

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
「連続直打プロセスの管理戦略と手法の考え方」

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）

鶴野澤一臣（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（株式会社廣貫堂）

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。

連続直打プロセスの管理戦略と手法の考え方

1. 緒言

近年、医薬品の製造は、ICH Q8, Q9, Q10, 及び Q11 などに基づく Quality by Design (QbD) の概念による設計や Quality Management System による管理等により、高品質な医薬品の供給を実現しているケースが増えている。現在、医薬品生産の主流はバッチ生産方式であるが、欧米の製薬企業を中心に生産方式の連続化の流れが起こっており、2018 年 11 月から連続生産を対象としたガイドラインである ICH Q13 の策定に向けた活動が行われている。US FDA ではこれまでに連続生産方式により製造された医薬品が複数承認され、日本国内においても連続直打で製造された医薬品が 2018 年に初めて承認されるなど、連続生産方式を採用する動きがますます活発化している。

一方、バッチ生産方式を前提とした現行の各種規制を連続生産に適用するための課題については、ICH Q13 の議論と並行して、現在各規制当局が取り組んでいる。AMED 研究活動では、「医薬品の連続生産における品質保証に関する研究」として、2017 年 3 月に「連続生産に関する Points to Consider」文書¹⁾を発表し、2018 年 3 月には連続生産において重要となる概念「管理できた状態(State of Control)」について産官学の識者による意見をまとめた「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²⁾を発表するなど、企業が連続生産に取り組みやすい環境整備を行っている。

2018 年度から AMED にて新たに開始した「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」では、連続生産による医薬品製造を国内で促進するため、連続生産技術を用いた製造工程が管理できた状態(State of Control)であることを保証する方策、また連続生産における品質を保証するために有効な製造管理手法を研究し、提示することを目的に活動を進めている。今回、連続生産を適用する上で最も重要な因子の1つとなるプロセス管理と制御に焦点を当て、製造管理のためのツールや留意すべき事項についてまとめる活動を実施した。特に連続直打プロセスの管理に有用なツールの1つである滞留時間分布(Residence Time Distribution : RTD)モデルは、国内の製薬企業にとってなじみの薄い理論であることから、本研究班において RTD モデルを利用したプロセス管理の考え方を議論しまとめることで、連続直打プロセスの新たな管理方法を採用する際の参考になることを期待している。

本文書では、直打プロセスを連続化することでバッチ生産方式とは異なる管理が必要になる項目を抽出し、その管理のために有用なツールとして RTD モデルを選択し、プロセス制御及び管理についての考え方をまとめた。

2. 対象プロセス

本研究で対象とする連続直打プロセスは、図 1 に示すように、以下のような構成とした。原薬(API)を含む原料を定量供給機(Loss in Weight (LIW)フィーダー)で連続的に混合機 1 に供給し、混合機 1 で混合した後(混合工程 1)、混合末を混合機 2 に移送すると同時に、滑沢剤などの外添加成分を定量供給機で混合機 2 に供給し、それらを混合する(混合工程 2)。混合された打錠用混合末は打錠機に送られて錠剤化され(打錠工程)、半連続式のフィルムコーティング機にて少量サブバッチ毎にコーティングされる(フィルムコーティング工程)。このプロセスの特徴は、定量供給機により原料が連続的に供給され、供給された原料がプロセス内で留まることなく上流工程から下流工程へと動き続け、製剤バルク化されることである。

