

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 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

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)
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)
松井 康博 (大日本住友製薬株式会社)
真野 栄一 (MSD株式会社)

連続生産に関する Points to Consider

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、連続的に原料又は混合物が製造工程内に供給され、生産物が継続的に取り出される生産方法である。連続生産といっても、原料投入から最終製品を取り出すまでのすべての工程を連続化したケースから、一部の製造工程のみを連続化したケースなど様々である。

連続生産ではプロセスを連続的に稼働させることで、望ましい品質を有する製品を必要な量、必要な時期に製造できる。また、従来のバッチ生産に比べ、単独の単位操作が少ない統合された製造工程が実現でき、更に製造機械自体が縮小化されることで、設備の省スペース化が実現でき、開発段階から商用生産へのスケールアップの検討を省略することも可能になるなど、連続生産技術に対する期待は大きい。このように、連続生産は今後の医薬品産業における主要な革新的製造技術の一つとなり得ると考えられる一方、未だ連続生産に関するガイドライン等の行政文書は発出されていない。したがって、本文書において、連続生産の導入を検討するにあたり、考慮すべき主要な事項についてまとめた。

なお、本文書は化学合成原薬を原料とする医薬品を想定し作成したものであり、また現時点における科学的知見に基づき、連続生産に対する基本的な考え方をまとめた。したがって、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。

表：バッチ生産と連続生産の比較

	バッチ生産	連続生産
ロットサイズ	機器の容量に依存する	稼働時間又は処理速度を変えることで柔軟に変更できる
製品開発手法	<ul style="list-style-type: none"> 開発段階から商用生産の間で機器の大きさを変えてスケールアップする機会が多いため、開発に使用できる原薬量や機器のスケールにより商用生産スケールで収集できるデータは制限される 開発から商用生産に至るまで、ロットサイズごとに検証作業が必要になる 	<ul style="list-style-type: none"> 開発時の機器と商用生産スケールの機器が同じ操作原理の場合、少ない原薬量にて商用生産でのデザインスペースを短時間で確立できる 開発時の機器を商用生産時の機器と合わせることで、速やかな商用生産化が可能である
製品品質	単位操作の終了時又はロット全体としての評価になるため、品質への影響が認められた場合は、そのロット全体に影響を及ぼす可能性がある	製造中に常時モニタリングを行うことで、管理基準外の中間製品等を最小限の単位で系外へ除去することが可能なため、ロット全体への影響を未然に防ぐことができる可能性がある
出荷試験	<ul style="list-style-type: none"> QbD アプローチではリアルタイムリリース試験（Real Time Release Testing：RTRT）の採用が可能 通常（従来法）は製造後に品質管理室で行われる 	プロセス解析工学（PAT）の工程管理が多く RTRT を採用しやすい
製造設備	ロットサイズに応じて複数の設備が必要	<ul style="list-style-type: none"> 稼働時間の延長でロットサイズを大きくできるため、ロットサイズによらず同一の製造設備で対応可能 設備の縮小化、省スペース化が可能

I. 連続生産における管理戦略

管理戦略（Control Strategy）は、医薬品品質システムに関するガイドラインについて（平成22年2月19日付 薬食審査発0219第1号、薬食監麻発0219第1号）（ICH Q10）において「最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。」と定義されており、製剤開発に関するガイドライン（平成22年6月28日付 薬食審査発第0628第1号）第2部 補遺（ICH Q8(R2)）において、その詳細が解説されている。

医薬品の開発段階において、商用生産に向けた管理戦略を構築するうえで必要となる最終製品の重要品質特性（CQA）を保証するための要素（使用原材料、中間製品等の品質特性、製品規格、工程パラメータ、工程内管理など）はバッチ生産と連続生産で違いはない。ただし、連続生産では、上記の要素を保証するための手段（技術や方法論）に、これまでと異なる手法を適用することも可能と考えられる。

1. 連続生産で有益な管理戦略

連続生産ではプロセスを連続的に稼働させるため、状況に応じて工程パラメータを調整するなど、従来のバッチ生産に比べてより柔軟な対応が必要となる。したがって、バッチ生産時にすでに検討されてきた工程パラメータに関連する管理戦略は、連続生産においても有益なものと考えられる。

