

## タイトル：プロセスバリデーション基準の比較

A comparison of process validation standards

著者：Jeff Boatman

(Pharmaceutical Engineering, 2013, vol 33, No3, 1-6)

翻訳：中山 真子(Motoko NAKAYAMA)

京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学

本稿では Global Harmonization Task Force(GHTF)のバリデーション基準と、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)のプロセスバリデーションガイダンスの比較を紹介する。

### 概要

米国のライフサイエンス企業は現在、二つの異なるプロセスバリデーション基準を課せられている。それらは、GHTF の *Process Validation Guidance* と FDA の *Process Validation: General Principles and Practices* である。これらの基準は、製薬産業と医療機器産業に渡り、表向きにも実質的にも少なくない重複がある。以前、FDA のすべての部局はただ一つのガイダンス文書に従っていたが、その文書はかなり前に新しい規制とバリデーション科学の進歩によって取って代わられた。本稿は、これらの二つのガイダンス文書の相違点と類似点を検討するとともに、従前の規制がプロセスバリデーションを必要とする製品(薬剤、機器、原薬、生物製剤またはヒト由来組織)を製造するあらゆる企業は、当局の期待に応えるために、また製品を最高品質に保つために、その哲学と指令を取り入れるべきであることを結論付ける。

本稿は、国のコンペンディア(例えば、米国薬局方)の要求事項の検討は行わない。そのバリデーションの要求事項は、FDA のガイダンス文書よりは細かく規定されていない。また、これは ASTM などの業界団体の基準は含んでいなかった。

本稿は米国 FDA の薬事的要求事項に特化しているものの、本稿にて検討される GHTF 基準はヨーロッパにも適用されること、また本稿において議論される新しい FDA ガイダンスは EU の同等ガイダンス<sup>1</sup>の有望な基礎として、現在コミッティドラフト<sup>2</sup>となっており、欧州医薬品庁によって検討段階のものであることにご留意されたい。

### はじめに

*Process Validation: General Principles and Practices* は米国食品医薬品局の医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research; CDER)、生物学的製剤評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research; CBER)、動物薬センター(Center

for Veterinary Medicine; CVM)によって 2011 年 1 月に最終化された。それはその著者らによって元々予測された 2 年後であった。明白に著者リストから抜けているのは、医療機器・放射線保健センター(Center for Devices and Radiological Health; CDRH)である。それは *Guideline on General Principles of Process Validation* という、2011 年のガイダンスによって廃止された 1987 年の文書の貢献者の一人である。一見してこれは妙な脱落である。なぜならば、CDRH は 1987 年の基準の承認者であり、それ以来何年にも渡ってライフサイエンスバリデーションにおける最先端を確立するのを助けてきたからである。

## 背景

21 CFR 820.75 はプロセスの結果が後続の検査と試験によって完全に検証される場合は、そのプロセスは高度の保証によってバリデートされることが可能だと述べている。この「十分に検証された」という判断基準は調査官側の主観に依るところが極めて大きい。製品を全件検査しているので、自社の製造プロセスの出力を十分に確認していると反論する企業もあるが、実際には FDA 調査官はそのような断言に同意する必要はない。検査や試験は求められる正式なバリデーションの総数を軽減するために用いられる緩和であるが、CDRH は一般的に製造プロセス全体のバリデーションを要求している。品質システム規制に対する 1996 年版の序文のレビューはいくつかの見識を与えてくれる：

*品質システム規制が基礎に置いている原則の一つは、すべてのプロセスはある程度の適格性確認が必要であるということであり、製造業者はプロセスが使用目的に適切であることを確実にするために検査と試験のみに頼るべきではない、ということである。*

そのとき以来、医療機器産業は厳しい、科学と統計に基づくバリデーションへの期待にさらされてきた。例えば、オンゴーイングプロセスバリデーションの考え—つまり稼働時適格性確認(Performance Qualification; PQ)はバリデーションの終わりではないが、商業的生産の開始を告げる出来事に過ぎない。それは 2011 年のガイダンスにおける新しい概念であるが、21 CFR 820.70 及び 820.100 のプロセス志向の要求事項下の医療機器企業の積年の期待であった。統計的な期待は既に品質システム規制に組み込まれており、統計的プロセスの管理 (Statistical Process Control; SPC) とプロセスの能力の追跡 (トラッキング) 及び傾向 ( $C_p/C_{pK}$ )は医療機器製造業者にとっての基準であるものの、その新しい FDA 文書は統計的分析、管理及び予測にも強く頼っている。