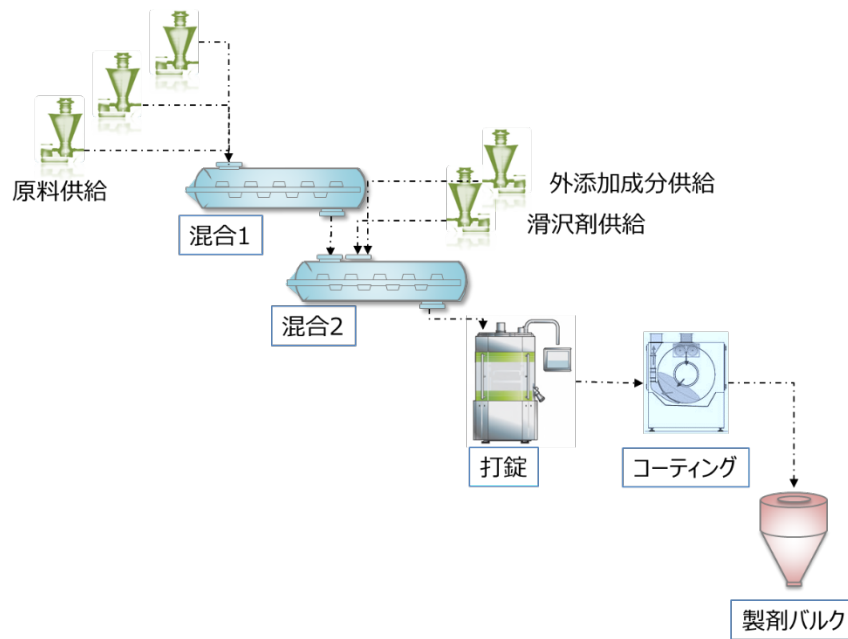


図 1 連続直打プロセス模式図

3. 連続直打においてプロセス内で制御及び管理すべき項目

3-1. プロセス内で制御及び管理すべき項目の抽出

連続直打プロセスでは、原料や中間製品が連続的に移動することから、プロセス内で常に制御及び管理しなければならない連続生産特有のプロセスパラメータや物質特性が存在する。本研究では、連続直打プロセス内で管理すべき項目を、バッチ生産方式とは決定的に異なる操作は何かという観点から抽出した。その結果、バッチ生産方式の秤量工程に相当する医薬品の成分比率を決める定量供給操作を管理すべき項目として選定した。この定量供給操作は製造中の各成分比率のみならず、混合末の含量を経て製剤の重要品質特性 (CQAs) である含量及び製剤均一性に影響を及ぼすことから、定量供給機の制御及び管理は連続直打プロセスの品質管理において極めて重要である。成分比率及び混合末含量に対するバッチ生産方式と連続生産方式の違いを表 1 に示す。

表 1 成分比率及び混合末含量に対するバッチ生産方式と連続生産方式の違い

製法	バッチ直打	連続直打
成分比率 (処方比率)	1 バッチ分の各原料を事前に所定量秤量し一度に全量投入する	定量供給機により各原料を連続的に投入する
混合末含量 (混合均一性)	混合機内でのサンプリングポイント間のばらつきが生じる	混合機内の 1 つのサンプリングポイントで時間的な変動が生じる

3-2. プロセスの制御と管理

3-2-1. プロセスの制御と管理において考慮すべきプロセス変動

連続直打プロセスにおいて、管理すべきプロセスパラメータや物質特性の代表的な変動パターンには、傾向変動 (トレンド)、ばらつき、一過性の 3 種類が挙げられる。これらの変動パターン及びその制御方法を表 2 に示す。

す。実際の変動はこれらの変動パターンを組み合わせたものとなることがあるため、定量供給機の制御及び管理方法を検討する際には、これらの変動パターン全てを想定し対応することが重要と考えられる。

表 2 連続直打プロセスで起こりうる変動のパターン

変動パターン	変動内容	制御
① 傾向変動 <small>*Process Parameters / Material Attributes</small>	管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性が一定の傾向を持って増加あるいは減少する。制御がなければ一定時間後に管理範囲を超え、その後管理範囲外の状態が継続する。	管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性をモニターし、当該変数を設定値(目標値)に向かわせるように、対応する操作変数を調整する。
② ばらつき <small>*Process Parameters / Material Attributes</small>	管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性が上下に変動する。制御がなければ管理範囲を超えることが頻発する。	管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性をモニターし、当該変数のばらつきを抑えるように、対応する操作変数を調整する。
③ 一過性 <small>*Process Parameters / Material Attributes</small>	管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性が外乱により一時的に増加あるいは減少する。制御がなくてもプロセスは元の状態に戻る。	管理すべきプロセスパラメータまたは物質特性をモニターするが、短時間で元の状態に戻ることから、必ずしも制御は必要でない。