バッチ生産において、工程パラメータの立証された許容範囲（PAR）もしくは工程パラメータを組み合わせたデザインスペースを設定することで、当該工程で得られる中間製品等の品質特性を工程内管理試験ではなく、工程パラメータで保証するといった管理戦略は、連続生産でも適応可能である。特に、開発段階から商用生産まで製造装置のスケールアップを要さない連続生産であれば、バッチ生産時よりも容易に、開発段階で構築した工程パラメータによる管理戦略を商用生産においても一貫して適用することが可能となる。

また、管理対象とした中間製品等の品質特性をプロセス解析工学（PAT）により、常時モニタリングし保証する管理戦略も選択可能である。この手法は、当該工程のオンラインモニタリングにおける許容範囲を主たる管理と位置付け、リアルタイムリリース適用の一助とすることもできるであろう。また、当該許容範囲内に処置基準値（アクションリミット）を設定し、工程稼働中に生じる変動をフィードバック／フィードフォワード管理すること（Performance based Approach）によって工程を適切な状態に戻すことが可能となれば、工程稼働中の製品特性の一貫性を保証するのにも役立つものと考えられる。これは、厚生労働科学研究班作成の「サクラ開花錠 P2 モック」^(注)で提案されている重要物質特性（CMA）による管理手法の概念によく一致しており、このような管理手法は、バッチ生産よりもむしろ連続生産においてより有用となるかもしれない。

連続生産において管理戦略を検討する際は、以下に示す連続生産に特有の管理戦略上の留意点も加味し、開発段階で得られた知識及びリスクアセスメント等を用いて、製品品質に対する影響に応じた管理を行うことが重要である（Fitness for Purpose）。

2. 連続生産に特有の管理戦略上の留意点

2.1 動的特性の理解

連続プロセスの包括的な管理戦略を策定する際には、連続生産に固有の側面を評価すべきである。連続生産では、連続的に原料又は混合物が製造工程内に供給され、生産物が継続的に取り出されるため、工程稼働中に起こり得る変動により、目的とする品質に適合しない製品が産出される可能性がバッチ生産に比べて高い。工程の総稼働時間を通じて、目的とする品質の製品が恒常的に産出されることを保証するためには、製造工程を構成する各単位操作を管理するのみならず、単位操作内及び単位操作間の動的特性が理解されるべきである。動的特性の理解とは、投入された原料の滞留時間分布などのトレーサビリティ及び想定された変動が下流工程の品質に及ぼす影響の考察などが該当する。連続生産では、製造工程全体を包括した頑健な管理戦略を構築し、State of Control であることが示される必要がある。工程稼働中に中間製品等の品質特性を PAT ツールによりモニタリングすることは、State of Control を保証する手段の一つとして有用である。また、分光法等による PAT ツールの利用が困難な場合であっても、RTD（滞留時間分布）モデル等で製造工程をシミュレーションすることにより、動的特性を把握していれば、State of Control であることを保証することも可能であろう。

2.2 工程異常時の製品の取り扱い

連続生産では、State of Control が維持されていることが前提とされるが、総稼働時間を通じて一時的なプロセスの異常が生じ、State of Control が維持されない可能性もある。工程異常時の製品の取り扱いについては、当該異常時に製造された一部の製品のみを不合格品とし、それ以外の製品を合格品と扱う場合もあれば、当該異常を含む一連の製造行為により産出された製品すべてを不合格品と扱わなければならないこともあると考えられる。一部製品の合格／不合格、又は当該ロットの製品全体を不合格とするとの判断は、工程内で生じた異常が製品品質に及ぼす影響の程度に応じて、予め設定した基準に従い判断されるべきである。一部製品を合格／不合格とする場合、連続生産工程のどの工程で生じた異常かによって、不合格品を工程途中で適切に系外排出する場合もあれば、最終製品まで製造したうえで不合格品として取り除くこともあると考えられる。

PAT によるオンラインモニタリングは系外排出の要否を判断するのに有用であり、製造工程にある一定量の分画が物理的に形成される場合は、その分画単位での管理が有効と考えられる。ただし、分画単位での管理を行う場合、不合格と判断される分画のすべてが適切に系外排出されることを保証することが必要となる。

3. 用語の定義

クオリティ・バイ・デザイン (QbD) : 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法。(ICH Q8(R2))

リアルタイムリリース試験 (RTRT) : 工程内データに基づいて、工程内製品及び/又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる。(ICH Q8(R2))

重要品質特性 (CQA) : 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。(ICH Q8(R2))

