

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
医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究

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」

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)
研究開発協力者： 青山 惇 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
青山 恵梨子 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
池松 康之 (エーザイ株式会社)
石井 隆聖 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
井上 圭嗣 (グラクソ・スミスクライン株式会社)
太田 智明 (中外製薬株式会社)
川北 弘之 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
小出 達夫 (国立医薬品食品衛生研究所)
坂本 知昭 (国立医薬品食品衛生研究所)
下野 龍太郎 (ヤンセンファーマ株式会社)
鈴木 康弘 (第一三共株式会社)
高山 一成 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
田原 耕平 (岐阜薬科大学)
寺田 勝英 (高崎健康福祉大学)
松井 康博 (大日本住友製薬株式会社)
真野 栄一 (MSD株式会社)

医薬品の連続生産における管理できた状態 (State of Control) とは

1. はじめに

連続生産 (Continuous Manufacturing) とは、製造プロセスが稼働している期間中、連続的に原料又はそれらの混合物を製造工程内に供給し、生産物を継続的に生産する方法である。工程の総稼働時間を通じて、目的とする品質の製品が産出されることを保証するためには、バッチ生産のように製造工程を構成する単位操作 (例えば、混合、造粒、打錠など) 毎に管理するのみならず、単位操作間 (例えば、混合工程から造粒工程の間) の動的特性を把握する必要がある、連続生産の導入に当たっては、製造工程全体を包括した頑健な管理戦略を構築し、「管理できた状態 (State of Control)」が維持されていることを示す必要がある。

「管理できた状態」とは ICH Q10 (医薬品品質システム) ガイドラインに定義されている通りであるが、連続生産において「管理できた状態」であることを具体的に示す上で、類似した用語である「定常状態 (Steady State)」についても整理しておくことは、今後議論を円滑に実施していく上で必要であると判断し、以下の通り整理した。

なお本文書は、化学的合成法により製造される原薬 (低分子化合物) を用いて製造する経口固形製剤 (錠剤等) を想定して作成したものであるが、他のケースにも適用可能な概念である。また本文書は現時点における科学的知見に基づきまとめたものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直されるべきものであることに留意願いたい。

2. ICH Q10 ガイドライン及び公表文献等での用語の定義・説明を踏まえた考察

公表文献等で提案されている「管理できた状態 (State of Control)」の定義を調査し、主要な3つの文献における記載の抜粋を表1に示す。

表1 管理できた状態 (State of Control) の公表文献等での定義の一覧

文献名	該当部分の抜粋
ICH Q10 ガイドライン	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成品質について恒常的な保証を提供する状態。 A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality.
Journal of Pharmaceutical Innovation 2015; 10(3): 191-199	State of control is a condition in which a set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. A continuous process operating under a state of control helps to ensure that product with the desired quality is being consistently manufactured. A state of control could differ from "steady state" where all the parameters and material attributes associated with the process do not vary with time. Criteria for the establishment of a state of control depend upon the control strategy employed.
Journal of Pharmaceutical Sciences 2017;106(11): 3199-3206	To ensure that products with the desired quality are being consistently manufactured over time, a continuous manufacturing process needs to operate under a state of control. In practice, a continuous manufacturing process does not run at a steady state condition, but rather at the condition in which a set of critical process parameters and quality attributes are kept within a specified range of target values (state of control). Deviations from these target values triggered by disturbances do generally occur during the normal operation but they can be detected and are often small enough to be negligible or controllable, resulting in no or minimal impact on product quality. Larger changes in process variables and quality attributes may happen when the continuous manufacturing process is in a transient state, such as during start-up, shut down, changes from one operating condition to another, and significant disturbances (e.g., equipment failure or sudden change in raw material attributes). Understanding of the process sensitivity against disturbances can be a useful tool to elucidate the remaining risk on product quality that should be addressed by the appropriate control strategy.

