

第18回 医薬品品質フォーラム
(2016年2月3日)

連続生産への実現に向けて —内資系メーカーの取り組み例—

大日本住友製薬株式会社
技術研究本部 製剤研究所
松井 康博

本日の発表内容

- I. Quality by Design と連続製造技術
 - 品質保証システムのパラダイムシフト
 - Quality by Design 適用時の留意事項
 - 連続製造技術の特徴
- II. 連続製造技術実用化に向けた取り組み
 - 連続製造技術実用化の留意事項
 - 連続製造プロセス設計例
- III. 課題と将来展望

I . Quality by Design と連続製造技術

品質保証システムのパラダイムシフト

FDA

Pharmaceutical cGMP Initiative for the 21st Century



2003年7月 ICH Brussel 会議

A harmonized pharmaceutical quality system **applicable across the lifecycle of the product** emphasizing an **integrated approach to risk management and science**

ICH Q8
製剤開発

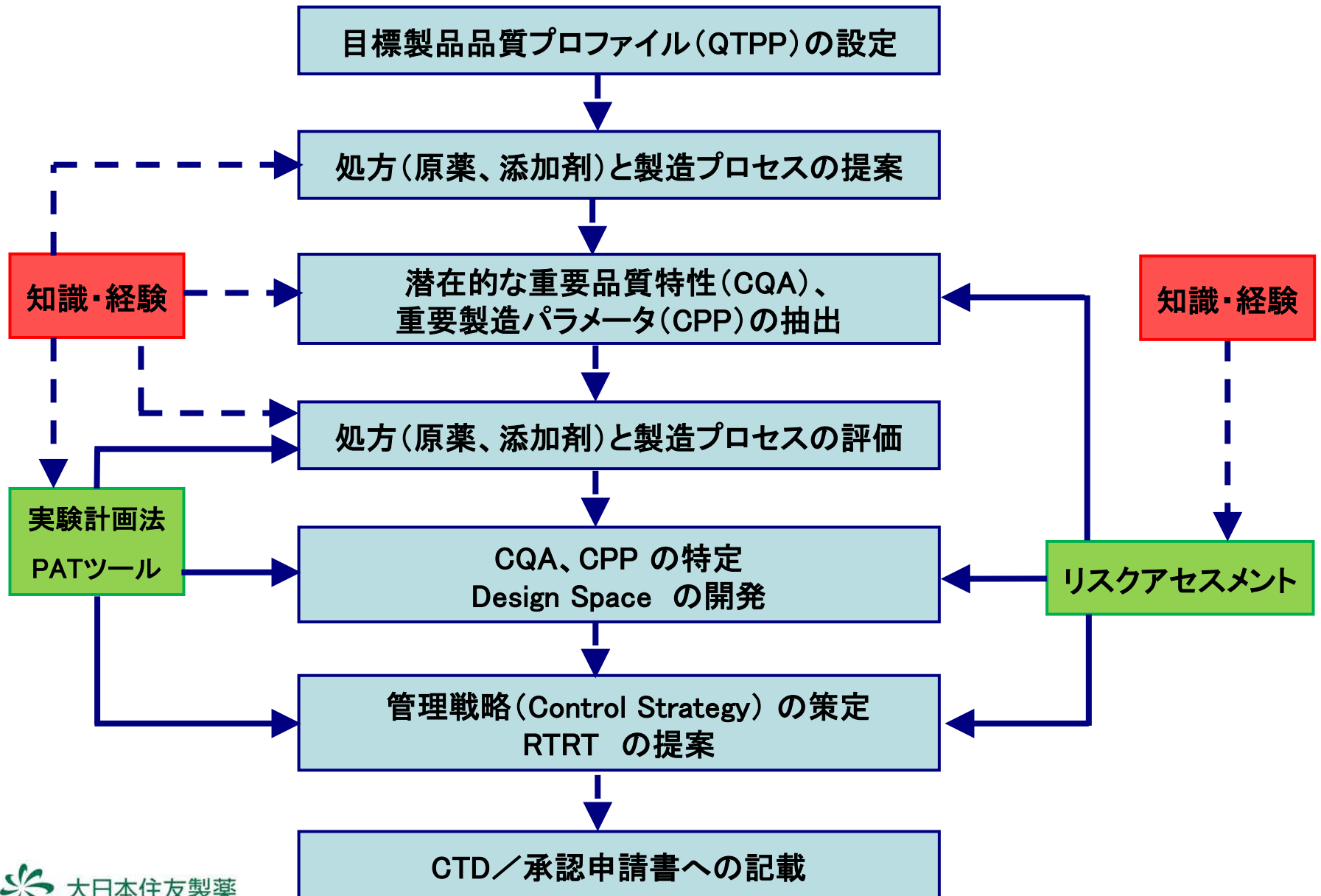
ICH Q9
品質リスクマネジメント

ICH Q10
医薬品品質システム

品質保証システムのパラダイムシフト

	より進んだQbD手法	最小限の手法
総合的な 製剤開発	体系的	主に経験的
	多変量実験 (DoE) PAT ツールの利用	変量を1 つずつ検討
製造工程	DS内で調整可能	固定的
	継続的工程確認	初回のバリデーション
	管理戦略、頑健性に焦点	最適化、再現性に焦点
工程管理	PAT ツールの利用	オフライン分析
管理戦略	Quality by Design	Quality by Test
LCM	予防措置、継続的改善	問題解決、是正措置

品質保証システムのパラダイムシフト



Quality by Design 適用時の留意事項

Questions and Answers on Design Space Verification

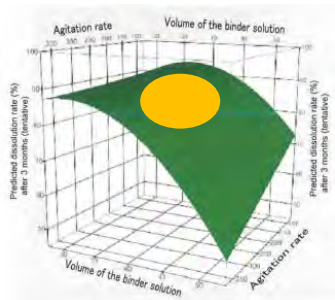
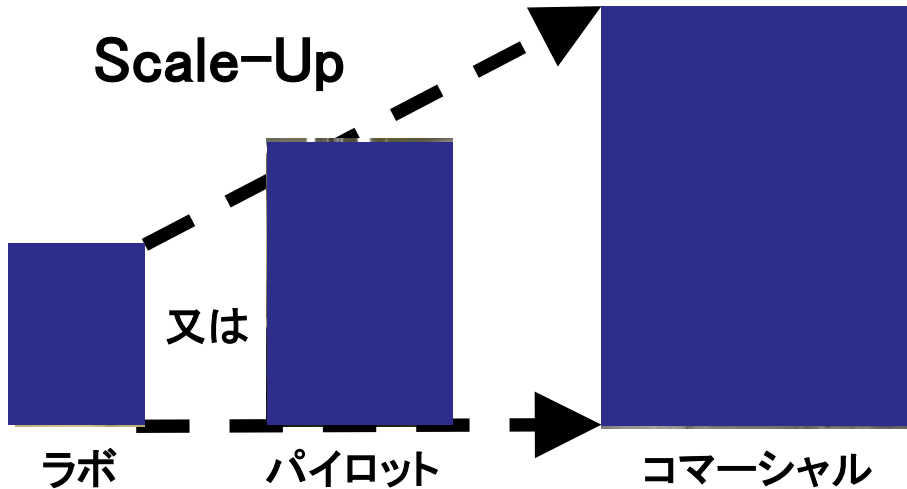
24 October 2013

EMA/603905/2013

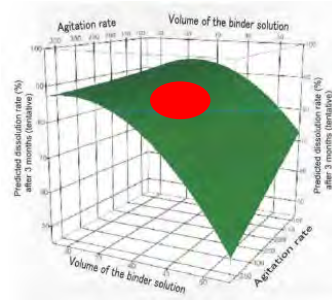


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

24 October 2013
EMA/603905/2013



DS構築



DSの
Verification

Questions and Answers on Design Space Verification

In March 2011, the EMA and FDA launched a pilot program to allow joint evaluation of QbD (Quality by Design) elements. As a result of this pilot program, the EMA and FDA reached agreements on a wide range of QbD elements. A joint question and answer (Q&A) document was published on August 20, 2013 that reflects EMA and FDA harmonization on some QbD aspects.

The Q&A below is a reflection of EMA's and FDA's position on the topic of design space verification.

Design space verification is a demonstration that the proposed combination of input process parameters and material attributes are capable of manufacturing quality product at commercial scale.

This document is conceptually divided into three sections. The first section includes general question and answers that are harmonized between EMA and FDA. Appendix 1 includes EMA specific expectations and Appendix 2 includes FDA specific expectations.

1. Why would a design space be verified during the product lifecycle?

In both Agencies' experience, the design space verification at commercial scale is not necessarily complete at the time of submission of the application but should occur over the lifecycle of the product and process. Initial design space verification often occurs solely at or near the target operating ranges.

However, movements from one area to another area within the design space (e.g., re-establishing the Normal Operating Ranges (NOR)) within the approved design space in an unverified area) may pose higher or unknown risks due to potential scale-up effects and/or model assumptions. It is important that these risks are understood and evaluated utilizing an appropriate control strategy, including but not restricted to the controls submitted in the dossier. It is understood that when an applicant demonstrates that a design space is scale independent, then additional risk mitigation steps are not necessary for design space verification.

