

## タイトル：医薬品製造プロセスのライフサイクルにおけるコミッショニングおよび適格性評価（検証）

著者：David Dolgin

(Pharmaceutical Engineering, 2013, vol33, No3)

翻訳：中根早百合(Sayuri NAKANE) 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学

本稿は、プロセスバリデーションに関して米国 FDA のガイダンスにおいて述べられた、プロセスバリデーションライフサイクルの「段階 2a」としての、コミッショニングおよび適格性評価の役割を議論する。また、本稿は、品質リスクマネジメントや QbD の概念が、2つの最近出版された ISPE ガイダンスに詳細に述べられたように、設備とシステム検証の取り組みに、どのように取り込まれるかも説明する。

### 背景

2011年1月、米国 FDA は医薬品プロセスバリデーションに関する最新版を出版した。産業界へのガイダンス「プロセスバリデーション：基本的考え方と実践 (Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices)」と名付けられ、これは、1987年以来初の更新版となっている。ICH Q8、Q9 及び Q10（各々、医薬品開発や医薬品品質リスクマネジメント、医薬品品質システム）の原則に基づいて、この版のプロセスバリデーションガイダンスは、FDA 自身の 21 世紀のリスクに基づいた GMP イニシアチブだけでなく、上記の ICH 文書と、FDA のプロセスバリデーションへの期待を合わせて記述している。

FDA のプロセスバリデーションガイダンス(PVG)は、ライフサイクルの概念の上に構成されている。つまり、「プロセスバリデーション」の目的は、プロセス可変性の進行中の制御状態である。プロセスバリデーションは、完遂できるような事象や課題ではなく、むしろ、全製品開発や工業製品の寿命にわたる制御のライフサイクルである。この版の FDA ガイダンスにおける一つの新たな特徴は、ライフサイクルモデルに適用する具体的な構造である。これは、プロセスデザインからはじまり、工業の中断のみで終わる 3 段階のモデルである。図 1 で示されるように、コミッショニングおよび適格性評価(C&Q)として言及される活動に伝統的に含まれる段階は、FDA のプロセスバリデーションにおけるライフサイクルにおいて「段階 2a」として言及されるであろう。

図 1 は、上記に述べた 3 つの ICH 文書からの入力を示し、4 つ目の産業基準 :ASTM E2500-07、仕様書やデザイン、医薬品や生物製剤工業システム、機器のための標準的なガイダンスを参考としている。これから議論されるように、ASTM E2500-07 は FDA の PVG により、施

設、システム及び設備が意図された使用に適しているかを検証する活動（時折、「適格性評価」と呼ばれる。）のためのガイダンスとして引用される。最終的に図1は、ASTMの実践を促進する、2つの比較的最近のISPEのガイドを特定する。この記事には、従うべきこれらのガイダンスに関するより詳しい情報がある。

## **PVG ライフサイクルにおけるデザインに基づいた品質（Quality by Design）とリスクアセスメント**

PVGの基本的な原則の一つは、品質は初めから1つのプロセスに**デザイン**されなければならないということである。それは単に検査や標本抽出と、試験だけによって、十分に保証できるわけではない。この事実は、医薬品製造プロセスと、それらのプロセスを実行するために使用されていた設備や機器においても等しく当てはまる。設備やシステムは、「意図した使用に適している」とみなされるために、それらに関連したプロセスの品質要件を支持しなくてはならない。

施設や設備の品質要件を明確化するための鍵は、段階1—プロセスデザインの間に得られたプロセス知識に基づいている。PVGは、「この知識と理解は、望まれた品質特性を伴う製品をもたらす製造プロセスを制御する手法を確立するための基礎である」と述べている。特にPVGは、FDAは製造業者について下記のことを期待すると明確化している。つまり、

- ・変化の原因を理解すること
- ・変化の存在や程度を検出すること
- ・プロセスや最終的には製品特性における変化の影響を理解すること
- ・プロセスや製品に対してそれが示すリスクと同一基準の方法で変化を制御すること

## **ASTM E2500-07**

ISPEは、2005年初頭、FDAから奨励され、設備や施設が意図された使用に適していることを検証する新しく伝統的でない手法のための基準を開発し擁護することによって「変革推進者 (change agent)」としての活動を開始した。2007年までに、ISPEは成長し、ASTM E55委員会へ医薬品製造に関する草案を開発し、ASTM E55委員会へ提出した。委員会は、その年の11月にASTM E2500-07を承認した。