立証された許容範囲 (PAR) : ある一定の工程パラメータについて、他のパラメータを一定とすると、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られるとして特定された範囲。(ICH Q8(R2))

プロセス解析工学(工程解析システム) (PAT) : 最終製品の品質保証を目標として原材料や中間体/中間体の重要な品質や性能特性及び工程を適時に(すなわち製造中に)計測することによって、製造の設計、解析、管理を行うシステム。(ICH Q8(R2))

処置基準値 (Action Limits) : 重要度が比較的低い製造工程の一定性を評価するときに用いる製造業者が自家で定めた基準。(ICH Q6B)

動的特性 : 投入された原料の滞留時間分布などのトレーサビリティ及び想定された変動が下流工程の品質に及ぼす影響。

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品品質について恒常的な保証を提供する状態。(ICH Q10)

Performance based Approach : 固定された製造工程パラメータによる製造管理とは異なり、たとえば PAT 等を用い、製品若しくは中間製品等の品質をリアルタイムに測定/評価し、工程稼働中に生じる変動に応じて、柔軟に製造工程パラメータを調整することで、目的とする製品品質を達成するための管理手法。

Fitness for Purpose : 医薬品品質への影響に応じた管理の重みづけ。

(注) サクラ開花錠 P2 モック : ICH Q8、 Q9 及び Q10 で示されている Quality by Design の方法論で開発された製剤に関して、CTD 様式 2.3.P.2 「製剤開発の経緯」に記載する内容の例示を意図して作成されたモック。

http://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2_mock_SakuraBloomTab_J_Feb2015.pdf

II. 連続生産時のロットの定義

ロットの定義自体は、バッチ生産であろうと連続生産であろうと違いはない。ただし、ロットサイズの考え方は異なるであろう。

1. ロットの定義

ロットの定義は、「原薬GMPのガイドラインについて」（平成13年11月2日付 医薬発第1200号）（ICH Q7）の定義（以下）のとおりである。

「規定された限度内で均質と予測できる、一つの工程又は一連の工程で製造された原材料等の特定の量。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。」

ロットは、そのロットサイズに関係なく、**State of Control**で製造され、均質であることが保証されていること、更に使用原材料と製品間におけるトレーサビリティが確保されていることが必要であろう。

2. ロットサイズの考え方

連続生産のロットサイズは、バリデートされた範囲内で、以下に基づき規定できるであろう。

- (1) 稼働時間及び処理速度
- (2) 製造量
- (3) 原材料の仕込み量

連続生産では、一定の処理速度での稼働時間又は製造量等を製造指図書等で規定することで、製造毎に任意のロットサイズに変更して製造することが可能である。ロットの連続性／均質性は、数学的モデルやPATによる連続モニタリング等により維持することで保証することができるであろう。ロットサイズの考え方の一例として、以下のような事例もある。

製造検討等で **State of Control** で品質を保証できる最少量（又は最少稼働時間）のロットサイズを最小ロットサイズとする。最小ロットサイズに明確な定義はないが、スタートアップやシャットダウンでの原材料等のロスを考慮し、製造設備や装置性能を踏まえた製造条件の開発時のロットサイズや、バッチ連続工程（例：湿式造粒後の乾燥、フィルムコーティング工程等）のサイズが該当するであろう。最大ロットサイズは、稼働時間延長による品質へのリスクに対するアセスメント、プロセスバリデーションの結果に基づいて決定できるであろう。

Ⅲ. 連続生産を適用した際のプロセスバリデーション (PV)

連続生産を適用した場合であってもプロセスバリデーションの基本的な考え方に変更はない。連続生産適用時においては、特に下記について検証することが重要である。

- (1) 連続生産中のプロセス稼働性能及び品質特性が、予め設定された管理戦略により恒常的に管理された状態であること。
- (2) ロット間のみならず、ロット内において経時的な品質の変動が許容範囲内であること。

1. 連続生産におけるロットサイズ

連続生産を適用した品目においてプロセスバリデーションを行う際に設定するロットサイズは、バッチ生産方式のような製造仕込量のほか、一定の処理速度下での製造時間などにより、製造者が設定することになる。いずれの場合であっても、ロットサイズはプロセスバリデーション実施計画書に明記することが必要である。