2. What is the purpose of design space verification at commercial scale?

Design space verification demonstrates that within design space boundaries scale-up effects are under control and do not adversely affect the expected product quality at commercial scale.

3. How is a design space initially developed and verified at commercial scale?

Both Agencies acknowledge that when a design space is established at early stages of product development, it is typically developed based on experiments conducted at laboratory or pilot scale. The confidence in the design space at commercial scale can vary depending on the amount and type of

See websites for contact details:

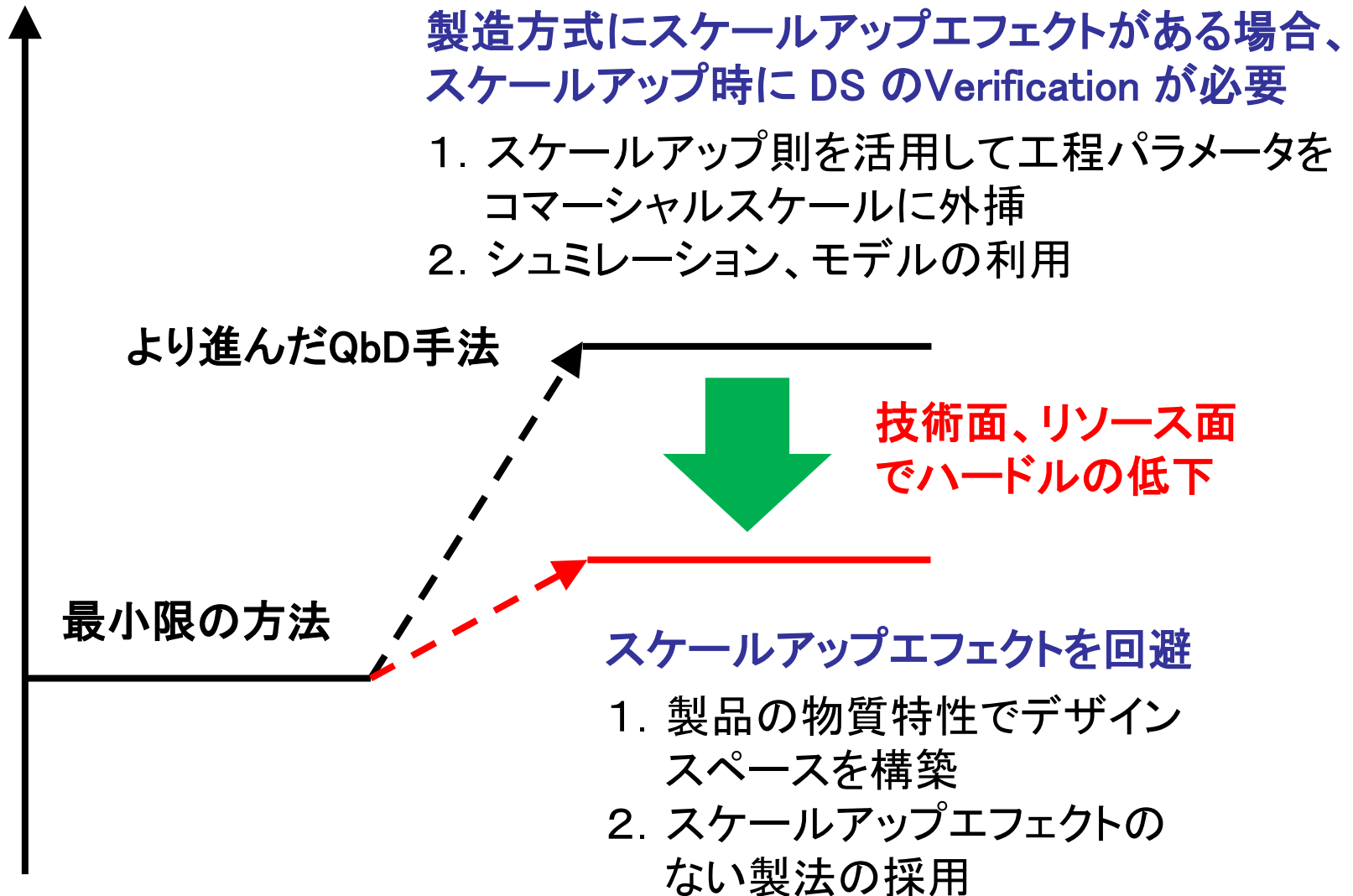
European Medicines Agency www.ema.europa.eu
U.S. Food and Drug Administration www.fda.gov

The European Medicines Agency is an agency of the European Union



© European Medicines Agency and U.S. Food and Drug Administration, 2013.
Reproduction is authorized provided the source is acknowledged.