したがって、CDRH がこの影響力の大きいバリデーションガイダンスへの署名者ではないことは不思議に思えるかもしれない。新しいガイダンスの最終化の前に、筆者は CDRH と医薬品評価研究センター(CDER)の両方の担当者との件について議論したところ、CDRH は Global Harmonization Task Force(GHTF)のプロセスバリデーション基準である *SG3/N99-10:2004, Quality Management Systems- Process Validation Guidance*<sup>3</sup>を両者

の合意によって代わりに用いるつもりであると彼らは認めた。この内部的な議論へのヒントは、SG3/N99-10 を引用した FDA の *Inspection of Medical Device Firms* の脚注にあり、2011 年 1 月のプロセスバリデーションガイダンスが医療機器企業は SG3/N99-10 に従うことになっていると明示的に述べたことによって正式になった。より一般的な ISO9001:2000 と調和するためにそれ自体が最新化された ISO13485:2003 *Medical Devices-Quality Management System* のバリデーション要求事項を反映するために、その基準は 2004 年に最新化された。FDA は 2003 年度版 ISO13485 基準への入力を提供し、そのため CDRH が SG3/N99-10 を用いることと合致している。

本稿は、SG3/N99-10:2004 基準が米国における医療機器の薬事的要求事項、現在のベストプラクティス、さらに特に新しい *Process Validation: General Principal and Practice* とどの程度の類似しているのかを評価するために、SG3/N99-10:2004 基準を分析する。本稿の後半の課題は医薬品と医療機器の両方を生産または販売し、そのため CDRH と CDER の両方の影響下にあり、2011 年の FDA ガイダンスだけでなく GHTF 基準にも適合する必要がある、コンビネーション製品製造の業者や企業の興味の対象となるかもしれない。

本分析はプロセスバリデーションの解説となることや、いかなるバリデーション文書を詳細に分析することを意図していない。ある要求事項をさらに説明する他の FDA の規則を強調する場合を除いて、コメントは GHTF バリデーション基準が FDA のプロセスバリデーションガイダンスと現在の業界のベストプラクティスと食い違うか、異なる予想を提供している例のみに限られる。

### 稼働性能適格性確認(Operational Qualification; OQ)

OQ の長年に渡る定義は「製品品質に影響する可能性のある設備...の全側面がすべての予測された範囲に渡って、意図された通りに稼働することの文書化されたバリデーション」である<sup>4</sup>。OQ は FDA のプロセスバリデーションガイダンス内では名前には言及されていないが、新しいガイダンスはその重要性を、そのような確認を日常的な生産の間に必要とされるだけ長く実施するといういくらか議論の余地がある要求事項と共に、稼働範囲で取り込んでいる<sup>5</sup>。

比較して、GHTF 基準は OQ を「客観的なエビデンスによって、すべての所定の要求事項を満たすプロダクト（製品）をもたらすプロセスの管理制限と活動レベルを確立すること」と定義している<sup>6</sup>。これは、他のバリデーション文書と矛盾するように思われる。主に、受け入れ可能な製品を常に生産することを確実にするという、全体的なプロセスのチャレンジが、適格性確認が設備の個々の部分が適切にそれらの指定された範囲で稼働していることが示された後でしか実施されない<sup>7</sup>。実際のところ、仕様を満たす製品の成功した製造に対する同等のバリデーションは、1978 年の医薬品 GMPs におけるバリデーションの最初の定義への後戻りである<sup>8</sup>。その定義は、FDA が 1987 年にプロセスバリデーションガイダ

