

ICH Q13ガイドラインと 連続生産の今後の展望

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ガイドラインについて
2. 連続生産の今後の展望について

ICHについて

- 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→**2023年11月時点、ICHメンバーは 21団体、オブザーバーは 37 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)、エジプト医薬品庁(EDA)

ICH品質トピック&ガイドライン 進捗状況

Step5	Step4	Step3	Step2a/2b	Step1	トピック 採択済み
Q1A(R2) Q1B Q1C Q1D Q1E Q2(R1) Q3A(R2) Q3B(R2) Q3C(R8) Q3D(R2) Q4B Q5A(R1) Q5B Q5C Q5D Q5E Q6A Q6B Q7 Q8(R2) Q9(R1) Q10 Q11 Q12 Q13	Q5A(R2) Q2(R2)/Q14			Q1/Q5C Q3C(R9) Q3E ICH M4Q(R2)	Q6A/Q6B

- ・Q9(R1) : 品質リスクマネジメント
- ・Q13 : 原薬及び製剤の連続生産
- ・Q5A(R2) : ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価
- ・Q2(R2)/Q14: 分析法バリデーションガイドライン及び分析法の開発

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
- 2023年5月31日付でStep5

令和5年5月31日付薬生審発0531第1号
 「原薬及び製剤の連続生産に関するガイドラインについて」



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

- 本ガイドラインを個々の単位操作（例えば、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システムの統合に関する側面を中心に取り上げる。
- 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及びバッチ生産の両方で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。

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

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 (State of Control)

「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。

管理戦略

動的特性 (Process Dynamics)

入力若しくは条件の変更又は一過性イベントに対する製造工程の応答

- 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、工程のスタートアップ、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の値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。

管理戦略

原料の特性解析及び管理

- 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として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。

装置設計及びシステム統合

- 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。

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
 - 化学反応の変換をモニタリング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、フィードバックによる工程制御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。

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。

- 系外排出の戦略は、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。
- 系外排出を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。

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、系外排出の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。
- 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。

