

連続生産の最新動向（ICH Q13等）について

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

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。

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。

「医薬品の連続生産における管理できた状態 (State of Control) とは」

- 「管理できた状態」とは、外乱により変動が生じた場合、あらかじめ組み込まれた制御等により**時間的に変動する状態であっても管理幅内での変動に留まる状態**を指す。

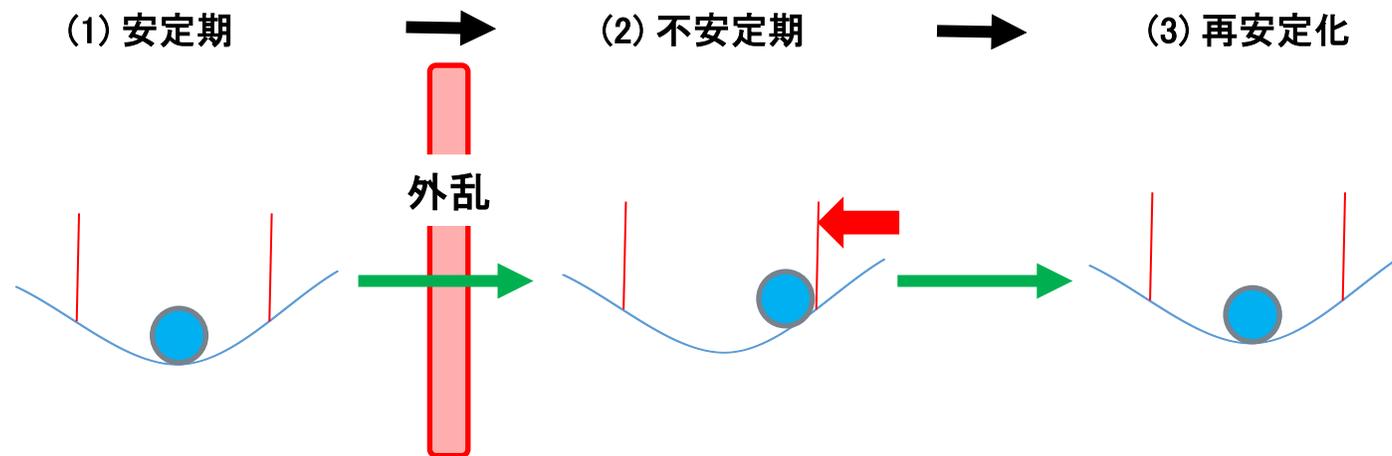
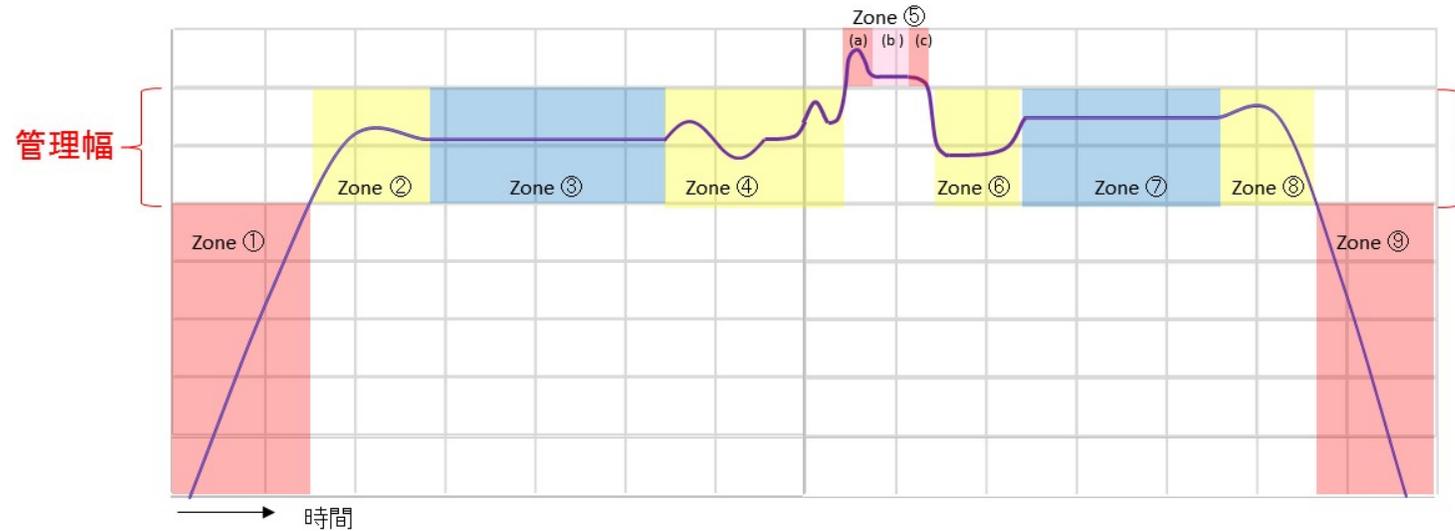


図1:「管理できた状態」の概念図

(注: 赤字のバーに挟まれた部分は管理幅を、赤字の矢印はあらかじめ組み込まれた制御を示す。)

