

# Report

## Dr. Lawrence X. Yu (FDA) 連続生産シンポジウム報告

Report of Symposium on Continuous Production by Dr. Lawrence X. Yu (FDA)



講演時会場風景

今野 勉

Tsutomu KONNO

日本製薬工業協会  
品質・環境安全推進部

GMP, PHARMA,  
RESEARCH, EHS  
Japan Pharmaceutical  
Manufacturers  
Association

### 1 はじめに

製剤機械技術学会国際委員会主催の連続生産シンポジウムが、5月25日(水)に日本橋ライフサイエンスハブにおいて約80名参加のもと開催された。本シンポジウムは、国際委員会が2016年度活動計画として予定している海外技術動向の紹介の一環として開催したものである。

講師のDr. Lawrence X. Yu氏は、FDA CDERに2015年に新設されたOffice of Pharmaceutical QualityのDeputy Directorであり、ミシガン大学を卒業後、製薬企業に8年間勤務、その後、FDAにてTeam Leader、Division Directorなどを歴任し、現在に至っている。Dr. Yu氏の専門分野は化学工学で、QbDをはじめ医薬品の品質関連の課題推進に貢献されると共に、生物薬剤学において広く活用されている吸収性予測ソフトGastroPLUS™の礎を築いたCATモデルの考案者でもある。また、AAPSはじめ数々の学会での受賞実績を有する。今回は、“Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: From Batch to Continuous Production”(新たな医薬品製造：バッチから連続生産へ)というタイト

ルで、3時間に及ぶ貴重な講演をして頂いた。

### 2 FDA 21世紀イニシアティブ

FDAは医薬品製造における製品品質の重要性を鑑みて、21世紀の医薬品のためのcGMPイニシアティブを2004年に公表した。さらに、この10年間にICH Q8で示されたQbD(Quality by Design)をはじめPAT(Process Analytical Technology: プロセス解析工学)、Q9、Q10など品質に関する多くのガイダンスとイニシアティブを公表してきた。

QbDを使用することにより、工程能力および製品品質の信頼性が大きく改善されるが、そのためにはICHの後にFDAが提案したCMA(重要物質特性)、CPP(重要工程パラメータ)、CQA(重要品質特性)の関係を理解する必要がある。現在、米国では医薬品の供給不足、回収の問題を抱えており、企業が製品品質の状態や生産設備の現状を十分に把握していない場合には、品質問題が発生したときには手遅れで予防もできないために供給不足が起こり得る。そこで、FDAは大きな組織再編に取り組み、承認申請の審査



ご講演時の Yu 先生

(Review) や査察 (Inspection) の際に品質問題が発覚した際の対応部署として、2015 年 1 月 11 日に CDER の中に Office of Pharmaceutical Quality を設立した。現在の要員数は 1,247 名である。

### 3 Office of Pharmaceutical Quality (以下 OPQ) とその役割

OPQ では、メンバー間の連携により “One Quality Voice” というスローガンを達成する事が最も重要と認識しており、その目標は審査と査察の統合である。また、リスクと医薬品アクセスのバランスを取ることで、患者第一に仕事をする事が目標である。以下、項目別に説明する。

I. 施設の評価／査察：以前は多くの組織が審査と査察に関わっていたが、それぞれが独自のデータベースを構築しており、お互いにコミュニケーションはできない状態であった。そのため、これらを統合し、品質、施設に関わる資料を 1 つのデータベースにした。

II. チームによる Integrated Quality Assessment：原薬、製剤設計、バイオ医薬品、それぞれの専門家が集まって承認申請資料の審査を行う。リーダーは OPQ のメンバーであり、申請品目ごとに新しいチームが結成される。FDA では現在までに、2 つの連続生産を用いた申請について承認を行ったが、この仕組みが非常に役に立った。

III. リスク管理とコミュニケーション：新しい仕組みが導入されるまでは、審査官はセクションごとに

審査を行わなければならなかったが、現在では最初にリスク評価を実施するため、ハイリスクの項目に注目できるようになった。

IV. Quality Metrics：品質に関連する客観的なデータを収集することにより、製品の品質ならびに施設の質の状態を見極めることができる。FDA は昨年ドラフトガイダンスを発行し、現在改訂中である。近々最終化される予定。

V. 新興技術 (Emerging Technology)：OPQ の優先事項として、新技術の採用に関して企業との協働アプローチを行うことを掲げており、これを達成する目的で、OPQ 内に ETT (Emerging Technology Team) という組織を作った (後述)。

### 4 連続生産 (Continuous Manufacturing)

FDA は連続生産を十分に理解することにより企業の技術評価を適切に行いたいと考えている。そのため、2015 年に FDA は連続生産に関する論文を発表した<sup>1)</sup>。