3-2-2. 連続直打プロセスにおける制御と管理の考え方

連続直打プロセスで成分比率及び混合末含量を管理するためには、製造状態をモニターし、プロセスパラメータまたは物質特性を設定値(目標値)に制御する必要がある。その結果得られた製造状態に応じて、それを良品とするか、不良品として系外排除するか、あるいは装置を停止して設備あるいは品質を確認するかなどの判断を行う。ここでは、モニターあるいは制御にどのようなツールが有用か、またどのようにプロセスを管理するかについての考え方を表 3 のようにまとめた。

【成分比率の制御と管理】

各原料は独立した定量供給機によって、目標の供給速度となるように常にモニターし制御される。成分比率管理においては、表 3 の No.1 に示すように、それぞれの定量供給速度が設定値となるように制御し、その結果として成分比率が目標通りになるように制御することが最も重要である。各成分の定量供給速度に適切な判定値(上

下限値)が設定され、判定値内であれば良品とし、判定値を超える場合には系外排除や装置停止などの判断がなされる。系外排除か装置停止かの判断は、表 2 に示した変動を想定して、制御が正常に働いているかどうかで行うことが妥当である。

連続プロセスにおいては製造中に外乱による変動が生じたとしても、プロセスの状態を常にモニターし、その変動を元に戻そうと制御を行うことで安定した製造が実現できる。プロセスで生じる変動が想定よりも大きい、または高頻度であるために成分比率が設定した判定値を超えるような場合、それが一時的であれば系外排除を行うことで変動が及ぼす品質への影響を回避可能である。しかしながら、プロセスで生じた変動の大きさや頻度が制御能力を超えるような場合には、系外排除ではなく装置停止を選択することが望ましい。装置停止の判断がなされるケースとしては、例えば表 2 中の①の変動パターンにおいて系外排除が続く場合、②の変動パターンにおいて系外排除が頻発する場合、あるいは③の変動パターンにおいて非常に大きな変動が起こった場合などが想定される。

表 3 の No.2 は、上述した No.1 の管理がなされている前提において、例えば API の供給速度の変動に合わせて添加剤が API に対してあらかじめ設定した比率となるように供給速度を制御するものである。しかしながら、この管理方法は表 2 の変動パターン②のように、管理すべきプロセスパラメータあるいは物質特性が頻繁に上下動を繰り返すような場合には、制御の難易度が高くなる。したがって、No.2 の管理は No.1 に示す管理の補助的な管理として有用と考えられる。

表 3 の No.3 に示す方法は、NIR や Raman などを用いて成分濃度を直接計測する方法である。ただし、定量供給機の供給速度は定量供給機自身で制御されていることから、NIR 等はその測定結果を基に各成分の供給速度を制御するのではなく、定量供給機の制御を補うツールとしてプロセスの異常を事前に検知し、系外排除や装置停止などの判断に用いられる。また、NIR や Raman などは、開発段階において各成分の時系列変動の知識を獲得することや、RTD モデルの作成及び検証等に利用しプロセスの理解を深めることにも非常に有用なツールである。

【混合末含量の制御と管理】

混合末含量は、基本的に成分比率の制御と同様に定量供給機によって制御されるが、混合工程によって各成分が均一に混合されることが前提である。したがって、開発段階において混合工程の重要プロセスパラメータ (CPPs) 等の立証された許容範囲 (PARs) やデザインスペース (DS) を設定し、その PARs や DS 内でプロセスパラメータを制御しつつ定量供給機を制御することで混合末含量は制御されると考えられる。定量供給機が判定値内で制御されている場合、混合工程のプロセスパラメータが PARs や DS 内であれば良品とし、PARs や DS を超えると系外排除あるいは装置停止の判断がなされるべきである。装置停止の判断は、上述した成分比率の管理と同一の考え方が適用できる。NIR や Raman を用いたモニター及びプロセス管理も、成分比率の管理と同様の考え方である。

