

ICH Q13 連続生産の最新動向

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

なぜ連続生産が注目されたのか？

THE WALL STREET JOURNAL

Home World U.S. Politics Economy Business Tech Markets Opinion Arts Life R

EUROPEAN BUSINESS NEWS

Three More European Countries Recall Heparin

Denmark, France, Italy Raise Fresh Concerns About Chinese Supplies

By JEANNE WHALEN, THOMAS M. BURTON and ANNA WILDE MATHEWS

Updated March 26, 2008 12:01 a.m. ET

Three European countries -- France, Italy and Denmark -- recalled the blood-thinning drug heparin or its ingredients, spreading recalls to new territories and raising the question of whether a previously trusted supplier may have contamination problems.



Shown here is an exterior view of pharmaceutical company Rotexmedica in northern Germany. Batches of heparin made at the plant have been recalled. ASSOCIATED PRESS

There is a potential worry for the U.S. in the new recalls of heparin, which is made from pig intestines. China's Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Co., which supplies ingredients to APP Pharmaceuticals Inc. -- currently the sole supplier of large-dose heparin for surgery and kidney dialysis in the U.S. -- also supplied Italian company Opocrin SpA. On Tuesday, Opocrin said it bought some ingredients from Shenzhen that turned out to be contaminated.

APP, based in Schaumburg, Ill., said the Italian heparin ingredients were obtained through a different slaughterhouse than are APP's. APP heparin has consistently tested contaminant-free in its own and in U.S. Food and Drug Administration testing. APP

spokeswoman Maili Bergman said Tuesday.

Shenzhen Hepalink couldn't be reached for comment.



<http://www.wsj.com/articles/SB120352438415380201>

2008年のヘパリン問題
(アナフィラキシーショック等の副作用で多数の患者が死亡)

米国バクスター社製のヘパリン製剤に使用されていたヘパリン原薬より、通常のヘパリンには含まれていないヘパリン様物質の混入(5-20%)が確認

岐阜薬科大学 田原先生スライド引用

医薬品製造のグローバル化に伴う懸念

- 海外製の前薬・後発薬の品質
- 医薬品の不足 (Drug Shortage) やパンデミックのような緊急事態に直面したとき、フレキシブルな生産がバッチ製造では困難



リアルタイムモニタリングによる品質保証と
連続生産による医薬品製造

医薬品生産の国内(米国内)回帰

米国食品医薬品局 (US FDA)

□ 連続生産導入のサポートを表明

J Pharm Innov
DOI 10.1007/s12247-015-9215-8

REVIEW ARTICLE

Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production

Sau L. Lee • Thomas F. O'Connor • Xiaochuan Yang • Celia N. Cruz • Sharmista Chatterjee • Rapti D. Madurawe • Christine M. V. Moore • Lawrence X. Yu • Janet Woodcock

© Springer Science+Business Media New York (outside the USA) 2015

Abstract The Food and Drug Administration (FDA) regulates pharmaceutical drug products to ensure a continuous supply of high-quality drugs in the USA. Continuous processing has a great deal of potential to address issues of agility, flexibility, cost, and robustness in the development of pharmaceutical products. However, the pharmaceutical manufacturing sector is largely batch-oriented and overall processes, which are largely batch-oriented, are relatively inefficient and less understood as compared to the efficient, agile, flexible pharmaceutical sector that produces high-quality drugs without extensive regulatory oversight [1].

- Office of Pharmaceutical Quality (OPQ)内に最新技術を評価する**Emerging Technology Team (ETT)**を設置。その具体的活動内容のひとつに医薬品の連続生産があげられた。
- OPQの**FDA職員らが医薬品の連続生産に関する意見論文**を2015年に執筆している。
- 2016年4月の**米国連邦政府の優先課題**※として、医薬品の連続生産の推進があげられていた。

※ Advanced Manufacturing: A Snapshot of Priority Technology Areas Across the Federal Government, April 2016