2. プロセスバリデーションの生産スケール

連続生産では予め設定された管理戦略により、State of Control で運転されることが求められる。その前提において、時系列の品質変化が起こりにくいと考えられることから、必ずしもプロセスバリデーションの全てのロットを最大ロットサイズで行う必要はないと考える。しかしながら、少なくとも1ロットは想定している最大ロットサイズで製造を行い、品質を保証しておく必要はある。なお、製造時間などが異なる複数ロットでプロセスバリデーションを行う場合は、製造時間などの変動が品質に影響を及ぼさないことを検証することが重要となる。

3. プロセスバリデーションのロット数

プロセスバリデーションのロット数は、バッチ生産方式と同じく、再現性の観点から原則として3ロットは必要である。一方で、上述のように、連続生産では同一製造設備であってもロットサイズが製造時間などにより調整可能であることから、プロセスバリデーション実施までの開発段階における検討で品質の時系列変化がないことが科学的に保証される場合、必ずしも設定された最大ロットサイズで3ロットの製造は必要ないと考えられる。

また、連続生産では開発段階から同一の設備や条件で製造することも想定されるため、開発段階での知識がそのまま商用生産の知識として直接的に寄与できる。商用生産設備と同一の設備を使用して、商用生産と同じ条件で治験薬及び申請用工業化研究品（新薬承認申請（NDA）用製剤）を製造する場合、プロセスバリデーション実施計画書にあらかじめ記載しておくことで、これら製造ロットをプロセスバリデーションロットとして扱うことは可能と考えられる。なお、商用生産と同じ条件とは、製造設備の適格性が維持されており、かつ

これらの製造ロットの製造条件等（製造パラメータが商用生産のそれと同一であること等）が、行おうとするプロセスバリデーションと同一であることを指す。

4. プロセスバリデーション実施後に最大ロットサイズを変更する場合の対応

プロセスバリデーション実施後に最大ロットサイズを変更（製造時間の延長など）したい場合、通常、変更時のバリデーション（予測的バリデーションまたは同時的バリデーション）が少なくとも1ロット必要となる。

5. 開発段階での知識、プロセスバリデーション及び継続的工程確認（Continuous Process Verification）

継続的工程確認を導入した工程については、これまでのバッチ生産方式においても必ずしも商用生産規模での3ロットのバリデーションを求めている（GMP事例集GMP13-53）。連続生産では、開発段階から同一の設備や条件で製造することも想定されるため、開発段階での製造実績がそのまま商用生産の知識として直接的に寄与できる。そのため、開発段階で蓄積された知識の量によって、プロセスバリデーションのロット数や検証する項目に差が生じることも起こりうる。また、継続的工程確認の計画とともに、プロセスバリデーションのロット数や検証項目なども異なることが想定される。

開発段階から商用生産において、同一の設備及び条件で製造する場合、開発段階において計画的にプロセスバリデーションを実施し、かつ継続的工程確認を適用する旨をプロセスバリデーションの実施計画書に明記することで、いわゆる商用生産規模での3ロットのプロセスバリデーションが必ずしも必要でない場合も考えられる。

6. バッチ生産方式にて承認取得した製品を連続生産に切替える場合の変更時のバリデーション

基本的に上記内容に準ずる。

7. 用語の定義

継続的工程確認：製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する、工程バリデーションの代替法。（ICH Q8(R2)）

IV. 連続生産時の安定性試験

1. 基準ロットのロットサイズ

連続生産ではバッチ生産と異なり、製造工程の稼働時間などを変更することでロットサイズを任意に変更することが可能となる。したがって、バッチ生産時とは異なり、連続生産では生産スケールよりも、製造時のどの時点からサンプリングされても同じ品質のものが製造できていることを保証することが特に重要となる。そのためにも、**State of Control**で運転され、時系列の品質変化が起こりにくいと考えられることを保証することが求められる。この保証の上で、連続生産ではいずれのロットサイズも商用生産に適用される製造方法、製造工程を十分に反映しており、ロットサイズが必ずしも安定性に対する大きなリスクにならないと判断できる。連続生産では、任意のロットサイズで製造されたロットを基準ロットとする考え方も可能である。この際、従来のバッチ生産同様、リスクアセスメント等により、ロットサイズにおける潜在的リスクを理解し、基準ロットが商用生産スケールで製造されるロットと同様の特性を有していることを説明することが必要である。