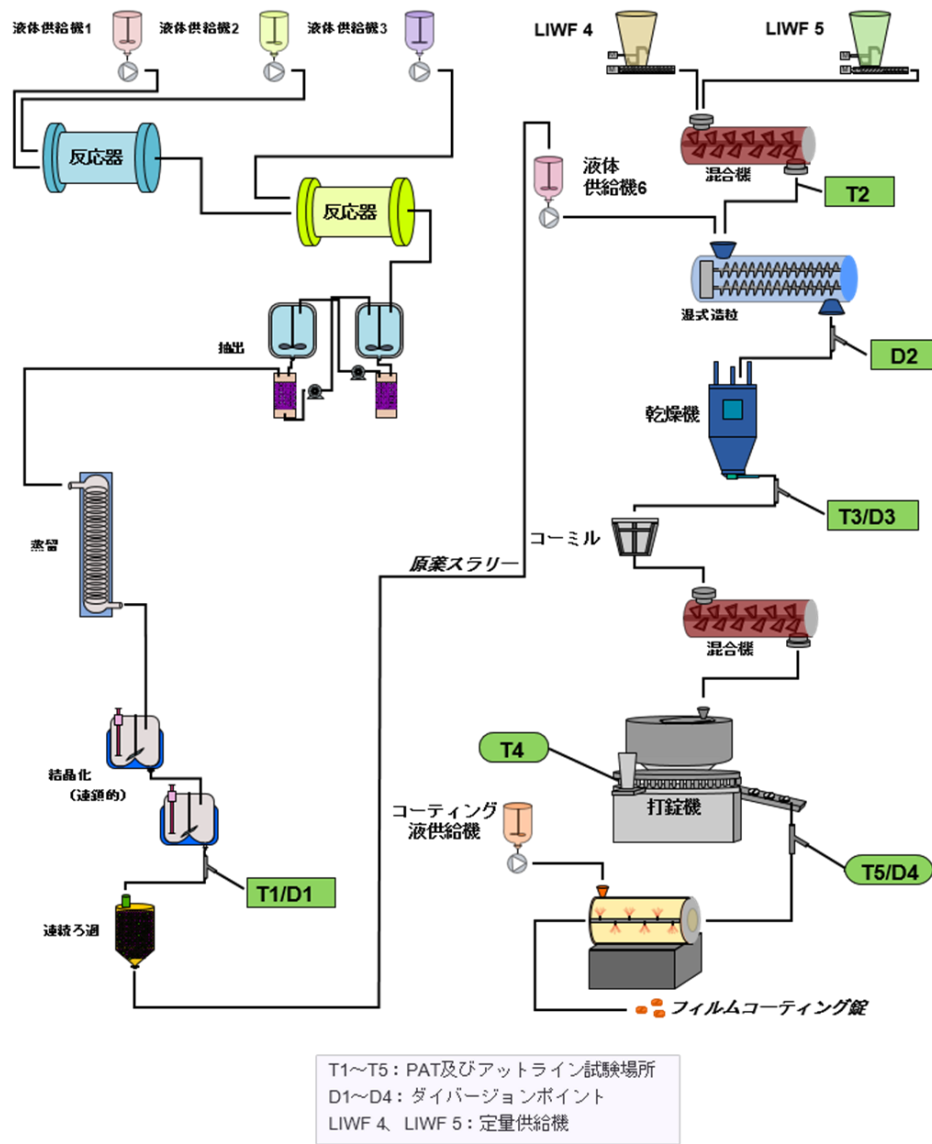


**プロセスシステム工学を活用した品質管理・製造管理が
これまで以上に期待される。**

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」

付録 IV: 原薬から製剤までの一貫した連続生産

- 高度に濃縮された**結晶スラリー**として**原薬を得る**ために、フローリアクターを用いた化学反応、連続的な結晶化及びクロスフローろ過を使用している。
- 製剤として錠剤を得るために、混合、造粒、乾燥、粉碎、打錠及びコーティングの単位操作からなる**湿式造粒工程**を使用している。
- 製剤の製造に**湿式造粒工程**を選択することにより、**原薬と製剤の工程を連続ろ過ラインで統合**できる。
- 濃縮結晶スラリーは原薬の供給源にも造粒用液にもなる。



原薬及び製剤の製造工程の特性解析

- 原薬と製剤の工程の違いを考慮することにより一貫工程の適切な設計が可能になる。
- 例えば、原薬及び製剤の生産の工程では異なるRTDを有していることがあり、主に投入する原料が液体か固体かにより工程内での測定頻度が異なる場合がある。
- これらの違いは装置、装置接続、サージライン又はサージタンクを選択、工程内での測定及び中間製品等の系外排出の場所に影響を及ぼすことが予想される。

原薬の規格及び試験方法

- 原薬と製剤の一貫工程で原薬を単離しなくても、原薬の規格をICH Q6A及びその他の関連ICHガイドラインに準拠して設定し、その妥当性を示すべきである。
- 原薬の規格の設定により原薬の品質が定義され、ライフサイクル活動(例えば、施設の変更など)のマネジメント、有害事象及び製品回収の調査、薬局方の各条の作成並びに標準品の設定が促される。
- 原薬の規格を設定すべきだが、一貫工程が適切に管理されている場合、原薬の試験は日常的には必要とされないことがある。製造工程の稼働性能の基準は、それらの基準が満たされる時、原薬が「試験した場合、規格に適合する」と考えられるように設定してもよい。

原薬を単離しなくても、商業用原薬を反映するロットデータを得るために、製造工程の開発段階において、少量を計画的に系外排出させたものを利用すべきである。

製剤の規格及び試験方法

□ **一貫工程**では、ICH Q6Aに従い妥当性が示されない限り、**通常原薬の品質に関連する特性は基本的に製剤規格に含まれる**。したがって、一貫工程での製剤規格には原薬の類縁物質、残留溶媒（原薬の合成に使用されるもの）、元素不純物などを適宜含めるべきである。

表4：一貫した CMI での試験アプローチの例

試験項目 ¹	原薬規格 定期的試験		製剤規格 ロット毎に通常行う試験	
	試験実施	サンプリングポイント	試験実施	サンプリングポイント
性状	N/A	N/A	✓	コーティング錠
確認試験	✓	製剤の試験結果を使用	✓	打錠機供給フレーム (T4) での PAT
結晶形 ²	✓	サンプリングポイント T1	N/A	妥当性が示された場合は試験せず
光学活性 ³	✓	サンプリングポイント T1	N/A	妥当性が示された場合は試験せず
粒子径	✓	サンプリングポイント T1	N/A	試験せず
純度	✓	サンプリングポイント T1	N/A	試験せず
定量法	N/A	N/A	✓	素錠、サンプリングポイントは T4 (混合均一性) と T5 (錠剤重量) の組合せ
不純物 ⁴	不純物に対する規格は原薬と製剤で異なることがある			
類縁物質	✓	サンプリングポイント T1 (HPLC (アットライン)) ⁴	✓	サンプリングポイント T1 (HPLC (アットライン)) ⁴ 又は 必要に応じて、コーティング錠 (HPLC (オフライン))
残留溶媒	✓		✓	
元素不純物	✓		✓	
変異原性不純物	✓		✓	
溶出試験	N/A	N/A	✓	コーティング錠
製剤均一性	N/A	N/A	✓	素錠
水分	N/A	N/A	✓	コーティング錠
微生物限度	N/A	N/A	✓	コーティング錠

N/A：該当なし

安定性の要件

□ 原薬の安定性

- 一貫工程では原薬は単離及び保存されないため、リテスト期間を設定するための原薬の安定性データは適用されない。
- ただし、原薬の安定性データは、自家標準物質の保存の裏付け及び製品の安定性プロファイルの理解といった他の面で有用なことがある。保持時間を設定することで製造の中断の際に原薬の一時保存が可能になる。