表 3 連続直打における制御と管理の考え方

CMA	No.	装置による制御		プロセスの管理		
		モニター	制御	良品	排除	停止
成分比率 (処方比率)	1	定量供給機で供給速度をモニター	定量供給速度を設定値となるよう制御	定量供給速度の実測値が判定値内。判定値の設定には RTD モデル等を利用可	定量供給速度の実測値が判定値を超えたら、RTD モデル等を利用し排除	<ul style="list-style-type: none"> ・排除が一定時間続く ・排除が頻発する ・異常の程度が大きい
	2	定量供給機で供給速度をモニター	定量供給速度から各成分比率を計算し、その比率が常に一定となるように供給速度を制御	成分比率が判定値内	成分比率が判定値を超えたら、RTD モデル等を利用し排除	<ul style="list-style-type: none"> ・排除が一定時間続く ・排除が頻発する ・異常の程度が大きい
	3	NIR/Raman で各成分含量をモニター	—	定量供給速度の実測値が判定値内で、かつ NIR/ Raman 測定結果が判定値内	NIR/Raman 測定結果が判定値を超えたら、RTD モデル等を利用し排除	<ul style="list-style-type: none"> ・排除が一定時間続く ・排除が頻発する ・異常の程度が大きい ・NIR/Raman の故障を検知したら停止
混合末含量 (混合均一性)	4	—	PARs や DS 内でプロセスパラメータを制御	プロセスパラメータが PARs や DS 内	プロセスパラメータが PARs や DS 範囲外となったら RTD モデル等を利用し排除	<ul style="list-style-type: none"> ・排除が一定時間続く ・排除が頻発する ・異常の程度が大きい
	5	NIR/Raman で API 含量をモニター	—	プロセスパラメータが PARs や DS 内で、かつ NIR / Raman 測定結果が判定値内	NIR/Raman 測定結果が判定値を超えたら、RTD モデル等を利用し排除	<ul style="list-style-type: none"> ・排除が一定時間続く ・排除が頻発する ・異常の程度が大きい ・NIR/Raman の故障を検知したら停止

4. RTD モデルを利用した定量供給機の管理範囲の設定

4-1. RTD モデルとは

RTD モデルは、反応工学の分野にてよく知られた理論であり、反応器内の原料の流れや混合状態の情報を得ることができる。連続直打プロセスにおいてもこの RTD モデルを利用することで、主薬や各添加剤成分がどのように混合機内を流れ、また混合されているかを知ることができることから、プロセスの理解及び管理に重要なツールとして種々検討がなされている。RTD モデルは大きく分けて Plug flow reactor (PFR), Continuous-stirred tank reactor (CSTR) 及び Laminar flow reactor (LFR) の 3 つのタイプがあり、連続直打プロセスでは表 4 及び図 2 に示す PFR と CSTR、及び 2 つを組み合わせたモデル (Conversion model) 等が利用できると考えられる。

表 4 連続直打で用いられる RTD モデルの代表例

モデル	内容
PFR	流れ軸方向の混合は起こらず、すべての粒子の滞留時間は同じである。先入れ先出しの原則に従う。
CSTR	全ての成分は瞬時に混合される。濃度変化は指数関数として表現される。
Conversion model	PFR と CSTR の組み合わせ。PFR による遅れ時間及び複数の CSTR により現実の混合状態を表現する。

