

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

医薬品等規制調和・評価事業

医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究

令和2年度 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
「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」

研究開発分担者： 松田 嘉弘（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
研究参加者： 青山 惇（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
浅井 直親（株式会社ダルトン）
石本 隼人（エーザイ株式会社）
井上 圭嗣（グラクソ・スミスクライン株式会社）
鵜野澤一臣（フロイント産業株式会社）
大崎 一男（メトロームジャパン株式会社）
香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所）
加納 学（京都大学）
菊池 正彦（熊本大学）
倉崎 和貴（中外製薬株式会社）
小出 達夫（国立医薬品食品衛生研究所）
境井 洋（株式会社廣貴堂）
坂本 知昭（国立医薬品食品衛生研究所）
嶋多 剛介（株式会社ユーロテクノ）
島村 自然（高田製薬株式会社）
下野龍太郎（ヤンセンファーマ株式会社）
正田 卓司（国立医薬品食品衛生研究所）
杉山 弘和（東京大学）
鈴木 康弘（第一三共株式会社）
芹澤 克（株式会社ビートセンシング）
高山 一成（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
竹内 洋文（岐阜薬科大学）
田原 耕平（岐阜薬科大学）
垂水 利泰（ブルカージャパン株式会社）
出水 庸介（国立医薬品食品衛生研究所）
寺田 勝英（高崎健康福祉大学）
長谷川浩司（株式会社パウレック）
羽山 哲生（田辺三菱製薬株式会社）
日景 俊胤（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
古川 諒一（田辺三菱製薬株式会社）
松井 康博（大日本住友製薬株式会社）
真野 栄一（MSD 株式会社）
宮本 祐司（協和キリン株式会社）
本山 敬一（熊本大学）
横山 怜示（塩野義製薬株式会社）

（注）所属名は参加時点における所属先を示す。

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

I.はじめに

本文書では、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を示す。現行のバッチ生産において実施されている医薬品開発、技術移転、商業生産での製造管理、並びに品質管理の手法は、連続生産においても有効であると考え。一方で、連続生産技術を用いた製法開発では、管理戦略構築にあたり、バッチ生産とは異なる連続生産特有の留意すべき点がある。本文書では、それらをまとめるとともに、管理戦略構築に関する考え方とそのスキームを示す。

なお、本文書は考え方の一例を示したものであり、これに限定するわけではない。

II.管理戦略構築のための基本的概念

連続生産では各製造工程が連結され、原料又はそれらの混合物が連続的に工程内を移動していくことから、上流工程で生じた変動が直接的に（場合によってはすぐに）下流工程に影響を及ぼす可能性がある。したがって、「医薬品の連続生産における管理できた状態 (State of Control) とは」文書¹⁾に示されているとおり、現行のバッチ生産で行われている工程管理、並びに中間製品及び最終製品の品質試験のみによってロットの品質を保証するような品質管理の考え方 (Quality by Testing) では、連続生産に対する管理戦略としては十分ではない場合もある。そのため、連続生産技術を用いた製法開発時には、製剤の重要品質特性 (CQAs: Critical Quality Attributes) と物質特性及び工程パラメータとの関連を理解するための体系的な開発手法、つまり Quality by Design (QbD) アプローチが適しており、品質に影響を及ぼすリスクの程度に基づき、重要物質特性 (CMAs: Critical Material Attributes) 及び/又は重要工程パラメータ (CPPs: Critical Process Parameters) を設定、管理するなどして、管理できた状態を保証し得る管理戦略を構築することが推奨される。その際、品質及び製造工程を管理（社内管理を含む）する手段として、PATツールやプロセスモデルを利用したフィードフォワード及びフィードバック制御、動的特性の理解、逸脱品 (nonconforming material) の隔離 (ダイバージョン)、並びに統計的手法を用いた製造管理（例えば多変量統計的プロセス管理）などを利用することも有益である。