「管理できた状態」とは、外乱により変動が生じた場合、あらかじめ組み込まれた制御等により時間的に変動する状態であっても管理幅内での変動に留まる状態を指す。ここで述

べる管理幅とは、製品品質を保証できる幅（規格を満足する幅）を指す。一般的には、管理幅の内側にアクションリミットが設定され、品質をコントロールしようとする。

一方、「定常状態」とは時間的に不変な安定な状態を指し、「管理できた状態」とは異なり、必ずしも管理幅内での変動に留まるとは限らず、外乱後は新たな時間的に不変な安定な状態をとる。上記の説明を踏まえて、「管理できた状態」について、概念図を図1に示す。

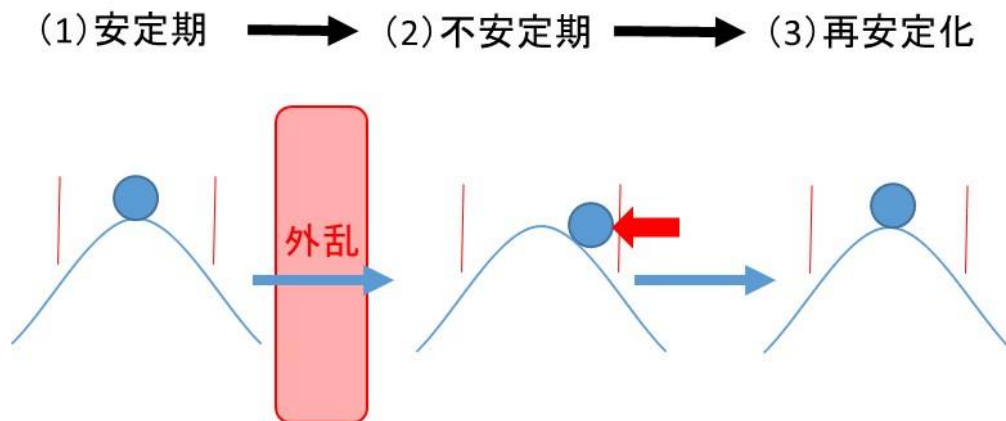
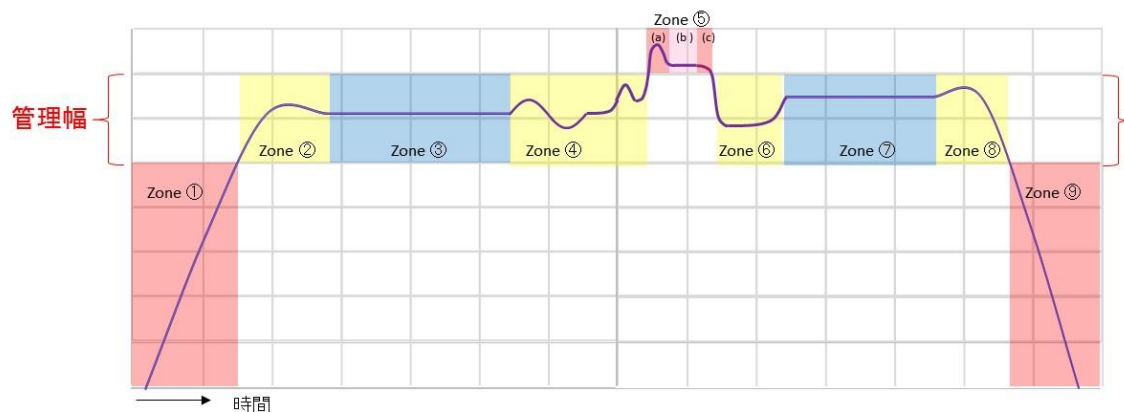


図1：「管理できた状態」の概念図

(注：赤字のバーに挟まれた部分は管理幅を、赤字の矢印はあらかじめ組み込まれた制御を示す。)

3. 管理できた状態 (State of Control) と定常状態 (Steady State) の関係について



Zone	①	②	③	④	⑤			⑥	⑦	⑧	⑨	
状態記述	スタートアップ(管理幅に未達)	スタートアップ(管理幅に入ったが非常状態)	定常状態	外乱が生じたが、管理幅の内側	(a)管理幅からの逸脱 (b)定常状態に移行したが管理幅の外側 (c)非常状態に移行し、また管理幅の外側	(a)	(b)	(c)	管理幅に復帰したが、非常状態	Zone3とは異なる値での定常状態	シャットダウン手順を開始したが、管理幅の内側	シャットダウン(管理幅から逸脱)
定常状態	N	N	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N	N
管理できた状態	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N
系外排出	Y	Y/N	N	Y/N	Y	Y	Y	Y/N	N	Y/N	Y/N	Y