□ 製剤の安定性

- 一貫工程で製造された製剤に対し、ICH安定性ガイドライン及び本ガイドライン本文4.5項が適用される。

ICH Q13ガイドラインのトレーニング

- ICH Q13 Implementation Working Group (IWG)
 - ICH Q13 IWGでは、ICH地域及び非ICH地域において、ICH Q13ガイドラインの正しい理解及び実装を促進するために、トレーニングマテリアルを作成し、提供する予定。

- 活動状況
 - 2023年1月:ICH Q13 IWGの活動開始。
 - 2024年6月:トレーニングマテリアル完成予定。

- 対象者
 - 企業、規制当局、その他の関係者
 - CMの概念及びICH Q13ガイドラインをよく理解したい方、またCM導入に関連した事項の明確化もしくは詳細について知りたい方

トレーニングの目的

- CMの主要概念を明確にし、説明する。
- 実践的な事例を提供することにより、ガイドラインの実践を支援する。
- 企業、規制当局（審査員及びGMP調査員）及び関係者のトレーニングを行う

本トレーニングマテリアルは、以下を意図したものではありません

- CMに関する包括的なトレーニングの提供
- 特定の技術の使用を推奨すること
- 科学及びリスクベースの観点から正当化できる他のアプローチの利用を制限すること

トレーニング内容(仮)

- ロットサイズをいかに定義するかについて
- State of Control と Steady-State の関係について
- 滞留時間分布と系外排出について
- プロセスモデルについて
- 安定性試験について
- バッチ生産からCMへの移行について など

連続生産の今後の展望について

革新的製造技術に対する規制当局の取組み

- US FDA
 - Emerging Technology Team (ETT)
- EMA
 - Quality Innovation Group (QIG)
- PMDA
 - 革新的製造技術WG

US FDA ETT

□ 活動内容

新たな製造アプローチを取るためには技術的な課題と規制上の課題がある。そのため、規制上の課題に対する懸念を早期に解決するための Emerging Technology Program (ETP)を開始。その対応を行うのが ETTである。

□ 開始時期

2013年。

□ 関連部署

Office of Pharmaceutical Quality(OPQ), Office of Compliance(OC), Office of Regulatory Affairs(ORA)

Emerging Technologyの例

- 原薬の連続生産
- 製剤の連続生産
- 連続生産のモデルによる管理戦略
- 連続無菌スプレー乾燥
- 3Dプリンティング生産
- 超時間持続性経口処方
- 次世代シーケンサー
- Multi-attribute method
- Pharmacy on demand など