Quality by Design 適用時の留意事項



連続製造技術の特徴

	バッチ生産	連続生産
製造方法	<ul style="list-style-type: none">・生産量 = 仕込量 × バッチ数・生産量の増加 ⇒ 通常スケールアップが伴う。	<ul style="list-style-type: none">・生産量 = 単位時間あたりの生産量 × 運転時間・生産量の増加 ⇒ 運転時間の延長 (スケールアップ不要)
管理手法	通常、工程終了後にサンプリングして品質を評価。	工程中に品質の変動がないことをリアルタイムに評価。 ⇒ PATツールの活用

連続製造技術の特徴

スケールアップ
が不要

- より少ないリソース（原薬使用量、検討期間、工数）で商用生産を想定したデザインスペースを構築。

PATツールによる
品質リスク工程の
リアルタイムモニタ
リング

- ロット内の均一性をリアルタイムでモニタリング。
- より高度な品質保証。

Ⅱ．連続製造技術実用化に向けた 取り組み

連続製造技術実用化の留意事項

Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing May 20-21, 2014 Continuous Symposium

G. Allison et al, Journal of Pharmaceutical Science, 104 (2015) 803-812 より抜粋

- The current regulatory environment supports advancing regulatory science and innovation, which may include abandoning some traditional manufacturing practices in favour of *cleaner, flexible, more efficient* continuous manufacturing.
- Global and regional regulations, guidelines, and standards are supportive of innovative pharmaceutical development and manufacturing approaches. Current guideline may need to be re-evaluated with consideration of continuous manufacturing operations as experienced is gained.
- The same regulatory requirements apply for continuous manufacturing as for batch manufacturing, specifically in that a control strategy should be developed that ensures that the manufacturing process produces product of the intended quality in a reproducible way.

連続製造技術実用化の留意事項

Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing May 20-21, 2014 Continuous Symposium

G. Allison et al, Journal of Pharmaceutical Science, 104 (2015) 803-812 より抜粋

・Some aspects to consider in establishing the control strategy for a continuous process are listed below.

State of control

Raw materials and intermediates

Equipment

Uniform quality and character of product

Production collection and rejection

Traceability

Process monitoring and sampling

Risk assessment and failure modes

Scale-up

Specifications

Ⅲ. 課題と将来展望

連続製造技術実用化の課題

レギュレーション

- バッチ／ロットの定義（固定の仕込量 or 時間 or …）
- バッチ／ロット内の均一性担保
- 異常品の取り扱い、逸脱時の手順設定
- プロセスバリデーションの考え方（品質の恒常性の証明）

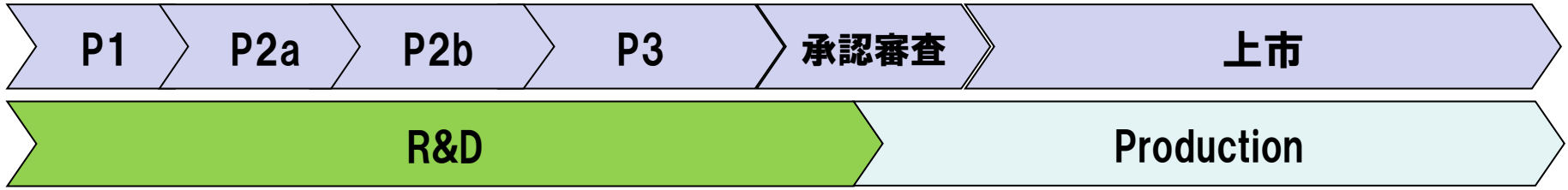
技術面

- バッチ／ロット内の均一性の担保するための管理手法の確立（サンプリング箇所、サンプリング頻度、サンプリング量…）。
- 変動要因がシステムに与える影響の評価、管理方法。
- 製造途中で機器やPATツールに異常が発生した場合の対処方法の確立。

設備導入

- 既に技術的に確立されたバッチ式から連続製造に移るには心理的抵抗がある（Changing the mind set）。
- 新規設備投資が必要。

製品ライフサイクルと連続製造技術



処方／製造プロセス設計

QbD の適用

スケールアップ

高品質な医薬品の設計

- ・少量の原薬で 実製造を反映した DoE 実施可能
- ・PATの活用

スケールアップが不要

- ・開発期間を短縮できる。
- ・原薬使用量を削減できる。

工業化検討 (PQ/PV)

技術移管

継続的工程確認の適用

- ・従来のPVに比べてより高度な保証が可能に。

- ・バッチ式よりも固定費が低い
- ・製造リードタイムの短縮

コンプライアンスコストの削減

時間により製造量を調整可能

Continued Process Verification

製造コスト削減

変更管理

生産量の調整