ンスを発行した際に棄却されている。この明らかな矛盾は「プロダクト（製品）」を「プロセスの出力」と同一視すると、突如として意味を成す。

21CFR 820.3(r)はプロダクト（製品）を「部材、製造用材料、製造過程の機器、完成品の機器、及び返品された機器」と定義している。これらは明らかに、厳密に定義されたプロセスの出力である。FDA ガイダンスは同様に、プロダクト（製品）を「...医薬品有効成分を含むヒト及び動物用医薬品ならびに生物学的製剤...」<sup>9</sup>と定義している。SG3/N99-10はこの用語を定義していない。たとえ我々が議論の余地のある辞書的定義を用いるとしても（つまり、プロダクト（製品）はあるプロセスの結果に等しいが、最終製品とは限らない）、「アクションリミットを確立すること」と調和させることは困難だ。したがって、GHTF 文書は”OQ”という用語を一般的な米国のバリデーションの用法とは異なって、さらには別の流れで用いているようである。しかし、本稿でこれから説明する通り、これは本当に問題ではない。

新旧のFDA プロセスバリデーションガイダンスは工学的検討が受け入れ可能な最終製品を製造する重要な処理パラメータとそれらの稼働範囲を判断するために実施されることを期待している。実際には、2011年版ガイダンスは1セクション全体をこの実践に費やしており、その文書化について具体的な期待を有している。

GHTF 文書もこれらの活動について述べているが、より早期のプレバリデーションフェーズの代わりに、OQ フェーズにそれらを割り当てている<sup>10</sup>。したがって、GHTF の”OQ”は厳密に定義されたプロトコルよりもむしろ予備実験である。

矛盾しているが、コンビネーション製品の製造業者は、関連する全てのバリデーション基準を満たすために、プロセスケイパビリティスタディーを実施し、据付時適格性確認を実行し、そして OQ の一部としてプロセスケイパビリティスタディーを再度繰り返さなくてはならない可能性がある。実際のところ、稼働パラメータと警告パラメータが検討され、文書化されているところであり、設備がそれらの限界においてそのプロセス仕様を満たし得ることの適格性確認がなされているところであると仮定するならば、企業は GHTF 基準に合わせるために現在の実践内容を変える理由はないと、筆者は結論づける。どのような文書化の取り組みを企業が取るにせよ、彼らは自分たちが FDA によって支持されたベストプラクティスに従っていることに自信を持つことができる。

2011年のFDA ガイダンスはそのようなプロセスの開発への活動が適切に文書化されること<sup>11</sup>への期待を含んでいることにご留意されたい。そして、医療機器企業は次に製造ラインを準備する際にはその期待を考慮に入れて構わない。そのガイダンスはCDRHによって署名されてはいないものの、機器製造業者にとってCDRHとGHTFの要求事項を満たすために、適合性がやはり必要不可欠である可能性がある理由を我々は本稿で後ほど明らかにしたい。

## リスクマネジメント

企業が薬剤か機器を製造しているかに関わらず、また、稼働時適格性確認の間に実施されたかプレバリデーションエンジニアリングスタディの一部として実施されたかに関わらず、リスクマネジメントと統計的ツールは今や義務である。医療機器については、これは事実上の要求事項である。なぜならば、CDRH が ISO14971, *Application of Risk Management to Medical Device* を正式に採用したからである。GHTF の基準では、プロセスのどの局面が製品品質に対して最も大きいリスクを与えているかを判断するための、フォルトツリー解析 (Fault Tree Analysis; FTA) や故障モード影響分析 (プロセスフェイラーモードエフェクト分析) (process Failure Mode Effect Analysis; pFMEA) の使用が記載されている<sup>12</sup>。また、新しい FDA ガイダンスでは、管理とコンポーネント入力とプロセス出力の特徴の関係を特定するための、実験計画法 (Design of Experiment; DoE) 検討が記載されている<sup>13</sup>。FDA は統計家や統計的プロセス管理の訓練を受けた人物が、進行中の製造傾向を評価する目的で使用されるそれらの手法を発展させることを推奨している<sup>14</sup>。GHTF は、医療機器について、バリデーションプロセスの全域に渡り、信頼できる統計学の使用を推奨しており<sup>15</sup>、それらの両方は統計的テクニックを特定するための手順を維持するという一般的な薬事的要求事項と調和している<sup>16</sup>。