#### 1) 連続生産とは

連続生産は、工程システムを通して原料の仕込み (input) から製品の工程からの取り出し (output) までが連続的に行われる製造方法である。一方、バッチ生産では原料が工程システムの中に仕込まれ、その後時間をおいて一旦製品 (工程品) 全てが同時に取り出されるため、これらの間に処方成分がシステムの境界を越えることがない (処方成分は一定という意味)。生産の方式としては、完全な連続生産のほか、従来のバッチ生産と連続生産を組み合わせたハイブリッド生産が存在する。

#### 2) 連続生産の意義と課題

連続生産は、生産効率、柔軟性、機敏性、頑健性を向上させ得るという観点から現在注目を集めている。その引き金になったのがオンラインモニタリング、オンラインコントロールが可能になったことである。連続生産では、工程処理を統合することでステップ数を減らせること、手作業が無いこと、そして処理時間が短いことが特徴である。一つの申請事例では、従来 14

日を要していた処理が1日で完了するようになった。そして設備、施設も小さくて済む。従来のバッチ生産では、製品を出荷するまでに1、2ヶ月を要していたが、連続生産ではリアルタイムで製品の品質保証が可能となる。これに加えて、品質が向上することにより供給不足が解消されることから、患者、業界、規制当局にとっても有益である。

一方、連続生産は新しい手法であるため、多くの不確実性や未知の事柄がある。企業にとっては多額の初期投資にもかかわらず、FDAからの承認が得られないかも知れないとの不安もある。連続生産の場合は、何か不具合があったときにそれを全部捨てるということは出来ない。したがって、そのような場合には、どの過程にある製品あるいは仕掛品を廃棄するかについて定義しておく必要がある。そのためにはPATなど高度なシステムエンジニアリング手法の採用が不可欠となり、さらにバッチ生産にはなかったProcess Dynamics（後述）の確立も課題となる。規制当局は工程を十分知っている訳ではないため、従来は企業にサンプルの抽出を要請してきた。しかし、連続生産においては特定のバッチを抽出して見る事が出来ない。

### 3) 承認実績

FDAは2015年に連続生産方式による新医薬品を10ヶ月で承認し、2016年にはバッチ生産から連続生産への変更申請を4ヶ月で承認した。いずれも標準的な審査期間内で承認することができた。実地調査を含め書簡ではなく面談を密に行ったことにより、コミュニケーションが迅速かつ効率よく行われたこと、また、2015年にFDAが発表した論文により規制当局側の要求事項が企業側に十分理解されていたことが早期承認に結びついた。

### 4) 開発における重要要素

連続生産の管理戦略を構築するうえで最も重要な要素は、工程に関する理解、管理の状態、RTRT、バッチの定義そして管理戦略の検証である。まず、連続生産では十分な工程の理解が不可欠となる。例えば、パラメータの変更があった場合には、最終的な品質にど

のようなインパクトを与えるかを把握し、それに基づいて、アラームや処置限界を周知しなければならない。最初から最後まで工程中で、限度値外(out of limit)となった場合には、必ずアラームを発するとともに直ちに対処する必要がある。その様なシステムでないと連続生産の場合には低品質のものが下流の工程に流れていってしまうため対処することができない。

### 5) Process Dynamics とは

バッチ生産の場合では、バッチが不合格と判定された場合には廃棄すれば問題はなかった。一方、連続生産の場合には、原料やシステム全般の乱れの伝播を予測すること、すなわちある問題が生じた際にどのような時間軸で不良品が生成するかを予測できなければならない。これをProcess Dynamicsと呼んでいる。工程における原料の滞留時間の分布を特定すること、原料の供給ばらつきなどによる典型的な欠陥モデルや変動を確立すること、運転の開始/終了操作の影響を把握すること、が特に重要である。Process Dynamicsを確立することで、問題が生じた時でもすぐに是正措置を講じることが可能となる。

### 6) 管理戦略

FDAは管理戦略を3つのレベルで定義している。レベルの低いほうから説明すると、レベル3はQbD導入前の申請レベル、レベル2はQbDにて高品質確保のためにパラメータを使用する申請レベルで、例えば含量均一性ではそれに影響するパラメータを使って管理し、個々の錠剤の含量を測定することは行わない。レベル1は最高レベルで、連続的にリアルタイムで製品のCQAを測定する。例えばNIRにより個々の錠剤含量を測定することでより高品質の製品を提供できる。連続生産もこのレベルに入るが、それを達成するためには、原料の特性が製品の特性にどのように影響するかを完全に把握しておく必要がある。

