



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

バイオ医薬品の連続生産を取り巻くレギュレーションの留意点 －ICH Q13ガイドライン及びアネックスⅢ（バイオ連続生産）解説及び AMED活動：PtCの紹介・解説－

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部
櫻井京子

本発表は演者の個人的な見解を示すものであり、
PMDA及びICH Q13 EWGの公式な見解ではないことにご留意ください。

本日の内容

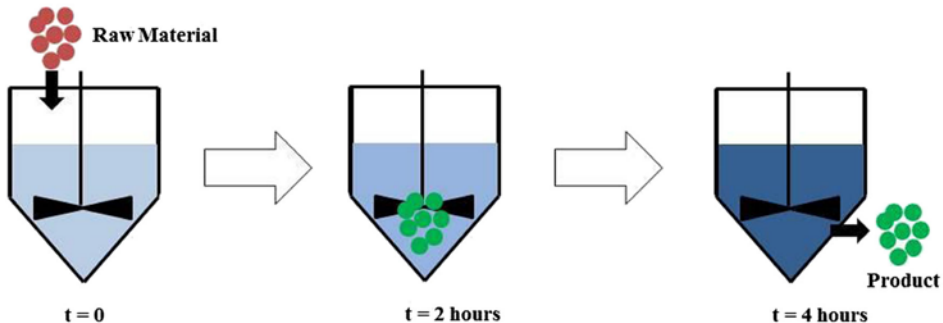
1. 連続生産とは・連続生産に関する動き
2. ICH Q13について
3. バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider
について

本日の内容

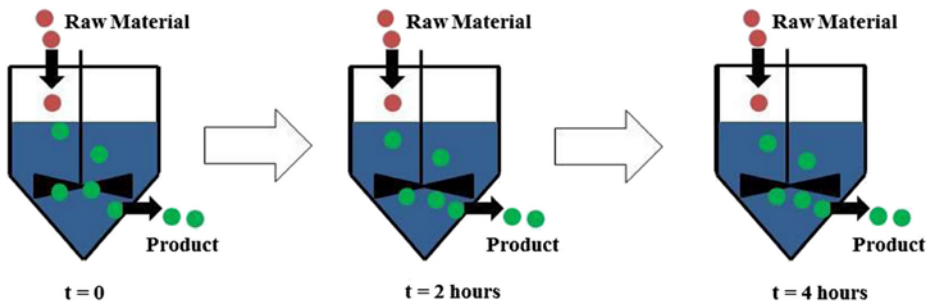
1. 連続生産とは・連続生産に関する動き
2. ICH Q13について
3. バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider
について

連続生産とは

(a) Batch Manufacturing



(b) Continuous Manufacturing



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を製造工程内に供給し、生産物を継続的に生産する方法。

バッチ生産 VS 連続生産

	既存のバッチ生産	連続生産
原材料の投入/ 生産物の回収	原材料を全量（又は分割）を非連続的に工程へ投入。操作が完了後、生産物の取り出し	一定量の原材料を連続的に工程に投入し、一定時間後に順次、生産物の取り出し
各製造工程	単位操作ごとにスタート/ストップ、作業員の介入	単位工程を連結し、作業員の介入なしに次工程へ移行
品質管理	工程パラメータ管理、工程管理試験（In line、On line、At line試験）、Real time Release testing、規格試験	左記に加えて、In line試験結果に基づく、一定時間内の不良製品の排除等
スケールアップ	開発中及びバリデーションでは、スケールごとに検証作業が必要になる	開発時の機器を実生産スケールと合わせることで、検討を省力化することができるケースもあり、速やかな実生産化が可能である
生産施設面積	広い	狭い

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状況

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10mg, 同錠150mg	日本イーライリリー (株)	新規	https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181004001/53047100_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/P20200619003/34027800_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/P20210708001/17003300_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/P20211011001/67221200_30300AMX00443_A100_1.pdf

連続生産への期待

- 高精度なモニタリング技術（PAT等）との組み合わせで、品質不良を早い段階で防ぐことが可能→欠品リスクの回避
- スケールアップ、スケールダウンが容易→開発期間の短縮（治験薬製造時から導入可能）、再審査期間終了後の生産量調整
- 需要量に応じた柔軟な生産量管理→製造・保管等のコスト軽減
- 少量・多種の製造も可能→ジェネリック薬、個別化医療への適用
- 製造機器の小型化→封じ込めによる作業リスクの軽減
- 製造所の変更（製造機器の移動）が可能→災害時における代替の製造所の確保
- 用いる溶媒量の減少→グリーンケミストリーの実現
- 製造コストの削減→新薬開発等への新たな投資、薬剤費の削減

連続生産に関する動き－各規制当局の対応

- US FDA
 - Emerging Technology Team (ETT)
 - Quality Considerations for Continuous Manufacturing; Draft Guidance for Industry
- EMA
 - Process Analytical Technology (PAT) team
- PMDA
 - 革新的製造技術WG（2016年7月～）
 - AMED研究班（医薬品の連続生産における品質保証に関する研究）立ち上げ（2016年8月～）
 - AMED研究班（バイオ医薬品連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究）立ち上げ（2018年5月～2021年3月）
 - 医薬品革新的製造技術相談

