

ICH Q13

原薬及び製剤の連続生産

ガイドライン (案)

目次

パート I：原薬及び製剤の連続生産

1. はじめに
 - 1.1. 目的
 - 1.2. 適用範囲
2. CM の概念
 - 2.1. CM の各種モード
 - 2.2. ロットの定義
3. 科学的アプローチ
 - 3.1. 管理戦略
 - 3.2. 製造量の変更
 - 3.3. 継続的工程確認
4. 規制上の考慮すべき点
 - 4.1. 工程の記述
 - 4.2. 管理戦略
 - 4.3. ロットの説明
 - 4.4. プロセスモデル
 - 4.5. 原薬及び製剤の安定性
 - 4.6. バッチ生産工程から CM への切替え
 - 4.7. プロセスバリデーション
 - 4.8. 医薬品品質システム
 - 4.9. ライフサイクルマネジメント
 - 4.10. CTD で提出する CM に特有の情報
5. 用語
6. 参考文献

パート II：付録

付録 I：化学薬品原薬の連続生産

1. 序論及びシステム例の概要
2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点
 - 2.1. 装置設計及び統合
 - 2.2. 工程管理及びモニタリング
 - 2.3. その他の管理上の考慮すべき点
 - 2.4. プロセスバリデーション
3. 規制上の考慮すべき点

付録 II：製剤の連続生産

1. 序論及びシステム例の概要
2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点
 - 2.1. 原料の特性解析及び管理
 - 2.2. 装置設計及び統合
 - 2.3. 工程管理及びモニタリング
 - 2.4. プロセスバリデーション
3. 規制上の考慮すべき点

付録 III：治療用タンパク質製剤原薬の連続生産

1. 序論及びシステム例の概要
2. 管理戦略
 - 2.1. 外来性感染性物質の管理
 - 2.2. 装置設計及びシステム統合
 - 2.3. 工程モニタリング及びリアルタイムリリース試験
3. プロセスバリデーション
 - 3.1. プロセスバリデーションに向けたアプローチ
 - 3.2. 稼働時間において考慮すべき点
 - 3.3. ウイルスクリアランスバリデーション

付録 IV：原薬から製剤までの一貫した連続生産

1. はじめに
2. 低分子原薬／製剤の一貫工程
 - 2.1. 原薬及び製剤工程ステップの特性解析
 - 2.2. 一貫工程の例
 - 2.3. 工程設計、モニタリング及び管理

- 2.4. スタートアップ及びシャットダウン
- 2.5. システムダイナミクス及び原料／中間製品等のトレーサビリティのための RTD 特性解析
- 3. 規格及びロットデータ
 - 3.1. 原薬規格
 - 3.2. 製剤規格
 - 3.3. ロットデータ
- 4. 安定性要件
 - 4.1. 原薬安定性
 - 4.2. 製剤安定性
- 5. CTD での原薬と製剤の情報の記載場所

付録 V : 外乱の管理について

- 1. はじめに
- 2. 背景
- 3. 外乱の管理
 - 3.1. 外乱例 1
 - 3.2. 外乱例 2
 - 3.3. 外乱例 3
 - 3.4. まとめ

1 パート I：原薬及び製剤の連続生産

2

3 1. はじめに

4 1.1. 目的

5 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
6 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
7 ガイドラインでは CM の概念を明確にし、科学的アプローチについて記載し、原薬及び製剤の
8 CM に特有の規制上の考慮すべき点を示す。

9 1.2. 適用範囲

10 本ガイドラインは化学薬品及び治療用タンパク質製剤の原薬並びに製剤の CM に適用する。新
11 製品 (例えば、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
12 から CM への切替えの際にも適用可能である。本ガイドラインに記載する原則は場合によって
13 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。

14
15 CM では、製造工程への投入原料の連続供給、工程内での中間体/中間製品の変換及び工程か
16 らの生産物の連続的な取り出しが伴う。本ガイドラインを個々の単位操作 (例えば、打錠、灌
17 流式バイオリクターなど) に適用してもよいが、本書では 2 単位操作以上が直接連結してい
18 る CM システムの統合された側面を中心に取り上げる。そのような状況では、CM の 1 単位操作
19 内でのいかなる変更もその下流及び上流 (例えば、フィードバック制御など) の単位操作に直
20 接的そして多くの場合即時に影響を及ぼす可能性がある。

21
22 技術、剤形及び分子タイプを問わず一般的な CM の基本的な考え方を本ガイドラインの本文に
23 記載する。付録では、説明用の例並びにモダリティ (例えば、化学薬品、治療用タンパク質製
24 剤など)、技術及び製造方法 (例えば、原薬から製剤までの一貫製造など) に特有の留意点を
25 提示することで、ガイドライン本文を補強する。当該付録に記載の例及びアプローチは全てを
26 網羅しているわけではなく、代替アプローチも使用できる。CM 及びバッチ生産共に広く適用
27 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
28 べきである。

29 2. CM の概念

30 2.1. CM の各種モード

31 CM は製造工程の一部又は全ての単位操作に適用可能である。CM モードの例を以下に示す。

32

- 33 ● 一部の単位操作をバッチモードで行い、他の単位操作は統合して連続モードで行う製造
34 アプローチの組合せ
- 35 ● 原薬又は製剤の製造工程の単位操作全てを統合して連続モードで行う製造アプローチ
- 36 ● 原薬と製剤の単位操作を原薬と製剤の境界を超えて統合し、1 つの CM 工程とする製造
37 アプローチ (すなわち、原薬を統合した単位操作で製造・加工し、最終製剤を得る)
- 38 ●
- 39 ●
- 40 ●

41 上記のいずれの CM モードも、原料の投入量及び製造量を一定に維持するため、製造工程にサ
42 ージライン又はタンクを取り入れることができる。

43 2.2. ロットの定義

44 原薬及び製剤ともに ICH Q7 でのロットの定義がいずれの CM モードにも適用される。ICH Q7
45 での定義に基づく、CM で製造したロットサイズは以下のいずれかの観点から規定される。

- 46 • 生産物の製造量
- 47
- 48 • 原料の投入量
- 49
- 50 • 所定の質量流速での稼働時間
- 51

52
53 CM 工程の特性により科学的な妥当性が示される場合、他のアプローチでロットサイズを定義
54 することもできる。

55
56 ロットサイズは範囲としても定義できる。例えば、ロットサイズの範囲は最短及び最長稼働時
57 間で定義することもできる。

58 3. 科学的アプローチ

59 3.1. 管理戦略

60 CM の適切な管理戦略の策定は、CM に特有の考え方（以下に取り上げる）、及び ICH Q8～Q11
61 に記載の原則を考慮した包括的なアプローチを取ることににより可能となる。

62 3.1.1. 管理できた状態

63 管理できた状態 (ICH Q10) とは、継続する製造工程の稼働性能及び製品品質について保証を提
64 供する状態のことである。当該状態は、CM のモード及び特有の工程ステップにより変わりう
65 る。例えば、管理できた状態は、CM 工程によっては、一連のパラメータ（例えば、工程パラ
66 メータ、品質特性など）が所定の範囲内である場合に実証可能であるが、工程は必ずしも定常
67 状態でなくてもよい。管理戦略の要素は、管理できた状態をモニタリングし、必要な場合は工
68 程の管理状態維持のために適切な措置を取る。運転の恒常性を評価し、パラメータが所定の範
69 囲内ではあるが従来の運転範囲の外側にある、又はドリフト若しくは傾向を示している状況を
70 特定するための体制を整備しておくことが重要である。後者の状況では工程が所定の運転範囲
71 外で稼働するリスクを示している可能性があり、評価及び必要に応じて是正措置が求められる。

72 3.1.2. 動的特性

73 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である。具体的には、どのよ
74 うに一過性のイベントが伝播するかを理解しておくことは、製品品質に対するリスクの特定、
75 及び適切な管理戦略の策定に役立つ（工程モニタリング及び管理において考慮すべき点は第
76 3.1.5 項を参照のこと）。CM 稼働中に生じる一過性のイベントは、計画できるものと（例えば、
77 プロセスのスタートアップ、シャットダウン、一時停止など）、計画できないもの（例えば、
78 外乱など）がある。

79
80 動的特性の把握に、滞留時間分布 (RTD) の特性解析が役立つ可能性がある。RTD は原料など
81 の移送、及び変換にかかる時間を示し、工程、組成・処方、物質の特性、装置の設計、及び配

82 置などに特異的である。(例えば、RTD に基づくなど) 動的特性を理解することにより、原料
83 などの追跡が可能となり、該当する場合は、サンプリング及びダイバージョン時の戦略の策定
84 をサポートする。また、このような理解は、製造工程の稼働性能という観点からも重要である。
85 例えば、動的特性は、化学薬品原薬の生産での選択性、及び治療用タンパク質原薬の生産での
86 ウイルス安全性といったプロセス特性に影響を及ぼすことがある。

87
88 動的特性は、科学的に妥当性が示されたアプローチを用いて、計画された運転範囲、及び想定
89 される投入原料などの変動性にわたって明らかにされるべきである。適切な手法(例えば、
90 RTD 試験、*in silico* モデル作成と実験による確認など)を用いて、動的特性、及びその変動が原
91 料などの移送、及び変換に及ぼす影響を理解すべきである。これらの手法が系の動的特性の妨
92 げとならないこと、及び特性解析が商業生産の工程に対応していることが必要である。例えば、
93 RTD 試験を実施する際に、固体又は液体流の構成物質の代わりに用いるトレーサーは、本来の
94 構成物質に極めて近い流動性を有している必要がある。トレーサーは、工程の他の成分と化学
95 変化を起こさず、かつ、処理された物質と装置表面との相互作用に影響を及ぼすべきではない。
96 工程中の分量組成を少し変更させて検討するステップ試験(例えば、構成物質を少しずつ増量
97 するなど)は、RTD を求め、かつ外部トレーサーの工程への添加を回避することができる有用
98 な技法である。他のアプローチも使用可能であるが、その場合は妥当性を示す必要がある。

99 3.1.3. 原料の特性解析及び管理

100 原料特性は、原料供給、動的特性及び生産物の品質といった CM の運転、及び性能の各種側面
101 に影響を及ぼす可能性がある。原料特性及びその変動性の製造工程の稼働性能、及び製品品質
102 への影響の理解は、管理戦略を策定する上で重要である。投入原料は、バッチ生産で使用され
103 る原料規格で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
104 る場合がある。例えば：

- 106 ● 固形製剤の工程では、原薬及び添加剤の粒子径、凝集性、吸湿性、又は比表面積が粉末
107 の供給及び系内の物質の流動に影響を及ぼす可能性がある。
- 109 ● 化学合成原薬の工程では、供給される液の粘度、濃度、又は多相性(例えば、固体の存
110 在など)が流動性又は反応に影響を及ぼす可能性がある。
- 112 ● 治療用タンパク質(例えば、モノクローナル抗体など)の工程では、金属塩、ビタミン、
113 及び他の微量成分などの供給ストックの変動性が高いと、細胞培養の性能に悪影響を及
114 ぼす可能性がある。稼働時間が長くなると、培地、緩衝液又は下流の CM 工程での他の
115 出発原料のロットが複数必要になることがあり、工程の変動性がさらに大きくなる可能
116 性がある。

117 3.1.4. 装置設計及びシステム統合

118 CM システム構築のための装置、及び装置統合の設計は、動的特性、物質移送及び変換、生産
119 物の品質などに影響を及ぼす。CM 工程及びその管理戦略策定の際には、個々の装置の特性だ
120 けでなく製造工程の稼働性能に影響を及ぼす可能性のある統合システムの特性も考慮すること
121 が重要である。これらのシステムの特長としては、投入原料や生産物の連続フローの維持、
122 CM の運転で生じる可能性のある中断(例えば、フィルター交換など)の管理、及び装置それ
123 ぞれに規定された稼働範囲内で目的とする物質のフロー中での変換を完了するシステムの能力
124 が含まれる。設計において考慮すべき点の例を以下に示す。

125

- 126 ● 装置の設計及び配置 (例えば、最長稼働時間、又は最大サイクル数での装置コンポーネントの適合性及び完全性；目的とする変換を進めるための構成部品の形状；物質のフローを円滑にし、蓄積、又は付着を回避するための装置の空間配置など)
- 127
- 128
- 129
- 130 ● 装置間の接続 (例えば、2 単位操作間での質量流速の差を小さくするためにサージタンクを使用するなど)
- 131
- 132
- 133 ● 物質のダイバージョン、及びサンプリングポイントの場所 (例えば、物質のフローや変換を妨げないようなダイバージョンバルブ、及びサンプリングプローブの場所の選択など)
- 134
- 135
- 136

137 さらに、CM 工程に適した装置の設計又は選択は、工程の簡略化、工程モニタリング及び物質
 138 のダイバージョン、並びに工程能力や性能の向上を可能にすると考えられる。例えば原薬工程
 139 では、反応器の設計は不純物の生成及び蓄積を効果的に抑制し、その結果、精製ステップを減
 140 らすことができる。同様に、治療用タンパク質の原薬生産では、システム設計は工程を集約化
 141 し、サイクル時間を短縮できる。

142 3.1.5. 工程モニタリング及び管理

143 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
 144 タイム評価を可能にする。目標値/設定値及び管理限度値、デザインスペース、測定対象とな
 145 っている特性の規格の設定を含む工程モニタリング及び管理のための共通アプローチは CM
 146 に適用可能である。

147
 148 プロセス解析工学 (PAT) (ICH Q8) は CM に非常に適している。適用例として、治療用タン
 149 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、混合均一性評価のためのイン
 150 ライン近赤外分光分析、晶析装置の生産物モニタリングのための粒子径分析などがある。PAT
 151 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
 152 ォワード、フィードバック制御などの能動制御に基づく自動工程管理戦略に容易に適合できる。
 153 ICH Q8 及び ICH Q11 に記載の管理戦略の原則は CM 工程に適用できる。

154
 155 適切なサンプリング戦略の策定は、工程モニタリング及び管理の重要な一面である。モニタリ
 156 ング対象の変数、モニタリング方法や頻度、採取する物質 (物理的なサンプリング、又はイン
 157 ライン測定を用いたデータサンプリングのいずれか)、サンプリング場所、統計的手法、及び
 158 判定基準は、データの用途 (例えば、外乱などの急激な変化の検出、リアルタイムリリース
 159 試験 (RTRT) (ICH Q8) を使用する場合のロットの品質アセスメント、工程の傾向又はドリ
 160 フトの分析など) や動的特性に依存する。他に考慮すべき重要な点は、測定が工程を妨害しな
 161 いようにすることである。データギャップ (例えば、PAT 再校正、供給システムの補充、シス
 162 テムコンポーネントの故障など) に伴うリスクのアセスメントは、緊急対応方法が必要かどう
 163 かを明らかにすべきである。

