

連続生産を取り巻くレギュレーションの留意点

ー ICH Q13ガイドライン及びアネックスI(原薬連続生産)解説及びAMED活動

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)

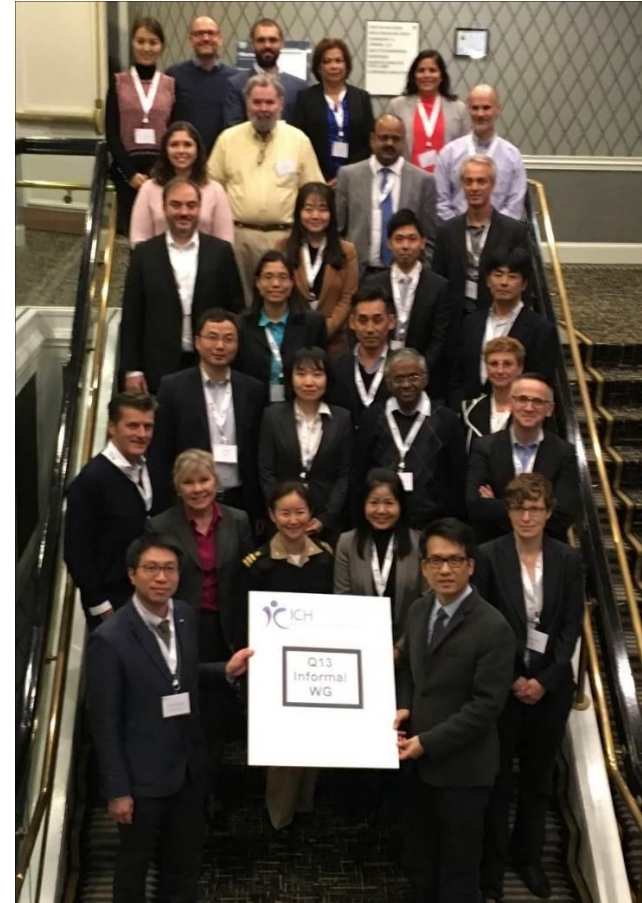
松田 嘉弘

本日の講演内容

1. ICH Q13ガイドライン案の概要
2. 付録 I 化学薬品原薬の連続生産
3. PMDAにおける連続生産品目の審査事例
4. AMED研究班活動
5. 連続生産に関する相談の枠組み

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。
- Rapporteur:
Dr. Sau(Larry) Lee (US FDA)
- Regulatory Chair:
Dr. Yoshihiro Matsuda (PMDA)



