



do more
feel better
live longer

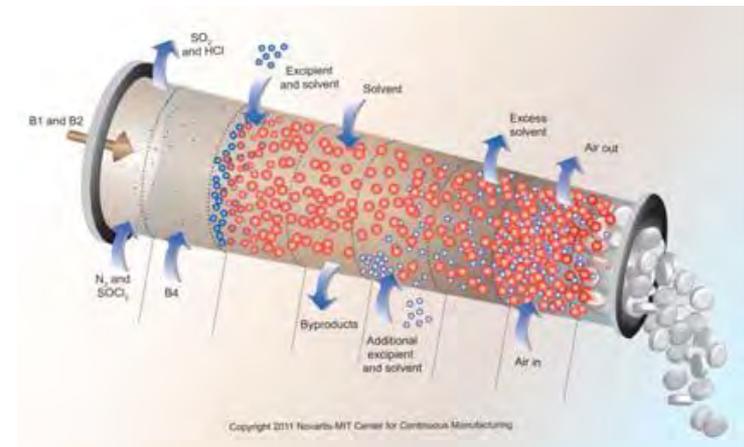
連続生産における規制 及び品質上の考慮点

- 事例を交えた外資系企業の視点 -

グラクソ・スミスクライン（株）
岡崎 公哉

第18回医薬品品質フォーラム 2016年2月3日

- MIT Continuous Manufacturing Symposium, 2014
- 連続生産における規制及び品質上の考慮点
- GSKにおける取り組み
- まとめ
- 謝辞





MIT Continuous Manufacturing Symposium, 2014

- MIT - CMAC, International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals, May 20&21, 2014
- FDA Janet Woodcock氏による呼びかけで開催
- 行政, 企業, アカデミア, 機器メーカー等から200名の参加
- 8 white papers が作成
- Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing. May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104 (3) pages 803–812, March 2015

連続生産による改善（恩恵）



- 単独の単位操作が少ない統合された製造工程
- 設備の省スペース化
- より進んだ開発手法（PATを取り入れたQbD）
- リアルタイムの製品品質情報
- 多様な供給ニーズに応えるためのスケールアップ及びダウンが容易に可能

- ホワイトペーパーのアウトライン:
 - 現在の規制環境及び関連するガイドラインの要約
 - 開発段階及び規制上の考慮点：承認申請時における製造工程の記載要領，管理戦略，プロセスバリデーション
 - 品質上の考慮点：GMP
 - 承認後のアプローチ

- 現在の規制環境はレギュラトリーサイエンス及びイノベーションの発展を支持する
- 現在のICH ガイドライン (Q8, 9, 10 & 11) は製品品質保証するための科学及びリスクに基づく手法を重視している
- 信頼性が高く予測可能な製造を保証するための規制要件は、バッチ製造でも連続製造でも同一である

一般的な規制上の考慮点



- 現行の規制のフレームワークでも連続生産を十分に可能とする
 - ✓ 従来の概念をさらに検討し、連続生産の実施を促進する必要がある
 - ✓ 連続生産の要件を明確にするために、企業と規制当局は早い段階からコミュニケーションを行うことが推奨される
- 原則として、生産前にバッチを定義すべきである（生産量またはプロセスの稼働時間に基づいてバッチを定義することは可能である）
- 連続生産における工程管理とサンプリングの考え方はバッチ生産と異なる可能性がある
- 逸脱処理の手順を適切に規定すべきである
- 連続生産システム全体を考慮し、バッチ試験及びその適・不適を設定すべきである
- 変動要因は開発段階で検討し、バリデーション及び継続的工程確認の段階で管理すべきである
- 製造工程は製品品質に及ぼす影響とリスクを評価した上で変更されるべきである

- バッチ生産同様，申請資料には全体的な管理戦略，製造戦略の概要及び各単位操作とその製造モードの概略を記載できる
- さらに連続生産において考慮すべき点として：
 - ✓ 工程内における原材料等の流れの速さ
 - ✓ 連続生産の“スケール”に影響を及ぼす因子
 - ✓ 工程管理のポイントおよび項目
 - ✓ 管理戦略に不可欠な管理システム。例えば，システム管理のためのフィードバック／フィードフォワードシステム，または不適とみなされた原材料等を自動的に除去するためのシステム

- 管理戦略において、連続生産とバッチ生産では、再現性のある方法で期待する品質を有する製品を製造できるように策定するという点においては同一である
- 連続生産においては特に以下の点を考慮する必要がある：
 - 管理できた状態（State of Control）
 - 原料及び中間体
 - 装置
 - 製品品質及び製品特性の均一性
 - 製品の収集または不合格
 - トレーサビリティ
 - 工程のモニタリング及び工程からのサンプリング
 - リスクアセスメント及び欠陥モード
 - スケールアップ
 - 規格
- 連続生産における安定性の考慮点
 - 基本的にバッチ生産と同様