164 3.1.6. 物質のトレーサビリティ及びダイバージョン

165 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
 166 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
 167 産物の流れから不適合のおそれのある物質をダイバートさせる能力は CM の重要な特徴であり、
 168 かつ管理戦略を策定する際に考慮すべきである。

169

170 規定された運転条件にわたる個々の単位操作及び統合システムの動的特性の理解は、物質の経
171 時的な追跡を可能にする。これにより、製造を通しての原料の追跡が確保される。物質のトレ
172 ーサビリティ、上流工程の外乱が下流工程の製品品質に及ぼす影響の理解、及び適切な測定手
173 法の使用（例えば、PAT など）は、製品の収集、又はダイバージョンの開始、及び終了時期の
174 リアルタイム決定を可能にする。ダイバートされた物質量は、動的特性、管理戦略、外乱の重
175 大性（例えば、大きさ、継続時間、頻度など）、及びサンプリングやダイバージョンポイント
176 の場所といった複数の要因の影響を受けることがある。加えて、ダイバージョン戦略は、物質
177 をダイバートさせた場合に、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
178 要である。ダイバージョンの開始から終了までの判断基準、生産物収集を再開するために判定
179 基準を設定すべきである。

180 3.1.7. プロセスモデル

181 プロセスモデルは、CM 工程の開発に使用でき、ダイバージョン戦略を含む商業生産での管理
182 戦略の一部としても使用できる。プロセスモデルは品質特性をリアルタイムで推定するために
183 使用でき、そうすることにより管理できた状態を維持するためのタイムリーなプロセスの調整
184 が可能となる。開発中には、プロセスモデルは入力変数（例えば、工程パラメータ、物質特性
185 など）と出力変数（例えば、製品品質特性など）がどのように関係しているかを示すことで、
186 デザインスペースの設定を支援できる。in silico 実験法の使用により、プロセスモデルは工程の
187 理解も促し、実験の数を抑えることができる。

188
189 モデルに関する一般的な留意すべき点（モデルのバリデーション要件に対する影響の結果を含
190 む）については、「Points to Consider」を参照のこと。CM への適用において他に考慮すべき点
191 について以下に取り上げる。

- 192
193 ● プロセスモデルは、システム設計及び配置、並びに関連する物質の特性に特有である。
- 194
195 ● モデル開発には、基礎となるモデルの前提（例えば、プラグフローか混合フローシステ
196 ムかなど）、及び当該前提が有効な場合への理解が必要である。モデル入力変数及びモ
197 デル支配方程式の選択には、リスクアセスメント、十分な科学的根拠及び関連データが
198 必要である。モデル性能に影響を及ぼす重要な入力変数を、感度分析などの適切なアプ
199 ローチに基づいて決定することが重要である。
- 200
201 ● モデル性能は数学的な構成、モデル入力変数の品質（例えば、ノイズ、データの変動性）
202 などの因子に依存する。モデル性能の判定基準を設定する際には、モデルの用途、及び
203 実験的測定やモデルによる推定での不確実性を明確にする統計学的アプローチが考慮さ
204 れるべきである。
- 205
206 ● モデルのバリデーションは、事前に規定した判定基準に基づき、用途に対するモデルの
207 適合性を評価する。モデルのバリデーション活動は、主に基礎となるモデルの前提の妥
208 当性、及びモデルや参照方法の感度と不確実性の理解の程度を実証することに関連する。
- 209
210 ● モデル性能のモニタリングは、日常的、及び工程に変更があった場合（例えば、投入原
211 料、工程パラメータの変更など）に実施されるべきである。モデルの変更（例えば、モ
212 デル性能の最適化、モデルの用途の変更、基礎となるモデルの前提の変更など）、モデ
213 ル開発の適用範囲、及びモデルのバリデーション判定基準の影響を評価するためのリス
214 クに基づくアプローチは、効果的かつ効率的なモデルのライフサイクルマネジメントを

215 可能にする。変更の程度、及びそのモデル性能への影響によっては、モデルの再開発及
216 び再バリデーションが必要になることがある。

217 3.2. 製造量の変更

218 製造量の変更に対する一般的なアプローチに関連して考慮すべき点を以下で論じるが、これら
219 のアプローチに変更を加えることも可能である。既承認製剤の場合には、選択したアプローチ
220 の妥当性を示すこと、全体の管理戦略及び製造工程の稼働性能に与える影響を把握すること、
221 また必要に応じて管理戦略を更新することが重要である。変更によっては製造工程の修正及び
222 プロセスバリデーションが必要になる。

- 223
- 224 ● **質量流速及び装置の変更を伴わない稼働時間の変更**：稼働時間の延長により、これまで
225 短い稼働時間では認められなかった問題が明らかになることがある。新たなリスクや制
226 約を考慮すべきであり、例えば、工程のドリフト、発熱、原料／中間製品の蓄積、構成
227 要素（例えば、バリデートされた *in vitro* 細胞齢、樹脂のサイクル数、測定システムの校
228 正状態など）の性能限界の超過、原料／中間製品の分解、膜又はセンサーの汚損、微生物
229 汚染などがあげられる。同じ装置、工程及び管理戦略が用いられる場合、製造量の減
230 少（バリデート済みの最長稼働時間を下回る）は、追加のリスクを意味するものではない。
231
- 232
- 233 ● **全体の稼働時間及び装置に変更を伴わない質量流速の増大**：このアプローチに伴うリス
234 クは、生産物の品質に影響を及ぼす可能性があり、動的特性及び質量流速増大に対応す
235 るシステム能力の変更に関連する。したがって、このアプローチでは、工程パラメータ
236 と管理、原料／中間製品のトレーサビリティ、RTD、サンプリング、ダイバージョン戦
237 略などの管理戦略の再評価と修正が必要となる可能性がある。
238
- 239 ● **装置を複数用いることによる製造量の増加（すなわち、スケールアウト）**：一般的に用
240 いられる2つのスケールアウトアプローチに関する考慮すべき点は以下のとおり。
241
 - 242 ○ **製造ラインの複製（同じもの）**：製造量を増加させるために、統合されたCM製
243 造ラインを複製すること（すなわち、元のCMシステムと同じ装置及びセットア
244 ップなど）ができる。複製された製造ラインも同じ管理戦略に従う。
245
 - 246 ○ **同一の製造ラインにおける単位操作の並列化**：同一の製造ライン上で一部の単位
247 操作のみを複製する場合、並列化された単位操作間の管理を維持することに伴う
248 リスクがある。考慮すべき事項として、並列操作間での均一なフロー分布の維持、
249 並列フローの再統合、動的特性の変化及び原料／中間製品トレーサビリティがあ
250 る。
251
- 252 ● **装置サイズ／容量の増大によるスケールアップ**：工程及び装置設計によっては、装置サ
253 イズを増大することで製造量を増加できる場合もある。バッチ生産の場合と同様に、装
254 置のスケールアップ時の一般原則が適用される。RTD、動的特性、システム統合などの
255 要素が変わる可能性があるため、管理戦略の様々な側面が影響を受ける可能性がある。
256 元の管理戦略の適用可能性については各スケールで評価すべきであり、必要に応じて管
257 理戦略を修正すべきである。

258 3.3. 継続的工程確認

259 CM では、インライン／オンライン／アットラインモニタリング及び管理、ソフトセンサー及
 260 びモデルといった PAT ツールの使用により頻繁な工程モニタリング及び管理が達成できる。こ
 261 れらのツールにより、動的特性及び原料／中間製品の品質に関連するパラメータに対するリア
 262 ルタイムのデータ収集が可能になり、それによりすべてのロットが管理できた状態であること
 263 を担保する。また、CM は装置サイズを増大させることなく製造量を容易に変更できるため、
 264 商業生産と同じスケールで開発知識を得る機会となる。これらのツールはシステム設計及び管
 265 理戦略とともに、プロセスバリデーション活動の早期実施及び従来のプロセスバリデーション
 266 の代替手法としての継続的工程確認 (ICH Q8) の採用を促す。

267 4. 規制上の考慮すべき点

268 4.1. 工程の記述

269 ICH M4Q に従い、コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の 3.2.S.2.2 項及び 3.2.P.3.2 項に
 270 において製造工程を順序に沿って説明し、CTD の 3.2.S.2.6 項又は 3.2.P.2.3 項で示した製剤開発デ
 271 ータを用いて裏付けるべきである。CM の場合、以下の点を加えて工程を説明すべきである。

- 273 ● CM 稼働戦略に関する記述：運転条件（例えば、質量流速、目標値／設定値、範囲な
 274 ど）、工程内管理又は試験、日常的な生産で生産物収集の際に満たすべき判断基準及び
 275 原料／中間製品収集並びに該当する場合はダイバージョンについての戦略
- 276 ● 該当する場合、装置間の原料／中間製品の移送方法（例えば、垂直、水平又は気送シス
 277 テムなど）
- 278 ● 各工程ステップにおける原料／中間製品の流れの概要を示すフロー図、該当する場合は
 279 以下の点を明確にする。
 - 282 ○ 各工程での原料／中間製品の投入及び取出し位置（原料／中間製品のダイバージ
 283 ョン及び収集ポイントを含む）
 - 284 ○ 単位操作及びサージライン又はタンクの場所
 - 285 ○ 連続工程のステップかバッチ生産工程のステップかを明示
 - 286 ○ 連続工程のステップかバッチ生産工程のステップかを明示
 - 287 ○ 連続工程のステップかバッチ生産工程のステップかを明示
 - 288 ○ 連続工程のステップかバッチ生産工程のステップかを明示
 - 289 ○ 連続工程のステップかバッチ生産工程のステップかを明示
 - 290 ○ 工程モニタリング及び管理（例えば、PATによる測定、フィードフォワード又は
 291 フィードバック制御など）、中間製品試験又は最終製品管理が実施される重要な
 292 ステップ及びポイント
 - 293 ○ 連続工程のステップかバッチ生産工程のステップかを明示
 - 294 ● 装置設計又は配置及びシステム統合のうち、開発中に工程管理に重要であること、又は
 295 製品品質に影響を及ぼすことが明らかとなった側面についての適切かつ詳細な説明

296 4.2. 管理戦略

297 CM 工程の管理戦略は、稼働時間を通して生産物が目的とする品質であることを保証するた
 298 めに設計されている。管理戦略では本ガイドラインの第 3 項に取り上げた要素に留意すべきであ
 299 る。製造において関連する管理及びアプローチ、並びに CM 工程の稼働について説明すべきで
 300 ある。管理戦略については以下の点を取り上げる。

301

- 302 ● **投入原料の特性**：投入原料の特性及びその変動性（例えば、ロット内、ロット間、供給業
303 者間など）が連続処理に及ぼす影響を評価し、提案する原料特性の許容範囲については原
304 料規格設定時に妥当性を示すべきである。投入原料が薬局方に収載済みの場合、規格及び
305 試験方法は該当する薬局方の要件を超える場合もある。
306
- 307 ● **工程モニタリング及び管理**：管理できた状態のモニタリング及び維持のためのアプローチ
308 が頑健であることを申請資料に適切に記載すべきである。工程及び品質に関する判断（例
309 えば、工程の一時停止又は原料／中間製品のダイバージョンなど）のために、いかに管理
310 システムが工程パラメータ及び工程内での原料／中間製品特性の測定を利用するかについ
311 て、そのアプローチを記載すべきである。その他に、サンプリング戦略（例えば、場所、
312 サンプルサイズ、頻度、統計学的アプローチ及び判定基準、並びにそれらと用途との関連
313 性など）、使用する場合はモデルの概要（例えば、多変量統計的プロセス管理など）、工
314 程内管理の判断時でのデータ使用（例えば、原料／中間製品のダイバージョンを開始する
315 ためなど）等の重要な事項を定義すべきである。CM 工程中に生じる可能性のある変動やバ
316 ラツキが見えないデータ解析方法を使用してはならない。例えば、データの平均を求める
317 際には、CM の全稼働時間でデータの平均を求めるのではなく、適切な時間間隔で求めるこ
318 とを検討すべきである。したがって、統計学的サンプリング計画及びデータ解析を説明し、
319 その妥当性を示すべきである。
320
- 321 ● **システム操作**：システムスタートアップ、シャットダウン及び一時停止の管理、並びに外
322 乱の取扱いについて手順書を設定し製造所で維持すべきである（付録 V を参照のこと）。
323 これらの操作（例えば、外乱の取扱いなど）に関連するアプローチについては、その詳細
324 を適切なレベルで申請資料に記載すべきである。一過性及び一時停止イベントで影響を受
325 けた原料／中間製品の処理については、生産物の品質に生じる可能性のあるリスク（例え
326 ば、外乱が下流に伝播した場合の影響など）を考慮した上で、妥当性を示すべきである。
327
- 328 ● **原料／中間製品のダイバージョン及び収集**：原料／中間製品のダイバージョン及び収集戦
329 略について説明し、その妥当性を示すべきである。戦略の説明には、原料／中間製品のダ
330 イバージョンの開始判定基準、ダイバートする原料／中間製品の量の決定根拠、原料／中
331 間製品収集の再開条件などを含めるべきである。ダイバージョン戦略の策定の際には、サ
332 ンプリング頻度、RTD 並びに外乱の大きさ、継続時間及び伝播などの因子を考慮すべきで
333 ある。ダイバートする原料／中間製品の量は、RTD 及びその他の測定の不確実性を考慮し
334 て、妥当な安全域が適切に取り入れられているべきである。原料／中間製品収集、ダイバ
335 ージョン及び処理（例えば、隔離、オフライン試験、調査など）を管理する手順は申請資
336 料に記載する必要はないが、医薬品品質システム（PQS）（ICH Q10）内に維持すべきであ
337 る。
338
- 339 ● **RTRT**：生産物の品質特性の一部又は全てに RTRT を適用してもよい。RTRT は CM 実施の
340 規制要件ではない。RTRT を提案する場合、関連する参照試験法を記載すべきである。
341 RTRT 実施のためのデータ収集アプローチの開発では、データ収集の中断（例えば、近赤外
342 (NIR) プローブの再校正など）がいかに製品品質に関連する判断に影響するかのリスクア
343 セスメントを含めるべきである。提案する管理戦略には、これらのシナリオで生じる製品
344 品質に対するリスクを低減化するための代替又は追加の品質管理を含めるべきである。
345 RTRT による結果が不適合又は不適合の傾向を示す場合、適切な調査を実施すべきである。