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

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

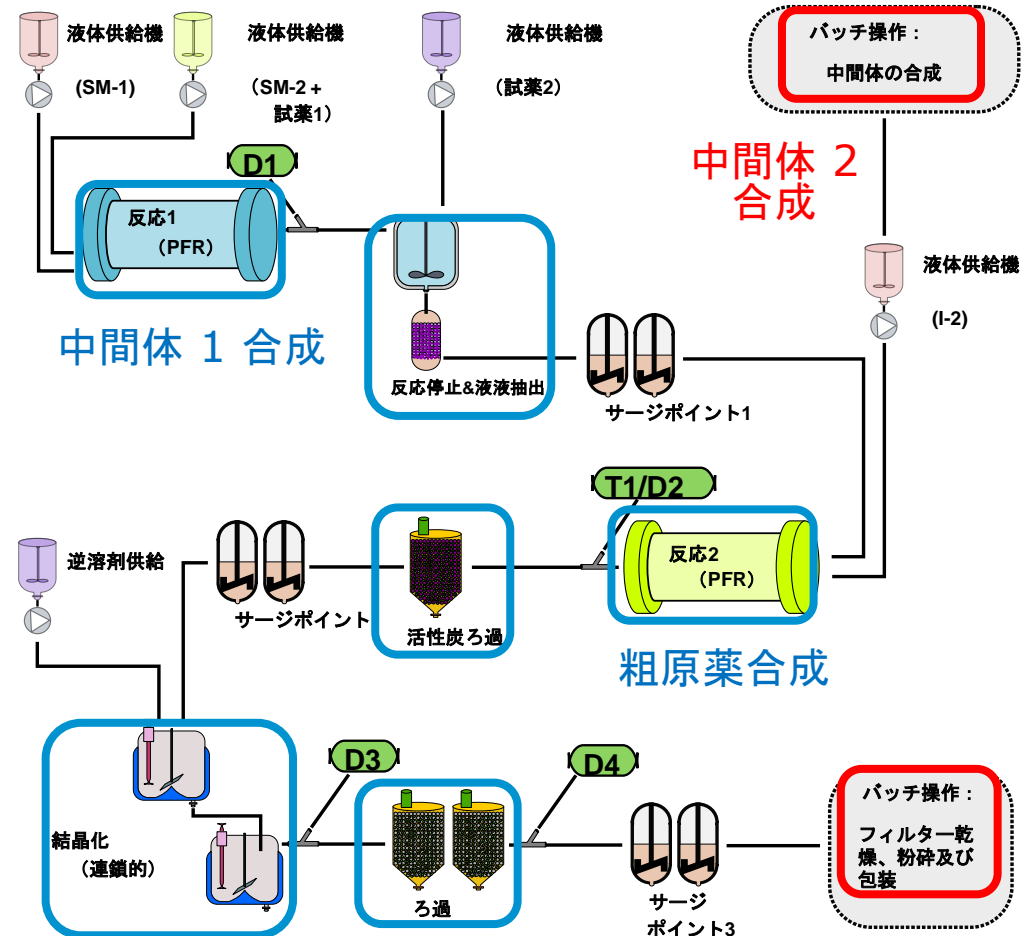
- 化学薬品及び治療用タンパク質製剤の原薬及び製剤のCMに適用。
- 新製品（新医薬品、後発医薬品、バイオ後続品など）に加えて既存の製品のバッチ生産からCMへの切替えにも適用可能。
- 本ガイドラインに記載する原則は場合によっては他の生物起源由来／バイオテクノロジー応用医薬品にも適用できる。
- CMでは、製造工程への原料の連続供給、工程内での中間体／中間製品の変換、及び工程からの生産物の連続的な取り出しが伴う。
- 本ガイドラインを個々の単位操作（打錠、灌流式バイオリクターなど）に適用してもよいが、本書では2単位操作以上が直接連結しているCMシステムの統合された側面を中心に上げる。
- そのような状況では、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 つづき

- 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。



T1 : PAT
 D1~D4 : ダイバージェンポイント
 SM-1、SM-2 : 出発原料1 & 2
 I-2 : 中間体2

装置設計及び統合(1)

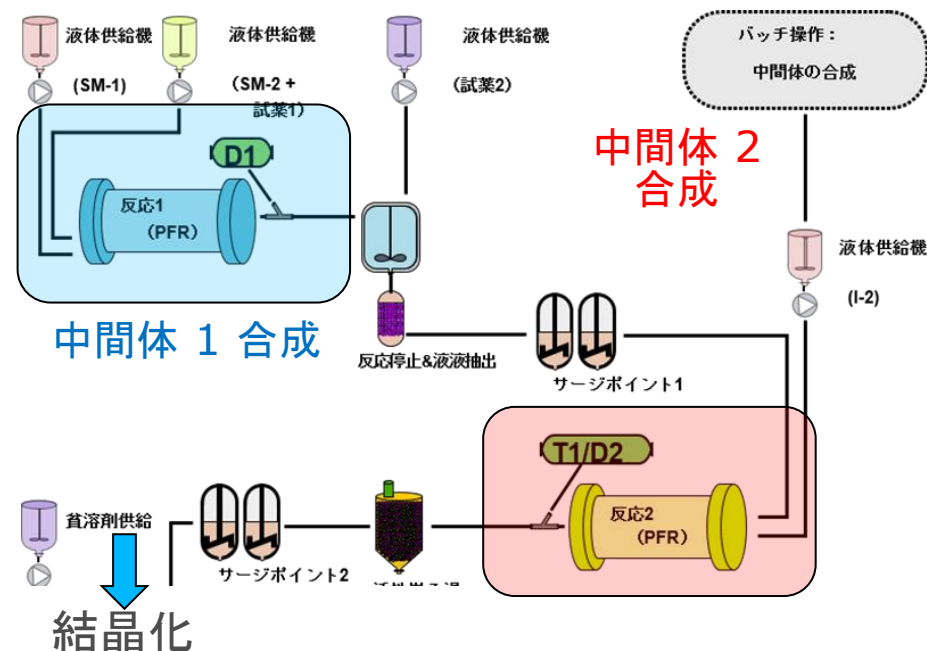
- 全体的な管理戦略はガイドライン本文及び ICH Q7~Q11 に従って策定
- システム全体及び各単位操作を管理戦略に沿って設計することで中間体/原薬の品質を最適化する〔例：PFR 設計要素（寸法及び配置）〕