III.連続生産において考慮すべき事項

連続生産技術を用いた製法開発及び管理戦略構築にあたり留意すべき主な事項として、ロットサイズの変更、動的特性、プロセス解析工学、の3点について以下に述べる。

(i) ロットサイズの変更

連続生産において、バッチ生産にない利点としてロットサイズをフレキシブルに変更で

きる点が挙げられる。このことは、「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）」文書²⁾においても記載されている。ロットサイズをフレキシブルに変更させる方法として以下の4つ、もしくはそれらの組み合わせが考えられる。

i-1：製造時間の変更

連続生産において最も適用が期待される方法である。連続生産の特徴を活かした戦略であり、すでに設定されている管理戦略を適用したまま、製造機器の運転時間を変更するだけで必要量を無駄なく生産することが可能となる。ただし、製造時間を延長する場合は、これまで認められなかったリスク（時間経過に伴う粉の蓄積や機器の発熱等）が表出することがあるため、開発段階で製造時間延長に伴うリスクについて検討しておく必要がある。

i-2：同じ製造機器を複数用いた並列製造（スケールアウト）

この方法は、特に製造量の大幅な増加が必要とされる場合、又は滞留時間が著しく長い場合において有効である。なお、同じ製造機器を並列にして用いることから、並列化された各製造工程を経た生産物同士が均質であることを、どのように保証するかを考慮した管理戦略を構築する必要がある。

i-3：処理速度の変更

同一の製造機器及び製造時間で製造量を変更する方法として、連続生産では処理速度を変更する方法も考えられる。ただし、処理速度の変更は、製造工程の動的特性と滞留時間分布に影響を及ぼすことが想定され、処理速度に応じた工程パラメータ、工程管理、サンプリング頻度やサンプリングサイズ、及びダイバージョンの時間や量等を評価し、管理戦略を再度適切に設定する必要がある。

i-4：製造機器のサイズ変更（スケールアップ/ダウン）

この方法は現行のバッチ生産で取られている方法と同じである。製造機器のサイズを変更する場合は、変更前の知識を基に、サイズ変更後の工程パラメータ、工程管理、サンプリング頻度やサンプリングサイズ、及びダイバージョンの時間や量等を評価し、管理戦略を再度適切に設定する必要がある。なお、現行のバッチ生産と同じ方法であるため、連続生産特有の利点を活かしきれていないと言えるが、一方で、これまで培ってきたバッチ生産での知識や経験を活用できる利点がある。

(ii) 動的特性

医薬品の連続生産における動的特性とは、投入された原料の滞留時間分布などのトレーサビリティ及び想定された変動が下流工程の品質に及ぼす影響を意味する。

連続生産では、連続的に原料又はそれらの混合物が製造工程内に供給され、生産物（中間

製品または最終製品)が継続的に取り出される。したがって、製造中の工程パラメータや製造過程の物質の品質は、時間経過にかかわらず、常に目標値及び事前に定められた品質基準を維持していることが期待される。しかしながら実際の製造においては、工程パラメータ、原料の物性、製造機器の状態、環境の変化等の外乱により、何らかの変動が連続的に生じている。これらの変動は通常、一定の管理幅内に収まるものではあるが、管理幅を超える大きな変動が生じ、目的とする品質に適合しない生産物が産出される可能性もある。そのため、供給された原料又はそれらの混合物や製造過程の物質が製造機器内でどのように分布し、またどのような変動の影響を受けているのかを理解した上で、生産物の品質を最終的に評価し、保証できる管理戦略を構築することが求められる。

(iii) プロセス解析工学 (工程解析システム) (PAT)

連続生産では、動的な系から生産物が連続的に取り出されるため、バッチ生産のように一時点でサンプリングされた中間体 (中間製品) 又は最終製品の品質が、連続生産におけるロット全体を代表しているとは言い難い場合が想定される。そのため連続生産では、バッチ生産に比べサンプリング頻度を高く設定することが必要となる場合がある。このような場合は、光学センサーもしくはソフトセンサーを用いた PAT により、リアルタイムに製造過程の物質や生産物の品質特性もしくは物質特性を測定及び評価すること、あるいはモデルにより製造過程の物質や生産物の品質特性もしくは物質特性を把握していることが望ましい。加えて、センサーによって測定される値と生産品の品質特性との関連を明らかにしていれば、例えば、トルクや温度等のセンサー指示値を用いた管理手法も有効と考える。