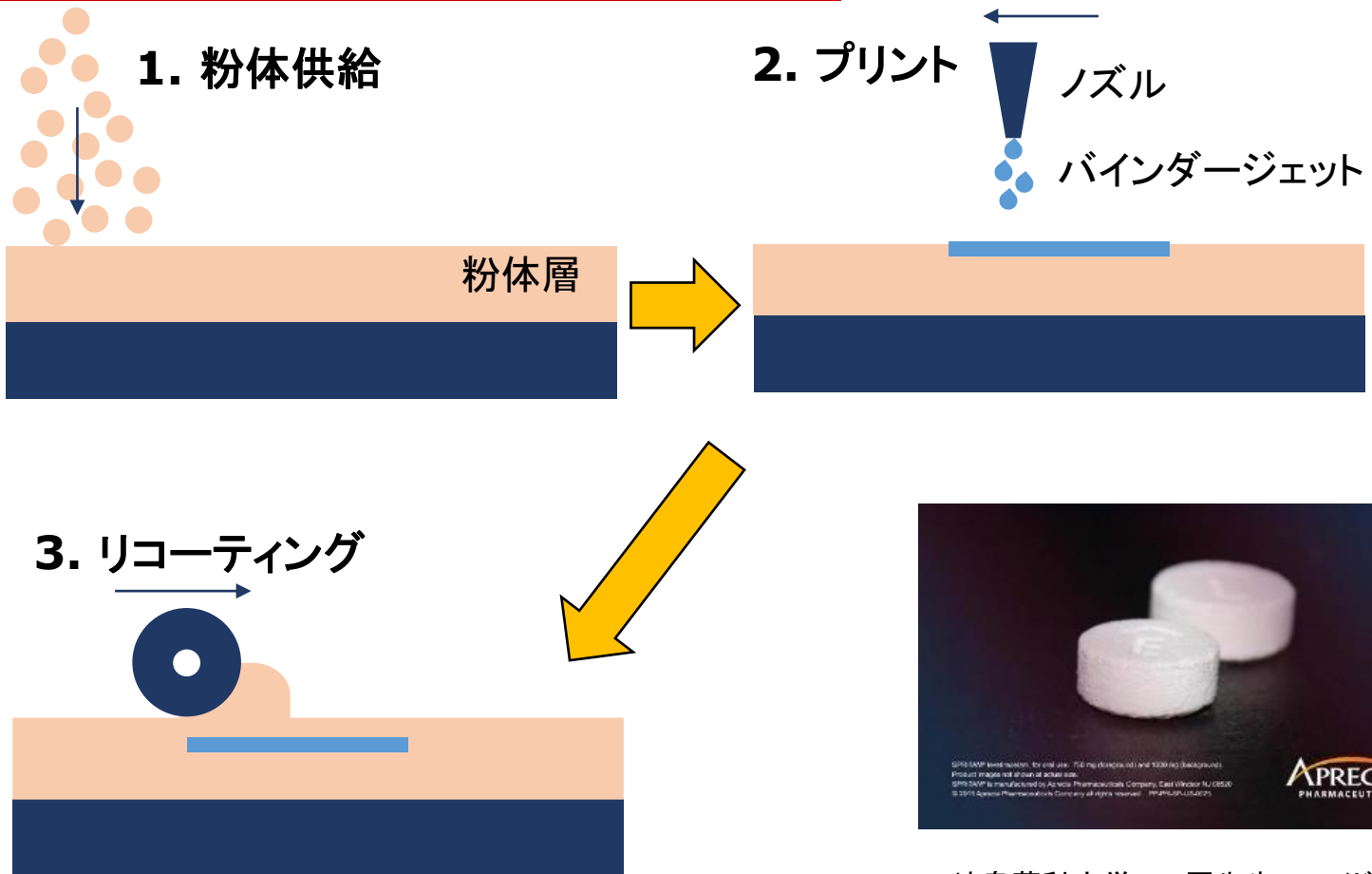
3Dプリンティング

- Aprecia社のSpritam (レベチラセタム)
 - 2015年に米国で承認



岐阜薬科大学 田原先生スライド一部改変

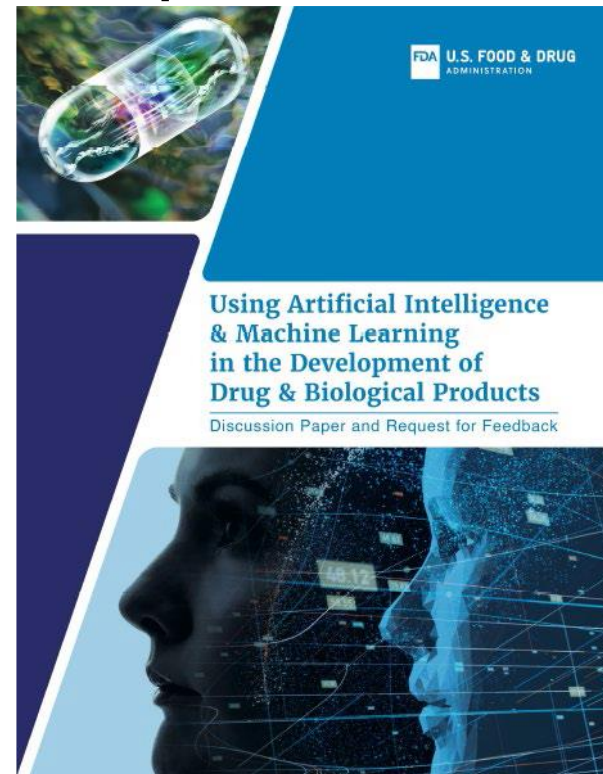
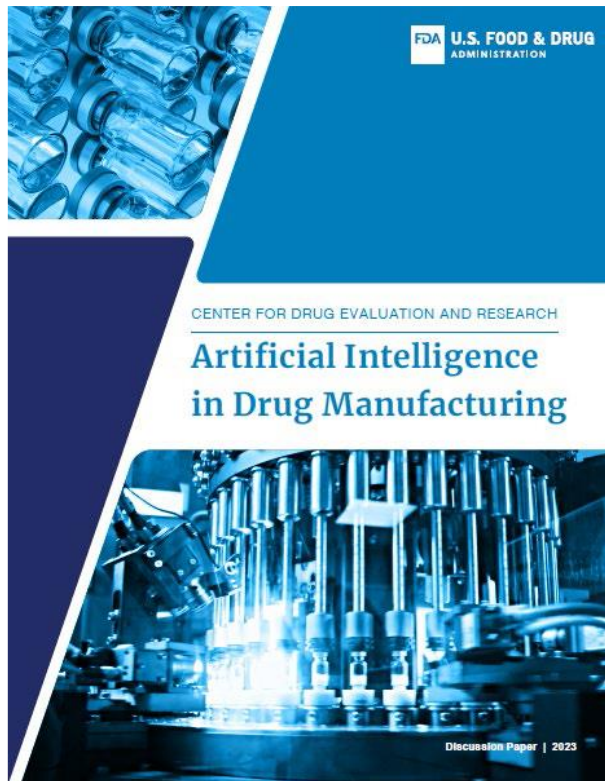
バインダーージェットティング方式による造形プロセス



