



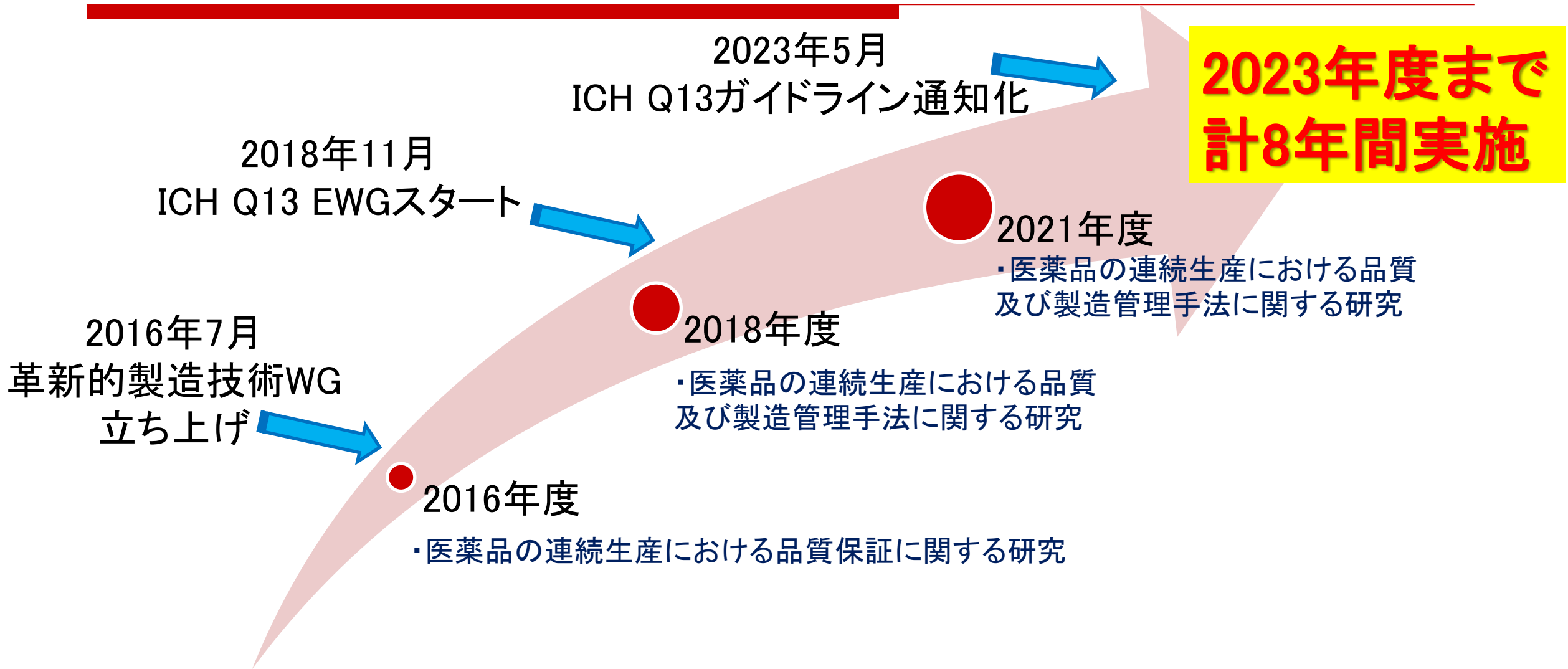
2016年度～2023年度のAMED連続生産活動の概要

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

AMED連続生産研究活動



研究班立ち上げの経緯

□ 2014年

- 今後ICHで検討すべき新たな品質トピックの1つとして連続生産がFDAより提案



- 日本において、連続生産に関する申請・相談の経験なし。
- ICHでの議論がスタートする前に、日本として連続生産に対する考え等のコンセンサスを固めておきたい。



2016年 AMED研究班の立ち上げ

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」
 - 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

連続生産に関するPoints to Consider文書

□ 優先すべき課題

- 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

これらの課題に対する考え方をまとめた。

Points to Consider (1)