IV. 重要工程パラメータ (CPPs) 又は重要物質特性 (CMAs) による品質管理

図 1 に連続生産を用いた製剤開発における、QbD アプローチによる管理戦略構築の 2 つの例を示す。ひとつは CPPs を活用した管理戦略であり、もうひとつは CPPs の代わりに CMAs を活用した管理戦略である。連続生産においても、製品に要求される品質を保証するための管理すべき CPPs 又は CMAs の特定が必要となる。

通常バッチ生産では、開発段階から商業生産段階に至るまでに製造機器を変更していく必要がある。スケールアップがなされる度に、CPPs の管理幅も機器に応じて変動しうることから、CPPs の管理幅と CQAs との関係性をその都度確認する必要が生じる。この課題を解決する手段の 1 つとして、「サクラ開花錠 P2 モック」文書³⁾では、CMAs を活用した管理戦略構築が示されている。CQAs に影響を及ぼす CMAs を特定し、CMAs を PAT により直接測定し管理する手法は、製造工程パラメータを適宜調整するフィードフォワード及びフィードバック制御にもつながる有効な手段である。一方、連続生産では、開発段階から商業生産段階に至るまで、同一の製造機器を使用することがバッチ生産に比べて容易であり、製造機器を変更することなく製造量を増やすことができる。このため、CMAs を活用した管理戦略も CPPs を直接制御する管理戦略も、バッチ生産に比べると容易に選択できる。

