

ICH Q13ガイドラインと 日本における連続生産最新情報

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ガイドラインについて

□ ICH

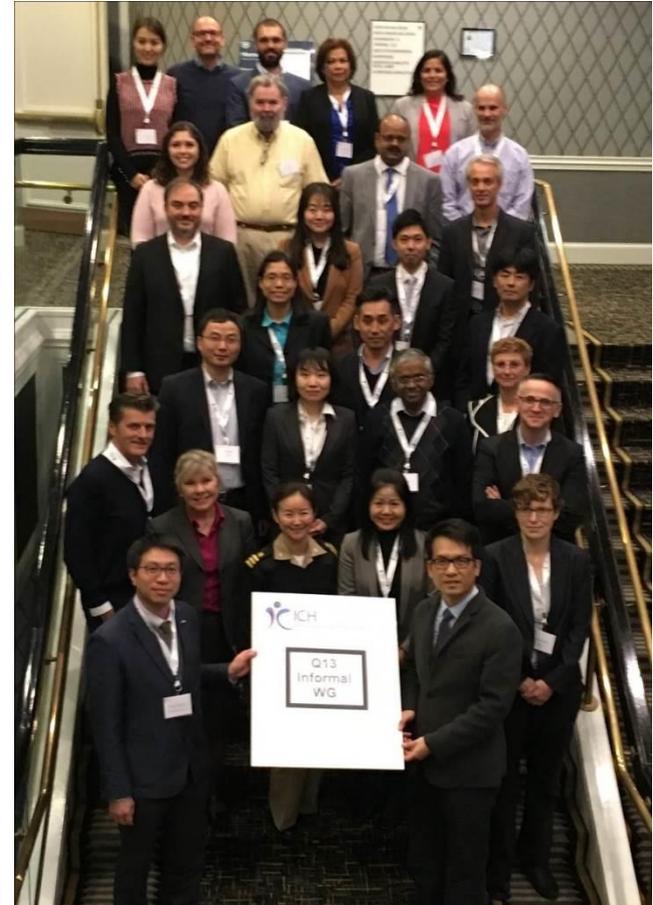
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)
- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、**医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議**
- 1990年4月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICHが発足→**2022年10月時点、ICHメンバーは 20団体、オブザーバーは 35 団体**

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)、中国国家食品薬品監督管理総局(CFDA)、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)、メキシコ連邦衛生リスク対策委員会(COFEPRIS)、英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)

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合から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)
- 2022年11月に開催された韓国 仁川会合でStep4到達



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: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、並びに原薬及び製剤のCMに特有の規制上の考慮すべき点について記載する。

□ 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。
- 新規申請品目（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への切替えの際にも適用可能。
- 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

- 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出しが伴う。
- 本ガイドラインを個々の単位操作（プロセスクロマトグラフィー、打錠、灌流式細胞培養など）に適用してもよいが、**本ガイドラインでは2つ以上の単位操作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。**
- そのような状況では、CMシステムの1単位操作内でのいかなる変更もその下流及び上流の単位操作（例えば、前方に押し出ししながら混合する際に生じる背圧など）、及び生産物の品質に影響を及ぼす可能性がある。

留意点

- 一般的に、技術、剤形及び分子タイプを問わず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ことで、ガイドライン本文を補強する。
- 当該付録に記載の例及びアプローチは説明用であり、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であり、他の既存のICHガイドラインを適宜使用すべきである。

CMの各種モード

- CMは製造工程の一部又は全ての単位操作に適用可能である。CMモードの例は以下の通り。
 - 一部の単位操作をバッチモードで行い、他の単位操作は統合して連続モードで行う**製造アプローチ**
 - **原薬又は製剤**の製造工程の**単位操作全てを統合**して連続モードで行う**製造アプローチ**
 - **原薬と製剤の境界を超えて、原薬と製剤の単位操作を統合**し、1つのCM工程とする**製造アプローチ**(すなわち、統合した単位操作により、原薬は連続的に製造され、さらに製剤化される)
- いずれのCMモードでも、投入原料の量及び生産物の量を一定に維持するため、製造工程に**サージライン又はタンク**を取り入れることができる。

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モードにも適用可能。ICH Q7での定義に基づくと、CMで製造したロットのサイズは以下のいずれかの観点から規定できる。
 - 生産物の量
 - 投入原料の量
 - 所定の質量流量での稼働時間
- CM工程の特性及びGMPにより科学的な妥当性が示される場合、他のアプローチによりロットサイズを定義することができる。
- 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により定義

