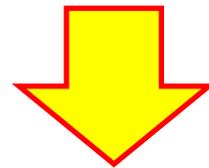
<https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMEDCMMSPCFinal.pdf>

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、審査員の現地訪問。

今後の課題

- 連続生産用製造機器の導入(投資)
- 薬事上の懸念の払拭
- 国際的に統一した規制当局側の判断



対応策

- 企業及び行政側へのトレーニング
- 情報の共有化
- 実績の積み重ね

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](#)



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。