### 7) 工程モニタリング、不適合品の排除

連続生産に関しては、原料の供給速度が重要な操作となる。測定の迅速さと精度も重要である。バッチ生産の場合は、測定する際には生産は停止している状態

であったが、連続生産の場合は測定時に製品（工程品）が流れているため、測定結果をもとに変更を加えるにはタイムラグが生じる。また、製品が不適合となった場合、自動的にそれを識別し、隔離、廃棄するというシステムが確立されている必要がある。これを管理戦略として行うためには、変動に関する科学的でリスクに基づくモデリング、シミュレーション、予測が重要である。これを技術的に可能にするのがオンラインのPATである。なお、オンライン測定システムが故障した場合は、製品品質保証のための代替法としてどう対処するのかをあらかじめ定めて記載しておく必要がある。

## 8) バッチの定義

連続生産における典型的なバッチの定義は稼働時間を基にしているが、FDA はフレキシブルに対応している。FDA が考えているバッチは、ある一定の決められた範囲で単に均質の特性や品質を持った製品というばかりではなく、主にトレーサビリティを担保するために提供される。例えば、バッチ生産と同様に、医療現場で製品の安全性、有効性、品質に問題があった際に、何が原因であったか、どのプロセスに品質が低下する要因があったのかをトレースできる（紐付できる）ことが重要である。バッチ生産の場合は、工程の検証（Process Verification）が可能であった。一方、連続生産では稼働しながら検証を行う必要がある。一旦 Process Dynamics が理解できると、最終製品に何が影響を与えるかということが理解できるとともに、生産ラインを稼働させながら継続的な工程改善ができるようになる。

## 5 新興技術（Emerging Technology）と ETT

新興技術とは医薬品開発に関する現在の知識を近代化する可能性のある技術と定義される。

Innovation Technology は既に現実的になっている技術であるのに対し、Emerging Technology はまだ何物かもわかっていない潜在的な可能性を持っている技術として両者を区別している。新興技術については、開発の早期段階で話をしにきてほしい。FDA では相

談を受け入れるために ETT（Emerging Technology Team）という機能横断的な組織を 2013 年に設立した。以前は新技術への対応と申請の審査は別の組織が受けていたが、現在は新興技術に関する承認前の企業とのコミュニケーション、審査と承認権限も含めて一貫して ETT が担当することになった。また、承認申請前から企業と協議あるいは企業への実地調査を行うことも可能になった。FDA は申請前から品目に関する理解を深めるとともにリスクを把握できるので、早期にアクションをとることが可能となった。

連続生産や 3D プリント製剤の承認が標準審査期間内で達成できたのも ETT がリーダーシップをとることで審査プロセスが効率的に機能していることの証しである。この仕組みは、新規送達システム、新規包装技術などすべての新技術が対象である。

## 6 まとめ

連続生産を導入するに当たり、規制のハードルは全くないので、早期かつ頻繁に FDA とコンタクトすることを推奨する。工程の理解と堅牢性、管理戦略が極めて重要であり、FDA は科学的でリスクに基づくアプローチを使って連続生産の技術の導入をサポートする。私たちは消費者、患者のためであるという共通の目的と使命を持っているので、企業の方々と是非コミュニケーションを図りたい。

## 7 参考文献

- 1) Sau L. Lee, et al., Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production, J. Pharm. Innov. 10 (3), 191-199, (2015).

## 8 Q&A

Q：連続生産では時間軸でバッチを定義するが、例えば 1 バッチを大量生産した後に問題が生じ回収となった際に、生産時のデータを回顧して、時間軸を区切ってその一部のみを回収することは薬事的に可能か教えてほしい。