図2：「定常状態」と「管理できた状態」の関係を示した概念図

(Y: Yes, N: No, Y/N: Yes or No)

A) Zone ①：スタートアップ（管理幅に未達の状態）

「定常状態」ではなく、また「管理できた状態」でもないため、この状態の製品はすべて系外排出すべきである。

B) Zone ②：スタートアップ（管理幅に入ったが非定常状態）

非定常状態ではあるものの、その後の変化を予測できること、及び管理幅内にコントロールできていることから「管理できた状態」と判断した。一方で、管理幅に入ったので即出荷可能と判断するか、管理幅内に到達後、しばらく推移を確認してから出荷可能と判断するかは企業間、あるいは品目毎に対応は異なると考えられる。Zone ②では一部系外排出も行われる可能性があるため、図の表記は“Y/N”とする。

C) Zone ③：定常状態

「定常状態」かつ「管理できた状態」であり、理想的な製造状態にある。

D) Zone ④：外乱が生じたが、まだ管理幅の内側にある状態

非定常状態であるものの、管理幅を超える前に元に戻そうとする制御がかかり、まだ管理幅に収まっていることから「管理できた状態」と判断した。なお、管理幅を超える手前から、系外排出が始まると考えられるため、系外排出の表記としては Zone ②と同じ“Y/N”とした。実際に出荷可能と判断とするかは逸脱処理と付随する調査の結果に依存する。

E) Zone ⑤：管理幅から逸脱した状態

- (a) 非定常状態かつ管理幅からの逸脱が認められることから、系外排出が必要となる。
- (b) 管理幅から逸脱したまま定常状態になったもので、管理幅からの逸脱が認められることから、系外排出が必要となる。「定常状態」と「管理できた状態」が Zone ②、④、⑥、⑧と逆のケースになるが、現実には生じるケースは少ないと考えられる。
- (c) 管理幅に戻すための制御により、非定常状態に移行し、管理幅にはまだ到達していないため、系外排出が必要となる。

なお、管理幅から逸脱した場合での系外排出では、その原因について調査が求められる。

F) Zone ⑥：管理幅に復帰したが、非定常状態

非定常状態ではあるものの、管理幅の内側で意図的に中心値に戻す制御をしているので「管理できた状態」と判断した。系外排出については、Zone ②や④と同じく管理幅内であっても系外排出する可能性もあることから“Y/N”とする。

G) Zone ⑦：Zone③とは異なる値での定常状態

管理幅の上限付近で「定常状態」が維持されているものの、品質規格が満足できている状態である管理幅内に意図的に維持できていることから「管理できた状態」と判断した。ただし、実際の製造現場では管理幅の中央値付近に収束するように制御されるケースが多いと考える。

H) Zone ⑧：シャットダウン手順を開始したが、まだ管理幅の内側にある状態

Zone ②と同様、シャットダウン時であっても、その先の変化が予測できる場合と捉えることから、「管理できた状態」と判断した。系外排出についても Zone ②のスタートアップ時と同様の考え方となる。

I) Zone ⑨：シャットダウン（管理幅から逸脱）

「定常状態」ではなく、また「管理できた状態」でもないため、この状態の製品はすべて系外排出すべきである。

4. 結論

図1及び図2の概念図のとおり、「管理できた状態 (State of Control)」と「定常状態 (Steady State)」の違い、及び関係について整理した。連続生産では、必ずしも「定常状態 (Steady State)」下での運転が必要とされるわけではなく、製造プロセスの稼働性能及び目的とする製品品質を恒常的に保証できる「管理できた状態 (State of Control)」下での運転が必要となる。そのためには、各々の医薬品にとって重要となる品質特性 (CQA) や工程パラメータ (CPP) の把握及び管理戦略が基盤になると考える。

連続生産における「管理できた状態 (State of Control)」の概念を理解し、「定常状態 (Steady State)」との関係をわかりやすく説明するため、以下のとおり Q&A 形式でまとめた。