規制当局の対応状況

- US FDA
 - Emerging Technology Team (ETT)
- EMA
 - Process Analytical Technology (PAT) Team
→Quality Innovation Group(QIG)(2022年第3四半期～)
- 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)(2016年8月～2018年3月)
 - AMED研究班(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)(2018年4月～2024年3月予定)
 - 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)(2018年5月～2021年3月)

連続生産のICHトピック化までの流れ

- 2014年、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(US FDAからの提案)が選出



- 連続生産が品質分野のFuture ICH Topicsの候補になる。(2014年ICHミネアポリス会合時点)



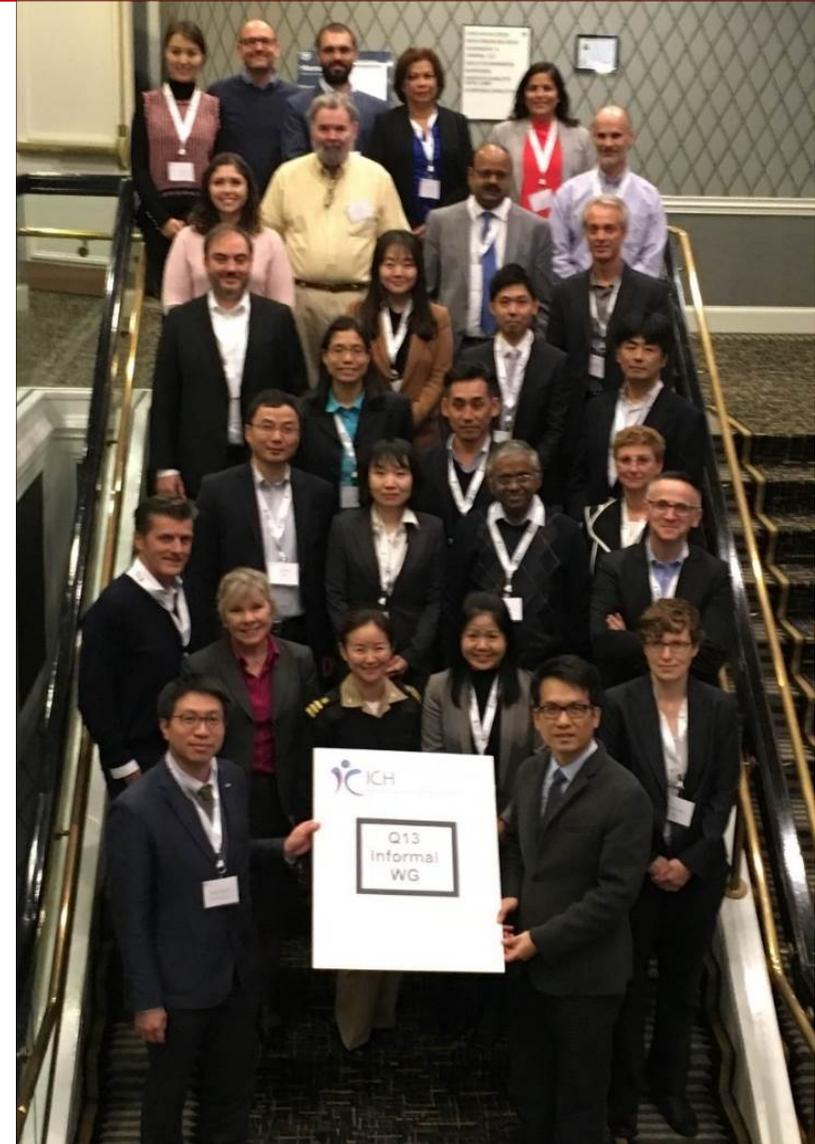
- 連続生産の新規トピック化が、2018年6月 ICH神戸会合で決定された。(ICH Q13)