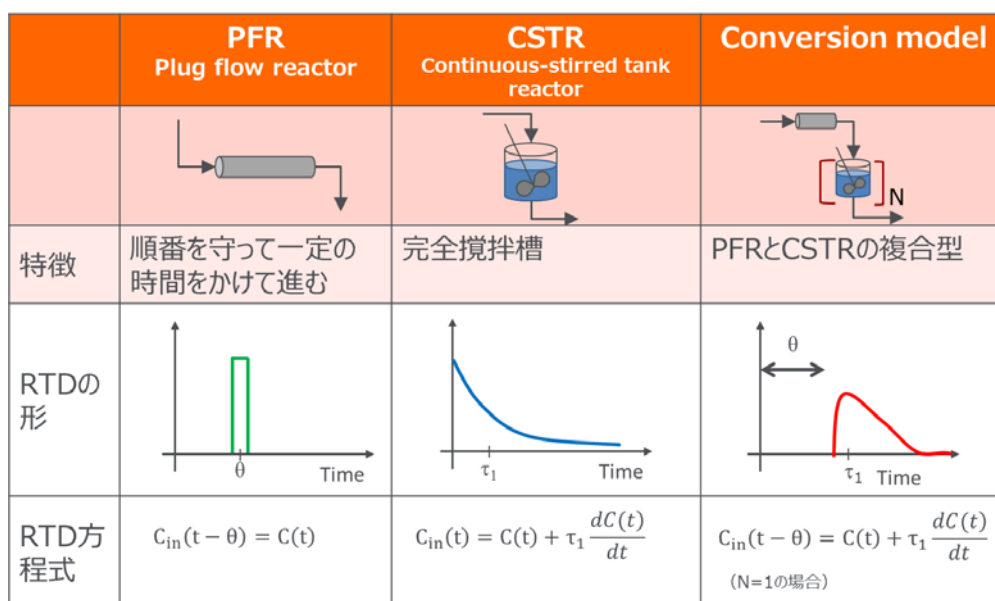


図 2 RTD モデルとその特徴

仮に混合機や攪拌フィーダーが 1 つの PFR と 2 つの CSTR で表現される場合、混合機や攪拌フィーダーの入口の濃度 (C_{in}) と出口の濃度 (C) の関係はマスバランスにより式(1)で表される。ここで θ 、 τ_1 及び τ_2 は、ラグ時間、1 つ目及び 2 つ目の CSTR の平均滞留時間をそれぞれ表し、これらは機器の持つ固有のパラメータである。なお、RTD モデルは、機器の大きさ、混合条件、装置内の空隙率及び粉の供給速度にのみ依存する関数であり、室内環境などの変動に影響を受けない。

$$C_{in}(t - \theta) = C(t) + \tau_1 \frac{dC(t)}{dt} + \tau_2 \frac{dC(t)}{dt} + \tau_1 \tau_2 \frac{d^2C(t)}{dt^2} \quad (1)$$

4-2. RTD モデルの作成方法

RTD のパラメータ (θ 、 τ_1 及び τ_2) は、In-line での NIR 等により連続的に測定される主薬あるいはトレーサーの濃度実測値とフィッティングさせることで求めることができる。RTD モデルの作成方法の代表的なものとしては、インパルス応答(スパイクテスト)、ステップ応答やマルチステップ応答(リレーテスト)などがある(表 5)。いずれの手法も連続直打プロセスにおける RTD モデルの作成に利用可能と考えられるが、実際の適用にあたっては処方やプロセス等に応じた最適な方法を選択することが必要である。

表 5 RTD モデルの作成方法と得られる濃度変化パターン例

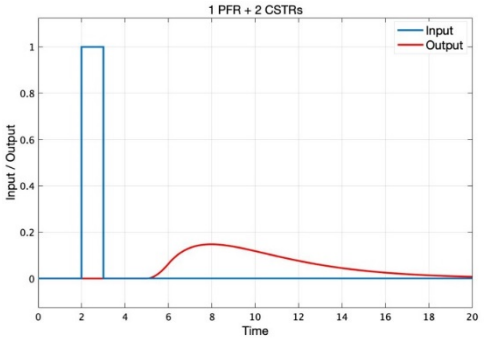
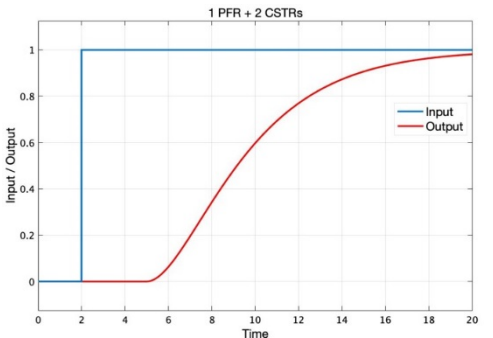
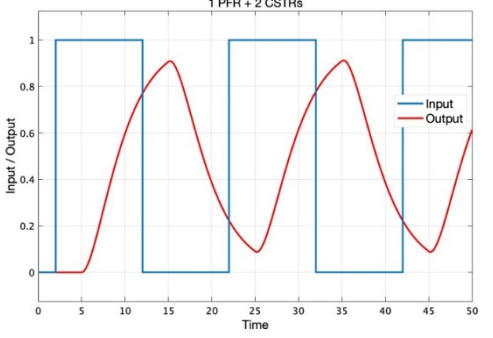
RTD モデル作成方法	濃度変化パターン
<p>インパルス応答</p> <p>運転中に所定の場所からトレーサーを添加し、その濃度変化を追う。比較的少量の原料で実施可能な利点を持つ。</p>	
<p>ステップ応答</p> <p>ある時点で成分濃度を変えたレシピにて運転を行い、成分濃度が設定値に到達するまでの濃度変化を追う。トレーサー添加等の手動操作を行わないため、インパルス応答と比較するとプロセスを変動させる(乱す)リスクや実験者への曝露リスク(特に高活性化化合物など)が少ない。</p>	
<p>マルチステップ応答</p> <p>ステップ応答の繰り返すことで変動する濃度を追う。長時間の運転によりばらつきの少ないデータが得られるが、データ作成のために必要となる原料の量は多い。</p>	

