

医薬品の連続生産を導入する際の考え方について（暫定案）

平成 30 年 3 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
革新的製造技術ワーキンググループ

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。科学的データや知識に基づき適切に設定された品質管理の方法（管理戦略）により、連続生産により製造された製品が均質で望ましい品質を有していることが保証される。連続生産には、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な場合が考えられる。それゆえ管理戦略は、連続生産工程がどのように設計されたものであるか、そして製品特性も考慮したものであるべきである。

連続生産を導入することにより、適切な品質特性を有する製品を必要な量、必要な時期に製造できる可能性がある。また、製造プロセスを連続的に稼働させることにより、製造装置の大きさにかかわらず生産効率が維持されうる。

連続生産は、製造プロセスの連続稼働時間等を調節することにより幅広いロットサイズに対応することが可能なことから、開発段階から商用生産時まで同一の製造装置を用いることも可能となり、均質な製品を製造できるだけでなく、スケールアップの検討の省力化及び頑健な技術移管も期待できる。それゆえ、連続生産は効率的な製造技術と考えられる。加えて、連続生産では、多品目、少量生産を要求される医薬品製造業者にとっても、有用な製造技術となりうる。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、2016 年 7 月より横断的基準作成プロジェクトの一環として、革新的製造技術ワーキンググループを立ち上げ、新たな製造技術の導入に向けて合理的な規制のあり方を検討する活動を開始し、連続生産を検討課題として取り上げた。

本文書は、PMDA 革新的製造技術ワーキンググループとして、限られた実務経験の中で現時点での連続生産を導入する際の考え方を取りまとめたものであり、その内容は今後の経験や知識の蓄積に応じて適宜、見直されるべきものであることから、暫定案として提示した。なお、この暫定案は以下の（1）～（2）の事項を想定し作成したものである。

- （1）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）。
- （2）理想的な製造状態。例えば、製造装置内に必要量、原料が充填され、供給され続けている状態など。

なお、本文書は GMP 上の管理に関する事項を取りまとめたものではない。

実際の個別品目における連続生産の導入については、品質特性及び製造工程並びにこれらに関する知識・理解の程度に応じた検討が必要となる可能性があるため、適時適切に対面助言などを利用し、担当審査部と相談すること。

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 日付け薬食審査発 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、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成 22 年 6 月 28 日付け薬食審査発 0628 第 1 号) 第 2 部 補遺 (ICH Q8(R2)) でその詳細が解説されている。

医薬品の開発段階では、商用生産に向けた管理戦略を構築する上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、工程内管理等) は、後述する動的特性の要因を除き、バッチ生産と連続生産で本質的な違いはない。そのため、管理すべき要素と CQA との関連の理解には、ICH Q8(R2) に従った管理戦略の構築過程で得られた工程パラメータ及び工程内管理に関連する知識が有用な情報となる。また、連続生産に使用する機器・設備の特性要因を含めた検証を行うことにより、バッチ生産時では想定されなかった特有の要素も考慮する必要がある。管理すべき要素を単位工程毎に捉えるのみならず、製造工程全体を通して、複数の管理すべき要素が一つの CQA に関連づけられることにも留意する必要がある。

1. 連続生産で有益な管理戦略

連続生産では製造プロセスが連続的に進行するため、入力変数である原料の物質特性が製造プロセスの進行とともに変動しうることにより製品・中間製品の品質に影響を与える可能性があることから、物質特性の変動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される。そのため、入力変数と CQA との関連を理解しておく必要があり、バッチ生産から連続生産に切り替えた場合には、すでに採用されていた工程パラメータに関連する管理戦略から得られた知識は、連続生産においても有益なものとする。

従来からバッチ生産において適用されてきた、工程パラメータの立証された許容範囲 (PAR) 又はデザインスペースを構築することで、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、使用する機器・設備の特性要因を含めた検証を必要に応じて行い、製造工程パラメータと中間製品・最終製品の CQA との関係性を提示することで、連続生産でも適用可能である。むしろ、開発段階から商用生産まで同一の製造装置を用いることが可能な連続生産の場合は、商用生産に向けてスケールアップを要する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適用できる可能性がある。