ICH

- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)
- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議
- 1990年4月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足→2022年10月時点、ICHメンバーは 20 団体、オブザーバーは 35 団体
- 規制当局メンバー：
厚生労働省／医薬品医療機器総合機構(MHLW/PMDA)、米国食品医薬品局(FDA)、欧州委員会／欧州医薬品庁(EC/EMA)、ヘルスカナダ、スイスメディック、ブラジル国家衛生監督庁(ANVISA)、中国国家薬品监督管理局(NMPA)、シンガポール保健科学庁 (HSA)、韓国食品医薬品安全処(MFDS)、台湾食品薬物管理署(TFDA)、トルコ医薬品医療機器庁(TITCK)、サウジ食品医薬品庁(SFDA)、メキシコ衛生リスク保護連邦政府委員会(COFEPRIS)、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)

ICH Q13 原薬及び製剤の連続生産

- 2018年11月12日～15日に開催された米国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)



ICH Q13ガイドラインの現状

- 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

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step4_Guideline_2022_1116.pdf

ICH Q13の国内通知化は2023年の見込み

ICH Q13ガイドライン 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:原薬の連続生産(化学薬品)
 - 付録II:製剤の連続生産(化学薬品)
 - 付録III:原薬の連続生産(タンパク質医薬品)
 - 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、科学的アプローチと原薬及び製剤のCMに特有の規制上の考慮すべき点を示す。

□ 適用範囲

- 化学薬品及びタンパク質医薬品の原薬及び製剤の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（クロマトグラフィ工程、打錠、灌流式細胞培養など）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、タンパク質医薬品など)、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工程の特性およびGMPに基づき、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、ICH Q8、Q10、Q11に記載の原則及びICH Q9に記載の品質リスクマネジメントを考慮した包括的なアプローチを取ることにより可能。

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取ること。

□ パラメータが特定の範囲内でドリフト若しくは傾向を示している状況では、単位操作及びシステムの一貫性を評価し、原因を特定するための体制を整備しておくことが重要である。

「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。

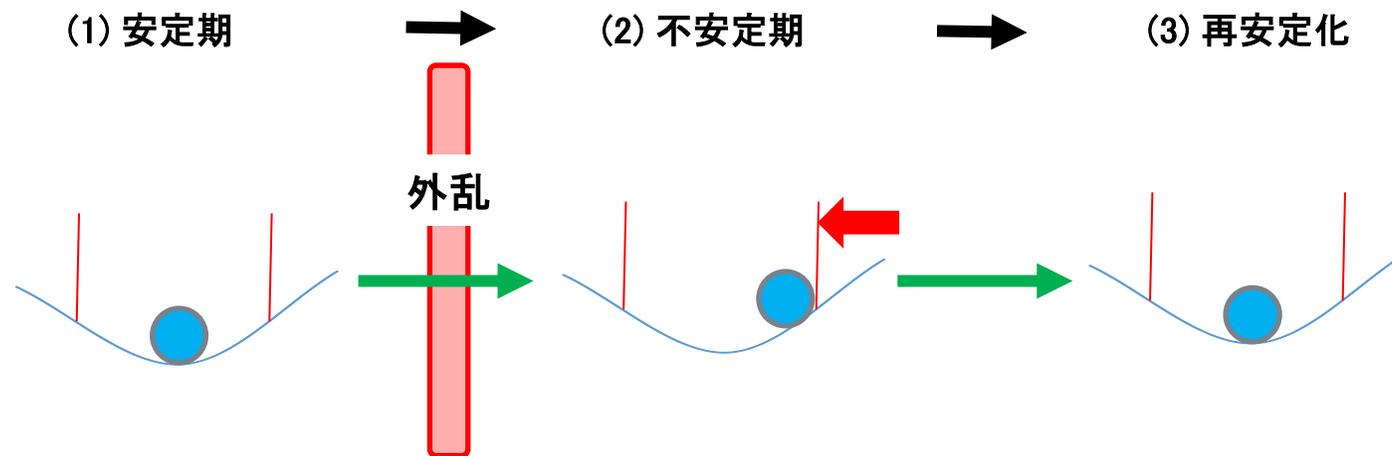
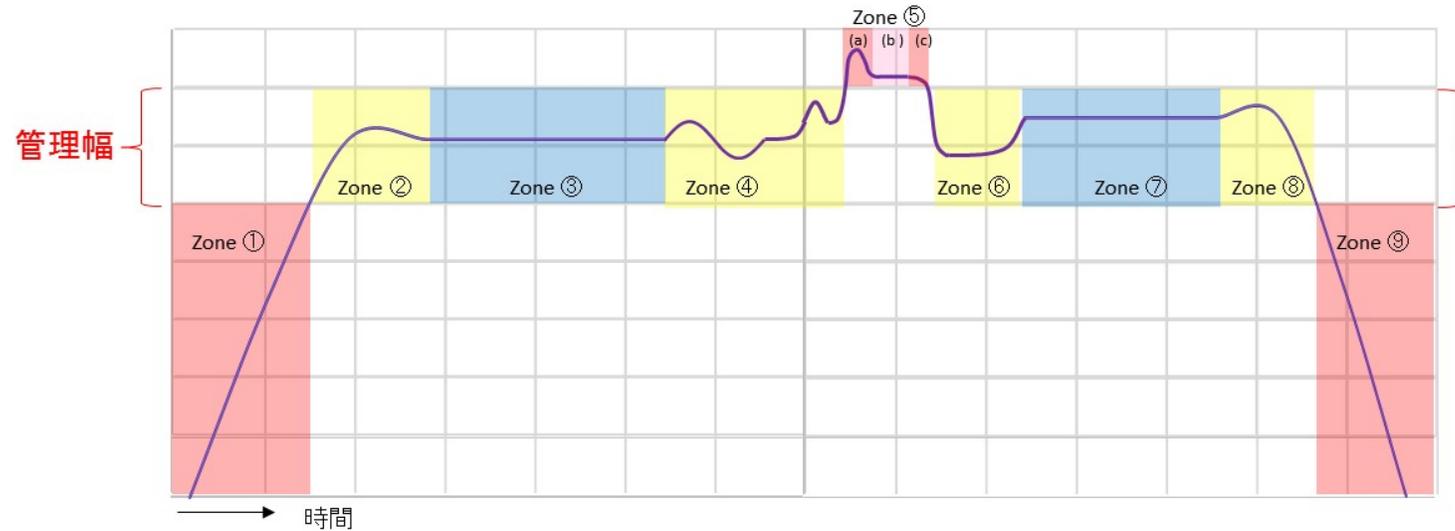