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。

本日の内容

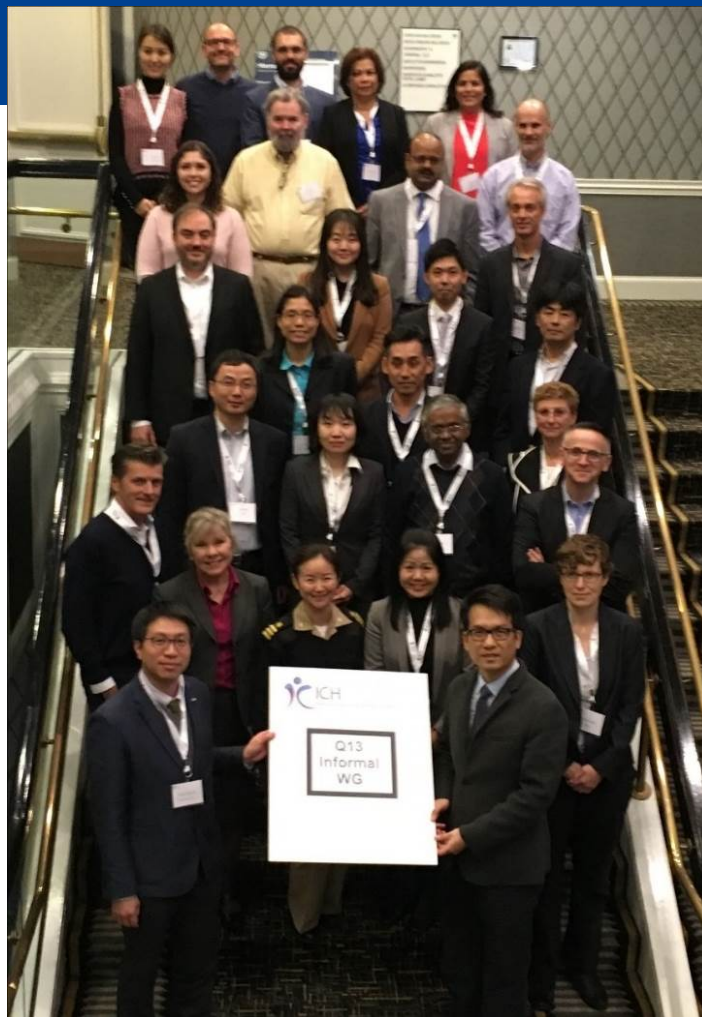
1. 連続生産とは・連続生産に関する動き
2. ICH Q13について
3. バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider
について

ICH Q13

- 2014年、医薬品規制調和国際会議（ICH）で将来検討すべき新たな品質分野のトピックの一つとして、連続生産（CM）が選出
- CMが品質分野のFuture ICH Topicsの候補になる。
（2014年ICHミネアポリス会合時点）
- CMの新規トピック化が、2018年6月のICH神戸会合で決定された。
（ICH Q13）

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concept paper、business planが了承され、Expert Working Group (EWG) として正式にQ13ガイドライン作成がスタートすることとなった。
 - Rapporteur:
Dr. Sau(Larry) Lee (US FDA)
 - Regulatory Chair:
Dr. Yoshihiro Matsuda (PMDA)



これまでの経緯

Past completion date	Milestone
Nov. 2018	Concept Paper and Business Plan Endorsement
May. 2019	Outline for technical document developed
Jun. 2019	Amsterdam Face-to-Face Meeting in support of consensus building, outline finalization, and technical document drafting
Nov. 2019	Singapore Face-to-Face Meeting in support of development of the technical document; First CM site visit
Apr. 2020	Completed draft distributed to individual organizations for feedback (first internal consultation)
May 2020	Vancouver Virtual Meeting in support of revisions of the technical document
Sep. – Oct. 2020	Three virtual continuous manufacturing site visits
Nov. 2020	Athens Virtual Meeting to continue revisions of the technical document and plan training materials

これまでの経緯

Past completion date	Milestone
Dec. 2020	Completed draft distributed to individual organizations for feedback (second internal consultation)
Mar. 2021	Virtual Interim Meeting to continue revisions of the technical document
May 2021	Incheon Virtual Meeting to finalize draft for Step 1 sign off
July 2021	Step 2 a/b endorsement
Nov. 2021	Vancouver Virtual Meeting to discuss about training materials
Jun. 2022	Athens Hybrid Meeting to discuss about the major comments triaged by small teams and the approach to address the major comments.

