

タイトル：連続生産のための包括的な管理戦略

著者：Christine M. V. Moore, PhD, Thomas Garcia, PhD, Douglas B. Hausner, and Inna Ben-Anat

(Pharmaceutical Engineering, 2019, vol 39, No3, 10-21)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 國富 悠司 (Yuji KUNITOMI)

連続生産(continuous manufacturing: CM)のような画期的な技術は、強化されたプロセスの頑健性や製品品質の保証と共に、スピード、効率性、および敏捷性を医薬品製造にもたらす。CMの間、原材料等はプロセス単位操作への供給と排出が同時に行われる。バッチ生産と同様に、CMは製品ライフサイクルを通じて、再現可能かつ一貫した方法で、意図した製品品質をリリースからその製品の有効期間を通じて保証するために、包括的かつ総合的な管理戦略を必要とする。サイエンスとリスクベースアプローチによって発展した管理戦略は、CMがもたらす効率性、頑健性、および柔軟性を維持しながら、製品ライフサイクルを通じて再現性のある製品品質を実現することを保証するであろう。

管理戦略は、ICH Q10に「最新の製品やプロセスの理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能および製品品質を保証する計画された管理の一式。管理には、原薬及び製剤の原材料及び成分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、工程内管理、完成品の製品仕様、及び関連するモニタリング並びに管理の方法と頻度を含み得る。」と記述されている[1]。根本的に、CMに対する管理戦略の期待値は、バッチ生産で期待されるものと同じである、すなわち製造工程は一貫して高品質の製品を製造することができるということである。しかしながら、従来のバッチ生産とCMの間には特筆すべき違いが少なくとも一つある。従来のバッチ製造プロセスの多くは、うまく混合されるようにデザインされた単位操作(例えば、発酵槽やビンブレンダー)を有しており、それ故に品質の懸案事項は、場所または空間のばらつきに関連している。それとは対照的に、CM工程の主な品質の懸案事項は、時間的なばらつきに関連している。従って、CM管理戦略では、製品とプロセスの両方、あるいはいずれか一方に関する情報をリアルタイムでもたらすプロセス解析工学(process analytical technology: PAT)を頻繁に取り入れている。

設計による品質(quality by design: QbD)の原則と一致して、CMはプロセス設計と管理戦略の品質を強化する機会をもたらす[2]。情報はCMシステムから素早く収集されるため、デザインスペースのデータは重要な入力パラメータの設定と、範囲を様々に変えることで容易に得られ、多変量統計デザインアプローチ(例えば、実験計画法(design of experiments: DoE))を利用することで解析できる。製品品質の保証を証明する多次元の組み合わせと重要な特性とパラメータの相互作用を表すデザインスペースは、管理戦略の潜在的要素であ

る[3]。PATのようなインラインテストとモデリングアプローチは、CM管理戦略の他の潜在的な要素である。これらのアプローチは、リアルタイムリリース試験(real-time release testing: RTRT)と同様に、リアルタイムモニタリングとコントロールの機会を提供する。

CMプロセスの全体の管理戦略は、製品品質を保証するための管理戦略の全ての要素と共に、包括的な方法で評価されるべきである。CM管理戦略に対する普遍的なアプローチは無く、多数のアプローチが品質と製造の目標を等しく達成することができる。例えば、工程内測定とコントロールが高度に組み込まれたプロセスでは、最終製品の検査はほとんど行われませんが、一方で、等しく機能するプロセスでは、工程内測定がより少なく、最終製品とプロセスの中間生成物に対する広範囲なオフライン分析が含まれるかもしれない。各々の製造業者は、ビジネスの目標を達成しながら、プロセスリスクを適切に軽減できる管理戦略アプローチを決定する必要がある。