図1:「管理できた状態」の概念図

(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)非常状態に移行し、まだ管理幅の外側	(a)	(b)	(c)	管理幅に復帰したが、非常状態	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

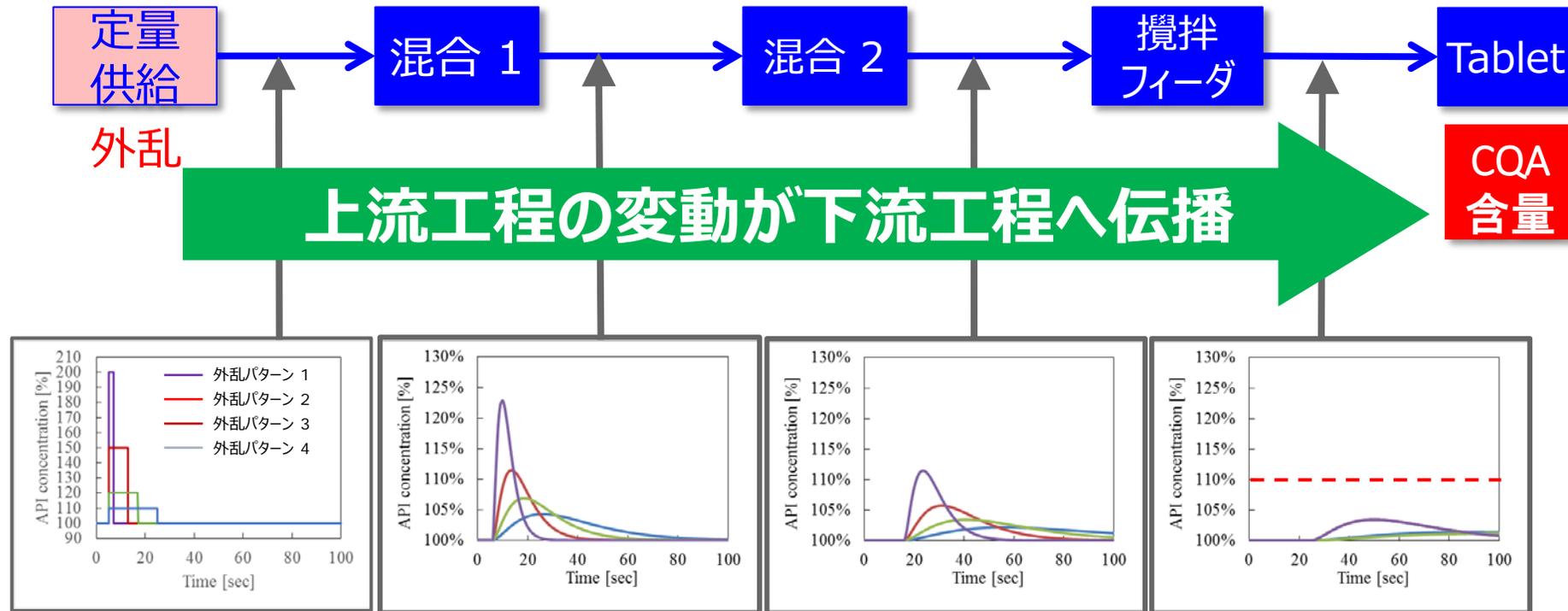
管理戦略(2)