□ はじめに

連続生産は今後の医薬品産業における主要な革新的製造技術の一つとなり得ると考えられる一方、未だ連続生産に関するガイドライン等の行政文書は発出されていない。したがって、本文書において、**連続生産の導入を検討するにあたり、考慮すべき主要な事項**についてまとめた。

なお、**本文書は化学合成原薬を原料とする医薬品を想定し作成したものであり、**また現時点における科学的知見に基づき、連続生産に対する基本的な考え方をまとめた。したがって、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直されるべきものであることに留意願いたい。

Points to Consider (2)

□ 管理戦略

医薬品の開発段階において、商用生産に向けた管理戦略を構築するうえで必要となる**最終製品の重要品質特性(CQA)を保証するための要素**(使用原材料、中間製品等の品質特性、製品規格、工程パラメータ、工程内管理など)は**バッチ生産と連続生産で違いはない**。ただし、**連続生産では、上記の要素を保証するための手段(技術や方法論)に、これまでと異なる手法を適用することも可能**と考えられる。

□ 連続生産で有益な管理戦略

連続生産ではプロセスを連続的に稼働させるため、状況に応じて工程パラメータを調整するなど、**従来のバッチ生産に比べてより柔軟な対応が必要**となる。

Points to Consider (3)

□ Performance based Approach

固定された製造工程パラメータによる製造管理とは異なり、たとえばPAT等を用い、製品若しくは中間製品等の品質をリアルタイムに測定／評価し、工程稼働中に生じる変動に応じて、柔軟に製造工程パラメータを調整することで、目的とする製品品質を達成するための管理手法。



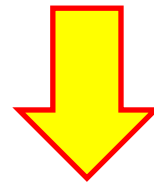
実現するためには…

- ✓ Process Dynamics (動的特性)
- ✓ State of Control
- ✓ Fitness for Purpose

Points to Consider (4)

□ Process Dynamics (動的特性) の理解

連続生産では、連続的に原料又は混合物が製造工程内に供給され、生産物が継続的に取り出されるため、工程稼働中に起こり得る変動により、目的とする品質に適合しない製品が産出される可能性がバッチ生産に比べて高い。工程の総稼働時間を通じて、目的とする品質の製品が恒常的に産出されることを保証するためには、**製造工程を構成する各単位操作を管理するのみならず、単位操作内及び単位操作間の動的特性が理解されるべき**である。



その手段として…

分光法等によるPATツール、RTD(滞留時間分布)モデル等

Points to Consider (5)

□ ロットの定義

ロットの定義自体は、バッチ生産であろうと連続生産であろうと違いはない。ただし、ロットサイズの間考え方は異なるであろう。

ロットの定義は、「原薬GMPのガイドラインについて」(平成13年11月2日付 医薬発第1200号)(ICH Q7)の定義(以下)のとおりである。

「規定された限度内で均質と予測できる、一つの工程又は一連の工程で製造された原材料等の特定の量。連続製造の場合には、ロットは製造の規定された画分に相当する。ロットサイズは、特定の量又は特定の時間内に製造された量と定義される。バッチともいう。」

Points to Consider (6)

□ ロットサイズのおえ方

連続生産のロットサイズは、バリデートされた範囲内で、以下に基づき規定できるであろう。

- (1) 稼働時間及び処理速度
- (2) 製造量
- (3) 原材料の仕込み量

連続生産では、一定の処理速度での稼働時間又は製造量等を製造指図書等で規定することで、**製造毎に任意のロットサイズに変更して製造することが可能**である。ロットの連続性／均質性は、数学的モデルやPATによる連続モニタリング等により維持することで保証することができるであろう。

Points to Consider (7)

□ プロセスバリデーション

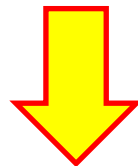
連続生産を適用した場合であってもプロセスバリデーションの基本的な考え方に変更はない。連続生産適用時においては、特に下記について検証することが重要である。

1. 連続生産中のプロセス稼働性能及び品質特性が、予め設定された管理戦略により恒常的に管理された状態であること。
2. ロット間のみならず、ロット内において経時的な品質の変動が許容範囲内であること。

Points to Consider (8)