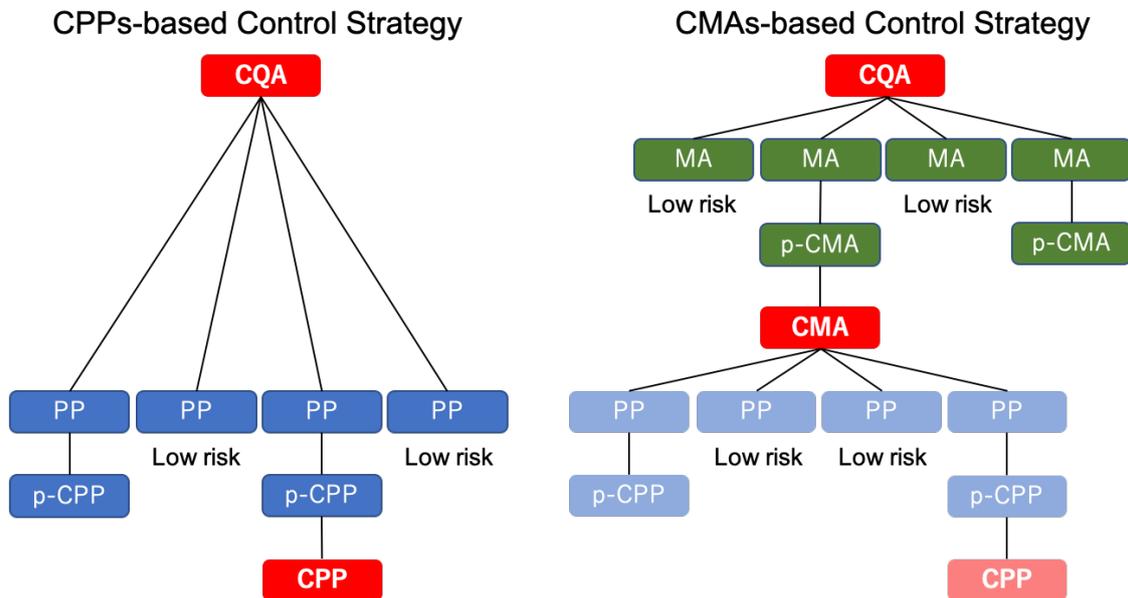


図 1：管理戦略の全体像

V.連続生産における管理戦略構築のスキーム

図 2 はIVで示した連続生産における管理戦略の構築スキームの一例を示したものである。管理戦略は以下のステップで構築される。

- ステップ 1：CQAs に影響する CMAs 及び/又は CPPs の特定
- ステップ 2：管理戦略の策定・検証
- ステップ 3：日常的工程確認

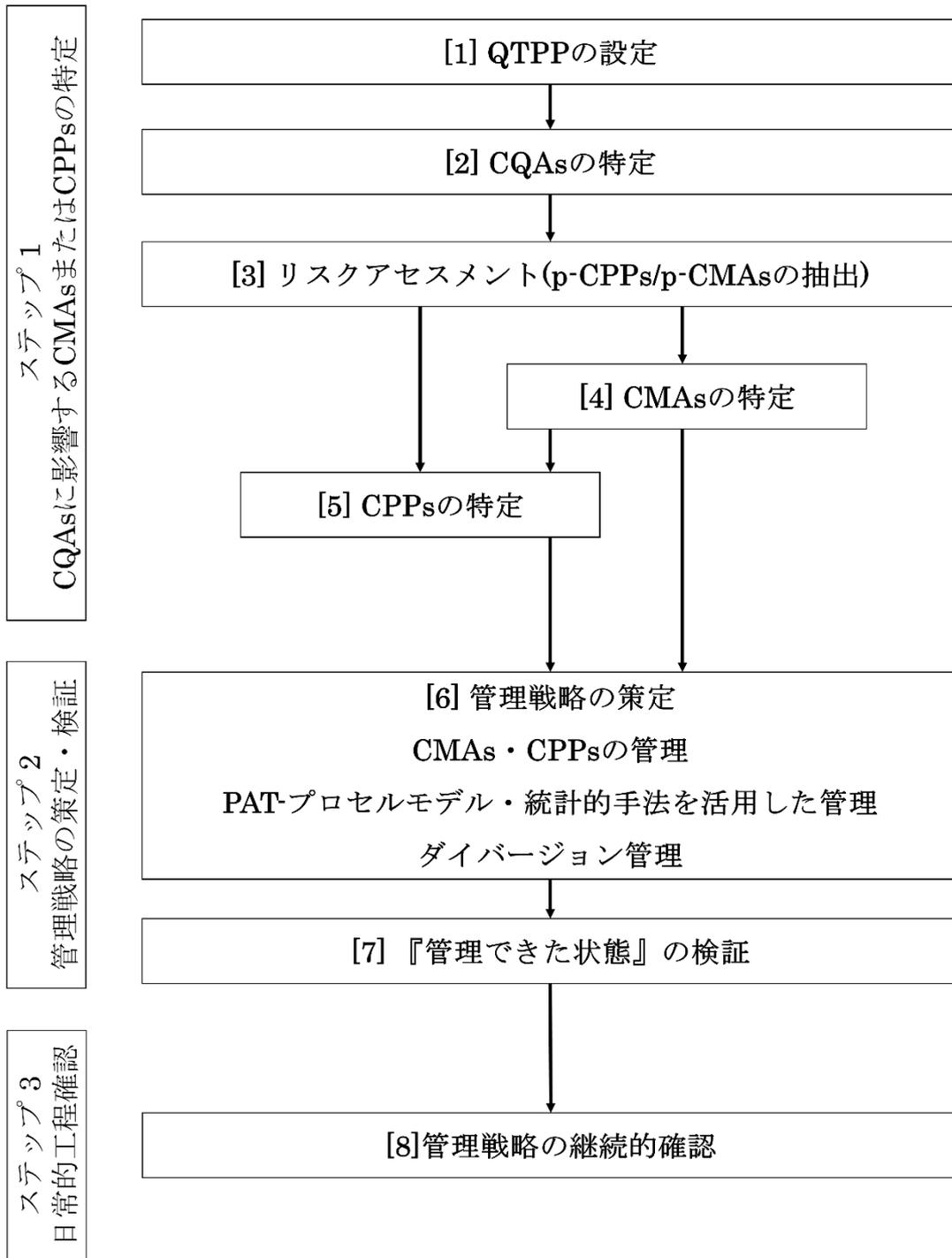


図 2：管理戦略構築のスキーム

ステップ 1：CQAs に影響する CMAs 及び/又は CPPs の特定

- [1] 製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約 (QTPP) を定義する。
- [2] QTPP を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質 (CQAs) を特定する。
- [3] 欠陥モード影響解析 (FMEA) 等を用いてリスク分析を行い、CQAs に影響を及ぼし得る物質特性(p-CMAs)及び/又は工程パラメータ(p-CPPs)を抽出する。
- [4]-[5] 得られた p-CMAs 及び/又は p-CPPs と CQAs との関連性を検証し、CMAs 及び/又は CPPs を特定する。連続生産の場合、開発段階から商業生産段階に至るまで、同一の製造機器を用いることも可能なため、スケールアップの度に製造機器が変わるバッチ生産と比較して、工程パラメータの管理幅の設定や妥当性を検証するためのデータの蓄積が容易となる。そのため CMAs を特定せずとも、CPPs を直接制御する管理戦略を早期から構築しやすい。

ステップ 2：管理戦略の策定・検証

- [6] ステップ 1 で得られた知識を用いて管理戦略を策定する。管理戦略は管理のレベルに応じて、以下に示すとおり 3 段階に分類することができる。⁴⁾

Level 1 Minimal parameter-based approach に基づいた管理戦略: 出荷試験を行うと共に、特定された CMAs 及び/又は CPPs に対し、CQAs を保証し得る適切な管理値/狭い管理幅を設定し、管理する管理手法である。

Level 2 Enhanced parameter-based approach に基づいた管理戦略: 出荷試験を減らしつつ、デザインスペース内で CMAs 及び/又は CPPs を柔軟に設定することによって、CQAs を保証する管理手法である。