本日説明するのはStep 2文書（パブコメ文書）です。
EWGでの最新の議論内容を踏まえ、今後変更される箇所があることにご留意ください。

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取り上げる。
- 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。

2. CMの概念

本項の目的

製造工程においてどのように**CM**を適用可能であることを示す。

また、**CM**でのロットの定義について示す。

本項の構成

2. CMの概念

2.1. CMの各種モード

2.2. ロットの定義

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

3. 科学的アプローチ

本項の目的

- 連続生産の開発、実装、運用の科学的または技術的側面について考慮すべき点に焦点を当てる。
- 本パートでの記載は、次の「規制上の考慮すべき点」で連続生産に関する規制要件をサポートするための科学的基盤を提供する。

本項の構成

- 3. 科学的アプローチ
 - 3.1. 管理戦略
 - 3.2. 製造量の変更
 - 3.3. 継続的工程確認

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。

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)

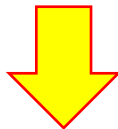
物質のトレーサビリティ及びダイバージョン

- 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」

4. 規制上の考慮すべき点

本項の目的

連続生産のライフサイクルを通して、規制上の考慮すべき点についてまとめた。

本項の構成

4. 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ェン及び収集
 - ダイバージェンの開始判定基準、ダイバートする量の決定根拠、収集の再開条件
 - ダイバージェ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**

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

付録 III:治療用タンパク質製剤原薬の連続生産

本項の目的

治療用タンパク質製剤の原薬及び複合体化反応（ペグ化など）の中間体として用いられる原薬のCM工程に特有の考慮すべき点を提示してガイドライン本文を補強する。

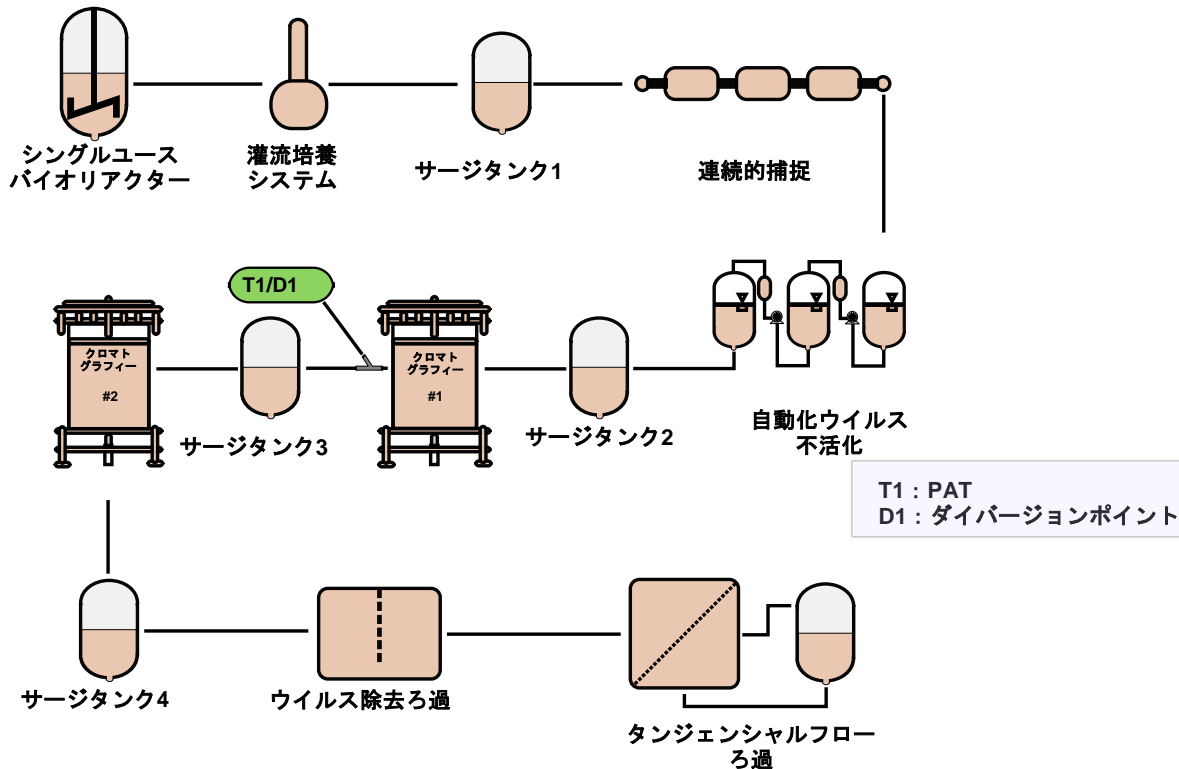
本項の構成

1. 序論及びシステム例の概要
2. 管理戦略
 - 2.1. 外来性感染性物質の管理
 - 2.2. 装置設計及びシステム統合
 - 2.3. 工程モニタリング及びリアルタイムリリース試験
3. プロセスバリデーション
 - 3.1. プロセスバリデーションに向けたアプローチ
 - 3.2. 稼働時間において考慮すべき点
 - 3.3. ウイルスクリアランスバリデーション