製造の一貫性と、製品の品質を保証するためには、単に十分に開発された管理戦略だけでは不十分である。有効な医薬品品質システム(pharmaceutical quality system: PQS)は、CMプロセスをサポートするために、プロダクトライフサイクルを通じて統合される[4]。品質リスクマネジメント(quality risk management: QRM)の原則に従い、必要ならばプロセス管理戦略は、継続した再評価と強化が行われる。製品と製造プロセスの稼働性能のモニタリングと追跡から特定された継続的改善を通じて、コントロールの調整は必要に応じて行われる。逸脱管理、系外排出プロセス、および他の代替的なテストアプローチのような製品リリースの考慮事項もまた PQSの一部である。

本稿では、錠剤やカプセルのような固形経口薬のCMの管理戦略に関連する主要因について議論を行う。多くの管理戦略の検討事項は、従来のバッチ生産と同じではあるが、CM管理戦略は、原料の特性評価と管理、インプロセステスト (PATを含む)、および RTRTのような非従来のバッチリリースアプローチの重要性を強調する。本稿の焦点は固形薬剤のプロセスであるが、ここで議論するシステムダイナミクスのような管理戦略の側面の多くは、化学反応、細胞培養プロセス、分離、および精製プロセス等の流体を含むシステムでも同様に適応可能である。

## 原料

原料の特性と、それが製品品質の特性に与える影響の関係についての知識は、それがCMの製造工程であろうと、バッチの製造工程であろうと、製品開発の重要な側面である。CMでは流動性、凝集性、および通気性といった動的粉体特性により重点を置いているため、CMプロセスにとって最も重要で重大な原材料等の特性は、バッチプロセスのものとは異なるかもしれない。固形の経口剤形のためのCMシステムでは、システムを流れる原料と中間生成物の能力に大きく依存する。従って、重要な原材料等の特性と、それらが影響を与える重要な品質特性のプロセスパラメータの関係は理解しておくべきである。重要な原料の特性がどのように流動性に影響を与えるかを理解することは、供給装置から分注された原薬

や添加剤、あるいは装置の一連の流れを通した原材料等の動きのダイナミクスにそれが含まれることにかかわらず、最も重要である[5,6]。

粒径、形、および密度といった原薬と添加剤の物理的特性は、原料の供給装置の動作に影響を与える可能性がある。不十分な供給装置の動作は、分析物や含有量の均一性のような品質特性に悪影響を与える可能性があり、より多くの原材料等を廃棄物に転換し、収率をより低下させる結果となる可能性がある。特定のグレードの添加剤を選択するとき、配合者は圧縮性や流動性のような製造性の問題について、異なるグレードがどのような影響を与えるかを考慮すべきである。もしパッチプロセスから CM に転換するならば、パッチプロセスで使用される配合成分は、それらが有する原材料等特性の仕様が、連続加工においても適切に機能するかどうかを保証するために、再評価されるべきである。

API の流動性が高いことも、固形経口製品の CM の円滑な稼働にとって必須である。粒子工学は必要に応じて適切な流動特性を与えるために、API の物理的特性を作る上で有効である。そのような努力が実を結ばない場合に、時には代替戦略によって流動性を有する原材料等が供給される。ある場合には、流動性を促進させる添加剤を API に事前に混合させるバッチ処理によって、流動性の改善された原材料等が供給できる。他の場合では、製剤の中間生成物が、API を添加剤と共に噴霧乾燥することによって生産される。

原料の特性は、製品もしくは製造プロセスの稼働性能の品質に明らかな差異を伴わず、異なるロットの原料の導入を許容するのに十分に頑健なプロセスを保証するために理解されるべきである。粒径、形、あるいは密度の変化は、流動性と混和性を損なう、それは原材料等が連続加工装置を通過する際の問題となる。これはバッチの過程において異なるロットの原料を使用するかもしれない拡大キャンペーンでは、特に重要である。新しいバッチの原料は、その原材料等の供給装置の動作に重大な影響を与えるべきではない。なぜならばその影響は、その後続く流動性を阻害し、製剤の品質特性を変える可能性があるためである。