経験豊かなバリデーションのプロたちは、これらの手段のすべてが効率的なバリデーションのためにはどのように必須であるのかを直接経験して知っている。DoE や pFMEA なしでは、製品品質にとって最も重大なパラメータを知らせ、プロセスに最も影響しそうな問題を特定するために、バリデーションの守備範囲は網羅的でなくてはならないだろう。類似のプロセスや材料の照合のための「プロダクトツリー」リスクアセスメントの使用は、バリデーションがなされなくてはならないプロセスを有する完成品の数を数百から少数に減らすことが可能である。適切で文書化された統計的戦略なしには、結果の信頼性は所定の度合いまで保証されない。これは、820.75 における前提となる「高度の保証」を破っており、バリデーションに対する努力全体が無価値であり無効であると検査者が宣言する誘因となる。

したがって、コンプライアンスを確実にするためだけでなく、長期的にはこうした実践がよりよい製品を生み出し、苦情を減らすため、一さらには必然的に時間とお金を節約するため、両方の文書からのリスクマネジメントと統計的的要求事項は採用されるべきである。

### プロセス全体のバリデーション

本稿の冒頭にて述べられた通り、完成品の機器が全数検品されているために、製造プロセス全体はバリデーションを避けることができるという考えは明らかに誤っている。混乱させられることに、GHTF 文書に含まれる、バリデーションが所定のプロセスに必要なかどうかを判断するための、フローチャートは製品バリデーションに強く傾いている<sup>17</sup>。(プロセスの出力が確認可能か? > 検証が十分か?)

SG3/N99-10 が CDRH によって採用されたため、CDRH はその長きにわたる「完全に検証された」スタンスから後退していると結論付ける者もいるかもしれない。しかしながら、このフローチャートはそれに従うバリデーション例を考慮して読まれなくてはならない<sup>18</sup>。バリデーションの代わりに検証を課される可能性があると挙げられたプロセスには、手動裁断作業、色の試験、回路基板の目視検査、ワイヤーリングハーネス（配線用ハーネス）の製造が含まれる。しかし、これらは総合的な製造プロセスではなく、全体的な製品製造の一連のプロセス内の個々の段階あるいはサブプロセスである。検証がこれらの個々のステップに十分であっても、これは全体的な製造プロセスの検証を免除しない。GHTF 文書は 820.75 および QSR 序文の既存の要求事項を単に補足しただけではない。個々の製造段階はリスクに応じてバリデーションが免除されるかもしれないが（検証の軽減を含めて）、全体的な製造プロセスはやはりバリデーションがなされなくてはならない。

これは、ISPE の方法論と完全に両立する。そして、その中でシステム境界が定められている。それらの境界の中で、製品に直接の影響のあるプロセスコンポーネントはリスクアセスメントが課され、必要に応じてサブプロセスレベルでバリデートされる<sup>19</sup>。軽減がプロセス分析的技術の使用を伴う場合を除いて、2011 年のガイダンスはプロセスコンポーネントレベルでは、適格性確認に明確に取り組んでいないが、多くの医療機器企業が、実際の完成製品を作るために個々のプロセスについて PQ を実施し、その後全体的な“PPQ”を実施する「PQ/PPQ」戦略を採用してきた<sup>20</sup>。今や使われなくなった 1987 年のガイダンスによって元々提案された、この戦略は、確実に従順であるが、FDA と GHTF のどちらにも要求されておらず、現在のルールの下では時間と努力の無駄であろう。

## ソフトウェア関連

GHTF の基準と 2011 年の FDA のプロセスバリデーションガイダンスの両方とも、その範囲からソフトウェアバリデーションを明確に除いているが、ソフトウェアは製造プロセスの切り離せない部分である可能性がある<sup>21</sup>と明言している。多くの場合、製造ラインを操作するソフトウェアは、それ自身の要求事項、仕様およびバリデーションに値する単体のプロセスであり、読者は FDA の *General Principles of Software Validation* を参照すべきである。