管理戦略における固有の考慮点 (1)



- 管理できた状態
 - ✓ 管理できた状態を維持することは一貫して期待される品質を提供可能とする
 - ✓ 管理戦略では、プロセスの開始及び停止のような製造工程の変動を考慮し、プロセスが管理できた状態であることを判定する基準を確立することが必要である
- 原料及び中間体
 - ✓ 単一の連続生産のバッチにおいて複数ロットの原料を使用する場合には、原料の管理を追加する必要がある
 - ✓ 管理手法は、製品及び工程の理解に基づくべきであり、PATがツールとして有用である
 - ✓ 原料及び添加物の品質特性は、製剤CQA及びプロセス要件に関連すべきである
- 装置
 - ✓ 連続生産においては、長期間の稼働の可能性があるので、その性能を随時確認するための特別なメンテナンス、キャリブレーション及び定期点検が必要な場合がある

- 製品品質及び製品特性の均一性
 - ✓ 期待される製品品質を有し、不適合の製品を検出することができるシステムを有する頑健な工程が確立されるべきである
- 製品の収集または不合格
 - ✓ 製品の収集または不合格、バッチ全体の不合格について、リスクのレベルに従いあらかじめ判定基準を設定し、これらの決定方法または決定者を示すことにより、製造担当者によりその場しのぎの決定を防ぎ、収集した製品の期待される品質及び一貫性を保証する
- トレーサビリティ
 - ✓ 受け入れ原料から最終製品へのトレーサビリティを把握し、文書化すべきである

管理戦略における固有の考慮点 (3)



- 工程のモニタリング及び工程からのサンプリング
 - ✓ モニタリングシステムの目的は、計画的な変更を管理し、計画外の異常に対応することである
 - ✓ 試料は代表的なものであり、測定頻度またはサンプリング時間は原材料等の流れの速さ、システムの稼働特性及び単位投与量を考慮して設定されるべきである
 - ✓ 変動リスクに応じモニタリング頻度も柔軟に考慮すべきである
- リスクアセスメント及び欠陥モード
 - ✓ リスク及び欠陥モードに関する知識も、リスクベースによる決定を行うときに有用である
- スケールアップ
 - ✓ 開発期間中に異なるスケールアップ・ダウンを検討するべきである
- 規格
 - ✓ 管理戦略の一環として重要である

品質／GMPにおける考慮点 (1)



- cGMPは新しい製造技術の導入を妨げておらず，連続生産を支持する
- 品質医薬品システム（Pharmaceutical Quality System）
 - ✓ 既存のPQSを改訂するための検討は必要
 - ✓ 例えば，連続プロセスの変更管理には関連するリスクの評価を組み込む必要がある
- バッチリリース
 - ✓ 「バッチ」は1つの工程または連続する工程で処理された規定された量の生成生物とみなしており，規格に適合する均一な特性と品質を有することが求められ，同じ製造サイクル中，1つの製造指図に従って製造される
 - ✓ 連続した管理可能な状態で操作が行われている場合，ロットの原料や工程条件が異なっても，大量の原材料等を“均一である”と規定できる
 - ✓ 原材料等のトレーサビリティは，製品品質に関連した問題が起こった場合に必須となる（汚染，原料，回収，GMP上の不適）

- 始動及び停止の手順
 - ✓ すべての単位操作が同時に管理できた状態にない可能性がある
 - ✓ 通常の製造期間に達しそれを検出するための工程能力は、通常工程確認中に立証される
 - ✓ 原材料等は生産システムを通して流れるので、プロセス内の律速要素は、例えば、化学反応や乾燥操作のような工程が終点に達する条件を考慮する必要がある
- 管理できた状態：生成物の収集及び工程内のサンプリング
 - ✓ 管理できた状態とは、継続する製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証することである (ICH Q10)
 - ✓ 出荷判定を受ける原材料等の全体が規格に適合することを保証するために、適切な頻度のモニタリングに基づく判定基準を設定すべきである
 - ✓ 工程稼働期間は、固定した稼働時間の一期間をバリデートするのではなく、特定の製品特性または製造工程パラメータ、及び装置の能力をモニタリングすることによって決定できる

品質／GMPにおける考慮点 (3)



- プロセスバリデーション (PV) 及び継続的工程確認 (CPV)
 - ✓ ゴール：工程の頑健性と再現性を評価する
 - ✓ バッチ生産と同じ規制要件であると考えられる
 - ✓ プロセス条件が目標範囲内にあるか(CQAs／CPPsを含む)
 - ✓ 工程管理システムが許容できる製造の始動条件に達しており，それを検知することができるか
 - ✓ システムが全工程にわたって，意図された工程の状態に達して，それを維持しているか
 - ✓ システムが目標としているCPPまたはCQAからの逸脱を検出する能力を有するか
 - ✓ 工程変更が工程に及ぼす影響がなにか
 - ✓ 工程は，実生産工程中に管理できた状態を維持しているか
 - ✓ バリデーションデータは訓練を受けた人員によって解析及び検証されているか
- 原材料等のトレーサビリティ
 - ✓ 特定の製品の製造に使用されたいかなる原材料もタイムリーに特定される必要がある