1. 序論及びシステム例の概要

- 治療用タンパク質製剤の原薬及び複合体化反応（ペグ化など）の中間体として用いられる原薬のCM工程に特有な考慮事項を追加で提示。
- 本付録に示される論点は、全てを網羅しているわけではない。代替アプローチも使用可能である。
- この付録では完全又は部分的に統合されたCMシステムに適用可能な点について記載する。

1. 序論及びシステム例の概要



2.1. 外来性感染性物質の管理

- 一般に、バッチ生産で安全性を担保するために用いられる全ての原則はCMに適用可能。外来性感染性物質に対する安全性はICH Q5Aに示される原則に基づく3つの主要な相補的アプローチにより実証される。
- 外来性感染性物質に対する管理は、全ての潜在的な汚染源（出発物質及び原材料、製造作業など）に対するリスクアセスメント、製造工程が外来性感染性物質を除去・不活化する能力、並びに外来性感染性物質が存在しないことを担保する試験の能力に基づく必要がある。

2.1. 外来性感染性物質の管理

一般に、バッチ生産で安全性を担保するために用いられる全ての原則はCMに適用可能。外来性感染性物質に対する安全性はICH Q5Aに示される原則に基づく3つの主要な相補的アプローチにより実証される。

外来性感染性物質に対する管理は、全ての潜在的な汚染源（出発物質及び原材料、製造作業など）に対するリスクアセスメント、製造工程が外来性感染性物質を除去・不活化する能力、並びに外来性感染性物質が存在しないことを担保する試験の能力に基づく必要がある。

2.1. 外来性感染性物質の管理

- アセスメントに基づき、細胞培養及びその他の下流ステップにおいて、工程中に汚染が生じていないことを示すために実施する外来性感染性物質試験のタイプ及び頻度を含む戦略を策定する。
- CMに特有の点としては、細胞培養期間の延長とハーベストされた細胞培養液の連続的な処理がある。これは、1つの原薬ロットを得るために使用する全ての細胞培養液について適格性を証明するための基準を設定しなければならないということである。
- 外来性感染性物質に対する迅速試験法が利用可能な場合、連続操作中の汚染イベントの影響を低減するための判断をリアルタイムに行うことが可能になる場合がある。

2.2. 装置設計及びシステム統合

- 閉鎖系の製造装置の使用により外来性感染性物質による汚染のリスクを低減できる可能性があるが、汚染を防ぐため、使用中のシングルユース製品の完全性を保証する必要がある。
- シングルユース製品の潜在的に弱い部分（接着部分、コネクタなど）や、CM工程において、高い頻度でシングルユースシステムの交換が必要となる典型的な場所などに関して、潜在的な汚染リスクについて評価すべきである。
- CM工程でのろ過ステップは、バッチ生産と比較して、ろ過時間が長くなり単位面積当たりの処理量が多くなったり、フィルター交換の回数が増えたりする可能性がある。これらの因子を考慮して、工程を妨げることなくフィルター交換及び使用後完全性試験を実施できるよう、必要に応じて管理戦略及び明確に設定したスキームを整備すべき。フィルターに不具合が発生した際の物質のダイバージョン及び再ろ過（再加工）のための戦略を明確に設定すべきである。

2.2. 装置設計及びシステム統合

- CM工程用の施設設計を検討する際には、妥当性を適切に示した上で、開放型構造（ボールルーム）レイアウトでの閉鎖系システム又はウイルス除去ろ過後の工程液を物理的に隔離する開放系システムのいずれかが利用可能だろう。
- CMでは、偶発的汚染の検出や、サンプリング手順が原因の不必要な汚染リスクを回避できるよう、リスクアセスメントに基づき適切なサンプリング場所を設けるべきである。サンプリング場所及び頻度は、製品及び工程理解の向上に合わせて調整してもよい。
- サージタンクを流速調整やウイルス不活化などに使用することができる。サージタンクを使用する際には、これらサージタンク中における生産物の関連する滞留時間分布（RTD）、均一性及び微生物汚染リスクについて事前に評価し、規定しておく必要がある。

2.3. 工程モニタリング及びRtR試験

- CMは様々なレベルの自動化を伴う種々のモニタリングスキームに適している。
- 使用するアプローチに関わらず、CM工程の妥当な段階で適切なモニタリングを実施することで、適時のデータ分析が可能になり、操作が管理できた状態にあることを確認できる。場合によっては、工程内又は生産物の品質を保証するため、関連する工程パラメータを調整してもよい。
- インライン/オンラインPAT能力の向上、及び工程モニタリングの自動化システムの開発により、品質特性によってはRtR試験を含む出荷試験戦略の裏付けとなる連続モニタリングスキームが可能になる。
- 力価などのオンライン又はインライン測定が利用できない分析技術を用いる品質特性に対しては、製品出荷のために従来のオフライン試験が必要である。
- 同様に、モニタリング及び管理のための従来の試験（微生物試験法、その他長時間の処理を要する試験など）も必要かもしれない。