動的特性

入力または条件変更、もしく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。
- 一過性のイベントの影響を理解しておくことは、物質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) のような特性評価により、動的特性を把握できるであろう。

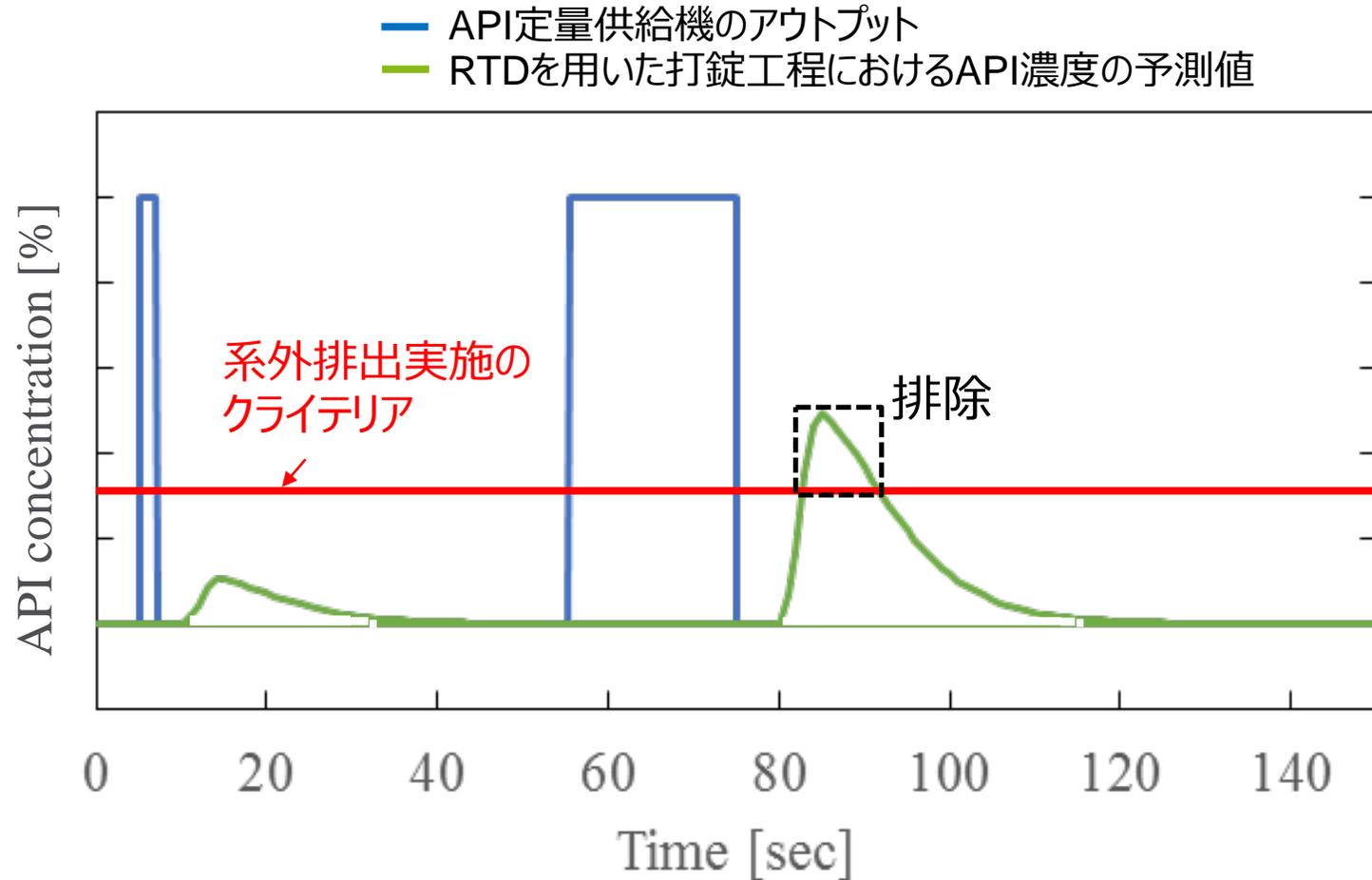
RTDモデルを用いた品質管理の例



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)

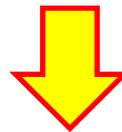
物質のトレーサビリティ及びダイバージョン

- 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。
- プロセスモデルは品質特性をリアルタイムで推定するために使用でき、そうすることにより管理できた状態を維持するためのタイムリーなプロセスの調整が可能となる。
- 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. 製造工程と工程管理の記述
- 4.2. 管理戦略
- 4.3. ロットの説明とロットサイズ
- 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

製造工程と工程管理の記述

- スタートアップ、シャットダウン、一時停止、再稼働の手順に関する要約
- 物質の回収と系外排出の戦略(判断基準を含む)
- 質量流速や流速の範囲などのプロセスパラメータ
- 装置間の原料／中間製品の移送方法
- 製造工程のフロー図
- 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、又は製品品質に影響を及ぼすことが明らかとなった側面についての適切かつ詳細な説明

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**連続処理と製品品質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

- 工程モニタリング及び**管理できた状態**の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、用いたモデルの種類、モデル評価と性能確認に関する戦略など)

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、ダイバートする範囲の決定根拠、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／中間製品の範囲は、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の項へのリンクまたは参照を付けるべき**

*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」

ロットの説明とロットサイズ

- **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
- 承認されたロットサイズ範囲内での変更は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許容基準とともにPQS内で規定すべきである。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**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
- タンパク質医薬品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工程へ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)

日本における承認事例 ダーブロック錠(1)

× 画面を閉じる

 文字
 サイズ 標準 大 特大

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 <hr/> 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 <hr/> 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

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。

原薬と製剤の両方で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。

滞留時間分布 (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。

日本における承認事例 サイバインコ錠(1)

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

 × 画面を閉じる
 文字サイズ 標準 大 特大

一般名 アプロシチニブ

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
サイバインコ錠 50mg/サイバ...	製造販売元/ファ イザー株式会社	PDF(2021年12月13 日)/HTML	患者向医薬品ガイド G サイバインコ錠50mg /サイバインコ錠 100mg/サイバインコ 錠200mg_2021年11月 作成 インタビューフォーム F1 サイバインコ錠 50mg/サイバインコ錠 100mg/サイバインコ 錠200mg くすりのしおり くすりのしおり一覧	○	適正使用ガイド	サイバインコを服 用されるアトピ ...