品質／GMPにおける考慮点 (4)



- 原料及び中間体の取り扱い
 - ✓ 開発期間中の原材料等の取り扱い及びそれらの流動特性の検討は、適切な工程設計を導く
 - ✓ 不適切な原材料等についても検討する必要があるかもしれない
- 不適合品の検出と処理
 - ✓ 品質システム（PQS）の重要な考慮点である
 - ✓ 頑健な是正措置及び予防措置（CAPA）システムが製品及び工程の改善に不可欠である
 - ✓ 工程の管理／モニタリングシステムは、通常の工程を認識するために適切に開発される必要があり、データが標準と大きく異なり、品質に直接影響を与える可能性がある逸脱となる場合は、それを特定する必要がある
- 人員（オペレーター）の手順書及び訓練

品質／GMPにおける考慮点 (5)



- 原材料等の持越し
 - ✓ どのような調査も必要に応じて他のロットへ適切に拡大することが重要である
 - ✓ 許容できる原材料等の持越し量を検討する必要がある
- 原材料等の除去
 - ✓ 規格またはトレンドからの逸脱を含む，製造中に除去する必要がある不適合品の取り扱いの手順を確立する必要がある
- 原料の品質のばらつき
 - ✓ 品質のばらつきとして，原料の変動が潜在的な根本的原因として考えられる
 - ✓ 多数の原料ロットを使用して1つのロットの製品を使用する場合，たとえすべての原料が規格に適合していても，最終製品に品質のばらつきをもたらす可能性がある

• 洗浄バリデーション

- ✓ バッチ製造と基本的に同一である
- ✓ 連続生産を使用した設備において製造した製品が品質の要件に適合していることを保証するために（例えば、残渣の除去、ロットの完全性等），すべての洗浄工程に対してリスクアセスメントを行うべきである
- ✓ 洗浄工程及び洗浄頻度は規定する必要がある，その有効性を定期的に検証する必要がある
- ✓ さらに以下の点を考慮する必要がある：
 - 設備，配管，装置及びフィルター中の原材料等の滞留及び堆積
 - 工程内の原材料の分解
 - 微生物の発育
 - 化学作用による薄膜の形成
 - 洗浄剤の除去
 - 製品の切り替え
 - 装置のサイズおよび複雑さ（部品等がより精密で洗浄が困難な場合）
 - 洗浄頻度あるいは戦略

バッチ生産から連続生産への切り替えにおける考慮点 (1)

- 市販製剤における連続生産への切り替え

- ✓ 設備, 製造工程パラメータ, 管理戦略及び工場施設または製造場所の変更をもたらす可能性が高い
- ✓ 投与剤形, 含量, 原薬含有量, 力価, 薬物放出挙動, 及び投与経路のような因子も製品品質に対するリスクに影響する
- ✓ 継続的な製品品質を維持するためにリスクベースの手法が有効となる

- 理化学的な同等性に関する考慮点

- ✓ 理化学的な同等性を検証する必要がある
- ✓ 個々の単位操作, 製造工程パラメータ, CQA, 及び管理戦略の比較
- ✓ 物理特性, 不純物プロファイル及び薬物溶出挙動に関連するバッチデータの比較, 及び安定性データの比較

バッチ生産から連続生産への切り替えにおける考慮点 (2)

- 生物学的同等性に関する考慮点
 - 変更のリスクが低い場合：例えば、結晶多形，溶出性，不純物，安定性等の製品品質特性のリスクが低い場合，化学的同等性が実証されれば十分である可能性がある
 - 変更のリスクが高い場合：例えば，連続プロセスで結晶形が変わる新規な結晶化の方法，または重要な製剤処方の変更を組み込む例，複雑な薬物放出挙動を持つ剤形あるいは非常に低含量の薬剤など，生物学的同等性試験が必要となる可能性が高い

GSK Manufacturing Technology

– Example

GSK is pursuing an ambitious manufacturing technology vision and roadmap



In our vision of the **Future State**, GSK will have a more agile and responsive supply chain that delivers higher quality and more affordable products to patients at the point of need



- Small high-tech facilities
- Interconnected
- Flexible and responsive
- Low Inventory
- Low CAPEX
- Intuitive
- High Quality
- Visual performance
- Low Carbon