346 従来の出荷試験法の代替法として用いるモデルについては、「Points to Consider」を参照の
347 こと。
348

- 349 ● **装置及びシステム統合**：装置設計及びシステム統合のうち、生産物の品質及びその管理に
350 重要であることが示されている側面については、説明し、全体の管理戦略の中で妥当性を
351 示すべきである。
352

353 管理戦略の概要は CTD の 3.2.S.2.6 項又は 3.2.P.2.3 項に示し、当該項には製造工程及びその管理
354 方法の理解、並びに評価を可能にする詳細情報を含む CTD の項へのリンクを付けるべきである。

355 4.3. ロットの説明

356 ロットサイズを定義するアプローチ（第 2.2 項の例を参照のこと）及び申請する商業生産時のロ
357 ットサイズ又は範囲を申請資料に記載すべきである。
358

359 範囲で申請する場合、その妥当性を示し、当該範囲を達成するためのアプローチについて説明
360 すべきである（第 2.2 項）。申請した範囲内でのロットサイズの変更は PQS 内で管理可能であ
361 る。承認後に承認範囲を超えて製造量を変更する場合は、データの裏付け（第 3.2 項）及び適切
362 な管理（すなわち、事前承認又は届出）を行うべきである。
363

364 ロット間の恒常性及びシステムの頑健性を確保するため、適切な定量的指標を規定すべきであ
365 る。例えば、ロットサイズを収集した生産物の量で規定する場合、各ロットでの生産物の収集
366 量に対するダイバージョン分の相対量を考慮すべきである。
367

368 実際に目的とするロットサイズを生産開始前に規定し、PQS で管理すべきである。

369 4.4. プロセスモデル

370 申請資料に記載するモデル開発、バリデーション及び維持管理の適用範囲、並びにその詳細は
371 モデルタイプ及び影響のカテゴリに対応しているべきである。プロセスモデルは所定のシステ
372 ムに特有であるべきである（例えば、装置、配置、接続など）。商業生産の一部で使用される
373 モデルについては全情報を製造所で維持管理すべきである。プロセスモデルに規制当局が期待
374 することについては、「Points to Consider」を参照のこと。

375 4.5. 原薬及び製剤の安定性

376 安定性データパッケージで規制当局が期待することは概して CM とバッチ生産間で違いはない
377 （例えば、ICH Q1A、ICH Q5C などを参照のこと）。他のガイドライン（例えば、ICH Q1A な
378 ど）に規定されているような安定性試験にパイロットスケールロット（例えば、少なくとも実
379 生産スケールの 10 分の 1 など）を用いることへの考え方は、CM には適用されない場合がある。
380 安定性試験用と商業生産ロットの製造量が異なる場合に考慮すべき点については、第 3.2 項を参
381 照のこと。
382

383 基準となる安定性データを得るために用いるロットは、商業生産工程を反映した製造工程及び
384 装置を用いて製造されるべきである。安定性基準ロットは、ICH 安定性試験のガイドラインに
385 記載のある変動性（例えば、原薬ロット又はセルバンクのバイアルが異なるなど）を反映して
386 いるべきである。複数の安定性試験ロットを同じ質量流速のまま生産稼働時間を短縮して製
387 造してもよい。ただし、管理できた状態が確立され、より長い商業生産稼働時間を通じて維持

388 されることが証明されている場合に限る。代わりに、化学薬品であれば、上記の変動性をロット
389 トに反映している場合（例えば、異なるロットの原薬を順に用いるなど）、1回のスタートア
390 ップ/シャットダウンからなる1回のCM運転で、複数の安定性試験ロットを得ることができ
391 ると考えられる。

392 4.6. バッチ生産工程からCMへの切替え

393 生産モードをバッチから連続に変更する場合、第3項で特定した要因に留意し、適切な管理戦
394 略の開発が必要となる。バッチ及び連続工程で得た生産物の品質は同等であるべきである。生
395 産物の同等性/同質性を確保し、追加の生物学的同等性、非臨床又は臨床試験及び安定性デー
396 タの必要性について評価するためには、科学及びリスクに基づくアプローチを採用すべきであ
397 る。治療用タンパク質製剤の場合の生産物の同等性/同質性を確保する方法に関するさらなる
398 詳細はICH Q5Eで確認できる。製造業者は承認済みバッチ生産工程をCM工程に変更する前に
399 規制当局から承認を得るべきである。製造業者は申請する変更について規制当局の期待、製造
400 業者の戦略及びデータパッケージの受入れ可否を明確にするために、規制当局の助言を求める
401 ことができる（例えば、CMへの切替えに必要な処方の変更の可能性、及びこれらの変更の製
402 品登録への影響など）。

403 4.7. プロセスバリデーション

404 各極の規制及びガイダンスに設定されているように、バッチ及びCM工程には同様のプロセス
405 バリデーションの要件が適用される。ロット数が固定されている従来のプロセスバリデーション
406 アプローチに加えて、継続的工程確認アプローチも使用できる。ただし、継続的工程確認ア
407 プローチの使用は、製品及び工程理解、システム設計並びに全体の管理戦略に基づいて妥当性
408 が示されるべきである。

409 継続的工程確認を用いる場合、収集されたリアルタイムデータにより管理できた状態が維持さ
410 れ、稼働時間を通して目的とする品質の生産物が製造されていることが示されるよう、CMシ
411 ステム性能及び中間体/中間製品等の品質が連続的にモニタリングされているべきである。申
412 請資料には、継続的工程確認のために申請した管理戦略の妥当性を裏付ける根拠を記載すべき
413 である。

414 415
416 継続的工程確認アプローチを使用して初回の製品上市を裏付ける場合、申請者はバリデーション
417 活動が十分となり、商業用製造工程の信頼性が確保されることが考えられる時期を規定しておく
418 べきである。

419 4.8. 医薬品品質システム

420 PQSでの期待事項はバッチ生産工程とCM工程で同じであり、関連するICHガイドラインに従
421 うべきである。CMで稼働上重要なことは、原料/中間製品等のトレーサビリティ、工程モニ
422 タリング及び中間体/中間製品等のダイバージョン戦略が十分に設定されている場合に、不適
423 合中間体/不適合中間製品等をロットからダイバートできる点である。必要な場合、中間体/
424 中間製品等のダイバージョンの手順はPQSの下で設定すべきである（第4.2項を参照のこと）。
425 計画されたイベント（例えば、システムスタートアップ及びシャットダウンなど）によりダイ
426 バートされた中間体/中間製品等については、イベントが製造工程の稼働性能に対して設定さ
427 れた判定基準を満たす場合、通常、調査を要さない。外乱を管理するためのアプローチの例を
428 付録Vに示す。付録Vに記載のとおり、予期せぬ外乱が生じた場合には、適切な調査、根本原
429 因分析、並びに是正及び予防措置（CAPA）を実施すべきである。外乱の管理方法を中間体/

430 中間製品等のダイバージョンのカテゴリ別に記載した包括的な計画又はディシジョンツリーを
431 PQS の下で維持すべきである。

432 **4.9. ライフサイクルマネジメント**

433 CMのライフサイクルマネジメントには、ICH Q12に記載の原則及びアプローチが適用可能であ
434 る。既存の製品のバッチ生産から CM 工程への切替えに伴う追加のライフサイクルマネジメン
435 トについては第 4.6 項を参照のこと。

436 **4.10. CTD で提出する CM に特有の情報**

437 ICH M4Q で概要が示されているとおり申請資料に情報を記載すべきである。該当する場合、
438 CMに関連する追加要素も申請資料に記載すべきである。表 1 に当該要素の一部を示す。原薬か
439 ら製剤までの一貫した CM 工程の場合、一貫したフロー図といった情報及びデータを 3.2.P 項に
440 まとめて示してもよい。その際、3.2.S 項への相互参照を付ける（さらなる詳細については付録
441 IV を参照のこと）。

442
443

表 1：CTD で提出する CM に特有の情報

CTD 項	情報及びデータ
3.2.S.2.6 3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯 <ul style="list-style-type: none"> ● 工程開発全体の概要、関連する管理戦略要素を全て含める（詳細情報を含む CTD の項へのリンクを付ける）、例えば： <ul style="list-style-type: none"> ○ システムスタートアップ、シャットダウン及び一時停止の説明とその妥当性 ○ 原料／中間製品等のダイバージョン及び収集戦略の説明とその妥当性 ○ フィードフォワード及びフィードバック制御の説明 ● 使用する場合は、プロセスモデルの開発とその妥当性 ● 外乱に対する管理の概要
3.2.S.2.2 3.2.P.3.2	ロットの定義 <ul style="list-style-type: none"> ● ロットサイズ又は範囲、及び目的のロットサイズ又は範囲を達成するためのアプローチ
3.2.S.2.2 3.2.P.3.3	製造工程及び工程管理に関する説明 <ul style="list-style-type: none"> ● 商業用製造工程の説明、フロー図及び装置のスキームを含む ● 工程管理及び限度値（例えば、供給速度／質量流速、供給機管理限度値など） ● 重要工程パラメータ ● 管理戦略に含まれている場合は、能動制御（例えば、フィードフォワード又はフィードバック制御など）及びプロセスモデル ● 生産物収集に対する判定基準。管理限度値並びに隔離及びダイバージョンから廃棄までの戦略を含む ● 生産物品質に重要な装置及びシステム統合の説明 ● 使用する場合は、影響度の大きいプロセスモデルの全体像
3.2.S.2.4 3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 <ul style="list-style-type: none"> ● 工程内試験又は管理及び判定基準の概要 ● 工程内試験又は管理のためのサンプリング計画

	<ul style="list-style-type: none"> • 使用する場合は、影響度の大きいプロセスモデルのバリデーションデータ及び維持計画
3.2.S.4.1/4.2 3.2.P.5.1/5.2	規格及び試験方法／試験方法 (分析方法) <ul style="list-style-type: none"> • 出荷に使用する場合は、RTRT の方法及び判定基準の説明
3.2.S.4.5 3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 <ul style="list-style-type: none"> • 分析方法の管理戦略の概要 (該当する場合は、PAT データにギャップが生じたときに実施する代替計画を含む) • 全体の管理戦略の妥当性を立証し、詳細な情報については適切な CTD の項へのリンクを付ける (3.2.S.2.6 項及び 3.2.P.2.3 項に記載のない場合)
3.2.R	各極の要求資料 <ul style="list-style-type: none"> • ICH M4Q で示されている該当情報 (例えば、継続的工程確認のスキーム、実施済みのロットの記録など)

444 5. 用語

445 **能動制御：**

446 工程の出力が目的とする範囲内に維持されるよう工程を自動的に調整するハードウェア
447 及びソフトウェアアーキテクチャ、メカニズム並びにアルゴリズムで構成されるシステム。
448 例としてはフィードフォワード及びフィードバック制御がある。

449
450 **ロット：**

451 規定された限度内で均質と予測できる、1 つの工程又は一連の工程で製造された原材料
452 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
453 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。

454
455 **外乱：**

456 システムに導入される工程への入力が必要な運転範囲又は条件 (例えば、工程パラメータ、
457 原料／中間製品特性、装置の状態又は環境など) を超えるような想定されていない
458 変化。

459
460 **ダイバージョン：**

461 製造工程で生産物の流れから原料／中間製品等を分離及び隔離する手順。

462
463 **原料／中間製品等のトレーサビリティ：**

464 製造工程を通して原料／中間製品等の分布を追跡する能力。

465
466 **モデルの維持：**

467 製品のライフサイクルを通して規定された一連の活動で、モデルの性能をモニタリング
468 し維持することで継続してモデルの意図した承認済みの目的に対する適切性を担保する。

469
470 **多変量統計的プロセス管理：**

471 多変量統計手法を適用することで、複雑な工程データを相関性があると考えられる変数
472 で解析する。(EP)

- 473
474 **動的特性：**
475 条件変更又は一過性イベントに対する製造工程の反応。
476
477 **滞留時間分布 (RTD)：**
478 物質が特定の工程環境/容器/単位操作を通過する際の滞留時間範囲の尺度。(ASTM
479 E2968-14)
480
481 **稼働時間：**
482 ある量の生産物の製造に要する時間。
483
484 **ソフトセンサー：**
485 物理的な測定代わりに用いられるモデルで、測定データ(例えば、工程データなど)
486 に基づいて変数又は特性(例えば、原料/中間製品の品質特性など)を推定する。当該
487 データ変数の選択を含むモデル開発は、包括的な製品及び工程の理解により進められる。
488
489 **定常状態：**
490 時間が経過しても変化しない安定した状態。
491
492 **システム：**
493 製造の構成。CMにおいては個々の装置からなり、それぞれの装置、モニタリング、管
494 理システムとの接続及び空間配置で構成される。
495
496 **一過性のイベント：**
497 工程が動的変化を受ける一時的な状態。この変化は外乱又は選択した運転条件での意図
498 的な変更(例えば、スタートアップ、シャットダウン、ある運転条件の別条件への変更
499 など)により生じることがある。
500
501 **単位操作：**
502 工程での1つの基本ステップ。単位操作では、反応、結晶化、混合、精製、造粒、ろ過、
503 ウイルス不活性化などの物理的又は化学的変換を伴う。

504 6. 参考文献

- 505 ASTM E2968-14 : Standard Guide for Application of Continuous Processing in the Pharmaceutical
506 Industry
507
508 EP : 欧州薬局方
509
510 ICH Q1A : 安定性試験ガイドライン
511
512 ICH Q5C : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験
513

ICH Q13 ガイドライン (案)

- 514 ICH Q5E : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品) の製造工程の変
515 更にともなう同等性 / 同質性評価
516
517 ICH Q6A : 新医薬品の規格及び試験方法の設定
518
519 ICH Q7 : 原薬 GMP のガイドライン
520
521 ICH Q8 : 製剤開発に関するガイドライン
522
523 ICH Q9 : 品質リスクマネジメントに関するガイドライン
524
525 ICH Q10 : 医薬品品質システムに関するガイドライン
526
527 ICH Q11 : 原薬の開発と製造 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医
528 薬品) ガイドライン
529
530 ICH Q12 : 医薬品のライフサイクルマネジメント
531
532 ICH M4Q : CTD (コモン・テクニカル・ドキュメント) 品質に関する文書の作成要領に関する
533 ガイドライン
534
535 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
536 れた ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」