岐阜薬科大学 田原先生スライド一部改変

AIイニシアチブ

□ External Discussion Papers



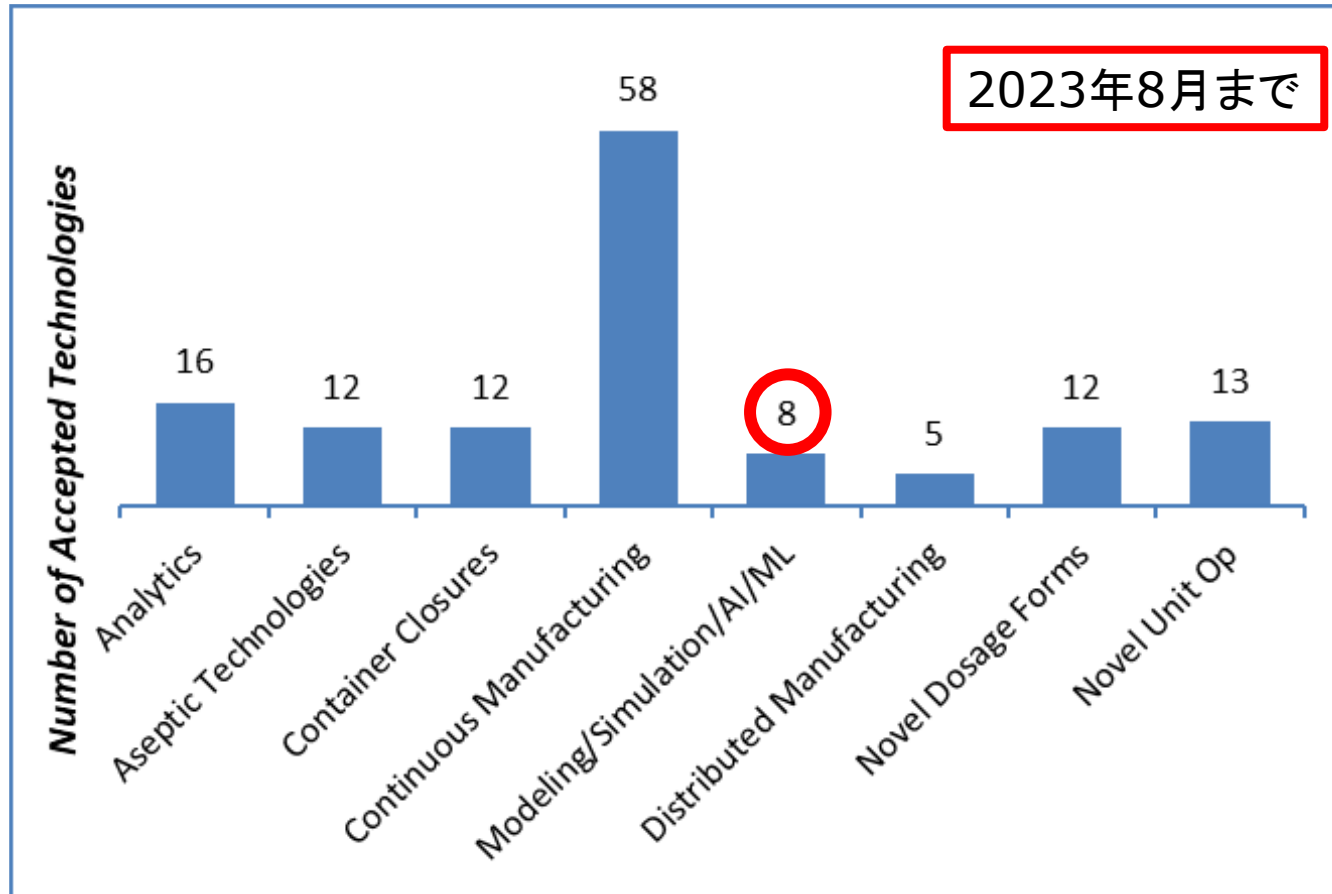
Dr. Cavazzoni (US FDA)スライドを一部改変

医薬品製造におけるAI活用の利点

- 製造プロセスデザインとスケールアップの改善
 - 開発時間や開発過程における無駄の削減
- より良い品質管理
 - ヒューマンエラーの削減
- モニタリングの向上
 - 運転が停止するケースの削減
- 逸脱の低減
 - 原因の速やかな特定

Dr. Cavazzoni (US FDA)スライドを一部改変

Emerging Technology Program



Dr. O'Connor (US FDA)スライドを一部改変

AI・機械学習の検討事例

意見公募で寄せられた検討事例:

- 工程デザイン
 - 工程の最適化 (9)
 - デジタルツイン (7)
- 工程モニタリング
 - 欠陥をモニターするためのコンピュータによる視覚化 (8)
 - 工程内試験やリアルタイムリリース試験のサポート (10)
- 革新的な工程管理
 - アダプティブ工程管理(8)
- トレンドモニタリング
 - 装置のモニタリング/予防的メンテナンス (11)
 - 作業者、品質ユニットの支援 (10)