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

- 中間体 1 と中間体 2 を 2 番目の PFR で反応させ、粗原薬を生成。
- 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(2)

原薬単離

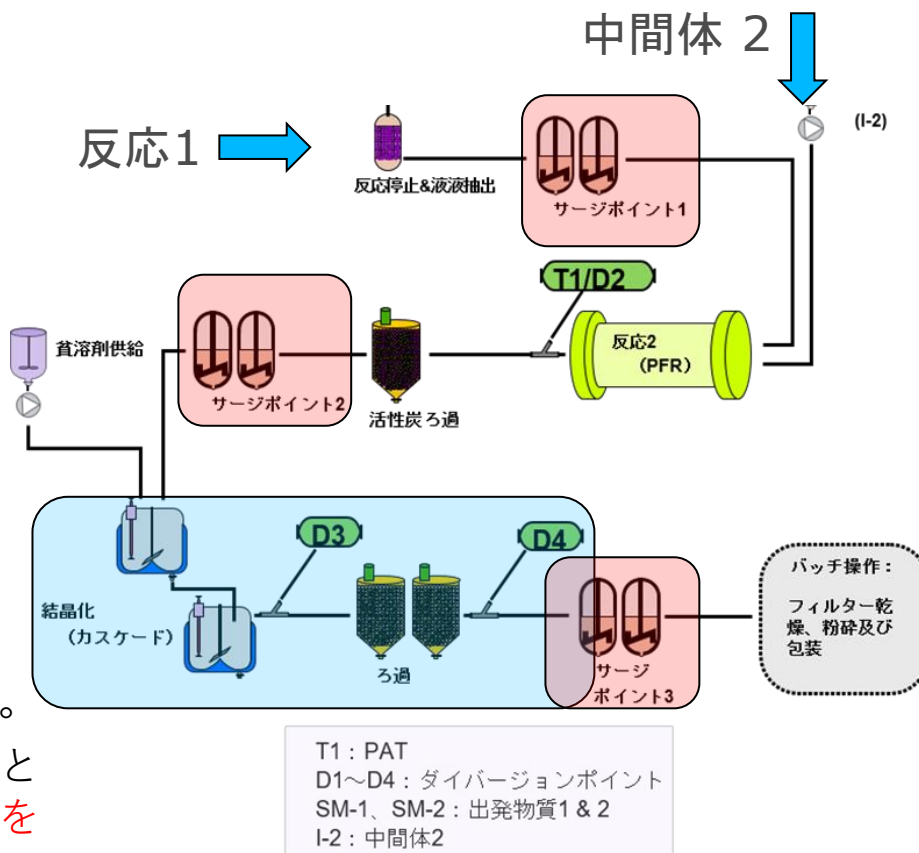
- 1台目のろ過装置で結晶化生産物を収集している間に2台目のろ過装置で単離した生産物を取り出すことができ、結晶化後の原薬の連続処理が可能になる。
- ダイバージョンプoint D3 及び D4 はそれぞれ晶析装置及びバッチ操作直前にあり、粗原薬のダイバージョが可能である。
- バッチ乾燥粉碎操作により結晶化原薬を目的とする粒子径分布にする。

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**。

PFRのデザイン

- 容積は温度管理、熱伝導率、反応時間に影響。



- ・ 活性炭ろ過→液液抽出
- ・ 結晶化前に蒸留工程を加え、粗原薬溶液濃度を調整
- ・ 2台のフィルター乾燥機を交互で利用し、連続化
- ・ 結晶化後、すぐにフィルター乾燥