2. 基準ロット数

連続生産を適用した場合でも、必要な基準ロット数の基本的な考え方はバッチ生産と違いはなく、安定性試験ガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）（ICH Q1A(R2)）に従い、原則 3 ロット以上が必要となる。一方で、連続生産においては、バッチ生産とは異なり、基準ロット自体のロットサイズが異なることも想定されることから、基準ロットとしてサンプリングしたサンプリングポイントについての情報も記録しておく必要がある。なお、連続生産で基準ロットを製造した製造設備が商用生産の製造設備と同じ場合は、基準ロットはコミットメントロットに相当すると考えられることから、改めてコミットメントロットによる安定性試験を実施することは不要と考えられる。

3. 用語の定義

基準ロット (Primary batch) : 正式な安定性試験に用いられる原薬又は製剤のロットであり、それらを用いて実施される安定性試験成績は、リテスト期間又は有効期間を設定する目的で、承認申請の添付資料として提出される。原薬の基準となるロットは、パイロットスケールロット以上でなくてはならない。製剤の場合、3ロットのうち、2ロットはパイロットスケールロット以上で、1ロットは重要な製造工程が反映されているならば小規模でも差し支えない。勿論、基準ロットは、生産スケールロットでもよい。（ICH Q1A(R2)）

Points to Consider Regarding Continuous Manufacturing

Introduction

Continuous Manufacturing is a manufacturing method in which raw materials or blended materials enter the manufacturing process continuously, and products are discharged continuously throughout the duration of the process. Continuous Manufacturing includes various options: those with all stages of processing from charging raw materials to discharging products are continuous, and those with only certain parts of the manufacturing process are continuous.

Continuous Manufacturing can produce variable quantities of products with desired quality at a required time by continuous process operation. Compared to the traditional Batch Manufacturing, the manufacturing process can be more integrated, requiring smaller number of individual unit operations. The facility space can be reduced because of smaller size of manufacturing equipment. The scale-up development from the developmental phase to the commercial production phase may be omitted. As such, the Continuous Manufacturing technique is greatly expected. While Continuous Manufacturing can be a major innovative manufacturing technique of the pharmaceutical industry in the future, official documents such as guidelines for Continuous Manufacturing have not been issued. Therefore, the key points to consider for the introduction of Continuous Manufacturing are summarized in this document.

Note that this document assumes drug products of chemically synthesized drug substances and summarizes basic concepts of 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.

Table: Comparison of Batch Manufacturing and Continuous Manufacturing

	Batch Manufacturing	Continuous Manufacturing
Lot size	Depends on the capacity of the equipment	Can be flexibly adjusted by changing the run time and the throughput speed
Development method of product	<ul style="list-style-type: none"> • Since the size of the equipment often changes for scale-up from the developmental phase to the commercial production phase, accumulated data are limited for commercial production scale depending on the amount of the raw materials and equipment used for development. • Validation is required for each batch size from development to commercial phase. 	<ul style="list-style-type: none"> • If the operational principle of the equipment during development is the same as that of the commercial production scale, a design space of the commercial production can be established in a short period of time with a small amount of drug substance. • By matching equipment at developmental and commercial productions, immediate commercial phase is possible.
Product quality	Products are evaluated at the end of each unit operation or as an entire batch; therefore, if an impact on the quality is observed, the entire batch might be affected.	Continuous monitoring during manufacturing makes it possible to remove potentially non-confirming intermediate products and others that are out of specification in a minimum fraction, avoiding any potential impact on the entire batch.
Release test	<ul style="list-style-type: none"> • In the QbD approach, adoption of the Real Time Release Testing (RTRT) is possible. • In the traditional method, it is typically conducted in the quality control room after manufacturing. 	There are many process controls by process analytical technology (PAT), which makes it easy to adopt RTRT.
Manufacturing equipment	Multiple equipment required depending on the batch size.	<ul style="list-style-type: none"> • The batch size is increased by extending the run time; therefore, the same manufacturing equipment can be used regardless of the batch size. • Smaller equipment is possible and less space is required

I. Control Strategy for Continuous Manufacturing

A control strategy is defined in “Pharmaceutical Quality System” (Pharmaceutical and Food Safety Bureau [PFSB]/Evaluation and Licensing Division [ELD] Notification No. 0219-1 and PFSB/Compliance and Narcotics Division [CND] Notification No. 0219-1 dated February 19, 2010) (ICH Q10) as follows: “A planned set of controls derived from current product and process understanding, which assure process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.” Details of control strategy are explained in Part II Annex of “Pharmaceutical Development” (PFSB/ELD Notification No. 0628-1 dated June 28, 2010) (ICH Q8 [R2]).