科学的アプローチ(管理戦略)

CMの管理戦略の策定は、CM に特有の側面、ICH Q7、Q8、Q10及びQ11に示される原則、並びに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)



CM 工程では一連のパラメータ(例えば、工程パラメータ、品質特性)が所定の範囲内で変化している場合に、管理できた状態であることを示すことができるが、その工程は必ずしも定常状態でなくてもよい。

科学的アプローチ(管理戦略)

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。
- 一過性のイベントの影響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。
- CM稼働中に生じる一過性のイベントは、計画されたものと(例えば、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)、計画されないもの(例えば、外乱など)があり、時間、工程パラメータ及び品質特性により説明することができる。
- **滞留時間分布(RTD)**などの特性を明らかにすることにより、動的特性を明らかにすることができる場合がある。

科学的アプローチ(管理戦略)

原料の特性解析及び管理

- 原料特性は、原料供給、動的特性及び生産物の品質といったCMの運転及び性能の様々な側面に影響を及ぼす可能性がある。
- 原料特性及びその変動が製造工程の稼働性能及び製品品質に及ぼす影響を理解することは、管理戦略を策定する上で重要。
- 投入原料は、バッチ生産で使用される原料規格で一般に検討される評価や管理に加えて、追加で特性を評価し、管理する必要がある場合がある。
 - 固形製剤の工程では、原薬及び添加剤の粒子径、凝集性、接着性、吸湿性、静電荷又は比表面積が**粉末の供給及び系内の物質の流動に影響**を及ぼす可能性がある。

科学的アプローチ(管理戦略)

装置設計及びシステム統合

- CMシステム構築のための装置設計及びそれら装置の統合は、動的特性、物質移送及び変換、生産物の品質などに影響を及ぼす。
- CM工程とその管理戦略を策定する際には、製造工程の稼働性能に影響を及ぼす可能性のある個々の装置の特性に加えて、統合されたシステムの特性も考慮することが重要。
- システムの特性としては、一貫したフローの維持、CMの運転で生じる可能性のある中断の管理及び装置それぞれに規定された稼働範囲内で目的とする物質のフロー中での変換を完了するシステムの能力が含まれる。
- 統合の目的で、RTDを含めた移送ステップも評価するべきである。

科学的アプローチ(管理戦略)

工程モニタリング及び管理

- 工程モニタリング及び管理は、製造中の管理できた状態の維持を支援し、システム性能のリアルタイム評価を可能にする。
- 工程モニタリングや管理のための一般的なアプローチはCMに適用可能。
- プロセス解析工学(PAT, ICH Q8)は CM に非常に適している。
 - タンパク質医薬品濃度のモニタリングのためのインラインUVフローセル
 - 混合均一性又は水分含量の評価のためのインライン近赤外分光分析
 - 化学反応の変換を晶析装置の生産物モニタリングのするためのオンラインHPLC
- PATの使用は、外乱のリアルタイム検出を可能にする。したがって、CMは、例えば、フィードフォワード、フィードバック工程管理などの能動的工程制御に基づく自動化された工程の管理戦略に容易に適合できる。

科学的アプローチ(管理戦略)

物質のトレーサビリティ及び系外排出

- CM工程には、例えば、システムスタートアップ及びシャットダウン中や、外乱が適切に制御又は軽減化されていない期間など、**不適合品が製造される期間**を含むことがある。



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検出し、系外排出させる能力は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。

- 系外排出戦略は、物質を系外排出させた場合に、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
- 系外排出期間の開始及び終了する判定基準、生産物収集を再開する判定基準を設定すべき。

科学的アプローチ(管理戦略)

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、系外排出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。
 - 開発中には、プロセスモデルは入力変数(例えば、工程パラメータ、物質特性など)と出力変数(例えば、製品品質特性など)がどのように関係しているかを示すことで、デザインスペースの設定を支援できる。プロセスモデルは工程の理解を促し、実験の数を抑えることができる。
 - 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も使用でき、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。
- 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。

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」

科学的アプローチ（製造量の変更）

1. 質量流量及び装置の変更を伴わない稼働時間の変更
 - 稼働時間の延長により、これまで短い稼働時間では認められなかった問題の発生→工程のドリフト、装置温度の上昇、原料／中間製品の蓄積、膜又はセンサーの汚損、微生物汚染など
2. 全体の稼働時間及び装置の変更を伴わない質量流量の増大
 - 動的特性及び質量流量増大に対応するシステム能力の変更→工程パラメータと管理、原料／中間製品のトレーサビリティ、RTD、サンプリング、系外排出戦略などの管理戦略の再評価と修正が必要となる可能性がある。