Q1 連続生産において「管理できた状態 (State of Control)」が達成・保証されていることの判断基準として、「何を」、「どの程度」評価すればよいか？

A1 「何を」については、「管理できた状態 (State of Control)」を保証するためには、ICH Q10 ガイドラインの定義にあるとおり「製造プロセスの稼働性能」及び「製品品質」の2つの観点から恒常性を評価する必要がある。

「どの程度」については、個々のケースに依存するため、具体的な判断基準を一律に示すことは困難であるが、製造業者が設定する管理戦略よって変化するものと考え。品質リスク管理の一貫として、フィードバック/フィードフォワード制御や PAT による高度な管理戦略が構築されている場合には、例えばリアルタイムモニタリングされた一連の工程パラメータ及び工程管理値の目標値/設定値の管理にフレキシビリティを持たせることができる。逆に、管理戦略が従前の水準（事前に設定した工程パラメータによる製造）の場合には、一連の工程パラメータ及び工程管理値の目標値/設定値の管理を厳しく設定すること、高頻度に品質試験を実施すること等に基づき、「管理できた状態 (State of Control)」であることを説明する必要がある。

Q2 連続生産において「定常状態 (Steady State)」であることを示せば、「管理できた状態 (State of Control)」を保証することになるか？

A2 たとえ定常状態が維持されていても、品質保証のための管理幅の外側で運転される場合もあり得ることから、必ずしも「管理できた状態 (State of Control)」を保証することにはならない。事前に設定した管理戦略によって、予め定められた目標値/設定値の管理幅の内側で運転されることを保証する必要がある。なお、「管理できた状態 (State of Control)」を保証する上で「定常状態 (Steady State)」であることは必要条件にはならないものの、定常状態が維持されることは、管理が容易になることから、望ましい状態であると考え。

Q3 「定常状態 (Steady State)」に至らない連続生産においても、管理すべき変数について管理幅の内側であることを保証できれば「管理できた状態 (State of Control)」を保証することは可能か？

A3 非定常状態であっても管理すべき変数が管理幅の内側であり、変化過程の再現性を保証することができれば、「管理できた状態 (State of Control)」を保証することは理論的には管理戦略により可能である。しかしながら、非定常状態では RTD モデルの構築が困難で

あるなど、技術的に多くの課題がある点に留意する必要がある。

Q4 系外排出している期間も管理できた状態（State of Control）と見なすことが可能か。

A4 「管理できた状態（State of Control）」は ICH Q10 の定義のとおり、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である。そのため、管理幅から逸脱した期間で系外排出される場合、「管理できた状態（State of Control）」とは見なせない。一方、本稿図 2 で示される Zone 2, 4, 6, 8 においては、管理幅に収まっているにも係わらず企業判断により系外排出される場合を示しており、この場合の系外排出期間は管理できた状態（State of Control）とみなすことが可能である。

Japan Agency for Medical Research and Development
Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
Study on quality control techniques in a new development and manufacturing change of
pharmaceuticals

Research into Quality Assurance of Pharmaceutical Continuous
Manufacturing, as of 2017
“State of Control in Continuous Pharmaceutical Manufacturing”

A Co-Researcher: Yoshihiro Matsuda, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Members: Atsushi Aoyama, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
Eriko Aoyama, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
Yasuyuki Ikematsu, Eisai Co., Ltd.
Keiji Inoue, GlaxoSmithKline K.K.
Tomoaki Ohta, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
Hiroyuki Kawakita, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
Tatsuo Koide, National Institute of Health Sciences
Tomoaki Sakamoto, National Institute of Health Sciences
Ryutaro Shimono, Janssen Pharmaceutical K.K.
Yasuhiro Suzuki, Daiichi Sankyo Company, Ltd.
Issei Takayama, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
Kouhei Tahara, Gifu Pharmaceutical University
Katsuhide Terada, Takasaki University of Health and Welfare
Yasuhiro Matsui, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
Eiichi Mano, MSD K.K.