537 パート II : 付録

538

539 付録 I : 化学薬品原薬の連続生産

540

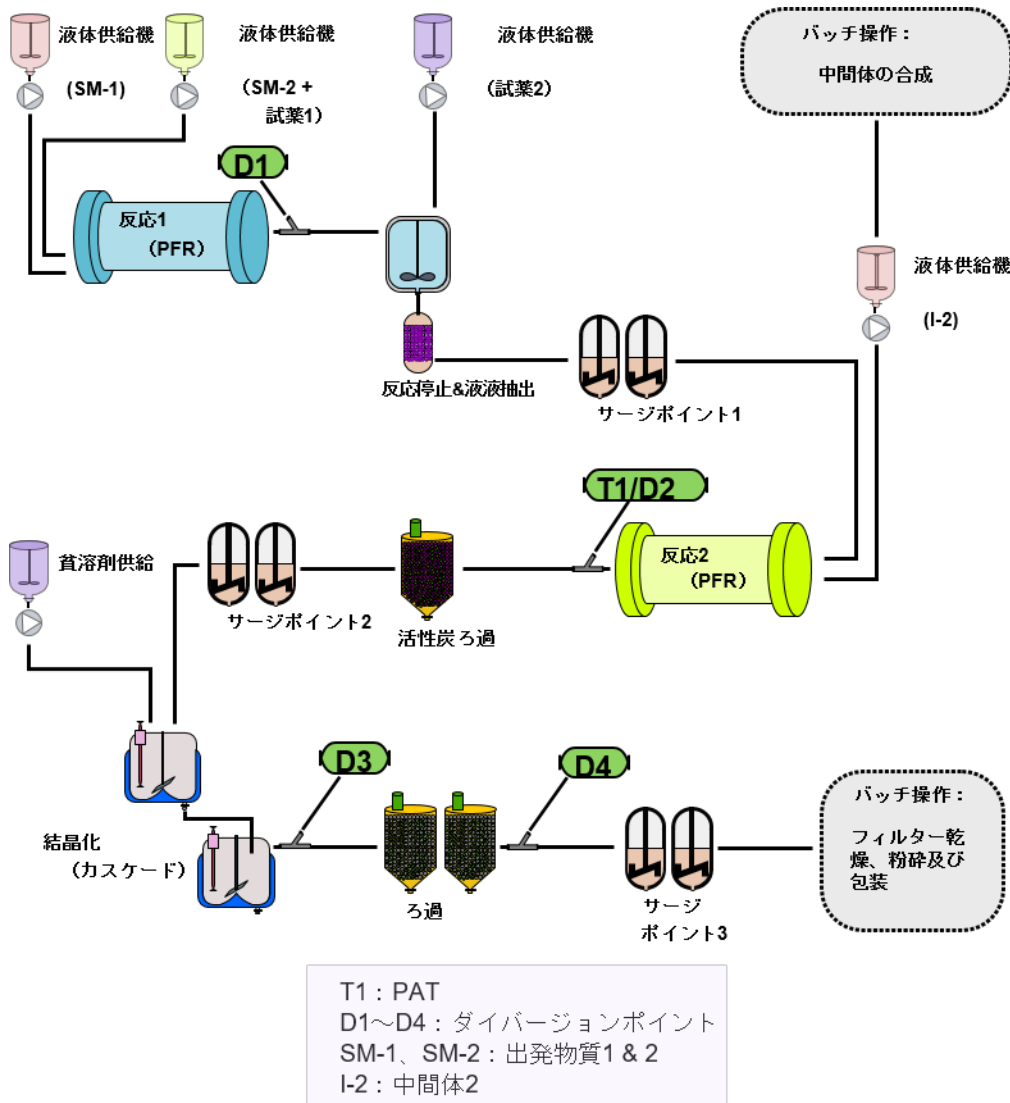
541 1. 序論及びシステム例の概要

542 本付録では化学薬品原薬の CM 実施のためのアプローチをガイドライン本文に記載された科学的原則に基づいて例示する。本書で示す検討ポイントは、決して原薬 CM システム全てを網羅しているわけではない。代替アプローチも使用可能である。

545

546 図 1 に連続及びバッチ生産の両方の操作を含む原薬製造工程を示す。規制当局に提出するフロー図を意図したものではないことに留意すること。連続工程セグメントはプラグフローリアクター (PFR) 2 台、液相抽出、活性炭ろ過、連続結晶化及びろ過を特徴とする単位操作で構成されている。中間体 2 の製造は、フィルター乾燥、粉碎及び包装を含む最終処理と同様に、バッチ式で行われる。本付録では当該工程の連続生産に関連する要素に注目する。

551



552

553

図 1 : 化学薬品原薬の CM システムの例

554

555 2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点

556 CM システム及びその管理戦略は、不純物プロファイル及び物理的・化学的性質といった原薬の
557 生産及び品質に影響を及ぼすパラメータを管理するために設計された。全体の管理戦略はガイ
558 ドライン本文及び ICH Q7～Q11 に従って策定された。

559 2.1. 装置設計及び統合

560 図 1 (本付録の第 1 項) の連続工程セグメントでは、以下の処理が行われる。

561

562 ● 反応 1 : PFR 内で出発物質 1 と 2 を結合させて中間体 1 を製造する。ダイバージョンポイン
563 ト D1 は PFR の下流にあり、PFR の状態が既定の判定基準外となった場合に原料/中間体を
564 ダイバージョンできるようにしている。PFR の下流で統合操作として反応が停止され、好
565 ましくない副生成物は液液抽出により除去される。得られた溶液 (中間体 1) をそのまま単
566 離せずに 2 番目の反応へと投入する。

567

568 ● 反応 2 : 中間体 1 と中間体 2 (上流で別のバッチ単位操作により製造) を 2 番目の PFR 内で
569 結合させ、粗原薬を得る。反応器出口 (T1) 近くのオンライン PAT により中間体 1 から粗
570 原薬への転換をモニタリングする。PAT の下流にあるダイバージョンポイント D2 は不適合
571 物質のダイバージョンに用いられる。

572

573 ● 原薬単離 : 粗原薬を活性炭ろ過及び 2 段階連続結晶化により精製する。結晶スラリーを同一
574 のろ過装置 2 台を交互に運転してろ過する。このセットアップでは、1 台のろ過装置で結晶
575 化生産物を収集している間に 2 台目のろ過装置で単離した生産物を取り出すことができ、結
576 晶化後の原薬の連続処理が可能になる。ダイバージョンポイント D3 及び D4 はそれぞれ晶
577 析装置及びバッチ操作直前にあり、粗原薬のダイバージョンが可能である。バッチ乾燥粉
578 砕操作を用いて結晶化原薬を目的とする粒子径分布にする。

579

580 サージポイントは 3 カ所ある (それぞれ複数のサージタンクを含む) : 反応 2 の前、2 段階連続
581 結晶化の前及び最終バッチ操作の直前。これらは、システム設計及び管理戦略の重要な構成要
582 素で、工程の頑健性を向上させるだけでなく、上流と下流の操作分断による質量流速の一時的
583 な差を小さくする。

584

585 システム全体及び各単位操作を管理戦略に沿って設計することで中間体/原薬の品質を最適化
586 する。例えば、PFR 設計要素 (すなわち、寸法及び配置) により、温度、混合及び反応物フロ
587 ーの正確な管理が可能になる。これらのパラメータは開発中に原薬の不純物プロファイルに重
588 要であると判明していた。

589 2.2. 工程管理及びモニタリング

590 反応 1 及び 2 を通して用いる包括的管理により、操作及び得られる粗原薬の品質の恒常性が担
591 保される。反応 1 の化学量論量は供給原料の濃度及び流速の制御により正確に管理される。反
592 応温度の管理により、不純物形成を最小限に抑えながら出発物質の中間体 1 への転換が担保さ
593 れる。反応 2 の管理は、中間体 1 レベルを PAT により測定し、中間体 2 の投入速度をフィード
594 バック制御することで行われる。これにより、当該反応の化学量論量が正確に担保され、中間
595 体 1 供給液の変動による原薬純度への影響が最小となる。PAT では粗原薬及び工程不純物のレ

596 ベルも測定する。それにより上流のステップ全ての操作の確実な実施及び製品品質の恒常性を
597 確認できる。

598
599 外乱の検出、是正措置及び原料／中間体のダイバージョンに適した戦略を策定するために RTD
600 を用いた。RTD 特性解析は、規定の質量流速を全 CM 工程に適用した際の全単位操作及びサー
601 ジポイントを対象とした数学的モデルに基づいて行った。次に RTD を、商業生産用装置の適切
602 なセグメントを対象とした実験的トレーサー試験により確認した。原料／中間体のダイバージ
603 ョンの開始判断は、工程パラメータ及び PAT 測定値の既定の判定基準との比較結果を根拠とし、
604 ダイバージョンのタイミングと排出時間は RTD に基づく。重要なことは、RTD は原料／中間体
605 のトレーサビリティ確保のためにも用いられることである。

606
607 動的特性及びその全工程を通して製造される原料／中間体の品質特性への影響を把握すること
608 は、スタートアップ及びシャットダウン戦略の策定にも役立った。例えば、反応 1 及び 2 のス
609 タートアップでは、中間体 1 又は粗原薬をそれぞれダイバージョンポイント 1 又は 2 で少量分
610 取し、中間体 1 又は粗原薬の濃度が次の操作の処理に入る前に目標値に達するようにする。ダ
611 イバージョンの判定基準は RTD を考慮して時間で設定した。このアプローチは開発試験で裏付
612 けられ、商業生産用工程装置で確認された。反応 2 の後の PAT モニタリングにより、スタート
613 アップ中適切な判定基準を満たしていたという追加の検証が行われる。粗原薬／原薬の収集は
614 以下に示すように工程の最後まで行われる。

615
616 サンプルング及び工程内での測定の必要性について、滞留時間 (RT) /RTD、サージポイント、
617 動的特性並びに測定のタイプ及び目的などの重要因子を考慮して評価した。反応 2 での PAT の
618 測定頻度は、外乱の検出、工程の調整、規定の判断基準に基づく原料／中間体の適切なタイミ
619 ングでのダイバージョンの担保に十分な頻度である。原料／中間体のダイバージョンの判断基
620 準は、外乱の大きさ及び継続時間、下流の単位操作及びサージポイントの動的特性及び RTD の
621 理解、並びに結晶化操作の不純物除去能に基づく。この管理戦略の結果、連続結晶化ステップ
622 に投入される粗原薬液は全て許容品質基準を満たし、次の晶析装置での処理を受けることがで
623 きる。

624
625 連続結晶化での適切な管理及びモニタリング要件については、開発中に小スケールの類似装置
626 で広範に検討が行われ、商業生産装置を用いて検証された。工程開発では、不純物の多い供給
627 液を用いるスパイク試験及び工程パラメータ (すなわち、供給流速、供給液比率及び温度) の
628 意図的な変更などを実施した。稼働時間を延長させて晶析装置に付着した固形物を評価したと
629 ころ、固形物は流動性の原薬スラリーと同じ形状及び純度であった。これらの試験で特定され
630 た工程パラメータ及び範囲のセットは適切にスケールアップされた。これらの管理を結晶化後
631 の試験 (例えば、結晶形、純度など) と合わせて実施することで、連続結晶化及びフィルター
632 を通して得られる原薬の品質の恒常性が担保される。

633
634 得られた結晶はサージポイント 3 で収集され、バッチ操作により乾燥及び粉碎が行われ、製剤
635 製造での使用に適した粒子径の原薬が得られる。また、目的とする工程条件又は原料特性が満
636 たされない場合の手順を策定し、ダイバージョンポイント D3 又は D4 で粗原薬のダイバージ
637 ョンができるようにした。ただし、スタートアップ又はシャットダウンの際に原薬を晶析装置か
638 らダイバートすることは不要と判断された。

639 2.3. その他の管理上の考慮すべき点

640 経時的な工程の頑健性及び性能は重要な考慮すべき点である。リスクアセスメントにより、申
 641 請された稼働時間（数カ月間にわたる場合もある）を支持する十分な管理が行われていること
 642 を確認した。また、多くの考慮すべき点及び該当する管理/対策が確認された。表 2 にその例
 643 をまとめる。

644
 645

表 2：考慮すべきその他の管理の例

考慮すべき点	管理/対策
洗浄及び付着の可能性	<ul style="list-style-type: none"> • リスクに基づく洗浄戦略の設定、蓄積が原薬品質に及ぼす影響の把握を含む • 付着及び清浄度を評価するための追加モニタリング（例えば、フィードポンプの排出口の圧力センサー、連続晶析装置の場合は定期的な目視確認など） • その他のリスク因子を少なくする（例えば、供給液をろ過すれば付着リスクをさらに抑えられるなど）
工程中の物質の安定性	<ul style="list-style-type: none"> • ロットの記録及びプロセスの自動化により運用される工程（例えば、供給液の場合、サージポイント、反応器及び晶析装置に蓄積した物質など）での主要ポイントのホールド時間 • 微生物汚染のリスクアセスメント（すなわち、工程中間製品及び条件に基づく）、リスクは無視できる）
計器の校正及び変動/ドリフトの可能性	<ul style="list-style-type: none"> • 設定ポイントでの定期的な確認（例えば、PFR に対する工程パラメータ測定、PAT 分析計のシステム適合性など） • 設定場所での二重センサー（例えば、PFR 用温度プローブなど）、適切な是正措置が可能となる
装置のメンテナンス	<ul style="list-style-type: none"> • 目標の稼働時間を達成するためのメンテナンス要件 • 重要な場所には装置を余分に設置し（例えば、バックアップポンプなど）、連続操作を可能にする

646 加えて、原材料の規格を工程開発中に評価した。この例ではバッチと連続処理間で差はなかつた。
 647
 648

649
 650 合わせて、各種管理を実施する際に得られた工程理解により管理戦略が頑健で確実になる。こ
 651 れにより、結果として得られる原薬の不純物プロファイルを含む品質の恒常性、物理的・化学的
 652 性質及び予期せぬイベントを特定し、適切に対応するシステムの能力が担保される。

653 2.4. プロセスバリデーション

654 工程管理、オンライン PAT 測定、工程パラメータ及び物質特性の包括的モニタリング並びに最
 655 終製品試験の組合せにより、当該プロセスに関してデータが豊富な環境が得られる。開発中に
 656 得られたシステムの理解を伴うことで、製品のライフサイクルでの工程変更をバリデートする
 657 際に、商業生産品出荷の際に実施した従来のプロセスバリデーション及び継続的工程確認が使
 658 用できるようになった。