Flexible spaces that can evolve rapidly as manufacturing technology advances

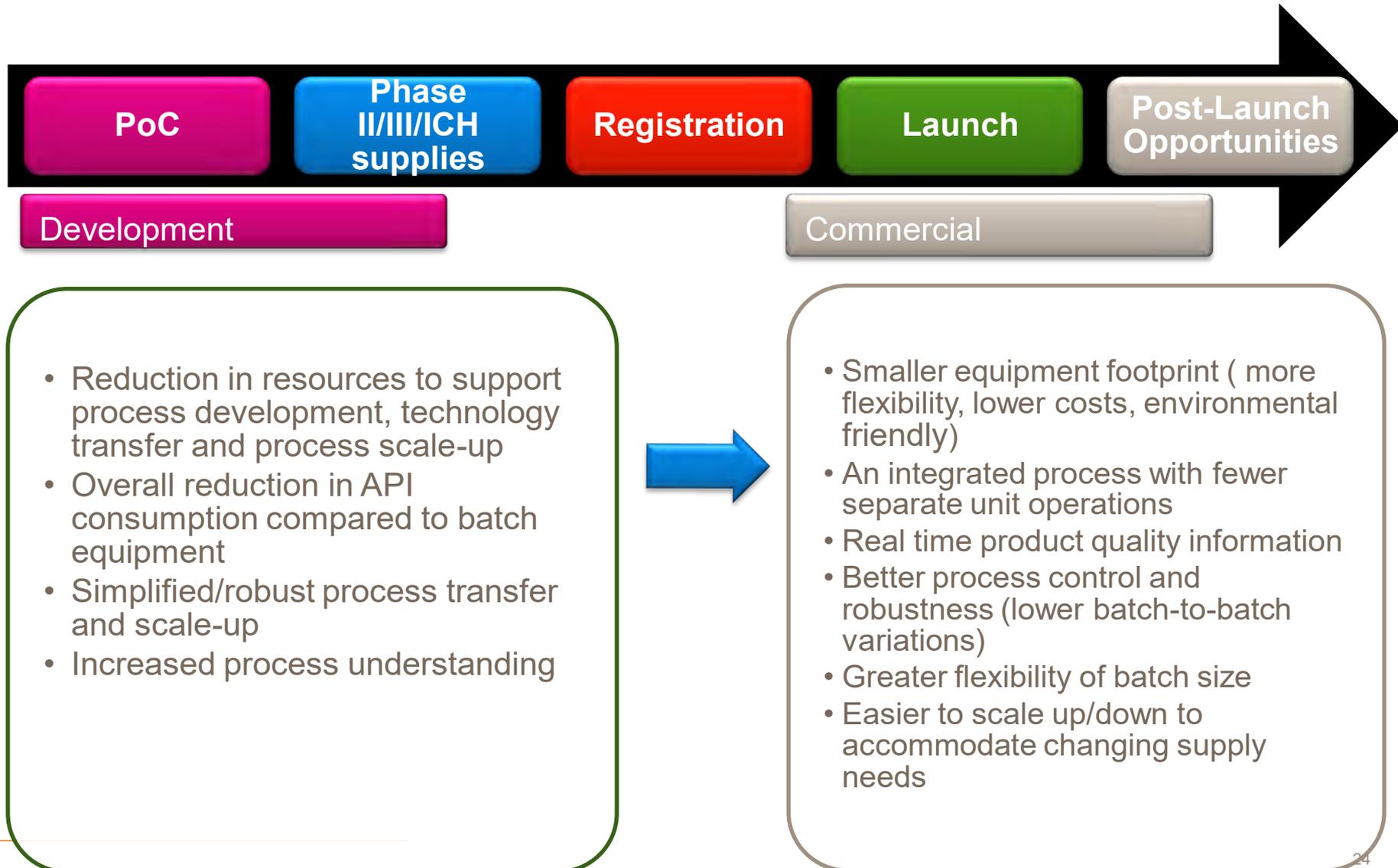


Modular (continuous) manufacture



Smart intensive standard platforms

Features and potential benefits of continuous manufacturing

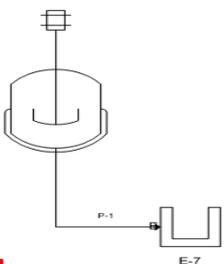


Continuous flow chemistry

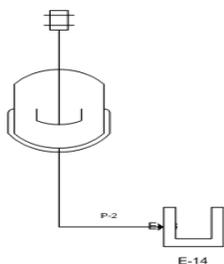
- Typical example of a multi-stage flow process