適切な理解と管理によって、プロセス動作管理は、原材料等の特性のばらつきを相殺する調整が可能である。工程管理がばらつきの相殺に失敗する場合には、原材料等の仕様をプロセスのニーズに合うように調整しなければならない。例えば、高品質の製品を供給するために、製造業者は重要な原材料等の特性について概要要件よりも制限のある、より厳しい購買仕様を必要とするかもしれない。工程内管理と仕様は、両方とも管理戦略の一部である。

製造可能性と製品品質を妥協する事無く、重要な原材料等の特性が許容できるばらつきの量を含めて、原材料等のロット間のばらつきを評価する必要がある。原材料等などの分析証明書から得た定量値もしくは実験結果から得たデータによる潜在的な変数解析は、添加剤のロット間のばらつきの量を評価する方法の一つである[7]。PQS 内の原料特性の多変量モニタリングは、以前調べた範囲の外に新しいばらつきがある時に判定することが出来る。前回経験した範囲外にある原材料等は、製造工程に導入する前に、追加の性質と流

動性能の研究を行うに値するかもしれない。

### 障害の検出とコントロール

打錠する前の固形物混合のような多くの連続操作では、時間の障害はシステムに伝播する可能性があり、製造物のごく一部分に影響を与え、それが規格外の製品の生産に繋がる可能性がある。管理戦略はそれらの障害が発生しないように、大きな影響を与えないように、または検出と管理がされるようにデザインされることが最も重要である。連続系において障害を制御する一般的な方法は、障害時点の下流から原材料等を分離することである[8]。連続系のシステムダイナミクスの理解には、適切にそのようなプロセス障害を分離することと、「リリース予定」の製品が適切な品質であることを保証することが重要である。

全ての製造工程のゴールは、技術あるいは管理戦略に関係なく、管理できた状態で動作させることである。ICH Q10は管理できた状態を「管理の組み合わせが継続する製造プロセスの稼働性能および製品品質について恒常的な保証を提供する状態」と定義している[1]。この定義はCMに特に由来したものではないが、十分に適応できる。

「定常状態」は、CMに関連して一般的に使われる用語であるが、「管理できた状態」と混同すべきではない。一般に定常状態という状態は、品質特性がおおよそ一定に保たれている、もしくは、それらの変数の時間に関する変化割合が、関連する期間にわたりおおよそゼロに等しいプロセス状態として説明することができる。定常状態の達成には、管理できた状態であることが十分でも特別必要でもない。例えば、プロセスにおける小さな障害は、管理できた状態でありながら、システムを定常状態から外す可能性がある。更に、システムは変わらない（例えば定常状態）が、原材料等が既定の範囲の品質特性を外れている、すなわち管理できた状態でないことも起こり得る。図1に定常状態と管理できた状態の異なるシナリオを示した。図1Aは定常状態かつ管理できた状態のプロセスを示した。図1Bは定常状態かつ管理できていない状態のプロセスを示した。図1Cは非定常状態だが管理できた状態のプロセスを示した。図1Dは非定常状態かつ管理できていない状態のプロセスを示した。図1Cに示す通り、知識と工程管理によって、小さな障害であれば、制御された工程によって仕様を満たした製品を作る結果になることを保証するだろう。図1Dは、原材料等の大部分は規格内だが、良製品としてそれを集めるのは不適切である。

### 滞留時間分布の研究

CMの管理戦略では、一貫性と再現性のある製品品質を提供するためのシステムダイナミクスの側面を考慮すべきである。連続系では、システムに入った原材料等が出るまでの時間を確率分布として表現する、システム滞留時間分布(residence time distribution: RTD)を測定、もしくはモデル化することが一般的である[9]。システムRTDは、システムにおける逆混合の強度に比例した分布の幅と共に、システムの混合効率の指標を提供する。追跡可能性と工程管理の手段としてRTDを使うことは、多くの環境における規制当局の期待である