科学的アプローチ(製造量の変更)

3. 装置を複数用いることによる製造量の増加(すなわち、スケールアウト)
 - 製造ラインの複製(同じもの)→複製された製造ラインも同じ管理戦略に従う。
 - 同一の製造ラインにおける単位操作の並列化→並列操作間での均一なフロー分布の維持、並列フローの同期化及び再統合、動的特性の変化、製造量の増加に対応したその他の操作単位の速度上昇並びに原料／中間製品トレーサビリティを考慮。

4. 装置サイズ／容量の増大によるスケールアップ
 - バッチ生産の場合と同様に、装置のスケールアップ時の一般原則が適用→スケールアップのリスク及び元の管理戦略の適用可能性については新しいスケールで評価すべきであり、必要に応じて管理戦略を修正すべき。

科学的アプローチ(継続的工程確認)

- CMでは、工程パラメータ並びにPATツール、ソフトセンサー及びプロセスモデルの使用により、頻繁な工程モニタリング及び管理がなされる



1. リアルタイムのデータ収集が可能
2. CMは装置サイズを増大させることなく製造量を容易に変更可能→商業生産と同じスケールで開発知識を得る



- プロセスバリデーション活動の早期実施及びプロセスバリデーションの代替アプローチとしての継続的工程確認(ICH Q8)の採用を促す。

規制上の考慮すべき点

(製造工程及び工程管理に関する説明)

- ICH M4Qに従い、CTDの3.2.S.2.2項及び3.2.P.3.3項において製造工程及び工程管理を順序に沿って説明
 - スタートアップ、シャットダウン、一時停止及び再開の手順の要約
 - 原料／中間製品の収集及び系外排出についての戦略
 - 連続フローに関連した工程パラメータ(例えば、質量流量や流速範囲など)
 - 装置間の原料／中間製品の移送方法の説明
 - 以下の点を含む**フロー図**
 - 各工程での原料／中間製品の投入及び取出し位置
 - 各工程ステップにおける原料／中間製品の流れの方向
 - 連続工程のステップかバッチ工程のステップかの明示
 - 工程管理、中間体／中間製品試験又は最終製品管理が実施される重要なステップ及び場所

規制上の考慮すべき点 (原薬及び製剤の安定性)

- 安定性データパッケージに関する規制当局の期待事項は、概してCMとバッチ生産モード間で違いはない(ICH Q1A、ICH Q5Cを参照のこと)。
- 基準となる安定性データを得るために用いるロットは、商業生産工程を反映した製造工程及び装置を用いて製造されるべき。
- 安定性基準ロットは、ICH安定性試験のガイドラインに記載のある変動性(例えば、異なる原薬ロットなど)を反映しているべき。

規制上の考慮すべき点 (原薬及び製剤の安定性)

【化学薬品の原薬又は製剤の場合】

- 変動性をロットに反映している場合(例えば、異なるロットの原薬を続けて用いているなど)、1回のスタートアップ／シャットダウンで、安定性試験ロットを得ることができるだろう。
 - ① 管理戦略、質量流量及び安定性試験ロットの製造に使用する装置が商業生産工程を反映
 - ② 管理できた状態が確立され、より長い商業生産稼働時間を通じて維持されることが証明されている



より短い生産稼働時間で安定性試験ロットを製造してもよいかもしれない。

「他のガイドライン(例えば、ICH Q1Aなど)に規定されている、安定性試験にパイロットスケールロット(例えば、少なくとも実生産スケールの10分の1など)を用いるという考え方は、このシナリオには必ずしも適用されない可能性がある。」

規制上の考慮すべき点 (バッチ生産から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である。生産物の同等性／同質性を確保し、追加の生物学的同等性、非臨床及び／又は臨床試験並びに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である。
- 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で確認できる。
- 製造販売業者は、申請する変更についての規制当局の期待事項、並びに製造販売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**(例えば、CMへの切替えに処方変更が必要になる可能性がある場合、及びこれらの変更の製造販売承認への影響など)。

規制上の考慮すべき点 (プロセスバリデーション)