For establishing a control strategy for commercial production during the developmental phase of pharmaceutical products, there is no difference between the Batch Manufacturing and Continuous Manufacturing in terms of factors to ensure Critical Quality Attributes (CQA) of the final products, such as quality attributes of the raw materials and intermediate products, specifications of the products, process parameters, and in-process controls. However, in Continuous Manufacturing, it is considered possible to apply new approaches (technology and methodology) for ensuring the above-mentioned factors.

1. Beneficial control strategy for Continuous Manufacturing

Continuous Manufacturing requires more flexible handling, compared to the traditional Batch Manufacturing, such as adjustment of process parameters as needed, since the process is continuously in operation. Therefore, existing control strategies for Batch Manufacturing by process parameters are also beneficial for Continuous Manufacturing.

A control strategy for the Batch Manufacturing which ensures the quality attributes of intermediate products with process parameter by establishing a Proven Acceptable Range (PAR) of the process parameters or a Design Space from combined process parameters, not with in-process testing is applicable to the Continuous Manufacturing. Especially in the case of Continuous Manufacturing which does not require scale-up of the manufacturing equipment from the developmental phase to the commercial production phase, it is easier than in the Batch Manufacturing to apply the control strategy with process parameters that were established in the developmental phase consistently for the commercial production.

Using process analytical technology (PAT), it is also possible to employ a control strategy that ensures the targeted quality attribute of the materials such as intermediate products by constant monitoring. This method, positioning the acceptable range of the online monitoring as the main control, may be useful for realizing real-time release. Moreover, this method will be helpful to ensure the consistency of the product quality attribute during the process if the process can be maintained to the required conditions by feedback or feedforward control of changes during process (Performance-based Approach) according to the action limit established within the acceptable range. This method is well in agreement with the concept of control method using Critical Material Attribute (CMA) proposed by the Health and Labour Sciences Research Group for Sakura Bloom Tablets P2 Mock^(Note), and this type of control method might be more useful for Continuous Manufacturing than for Batch Manufacturing.

When developing a control strategy for Continuous Manufacturing, it is important to employ controls based on the effects on the quality of products (Fitness for Purpose), utilizing the knowledge obtained during the developmental phase and the result of risk assessment, as well as specific considerations for the control strategy for Continuous Manufacturing presented below.

2. Specific considerations for control strategy for Continuous Manufacturing

2.1 Understanding of process dynamics

When formulating a comprehensive control strategy for Continuous Manufacturing, aspects unique to Continuous Manufacturing should be considered. With Continuous Manufacturing, raw materials and blended materials continuously enter the manufacturing process and the products are discharged on a continuous basis; therefore, discharged products not meeting the desired quality will be more than in Batch Manufacturing due to potential changes during processing. In order to ensure that the products meet the desired quality consistently through the over the operation time, we should not only control each unit operation that comprises the manufacturing process but also understand the process dynamics within or between unit operations. Understanding of process dynamics includes ensuring traceability such as residence time distribution of the input materials in the process, and investigation of effects that expected changes have on the quality of downstream products. In Continuous Manufacturing, it is necessary to establish a robust control strategy that comprehensively covers the entire manufacturing process and to show that it is a state of control. It is useful to monitor quality attributes of the processing materials such as intermediates using a PAT tool during the process as one means of ensuring state of control. Even when it is difficult to utilize a spectroscopic PAT tool, it

will be possible to assure a state of control if the process dynamics have been grasped by simulating the manufacturing process using a residence time distribution (RTD) model.

2.2 Handling of products obtained during process disturbance

Continuous Manufacturing is expected to maintain the state of control; however, the state of control may collapse tentatively if a process disturbance occurs over the operation time. Regarding handling of the product produced during such disturbance, while there may be instances where only those manufactured during the disturbance are considered unacceptable, in other instances all products manufactured in a series of processing containing the abnormality should be considered unacceptable. The decision whether part of the products are rejected or all products in the batch are rejected should be made according to predefined criteria based on the level of effects on the product quality during the process disturbance. When part of the products are rejected, the rejection may be made at process of manufacture or at the end, depending on in which process in the Continuous Manufacturing the disturbance occurred.

Online monitoring by PAT is beneficial for judging the need of rejection from the process. If a certain portion of the product forms physical fractions, control on the basis of the fraction is considered effective. However, in this case, it is necessary to ensure that all fractions considered unacceptable are properly removed from the process.