[10]。RTD を測定しモデル化することで、原材料等を時間の関数としてシステムを通して前向きに追跡することができる。このアプローチによって、システムが管理できていない状態であったり、あるいはシステム内の全ての単位操作が制御限界を超えていたりした場合に生じた規格外の可能性のある製品を適切に系外排出することができる。さらに、新しく入ってくるロットの未加工の活性物質および添加物と最終的に集められた製品の間の追跡性も可能とする。

概念上は、RTD は若干単純ではあるが、それが既定の稼働限界のシステムの動的滞留時間を代表するものである場合、RTD の測定は注意深く検討しなければならない[11]。一般に測定される RTD の 2 通りの方法は、トレーサーのパルスによるものと、組成の段階的変化によるものである (図 2 参照)。どちらの場合でも、RTD の決定条件が操作条件と厳密に適合していることが重要である。トレーサーの選択においては、異なる物質特性を有する原材料等は、操作上の混合に対してトレーサーとなる原材料等がどのように流れるかの違いに繋がるかもしれないし、混合特性全体を変えるかもしれない。同様に、段階的変化アプローチにおいては、API の濃度がセットポイントの変化によって観察されるが、もし結果として生じた混合特性が顕著に異なる場合には、段階的な条件は適切ではないかもしれない。RTD の特性評価と検証の試みは、システムの変化に対する RTD の感度と、RTD の実験と想定するモデルの妥当性の両方に対して評価されるべきである。例として、一連の混合特性が他のものと著しく異なる場合には、RTD パラメータに間違った結果を引き起こす可能性がある。

RTD を利用したモデルは、どの障害が減衰して製品品質に影響を与えないかを判定し、どの障害が原材料等をシステムから除外させるかを判定することができる。モデルはどの程度の量の原材料等を分離する必要があるかについての更なる情報を提供することができる。サンプリング頻度と測定性能は、適切な障害の検出を保証するために、これらを見積もるのに重要な検討事項である。

### 補充計画

プロセスに原材料等を導入する供給装置の補充は、固形物質の CM プロセスの固有部分である。ほぼ全ての場合において、供給装置の補充は、様々な程度のプロセス障害をもたらす[12]。補充計画は、システムのプロセスダイナミクスへの影響を最小化するように、最適化することができる。RTD のようなツールは、補充が製品品質を不安定にする条件や、リスク製品を最終的な収集ストリームから分離する必要がある量 (もしくは、期間) を決定するのに使用される。補充計画は供給装置の適正な性能に応じて決定されるべきである。図 3 に低率および高率の供給装置の補充による障害の例を示した。より低い補充率 (図 3A) はより多くの量の原材料等が導入されるので、高い頻繁で高い補充率の場合 (図 3B) よりも大きな障害が生じる。

## 起動、停止、および一時的な停止

連続システムの起動と停止は、システムが定常状態で動作する事を意図としない工程条件であり、工程条件は変化していくことが知られている。これは、システムが管理できた状態でないことを意味するものではない。もし、起動と停止のプロセスダイナミクスが適切に特徴付けられていれば、起動から停止までの製造工程の全体を通して管理できた状態を維持することが可能である。起動と停止の短い期間の間に、管理出来た状態を実証する努力の価値は、製品の価値と処理能力によって決まる。高い処理能力で長期間に渡って動作する大量の商品生産物においては、起動時と停止時に失われる原材料等は、重要ではないだろう。

## 原材料等の系外排出

CMの管理戦略は、プロセスが管理できた状態ではない場合に、潜在的に不適合な原材料等を系外排出するようにしばしば設計される。原材料等の系外排出は計画、または未計画でも可能である。計画された系外排出の例としては、起動、停止、あるいはプロセスの一時的停止中に発生したすべての不適合な原材料等の除去がある。計画されていない系外排出もしくは中断プロセスは、原材料等の特性または製造プロセスの稼働性能の傾向あるいは変化が検出されたときに必要となるかもしれない。PQSには、プロセスの終了もしくは中断の方法の記述、主要因の問題の調査が必要とされる状況の説明、いつそしてどのように生産を再開できるかという概要、およびプロセスを再起動させるための手順を提供する、記述され承認された手順書を含むべきである。