Dr. O'Connor (US FDA)スライドを一部改変

EMA QIG

□ 活動内容

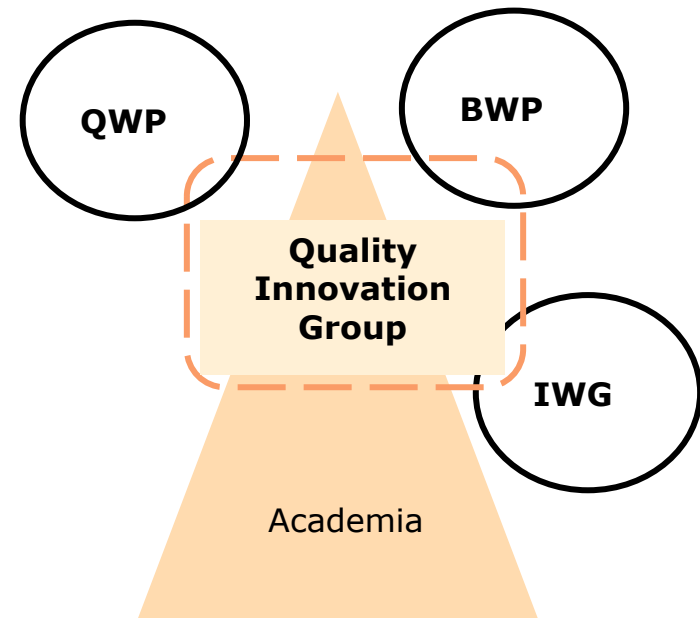
薬剤開発、製造管理、品質管理の新たなアプローチへの移行をサポートする。

□ 開始時期

2022年。

□ 関連部署

化成品、バイオ医薬品の審査、
又はGMP査察に係るエキスパート



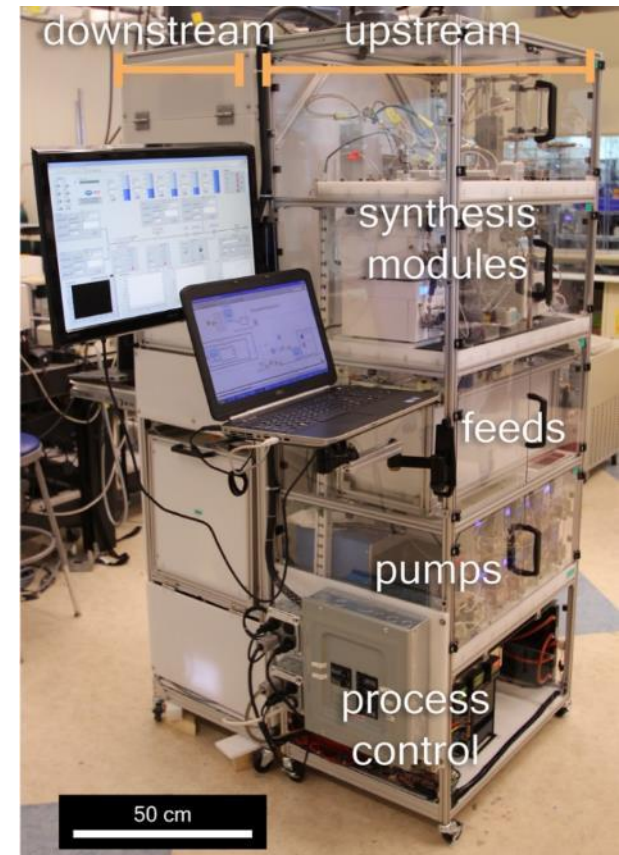
優先トピック

- 連続生産
 - 特にICH Q13でカバーされていないバイオやend-to-endのケースなどにおけるギャップに焦点を当てる。
- Decentralised/point of care manufacturing
- Automation/digitalisation

Decentralised/point of care manufacturing

Distributed Manufacturing and Point-of-Care Manufacturing of Drugs | Discussion Paper

FDA Seeks Feedback on Distributed and Point-of-Care Drug Manufacturing



岐阜薬科大学 田原先生スライド一部改変

PMDA 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いる。そのような背景を踏まえ、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く。