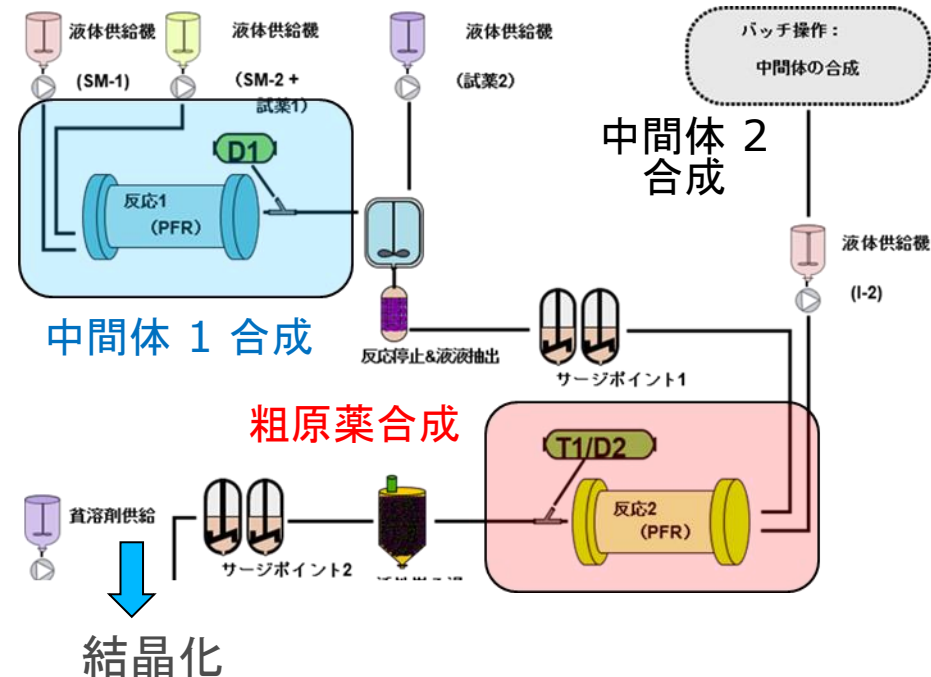
工程管理及びモニタリング(1)

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。反応温度や反応時間の管理により、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 未反応量を 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 では粗原薬及び不純物量も測定。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)

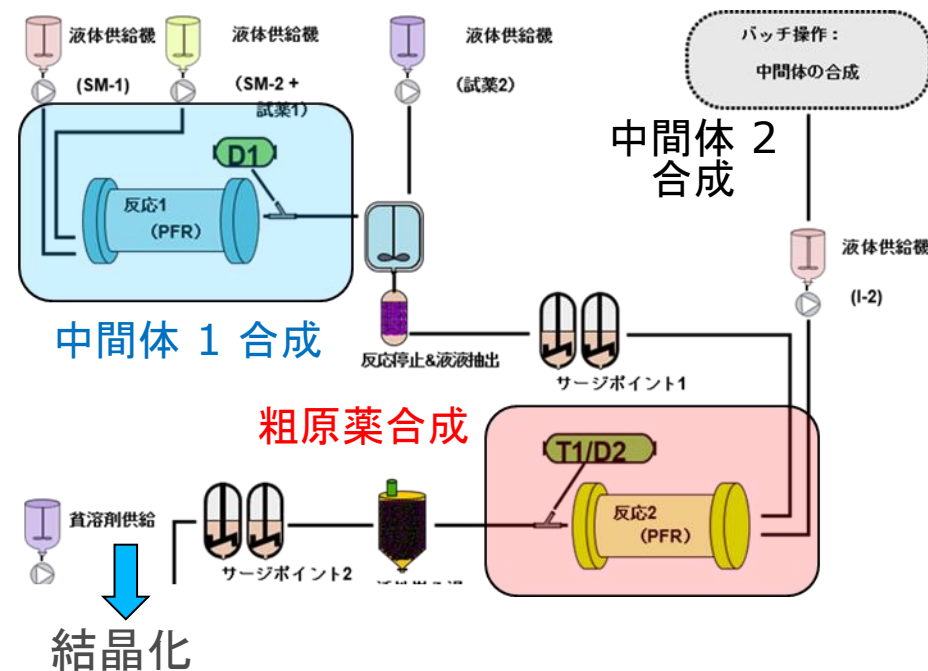
- 外乱の検出、是正措置及び原料／中間体のダイバージョンに適した戦略を策定するために RTD を用いた。
- RTD は原料／中間体のトレーサビリティ確保のためにも用いられる。



工程管理及びモニタリング(2)