CMにおいて系外排出と部分的なロット廃棄を行う機能は、やや製薬の工程に特有である。バッチ生産においては、プロセスの管理できた状態の喪失は、通例、分離不可能になり、不適合な原材料等とそれに続くすべてのバッチは不出来という結果になる。しかしながら、CMにおける高レベルの工程理解、追跡可能性、および管理のため、潜在的に不適合原材料等を含むバッチの一部分は、許容可能な品質であることが検証された生産原材料等の残りから容易に分離可能である。多くの場合、バッチの分離された部分は、排出されて廃棄されるだろう。しかしながら場合によっては、調査は、汚れた測定プローブからのデータのように、系外排出の判断に繋がるシグナルが間違っているという事が明らかにするかもしれない。そのような場合、系外排出した原材料等を許容可能な製品として再導入することが正当化できるであろう。これらのタイプの決定に対する明確な指示、および必要となる裏付けデータに関するガイダンスは、PQSに保存されるべきである。

大量もしくは変則的な数の系外排出イベントあるいは大量の廃棄された原材料等は、バッチの受容可能な部分の品質の信頼性を低下させる可能性がある。バッチに対して定義された最低収量を遵守できなかった場合、その商業販売のためのリリースは差し止められるかもしれない。

## CM のプロセス測定と制御

一般的に、CM のプロセス測定と制御は、工程内管理、製造プロセスの稼働性能のモニタリング、機器制御、設備管理の組み合わせで記述することができる。これらすべての組み合わせは、製造工程を管理できた状態にし、一貫して高品質の製品を生産することを保証する。工程内管理は、製品仕様への適合を保証するために、適切に工程を調整する製造中の検査である[13]。これらは、「インプロセステスト」としても知られている[14]。製造プロセスの稼働性能のモニタリングは、ICH ガイドラインに明確に定義されていない。しかしそれは通常、製造プロセスの稼働性能もしくは普遍性を評価するために使用される測定であると解することができる。これらの測定は、将来の品質問題に関連するシグナルをもたらすことができる。機器制御は特定の種類の機器の稼働を監視する。例としては自動調整あるいは自動停止が含まれる。通常、機器制御は製造方法に依存しない。室温、相対湿度などの CM の設備管理は、従来のバッチ生産と同じである。

ICH Q10 の管理戦略の定義は非常に広範囲であり、規制当局の調査書類に含まれない多くの管理戦略の要素を含んでいる。例えば工程内管理は、通常、登録された管理戦略の一部として議論されるが、製造プロセスの稼働性能のモニタリング、機器制御、および設備管理は、調査書類には含まれない。機器の運転状況やモニタリングの頻度といった側面は、管理戦略の要素だが、調査書類には一般的には含まれない。

## モニタリングとコントロールのための PAT

PAT は、プロセスの製品特性の測定あるいは製造プロセスの稼働性能の決定のように多くの方法で CM の管理戦略に組み込むことができる。製品特性の測定は、直接的もしくは推定的であり、そして実施可能な制御決定あるいは監視目的で使用することができる。測定は、新しいロットの原薬や添加剤への切り替えの合間に、リスクのレベルの特性に応じた頻度で行うことができる。

多種多様な PAT のツールとアプローチは、直接、製品特性の測定に使用することができる。固形の製品特性を測定する最も一般的な PAT ツールは、近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIR) とラマン分光法を含む分光法である。両方の分光法ツールは、多種の濃度測定を提供することができるが、ラマン分光法はさらに多形のような固体の特性についての情報を提供することができる[15]。使用される PAT ツールに関係なく目的は同じである。つまり、タイムリーな意思決定ができるようなシステムのリアルタイム測定を提供することである。

プロセスパラメータ値、原材料等の特性、およびセンサーからのデータなどのプロセスデータは、製造プロセスの稼働性能やプロセスの一貫性を決定するために、多変量の手法で解析が行われる。多変量統計的工程管理のような多変量アプローチは、単変量トレンドでは特定できないだろう矛盾したパフォーマンスをしばしば明らかにすることができ、そしてプロセスあるいは装置の不具合の早期診断の助けになることができる[16]。

