

# 化学薬品の経口固形製剤の連続生産に関する技術ガイドライン（試行）

2023年3月

## 目次

一、概要.....	1
二、全体的な考慮事項.....	1
三、連続生産の関連概念.....	2
(一) 連続生産の各種モード.....	2
(二) ロットの定義.....	2
四、管理戦略.....	3
(一) プロセスの動的特性.....	3
(二) 原料の特性解析及び管理.....	4
(三) 工程モニタリング及び管理.....	5
(四) 物質のトレーサビリティ及びダイバージョン.....	7
(五) プロセスモデル.....	7
(六) リアルタイムリリース試験.....	8
(七) 品質基準.....	8
(八) 装置設計及びシステム統合.....	8
五、プロセスバリデーション.....	9
六、安定性試験.....	9
七、製造量の変更.....	10
(一) 質量流速を変更しない.....	10
(二) 質量流速を変更する可能性がある.....	10
八、医薬品品質システム.....	10
九、申請資料の要件.....	11
十、参考文献.....	11

# 化学薬品の経口固形製剤の連続生産に関する技術ガイドライン（試行）

## 一、概要

連続生産は高度な生産工程であり、生産プロセスでは、投入原料の連続供給、変換及び工程からの生産物の連続的な取り出しが伴う。従来のバッチ生産工程とは異なり、連続生産工程には、中断のない連続生産ステップ、高い生産効率、小さな機器設置面積、製品品質のリアルタイム監視、生産バッチの容易な調整という特徴があり、医薬品の品質の改善に役立つ。

イノベーションと医薬品の近代化を促進し、中国でのICH Q13ガイドラインの実施を促進するために、このガイドラインは、関連する基準とガイドラインを参照して策定され、化学薬品の経口固形剤形の連続生産に関する基本的な考慮事項を明確にし、化学薬品の経口固形製剤の連続生産技術の研究及び評価のための指針を提供する。

このガイドラインは、化学薬品の経口固形製剤の連続生産に適用される。このガイドラインで記載されている連続生産工程は、一般に、2単位操作以上が直接連結している統合工程に適用される。

このガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識を示しているに過ぎない、強制的な法的拘束力はない。科学研究の進展に伴い、このガイドラインの関連内容は継続的に改善および更新される。

## 二、全体的な考慮事項

このガイドラインは、ロットの定義、管理戦略の策定、プロセスバリデーションと安定性試験、および製造量の変更を含む、化学薬品の経口固形剤形の連続生産に関する基本的な考え方と規制上の考慮事項を説明している。

関連する要件は、ICH Q13の基本原則と概念と一致している。研究プロセス中、申請者はICH Q13およびその他の関連ガイドラインを参照して、連続生産に関連する概念の理解を深め、科学的研究方法に基づいて効果的な管理戦略を確立し、連続運転中にプロセスが常に管理できた状態に維持されるようにし、一時的な外乱をタイムリーに検出し、潜在的な不適合材料を排除し、生産物が期待される品質要件を満たすようにする必要がある。商業生産段階を含む製品ライフサイクルの間、継続的工程確認とプロセスの改善を促進するために、プロセスの性能を継続的に監視および評価し、製品の品質を監視して傾向を把握する必要がある。

### 三、連続生産の関連概念

#### (一) 連続生産の各種モード

連続生産工程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。化学薬品の経口固形製剤の連続生産モードの例を以下に示す。(1) 一部連続生産モード。一部の単位操作をバッチモードで行い、その他の2単位操作以上が直接連結して連続モードで行う。(2) 全工程連続生産モード。この生産モードでは、生産プロセスのすべての単位操作が連続モードで行う。

上述の連続生産モードのいずれにおいても、原料と生産物の一定の流れを維持するために、バッファラインまたは貯蔵タンクを生産モードに含めることができる。

#### (二) ロットの定義

ICH Q7および現行のGMPでのロットの定義が引き続き適用される。申請者は、以下のいずれかの観点から生産ロットサイズを規定できる。

- 生産物の製造量
- 原料の投入量
- 所定の質量流速での稼働時間

連続生産工程の特性とGMP要件に基づく他の科学的に妥当性が示されたアプローチでロットサイズを定義することもできる。申請者は、生産ロットサイズを定義するアプローチ及び申請する商業生産時のロットサイズ又は範囲を申請資料に記載すべきである。

#### 四、管理戦略

連続生産工程の正常な運転中に、原料の特性、工程条件または環境要因は、システムに一時的な外乱を引き起こす可能性がある。申請者は、プロセスを管理できた状態に維持し、一時的なプロセス外乱を検出し、システムから潜在的な不適合材料のダイバージョンを実施し、製品品質への潜在的な外乱のリスクを軽減するための効果的な管理戦略を策定する必要がある。化学薬品の経口固形製剤の連続生産工程に適用するためのいくつかの重要な管理戦略要素と推奨事項を以下に説明する。