659
 660 当初ロットサイズの範囲は、製品の需要及び最終バッチ単位操作への投入に必要な量に基づい
 661 て設定された。固定したロット数でプロセスバリデーションを実施した。商業生産 CM システ
 662 ムでは各 1 回のスタートアップ及びシャットダウンが計画され、プロセスバリデーションロッ
 663 トの生産に用いられた。このアプローチは、システムのスタートアップ及びシャットダウン能

664 力を示す完全な証拠により裏付けられた。当該証拠としては、類似装置を用いた開発作業、商
665 業生産用装置及びシステムの適格性評価データ、バリデーション前の実証運転の結果並びにリ
666 アルタイムでスタートアップ及びシャットダウンそれぞれの達成を検証できる CM システムに
667 よる広範な工程モニタリングなどであった。

668
669 次に、稼働時間延長に伴うロットサイズの増大を支持するため、製品承認後に継続的工
670 程確認アプローチが採用された。当該アプローチでは、稼働時間延長のリスクアセスメントを行
671 った。その結果、製造工程の稼働性能及び中間体／原薬の品質は影響を受けないという結論が得
672 られた。継続的工工程確認アプローチでは、各ロットの生産中に得られたデータを用いて稼働時
673 間を延長した当該ロットのバリデーションの達成を支持した。データとしては、システム性能モ
674 ニタリングなどの情報及び適切な検出と是正措置のデータログ及び中間体／原薬の品質を担保す
675 る他の管理であった。また、この生産の変更及び継続的工工程確認アプローチの使用を届け出
676 るため、適切な規制対応を実施した。

677 3. 規制上の考慮すべき点

678 ガイドライン本文の第 4 項を参照のこと。個々の CM 工工程設計によっては、申請資料に新たな
679 要素について記載する必要が生じることがある。例えば、この例では、原料／中間体のダイバ
680 ージョン及び収集戦略に対するサージポイントの影響を、原料／中間体のその後の成り行きを
681 含めて記載した。

682 付録 II：製剤の連続生産

683

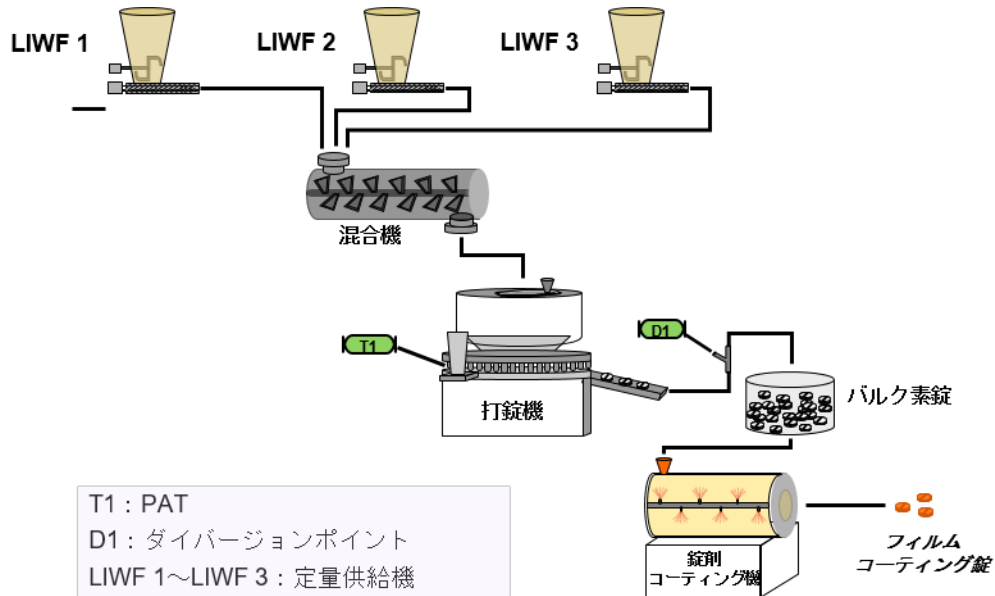
684 1. 序論及びシステム例の概要

685 本付録は固形製剤の CM を実施するためのひとつのアプローチを、ガイドライン本文に記載され
 686 れた科学的原則に基づいて例示する。本書で示す検討ポイントは、固形製剤 CM システム全て
 687 を網羅しているわけではない。代替アプローチも使用可能である。化学薬品の連続直打プロセ
 688 スの実施に関する特有の考慮すべき点を示す。

689

690 図 2 に連続供給、混合及び打錠の単位操作とバッチモードのフィルムコーティングで構成され
 691 る連続直打プロセスを示す。規制当局に提出するフロー図を意図していない。

692



693

694

695

図 2： 固形製剤 CM システムの例

696 NIR 法を用いる PAT ツールは混合均一性をモニターし、錠剤のダイバージョン開始の引き金と
 697 なる。既定の質量流速での稼働時間に基づいてロットサイズの範囲を設定する。この場合、全
 698 体的な製造販売戦略で 360~1080 kg のロットサイズの製剤が必要である。

699 2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点

700 CM システム及びその管理戦略は、生産物の品質を担保するために外乱の影響が小さくなるよ
 701 うに設計された。全体的な管理戦略はガイドライン本文及び ICH Q8~Q10 に従って策定された。

702

703 2.1. 原料の特性解析及び管理

704 工程開発及び設計では、クオリティ・バイ・デザインアプローチを採用して工程の管理に重要
 705 な装置及び工程パラメータを特定した。さらに、物質品質特性とそれらの単位操作（特に定量
 706 供給機 [LIWF] 及び混合機）に対する影響と、製品の重要品質特性 (CQA) との関係につい
 707 て評価した。一次添加剤のかさ密度及び原薬の粒子径分布 (PSD) が、混合及び含量均一性に

708 対して重要と特定された。添加剤及び原薬に対してそれぞれかさ密度の範囲及び 3 層式 (d10、
709 d50、d90) の PSD 規格を導入した。

710 2.2. 装置設計及び統合

711 最終製品品質に対する外乱の影響を小さくするため、単位操作及びシステム構成要素 (例えば、
712 NIR プロブなど) を設計又は選択した。全体的な設計原則は、可能であれば製品の移動に重
713 力式を使用することである。システム統合の際に、物質の蓄積又は不足が生じないように物質
714 のフローは全ての単位操作を通して調整された。各単位操作について目標とする運転条件での
715 物質のフロー (すなわち、RT、及び RTD) の理解により、システムの物質収支を得た。動的特
716 性に対する装置設計及び操作の影響を、個々の単位操作の RTD 及び個々の単位操作とダイバー
717 ジョンポイント間の工程セグメントの RTD により明らかにした。原薬の代わりに原薬とほぼ同
718 等の流動性を有するトレーサーを処方中の原薬に置き換えることにより、RTD を決定した。

719

720 装置設計及び統合に関して以下の点が重要視された。

721

722 • LIWF : 供給機の質量流速及びその変動性の特性解析が行われた。LIWF は処方に従い理論
723 量の原料を送るよう制御される。また、混合機の混合能力により、製品組成に軽微な変動
724 が生じるリスクは小さくできることが証明された。供給機の質量流速は実験計画法 (DOE)
725 による試験で評価され、目標流速の立証された許容範囲が設定された。モデル作成及び統
726 計学的アプローチ (例えば、ファンネルプロットなど) が、質量流速における外乱の大き
727 さ及び継続時間の限度値を求めるために利用された。その理由は、製品のダイバージョン、
728 作業による調査、又はプロセス停止が必要とされるためである。LIWF は補充に使用され
729 る場合 (容積測定モード) を除き、重量測定モードで稼働する。補充に関する特性 (例え
730 ば、補充の継続時間及び質量など) は、供給への影響を最小限にするため評価された。

731

732 • 混合機 : CM システムには水平式混合機を選択し、混合機設計が評価された (例えば、羽根
733 式かリボン式か、混合機の羽根の数及び配列、回転速度など)。羽根式混合機が目的とす
734 る混合均一性の担保に重要であると決定された。羽根の回転速度、数及び配列について、
735 検討した範囲での混合均一性への影響を評価し、混合工程に対応するデザインスペースを
736 設定した。RTD の特性解析は、フォワード及びバックミキシングと外乱の伝播の程度に関
737 する情報を与えた。製品のトレーサビリティ及びダイバージョン戦略を設定するため、
738 RTD を用いた。

739

740 • NIR プロブ : NIR プロブを打錠機供給フレームに設置した。選択した NIR 装置は PAT
741 適用要件 (例えば、分析速度、サンプリング方法、質量流速など) を満たしていた。プロ
742 ブの位置及び高さは固定されている。つまり、物質の蓄積の影響が評価され、顕著でな
743 いことがわかった。NIR 法の開発、校正及びバリデーションに関するデータを得るため、商
744 業生産用のシステムが用いられた。

745

746 • ダイバージョンポイント : トレーサーを用いて NIR プロブとダイバージョンポイント間
747 の RT について特性解析が行われた。この情報を用いて、各単位操作に関する RT を求めた。
748 製品のダイバージョン戦略は、LIWF 及び NIR 区域をそれぞれ LIWF と NIR 間、及びプロ
749 ブとダイバージョンポイント間の RT/RTD と関連づけている。

750

751 • コーティング機 : コーティング機内の物質量は 1 時間当たりの生産量に相当する。コーティ
752 ングは 45 分間で完了するよう設計された。コーティング中に、錠剤ホッパーには次のコー

753 ティングに使用される素錠が充てんされる。

754 2.3. 工程管理及びモニタリング

755 本システムでは、LIWFが速い動的な外乱を引き起こす可能性がある。このような外乱は運転条件
 756 変更時（例えば、スタートアップ又は工程一時停止時など）にも生じることがある。そのため、
 757 これらのイベントのモニタリング及び管理は管理戦略の重要な要素である。管理戦略には、
 758 NIR 測定、工程内管理（例えば、個々及び全体の流速など）、重要工程パラメータを含む工程
 759 パラメータ（例えば、混合機回転速度など）、及び能動的制御（例えば、錠剤重量のフィード
 760 バック制御など）を含む。モニタリング及び管理のためのサンプリング戦略は、対象となる動
 761 的特性を反映しており、それにより関連するあらゆる外乱の十分な検出能力があることを担保
 762 する。それに加えて、これらの点は、システムの事前対応型制御を可能にし、さらに管理でき
 763 た状態での連続操作、及び規定の判定基準に基づく正確な廃棄のための物質のダイバージョン
 764 を担保する。製品のトレーサビリティと適合、及び不適合製品の特定を担保するために、既定
 765 のロットセグメントに特有のコードが割り付けられる。スタートアップ/再開、一時停止/停
 766 止、及びシャットダウン戦略の定義を表3に示す。

767
768 表3：スタートアップ/再開、一時停止/停止及びシャットダウン戦略

処置	内容
スタートアップ /再開	製品の追跡、及びデータ収集が始まる；製造された製品が規定の判定基準を満たすまでダイバージョンを行う。
一時停止/停止	規定の判定基準に従って工程の一時停止、又は停止は手動、又は自動のいずれかで実行される。
シャットダウン	製品の回収は製造された製品が規定の判定基準を満たさなくなるまで続き、その後工程は停止する。

769 2.4. プロセスバリデーション

770 この例では、類似の CM 工程や管理システムの導入時の施設の使用経験（すなわち、プラット
 771 フォームアプローチ）、商業生産用装置を用いる後期製品開発で得られた製品に特有のデータ
 772 の入手可能性、商業生産工程とは別のスケール（すなわち、ロットサイズは稼働時間により異
 773 なるため）、高頻度でのデータ収集による包括的管理戦略、及び継続的工程確認をさらに支持
 774 する生産運転ごとのリアルタイムデータの使用を考慮して、継続的工程確認アプローチが採用
 775 された。その管理戦略は、リアルタイムモニタリング、NIR 測定の使用による傾向及び推定分
 776 析、LIWFデータ、及び工程パラメータのモニタリングで得られたその他のデータソース（例え
 777 ば、混合機のトルクなど）を提供し、それによりリアルタイム CM システムの安定性や性能、
 778 及び生産物の品質の高度な保証を与える。継続的工程確認アプローチは製法変更の報告などの
 779 適切な規制上の手続きを合わせて行うことで、実績を超える稼働時間の延長をバリデートする
 780 ことに利用された。

781 3. 規制上の考慮すべき点

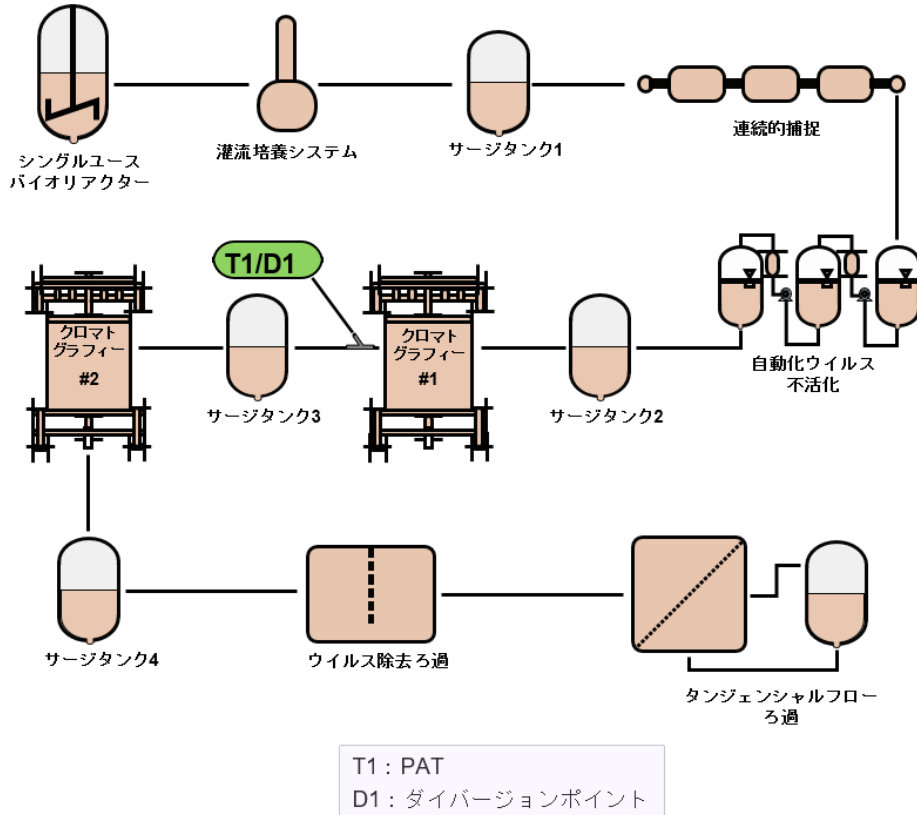
782 ガイドライン本文の第4項を参照のこと。個々の CM 工程設計によっては、申請資料に新たな
 783 要素について記載する必要があるかもしれない。例えば、この例では、動的特性、及び均一性
 784 に重大な影響を及ぼす可能性のある要素（例えば、デザインスペース、羽根の数、及び水平羽
 785 根型混合機内での配列）を説明した。