多変量解析は、プロセス情報から間接的に得られる製品品質データを推測するためのパラメトリックアプローチにも適応することができる。パラメトリックあるいは「ソフトセンサー」アプローチでは、プロセスと原材料等からの広範囲のデータを、多変量法で相関させて、製品の品質特性を予想するのに役立つ。パラメトリック PAT アプローチは、技術と規制の両面から発達している。

分光法のような多くの PAT システムは、目的とした機能を維持することを保証するために、ライフサイクルにおけるメンテナンスと、基礎的モデルの更新が必要である[17]。工程内管理とモニタリングで使用されるすべてのモデルは、PQS の中で管理され、維持されることが期待される。いくつかの地域においては、製品品質の測定に関連したモデルの更新のために、規制当局への報告が必要とされるかもしれない。一般的に、パフォーマンスや、一貫性についてのプロセスモニタリングのモデルは、規制当局への報告なしに PQS 内で維持される。

**PAT は、プロセスの製品特性の測定あるいは製造プロセスの稼働性能の決定のように多くの方法で CM の管理戦略に組み込むことができる。**

#### 工程管理アプローチ

CM の頑健な管理戦略は、経時的な工程、設備状態における潜在的な変化、入ってくる原料の特性、あるいは外的環境要因に応じて製品品質を管理することを重視する。管理戦略の要素は、継続的な管理できた状態、適切な製品の収集、および製品品質を支持する。CM の動的で統合された性質は、従来のオフラインの最終製品の検査以外の制御要素を採用し、強化された管理戦略の利点を増やす。

Lee らによれば[8]、管理戦略の実施は、制御要素の頑健性、柔軟性、そして複雑さの 3 つのレベルに基づいて分類することができ、望ましい製品性能、製造工程、およびプロセスダイナミクス（例えば、製品の不均一性、混合パターン）を含む多くの要素に依存する。一般に従来のバッチ生産で使用される基本レベル(Level 3)は、通常は製品品質を保証するために、広範な最終製品の検査を伴う厳しく制約された原材料等の特性とプロセスパラメータに依存している。中間レベル(Level 2)は、実証されたデザインスペースの利用を通じて、原料の特性とプロセスパラメータにより柔軟性を持たしている。最大レベル(Level 1)には、リアルタイムに品質特性を監視し、プロセスを調整するアクティブな工程管理を有している。実際には、CM の管理戦略では、3 つのレベルのいずれかの制御要素の組合せで表せられ、製品品質へのリスクを効果的にコントロールし低減する。

生産時の豊富な工程情報が得られる柔軟な稼働を通じて、Level 1 プロセスは、的確な製品が生産されることを保証するために、原料と設備状態の変動性を調整することができる。対照的に、従来の工程管理計画(Level 3)は、規定の固定された操作点、運転範囲を有している。これらの場合は、製品の品質は工程が完了した後にのみ決定され、補正や調整を行



う機会がほとんど、もしくは全くない。

CM 制御システムは、プロセスパラメータを調整するためのフィードバック・フィードフォワード制御の両方または一方をしばしば用いる。フィードフォワード制御の例としては、下流の濃度を予想するために RTD モデルと重量検出方式連続定量供給装置のデータを使用し、不適合材料の系外排出回数を決定する。フィードバック制御の例としては、インライン混合の NIR データに基づいて、供給装置の流量の調整がある。カスケード制御や比率制御などの他の制御構成もまた可能である。

単一の管理の一式もしくは管理戦略が、全ての医薬品の連続生産稼働にとって適している訳ではない。工程管理は、製品品質に関連するリスクと同様に、特定の製品、製法、あるいは工程設計に基づいているべきである。流動性の乏しい原材料等もしくは環境感度を伴うプロセスは、障害のより少ない状態の製品やプロセスで必要とされるよりも多くの工程内測定あるいは管理を必要とするかもしれない。