3.1. PVに向けたアプローチ

- バリデーシヨンの適用範囲はバッチ生産と変わらず、目的とする品質特性を有する製品を恒常的に生産する能力を証明することである。バッチモードで用いられるプロセスバリデーシヨンの(PV)アプローチはCM工程にも適用可能である。
- どのPVアプローチでも、可能性のあるすべての変動要因を考慮する。これには、1回のセルバンクの融解から*in vitro*細胞齢の上限までの培養で収集されたハーベスト液から精製されたロット間のバラツキ、及び複数本のセルバンクの融解から得たハーベスト液から精製されたロット間の潜在的なバラツキを含む。

3.1. PVに向けたアプローチ

- 妥当性が示されれば、バラツキの評価は工程の適格性評価の一環として、又は代替試験により実施してもよい。単位操作によっては、妥当性が示されれば、スケールダウンモデルの使用もバリデーションの代替アプローチとなりうる（ウイルスクリアランスなど）。
- 妥当性が示される場合には、継続的工程確認などのPVの代替手法を検討してもよい。継続的工程確認アプローチの適切性を判断する際に、リスクアセスメント、小スケールでの開発データの適用可能性、プロセスモデル及びCM工程に関して十分に類似している分子での経験などの要素を考慮してもよい。

3.2. 稼働時間において考慮すべき点

- CMでは、バッチ生産よりも顕著に長い時間バイオリアクターが稼働する可能性があるが、*in vitro*細胞齢の上限を設定するためのアプローチは、バイオリアクター稼働モードに関わらず違いはない。
- バッチモードで以前に確立された*in vitro*細胞齢の上限は、CMで稼働するバイオリアクターには適用できない可能性がある。
- 医薬品製造に用いる際の細胞の*in vitro*細胞齢の上限は、医薬品製造のために提案された*in vitro*細胞齢又はそれを超えて、パイロットプラントスケール又は商業生産スケールの条件で培養された製造細胞のデータに基づいて設定すべきである。

3.2. 稼働時間において考慮すべき点

- 稼働時間に関して、あらゆる外来性感染性物質に関する管理、樹脂やメンブランの寿命の影響などの因子も考慮すべきである。
- ICH Q5Aに示されたウイルス試験を実施する必要がある。また、適切な微生物管理戦略を確立する必要がある。
- ICH Q5Aに示されているウイルス安全性及びクリアランスに関する一般的な推奨事項はCMにも適用される。推奨事項がCMシステムに適用できない場合には、科学的に妥当性な代替手法を提案することができる。
- 小スケールモデルの適格性評価などのCMに特有の考慮すべき点はICH Q5Aに示されている。

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

パブリックコメントの結果

- 1) 各規制当局から 539 のコメントが EWG に寄せられた。
- 2) 寄せられたコメントにつき、小グループで内容を検討し、対応方針を決定した。
- 3) 小グループで EWG での合意形成が必要とされた 38 コメントについてアテネ会合で対応方針を議論した。

アテネ会合での議論内容

- 1) アテネ会合はハイブリッド形式（対面＋電話会議）で開催された（2022年5月22～25日）。
- 2) EWG で合意形成が必要とされた 38 コメントについて、アテネ会合ですべて修正方針に合意することができた。
- 3) アテネ会合で合意した方針に基づいてガイドライン案の修正作業を進める。
- 4) 本ガイドラインでカバーできない内容についてはトレーニングマテリアルでカバーすることを確認した。

今後の予定

11月の仁川会合で Step 3 サインオフの予定から変更はない。

Expected Completion date

Deliverable

2022年8月19日

- 小グループでのガイドライン案の修正作業の完了

2022年10月7日

- 改訂したガイドライン案のインターナルレビューの完了

2022年11月13～16日

- 仁川会議でのガイドライン案の最終化
- Step 3 サインオフ及びStep 4承認

本日の内容

1. 連続生産とは・連続生産に関する動き
2. ICH Q13について
3. バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider
について

AMED**研究班**

- 平成30年度日本医療研究開発機構委託研究費（次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」
 - 分担研究開発課題名：バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究
 - 研究代表者：石井明子（国立医薬品食品衛生研究所）
 - バイオ医薬品連続生産における規制上の推奨事項に関する研究
研究分担者：奥平真一（PMDA）
(研究内容)
 - 連続生産に関する情報収集・意見交換、海外規制当局との連携
 - バイオ医薬品連続生産における課題の抽出・整理
 - バイオ医薬品連続生産における規制上の留意事項、推奨事項の提案

AMED研究班

AMED

1) 品質管理戦略に関する研究

研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所 石井明子
研究協力者：橋井則貴，柴田寛子，日向昌司 他