□ プロセスバリデーションの生産スケール

連続生産では予め設定された管理戦略により、State of Controlで運転されることが求められる。その前提において、時系列の品質変化が起こりにくいと考えられることから、必ずしもプロセスバリデーションの全てのロットを最大ロットサイズで行う必要はないと考える。しかしながら、少なくとも1ロットは想定している最大ロットサイズで製造を行い、品質を保証しておく必要がある。なお、製造時間などが異なる複数ロットでプロセスバリデーションを行う場合は、製造時間などの変動が品質に影響を及ぼさないことを検証することが重要となる。



理由は？

長時間製造機器を稼働させた場合の製造機器の作動性、製造機器への物質の蓄積の影響等を考慮する必要があるため

Points to Consider (9)

□ 安定性試験の基準ロットサイズ

連続生産では、任意のロットサイズで製造されたロットを基準ロットとする考え方も可能である。この際、従来のバッチ生産同様、リスクアセスメント等により、ロットサイズにおける潜在的リスクを理解し、基準ロットが商用生産スケールで製造されるロットと同様の特性を有していることを説明することが必要である。

□ 基準ロット数

連続生産を適用した場合でも、必要な基準ロット数の基本的な考え方はバッチ生産と違いはなく、安定性試験ガイドライン(平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号)(ICH Q1A(R2))に従い、**原則3ロット以上が必要**となる。一方で、連続生産においては、バッチ生産とは異なり、基準ロット自体のロットサイズが異なることも想定されることから、**基準ロットとしてサンプリングしたサンプリングポイント**についての情報も記録しておく必要がある。

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。

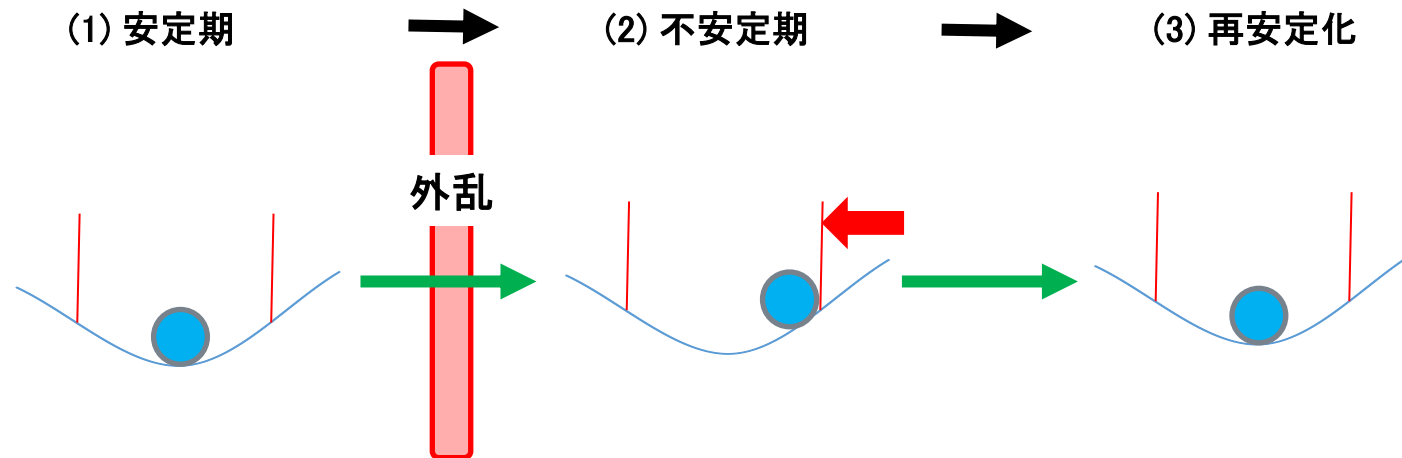
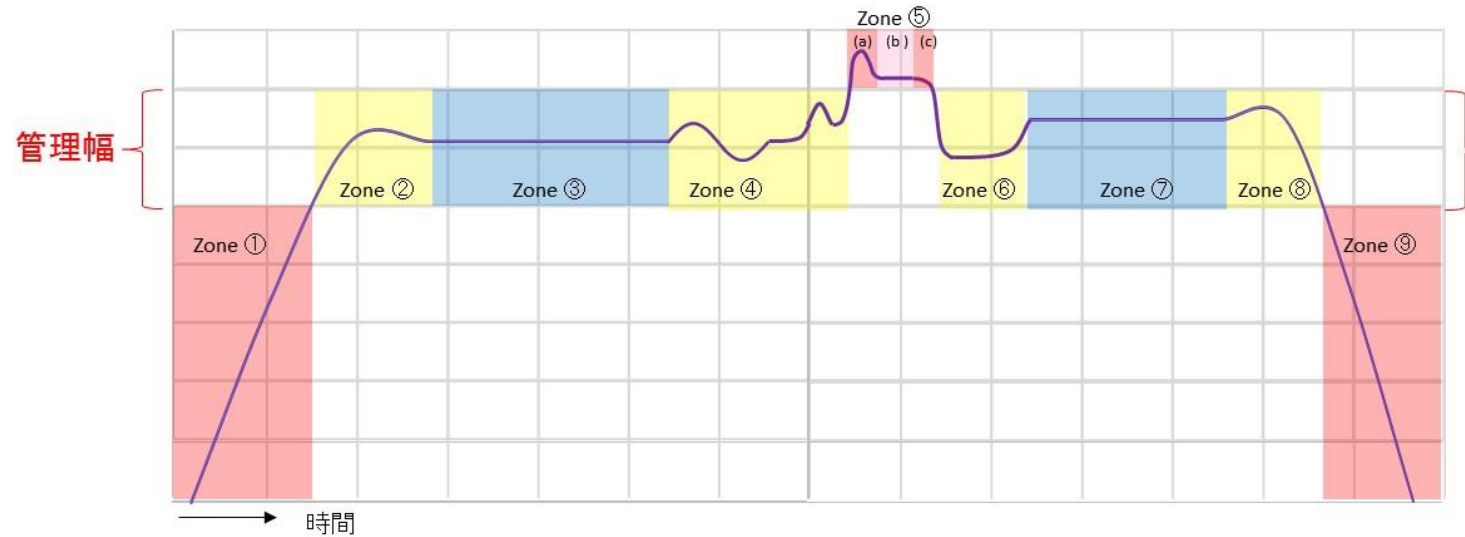