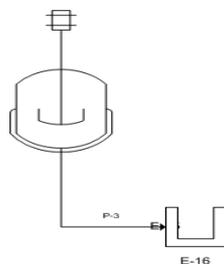
Traditional multi-stage
batch process



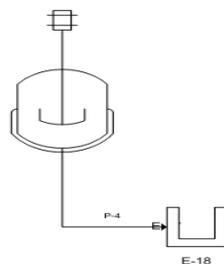
Stage 1



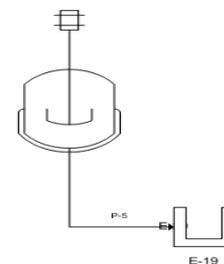
Stage 2



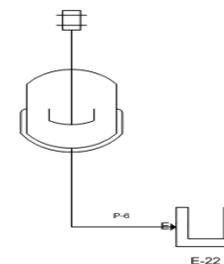
Stage 3



Stage 4
Recryst

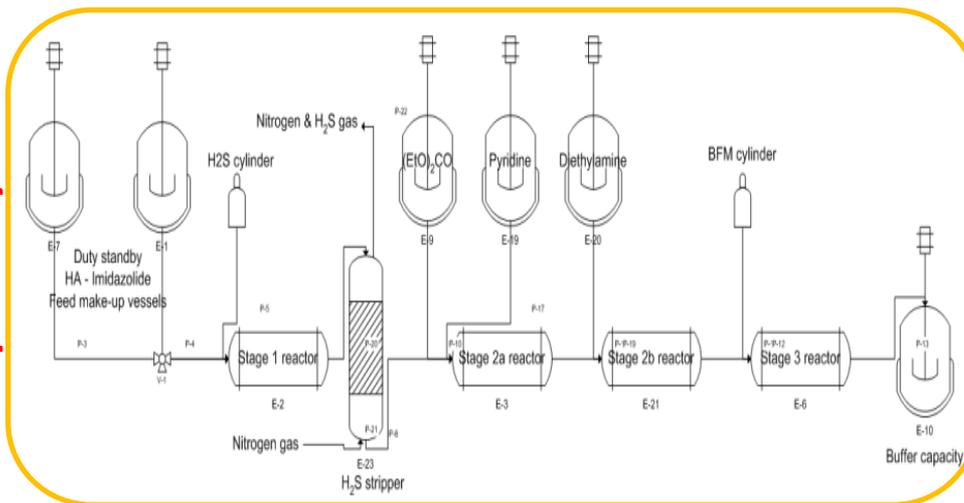


Stage 5
Recryst

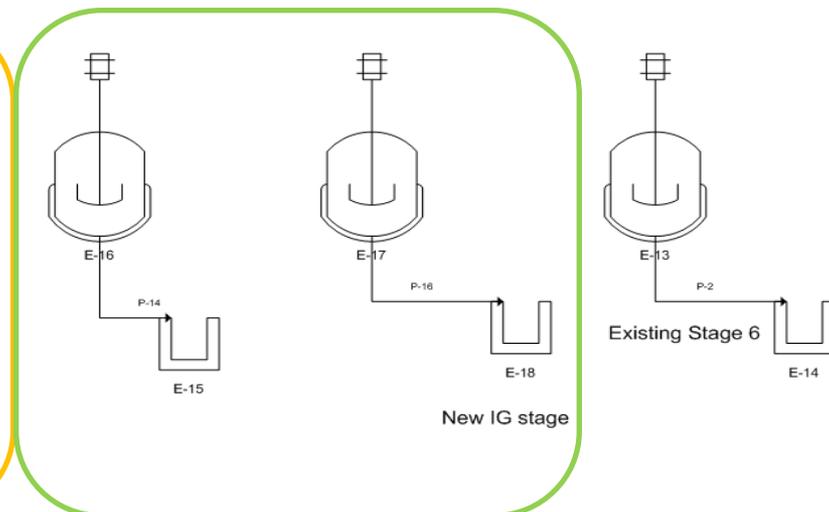


Stage 6
Final Cryst

Proposed hybrid



Chemistry in Flow

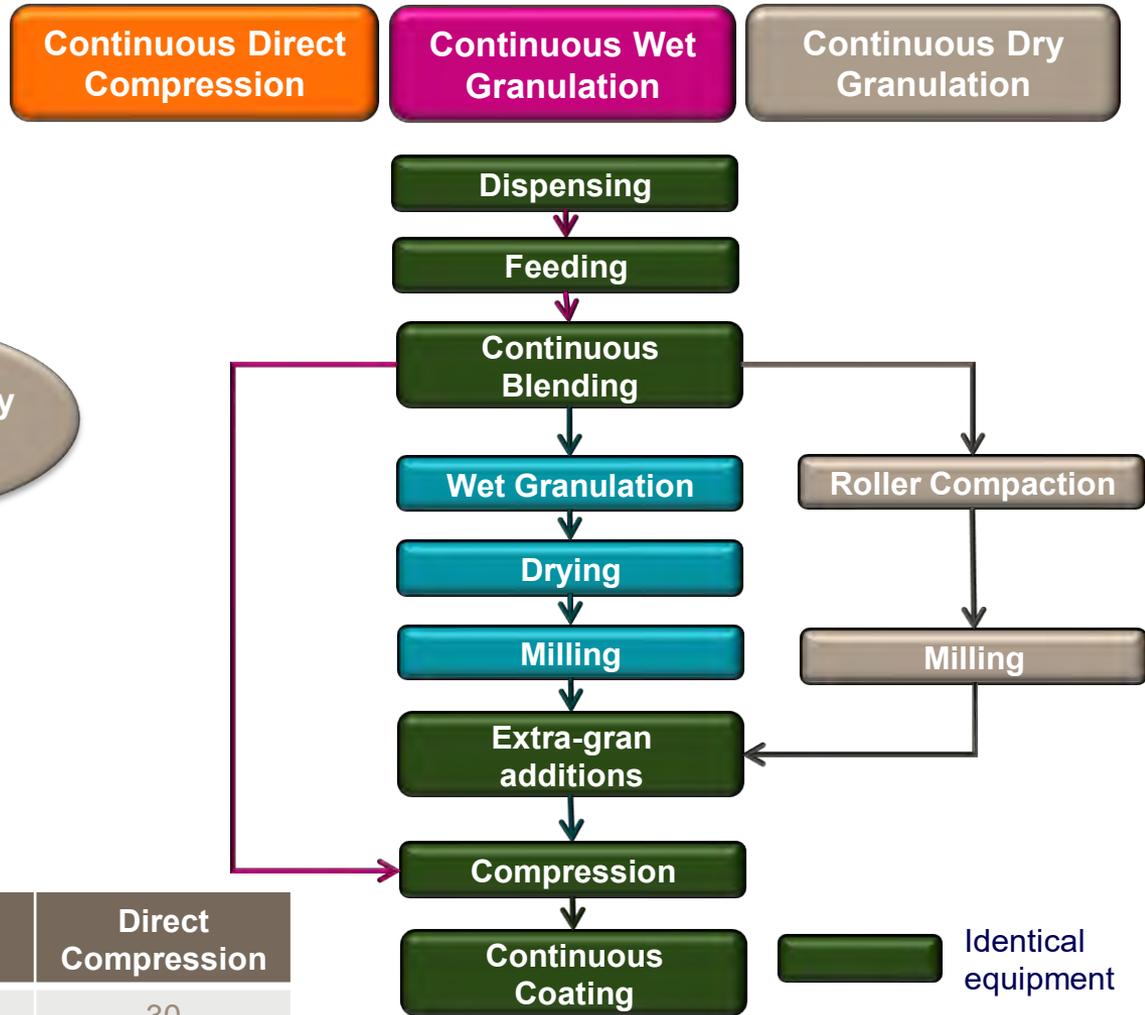
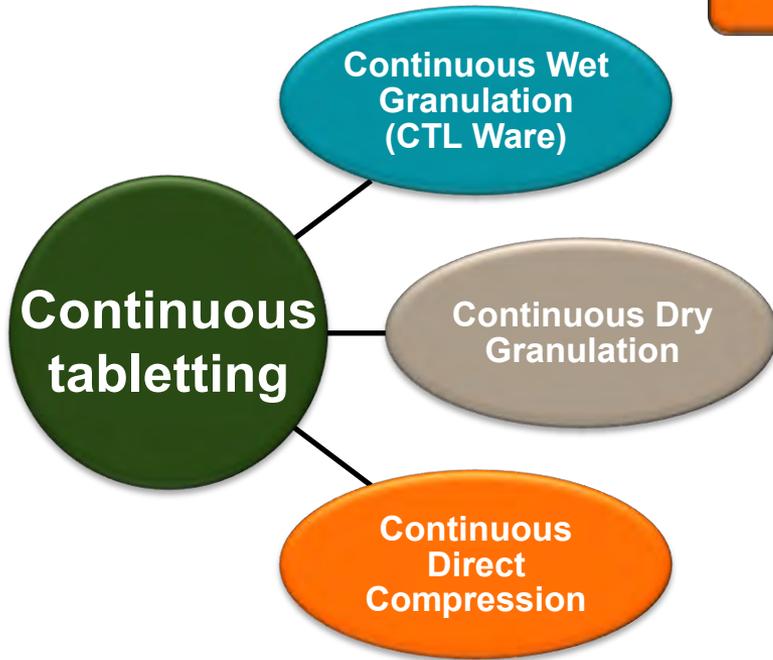