たとえば、マネジメントシステムや、ラベル用の版下を保存し、ラベルを印刷し調整する市販のプログラムの構築には、設備から独立して機能する内部的なソフトウェアプロセスがあり、そのようにバリデーション活動を保証してもかまわない。反対の潮流としては、ヒートシーラーを操作するために特別にコード化されたシンプルなプログラマブルロジックコントローラ（Programmable Logic Controller; PLC）は、おそらく間違いなくその設備の切っても切り離せない一部である、SG3/N99-10 からのソフトウェアバリデーションの除外は、それ自体は単純な管理ソフトウェアが設備の OQ の一部としてバリデーションがなされることを妨げるものではないが、そのコードは[21 CFR 820.70(g)]が仕様とされるべ

きであり、読み取り専用ファームウェアに含まれないのであれば、[21 CFR 820.70(b),(i)]の変更管理下で維持されるべきである。コードの文書化と変更管理と併せた、設備適格性確認の一部としてのラダーロジックのチャレンジも、製薬企業においてそのようなシステムに対する CDER の要求事項を満たすことにご留意されたい<sup>22</sup>。

そのソフトウェアが設備設計に不可欠であるかどうかの判断は、バリデーション計画かリスクアセスメント文書に記載されるべきであり、ソフトウェアの 21 CFR 11(電子的記録)の影響も含めるか言及するべきである<sup>23</sup>。どの特定の規制も、電子的記録の影響の結果としても単独のバリデーションの努力を求めているもの、多くの企業が Part11 に関する（そして、ISO13485 または欧州医薬品局の E.U. Annex11 の下で運営するという）企業方針を有しており、電子的記録または電子的署名を処理するシステムのバリデーションを単独のコンピュータシステム監査に基づいたその方針へ結びつけている。システムの電子的記録の影響を設備評価の一部として含めることは、その企業方針の遵守の明示を支援し、特別な配慮を要するシステムを強調することができる。

## ランの回数

稼動時適格性確認を裏付けるために求められる「古典的な」プロダクションラン数は、3 バッチまたはロットだ。例えば、QSR 序文は次のように述べている：

*FDA はプロセスバリデーション（プロセスバリデーションは設計移管の前かその間に開始して構わない）のと間の 3 回のプロダクションランが標準と認められていると考えているが、FDA はすべてのプロセスがロットまたはバッチを単位として定義することができないことを認める。3 という数は、しかしながら、現在のところ標準と認められているものとして考えられている。*

3 というのは、ある「傾向」を特定することのできるランの最小回数であるが、バリデーションエフォートの受け入れ基準として任意に 3 回の成功したランを選び出すことには不十分な科学的根拠しかない。この問題に関して、CDRH と CDER は現在、完全に一致している。GHTF 文書は、「結果が意味のある、一貫していることを確実にするために、チャレンジは十分な回数繰り返されるべきである」と述べている<sup>24</sup>が、FDA ガイダンスは「サンプル数はあるバッチ内で、また複数のバッチ間で、十分な統計的信頼性を提供するために適切であるべきである」と述べている<sup>25</sup>。ISPE による電話会談の際に疑問視された通り、CDER の代表者はランの回数は「一貫性を示すために十分であり、ただし少なくとも 3 回」でなくてはならないと述べた<sup>26</sup>。

著者は PQ が一回の確認用ランのみによって実施され得る場合の特別な例に関して FDA に確認を取った<sup>27</sup>。しかし、これらの機会は「新規の」製品が単純に、詳細な製造とバリデーション履歴が既に存在する製品とプロセスの改良である、委託製造業者に最も見られる

可能性が高い。さらに、「ロット」が、バリデーションとはほとんど関係なく、経済的影響や実用性の観点から企業によって多くの場合定義されていることを読者らは念頭に置くべきだ。例えば、デバイスヒストリーレコード上でシリアルナンバーを記録するために 30 列あるために、あるいは電子的なバッチレコードが医薬品 1000 本分の制限があるために「ロット」が 30 単位からなること宣言する場合、整然とした文書業務につながっている可能性があるが、もっともらしいプロセスのばらつきのお粗末な指標でしかない。バリデーション計画とプロトコルは「バッチ」、「ロット」及び「ラン」の独断的な定義を避けるべきであり、代わりにリスクアセスメントと、適切な場合は分散分析に信頼を置くべきだ。