State of Control in Continuous Pharmaceutical Manufacturing

1. Introduction

Continuous Manufacturing is a manufacturing method in which raw materials or blended materials are entered continuously in the manufacturing process throughout the duration of the process, and products are produced continuously through the manufacturing. To ensure that products with the intended quality are produced throughout the total period of process operation, it is necessary to not only control the unit operation comprising manufacturing processes (e.g. blending, granulation, tableting) as is controlled in the batch production but determine the dynamic characteristics in between each unit operation (e.g. between blending process and granulation process), and it is necessary to establish the robust control strategies covering the whole manufacturing processes and demonstrate and maintain “State of Control”.

“State of Control” is defined in ICH Q10. The following table also refers to “Steady State” which is similar to “State of Control” to ensure the smoothness of following discussions and specifically demonstrate “State of Control” in continuous manufacturing.

This document has been prepared regarding manufacturing solid oral preparations (e.g. tablets) using chemically synthesized APIs (low-molecular-weight compounds), but this idea can also be applicable for other cases. Note that this document summarizes basic concepts of “State of Control” in continuous manufacturing based on the latest scientific knowledge; therefore, the contents presented in this document should be updated as needed to reflect scientific advances in a step-by-step manner.

2. Discussions based on definitions and explanations of terms in ICH Q10 guideline and published articles

Table 1 shows definitions of “State of Control” proposed in published articles as excerpts from three main articles.

Table 1 Definitions of “State of Control” in a guideline and published articles

Article title	Excerpt
ICH Q10 guideline	A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality.
Journal of Pharmaceutical Innovation 2015; 10(3): 191–199	State of control is a condition in which a set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. A continuous process operating under a state of control helps to ensure that product with the desired quality is being consistently manufactured. A state of control could differ from “steady state” where all the parameters and material attributes associated with the process do not vary with time. Criteria for the establishment of a state of control depend upon the control strategy employed.
Journal of Pharmaceutical Sciences 2017;106(11): 3199–3206	To ensure that products with the desired quality are being consistently manufactured over time, a continuous manufacturing process needs to operate under a state of control. In practice, a continuous manufacturing process does not run at a steady state condition, but rather at the condition in which a set of critical process parameters and quality attributes are kept within a specified range of target values (state of control). Deviations from these target values triggered by disturbances do generally occur during the normal operation but they can be detected and are often small enough to be negligible or controllable, resulting in no or minimal impact on product quality. Larger changes in process variables and quality attributes may happen when the continuous manufacturing process is in a transient state, such as during start-up, shut down, changes from one operating condition to another, and significant disturbances (e.g., equipment failure or sudden change in raw material attributes). Understanding of the process sensitivity against disturbances can be a useful tool to elucidate the remaining risk on product quality that should be addressed by the appropriate control strategy.

“State of control” means a condition in which a change remains within the control range under the predetermined control even if the condition changes over time due to the fluctuation of external factors.

The control range refers to the range assuring the product quality (range satisfying the specification). In general, the action limit is determined inside the control range for quality control.

On the other hand, “steady state” means a stable condition which does not change over time. Unlike “State of control”, the condition does not necessarily return to a stable condition which is the same as seen before the fluctuation of external factors and a new stable condition which does not change over time may be achieved. Figure 1 is a conceptual diagram depicting “state of control” based on the above explanations.