ASTM E2500-07は、一つのコンセンサス規格の状態を伴う、システムと設備の検証に関する初のガイダンスである。このASTMは査読付きであり、改定管理され、製造システムや、製品の品質や患者の安全性に潜在的に影響を与え得る設備の仕様、デザイン、検証に対するリスクと科学に基づく手法を記述する。ASTM E2500-07は、コンセンサス規格としてのその状態を伴って、その機関に公的に受け入れ可能な方法論として認知できる施設や

システムの検証の手法を提供した。

ICH Q8 や Q9 の枠組みに基づいて、そして、FDA の主導で導入された原則や概念を拡大することで、21 世紀の医薬品 cGMP—リスクに基づいたアプローチである ASTM E2500-07 は、製造システムや設備が意図する使用に適することを確実にすることに対する国際的な期待を満たすことと、デザイン、設置、操作や性能に対する要求事項を満たすことを目的としている。これは、それ自体のライフサイクル手法を記述している。そしてこれは、要件の定義からはじまり、仕様やデザイン、検証（従来の C&Q の要素を含む）、受け入れやリリース、継続的な改善に続く。

FDA のプロセスバリデーションガイダンスは、cGMP 規制の *Building and Facilities* の 21 CFR Part 211、Subpart C 下の要件をみたすために「有用である」として、ASTM E2500-07 を参照しており、「適切な施設デザインやコミッショニングを保証するために実施される行動が、プロセス稼働適格性（PPQ を受け継ぐプロセスバリデーション）に先行することが不可欠である」と述べている。

医薬品製造プロセスにおける変化を制御することは、施設、システムデザイン及び機能の特定の局面に依存する戦略を必要とする。これらの局面は、ASTM E2500-07 によって「重要な局面（critical aspects）」として言及されており、ASTM によって記述され、また、下記に詳しく述べられたリスクに基づく検証活動に焦点をあてたものである。施設やシステムの重要な局面の特定は、図 3 や 4 に示される複数のリスクアセスメントを通して主に達成される。

図 3 に示された製造プロセスのリスクアセスメントは、段階 1—プロセスデザインの出力であり、化学やそのプロセス特有の科学プロセスに基づく所定の製造プロセスにあてはまる。製造のリスクアセスメントはサイト特有であり、プロセスリスクアセスメントを基にしており、環境や利用可能な設備、人材、現場体験、施設レイアウトなどのローカルな要因によりもたらされた起こりうる変化の原因を考慮している。

### 重要な局面、デザインに基づいた制御戦略

ASTM E2500-07 は、重要な局面について下記の定義を含む。つまり「製造システムの重要な局面は、典型的に、製造プロセスやシステムにとって一貫した製品の品質や患者の安全性を保証するために欠かせない機能、特質、能力、実践や特徴である。」それらは、科学的な製品やプロセスの理解を基に特定され、文書化されるべきである。

製造プロセスにおけるリスクアセスメントは、システムや施設の詳細なデザインを伝えることに役立ち、デザイン試験や検証の文書化への焦点としての重要な局面を特定するために用いることができる。全ての危機制御戦略が、検証（適格性評価）を課せられるデザ

イン工学の問題であるわけではないということに留意されたい。「重要な局面」という用語は、手続き上の制御や試験ではなく、危機制御デザインの特色や機能を示すために ASTM により使用されている。

図 4 に示すように、重要な局面はリスクアセスメントの出力となり得る。ある種の評価方法論は、危機やそれらが関連する制御戦略を特定することほど重要ではない。故障モード効果クリティカル解析 (FMECA) は、具体的な危機/制御を特定する好成績を残す、ある種の危機評価方法の一例であり、重要な局面の特定にかなり適している。しかしながら、これは唯一の選択肢ではなく、用語はそれぞれの状況に基づいて最適な方法が選択されるべきである。

### ASTM E2500-07 の段階 2a への適用

ASTM E2500-07 を施設や設備及びシステムに適用するいくつかの鍵となる概念は、PVG におけるプロセスガイダンスと類似している。例えば、

- ・「デザインに基づいた品質という概念は、仕様やデザインのプロセスにわたって、重要な局面がそのシステムに組み込まれることを保証するために適用されるべきである。

(ASTM E2500-07 6.5.1 章)」

- ・「製造システムが意図された使用に適しているという保証は、単に設置後の検証のみに頼るべきではなく、システムのライフサイクルを通して適用される、計画され、構造化された検証方法によって達成されるべきである。(ASTM E2500-07 6.5.2 章)」