### ヒストリカルデータ（過去のデータ）

バリデーションと生産サンプリングをヒストリカルなパラメトリックデータに基づくことは、属性の一般化への依存よりも効率的である。見識ある製造エンジニア達はプロセス設計活動の間に良い記録を維持することによって、非常に効率的なサンプリング計画と現実的な受け入れ基準を提供するためにそれらの検討からのデータは分析されることが可能であることを知っている。例えば、合格品質水準(Acceptance Quality Limit; AQL)<sup>28</sup>などの一般的なサンプリング計画に頼ることは 50 サンプルを必要とする場合があるが、プロセスケイパビリティ試験の間に直面した狭いヒストリカルな標準偏差は統計的には PQ の間にラン毎に 10 サンプルだけを取ることを正当化する可能性がある。同様に、「生産された 1000 個中たった 1 個が不具合品である 95%の信頼性」の受け入れ基準を確立することは、「50 個を検品して、1 個の不具合品を発見し、2 個の不具合品を見逃す」ことよりもはるかに意味深い。しかし、そのような主張を行うために必要とされる重要な末尾（小数点以下の細かな）の計算は信頼できる代表的なヒストリカルなパラメトリックデータを要求する。

残念ながら、非効率な場合は、受け入れ可能な、ガイドラインとして、一般的な AQL テーブル（さらに悪いことには、根拠のない推測）を用いることは、普及している業界の慣行である。AQL や同様のサンプリング計画はそれらが当初設計された目的（つまり、継続か中止かの受け入れ属性を試す製品のサンプリング）のために存続するであろうが、AQL を信頼できる統計的分析の代理として使用する時代は、終焉に近づいているのかもしれない。FDA ガイダンスと GHTF 文書の両方に述べられている通り、製造業者が自身のプロセスに対して明確で徹底的な理解を有することを示すことについて当局における期待の高まりがある。FDA ガイダンスの意見のわかる規定のひとつは、「...有意な変動性推定を生成するのに十分なデータが利用可能になるまで、プロセスの適格性確認段階の間に確立されたレベルで継続的なモニタリング及び/またはサンプリング」の推奨だ<sup>29</sup>。非経口製剤研究協会は、ひとつには「...限られた数の開発バッチが製品の市販のために統計的に信頼できる論理的根拠を展開するのに十分でないだろう」述べ<sup>30</sup>、これは不当な期待であると異議を申し立てた。企業のプロセスへの深い理解と管理を示すという企業に対する積年の期待を CDRH は持っているものの<sup>31</sup>、彼らの姉妹センターは、そのような業界の圧力の下で、こ

これらの要求事項のいくつかを最終的には緩和するかもしれない。たとえそうであっても、製薬企業が、統計的管理の CDER と地方局による監視の増大の下で、有力な候補の中から SPC、 $C_pK$  及び分散分析を用いる状態になることを期待しよう。反対の議論は、医療機器企業よりも低いバリデーション基準を満たすことは医薬品製造業者にとっては受け入れ可能であるということであり、2011 年のガイダンスで CDER は強く反対であることを明確にした。

上記の項目は、プロセスケイパビリティ間の信頼できる統計学、実験計画法、それらの結果のしっかりとした文書化を非常に重要にしている。GHTF は「あるプロセスのバリデーションはある製品やプロセスに関連する蓄積されたヒストリカルな製造、試験、管理及び他のデータに部分的には基づくことができる...すべての適切なデータが収集されていない場合や、適切なデータが十分な分析を可能にする方法で収集されていない場合は、ヒストリカルデータは相応しくない。」<sup>32</sup> バリデーション実施において用いられるあらゆるデータについて、21 CFR 820.180 の通り、文書化された品質記録手順にしたがって適切に記録され保存されなければならないということを、これは意味する。これは、適切に記録されていない場合や、データとシステムそれ自体が厳密な変更管理の下で維持されていない場合にはそのようなデータの使用を本質において妨げる、「後方視的な」バリデーションデータの使用についての CDRH の制約を正確に描写している<sup>33</sup>。実際問題として、あるプロセスを後方視的に「バリデートする」ためにヒストリカルデータのみにも頼ることは、もはやどちらの FDA の部局でも許されていない。