また、管理対象とした中間製品等の品質特性について、近赤外吸収スペクトル法 (NIR 法) などを用いて、プロセス解析工学 (PAT) により常時モニタリングし、製品品質を保証する管理戦略も選択可能である。このような管理手法は、関連工程のモニタ

リングにおける品質特性の許容範囲を主たる管理対象と位置付け、出荷判定試験の頻度削減の一助とすることもできると考える。また、当該立証された許容範囲内に処置基準値（Action Limits）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）により工程を適切な状態に戻すことが可能となれば、この管理手法は工程稼働中の製品特性の一貫性を保証することにも役立つものと考えられる。上記の管理手法は、バッチ生産よりもむしろ、立証された許容範囲の内側に製品のCQAを維持するためにリアルタイムに工程パラメータを調整する可能性がある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には、以下に示す連続生産に特有の管理戦略上の留意点を加味し、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（Fit for Purpose）ことが重要である。

2. 連続生産に特有の管理戦略上の留意点 —動的特性の把握—

連続生産では、連続的に原料又はそれらの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、適切な製造管理が行われていないと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一時的に産出される可能性がある。工程の総稼働時間を通じて、目的とする品質の製品が恒常的に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、単位操作内（例えば、造粒工程内）及び単位操作間（例えば、混合工程から造粒工程の間）の動的特性を把握すべきである。動的特性の把握（製造開始時、製造中及び製造終了時を含む）とは、例えば滞留時間分布（RTD）に基づく投入された原料のトレーサビリティの理解、想定される変動が下流工程の品質に及ぼす影響の把握が該当する。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」が維持されていることを示す必要がある。工程稼働中に中間製品等の品質特性をPATツール（ソフトセンサーも含みうる）によりモニタリングすることは、「管理できた状態」を保証する管理の組み合わせの一つとして有用である。また、分光法等によるPATツールを利用しない場合であっても、別の手段として、例えば、観測されうる製造工程パラメータのモニタリングと併せて、製造装置内の混合物の濃度を推定するRTD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、「管理できた状態」であることを保証することが可能な場合もあると考える。

上記の通り、管理戦略については個別の評価が必要となることから、早い段階からPMDAと相談することが望まれる。

II. 連続生産時のロットの定義

ロットの定義自体には、バッチ生産と連続生産の間で違いはない。ただし、ロットサイズの考え方は異なるを考える。

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日付け医薬発第1200号）（ICH Q7）の定義（以下）のとおりであり、連続生産に沿った記載がなされている。

「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。」

2. ロットサイズの考え方

連続生産のロットサイズは、具体的には以下のいずれかに基づき規定されると考える。

- (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、バリデーションにより検証された範囲内でパラメータを変更することが可能となる。例えば、稼働時間、処理速度、製造量などが該当する。ロットの均質性は、数学的モデルに基づく管理やPATによる連続モニタリング等により「管理できた状態」を維持することで保証されると考える。

Ⅲ. 連続生産を適用した際のバリデーション

連続生産を適用した場合であっても、バリデーション基準に基づきバリデーションを実施することが必要である。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) あらかじめ設定された管理戦略により、連続生産中の製造プロセス稼働性能及び品質特性が恒常的に「管理できた状態」にあること。
- (2) 原料・中間体の動的特性を踏まえ、ロット間のみならず、ロット内における経時的な品質の変動が許容範囲内にあること。

1. プロセスバリデーションのロットサイズ及びロット数

プロセスバリデーションは、バッチ生産方式と同じく、再現性の確保の観点から原則、実生産規模での製造ロットサイズとし、3 ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法により行う必要がある。例えば、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には、想定される最大実生産規模で製造したロットに加えて、実生産規模に即して処理速度又は製造時間を変更して製造したロットも含めて、合計 3 ロット以上で行うことが可能な場合もある。また、継続的工程確認 (Continuous Process Verification) の考えを導入したバリデーションデザインが可能な場合もある。