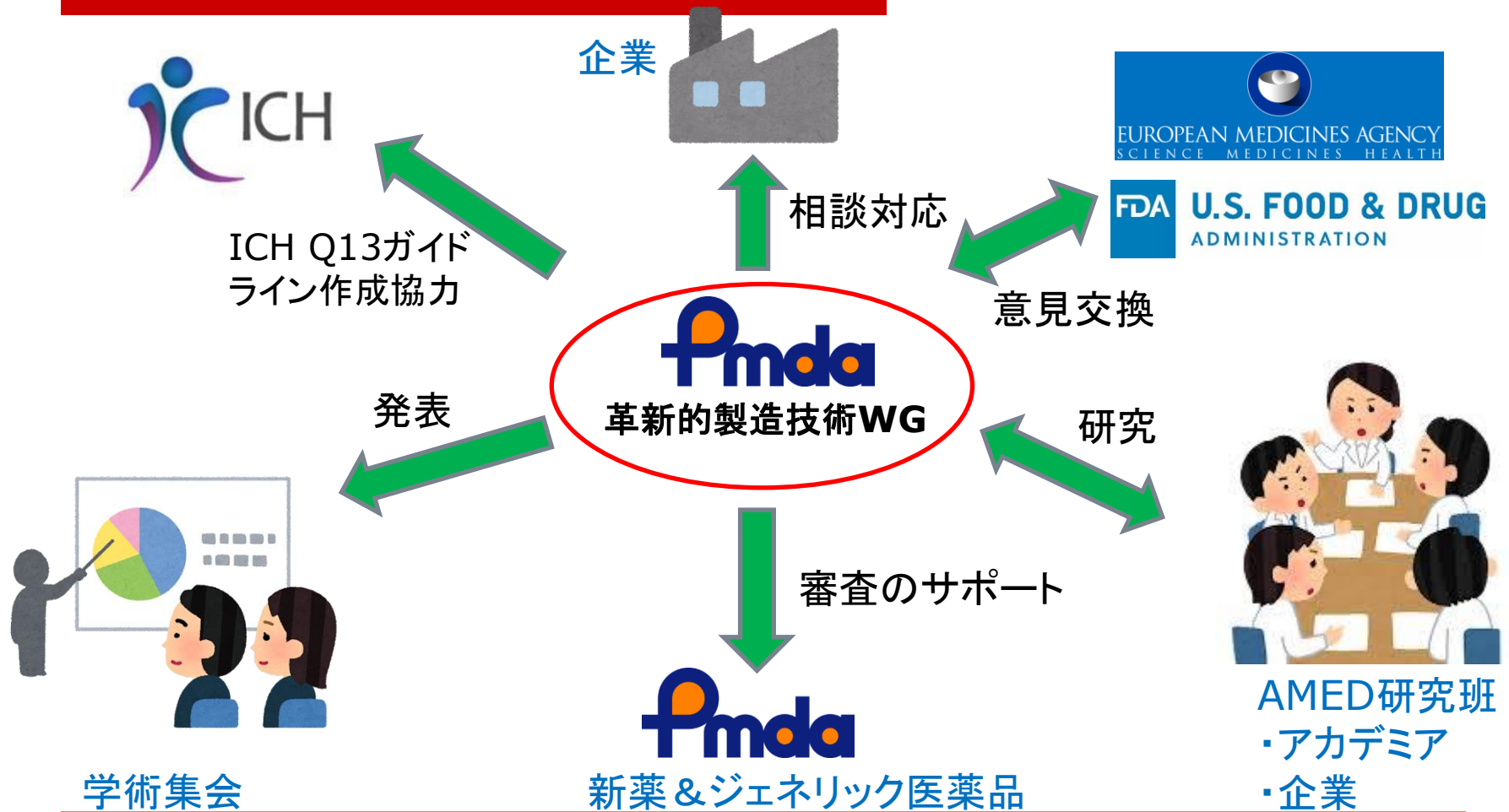
□ 開始時期

平成28年7月

□ 関連部署

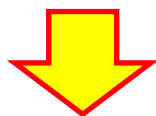
新薬審査第一～五部(品質分野)、再生医療製品等審査部、ワクチン等審査部、ジェネリック医薬品等審査部、医薬品品質管理部、審査マネジメント部、RS統括部

革新的製造技術WG 活動内容



医薬品の安定供給に関する各種課題

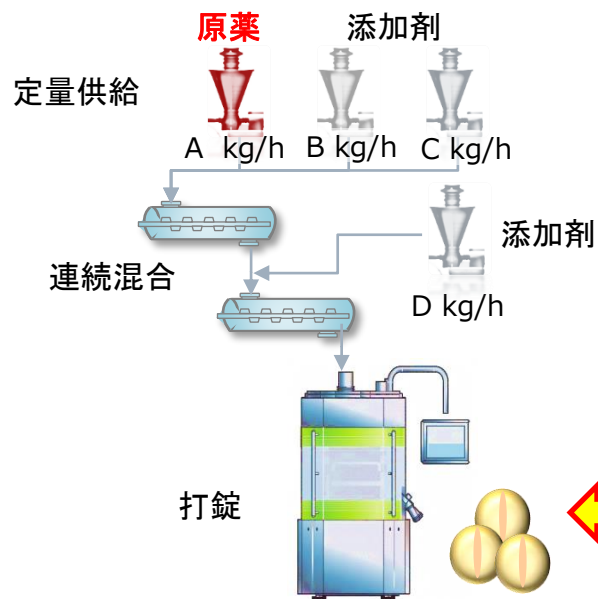
1. 大きな工場1か所での製造に頼った生産方式では、その工場にトラブル(天災等含む)が生じた場合、医薬品の供給に支障が生じること。
2. 現行のバッチ生産方式では、パンデミック等への迅速な対応が困難であること。
3. バッチ生産方式では、作業員が介する工程が多く、ヒューマンエラーによる品質の逸脱、意図的な承認事項からの逸脱等がなされやすい環境にあること。
4. バッチ生産方式では一度に大量の医薬品を製造するため、出荷試験等で規格を満たさなかった場合、その1回に製造した医薬品全体(バッチ)を廃棄しなければならず、安定供給に支障が出ること。