重篤副作用疾患別対 応マニュアル	消化性潰瘍	無顆粒球症(顆粒球減少 症、好中球減少症)	薬剤性貧血	薬物性肝障害
	血小板減少症	血栓症(血栓塞栓症、塞栓 症、梗塞)	間質性肺炎	

承認情報	承認年月日等	報告書	申請資料概要	備考
公知申請への該当 性に係る報告書	2021年09月27日	審査報告書	申請資料概要	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 を効能・効果とする新有効成分含有医薬品

日本における承認事例 サイバインコ錠(2)

2.2.2 製造方法

製剤は原料供給、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造され、原料供給から打錠までは連続生産技術により連続的に、その後のフィルムコーティング工程ではバッチ式で製造される。なお、 、 及び 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表3)。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定
- ・ NIR と SS の混成法によるリアルタイムモニタリング

- 原料供給から打錠まで連続生産が行われている。
- NIRとSS(ソフトセンサー)の混成法によるリアルタイムモニタリングを実施。

日本における承認事例 サイバインコ錠(3)

2.R.1 製剤の製造管理について

申請者は、連続的な工程を含めた製剤の均質な製造についての管理戦略は、以下の要素から構成されていると説明している。

- ① 〇〇の〇〇が製剤品質に与える影響の評価による、製剤組成が製造中の変動に脆弱ではないこと及び目標とする製剤品質が得られる変動範囲の確認
- ② 原料ごとの〇〇供給装置の〇〇モニタリングによる、連続混合機への〇〇速度及び〇〇割合の制御（リアルタイム）
- ③ 連続混合機内の混合末の〇〇制御に基づく混合均一性の確保（リアルタイム）
- ④ 〇〇モデル（②の〇〇速度及び③の〇〇設定値に基づく〇〇濃度推定）による、混合機から排出される混合末中の〇〇濃度の管理（リアルタイム）
- ⑤ 〇〇の混合末の NIR-SS 混成法による、原薬含量値のリアルタイムモニタリング及び不適合となる錠剤の除外（NIR が使用不可能な場合には、製造時間全体に亘り定期的にサンプリングした素錠のオフライン検査で含量及び製剤均一性を確認する）
- ⑥ 製造時間全体にわたり定期的にサンプリングした素錠の〇〇及び〇〇が設定範囲内であることの確認（オフライン）
- ⑦ フィルムコーティング後の製剤についての出荷判定試験（オフライン）

- 連続混合機への〇〇速度及び〇〇割合の制御(RT)。
- 連続混合機内の混合末の混合均一性の確保(RT)。
- モデルによる混合機から排出される混合末中の〇〇濃度の管理(RT)。
- 混合末のNIR-SS混成法による原薬含量値のRTモニタリング及び不適合錠剤の除外。

日本における承認事例 サイバインコ錠(4)

2.R.2 NIR-SS 混成法の使用について

製剤製造の均一性を管理するための[]の[]含量モニタリングには、NIRの[]モデルをそのまま使用するのではなく、供給装置の[]や混合機の[]等の工程パラメータを入力変数として[]モデルに基づく含量推定を行うSSを混成させた、NIR-SS混成法が使用されている。

申請者は、NIR-SS混成法を用いる点について、以下のように説明している。

NIRにSSを混成する理由として、NIRの[]モデルは、原料ロット等がモデルの頑健性に影響を及ぼし、結果として推定値に偏りが生じる可能性があるが、SSは入力変数による[]モデルであるため、NIRにおいて推定値に偏りを生じさせる因子の影響は受けず、混成の結果、より頑健な測定結果が得られると考えられる。

- 含量モニタリングにNIRと供給装置や混合機の工程パラメータを入力変数とするモデルに基づく含量推定を行うSSを混成させた、NIR-SS混成法を使用。
- SSはNIRにおいて推定値に偏りを生じさせる因子の影響は受けない。

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) 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？

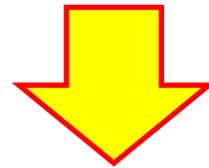


- ICHガイドラインに加え、規制の収斂についても考える必要がある。

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

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
- 実績の積み重ね
- 情報の共有化

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。



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。