連続生産方式を適用する品目におけるプロセスバリデーションのロットサイズは、バッチ生産方式のような原材料の仕込み量のほか、要求される製造量や一定の処理速度下での稼働時間などにより、予め製造前に製造者が設定するものである。なお、連続生産では、長時間稼働させた場合の製造装置の作動性、製造装置への物質の蓄積の影響等を考慮してロットサイズを設定する必要がある。したがって、想定している範囲のロットサイズで製造を行った場合に、製造工程の安定的な稼働及び稼働時の製品品質を保証できるような製造ロットサイズで、かつ 3 ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法によるプロセスバリデーションを実施する必要がある。

なお、連続生産では開発段階において用いられたものと同一の設備や条件で商用生産することも想定されるが、その場合には、開発段階での知識がそのまま商用生産段階での知識として寄与できる可能性がある。

2. バッチ生産方式にて既に承認取得している製品を連続生産に切り替える場合の変更時のバリデーション

基本的に上記 1.の内容に準ずる。

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、製造工程の稼働時間などをバリデートされた範囲内で変更することでロットサイズを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、連続生産時では、生産スケールに応じた保証よりも、製造時のどの時点からサンプリングされても同等の品質のものが製造できることの保証を行うことが特に重要となる。そのためにも、「管理できた状態」を保証し、一過性の外乱や設備の稼働に不具合が生じたこと等による経時的な品質の変動が許容範囲内にあることを科学的に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、ロットサイズの違いが必ずしも製品の安定性に対する大きなリスクにならないと判断できる可能性がある。連続生産では、稼働時間等が異なる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、商用生産で設定される最大ロットサイズ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の改定について」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603001号）（ICH Q1A(R2)）に従い、3ロット以上が必要となる。一方で、連続生産においては、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（箇所、時間等）についての情報も記録しておく必要がある。

V. 用語の定義

重要品質特性 (CQA : Critical Quality Attribute) : 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 : Proven Acceptable Range) : 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 : Process Analytical Technology) : 最終製品の品質保証を目標として原材料や中間製品/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) : 製造プロセス及び製品の品質規格の範囲内で、技術的観点及び要求される製品の品質などを総合的に考慮して設定する基準値。製造システムの運転中、設定された処置基準値を超えるモニタリングデータが得られたときは、製造プロセスがその正常な管理幅から逸脱したことを示している。この場合、製造システムの運転管理者は、システムを正常な運転範囲内へ復帰させるための是正措置を講じなければならない。なお処置基準値を超えても、必ずしも製品の品質が損なわれるものではない。
注)

動的特性 : 滞留時間分布に基づく投入された原料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。
注)

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品品質について恒常的な保証を提供する状態。(ICH Q10) 注)

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、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、管理戦略に従って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。
注)

Fit for Purpose : 製品品質への潜在的影響に応じた、リスクに基づく管理戦略の重みづけ。
注)

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))

注) : これらの用語は本文書において暫定的に定義しているが、連続生産におけるこれらの用語の解釈は国際的に定まっているものではないため、更なる議論が必要であることに留意されたい。

**PMDA Views on Applying Continuous Manufacturing to Pharmaceutical Products for
Industry
(provisional draft)**

March 30, 2018

**Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
Innovative Manufacturing Technology Working Group**

Introduction

Continuous Manufacturing is a manufacturing method in which raw materials or their blended materials are entered continuously in the manufacturing process throughout the duration of the process, and products are produced continuously through the manufacturing. Quality control procedures (control strategies) that are appropriately established based on the scientific data/knowledge ensure that product made by a continuous manufacturing process is homogenous and of desired quality. Continuous Manufacturing can be used in various cases: Where all the stages of processing are continuous, from charging raw materials to discharging final products; and where only certain stages of the manufacturing process are continuous. Therefore, the control strategy employed should consider how the Continuous Manufacturing process is designed and product characteristics.