786 付録 III : 治療用タンパク質製剤原薬の連続生産
 787
 788 1. 序論及びシステム例の概要

789 本付録では、治療用タンパク質製剤の原薬及び複合体化反応（例えば、ペグ化など）の中間体
 790 として用いられる原薬の CM 工程に特有な追加の考慮すべき点を追加で提示してガイドライン
 791 本文を補強する。この付録では完全又は部分的に統合された CM システムに適用可能な点につ
 792 いて記載する。以下に示す論点は、全てを網羅しているわけではない。代替アプローチも使用
 793 可能である。

794
 795 図 3 は治療用タンパク質製剤（例えば、モノクローナル抗体など）の原薬の完全連続生産工程
 796 の例である。この図は規制当局に提出するフロー図の記載例を意図したものではない。本工程
 797 は、灌流培養バイオリアクターと、目的タンパク質を連続的に捕捉し精製する連続的な下流の
 798 クロマトグラフィー及び他の精製工程とを統合している。個々の単位操作はそれぞれ隣接する
 799 単位操作と一体化しているか、単位操作間の連結部にサージタンクが使用されている。サージ
 800 タンク又はラインの使用により、連続操作が質量流速又は動的特性の違いを調整できるよう
 801 になっている。CM システムの他の事例では、選択したステップの単位操作を統合しているかも
 802 しれない。

803
 804 CM 工程では、同一のセルバンクから 1 本又は複数本のバイアルを一度に融解してその結果 1 又
 805 は複数のハーベスト液が得られる。このようにして、原薬を 1 ロット又は複数ロット製造する。



806
 807 図 3 : 治療用タンパク質製剤原薬の CM システムの例
 808

809 2. 管理戦略

810 2.1. 外来性感染性物質の管理

811 一般に、バッチ生産で安全性を担保するために用いられる全ての原則は CM に適用可能である。
812 安全性は ICH Q5A に示される原則に基づく 3つの主要な相補的アプローチにより実証される。
813 外来性感染性物質 (例えば、細菌、ウイルス、真菌、マイコプラズマなど) に対する管理は、
814 全ての潜在的な汚染源 (例えば、出発物質及び原材料、製造作業など) に対するリスクアセス
815 メント、製造工程が外来性感染性物質を除去・不活化する能力、並びに外来性感染性物質が存
816 在しないことを担保する試験の能力に基づくべきである。このアセスメントに基づき、細胞培
817 養及びその他、下流ステップにおいて、工程中に汚染が生じていないことを証明するために実
818 施する外来性感染性物質試験のタイプ及び頻度を含む戦略を策定すべきである。CM に特有の
819 点としては、細胞培養期間の延長と、原薬を得るためのハーベストされた細胞培養液の連続的
820 な処理がある。これは、1つの原薬ロットを得るために使用する全ての細胞培養用液について
821 適格性を証明するための基準を設定すべきであることを意味する。外来性感染性物質に対する
822 迅速試験法が利用可能な場合には、連続操作中の汚染イベントの影響を低減するための判断を
823 リアルタイムに行うことが可能になる場合がある。

824 2.2. 装置設計及びシステム統合

825 閉鎖系の製造装置の使用により外来性感染性物質による汚染のリスクを低減できる可能性があ
826 るが、汚染を防ぐため、使用中のシングルユース製品の完全性を保証すべきである。シングル
827 ユース製品の潜在的に弱い部分 (例えば、接着部分、コネクタなど) や、CM 工程において、
828 潜在的に延長された期間中シングルユースシステムの交換が必要となったり、高い頻度でシン
829 グルユースシステムの交換が必要となったりする典型的な場所に関して、潜在的な汚染リスク
830 について評価すべきである。CM 工程でのろ過ステップは、バッチ生産と比較して、ろ過時間
831 が長くなり単位面積当たりの処理量が多くなったり、フィルター交換の回数が増えたりする可
832 能性がある。これらの因子を考慮して、工程を妨げることなくフィルター交換及び使用後完全
833 性試験を実施できるよう、必要に応じて管理戦略及び明確に設定したスキームを整備すべきで
834 ある。フィルターに不具合が発生した際の物質のダイバージョン及び再ろ過 (再加工) のため
835 の戦略を明確に設定すべきである。

836
837 CM システムでは、偶発的汚染の検出が可能になり、サンプリング手順が原因の不必要な汚染
838 リスクを回避できるよう、リスクアセスメントに基づき適切なサンプリング場所を設けるべき
839 である。サンプリング場所及び頻度は、製品及び工程理解の向上に合わせて調整してもよい。

840
841 統合されたシステムではサージタンクを流速調整やウイルス不活化などのステップ間の他の目
842 的のために使用することができる。サージタンクを使用する際には、これらサージタンク中
843 における生産物の関連する RTD、均一性及び微生物汚染リスクについて事前に評価し、規定して
844 おくべきである。

845
846 CM 工程用の施設設計を検討する際には、妥当性を適切に示した上で、開放型構造 (ボール
847 ルーム) レイアウトでの閉鎖系システム又はウイルス除去ろ過後の工程液を物理的に隔離する開
848 放系システムのいずれかが利用可能であろう。

849 2.3. 工程モニタリング及びリアルタイムリリース試験

850 CM は様々なレベルの自動化を伴う種々のモニタリングスキームに適している。例としては、
851 プロセス容器又は中間材料のフロー中に直接設置したインラインセンサーや、自動サンプリング
852 を行うオンライン分析計などがある。使用するアプローチに関わらず、CM 工程の妥当な段
853 階で適切なモニタリングを実施することで、適時のデータ分析が可能になり、操作が管理でき
854 た状態にあることを確認できる。場合によっては、工程内又は生産物の品質を保証するため、
855 関連する工程パラメータを調整してもよい。インライン/オンライン PAT 能力の向上、及び工程
856 モニタリングの自動化システムの開発により、品質特性によっては RTRT を含む出荷試験戦略
857 の裏付けとなる連続モニタリングスキームが可能になる。オンライン又はインライン測定が利
858 用できない分析技術を用いる品質特性（例えば、力価など）に対しては、製品出荷のために従
859 来のオフライン試験が必要である。同様に、モニタリング及び管理のための従来の試験（例え
860 ば、微生物試験法、その他長時間の処理を要する試験など）も必要かもしれない。

861 3. プロセスバリデーション

862 3.1. プロセスバリデーションに向けたアプローチ

863 バッチモードでのプロセス運転に用いられるプロセスバリデーションアプローチは CM 工程に
864 も適用可能である。したがって、バリデーションの適用範囲は変わらず目的とする品質特性を
865 有する製品を恒常的に生産する能力を証明することである。

866
867 治療用タンパク質製剤の CM では、製造工程の稼働性能及び製品品質の恒常性を証明するた
868 めに選択されたどのアプローチでも、可能性のあるすべての変動要因を考慮しなければならない。
869 これには、1 回のセルバンクの融解から *in vitro* 細胞齢の上限までの培養で収集されたハーベ
870 スト液から精製されたロット間のバラツキ、及び複数本のセルバンクの融解から得たハーベ
871 スト液から精製されたロット間の潜在的なバラツキを含んでいる。妥当性が示されれば、バラツキ
872 の評価は工程の適格性評価の一環として、又は代替試験により実施してもよい。単位操作によ
873 っては、妥当性が示されれば、スケールダウンモデルの使用もバリデーションの代替アプ
874 ローチとなりうる（例えば、ウイルスクリアランスなど）。

875
876 妥当性が示される場合には、プロセスバリデーションアプローチの代替手法（例えば、継続的
877 工程確認など）を検討してもよい。継続的工程確認に関する更なる詳細については、ガイドラ
878 イン本文の第 3.3 項及び第 4.7 項を参照のこと。さらに、継続的工程確認アプローチの適切性を
879 判断する際に、リスクアセスメント、小スケールでの開発データの適用可能性、プロセスモデ
880 ル及び CM 工程に関して十分に類似している分子での経験などの要素を考慮してもよい。

881 3.2. 稼働時間において考慮すべき点

882 CM 用バイオリアクターは、バッチ生産用よりも顕著に長い時間稼働する可能性がある。生産
883 細胞の *in vitro* 細胞齢の上限を設定するためのアプローチは、バイオリアクター稼働モードに関
884 わらず違いはない。バッチモードで稼働するバイオリアクターで以前に確立された *in vitro* 細胞
885 齢の上限は、異なる培養条件の連続モードで稼働するバイオリアクターには適用できない可能
886 性がある。医薬品製造に用いる際の細胞の *in vitro* 細胞齢の上限は、ICH Q5A に示されるように、
887 医薬品製造のために提案された *in vitro* 細胞齢又はそれを超えて、パイロットプラントスケール
888 又は商業生産スケールの条件で培養された製造細胞のデータに基づいて設定すべきである。

889
890 稼働時間に関する考慮すべき点は、あらゆる外来性感染性物質（例えば、ウイルス、細菌、真
891 菌、マイコプラズマなど）に関する管理、樹脂やメンブランの寿命の影響などの因子も留意す

ICH Q13 ガイドライン (案)

892 べきである。ICH Q5A に示されたウイルス試験を実施すべきであり、また、適切な微生物管理
893 戦略を確立すべきである。

894 3.3. ウイルスクリアランスバリデーション

895 ICH Q5A に示されているウイルス安全性及びクリアランスに関する一般的な推奨事項は CM に
896 も適用される。推奨事項が CM システムに適用できない場合には、科学的に妥当な代替手法
897 を提案することができる。

898

899 小スケールモデルの適格性評価などの CM に特有の考慮すべき点は ICH Q5A に示されている。

900 付録 IV : 原薬から製剤までの一貫した連続生産

901

902 1. はじめに

903 本付録では、原薬から製剤までの一貫した CM 工程 (以下、一貫工程) の開発及び実行のため
904 の留意点を追加で示す。低分子の錠剤の場合の一貫工程を図示する。当該付録に示す図例及び
905 アプローチは全てを網羅しているわけではなく、代替アプローチも使用可能である。

906 2. 低分子原薬/製剤の一貫工程

907 2.1. 原薬及び製剤工程ステップの特性解析

908 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、
909 原薬及び製剤の生産の工程では異なる RT を有していることがあり、主に投入する原料が液体
910 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の選択、装置接
911 続、サージライン又はタンク及び工程内での測定の場所、並びに中間製品等のダイバージョン
912 に影響を及ぼす可能性がある。

913 2.2. 一貫工程の例

914 図 4 は、規制当局に提出するフロー図とは異なるが、原薬と製剤の一貫工程を示す。要素を以
915 下に示す。

916

917 ● 液体及び固体の中間製品等の投入ポイント

918

919 ● 原薬及び製剤生産に用いる各工程ステップ

920

921 ● 原薬と製剤を繋ぐ工程設計

922

923 ● 全てのインライン/アットライン/オフライン測定用のサンプリングポイント。PAT を
924 含む。(T1~T5 で示す)

925

926 ● 全てのダイバージョンポイント (D1~D4 で示す)

927

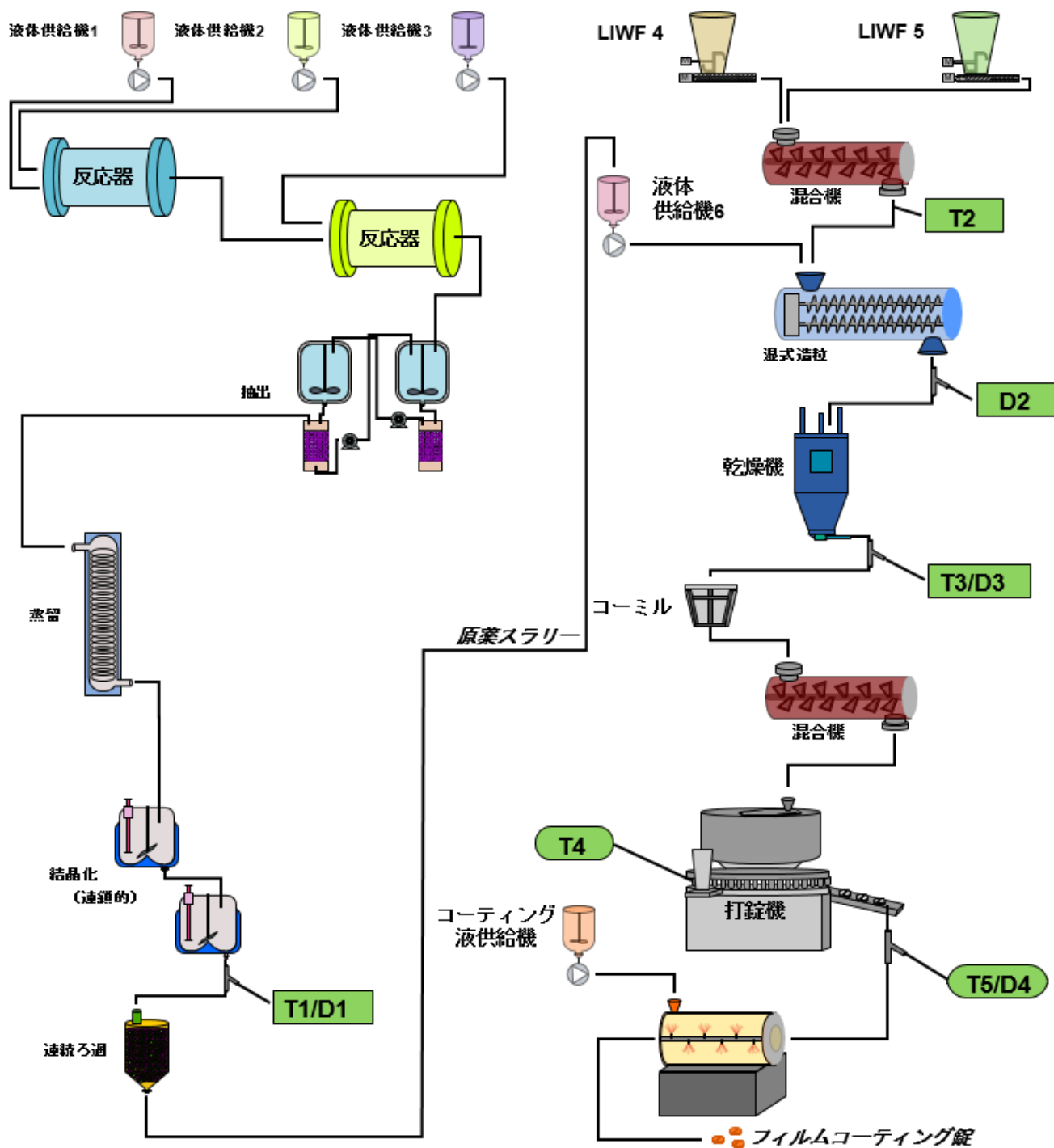
928 この例では、フローリアクターを用いた化学反応、連続的な結晶化、及びクロスフローろ過を
929 用い、濃縮結晶スラリーとして原薬を得る。錠剤製剤の製造に湿式造粒を選択することにより、
930 原薬と製剤の工程を連続ろ過ラインで統合できる。濃縮結晶スラリーは原薬にも造粒液にもな
931 る。サージライン及びタンクは使用していない。