連続生産では、バッチ生産と比較してより少量の原薬で、かつ開発早期から、商業生産機での CPPs のデザインスペースの構築が容易となる。

Level 3 Performance-based approach に基づいた管理戦略: PAT を使い、製造中リアルタイムに CQAs 又は CMAs をモニタリングすることにより、原料特性の変動など非意図的な外乱による品質の変動を早期に検知し、工程を自動制御することによって、CQAs を保証する管理手法である。CQAs 又は CMAs の管理幅の内側にフィードフォワード及びフィードバック制御のトリガーとなる処置基準値 (Action Limits) を設定しておくことで、逸脱品を発生させることなく品質を一定に管理することができる。

本管理手法では、QbD アプローチで得た知識や豊富にデータが得られる環境を

利用し、より進んだ管理戦略（例：スペクトルデータを利用したケモメトリクス、運転状態やトレンドを分析するための統計的手法、また RTD などのプロセスモデル）の活用も可能と考えられる。

上記 Level 1 から 3 の管理戦略に加え、連続生産特有の管理手法として動的特性の理解に基づいた逸脱品の隔離（ダイバージェン）がある。この管理手法を用いる場合は、隔離の要否を判定する測定ポイントとダイバージェンを実行するポイントとの位置関係と隔離する量（時間）を決定しなければならない。この際、例えば、滞留時間分布（RTD）などのモデルを活用することは有効である。

目的に応じ取りうるべき管理手法を取捨選択し、統合的に組み合わせ、管理戦略を策定する。この際、再度リスクアセスメントを行い、連続生産特有のスタートアップ、シャットダウン時の製品の隔離の判定方法や外乱に対する制御方法の妥当性、商業生産で想定される運転時間（長時間運転時）の影響度を評価することは重要である。

[7] [6]で策定した管理戦略により、「管理できた状態」が保証できているかの検証を行う。商業生産で使用が想定されるロットサイズを考慮して、プロセスの恒常性を検証する。PAT、プロセスモデル、統計的手法を活用した工程管理及びリアルタイムリリース試験（RTRT）を実施する場合、原料やプロセスの変動によってモデルの妥当性が低下する可能性についても評価を行う。プロセスバリデーションはこのステップに含めることができる。想定される検証項目には以下がある。

- ・原料/原薬の変動の影響
- ・CMAs/ CPPs の管理幅の設定の妥当性
- ・工程管理試験法/判定基準の検証
- ・モデル/解析法の検証
- ・サンプリングポイント/頻度/サイズの検証
- ・ダイバージェンポイント/サイズの検証
- ・フィードフォワード及びフィードバック制御の検証