Purification in Batch

Continuous tableting platforms



In the short-term industrialise 'ready now' continuous OSD platforms

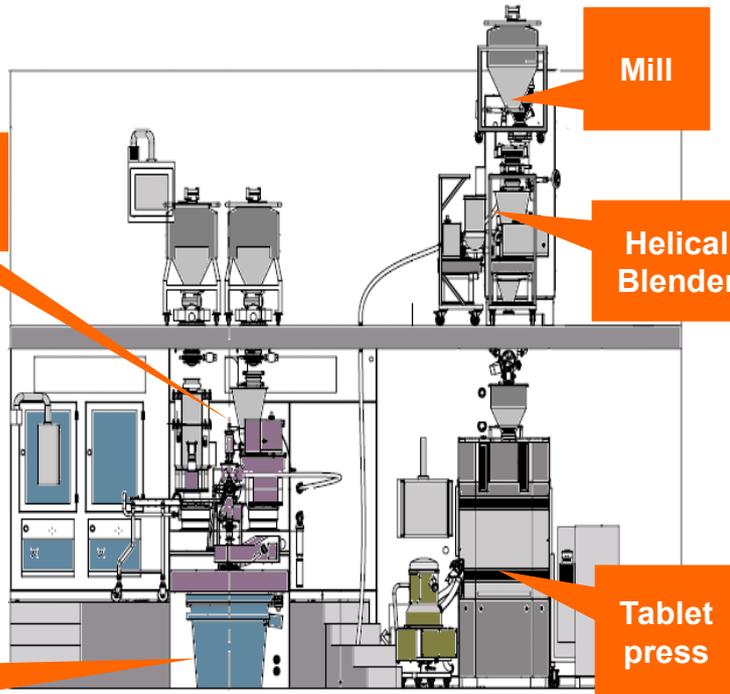


	Wet Granulation	Dry Granulation	Direct Compression
% NCE assets	40	30	30

Continuous tableting: Continuous Wet Granulation



GEA Consigma 25



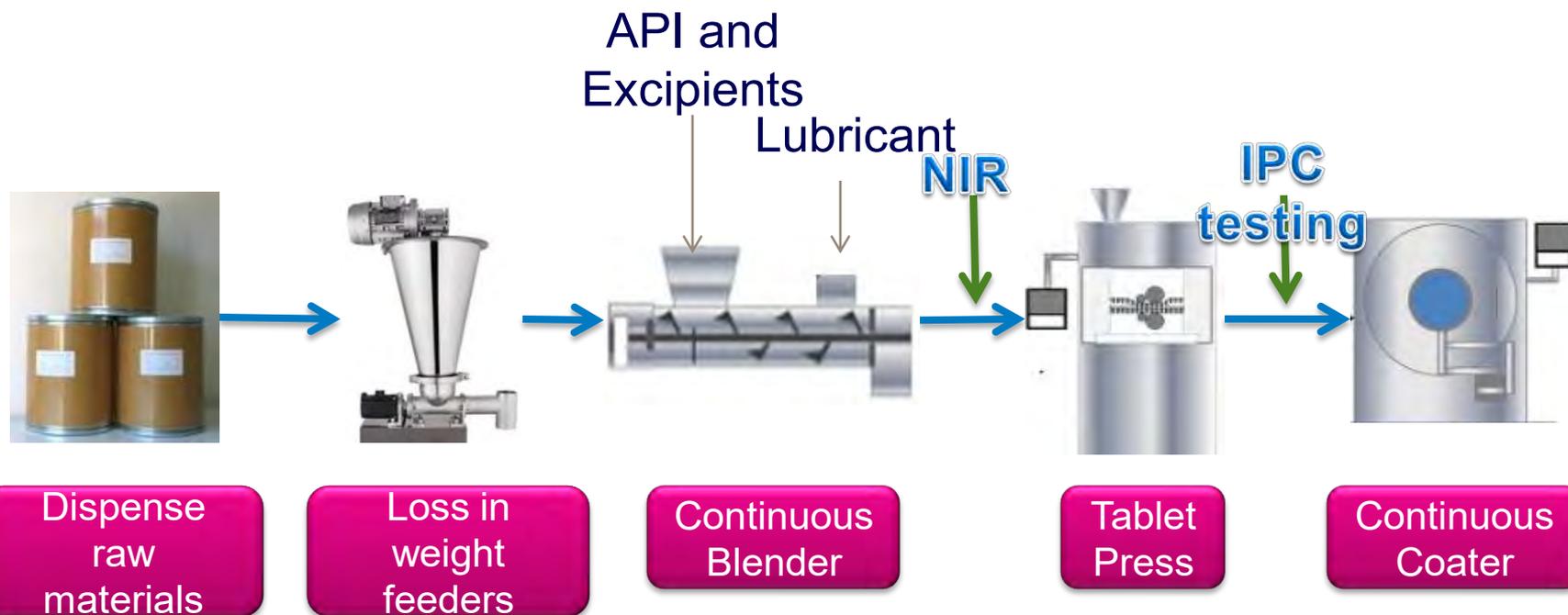
A number of NCE assets being developed on the continuous wet granulation platform,

PAT and Informatics installations customised to project requirements

In R&D we are aligning individual continuous operations to allow the development and manufacture of clinical formulations in a 'discontinuous' mode