932

933 例えば、異なる精製方法、サージタンク、バッチ式と連続式の単位操作の組合せ等、他の工程
934 スキームも一貫工程の設計で使用可能である。工程設計に結晶の単離が無い場合は、原薬純度
935 の担保の方法について詳細を示すべきである。

936

937



T1~T5 : PAT及びアットライン試験場所
 D1~D4 : ダイバージェンポイント
 LIWF 4、LIWF 5 : 定量供給機

図 4 : 原薬から製剤までの一貫した CM システムの例

938
 939
 940

941 2.3. 工程設計、モニタリング及び管理

942 図 4 にモニタリングポイントで区切った複数の工程セグメントを示す (すなわち、最初の原薬
943 のリアクターから T1 までの工程、T1 から T2 までの工程ステップなど)。サンプリング戦略は
944 個々のステップ、工程セグメント又は全工程の RTD 特性解析に基づく。この例では、原薬の工
945 程セグメントの RT/RTD から、適切なサンプリング頻度、試験方法、測定に要する時間及び測
946 定機器の能力を考慮して、原薬の品質をリアルタイムでモニタリングするのに適した時間枠が
947 分かる。ポイント T1/D1 は、オフライン試験のための原薬のサンプリング又は必要に応じて原
948 薬のダイバージョンを行うポイントである。中間製品等のダイバージョンは質量流速に影響し、
949 RTD を考慮して下流での操作で補填する戦略が必要となることがある。

950
951 実験計画法又は他の適切な試験により特定した許容可能な変動 (軽微な外乱を含む) は、工程
952 の管理戦略に組み込まれる。例えば、中間製品等の投入及びリアクターの工程パラメータ範囲、
953 並びに許容可能な外乱の大きさ及び継続時間は、結晶化ステップの精製能力の範囲内で示され
954 ている変動に基づくことが可能であり、この場合、原薬の純度及び不純物プロファイルへの影
955 響はないと考えられる。さらに、リスクに基づく安全域を含めて閾値を設定することにより、
956 不適合中間製品等は全て確実にダイバートされる。これらの閾値を超える変動が起きた場合、
957 中間製品等のトレーサビリティ (例えば、RTD モデルなど) を担保する適切な方法を用いたダ
958 イバージョンが行われることになる。

959
960 装置性能の継続的な評価は、潜在的な問題の予測及び予防に役立ち、長時間にわたり CM 工程
961 が意図したとおりに稼働する能力を担保する。この場合 2 つの例が挙げられる：(1) 連続ろ過
962 中はフィルターの背圧をモニタリングしてフィルターの飽和状態 (最大圧に達しているかどうか)
963 を評価し、フィルターの破損を予防する；及び(2) LIWF を用いた中間製品等投入の間、
964 供給機のスクリー回転数をその最大能力に対してモニタリングし、供給機の充てんレベルが
965 低くなったら分かるようにする。機器性能のモニタリングは、特に稼働時間が長い場合は工程
966 管理を保証するために使用できる。

967 2.4. スタートアップ及びシャットダウン

968 原薬と製剤の一貫工程の個々の単位操作は、変換の種類 (例えば、化学的変換か物理的変換か
969 など) 及び装置の RT の違いにより目的とする操作条件に達する時点が異なる。このような違
970 いがある場合、スタートアップ及びシャットダウンの順序を慎重に計画することにより、生産
971 物の収集を迅速に開始でき、廃棄物量抑制につながる。

972 2.5. システムダイナミクス及び原料/中間製品等のトレーサビリティのための RTD 特性解析

973 RTD 特性解析についてはガイドライン本文を参照のこと。一貫工程では、各種工程セグメント
974 の特性を明らかにするために、フローが液体か固体かなどを考慮して異なるアプローチ又はト
975 レーサーを用いてもよい。

976 3. 規格及びロットデータ

977 3.1. 原薬規格

978 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
979 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
980 の品質が定義され、ライフサイクルマネジメントの活動 (例えば、施設の変更など)、有害事
981 象及び製品回収の調査並びに薬局方の各条の策定が促される。

982
983 原薬の規格が設定されても、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
984 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
985 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することができる。製品のラ
986 イフサイクルを通して原薬の品質に対する包括的モニタリングを確実にを行うため、適切なサン
987 プリング計画を用いて、適切なポイントで精製した原薬を試験することにより、原薬の規格へ
988 の適合性を定期的及びイベントに対応して確認すべきである。定期的な検証の頻度を設定し、
989 その妥当性を示すべきである。原薬の定期的な検証は製剤製造の頻度及び期間に基づいて設定
990 できる。イベントに対応する検証は、供給業者、出発物質や合成条件の変更又は他のリスクと
991 考えられる要因により開始される。定期的試験についてのさらなる詳細については ICH Q6A を
992 参照のこと。

993
994 適切なサンプリングポイントを工程設計に組み入れて、原薬の試験が実施できるようにすべき
995 である（例えば、図 4 の T1 の場所など）。試験を可能にするためのサンプル調製（例えば、結
996 晶形試験のために結晶スラリーを乾燥させるなど）は、試験法に組み入れてもよい。サンプリ
997 ングポイントは原薬規格に規定すべきである。

998
999 原薬を単離しなくても、潜在的な不純物（例えば、類縁物質、残留溶媒、触媒など）の起源と
1000 その後の挙動、不純物クリアランスの頑健性、及び原薬から製剤への不純物のキャリーオーバ
1001 ーに関する考察を申請資料に記載すべきである。不純物形成及びクリアランスの管理は全体の
1002 管理戦略に含めるべきである。

1003 3.2. 製剤規格

1004 一貫工程では、ICH Q6A により妥当性が示されない限り、原薬の品質に関連する代表的な特性
1005 は製剤規格に含まれる。したがって、一貫工程での製剤規格はバッチ生産工程の規格よりも広
1006 範囲であり、原薬の類縁物質、残留溶媒（原薬の合成に使用）、元素不純物などを適宜含むだ
1007 ろう。製剤規格で設定された不純物は、原薬規格で設定された不純物と異なることがある（例
1008 えば、変異原性不純物など）。

1009
1010 試験によっては（例えば、上記の原薬を定期的に検証する試験など）、原薬精製ステップの後
1011 （製剤化の前）に実施する必要があるため、サンプリングポイントは製剤規格の表で適切に特
1012 定すべきである。

1013
1014 表 4 に一貫工程での原薬及び製剤の試験アプローチの一例を示す。表に示した試験項目はこの
1015 例では妥当と考えられている。該当する試験項目の選択及び試験計画の際には、各一貫工程の
1016 具体的な内容を考慮すべきである。

1017

表 4：一貫した CM での試験アプローチの例

試験項目 ¹	原薬規格 定期的に行う試験		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 ²	試験 実施	サンプリングポイント ²
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 ³	✓	サンプリング場所 T1	N/A	妥当性が示された場合は試験せず
光学活性 ⁴	✓	サンプリング場所 T1	N/A	妥当性が示された場合は試験せず
粒子径	✓	サンプリング場所 T1	N/A	試験せず
純度	✓	サンプリング場所 T1	N/A	試験せず
定量法	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	<i>不純物に対する規格は原薬と製剤で異なることがある</i>			
類縁物質	✓	サンプリングポイント T1 (HPLC (アットライン)) ²	✓	サンプリングポイント T1 (HPLC (アットライン)) ² 又は コーティング錠 (HPLC (オフライン))、必要に応じて
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

1018 N/A：該当なし

1019 ¹ ICH Q6A に従い、原薬の同一性、含量、品質及び純度並びに製剤のバイオアベイラビリティ
1020 を担保するために必要な試験を含む。1021 ² 原薬と製剤の両方の規格に共通し、1 回のみ実施する必要がある試験；同じ試験結果を原薬と
1022 製剤に使用することができる。1023 ³ この例では、結晶形は原薬の重要品質特性と考えられているため定期的に試験される。製剤
1024 化処理中に結晶形の変化が起こらないことが証明されているため、製剤では結晶形の試験は
1025 実施されない。1026 ⁴ この例では、光学活性は原薬の重要品質特性と考えられている。1027 **3.3. ロットデータ**1028 原薬を単離しなくても、製造工程の開発段階において小規模で計画されたダイバージョンを使用
1029 して、商業用生産原薬を反映する実測値を得ることができる。1030 **4. 安定性要件**1031 **4.1. 原薬安定性**

ICH Q13 ガイドライン (案)

1032 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
1033 データは適用されない。ただし、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
1034 が可能になる。保持時間を裏付けるデータがない場合、工程中断中に生成された原薬は廃棄し
1035 なければならない。原薬安定性データは、自家標準物質の保存のサポート及び製品安定性プロ
1036 ファイルの理解といった他の面で有用なことがある。

1037 4.2. 製剤安定性

1038 ICH 安定性ガイドライン及びガイドライン本文第 4.5 項が適用される。

1039 5. CTD での原薬と製剤の情報の記載場所

1040 原薬と製剤の情報は ICH M4Q に従い申請資料の CTD3.2.S 項及び 3.2.P 項にそれぞれ記載でき
1041 る。原薬と製剤を統合する工程ステップについては、それぞれの項でその関連性に基づいて説
1042 明できると考えられる。例えば、本付録で示した工程の例では、連続ろ過工程は原薬の濃縮に
1043 関連することから CTD3.2.S 項で説明できると考えられる。統合したフロー図は CTD3.2.S 項へ
1044 の参照を示した上で 3.2.P 項に示すことができる。

1045 付録 V : 外乱の管理について

1046

1047 1. はじめに

1048 本付録では CM 中に生じる可能性のある一過性の外乱 (以下、本付録では外乱とする) を管理
 1049 するためのアプローチの例を示す。以下に示す検討ポイントは、全てを網羅しているわけでは
 1050 ない。代替アプローチも使用可能である。

1051 2. 背景

1052 外乱は製品品質のバラツキの原因となる可能性がある。上流工程における品質のバラツキは下
 1053 流工程で吸収される可能性がある。品質のバラツキの程度及びその後のステップでバラツキが
 1054 吸収される可能性は、外乱の大きさ、継続時間及び頻度の影響を受ける。これらのパラメータ
 1055 に対して許容可能な範囲を特定し適切な判定基準を設定することで、外乱の管理に効果的な戦
 1056 略の策定が可能になる。

1057 製造業者は外乱の影響を理解するために様々な手法を利用できる (例えば、DOE、RTD 試験又
 1058 はその両方の組合せなど)。RTD モデルに基づくファンネルプロット推定は、外乱の大きさ及
 1059 び継続時間が製品の品質に及ぼす影響を定性的かつ定量的に理解するのに有用なツールとなり
 1060 うる。図 5 に製剤 CM 工程 (付録 II の例に類似) での原薬供給に関するファンネルプロットを
 1061 示す。ファンネルプロットは、RTD モデル開発に用いた処方及び工程条件により決まる。ファ
 1062 ンネルプロットから得られる情報は、外乱に対する適切な判定基準の設定の際に役立つ。例え
 1063 ば、以下のファンネルプロットの点線から、±20%の外乱が 90 秒未満継続しても混合時の薬物
 1064 濃度が表示量 (LC) の 90%~110%の範囲外とはならないことが分かる。
 1065
 1066

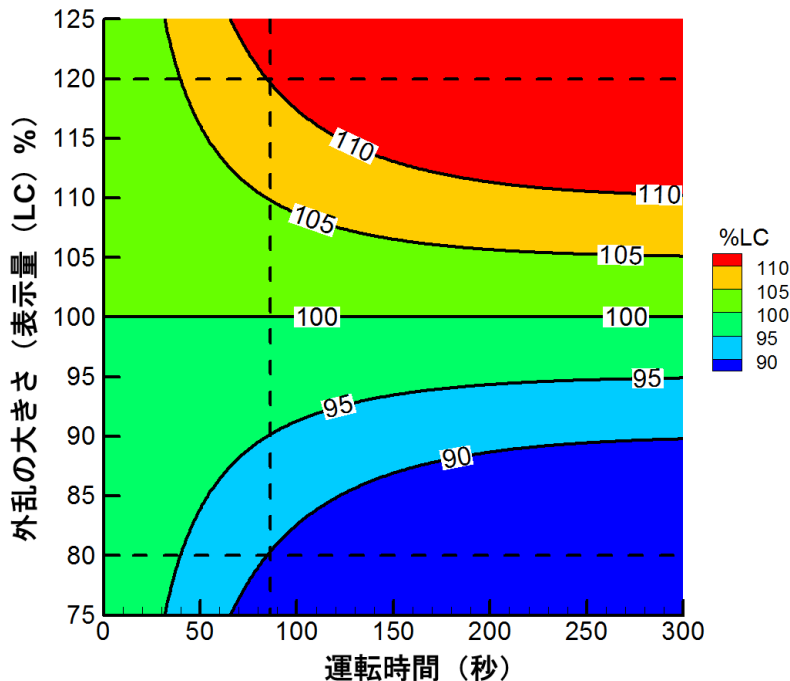


図 5 : 原薬供給に関するファンネルプロットの例

1067

1068

1069

1070 **3. 外乱の管理**

1071 外乱を管理するため、製造業者は CM システムの具体的な内容及び外乱のリスクを考慮し、
1072 様々なアプローチを開発してもよい。外乱の異なるリスクを考慮した例を 3 件以下に示す。