- 地域ごとに定められているプロセスバリデーションの要件は、CMとバッチ生産工程で同様である。
- 継続的工程確認を用いる場合
 - 収集されたリアルタイムデータにより管理できた状態が維持され、稼働時間を通して目的とする品質の生産物が製造されていることが示されるよう、CMシステム性能及び生産物の品質を連続的にモニタリングする。
 - 製品及び工程の理解、システム設計並びに全体の管理戦略に基づいて、継続的工程確認の妥当性を示す。
 - これら妥当性を申請資料に示す。
- 継続的工程確認アプローチを使用して初回の製品上市を裏付ける場合、商業用製造工程の信頼性を示すため、申請者はバリデーション活動の妥当性を示すべきである。

規制上の考慮すべき点 (医薬品品質システム)

- PQSでの期待事項は**バッチ生産工程とCM工程で同じ**であり、関連するICHガイドラインに従うべき。
- 必要な場合、中間体／中間製品等の系外排出の手順をPQSの下で設定すべき。
- **計画されたイベント**(例えば、システムスタートアップ及びシャットダウンなど)により系外排出された中間体／中間製品等については、イベントが製造工程の稼働性能に対して設定された判定基準を満たす場合、通常、調査を要さない。
- **予期せぬ及び／又は頻繁な外乱**が生じた場合には、適切な調査、根本原因分析、並びに是正及び予防措置(CAPA)を実施すべき。

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

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。



これまで3件実施

- 申し込み前の事前面談で、申し込み時期を変更してもらったケース(現地確認に対応できる状況ではなかった)、品質相談に変更してもらったケースなどあり。

医薬品革新的製造技術相談

【利点】

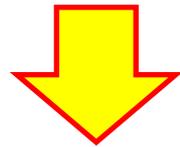
- 品質審査員とGMP調査員と一緒に助言できること。
- 通常の品質相談では、直接審査員と議論できる時間が限られる(2時間ほど)一方、本相談における実地確認時には、1日半ほどの時間を共有できること。

【課題】

- 開発の検討段階で申し込まれる場合、相談内容や得られたデータ等をスライド形式で説明されるケースがあり、相談資料としてのまとまりに欠ける場合がある。
- 実地確認時には、様々な意見交換がなされることが多く、機構見解をまとめる際に、最終的に何を文書としてまとめるべきかで、相談者との調整が必要になるケースがある(もともと相談資料に含まれていなかった説明を現地で受けた場合、照会事項のやり取りのように文書で残していないため、相談資料と機構見解の整合性の取り方に工夫が必要となる)。
- 品質審査員、GMP調査員、場合によっては都道府県のGMP査察官の同行が必要となるため、人的リソースの確保や日程調整が容易ではない。

今後の展望

- 革新的製造技術導入の促進



- 品質問題に起因する医薬品供給不足の回避
- 製造の自動化・遠隔操作の実現
- 製造コストの削減



国内での動き

- バッチ連続生産方式を採用した再構成可能なモジュール型の医薬品製造設備 (iFactory)



- 従来の主要な方式に比べ約8割のエネルギー削減
- 廃棄物では、従来比3割～4割の削減

参照先: https://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_101441.html

情報提供WEBページ

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](#)
- ▣ [レギュラトリーサイエンスセンターの概要](#)
- ▣ [レギュラトリーサイエンスについて](#)
- ▣ [研究推進業務](#)
- ▣ [包括的連携・連携大卒院](#)
- ▣ [機能的基準作成プロジェクト](#)
- ▣ [革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業](#)
- ▢ [知学委員会運営業務](#)
- ▢ [基準作成調査業務](#)
- ▣ [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。

*Quality by Designとは、事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。(ICH-Q8(R2)製剤開発に関するガイドラインに示された定義)

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、医薬品品質管理部、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
令和5年1月	医薬品連続生産に関する規制要件の検討状況(ICH Q13等)について	第22回医薬品添加剤セミナー、(Web講演)
令和5年1月	ICH Q13 連続生産の最新動向	第7回 FlowSTシンポジウム、東京 (Web講演)
令和4年11月	Development of continuous manufacturing process (Q13)	NIFDS-DIA Conference 2022、ソウル、韓国
令和4年10月	連続生産の最新動向(ICH Q13等)について	製剤と粒子設計部会2022年度 第2回見学講演会、東京 (Web講演)
令和4年10月	連続生産を取り巻くレギュレーションの留意点	レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース(第275回)、東京 (Web講演)
令和4年9月	PMDA perspective on Continuous Manufacturing	DIA-USFDA-PMDA-TGA-CDSO Advanced Manufacturing Workshop、ムンバイ、インド (Web講演)

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/cross-sectional-project/0018.html>

ご清聴ありがとうございました。