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

管理できた状態 (State of Control) と定常状態 (Steady State) との関係



Zone	①	②	③	④	⑤			⑥	⑦	⑧	⑨
状態記述	スタートアップ(管理幅に未達)	スタートアップ(管理幅に入ったが非定常状態)	定常状態	外乱が生じたが、管理幅の内側	(a)管理幅からの逸脱 (b)定常状態に移行したが管理幅の外側 (c)非定常状態に移行し、まだ管理幅の外側			管理幅に復帰したが、非定常状態	Zone3とは異なる値での定常状態	シャットダウン手順を開始したが、管理幅の内側	シャットダウン(管理幅から逸脱)
定常状態	N	N	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N
管理できた状態	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N
系外排出	Y	Y/N	N	Y/N	Y	Y	Y	Y/N	N	Y/N	Y

図2: 「定常状態」と「管理できた状態」の関係を示した概念図
(Y: Yes, N: No, Y/N: Yes or No)

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

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。

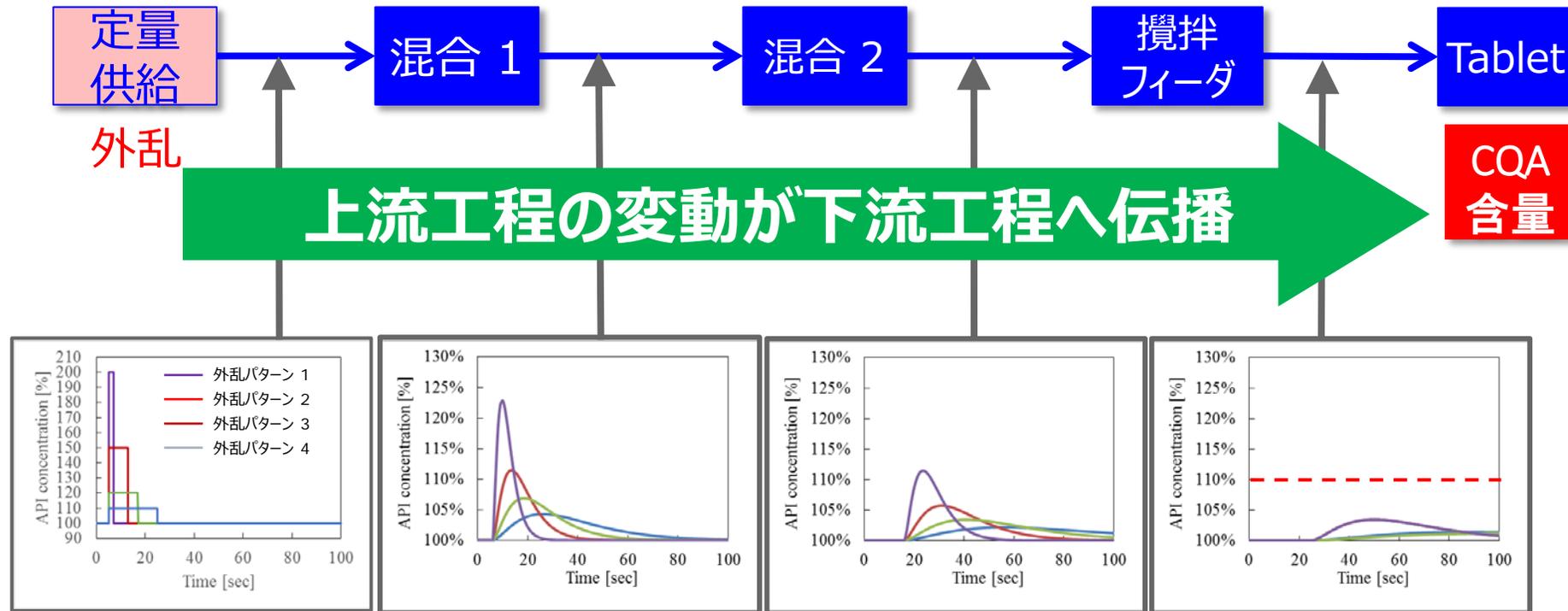
RTDモデルとは

- RTDモデルは、反応工学の分野にてよく知られた理論であり、反応器内の原料の流れや混合状態の情報を得ることができる。
- RTDモデルを利用することで、主薬や各添加剤成分がどのように混合機内を流れ、また混合されているかを知ることができることから、プロセスの理解及び管理に重要なツールとして種々検討がなされている。

モデル	内容
PFR (Plug flow reactor)	流れ軸方向の混合は起こらず、すべての粒子の滞留時間は同じである。先入れ先出しの原則に従う。
CSTR (Continuous – stirred tank reactor)	全ての成分は瞬時に混合される。濃度変化は指数関数として表現される。
Conversion model	PFRとCSTRの組み合わせ。PFRによる遅れ時間及び複数のCSTRにより現実の混合状態を表現する。

Reference: Control strategy and methods for continuous direct compression processes. Asian J Pharm Sci. 2021 Mar; 16(2): 253-262.