1073

1074 • 例 1：外乱の大きさ及び継続時間は外乱に対する既定の判定基準を満たしており、この
1075 ような外乱の頻度は非常に低い。

1076

1077 • 例 2：外乱の大きさ又は継続時間は外乱に対する既定の判定基準を超えており、このよ
1078 うな外乱の頻度は非常に低い。

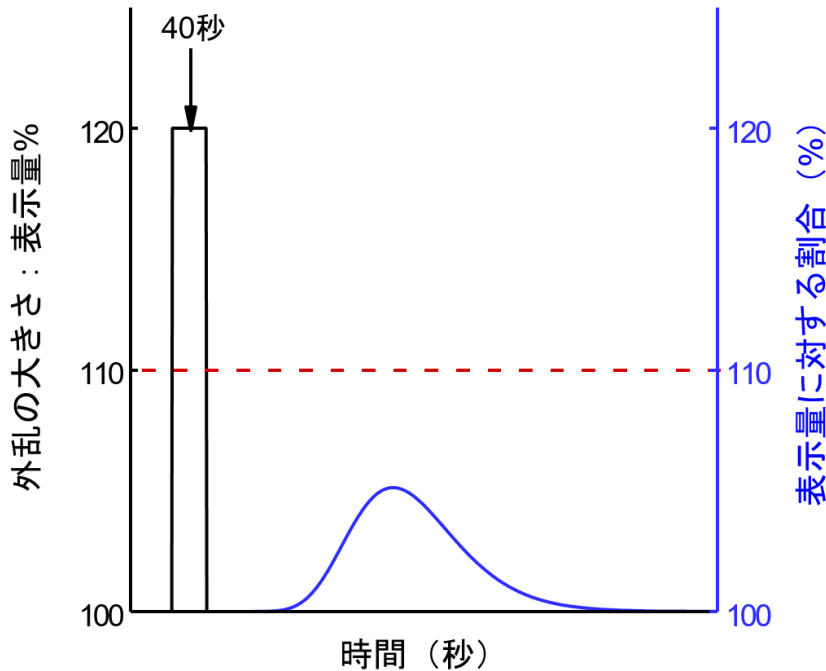
1079

1080 • 例 3：各外乱の大きさ及び継続時間は外乱に対する既定の判定基準を満たしているが、
1081 複数の外乱が頻繁に認められる。

1082

1083 これらの一般例は、モニタリング対象のその他のパラメータは全て既定の判定基準を満たして
1084 いるという前提で、付録 II に記載の CM 工程と類似の工程での混合物の LIWF による外乱の薬
1085 物濃度に対する影響に焦点を当てている。これらの例はファンネルプロット (図 5) での情報
1086 を用いており、検討の目的から LIWF による外乱の大きさ及び継続時間に対する判定基準は
1087 $\pm 20\%$ のとき 80 秒継続としている。これらの例は設定したシナリオ下での外乱の管理で留意す
1088 べき重要事項の説明に役立ち、原薬及びその他の CM 工程にも適用可能である。

1089 **3.1. 外乱例 1**



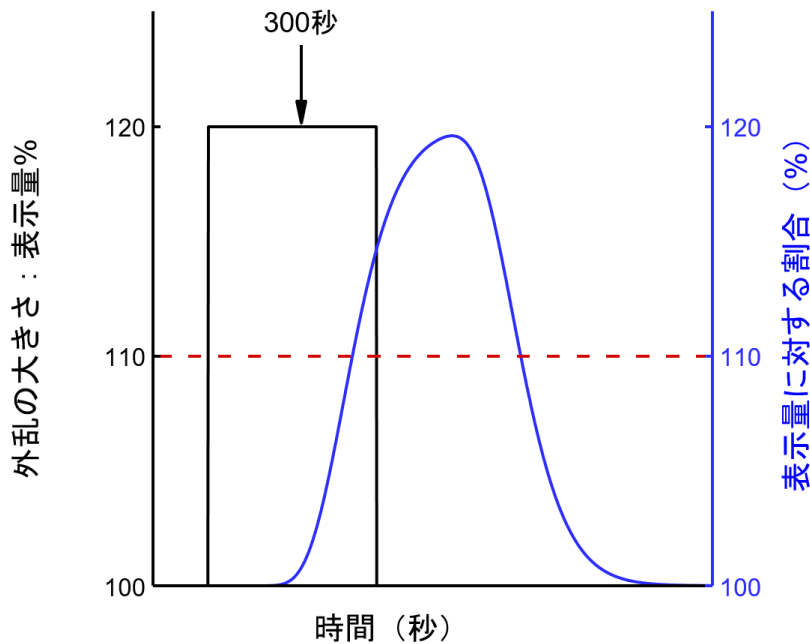
1090

1091

図 6： 外乱に対する判定基準内で頻度の低い外乱の例

1092
 1093 内容：図 6 は、原薬 LIWF において低頻度で一過性の供給量の+20%増加が 40 秒間続いた場合を
 1094 示す。これは外乱に対する既定の判定基準内である。この外乱により、正常な運転条件に戻る
 1095 まで混合機に供給される原薬量が増加する。ファンネルプロット (図 5) から、このような外
 1096 乱の後でも、混合物の原薬濃度はバックミキシングのため、判定基準の 90%~110%以内に留ま
 1097 ることが分かる。適切な場所 (例えば、打錠機供給フレームでの NIR 測定など) での原薬濃度
 1098 測定といった、追加の品質チェックにより混合物は 90%~110%内であることが確認される。
 1099
 1100 影響：この外乱は正常動作からの一過的逸脱に相当するが、外乱の大きさ及び製品品質はそれ
 1101 ぞれ既定の判定基準を満たしていることから、生産物の品質は影響を受けない。
 1102
 1103 処置：製品のダイバージョンは実施しない。生産物の収集は継続され、工程も継続して運転さ
 1104 せる。このような外乱は開発時に評価済みであり、その原因及び製品品質に対する影響は理解
 1105 されているため、調査の必要はない。

1106 **3.2. 外乱例 2**



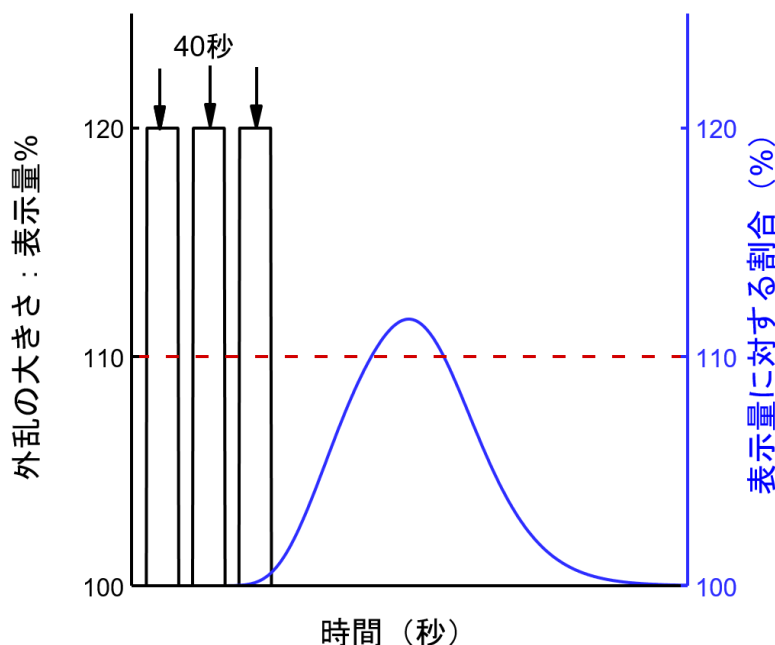
1107
 1108 **図 7： 外乱に対する判定基準外で頻度の低い外乱の例**

1109
 1110 内容：図 7 は、原薬 LIWF において低頻度で一過性の供給量の+20%増加が 300 秒間続いた場合
 1111 を示す。これは外乱に対する既定の判定基準外である。この外乱により、正常な運転条件に戻る
 1112 まで混合機に供給される原薬量が増加する。ファンネルプロット (図 5) から、このような
 1113 外乱の後に、混合物の原薬濃度は判定基準の 90%~110%を超えることが分かる。適切な場所
 1114 (例えば、打錠機供給フレームでの NIR 測定など) での原薬濃度測定といった、追加の品質チ
 1115 ャックにより混合物は 110%を超えることが確認される。
 1116
 1117 影響：外乱の継続時間が既定の判定基準を上回っていることから生産物の品質は悪影響を受け
 1118 ている。
 1119

1120 処置：工程は運転させるが、不適合製品は事前に設定した手順に従ってダイバートされる。ダイバージョンの開始及び終了時間は自動化システムで制御される。不適合製品のダイバージョンが完了したらシステムは正常な製品収集モードに戻る。根本原因を明らかにするため、併行調査を開始すべきである。

1125 ダイバージョン量：ダイバートされる製品の量は、使用する管理戦略（製品ダイバージョンの具体的なトリガーを含む）及び外乱検出ポイントから製品ダイバージョンが終了するポイントまでの動的特性に依存する。RTD の信頼区間に基づき安全域が与えられ、不適合製品が全てロットから確実にダイバートされる。サンプリング戦略並びに製品を追跡し除去する能力といった他の因子も、製品ダイバージョンに対する判定基準設定の際には考慮する。

1130 **3.3. 外乱例 3**



1131 **図 8： 外乱に対する判定基準内であるが、頻度の高い外乱の例**

1134 内容：図 8 は、原薬 LIWF においてそれぞれ一過性の供給量の+20%増加が 40 秒間継続して複数回頻繁に生じた場合を示す。その結果、混合機に供給される製品の量が変動している。

1137 影響：それぞれの外乱は、外乱に対する既定の判定基準を満たしているが、短時間の間に頻繁に生じている。この例では、システムはこれら複数回の外乱を十分に緩衝することができず、製品は不適合となる。

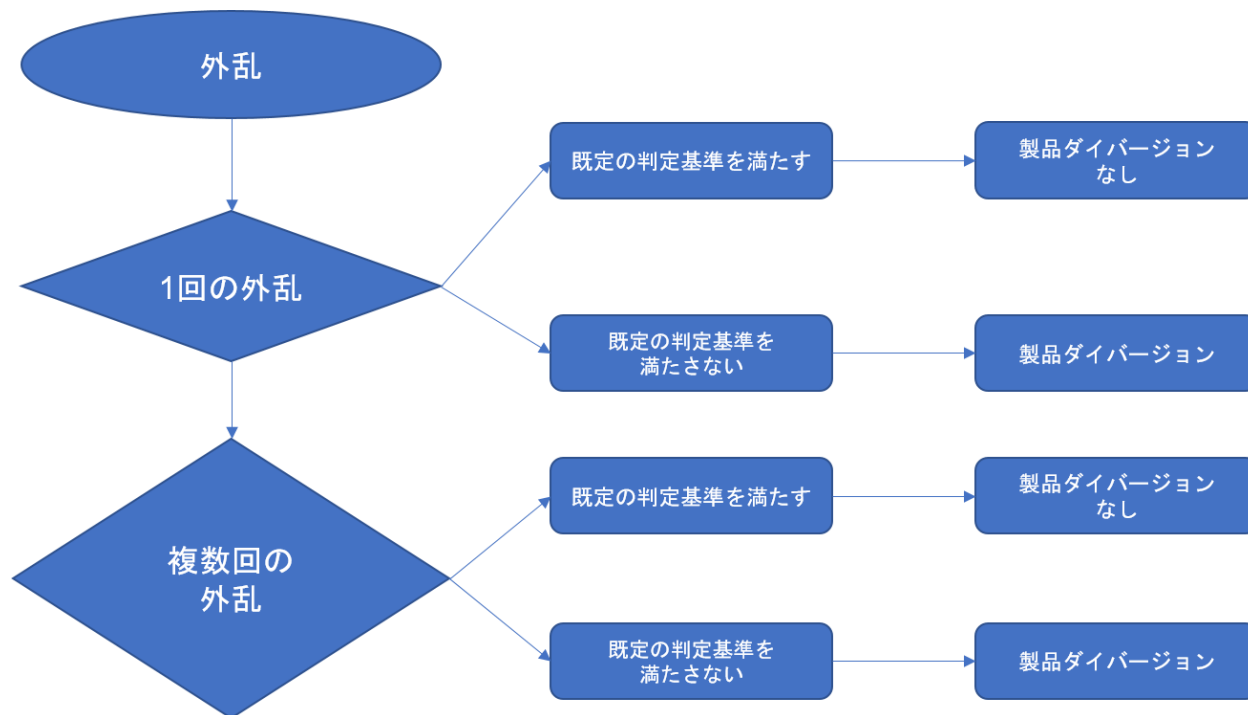
1141 処置：これらの外乱のシステム性能及び生産物の品質に対する影響を厳密にモニタリングする（例えば、NIR 法、その他管理戦略の要素など）。工程及び生産物収集は、管理戦略の 1 つ、又はそれ以上の要素が既定の判定基準を満たさなくなるまで継続する。判定基準を満たさなくなったら、製品は事前に設定した手順に従ってダイバートされる。高頻度の外乱が続くようであれば、工程を一時停止してもよい。これら高頻度の外乱については根本原因を把握するため調査を実施する。このような調査により、予防措置を取ることが可能になり、装置の故障及び

1147 重要品質特性に対する悪影響を回避でき、製造工程の稼働性能（例えば、頑健性など）が担保
 1148 される。工程能力のアセスメント又は他の評価も必要となる場合がある。外乱の管理に役立て
 1149 るため、外乱の頻度に対する判定基準を設定することも検討できるだろう。

1150
 1151 ダイバージョン量：ダイバートされる量は本付録第3.2項の記載と同じである。ダイバートした
 1152 製品及びロット全体の処置については調査完了時にアセスメントする。

1153 **3.4. まとめ**

1154 図9に上記3つの例についての可能性のあるシナリオ、リスク及び軽減化戦略の概要を示す。
 1155



1156
 1157

図9：製品ダイバージョンのディシジョンツリー