Continuous Tablet Manufacturing Platform

Direct Compression

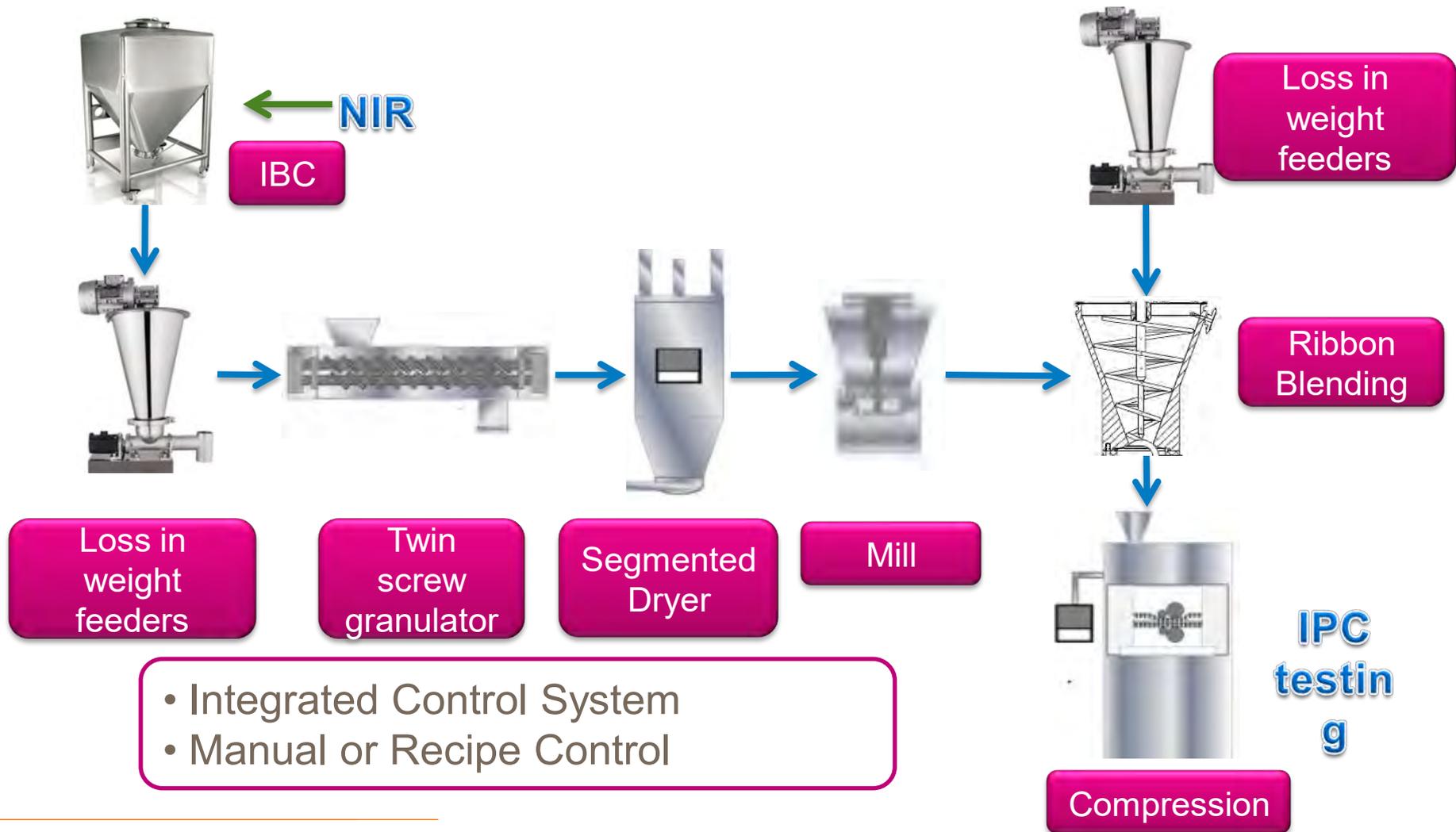


Proactively understand and learn from:

- the starting materials - **Formulation**
- each unit operation - **Processing**
- the testing itself - **Monitoring**

Continuous Tablet Manufacturing Platform

Wet Granulation



- 連続生産は医薬品製造の向上に多様な恩恵をもたらす
- 現行の規制は、連続生産を含め、レギュラトリーサイエンスやイノベーションの発展を支持する
- 品質保証、期待する製品品質等に対する規制当局の期待は従来のバッチ生産と連続生産で異なる
- リスクベースアプローチやPATを含むQbD手法は連続生産を促進するために重要である
- 連続生産の導入を成功させるためにはPQSを適切に評価し、現行のGMPをしっかりと遵守する必要がある
- 「連続生産」はQbDに引き続き医薬品産業に技術革新を促すまたとないチャンスであることから、それぞれが“様子見”を避け、産官学によるより一層の協働を期待したい

謝 辞



- 本日も来場の皆様
- 医薬品品質フォーラム関係者の皆様
- このスライドの作成にご協力いただいた
GSK関係者の皆様

ご清聴ありがとうございました

Thank you