- ◆研究総括
- ◆バイオ医薬品連続生産品質管理技術の妥当性検証，品質管理手法の提案

研究分担者：PMDA 奥平真一
研究協力者：松田嘉弘，櫻井京子 他



◆バイオ医薬品連続生産における規制上の推奨事項に関する研究

2) 連続生産に関する教育資材の作成と教育の実践

研究分担者：神戸大学 内田和久



- ◆連続生産の規制的側面を中心とした製薬企業向けトレーニング資材の作成

研究分担者：バイオロジクス研究・トレーニングセンター 豊島聡



- ◆連続生産の規制的側面を中心とした製薬企業向けトレーニングの実施

AMED**研究班の研究体制**

- 技術的な観点、規制からの視点に加えて、産業としての現実性・実施可能性も重要な点
- バイオ医薬品連続生産WGの立上げ

座長：PMDA 奥平真一（研究分担者）

PMDA

国立医薬品食品衛生研究所

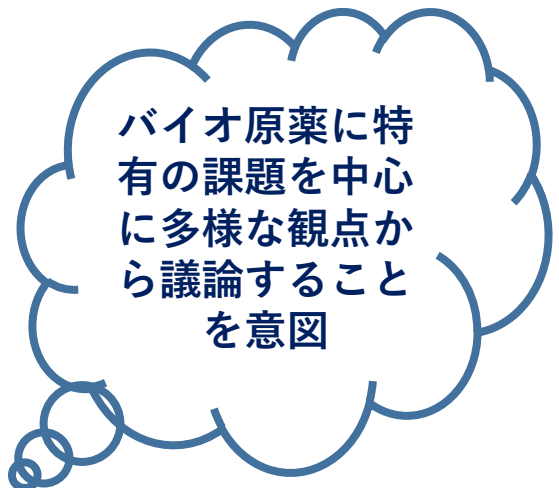
PDA製薬学会（原薬GMP委員会，バイオウイルス委員会）

製薬協（バイオ医薬品委員会）

大阪大学，神戸大学，岐阜薬科大学

MAB組合

オブザーバー：AMED，厚生労働省，経済産業省



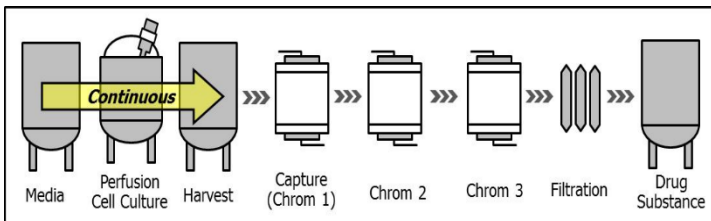
バイオ原薬に特有の課題を中心に多様な観点から議論することを意図

バイオ医薬品連続生産における規制上の留意事項・推奨事項に関する文書（Points to Consider）作成

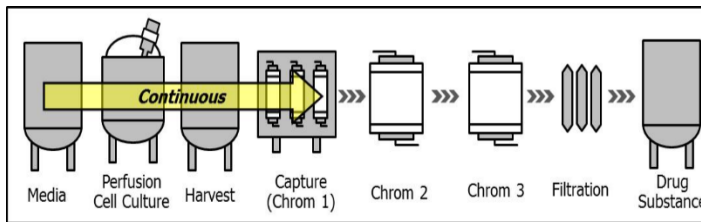
バイオ医薬品の連続生産に関するPoints to Consider

- PDA Journal of GMP and Validation in Japan Vol. 23, No. 1, p13-22 (2021)
- Points to Considerの目次
 - はじめに
 - バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項
 - バイオ医薬品の連続生産における管理戦略
 - バイオ医薬品の連続生産におけるプロセスバリデーション
 - 安定性試験
 - 用語
- 製品品質の理解が進み、製造工程中の種々のパラメータと重要品質特性（Critical Quality Attributes：CQA）の関連性を明確にし、製品品質を担保できる製造管理及び品質管理の手法（管理戦略）を確立することが可能な製品を想定して作成

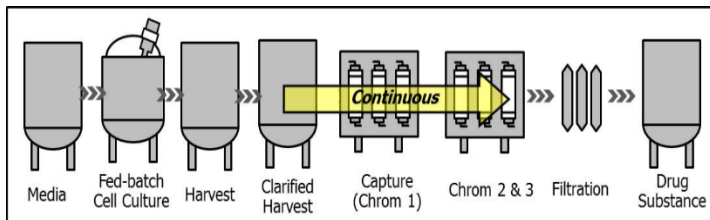
バイオ医薬品の連続生産における工程モデル



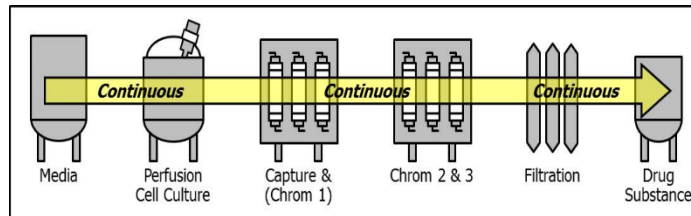
Example 1: Continuous upstream (perfusion), batch downstream