It is feasible that Continuous Manufacturing makes it possible to manufacture a desired amount of products with appropriate quality attributes at a desired timing. With its continuous process operation, Continuous Manufacturing will be expected to maintain production efficiency irrespective of the equipment scale.

By adjusting such as the continuous operating time in the process, Continuous Manufacturing can cater for a wide range of batch size. This can allow for the same manufacturing equipment to be used from the developmental phase to the commercial phase, contributing to not only consistent quality production but also labor-saving for scale-up studies and robust technology transfer. Therefore, Continuous Manufacturing is considered an efficient manufacturing technology. In addition, Continuous Manufacturing can be a useful production technology for pharmaceutical manufacturers that require multi-product and low-volume production.

In July 2016, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) established the Innovative Manufacturing Technology Working Group (IMT-WG) as part of the Projects Across Multi-Offices in PMDA. The IMT-WG launched activities to examine desirable regulations that streamline the introduction of new manufacturing technologies, and selected Continuous Manufacturing as our primary target.

This document includes some views on applying Continuous Manufacturing to pharmaceutical products at this time point, which are compiled within the limited practical experience that the IMT-WG has. The contents of this document should be reviewed according to the future experience and

accumulated knowledge. Therefore, it is submitted as a provisional draft. This provisional draft was prepared by anticipating the following cases, (1) through (2).

- (1) It is intended for solid oral dosage forms (tablets, etc.) manufactured using drug substances (small-molecule compounds) produced by chemical syntheses.
- (2) An ideal production state is achieved. For example, manufacturing equipment is filled up with required amount of raw materials and then raw materials are being supplied.

In addition, this document does not cover matters for GMP controls.

Actual application of Continuous Manufacturing to individual products may require the control of their quality attributes and manufacturing processes, as well as the considerations according to the level of knowledge and understanding of these quality attributes and manufacturing processes. Therefore, the utilization of the PMDA's face-to-face consultation services with the PMDA review division is advised.

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, that assures 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 fundamental 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 (except for process dynamics which is mentioned below). Therefore, in order to understand the relationship between the factors to be controlled and the CQA, it is useful to acquire knowledge of process parameters and in-process controls that can be obtained during the process of establishing the control strategy in accordance with ICH Q8 [R2]. Additionally, it is necessary to take into consideration the specific factors that have not been anticipated during Batch Manufacturing, through the qualification of equipment or devices to be used in Continuous Manufacturing, regarding their characteristic factors. It is also necessary to consider that multiple factors that need to be controlled should be linked to a CQA not only by handling these factors according to the unit process but also by handling them through the entire manufacturing process.

1. Beneficial control strategy for Continuous Manufacturing

In Continuous Manufacturing, the process inputs, i.e. material attributes of raw materials could change along with the progression of the Continuous Manufacturing process, which may impact the quality of the product or intermediate product. Therefore, more flexible handling could be required compared to the traditional Batch Manufacturing, such as the adjustment of process parameters according to the changes in the material attributes. For this reason, it is important to understand the relationship between process inputs and CQAs, and the knowledge from existing control strategies used for Batch Manufacturing, linked with process parameters, are also considered beneficial for Continuous Manufacturing in the case of switching the manufacturing method.

The control strategy that has been used for traditional Batch Manufacturing ensures the quality attributes of the intermediate products obtained in the process by establishing a Proven Acceptable Range (PAR) of the process parameters or a Design Space. This control strategy that uses the process parameters, not in-process testing, can also be used for the Continuous Manufacturing by

performing the qualification of equipment or devices including their attribute factors on an as-needed and also providing correlation between process parameters and critical quality attributes of intermediates and final products. Rather, in the case of Continuous Manufacturing, where the same manufacturing equipment can be used from the developmental phase to the commercial production, the control strategy with the process parameters established in the developmental phase can be applied easier than the Batch Manufacturing, which requires scale-up for commercial production.