##### (一) プロセスの動的特性

バッチ生産工程とは異なり、連続生産工程は動的システムであり、通常の運転中、一連の重要工程パラメータおよび/または重要品質特性が指定された範囲内に維持される。つまり、工程プロセスは管理できた状態に維持されるが、工程は必ずしも安定した状態にあるとは限らない。ただし、通常の運転中に一時的な外乱が発生する可能性があり、これらの外乱は通常、制御できるほど小さい（つまり、指定された範囲内に維持される）ものであるが、生産システムの開始と終了、運転条件の切り替え、機器の故障または原料特性の予期せぬ変化による大きな逸脱など、プロセスが過渡的な状態にある場合、工程パラメータと品質特性に大きな変化が生じる。

プロセスの動的特性（process dynamics）に関する知識は、連続生産での管理できた状態の維持に重要である。プロセスの動的特性は、原料の特性（原料の流動特性など）、工程条件（質量流速など）、または装置設計要素（連続ミキサーのインペラータイプなど）の関数として理解することができる。これに基づいて、生産プロセス全体の物質のトレーサビリティを実現できる。これは、製品の品質リスクを特定して軽減するために重要である。したがって、連続生産の動的特性に基づき、連続生産工程のリスク評価では、単位操作と統合システムの両方のプロセスの理解を考慮する必要がある。

科学的に妥当性が示されたアプローチでプロセス内の原料の流れを特徴付ける必要がある。一般的なアプローチは、各単位操作および/または統合システムの滞留時間分布（residence time distribution、RTD）の特徴付けである。RTDは、プロセス内の原料の滞留時間を表す確率分布であり、複数の要因（原料の特性、質量流速、工程パラメータ、装置の設計と操作など）に依存し、トレーサー試験、製品品質特性のインライン測定および/またはプロセスモデルによって決定できる。RTDは、物質のトレーサビリティ及びダイバージョン戦略を決定するために使用できる。

## （二）原料の特性解析及び管理

連続生産工程では、供給システム（例：粉体の減量式定量供給機または液体の計量ポンプ）を通じて原料を継続的に投入し、生産実行中のさまざまな時点で原料のさまざまなバッチをシステムに導入できる。原料の特性の変化は、供給プロセス、RTDモードに影響を与える可能性があり、最終製品の品質にさらに影響を与える可能性がある。また、統合システムでの移送プロセスは、原料特性の一部の変化（例：粉末の層状化または凝集）をもたらす可能性がある。したがって、連続生産では、原料のいくつかの原料属性の追加の評価と管理が必要になる場合がある。

適切なリスク分析、実験的研究、および/またはモデリングとシミュレーションを、医薬品開発プロセス中およびそのライフサイクル全体で考慮して、意図した生産工程中に原料特性（粒度分布、密度、吸湿性、比表面積など）が原料の流れ、プロセスの動的特性、および最終製品の品質に及ぼす潜在的な影響を評価し、原料の品質基準を策定する際に、提案された原料特性の許容範囲の合理性を説明する必要がある。

### （三）工程モニタリング及び管理

連続生産工程では、工程モニタリングとプロセス解析工学（process analytical technology、PAT）を適用することで、生産操作中に工程パラメータと原料（原料、中間プロセス材料、生産物を含む）の品質特性に関するリアルタイム情報を取得できる。一時的な外乱とプロセスの逸脱の効果的な検出、能動制御、物質のダイバージョン、およびリアルタイムリリース試験を実現するために使用される。工程モニタリングアプローチには通常、次のものが含まれる。

- 工程パラメータ、原料、中間プロセス材料、生産物の特性など、プロセス中に監視される変数。
- サンプルング場所、サンプルングまたは測定頻度、収集および測定されたサンプルサイズ、モニタリング方法、工程モニタリングデータの評価に適用される統計基準を含むサンプルング計画。
- 管理限界に基づく単変量解析、多変量解析またはプロセスモデル、バッチ間およびバッチ内傾向分析（移動平均や分散分析など）などの工程モニタリングデータの分析モード。

- 工程モニタリングデータの使用目的。例：他の管理戦略要素のサポート（能動制御、物質のダイバージョン、リアルタイムリリース試験、バッチリリースなど）。プロセス開発の一環としての生産中のプロセスおよび機器の性能の評価。プロセスが管理できた状態にあることを確認するためのプロセスの継続的な監視。医薬品品質システムのその他の要素。