図 3 はインパルス応答で作成した連続混合の RTD モデルの一例である。混合 2 の入口からトレーサーを添加し、混合 2 と打錠機攪拌フィーダー間に設置した NIR によりトレーサー濃度を測定する。NIR の実測データと RTD モデルでの予測値の差が最も小さくなるようなパラメータ θ 、 τ_1 及び τ_2 をフィッティングにより求めることで、混合 2 の遅れ時間や混合機内での濃度変化が計算できる。同様の方法で混合 1 や攪拌フィーダーの RTD パラ

メータを求め、統合することでプロセス全体の濃度変化を把握することが可能となる。

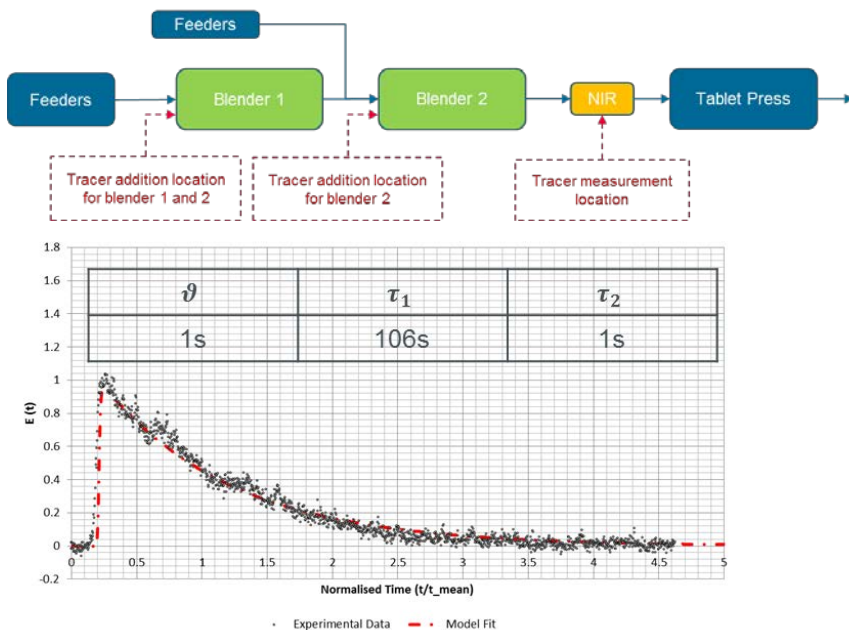


図 3 インパルス応答法における NIR 測定結果（黒プロット）と RTD モデル予測値（赤破線）

4-3. RTD モデルを利用したプロセスの管理

連続直打プロセスでは、定量供給機で起きたプロセス変動が混合 1、混合 2 及び打錠工程（攪拌フィーダー内での混合）を経て錠剤含量まで変動が伝播する。4-2 で示した方法等により作成した RTD モデルを利用し、定量供給機で起こる変動がプロセス内でどのように伝播するか、また最終製剤にどの程度影響を及ぼすか予測することができ、定量供給機の変動の許容範囲を設定することができる。図 4 は、定量供給機において外乱により供給速度に変動が生じた場合に、その変動の大きさや継続時間から混合 1、混合 2 および打錠機にどのように伝播するかを RTD モデルで予測したイメージを示したものである。