- 先進的な製造技術の導入
 - 製造の自動化・遠隔操作等の実現による効率化
- 分散型製造(Decentralized Manufacturing)の実現
 - 製造所を複数箇所用意しておくことによる医薬品の安定供給の実現

先進的な製造技術等を活用した将来像①

□ 製造の自動化

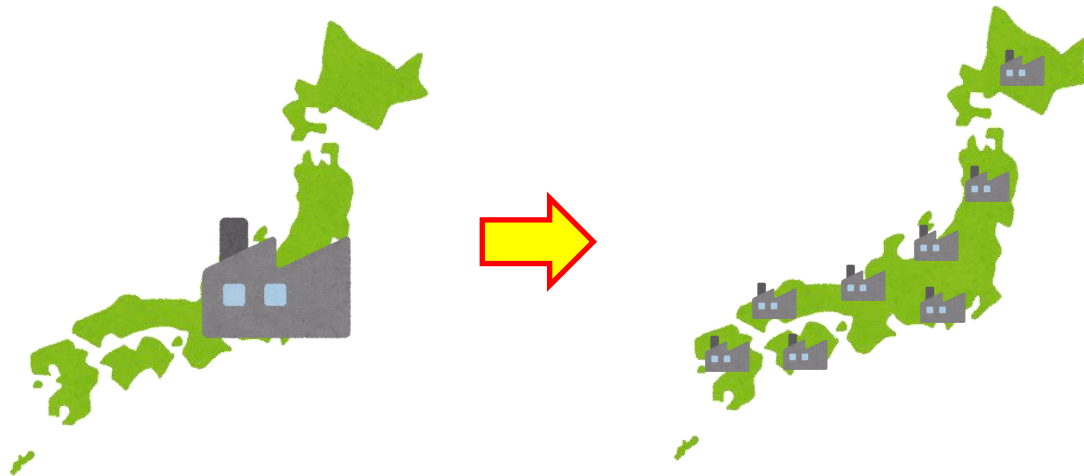


- 現行のバッチ生産では製造の自動化は困難。新たな生産方式である連続生産の導入が求められる。
- 製造の自動化、AIによる品質確認により、24時間、365日、製造を続けることも期待できる。

製造工程・品質確認についてもAIを用いた管理が期待される。

先進的な製造技術等を活用した将来像②

□ 分散型製造

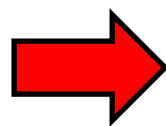


- 製造所を分散させるためには、製造所の小型化が必要→連続生産方式により実現可能。
- 工場が複数になった場合の製造・品質管理の負荷→遠隔操作による製造及びAIによる品質管理により負荷低減。

今後の医薬品製造・品質管理の展望

○ 医薬品の製造・品質管理上の課題

- 製造コスト
- 安定供給
- 品質保証



DX化による製造/品質管理の効率化が必要

○ DX化に向けての具体的な方策

1. **連続生産の推進**: 迅速な医薬品供給及び製造コストの削減を図る。
2. **人工知能(AI)と機械学習の活用**: 異常を早期に検知し、製品の一貫性を向上させる。
3. **プロセスの標準化と合理化**: 医薬品の生産効率を向上させ、同時に品質管理を強化する。
4. **情報共有の促進**: ベストプラクティスの普及を図り、業界全体での効率化を目指す。
5. **DX化に対応した規制の合理化**: DX化に対応可能な規制の枠組みやガイドラインを作成する。

連続生産は今後の医薬品製造における基本となる可能性 大

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 > レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 > 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
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・連携大学院
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
科学委員会運営業務
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、ワクチン等審査部、ジェネリック医薬品等審査部、医薬品品質管理部、審査マネジメント部、研究支援・推進部

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\(暫定案\)\(平成30年3月30日作成\)](#)

関連する通知作成等の協力

- 原薬及び製剤の連続生産に関するガイドラインについて
[\(令和5年5月31日 薬生薬審発0531第1号\)](#)

発表実績(過去5年度分)

年月	タイトル	講演場所
令和5年4月	Regulators Perspective on Advanced Manufacturing - PMDA	The 4th Symposium of the International Consortium for Advanced Medicines Manufacturing、ケンブリッジ、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/cross-sectional-project/0018.html>