工程モニタリングのための測定システムとサンプリング計画の開発では、次の点に注意を払う必要がある。モニタリング変数を決定する際に、原料特性及び工程パラメータと製品の重要品質特性との関係を理解すること。サンプリング計画を確立するには、工程モニタリングデータの使用目的と、測定頻度に対するプロセスの動的特性の影響を考慮すること。測定機器（センサーの位置など）を評価して、代表的なサンプルを取得し、プロセスの妨害を回避すること。

工程モニタリング方法の開発には、工程モニタリングデータの収集の中断（例：近赤外線（NIR）プローブの再調整や供給機の再充填）が製品の品質にどのように影響するかを考慮するリスク評価を含める必要がある。選択された工程モニタリング方法には、これらの状況から生じる製品品質へのリスクを軽減するための代替または追加の品質管理手段が含まれるものとする。

能動制御では、システム内の一部の工程パラメータをリアルタイムで調整して、不適合材料の生成リスクを軽減できることが求められる。能動制御を実装する方法には、操作者のアクション対策、サンプリング頻度の増加、フィードフォワード制御/フィードバック制御、およびその他の戦略が含まれる。プロセスの堅牢性を維持するためには、適切な制限（アラートやアクションの制限など）を設定することも重要であり、監視対象の重要工程パラメータと重要原料特性が指定された制限内に留まるようにする。



#### (四) 物質のトレーサビリティ及びダイバージョン

連続生産工程は、管理できた状態を維持し、許容できる品質の医薬品を生産する必要がある。その運転プロセスには、生産システムの開始、終了、または適切に管理および対処されていないその他の外乱が発生した場合など、不適合材料が生成される期間も含まれる場合がある。不適合材料の生成期間中、ダイバージョンの原料の量は、外乱の期間と重大度、システムプロセスの動的特性、およびダイバージョンポイントの位置に依存する。

申請者は、サンプリング頻度、RTD、および外乱の程度、期間、広がりなどの要因を考慮して、合理的にダイバージョン戦略を策定する必要がある。不適合材料が収集された適合材料に混入するのを防ぐために、ダイバージョンの原料の量に安全しきい値を設定して、ダイバージョンによる不適合材料の除去を確保する。

#### (五) プロセスモデル

プロセスモデル (process model) は、プロセスの理解を深め、さまざまな条件下でのシステムの動作を予測する可能性がある。連続生産では、プロセスモデルをプロセス開発 (例：インプットとアウトプットの関係を確認することでデザインスペースの確立をサポート) または商業生産管理戦略の一部 (例：RTDモデルによる物質のトレーサビリティ及びダイバージョンの決定) として使用できる。また、品質特性をリアルタイムで予測するためにも使用できるため、プロセスをタイムリーに調整して管理できた状態を維持できる。

申請資料には、モデルの開発、検証、およびメンテナンスに関する情報を記載する必要があり、その詳細レベルは、モデルタイプと影響のカテゴリに適合するべきである。詳細については、ICHの関連技術要件を参照してください。

## (六) リアルタイムリリース試験

連続生産工程では、PAT技術により、リアルタイムリリース試験（real time release testing、RTRT）をサポートするための大量のリアルタイムプロセスデータと品質データを生成できる。連続生産技術を使用して製造される医薬品の場合、RTRTは必須要件ではない。RTRTは、生産物の品質特性の一部又は全てに適用できる。RTRTの使用を提案する場合、関連する試験方法を説明し、検証する必要がある。

管理戦略の一部としてRTRTの使用を提案する場合、サンプリング戦略に特別な注意を払う必要がある。RTRTの実施には、プロセス中のインライン（in-line）、アットライン（at-line）、および/またはオンライン（online）サンプリングが含まれる。選択したサンプリング量またはサンプリング頻度は、バッチの品質を反映すべきであり、適切な統計手法を使用して正当化しなければならない。

## (七) 品質基準

連続生産工程で製造される化学薬品の経口固形製剤については、その品質基準の設定方法は引き続きICH Q6Aに準拠し、サンプリング方法に関するリスク評価と科学研究を実施する必要がある。RTRTを医薬品リリースに使用する場合は、オフライン分析方法と許容限界も提供する必要がある。

## (八) 装置設計及びシステム統合

装置設計及びその統合は、プロセスの動的特性、物質移送及び変換、生産物の品質などに影響を及ぼす。申請者は、最終製品の品質に対する外乱の影響を軽減するために、装置コンポーネントの適合性及び完全性、構成部品の形状、装置の空間配置、装置間の接続、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など、ユニット操作装置とシステムコンポーネントを合理的に設計または選択する必要がある。