It is also possible to employ a control strategy that ensures the product quality with the constant monitoring of targeted quality attribute of the materials such as intermediate products, by using Process Analytical Technology (PAT), including but not limit to Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) or other technics. This control method may be useful for achieving a reduction in end product testing by controlling the range of quality attributes during the monitoring in the relevant process. Moreover, this method will be helpful to ensure the consistency of the product quality attribute during the process if it is possible to establish the Action Limit within the proven acceptable range and maintain the process to the required condition by controlling changes during processing using feedback or feedforward control (Performance-based Approach). The above-mentioned control method may be more useful for Continuous Manufacturing than Batch Manufacturing since Continuous Manufacturing may require the adjustment of process parameters in real time in order to maintain product CQAs within the proven acceptable ranges.

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

2. Specific considerations for control strategy for Continuous Manufacturing -Understanding of process dynamics-

In Continuous Manufacturing, raw materials and their blended materials continuously enter the manufacturing process and the products are discharged on a continuous basis; therefore, due to any variations that occur during processing, products that do not meet the desired quality may be produced for a period of time if appropriate manufacturing controls are not in place. In order to ensure that the products meet the desired quality consistently throughout the operation time, as in the case of Batch Manufacturing, manufacturers should ensure control for each unit operation (e.g. blending, granulating, tableting) that comprises the manufacturing process, and understand the process dynamics within unit operations (e.g. in the granulation process) or between unit operations (e.g. between the blending process and the granulation process). Understanding of process dynamics (including start-up, hold and shut-down) includes the understanding of the traceability of the raw materials introduced into the process based on the Residence Time Distribution (RTD) and the understanding of the effects of anticipated changes on the quality of downstream products. Before introducing Continuous Manufacturing, it is necessary to establish a robust control strategy that comprehensively covers the entire manufacturing process and demonstrate that a “State of Control”

is maintained. Monitoring the quality attributes of materials during processing using a PAT tool (including soft sensors possibly) is useful as one of the combined control methods to ensure a “State of Control.” Even without utilize a spectroscopic PAT tool, it would be possible to ensure a “State of Control” if the process dynamics can be obtained by simulating the manufacturing process for example using a Residence Time Distribution (RTD) model to estimate blend concentration in the manufacturing line in conjunction with monitoring observed process parameters.

As mentioned above, the control strategy needs to be evaluated individually. Therefore PMDA recommends establishing an early dialogue with regulators during the development stage of Continuous Manufacturing.

II. Batch Definition in Continuous Manufacturing

There is no difference in the definition of “Batch” between Batch Manufacturing and Continuous Manufacturing. However, the concept of batch size is different.

1. Definition of Batch (or Lot)

The definition of Batch (or Lot) is provided in “Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients” (PFSB Notification No. 1200 dated November 2, 2001) (ICH Q7), which includes remarks on Continuous Manufacturing:

“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.”

2. Concept of Batch (or Lot) Size

The batch (or lot) size in Continuous Manufacturing can be specified based on any of the following aspects:

- (1) The run time and the processing speed
- (2) The volume of material produced
- (3) The feed amount of raw materials

In Continuous Manufacturing, parameters can be modified within a validated range. These parameters include run time, processing speed, volume of material produced, etc. The uniformity of a batch can be ensured by maintaining a “State of Control” through the control based on mathematical models and/or the continuous monitoring with PAT, etc.

III. Validation for Continuous Manufacturing

As is the case in Batch Manufacturing, validation for Continuous Manufacturing needs to be implemented in accordance with the validation standards. For Continuous Manufacturing, it is important to validate the following:

- (1) Process performance and quality attributes during Continuous Manufacturing are consistently maintained in a “State of Control” by the pre-established control strategy.
- (2) Based on the dynamics of how raw materials or intermediates flow through the process, chronological changes in quality between batches as well as within a batch remain within an acceptable range.