スタートアップ及びシャットダウン

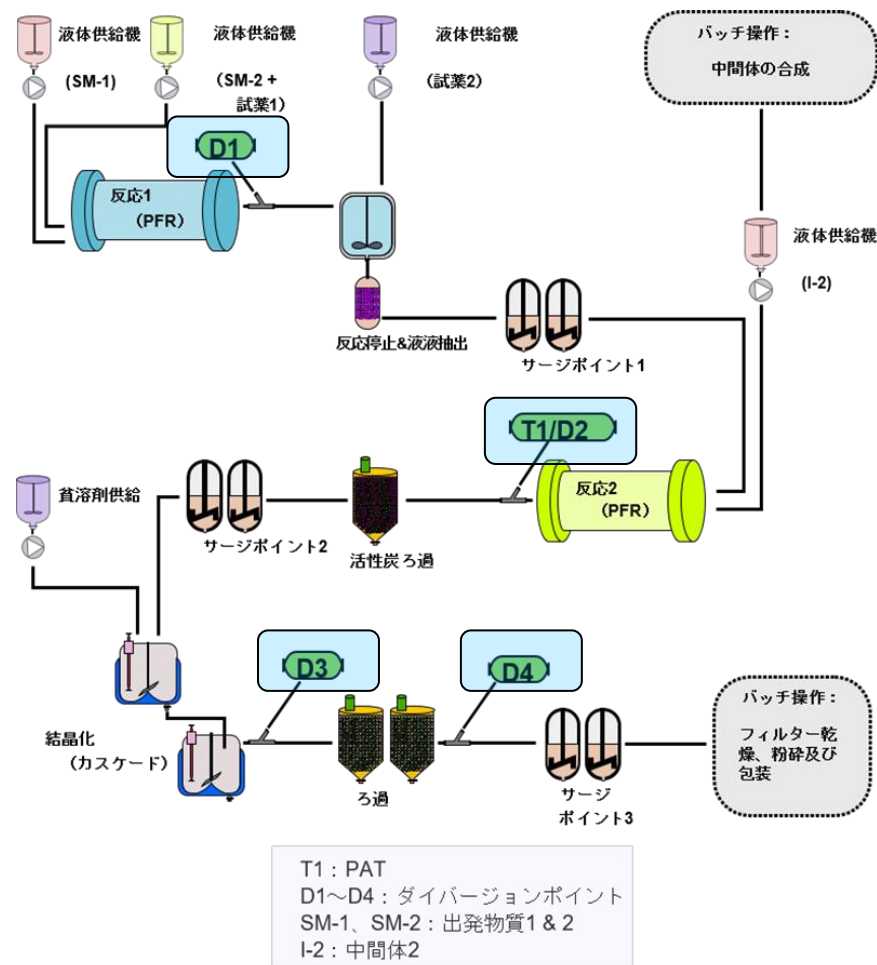
- 反応 1 及び 2 のスタートアップでは、中間体 1 又は粗原薬をそれぞれダイバージョンプoint 1 又は 2 で少量分取し、**中間体 1 又は粗原薬の濃度が次の操作の処理に入る前に目標値に達するようにする。**
- ダイバージョンの判定基準は RTD を考慮して時間で設定した。
- 反応 2 の後の PAT モニタリングにより、スタートアップ中適切な判定基準を満たしていたという追加の検証が行われる。



工程管理及びモニタリング(3)

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**
主要ポイントでのホールド時間、微生物生育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(1)

- 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。
- 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 など

プロセスバリデーション(2)

- 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。
- 継続的工程確認アプローチ下では、製造時に得られるデータにより、稼働時間延長時のバリデーションをサポートできる。そのデータとしては、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実施に際し、**適切な規制対応**を行った。

ICH Q13 今後の予定

- 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

- 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

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

販売名	製造販売元	新規/一変	審査報告書
ページニオ錠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

日本における承認事例 ダーブロック錠(1)

一般名		ダプロデュスタット				
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/ダープロ ...	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

<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。

原薬でも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。

- 原薬工程すべてを連続化しているわけではなく、一部の Step で連続生産が実施されている。
- 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。

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」（柴田寛子）
 - 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、後発医薬品ともに可能。
 - GMP調査員、審査員の現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。



略歴

松田嘉弘(まつだ よしひろ)

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)

2003年3月、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究課博士課程修了、博士(医学)取得。同年4月より医薬品医療機器審査センターにおいて審査官として勤務。翌年4月、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立され、2016年7月よりスペシャリスト(品質担当)となり現在に至る。

その間、ICH関係では、ICH Q9(品質リスクマネジメントに関するガイドライン作成)、ICH Q-IWG(ICH Q8/9/10に関するQ&A作成、Points to consider文書作成)などに従事。現在はICH Q13(原薬及び製剤の連続生産に関するガイドライン)のEWG レギュラトリーチェアとして、連続生産に取り組んでいる。