連続生産工程を使用する場合、意図したバッチサイズを達成するために長時間装置を稼働させる必要がある場合があり、連続生産装置では、適格性評価、メンテナンス、およびクリーニングの際に追加の考慮事項が必要になる。連続生産のための装置の適格性評価には、個々の操作ユニットと統合システムの両方が含まれるものとする。適格性評価計画書は、流量、圧力、速度、連続運転時間など、所定の運転条件を表すことができる必要がある。申請者は、連続生産工程の開発と運用をサポートするために、装置の性能と堅牢性の許容基準を確立するものとする。

## 五、プロセスバリデーション

バッチ生産プロセスバリデーションと連続生産プロセスバリデーションの全体的な要件は基本的に同じである。従来のプロセスバリデーションとICH Q8による継続的工工程確認の両方が受け入れられる。継続的工工程確認アプローチの使用は、製品とプロセスの理解、システム設計、および全体的な管理戦略に基づいて正当化され、申請資料で提出される必要がある。

継続的工工程確認を実施する場合、連続生産システムの性能と原料特性を継続的にモニタリングする必要があり、収集されたリアルタイムデータを使用して、実行中の管理できた状態の維持と、期待どおりの生産物の品質を証明する必要がある。

## 六、安定性試験

連続生産工程およびバッチ生産工程の安定性試験の全体的な要件は、一般にICH安定性ガイドラインに従う。安定性試験に使用されるロットは、商業生産工程を反映した製造工程及び装置を用いて製造されるべきである。連続生産工程の特性に基づき、長期間にわたるプロセスの実行中に管理できた状態が確立され、維持されていることを証明できれば、同じ質量流速でのより短い実行から安定バッチを得ることができる。

## 七、製造量の変更

連続製造生産工程の製造量の変更は、次の方法で実現できる。

### (一) 質量流速を変更しない

質量流速及び装置の変更を伴わない稼働時間の変更

製造ラインの複製や同一製造ラインにおける単位操作の並列化など、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）

### (二) 質量流速を変更する可能性がある

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

装置サイズ/容量の増大によるスケールアップ

バッチを変更する前に、選択したアプローチの合理性を評価し、全体的な管理戦略とプロセス性能への影響を理解し、必要に応じて管理戦略を更新する必要がある。特に、工程の変更によってRTD、プロセスの動的特性、システム統合などの要素が変更される場合は、元の制御戦略の適用可能性を評価し、必要に応じて修正すべきである。

質量流速を変更する可能性のある変更を行うときは、細心の注意を払う必要がある。

## 八、医薬品品質システム

バッチ生産工程と連続生産工程の医薬品品質システム（pharmaceutical quality system、PQS）の要件は基本的に同じである。連続生産の重要な側面は、優れた物質のトレーサビリティ、工程モニタリング、品質予測、および物質のダイバージョン戦略が確立されている場合、不適合材料をバッチからのダイバージョンが可能となることである。必要に応じて、医薬品品質システムに従って、物質ダイバージョンの手順を確立する必要がある。計画されたイベント（生産システムの開始と終了など）に起因する物質のダイバージョンは、イベントが確立されたプロセス性能基準を満たしている場合、通常は調査を必要としない。

予期しない外乱が発生した場合、外乱に応じて適切な調査を実施し、根本原因を分析し、是正措置と予防措置を実施する必要がある。医薬品品質システムの下では、物質のダイバージョンを引き起こすさまざまな外乱を管理するために、全体的な計画またはデイスジョンツリーを確立する必要がある。

## 九、申請資料の要件

連続生産により製造された医薬品の登録申請資料はCTDフォーマットを適用し、申請資料の関連する章で連続生産の関連内容を整理および提供するものとする。

## 十、参考文献

- [1] 「中共中央弁公庁・国務院弁公庁による審査承認制度改革の深化と医薬品医療機器イノベーションの推奨に関する意見」（庁字〔2017〕42号）。
- [2] 「『第14次5ヵ年計画』スマート製造発展計画の印刷・配布に関する通知」（工信部連規〔2021〕207号）。
- [3] ICH Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (step4). November 2022.
- [4] FDA: Guidance for Industry: Quality Considerations for Continuous Manufacturing (draft). February 2019.
- [5] ICH Q8: Pharmaceutical Development. August 2009.
- [6] PMDA: Views on Applying Continuous Manufacturing to Pharmaceutical Products for Industry (provisional draft). March 2018.
- [7] USP: Stimuli to the Revision Process: Perspective for Pharmaceutical Continuous Manufacturing. November 2018.

[8] ICH: Quality Implementation Working Group Points To Consider: Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation. December 2011.

[9] EMA: Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations (EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/ 2009, Rev2). June 2014.

[10]FDA: Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures. August 2021.