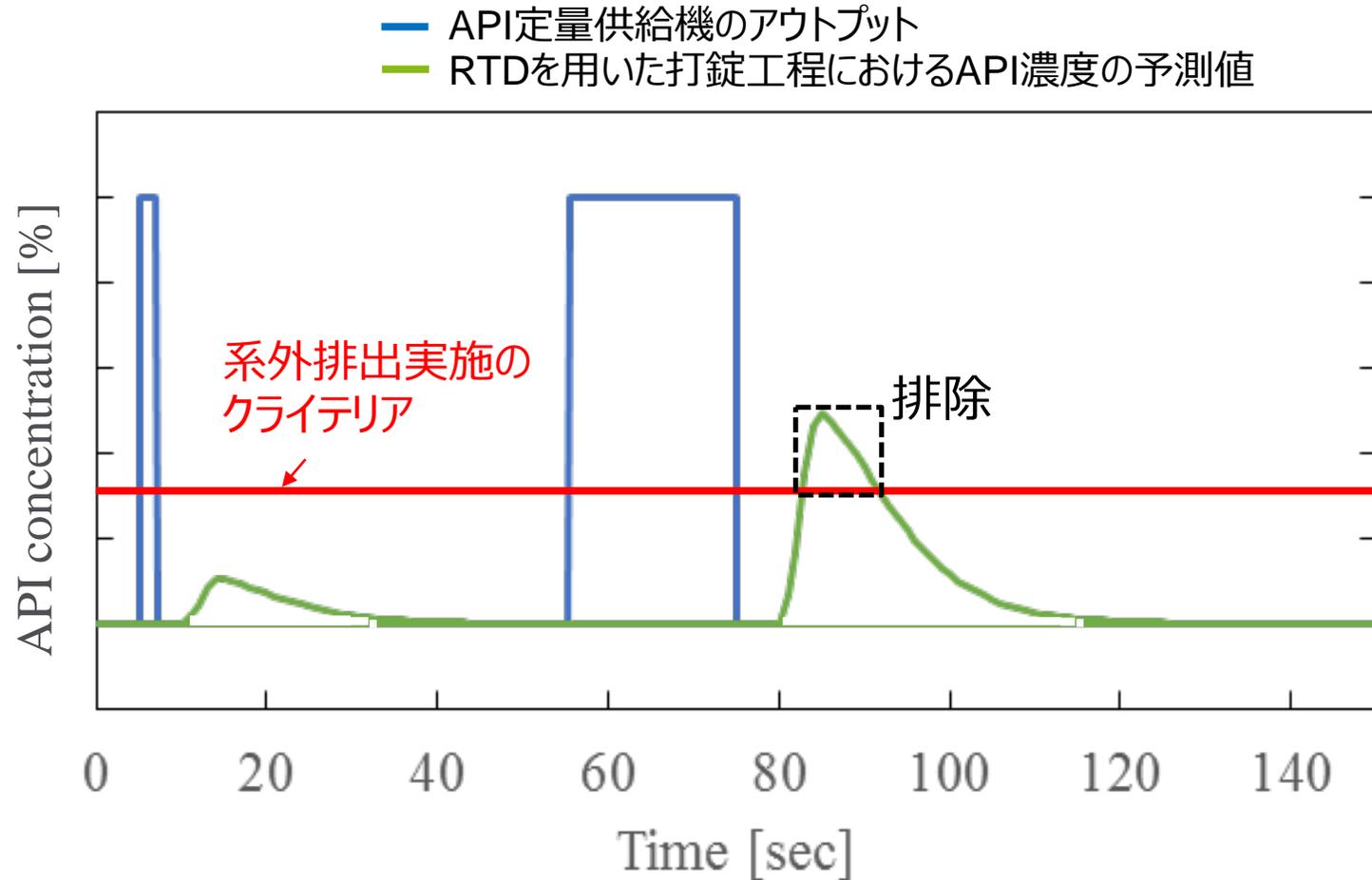
RTDモデルを用いた品質管理の例



RTDモデルを利用することで、許容される定量供給機の変動の大きさと長さをCQA含量への影響度から設定することができ、連続直打のプロセス管理戦略に組み込むことが可能となる。

Reference: Control strategy and methods for continuous direct compression processes. Asian J Pharm Sci. 2021 Mar; 16(2): 253-262.

RTDモデルの活用(系外排出)



Reference: Control strategy and methods for continuous direct compression processes. Asian J Pharm Sci. 2021 Mar; 16(2): 253-262.

管理戦略(3)

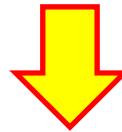
物質のトレーサビリティ及びダイバージョン

- 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**

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)

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。

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」(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」(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」(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。

規制調和と収斂

- 製薬企業にとって、世界の各規制当局が同じ判断をすることが重要である。



- ICHは国際調和のための最も効果的な取り組みの1つである。



- ICH Q13を含め、ICHガイドラインにより真の国際調和を達成することが可能でしょうか？



- ICHガイドラインに加え、規制の収斂についても考える必要がある。

Reference: Global Regulatory Landscape. AAPS PharmSciTech. 2019; 20(1)

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。



本日紹介した研究活動はAMED医薬品等規制調和・評価研究事業の支援により実施された。