3. Glossary

Quality by Design (QbD): A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management. (ICH Q8 [R2])

Real-time release testing (RTRT): The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8 [R2])

Critical Quality Attributes (CQA): A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8 [R2])

Proven Acceptable Range (PAR): A characterised range of a process parameter for which operation within this range, while keeping other parameters constant, will result in producing a material meeting relevant quality criteria. (ICH Q8 [R2])

Process Analytical Technology (PAT): A system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes with the goal of ensuring final product quality. (ICH Q8 [R2])

Action Limit: An internal (in-house) value used to assess the consistency of the process at less critical steps. (ICH Q6B)

Process Dynamics: Traceability traits such as residence time distribution of the input materials, and effects of expected changes on the quality of the downstream products.

State of Control: A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)

Performance-based Approach: Differing from the process control using fixed process parameters, the control method that can achieve the desired product quality by flexibly adjusting process parameters according to any changes that occur during processing based on measuring and assessing quality of the final or intermediate products in real time using PAT, etc..

Fitness for Purpose: Weighting of control depending on the influences on pharmaceutical products.

(Note) Sakura Bloom Tablets P2 Mock: A mock intended to illustrate the contents to be included in CTD 2.3.P.2 “Pharmaceutical Development” regarding drug products developed using the Quality by Design (QbD) methodology presented in ICH Q8, Q9, and Q10.

http://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2_mock_SakuraBloomTab_J_Feb2015.pdf

II. Batch Definition in Continuous Manufacturing

There is no difference in the definition of batch between the batch process and Continuous Manufacturing. However, the concept of batch size will be different.

1. Definition of Batch (or Lot)

The definition of batch is found in “Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients” (PFSB Notification No. 1200 dated November 2, 2001) (ICH Q7) as follows:

“A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.”

A batch will need to be manufactured under a state of control regardless of its size, with homogeneity ensured; furthermore, traceability between the raw materials used and the products will need to be ensured.

2. Concept of Batch Size

The batch size in Continuous Manufacturing can be specified as follows:

- (1) The run time and the throughput speed
- (2) The amount materials manufactured
- (3) The charge amount of the raw materials

Any batch size should be within the validated range.

In Continuous Manufacturing, the batch size can be changed by specifying the run time at a certain throughput speed or the total amount of manufacturing in the manufacturing order for each production. The continuity and homogeneity of a batch can be ensured by continuous monitoring with mathematical models and/or PAT, etc. Below is an example of the concept of batch size.

The minimum batch size is the batch size for the smallest amount (or the shortest run time) for which its quality can be ensured under the state of control. Although there is no clear definition of minimum batch size, the batch size used during the development of processing conditions based on the manufacturing equipment and equipment performance, or the size of the semi-continuous/batch process (e.g., drying after wet granulation, film-coating process, etc.) would be appropriate, considering losses of the raw materials at start-up and

shutdown. The maximum batch size can be determined based on the risk assessment on quality at an extended run time and the result of the process validation.

III. Process Validation (PV) for Continuous Manufacturing

The basic concept of process validation for Continuous Manufacturing is not different from that for Batch Manufacturing. For Continuous Manufacturing, it is important to validate the following:

- (1) Process performance and quality attributes during Continuous Manufacturing are consistently controlled by the control strategy established in advance.
- (2) Variations in quality between batches remain within an acceptable range.
Variations in quality over time within a batch also remain within it.

1. Batch size in Continuous Manufacturing

The batch size for a Continuous Manufacturing is established upon process validation by the manufacturer based on the charged amount as in the Batch Manufacturing or the operating time at a certain processing speed. In either case, the batch size needs to be specified in the process validation protocol.

2. Manufacturing scale for the process validation

A Continuous Manufacturing should be maintained a state of control which is established by control strategy. Time-series changes in quality are assumed to be unlikely to occur; therefore, it is not always necessary to perform process validation on all batches at the maximum batch size. However, at least one batch should be manufactured at the expected maximum batch size to ensure the quality. If the process validation is performed on multiple batches with different processing time, it is important to validate that the variation in the processing time does not affect the quality.