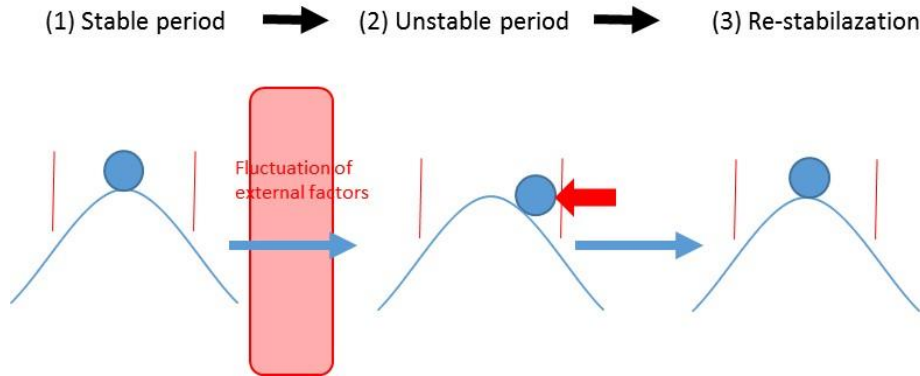
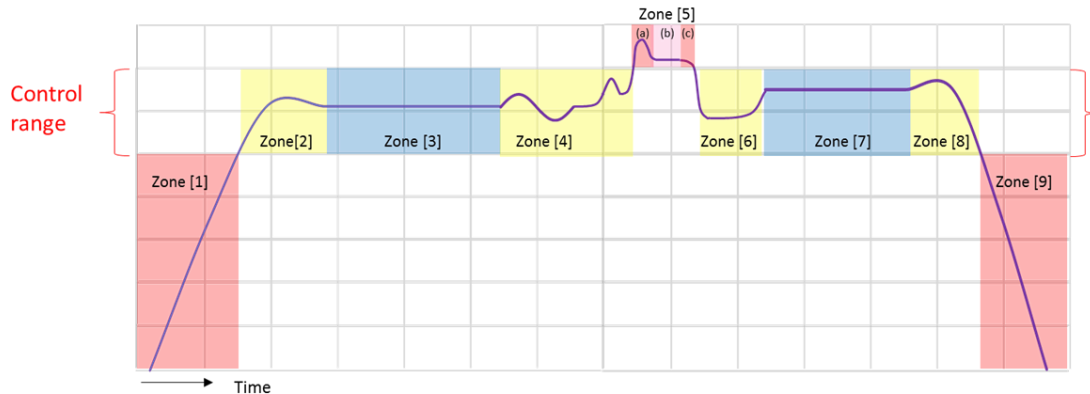


Figure 1: Conceptual diagram depicting State of Control

(Note: The red belt indicates the control range and the red arrow indicates designed control.)

3. A relationship between State of Control and Steady State



Zone	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]			[6]	[7]	[8]	[9]
Description of condition	Startup (Condition where control range is not yet achieved)	Startup (Condition where control range is achieved but is unsteady)	Steady state	Condition within the control range despite the fluctuation of external factors	(a)Deviation from the control range (b)Condition where steady state is achieved but which is still out of control range (c)Condition shifts to the unsteady and is still out of control range			Condition which is unsteady after recovery of the control range	Steady state with different values from Zone 3	Condition within the control range despite commencement of shutdown procedure	Shutdown (Deviation from the control range)
Steady state	N	N	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	N
State of control	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N
Diversion of products	Y	Y/N	N	Y/N	Y	Y	Y	Y/N	N	Y/N	Y

Figure 2: Conceptual diagram depicting relationship between “Steady State” and “State of Control”

(Y: Yes, N: No, Y/N: Yes or No)

A) Zone [1]: Startup (Condition where control range is not yet achieved)

Products in this condition, which is neither “steady state” nor “state of control”, should be diverted from the line.

B) Zone [2]: Startup (Condition where control range is achieved but which is not yet steady state)

The condition which is unsteady is still assessed as “state of control” when subsequent changes are foreseeable and the condition is maintained within the control range. Meanwhile, the judgment on whether the products are treated as conforming products at the same time the condition reaches the control range or after confirming the condition is maintained within the control range for a certain period is considered to be made different between companies or products. Since a part of products may be diverted from the line in Zone [2], "Y/N" is used in the diagram.

C) Zone [3]: Steady state

Desirable manufacturing condition where “Steady State” and “State of Control” are achieved.

D) Zone [4]: Condition still within the control range despite fluctuation of external factors

The condition which is unsteady but is still within the control range under control to return to steady state before getting beyond the control range is assessed as “State of Control”. Since products are diverted from the line immediately before the condition goes beyond the control range, "Y/N" is used to describe diversion of products as is used for Zone [2]. Whether the products should be treated as conforming or non-conforming depends on the result of deviation handling and the associated investigation.

E) Zone [5]: Condition deviating from the control range

(a) Products need to be diverted from the line under the unsteady state and deviation from the control range.

(b) In the condition where steady state is achieved but which is still out of control range, products need to be diverted under the deviation from control range. The “Steady State” and “State of Control” become the opposite case to Zone 2, Zone 4, Zone 6 and Zone 8, however, there might be rare cases that occur in reality.