1. Batch size and the number of batches for process validation

Basically, as in the Batch Manufacturing, process validation needs to be performed using the production batch size at the production scale, repeated with at least 3 batches or performed with an equivalent method to ensure the repeatability. In case of being scientifically guaranteed that there are no chronological changes in quality, it may be possible to carry out in 3 batches or more in total including the batch produced with the processing speed or the manufacturing time is changed according to the commercial manufacturing scale in addition to the batch produced at the maximum expected actual production scale. Furthermore validation design that introduces the idea of continuous process verification may be possible in some cases.

The batch size of a product to which Continuous Manufacturing is applied should be established before being manufactured by the manufacturer based on the feed amount of raw materials as in the Batch Manufacturing, desired amount of production volume or the run time at a certain processing speed. In Continuous Manufacturing, the batch size should be established by taking into consideration the operability of manufacturing equipment in a longer operation time and the effects of accumulated substances on manufacturing equipment. Therefore, when manufacturing is performed using an expected range of batch sizes, process validation needs to be performed with the production batch size that can ensure stable performance of the manufacturing process and the product quality during the operating time. This process validation should be repeated with at least 3 batches or performed with an equivalent or superior method.

Additionally, in Continuous Manufacturing, the same equipment or conditions that were used in the developmental stage may be used in commercial production. In such cases, the knowledge acquired in the developmental phase can be used as the data to support commercial production.

2. Validation on changes for an approved product in switching from the Batch Manufacturing to Continuous Manufacturing

Basically, this will be handled in the same manner as stated in 1.

IV. Stability Testing for Continuous Manufacturing

1. Size of the primary batch

In Continuous Manufacturing, the batch size can be varied by changing the operating time of the manufacturing process within the validated range. Therefore, unlike Batch Manufacturing, in the case of Continuous Manufacturing, it is especially important to ensure that products are being manufactured with the equivalent quality regardless of any time point they are sampled from in the manufacturing process. For this reason, it is required to ensure a “State of Control,” scientifically proving that chronological changes are within an acceptable range in quality due to transient disturbances or failures in equipment performance. Upon assuring this, it is possible to judge that, in Continuous Manufacturing, batches of any batch size are sufficiently representing the manufacturing methods and processes that are to be applied to the commercial production, and that variation in the batch size will not necessarily pose a major risk to stability of products. With Continuous Manufacturing, a batch that is manufactured with any batch size can be the primary batch. In this case, as is the case with 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 the established maximum batch size.

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]). In addition, for Continuous Manufacturing, it is necessary to record information on the sampling points (spot, time etc.) used for the primary batch, as the batch size of the primary batch itself may vary.

V. Glossary

Critical Quality Attribute (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 characterized 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 intermediate products/in-process materials and processes with the goal of ensuring final product quality. (ICH Q8 [R2])

Action Limit: A reference value established through the integrated considerations for technology and desired product quality within the manufacturing process and the range of product quality specifications. When the production system is in operation, if any monitor data that exceed the established action limits are obtained, it indicates that the manufacturing process has deviated from the control range. In this case, the operation manager of the production system must take corrective action to bring the process back within its normal operating range. Exceeding an action limit does not necessarily indicate that the product quality has been compromised. ^{Note)}

Process Dynamics: Traceability of the input materials based on the residence time distribution and effects of expected changes on the quality of the downstream products ^{Note)}

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

Performance-based Approach: Differing from the process control using fixed process parameters, the control method that can achieve the desired product quality by adjusting process parameters as per the control strategy 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. ^{Note)}

Fit for Purpose: A risk based weighting of the control strategy based on potential impact on product quality. ^{Note)}

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 a 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])

Note): The definitions of the terms in the above Glossary are tentative definitions provided for this document. Please note that the interpretation of these terms in relation to Continuous Manufacturing has not been acknowledged internationally; therefore, further discussion is required.