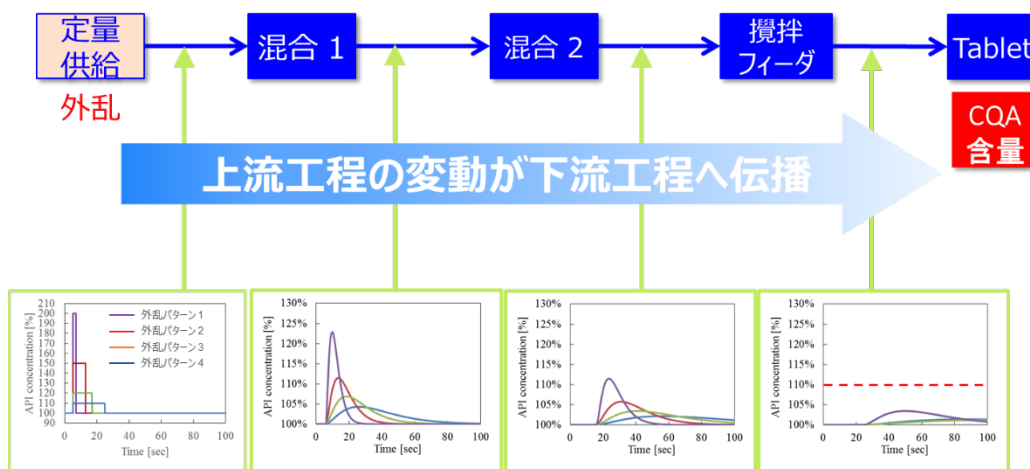


図 4 定量供給機の変動と各工程への伝播イメージ

例えば、図 4 中の紫色で示したパターンは、大きさは非常に大きい継続時間が短い変動を示している。これ

に対して青色で示したパターンは大きさが小さく継続時間が長い変動を示す。定量供給機においてこのような変動が生じた場合、混合 1 には変動が伝わるまでに PFR モデルの θ_1 分の時間がかかったのち、CSTR モデルで混合機内の濃度の時系列変化が計算される。混合 2 では、さらに PFR モデルの θ_2 分遅れて変動が伝わり、CSTR モデルにて濃度の時系列変化が計算される。変動の大きさ及び継続時間は定量供給機で生じた変動よりも混合 1、混合 2 を経るごとに大きさは小さくなり、継続時間は長くなる事が分かる。定量供給機で起きた変動が、攪拌フィーダーでの混合を経て、最終的に錠剤の CQA である含量にどのように影響を及ぼすかが RTD により表現できる。

したがって、RTD モデルを利用することで許容される定量供給機の変動の大きさと継続時間を製剤の CQA である含量への影響度から設定することができ、連続直打プロセスの管理戦略に組み込むことが可能となる。図 5 左に示したように、たとえ定量供給機で一過性の大きな変動(青色線)が生じても、RTD モデルで計算される錠剤中の API 濃度が判定値内であれば(図 5 左の緑色線)良品と判断でき、図 5 右の紫色点線で囲われている部分のように、計算される錠剤中の API 濃度が判定値を超えた場合のみ系外に排除するなどの管理を RTD モデルにより行うことができる。

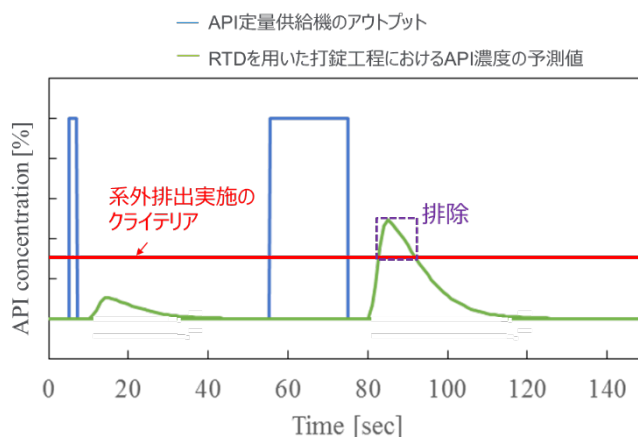


図 5 RTD による濃度予測値を元にしたプロセス管理イメージ

図 6 は上記の考え方に基づき RTD モデルで計算される定量供給機の変動の許容範囲を示したものであり、理論的には図中の青い領域は規格内であることから、製品は良品と判断することができる。一方で、通常の商用生産においては、規格上下限の内側に Alert limit (Action limit) が設定されることが一般的であり、図 6 中の In spec と Out of spec の境界よりも内側で管理されることが妥当である。また、「3. 連続直打においてプロセス内で制御及び管理すべき項目」で示したように、変動の大きさが非常に大きい場合などは、機械を停止するなど状況に応じた判断が必要となる。