Example 3: Continuous upstream + capture, batch downstream



Example 2: Batch upstream, continuous downstream



Example 4: Continuous upstream and downstream

J Pharm Sci. 2015; 104: 813-20

培養と精製の工程を一部連続化の他、灌流培養による培養工程の連続化、ウイルス不活化工程の連続化を検討モデルとして考察

バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項

- 連続生産において製造工程の総稼働時間を通じて、目的とする品質の製品が製造されることを保証するためには、バッチ生産のように各製造工程を独立して管理するのみならず、単位操作間の動的特性を把握する必要があり、連続生産の導入に当たっては、製造工程全体を包括した頑健な管理戦略を構築し、「管理できた状態 (State of Control)」が維持されていることを示す必要がある
- 「管理できた状態 (State of Control)」の保証には工程開発の過程で、工程パラメータ (入力変数) や工程特性 (出力変数) の変動が製品の品質特性に与える影響を検討し、適切な管理戦略を構築し、実行する必要がある

バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項

- 製造工程における製品の品質特性及び工程特性のモニタリング
 - 連続生産では、適切な段階及び頻度で設定された経時的な製品の品質特性及び工程特性のインライン又はオンラインモニタリングにより、製造工程が意図した状況で稼働していることを確認しながら製造を行うことが重要
- 連続生産に特有の製造工程中の要素
 - バッチ生産とは異なる作動原理、仕様の装置を使用する場合があります、製品品質に影響を与える工程パラメータにもバッチ生産とは異なる項目がある
 - 灌流培養工程のパラメータ、細胞分離装置の制御に関わるパラメータ、サージタンクに関わるパラメータ、マルチカラムクロマトグラフィーに関するパラメータ
 - 管理戦略構築における品質リスクアセスメントにおいて、工程パラメータが適切に抽出され、その変動がCQAに及ぼす影響を適切に評価する必要

バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項

- 稼働時間の長期間化に伴うリスク管理
 - 開発段階もしくはそれ以降の適切な段階で実生産における最大スケールでの長期間運転の検証を行う必要
 - シングルユース製品を用いる場合、稼働時間が長期にわたることを念頭に資材の耐久性、接続部の完全性、浸出物等（Leachables）に対するリスク管理

バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項

- 培養工程における「管理できた状態 (State of Control) 」を達成するための方法論
 - 「管理の組み合わせが継続する製造プロセスの可動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」と定義されている (ICH Q10)
 - 培養液成分、培養環境、細胞の状態等の製品品質に影響する因子について、予め許容される管理幅と影響しうる品質特性との関係性を明確化した上で、インライン、オンライン、アットライン又はオフラインで測定し、工程稼動中に生じる変動をフィードバック/フィードフォワード制御することにより工程を適切な状態に維持する必要
- Process Dynamicsを検討する必要がある工程/設備設計
 - 灌流培養装置内の生産物のRTD
 - 連続ウイルス不活化装置内の生産物のRTD、プロセス液の組成・pHや温度の分布
 - マルチカラムクロマトグラフィー工程における各カラム内の生産物のRTD
 - 各工程間におけるサージタンク内の生産物RTD

バイオ医薬品の連続生産において特に留意すべき事項

- スタートアップ／シャットダウン
 - どのような挙動を示すか、どの程度の変動が許容されるのか事前に検証
- 逸脱時の取扱い
 - 管理範囲から逸脱した状態で製造されたものが製品／中間製品に含まれないようにする必要
 - 運転中に逸脱した状態から迅速に管理範囲内に戻すための制御をかけることが通常行われる。ただし、管理範囲から逸脱した原因や制御の状況によっては、全量廃棄やシャットダウンが必要な場合もある。
 - プロセスの動的特性の理解に基づいた、適切な系外排出計画
- ロットの定義
 - ロットの定義 「原薬GMPのガイドラインについて」（平成13年11月2日付け 医薬発第1200号）（ICH Q7）の定義のとおり

バイオ医薬品の連続生産における管理戦略

- 製造工程の管理戦略構築
 - 生産培養工程を灌流培養で行う場合、精製工程の各工程を連続的に行う場合の留意点
 - 動的特性の理解
 - 変動による影響が及ぶ範囲と程度を理解することは、トレーサビリティを確保し、適切に管理する上で重要。
 - 動的特性は、投入される原材料、培地、バッファー等の物質特性（Material Attribute）、製造装置の設計（培養装置であれば攪拌翼、スパージャー等）、生物反応、分離反応、工程パラメータ等の関数となるため、動的特性に影響を与える因子を特定し、その影響のメカニズム、程度について理解する。
 - 物質特性の理解
 - 製造中は長時間連続的に原材料が投入されることから、原材料の変動に伴う外乱及び培養時間の延長に伴う細胞自体の活性変化が生じる可能性がある。これらの影響を最小化するため、原材料及び細胞をバッチ生産以上に厳密に管理する必要がある。
 - 工程又は製品の品質特性に影響を及ぼしうる物質特性（material attribute）を明らかにして、原材料の重要な特性を特定し、許容可能な物質特性の管理幅を設定することが求められる。