ステップ 3：日常的工程確認

[8] 商業生産時においても引き続き、工程管理された状態が維持されていることを確認する。開発段階において商業生産で起こりうる変動をすべて検証することは極めて困難であるため、商業生産における継続的な管理戦略の検証は不可欠である。継続的な管理戦略の検証を行う上で、商業生産におけるデータの蓄積が必要となるが、そのデータには、使用した原薬/原料の情報、工程管理、製品試験の結果、

製品品質に関わる CPPs、CMAs 等を含めるべきである。蓄積されたデータを定期的に解析し、目的の製品品質を保証する管理戦略の維持、商業生産の中でトレンド変化の有無の検証を行う。この際、それぞれの管理項目の実測値の管理値/管理幅への適合や、これまでの生産の傾向（トレンド）との類似性を確認する手法（一変量統計的プロセス管理/Univariate Statistical Process Control : USPC）や複数の管理項目を主成分解析等の多変量解析を用い算出した総合的な指標を確認する手法（多変量統計的プロセス管理/Multivariate Statistical Process Control : MSPC⁵⁾）を用いることも有益である。また管理手法としてモデルを活用している場合は、そのモデルの妥当性を継続的に検証し、必要に応じモデルを適宜更新する必要がある。

VI.おわりに

上記の通り、連続生産における管理戦略の構築には、ICH Q8 で示されている QbD の概念に基づく考え方が有益である。特に連続的に物質が製造機器内及び製造機器間を移動していくことから、その動的特性を把握するためのモデルの活用も重要となる。

本文書では、連続生産を用いた経口固形製剤の管理戦略構築の考え方とそのスキームの一例について述べたが、医薬品製造販売業者自身が、バッチ生産とは異なる連続生産に特有の要素を理解し、管理戦略構築の経験を積むことにより、この新たな製造技術である連続生産が一般化されることを期待する。

用語の定義

重要品質特性 (CQAs) : 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。(ICH Q8(R2))

Quality by Design (QbD) : 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))

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)

稼働性能 : CMAs 及び/又は CPPs を設定した管理幅内に確実に維持するための工程能力。稼働性能を評価する方法としては、CMAs 及び/又は CPPs の管理幅、並びに通常運転から状態変動が起こった際のバラツキへの影響度の確認が考えられる。

重要物質特性 (Critical Material Attribute) : 原薬及び添加剤、並びに中間製品の物質特性 (例えば、粉末/錠剤内の原薬濃度、原薬/顆粒の粒子径) で重要品質特性 (Critical Quality Attribute) に影響を及ぼす物質特性を指す。

動的特性 : 滞留時間分布に基づく投入された原料のトレーサビリティ及び想定された変動が下流工程の品質に及ぼす影響。

プロセス解析工学 (工程解析システム) (PAT : Process Analytical Technology) : 最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に (すなわち製造中に) 計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。(ICH Q8(R2))

処置基準値 (Action Limits) : 製造プロセス及び製品の品質規格の範囲内で、技術的観点及び要求される製品の品質などを総合的に考慮して設定する基準値。製造システムの運転中、設定された処置基準値を超えるモニタリングデータが得られたときは、製造プロセスがその正常な管理幅から逸脱したことを示している。この場合、製造システムの運転管理者は、システムを正常な運転範囲内へ復帰させるための是正措置を講じなければならない。なお処置基準値を超えても、必ずしも製品の品質が損なわれるものではない。

謝辞

本研究活動は AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業の支援により実施された。

引用文献

- 1) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業, 平成 29 年度 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究 「医薬品の連続生産における管理できた状態 (State of Control) とは」.
http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf Accessed 12 Dec 2020.
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 革新的製造技術ワーキンググループ 「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)」
<https://www.pmda.go.jp/files/000223711.pdf> Accessed 12 Dec 2020.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究」
http://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2mock_SakuraBloom141114_J.pdf. Accessed 12 Dec 2020.
- 4) Yu L.X., G. Amidon, M.A. Khan, et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. The AAPS Journal, Vol. 16, No. 4, July 2014
- 5) European Pharmacopoeia [5.28. Multivariate statistical process control]