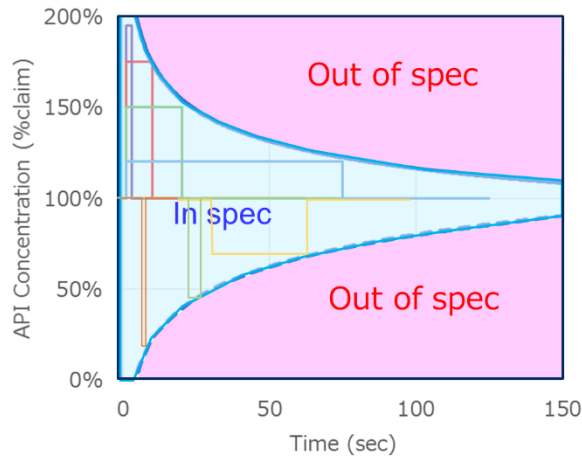


図 6 定量供給機の変動許容範囲イメージ

4-4. RTD モデルを利用した連続直打プロセス管理の留意点

上述したように RTD モデルは連続直打プロセスの管理において非常に有用なツールであると言える。一方で、この RTD モデルを利用する上で本研究班にて議論になった点を留意点としてまとめた。

【モデルの作成に関して】

- RTD モデルはその妥当性を実験による実データで検証を行うことが必要である。
- RTD モデルは処方、機械及び混合条件により異なると考えられることから、これらに変更された時は RTD モデルへの影響の有無を確認することが必要となる。
- RTD モデルはプロセスの処理速度(kg/h)に影響を受けることから、作成した RTD モデルが適用できる上下限の処理速度を事前に確認しておくことが重要である。

【モデルの検証に関して】

- RTD モデルは商用生産時においても適切な頻度でその妥当性を検証する必要がある。検証の頻度と方法については RTD の適用目的(リアルタイムリリースなのか、NIR 欠落データの補完なのか、プロセスダイナミクスの理解(原料のトラッキング)なのかなど)によって異なる。
- モデルの検証方法は、インパルス応答(スパイクテスト)や、運転中の含量測定結果との比較などプロセスに応じた適切な方法が利用できる。

【プロセスの管理に関して】

- 1 つの管理方法のみに依存することなく複数の方法でプロセスを監視することは有用である。例えば、NIR を混合末含量測定のプロセス管理に用いる時、運転中に測定データが NIR プローブの洗浄等により一時的に欠落する場合、RTD モデルを利用することで NIR 測定の空白期間の含量値が追跡できる。
- 今回は議論の対象とはしなかったが、実際の連続直打プロセス管理においては混合工程の PP を適切に管理し、混合均一性を確保することは重要である。

5. まとめ

本文書では、連続直打プロセスを対象に取り上げ、製造プロセスを連続化することでバッチ方式とは異なる管理が必要になる項目として成分比率及び混合末含量を抽出し、その管理において各成分の定量供給機の制御と管理が最も重要であることを示した。また、定量供給機の管理幅設定やプロセス管理に有用なツールとして RTD モデルにフォーカスし、RTD モデルの基本的な事項から RTD を利用したプロセス管理の考え方をまとめた。

本文書で示した内容は一例であり、RTD モデルの利用にあたっては適用する製品やプロセス特性、あるいは適用目的に応じ、プロセス管理やモデルの検証の方法及び頻度などが異なることに留意が必要である。

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。また本活動を進めるにあたり、RTD モデルの説明や情報提供などの協力をいただいた GEA Pharma Systems に感謝申し上げます。

引用文献

1) AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業, 平成 28 年度 医薬品の連続生産における品質保証に関する研究「連続生産に関する Points to Consider」文書.

https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf. Accessed 16 Jan 2020.

2) 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」.

https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf. Accessed 16 Jan 2020.