### オンゴーイングバリデーション

以前に述べた通り、プロセスの変動性及び傾向の継続的モニタリングは、長年に渡る CDRH の期待である。あらゆる「シックスシグマグリーンベルト」は低い  $C_pK$  は過剰な無駄であることを知っているし、CDRH の監査官は 1.3 より低い傾向にある  $C_pK$  メトリクス（測定法）に関して特に点検を行うことが知られている。「プロセスが確立されたパラメータ内に留まっていることを確実にするために、プロセスにおける傾向は監視されるべきである。」品質特性に関するモニタリングデータが良くない傾向を示すときは、その原因が調査されるべきであり、是正措置が取られ、リバリデーションが考慮される場合がある<sup>34</sup> ということを GHTF 文書は明確にした。

本当に新しいことは、製薬企業に対するこの戦略の CDER による適用である。「...収集されたデータは関連するプロセスの傾向を含むべきである...収集された情報は重要な品質特性がプロセスを通じて管理されていることを立証するべきである。」<sup>35</sup> CDRH の権限は 21 CFR 820.70 と 820.75 に明示されているものの、CDER はそれが 21 CFR 211.180(e)の製品年次照査の条項の下で暗黙の権限を持つことを主張している<sup>36</sup>。もしこの見解が最終的に通用するのであれば、医療機器に対するあるひとつの水準の生産監視と、それとは別に、医薬品に対して管理のより小さい状態を持つことは企業にとってもはや受け入れ可能では

なくなるだろう。競合他社が既にそれをしているということを知られるためだけに、任意のプロセスを高い信頼性までバリデーションすることは非現実的であるか、不可能であると機器企業が局の監査官に伝えているのを著者は見てきた。備えあれば憂いなしである。QSR 序文は「...査察の間に、FDA は、製造業者がその特定の機器に対して現時点での最先端の製造の下でその機器にとって適切な、確立された手順と追従した要求事項を有するか評価する。」と述べている。

最後に、バッチを廃棄し、仕様を満たすことに失敗した製品を排除するといった、製造の非効率性は、FDA が一切の権限を持たない財務的な事業リスクであり、したがって彼らはプロセスのバリデーション実施及び/または監視を行う必要はないという数十年前の議論を蘇らせようとする製薬企業もあるだろう。そのような企業には、製薬企業の品質システムへの CDER の期待を説明したもう一つの FDA ガイダンスを読むことを忠告する。このガイダンスは、品質は *Quality by Design* を通じて製品とプロセスに組み込まれなくてはならず、後続の検査や試験を通じて確立されてはならない、と結論付けている<sup>37</sup>。ガイダンス文書は論理的には「法的拘束力のある責任を規定しない」<sup>38</sup>が、これは CDER の現在の考えを示しており、製薬企業は彼らのバリデーションと継続的モニタリングがなぜ機器を扱う彼らの姉妹企業によって既に採用されている最先端を満たすべきでないのかを説明するのに追い詰められるだろう。あらかじめプロセスに対する予測を確立しなければならず、結果として生じる製品とプロセスがそれらの要求事項を満たすことを具体的に証明しなくてはならない（そして、製品が合格するまで製品を単に試験してはならない）という概念である、*Quality by Design* は単に FDA の哲学的な期待ではない。それは米国連邦判例法である<sup>39</sup>。

## 結論

幸いなことに、プロセス開発の実施と文書化のためにリスクアセスメントの手段を用い、SPC スイムレーンチャート、CpK 追跡、ばらつきの真因と特に特殊事由の判断を用いて継続的なプロセスモニタリングを実施している企業は、既に GHTF と FDA 文書の両方を満たしている。もし貴方の企業が既にこれを実施しているのであれば、GHTF SG3/N99-10 には、これらの手段と適用の優れた説明を載せた詳細な附属書がある。特に、コンビネーション製品、あるいは、特に同一の施設内で、医薬品と機器の両方を生産している企業は、本稿で記述した通り、SG3/N99-10 と *Process Validation: General Principles and Practices* の両方の視点を取り入れることを考慮すべきである。

本文以上