QbD や品質リスクマネジメントを生産施設、設備及びシステムに効果的に適用するために、上述の資源の意図された使用に関するプロセス知識の基本的な水準が利用可能でなくてはならない。ある品目の意図された使用の知識から、その利用における内容領域専門家 (SMEs) は、適当な品質要件を定義することが可能である。ASTM E2500-07 によると、製品の品質や患者の安全性に影響を与える具体的要件は、

- ・製品知識
- ・プロセス知識
- ・規制要件
- ・会社の品質要件

に基づくべきである。製品やプロセス知識は、同一または似たようなプロセスを伴う製造経験や経歴と共に段階 1—プロセスデザインの構築に由来しており、その結果、それらの要求を支持する施設やシステムの工学的デザインに対する製品及びプロセス要件とリンクしている。

## ISPE 実施ガイダンス

ASTM E2500-07 は、施設やシステムが使用に適しているという、科学とリスクに基づいた必要な高水準の戦略を提供する一方で、多くの企業は、ICH Q9 や ASTM にかなり先行する C&Q 方式やシステムに高額投資している。企業の使用制限に関連する IQ や OQ の仕組みは、医薬品産業に渡って品質システムに組み込まれており、これらのシステムは ASTM の手法に簡単には適応しないかもしれない。企業の実用的な要求を満たすためには、危険に基づいた実践と協調するような、企業が事前に準備することが可能な費用や時間の効率を達成するような企業の C&Q システムを最新版にすることが望まれる。ISPE は 2011 年に 2 つの新たなガイダンス文書を発行し、それは科学や危険に基づいた検証の実施のための選択権を与えるものである。つまり、

科学とリスクに基づいた施設、システム及び設備の提供のための手法(FSE ガイダンス) (2011 年 6 月出版)	コミショニングや適格性評価のためのリスクマネジメントへの適合(ARM ガイダンス) (2011 年 10 月出版)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・純粋な ASTM E2500-07 の手法</li> <li>・直接的な ASTM の実施</li> <li>・専門用語検証のみ</li> <li>・ASTM E2500 の役割／組織採択のための実施責務</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・橋渡し文書—ASTM E2500-07 に基づく従来の手法からリスクに基づく手法までの変遷方法</li> <li>・ハイブリッド手法、従来の要素とリスクに基づいた要素</li> <li>・従来の C&amp;Q 専門用語</li> <li>・成熟に基づく組織的な変遷</li> </ul>

### どのガイダンスが会社にあてはまるか？

話題は類似しているが、下記に要約するように異なった使用をされている。

組織のための FSE ガイダンス	組織のための ARM ガイダンス
<ul style="list-style-type: none"> <li>・新たなもしくは柔軟な品質システムを持つ</li> <li>・重要な使用されていない専門用語及び品質システム機構をもたない</li> <li>・組織的にエンジニアリング実践規範 (GEPs) 及びリスク評価の能力がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・確立した品質システムを持つ</li> <li>・組み込まれた専門用語を持つ</li> <li>・非リスク文化</li> <li>・組織的な成熟には開発を要する</li> </ul>

## 要約

FDA のプロセスバリデーションガイダンスは 3 つのライフサイクルからなり、段階 2 は 2 つの副次的段階、2a と 2b に分かれており、2a の段階は、コミッショニングと適格性評価やシステム、施設などと同様である。FDA のガイダンスは、段階 2a の実行における情報源の一部として ASTM E2500-07 を参照する。

ISPE は、ASTM E2500-07 や、または危機に基づく手法の実行を促進するような、2 つの最新版の最適な実施要項を企業に提供してきた。どちらも 2011 年に出版された。施設やシステム、備品の配達のための科学や危険に基づく手法は、ASTM やその技術の直接的な実行を示す。そして、コミッショニングや適格性評価のために応用されたリスクマネジメントは、確立した組織や品質システムによって、適応に過渡的で異なった手法を提供する。

これら 2 つのガイダンスは、どちらも ASTM による適応で ICH Q9 の品質リスクマネジメントに続くような概念に従い、システムを保証するような最新の検証手法に適する意図した使用である。つまり、FDA のプロセスバリデーションガイダンスにおける段階 2a の目的である。

本文以上

<図表の説明>

図1 C&QがFDAのプロセスバリデーションにおけるライフサイクルでどこにあてはまるか

図2 ASTM E2500-07での仕様やデザイン、検証のプロセス

図3 リスクアセスメントのレベル

図4 リスクアセスメントを通じた重要な局面の同定