バイオ医薬品の連続生産における管理戦略

- 製造工程の管理戦略構築
 - 品質リスク／連続生産に特有のリスクに対する管理戦略
 - 工程パラメータ、稼働性能、製品特性等の一時的な変動に対して影響が伝播する前に即時に対応する等の管理
 - 工程の長時間にわたる稼働や、複数のシステムを同時に稼働させることに伴うリスクに対する管理戦略
 - QbDに基づく体系的なアプローチを踏まえた工程開発
 - 開発段階で得られた製造知識及び経験に加え、製造工程の体系的な評価、製品のCQA及び影響する重要工程パラメータ（Critical Process Parameter：CPP）の特定を行い、製品品質への影響に応じた管理の重みづけを行うこと
 - 連続生産時の効果的な管理戦略は、製品品質に影響する工程パラメータの変動が発生する潜在的なリスクを低減することに重点を置くべき
 - 連続生産における外来性感染性物質管理
 - ウイルス安全性の確保については、バッチ生産と同様にICH Q5Aガイドラインが参考
 - 細胞株及びその他の原材料の管理について、バッチ生産と連続生産で考慮すべき内容に違いはない
 - ウイルスクリアランス試験は、製造設備の原理・特性、また、必要に応じて動的特性の影響を踏まえて、実製造を反映した適切なモデルを構築することが重要

バイオ医薬品の連続生産における管理戦略

- 工程モニタリング
 - 工程モニタリングとPAT
 - 連続生産においてPATを活用し、リアルタイムな計測により製品品質を保証することは有用
 - バイオ医薬品においてCQAを直接モニタリング可能なPATは成熟しておらず、タイムリーにCQAを確認する方法の確立が技術的な課題
 - 培養工程 製品のCQAを直接モニタリングすることができない場合、溶存酸素等の一般的な管理項目に加えて培養液中の成分、培養環境、細胞の状態等の重要な因子をインライン又はオンラインでモニタリングできる
 - 精製工程 バッチ生産と同様にカラムクロマトグラフィー工程のUVでの溶出パターン、各工程での緩衝液やプロセス液の特性をモニタリングできる
 - ウイルス不活化工程 ウイルス不活化を担保するための工程パラメータ（pH、界面活性剤濃度、温度、曝露時間等）を測定し、意図した負荷がかけられたことを確認
 - 網羅的な解析手法による品質特性解析手法
 - 製造工程におけるバイオ医薬品の品質のモニタリング技術として期待される手法の一つに、翻訳後修飾等の様々な品質特性を網羅的に解析するMulti-Attribute Method (MAM)
 - モニタリング及びサンプリングの実施に関する留意事項

バイオ医薬品の連続生産における管理戦略

- 規格及び試験方法
 - 規格及び試験方法の設定の考え方
 - 規格及び試験方法の設定に関する考え方は、バッチ生産と連続生産で共通
 - 連続生産において、State of Controlの範囲内で品質特性が変動する可能性を否定できない場合は、規格及び試験方法に設定する項目を増やすことで、全体として、品質管理の水準を保つことも戦略の一つになり得る
 - リアルタイムリリース試験（RTRT）の際の課題とリスク
 - 現時点で、バイオ医薬品では、バッチ生産においてもRTRTが活用されているとはいえない状況
 - RTRTを適用する場合のリスクとして、RTRTによりモニターする特性が、最終製品で管理すべき特性を適切に評価できていない可能性、RTRTの分析性能が不十分な状況が生じる可能性、RTRTに用いる装置の故障によりデータが取得できない可能性等

バイオ医薬品の連続生産におけるプロセスバリデーション

- 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について」（令和3年4月28日付け薬生監麻発0428第2号）第4 バリデーション指針に基づき実施
- 連続生産におけるバリデーションの実施においては、多様な技術的論点が存在する。特に、連続的な製造において、管理できた状態（State of Control）の達成とともに目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できることを検証する方法論については、多様なアプローチがある
 - 連続生産設備でのリスクと適格性評価の方法論
 - 連続生産における品質リスクの理解と工程稼働性能の評価の考え方
 - プロセスバリデーション／継続的工程確認の適用の際の考え方

安定性試験

- 安定性試験
 - 基準ロットの選択の考え方
 - 基準ロット数の考え方
 - ICH Q5Cガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」にしたがった安定性評価
 - 加速試験、苛酷試験等から得られた知見も踏まえ、長期保存時に影響を受けると考えられる品質特性、性質をあらかじめ把握し、ロット全体で長期安定性が確保されるような品質管理戦略を構築しておく必要

本研究は、「AMED医薬品等規制調和・評価研究事業」及び「AMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」の支援により実施されました。

謝辞

ICH Q13 EWG

AMED研究班バイオ医薬品連続生産WG

ご清聴ありがとうございました



<http://www.pmda.go.jp/> (日本語)

<http://www.pmda.go.jp/english/index.html> (English)