図1:「管理できた状態」の概念図

(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。)

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

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」
 - 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>

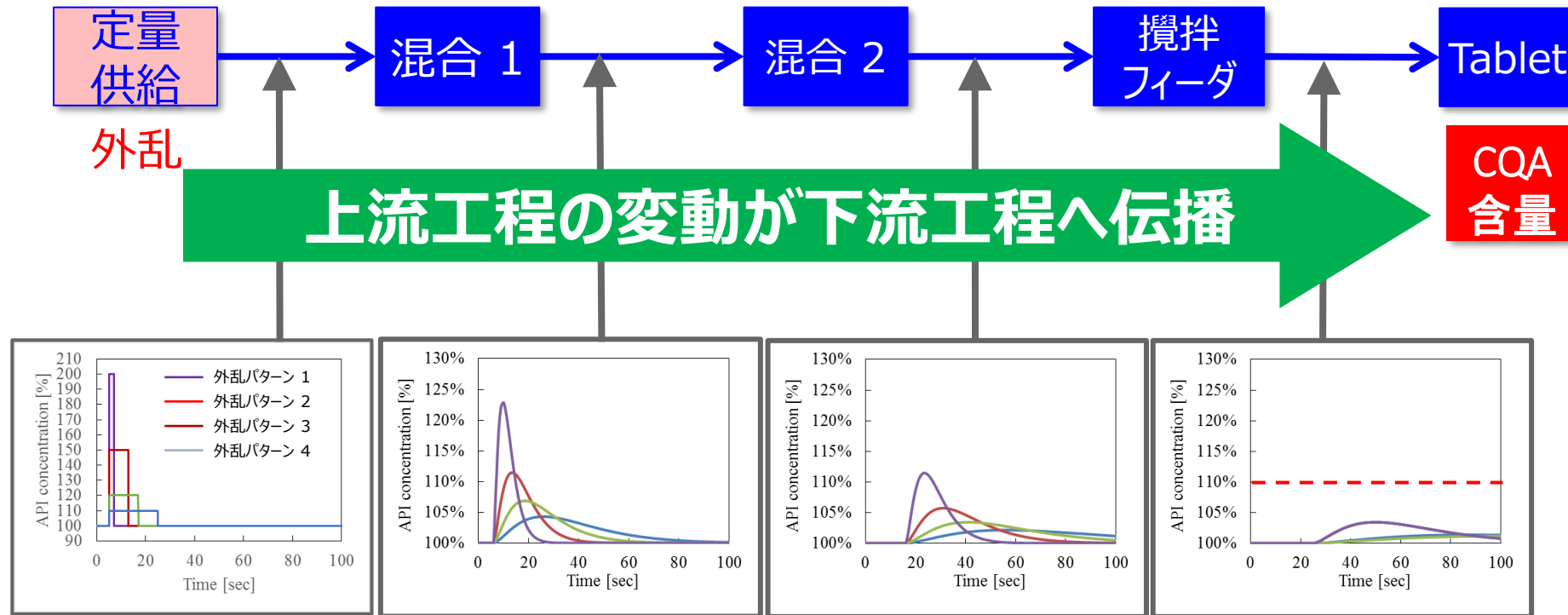
RTDモデル

- 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.