<p><b>A</b>：バッチサイズは企業が決めることであり、場合により大きいリスクを抱え込むことになる。バッチの定義では、均一な品質を有する特定の量の製品とされているので、そのうち一部が不良で残りは良質と判定することは難しい。ただし、問題が起きた際に不良部分のトレーサビリティがあることを証明できるのであれば薬事的には問題ない。</p>	<p>で、またハイブリッドと全工程という観点で、今後どのような連続生産による申請が増えてくるかの見通しを教えて欲しい。</p>
<p><b>Q</b>：Process Dynamics のイメージをつかむための具体例を示してほしい。</p>	<p><b>A</b>：現在は製剤が多いが、バイオや低分子原薬メーカーからの申し出もある。すべてのメガファーマが FDA に連続生産のアプローチをしている。また、現在は大半がハイブリッドであるが完全な連続生産を採用する傾向が見られている。</p>
<p><b>A</b>：Process Dynamics というのは、投入される原料特性がどの程度迅速にどの程度大きく製品の CQA に反映されるかという関係を示すものである。例えば混合工程で含量均一性を得るためには羽根の回転数が 254 rpm では 30 秒しかかからないが、39 rpm では 150-200 秒かかるなど、回転数によってどの部分の原料を廃棄すればよいか分かる。バッチ生産では、どの程度影響するかという量だけ知ればよかったが、連続生産では量と速さの両方を知る必要がある。Process Dynamics が確立されていないと、FDA としては最も保守的に評価せざるを得ない（どのように生産しようとすべて 200 秒間は廃棄となる）。</p>	<p><b>Q</b>：連続生産でスケールアップする場合、重要要素となる滞留時間を同じになるように設定すれば問題は解決するのか。また、リアクターや容器が小さい時には、製品品質を維持しようとする原料の投入速度は小さくなってしまいが、滞留時間が異なる状況で投入速度は同じにすべきか教えてほしい。</p>
<p><b>Q</b>：溶出性など一部の品質項目は RTRT が難しいと考えられるが、連続生産において RTRT が要求されるのか教えてほしい</p>	<p><b>A</b>：企業はトレンドとして余剰生産を懸念して、需要が大きかった場合はスケールアップではなく追加設備を作る。小スケールの設備を作れば他の製品にも活用できることもメリットである。また、スケールアップは潜在的な課題であるものの、投入速度が品質に与える影響については FDA では実践的な経験がない。</p>
<p><b>A</b>：欧米のメガファーマと言われる企業では溶出試験も含めて RTRT を開発しようとしている。そのアプローチの一つは、NIR で錠剤をモニタリングし NIR で得られた数値と溶出の関係を確認すること、もう一つは、溶出と工程特性および原料の物質特性の関係を構築することである。いずれも実際の溶出試験の実施を回避することが可能である。</p>	<p><b>Q</b>：FDA は添加剤の均一性について許容できるマジックナンバーのような数値を持っているか。また、科学的に妥当で製品が CQA およびパフォーマンスを満たしている範囲であれば、添加剤のばらつきは受け入れられるか教えてほしい。</p>
<p><b>Q</b>：連続生産における洗浄について、FDA で考えている要件などがあれば教えて欲しい。</p>	<p><b>A</b>：対象となるユニット毎に要件が変わるため、マジックナンバーというのではない。企業は工程を良く理解することによって品質基準を作る必要があり、原薬と同様に投入をどのようにするのかを決める必要がある。一番大事なのは、それが患者のニーズを満たしているかどうかである。FDA は科学的に妥当であれば柔軟に対応する。</p>
<p><b>A</b>：連続生産を用いる 2 つの既承認品目は、専用設備を用いている。将来は進歩してプラットフォームベースの連続生産が実現すると思われる。そうすると、複数の製品で使用するので洗浄バリテーションの要件が出てくる。</p>	<p><b>Q</b>：Process Dynamics は、工程の単位操作ユニット毎に評価するのか、それとも全体を統合して行うのか教えてほしい。</p>
<p><b>Q</b>：低分子原薬とバイオ品、原薬と製剤という観点</p>	<p><b>A</b>：評価の仕方は企業の意向次第である。</p> <p><b>Q</b>：完全な連続生産において包装工程までを含めることについての考え方を教えてほしい。</p> <p><b>A</b>：これまでの申請では包装工程は含まれていない。</p>

しかし、例えば高分子技術などの進歩によりカプセルに原薬を充填するかのように、容器のような錠剤中に液体原薬を注入するように包装工程までを一体化するような技術が確立されれば、連続生産の一部となりうる。従来とは考え方が違う技術が生まれつつある。

その他、連続生産に関する下記の内容について質疑応答がなされた。

- 添加剤を含む各原料の組成ばらつきに関する頑健性評価の必要性
- モデルにおいて予測値と実測値が同等であることを確認する場合の頻度
- FDA が承認した 2 品目の審査期間について
- FDA が進めている他国の規制当局との協議状況
- Rutger 大学のアプローチと MIT のアプローチ
- 無菌の連続生産の検討事例の有無、SIP 実施のタイミング

講演終了にあたり、山本恵司理事から Yu 先生に対して、連続生産をはじめとする新興技術について興味深くかつ有益な講義をしていただいたことへの感謝の意が伝えられ、閉会した。

以上、講演会実行委員を代表して、本講演会の内容



山本理事 \_ 閉会挨拶

を綴った。FDA の Office of Pharmaceutical Quality の責任者から承認実績を踏まえた具体的な話を直接聞くことができたとともに、時間が足りないほど活発な質疑応答がなされた。FDA は新興技術に対して非常に前向きであり、企業を本気でサポートするという意気込みが感じ取れる講演であった。

最後に、事前準備と当日のスムーズな会場運営を行っていただいた、鈴木正隆理事及び山下計成国際委員会委員長をはじめとして、国際委員会および製剤機械技術学会事務局の皆様、また講演会を活発な討論の場に盛り上げていただいた司会の山村尚弘氏（国際委員会委員長代理）に、この場を借りて厚くお礼申し上げる次第である。