(c) To recover to the control range, the condition shifts to the unsteady and has not yet reached the control range, so products need to be diverted from the line.

Diversion of products outside of the control range should initiate an investigation.

F) Zone [6]: Unsteady state after recovery to the control range

The condition which is unsteady but is intentionally under control to return to the median is assessed as “State of Control”. Since products may be diverted from the line as in Zone [2] or [4], "Y/N" is used in the diagram because there is a possibility of diversion of products.

G) Zone [7]: Steady state whose values are different from Zone [3]

The condition where “Steady State” is maintained at the level near the upper limit of the control range while conformity to the control range, i.e. fulfillment of quality specification, is intentionally maintained is assessed as “State of Control”. In the actual manufacturing site, however, manufacturing would be controlled mostly to maintain the value near the median of the control range.

H) Zone [8]: Condition still within the control range despite the commencement of shutdown

procedures

As in Zone [2], since subsequent changes are foreseeable despite the commencement of shutdown procedures, the condition is assessed as “State of Control”. The condition of diversion of products is similar to the condition at startup in Zone [2].

D) Zone [9]: Shutdown (Deviation from the control range)

Products in this condition, which is neither “steady state” nor “state of control”, should be diverted from the line.

4. Conclusion

We summarized the relationship between “State of Control” and “Steady State” as depicted in the conceptual diagrams (Figures 1 and 2). In continuous manufacturing, it is necessary to operate not under “steady state” but under “state of control” that enables permanently guaranteeing the operability of manufacturing processes and the intended product quality. For this reason, strategies for determination and control of critical quality attributes (CQA) and critical process parameters (CPP), which are critical to each drug, are considered to be the basis.

To help understand the concept of “State of Control” in continuous manufacturing and easily explain the relationship with “Steady State”, the following Q&A was prepared.

Q1 “Which” and “How” should be evaluated as the assessment criteria on whether or not “State of Control” is achieved and guaranteed in continuous manufacturing?

A1 To the question, “Which,” the consistency can be evaluated from two viewpoints, “operability of manufacturing processes” and “product quality”, which are mentioned in the definition in ICH Q10 guideline.

As for the question, “How,” it is difficult to show unified specific assessment criteria since “How” should be assessed as appropriate for individual cases and differs depending on the control strategies established by the manufacturer. If feedback/feedforward control or PAT-based high-level control strategies are established as part of the quality risk management, for example, a flexible control range may be designated for series of process parameters and targeted/set process control values under real-time monitoring. On the contrary, if control strategies are established at a conventional level (manufacturing based on the pre-determined process parameter), “State of Control” needs to be explained by designating a stricter control range for series of process parameters and targeted/set process control values and frequent quality analyses, etc.

Q2 Does demonstrating “Steady State” assure “State of Control” in continuous manufacturing?

A2 Even if steady state is maintained, since the operation may be implemented outside the control range for quality assurance, maintaining “Steady State” does not necessarily guarantee “State of Control”. It is necessary to guarantee that the operation is maintained within the control range of preset targeted values/set values by following the predefined control strategy. Although “Steady State” is not a requirement for assuring “State of Control”, maintaining steady state where the operation is kept under control more easily is considered to be a desirable condition.

Q3 Is it possible to guarantee “State of Control” if variables subject to control are verified within the control range in continuous manufacturing where “Steady State” is not achieved?

A3 It would be theoretically possible to guarantee “State of Control” if variables subject to control are verified within the control range and robustness during the process of changes is demonstrated despite the unsteady state. Nevertheless, it should be born in mind that unsteady state has multiple technical problems including the difficulty in establishing an RTD model.

Q4 Is it acceptable to treat the period of diversion as “State of Control”?

A4 As seen in the glossary of ICH Q10, “State of Control” is a condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. Therefore, the case in which products are diverted from the line during the period of deviation from the control range is not deemed as “State of Control”. On the other hand, Cases of Zone 2, 4, 6, and 8 illustrated in Fig.2 show that diversion of products is done by industry’s decision even if they are within the control range. So in these cases, the period of diversion can be treated as “State of Control”.