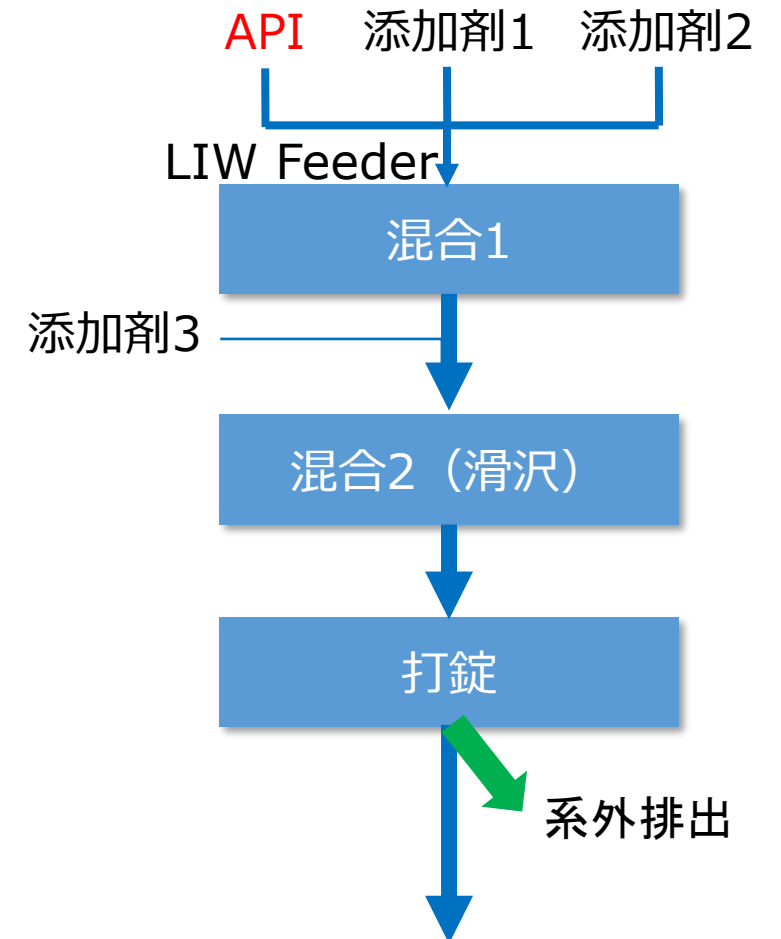
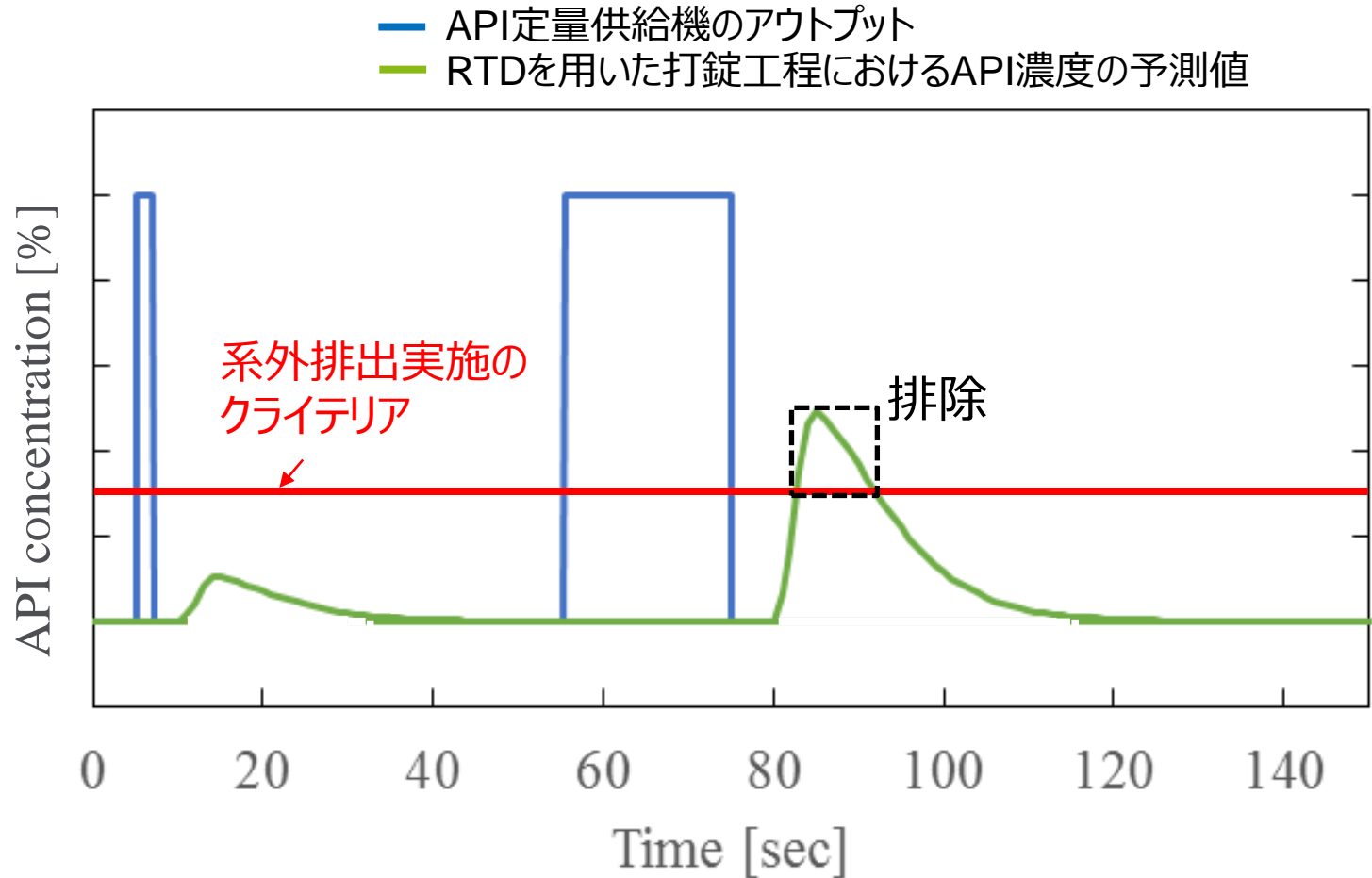
RTDモデルを用いた品質管理の例



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.

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」
 - 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。

研究成果

- 医薬品経口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の活用事例CTDモックアップについて
 - サブグループリーダー: 石本 隼人氏

- 注射剤の連続生産に関するPoints to Consider について
 - サブグループリーダー: 倉 健一氏

- 継続的工程確認(Continuous Process Verification)の考え方と活用例について
 - サブグループリーダー: 高橋 克昌氏

ご清聴ありがとうございました。