別の管理戦略も許容される[3]、そして場合によってはそれが期待される。例えば、PAT コントロールを失敗した場合には、バッチ生産を完了させるための緊急時対応策が策定されるべきである[18]。緊急時対応策は、摂動を検出することができ、適切であれば、仕様から外れる原材料等の系外排出を可能にすべきである。系外排出は手動で行われる必要があるかもしれない。そのバッチの品質が、リリースを許容できるという信用性を与えるために、適切な統計に基づくサンプリング計画と判定基準が必要である。製剤とその中間生成物は、オフライン PAT もしくは従来の分析的な化学的アプローチのいずれかによって評価できる。

### CM のスケールアップ

従来のバッチ生産では、「スケールアップ」の用語は、通常、物理的に大型の機器の使用による、大量の原材料等の製造を意味する。しかしながら、CM にとっては、通常、同じ設備をより長時間、より速い速度の両方またはいずれかで稼働させることで、大量の原材料等の生産がたやすく行われる。

CM の装備は、しばしば設備の大きさまたは規模よりも、処理能力の観点に注意を向けられる。処理能力は、システムによって処理される原材料等の量と、一般に kg/hr. のような時間当たりの質量の単位で表現される。場合によっては、製造ラインは、達成可能な処理能力の範囲（たとえば、1 ライン当り 25kg/hr または 50kg/hr）に基づいて命名される、しかしながら、実際には、既定のラインの処理能力は製剤に依存しているようである。特定のシステムでは、管理できた状態が維持されている間の処理能力もしくは、達成可能な流量の上限と下限の境界は、それぞれの製剤あるいは原材料等の特性の特徴によって異なるかもしれない。そのため、プロセスの開発と検証の活動は、通常では特定の処理能力または一連の処理能力に対して行われる。

CM における管理戦略の要素は、主として異なるバッチサイズ、もしくは「スケール」で

同じままである。しかしながら、管理戦略と検証計画の開発において考慮されるべき、長期間の稼働時間の時間依存の側面がある。これらには、機器の摩耗の影響、システムにおける原材料等の蓄積の可能性、および微生物の増殖の可能性などが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

### 製品仕様とリリース時の留意事項

製品仕様は、管理戦略の一部であり、製品の安全と効果を保証のために達成しなければならない品質特性の範囲と目標を扱う。中間生成物と完成品のリリースのための品質基準は、バッチ生産に適応されるものと同じであるが、非従来の分析方法と判定基準を、品質特性への遵守を証明するために利用することができる。従来のアプローチ（Level 3 コントロール）では、製品仕様に対する最終製品の試験は、製品品質の主要な保証を与える。より進歩した管理戦略においては、品質の主要な保証は、インプロセステストを含む工程管理を通じて行われ、全ての最終製品の検査の目的は、プロセスが意図した通りに動作することを確認することである。

RTRT、従来手法、あるいはハイブリットアプローチを含む様々なアプローチを、中間生成物と完成品の製品のリリースに使用できる。通常は、継続的なプロセスはバッチプロセスに比べてより多く PAT 法を採用する、そのため工程内管理とリリース検査における RTRT の利用を促進する。進歩した管理戦略は CM で頻繁に使用されるが、バッチリリースの従来のアプローチ（たとえば、プロセス内サンプルのオフライン検査や最終製品検査）は、特に PAT を失敗した場合のバックアップシステムとして、いまだに実行可能なオプションである。

### リアルタイムリリース検査

RTRT は、測定された原材料等の特性と工程管理の有効な組み合わせを通常含むプロセスデータに基づいて、中間製品と最終製品の両方、あるいはその一方の品質を評価、保証するために使われる[2]。これに関して、CM プロセスへの RTRT の実施では、最終製品の重要な品質特性と、プロセスに組み込まれた制御要素との間の明確に確立された関係が必要である（例えば、原材料等と中間製品の品質特性、プロセスパラメータ）。