3. The number of batches for process validation

Basically, a minimum of three batches are required for the process validation to ensure the repeatability, as in the Batch Manufacturing. However, as previously mentioned, since the batch size in Continuous Manufacturing can be adjusted by changing the processing time even with the same manufacturing equipment, it is not considered necessary to manufacture three batches at the maximum batch size as specified, if it is scientifically proven that no time-series changes occur in the quality upon examination during the developmental stage before the process validation.

Additionally, since it is assumed that the same equipment and conditions as in the developmental stage are used in commercial production for Continuous Manufacturing, the data acquired in the developmental phase will be directly applied to the commercial production. When study drugs or industrialized research items for application (drug for

New Drug Application) are manufactured using the same equipment and under the same conditions for commercial production, it is possible to use these manufacturing batches as those for process validation by specifying the above conditions in advance in the process validation protocol. The same condition as in commercial production means that qualification of the manufacturing equipment is maintained, and that manufacturing conditions for these batches (e.g., that processing parameters are the same as those of the commercial production) are the same as those of process validation.

4. Change of the maximum batch size after process validation

When the maximum batch size needs to be changed (e.g., by extension of the processing time) after process validation is performed, at least one batch validation (prospective validation or concurrent validation) is required.

5. Data from the developmental stage, process validation, and continuous process verification

If continuous process verification is applied, validation with three batches for commercial production is not necessarily required even for the conventional batch manufacturing method (*GMP Cases*, GMP 13-53). Since it is assumed that the same equipment or manufacturing conditions as in the developmental stage are used in Continuous Manufacturing, the manufacturing results in the developmental stage will be directly used as the data on the commercial production. Therefore, there may be some differences in the number of batches for process validation or items for verification depend on the amount of data accumulated during the developmental stage. In addition, it is anticipated that there may be some differences in the number of the batches for process validation or items for verification, as the plan for continuous process verification progresses.

For the manufacturing with the same equipment under the same manufacturing conditions from the developmental stage to the commercial production, the process validation of the three batches for the commercial production scale may not be necessary if process validation has been performed in a systematic way during the developmental stage and application of continuous process verification is specified in the process validation protocol.

6. Validation required in switching from the batch manufacturing to Continuous Manufacturing

In general, this would be handled in the same manner as previously explained.

7. Glossary

Continuous Process Verification: An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8 [R2])

IV. Stability Testing for Continuous Manufacturing

1. Size of the primary batch

In Continuous Manufacturing, unlike Batch Manufacturing, the batch size can be varied by changing the operating time of the manufacturing process, etc. Therefore, unlike Batch Manufacturing, in the case of Continuous Manufacturing, it is especially more important to ensure that products are being manufactured at the same quality at any sampling time point during the manufacturing process than production scale. For the same reason, it is required to ensure that a state of control is maintained during operation, and that time-series variation in the quality are not likely to occur. Upon meeting these conditions, it is considered that batches of any batch size in Continuous Manufacturing are sufficiently representative with regard to the manufacturing methods and processes applied to the commercial production and variation in the batch size will not necessarily pose a major risk to stability. In Continuous Manufacturing, a view that batches of any batch size can be employed for the primary batch will be acceptable. In this case, similarly to the traditional Batch Manufacturing, it is necessary to understand the potential risks arising from the variation in the batch size by risk assessment, etc., and to explain that the primary batch has the same characteristics as other batches manufactured at a commercial production scale.

2. Number of primary batches

Even in Continuous Manufacturing, the basic idea for the number of primary batches needed is the same as that in Batch Manufacturing; basically, at least three batches are required according to “Stability Testing of New Drug Substances and Products” (PFSB/ELD Notification No. 0603001 dated June 3, 2003) (ICH Q1A [R2]). On the other hand, for Continuous Manufacturing, it is necessary to record information on the sampling points intended for the primary batch, as the batch size of the primary batch itself may vary unlike the case in Batch Manufacturing. If, in Continuous Manufacturing, the manufacturing equipment used for the production of the primary batch is also used for the commercial production, further stability testing on the commitment batches is considered unnecessary, since the primary batch is considered equivalent to the commitment batches.

3. Glossary

Primary batch: A batch of a drug substance or drug product used in a formal stability study, from which stability data are submitted in a registration application for the purpose of establishing a re-test period or shelf life, respectively. A primary batch of a drug substance should be at least a pilot scale batch. For a drug product, two of the three batches should

be at least pilot scale batch, and the third batch can be smaller if it is representative with regard to the critical manufacturing steps. However, a primary batch may be a production batch. (ICH Q1A [R2])