NIR 分光法は、固形経口剤形の CM で通常使用され、それ自身、同一性、分析、含量均一性（例えば、圧縮前の混合物の NIR 分析を通して）のための RTRT アプローチで容易に役立つ。含量均一性は、NIR の混合可能性と剤形の重量均一性の組み合わせから算出することができる。RTRT アプローチのより複雑な例は、中間製品または最終製品の品質特性（例えば薬物濃度、錠剤の硬度、重量、粒径の分布）のリアルタイム測定に基づく溶解モデル、および錠剤の溶解能力を予想する適切な数理モデルの利用である[19]。製品リリースのために、RTRT アプローチを使用するときは、その特定の特性（例えば湿式化学）に対する不必要な検査を除外することができる。しかしながら、従来の実験室検査手法が、製

造後分析の助けになるように、利用可能でなければならない。

RTRT アプローチは、設備のダイナミクスを評価するサンプリング戦略と、システムを通過する原材料等の RTD に対する丁寧な検討が必要である。選択されたサンプルの数と頻度は、そのバッチを代表し、適切な信頼区間と被覆率を与えることで統計的に正当化される。高頻度のデータ収集を前提とした場合、多いサンプル数に対応した適切な統計手法は、バッチ期待通りの品質を満たしているという信頼区間を高めることができる[20]。

PAT 機器の故障という出来事においては、プロセスモニタリングとバッチリリースに対して、確立した代替的な手法を使用できる[18]。これらの手順には、製品が許容可能なレベルの品質を保証するための最終製品検査あるいは代理的な測定の利用を含んでいる。

### ハイブリッドリリースの仕様

先に述べたように、従来のリリース手法と RTRT のリリース手法を組み合わせた手法もまた利用可能である。例えば、溶解と不純物は従来の実験室分析によって決定されると同時に、同一性、分析、および混合あるいは含量均一性は、NIR によって測定しても差し支えない。微生物含有量のようないくつかの検査は、PAT では不可能かもしれない。それらは、リリース検査に対する完全な RTRT アプローチを阻むかもしれない。

### 従来のリリースの仕様

従来の製品リリース検査は CM でも使用可能であり、時には、推奨されるかもしれない。例えば、もし製造プロセスがバッチと CM プロセスの両方のハイブリッドである場合、あるいは最終段階（例えば、フィルムコーティング）が、バッチプロセスで行われるような場合、従来の分析方法と判定基準を用いて、手動サンプリングによる製品リリース検査を行う方が簡便かもしれない。全ての管理戦略アプローチにとって、品質の十分な保証は、適切な原材料等の仕様、プロセスパラメータのコントロール、インプロセステスト、および最終製品の検査を通じて正当化されるべきである。

### 結語

CM の管理戦略は原材料等の仕様、インプロセステスト、プロセスのモニタリングとコントロール、および最終製品の仕様への検査の組み合わせを適切に利用し、そのデザインにおいて包括的であるべきである。CM 管理戦略には汎用的なアプローチは無い。それぞれのプロセスと製品は、それぞれ特有のリスクを有しており、管理戦略は、頑健な PQS と共にサイエンスとリスクに基づくアプローチを通じて低減する。進歩したコントロールは一般に固形経口剤形の CM で使われているが、それらは、プロセス理解、製造経験、特定のプロセスリスクのレベルに応じて、必ずしも必要ではないかもしれない。管理戦略のすべての要素を包括的かつ総合的に俯瞰することで、製品とプロセスのライフサイクルを通じた製品品質を継続的に保証することができる。

本文以上

<図表の説明>

図 1 定常状態と管理できた状態の例；規格限界上限(upper specification limit: USL)、および規格限界下限(lower specification limit: LSL)

図 2 RTD 測定におけるパルスと段階的変化の濃度に対する時間の理論的なプロット。曲線はシステムを介した供給によって生じる RTD の障害を示す。障害は下流に移動するにしたがって、障害の強度は減衰し、幅は広がる。

図 3 供給装置の補充によって引き起こされる障害の例