

## Solving the Terminology Conundrum

## 専門用語の謎を解明する

Robert Adamson, Nuala Calnan, Robert E. Chew, Steven J. Wisniewski 共著

本稿は「コミッショニング」、「クオリフィケーション」、「ベリフィケーション」という用語について、議論しています。用語は同じ意味、それとも異なる意味を示すのでしょうか？製薬やバイオテクノロジー業界において、これらの用語は、辻褃のあった、意味のある使われ方をしているのでしょうか？本稿はこれらの用語が規制や様々な産業においてどのように使われているかをまとめるとともに、ISPE が Baseline® Guide を改訂し、また新たに作成する際の明確な定義の基準として使用されるための提案を行います。

## 序論

今日のバイオ医薬品、また医薬品業界において関連はあるが、はっきりと異なる3つの言葉が、日常よく使われる：コミッショニング、クオリフィケーション、ベリフィケーションである。これらの言葉に一貫性を欠く解釈、又は適用をすれば、ベンダー、サービスの提供者、製造作業員に対して、会社から会社へと誤解と非効率な結果をもたらす。本記事は、業界での定義と、関連の実態を見直すことで、この用語の謎を解き明かすための議論を刺激し、ISPE Baseline® Guide の検討中の課題に、重要なアドバイスを提供することを意図している。

2001年にISPEが発行したBaseline® Guide vol. 5：コミッショニングとクオリフィケーションにおいて、この2つの言葉（コミッショニングとクオリフィケーション）の定義を提供している。2007年には、ASTM E2500-07：医薬品およびバイオ医薬品の製造システムと機器に対する仕様・設計および検証（ベリフィケーション）に関する標準指針を発行した。この標準では、コミッショニングとクオリフィケーションに言及する代わりに、意図した目的に対して適切性と適合性を示すための、新しい言葉として「ベリフィケーション」を紹介した。

「ベリフィケーション」と「コミッショニング」という言葉は、多くの業界で利用されており、極めて一貫性のある意味を有している。「クオリフィケーション」という言葉は、規制医薬やバイオ技術の業界で利用されてきており、米国、EU、ICHの指針文書やEU規則に見られる。これらの言葉は、（多かれ少なかれ）同じことを意味しているのか、又は3つの異なっていて必要かつ独特な意味を伝えるものなのか？

本記事は、2部構成になっている：

1. 既に発行済みの規則や指針文書の中に見られる言葉の定義と利用
2. 現在の実施状況における言葉の分析

著者は、読者に対し、ISPEのコミッショニングとクオリフィケーションの実践コミュニティ(C&Q COP)の議論の場を通じ、又は直接のコミュニケーションにより、この議論への答えを出そうとしている。ここで提案している内容は、Baseline® Guideに関連する更新がなされる際、考慮されるであろう。

## 第1部一定義と引用

## クオリフィケーション(適格性評価)

「クオリフィケーション」という言葉は、米国のGMP規則で、特に目にするのではないが、WHOやその他の国の規則やガイダンスを初め、EUの規則、ICH Q7AとICH Q9の中では見られる。

## 米国-FDA

米国のGMPsでは、据付時、運転時、稼動性能適格性評価という項目では、文書を作成する明確な規則としての要求事項がないという点で、適格性評価(クオリフィケーション)という言葉をはっきりと述べていない。しかし、目的とする用途に合致し適切な性能を保証するというプロセスが、明確に期待されている。

米国の GMPs では次のことを要求している：

- 施設/設備は、「洗浄性がよく、保守、運転に適していること」
- 機器は、「目的とする用途のための、運転にふさわしい設計がなされていること」  
(21CFR211.42, 211.63, 606.40, 606.60, 820.40, 820.60)
- 自動化システムは、「適切な性能を保証するため、設計されたプログラムに従い、確認される」ことが要求される。(211.68)

医療機器規則(21CFR820)では、「コンピューターのソフトウェアプログラムは、適切に文書化されたテストにより、バリデートされること」(820.61)

21CFR Part11 では、[Part11 が適用されるシステムに対して]、次のことを要求している：「システムのバリデーションは、正確性、信頼性、一貫性のある、目的とする性能および無効な記録や改変された記録を見分ける能力を確実にすること」

プロセスバリデーションに関する 1987 年の FDA 手引きは、これらの言葉の中で初めて、「クオリフィケーション」という言葉を紹介した：

据付時適格性評価のスタディにより、確立した限界と許容範囲内で、プロセス機器と付随的なシステムが、一貫性をもって運転できる能力を有するという信頼を築くことである。プロセス機器が設計、又は選択された後、プロセスに必要な運転限界内で、満足いく運転ができる能力があることをテストし、立証するため、評価を行うこと。バリデーションにおけるこの段階には、機器設計の検査、校正・保守・適合必要事項の決定、プロセスと製品に影響を与え得る、重要な機器の特性を明確化することが含まれる。これらのスタディから得られる情報は、機器の校正、保守、モニタリングと管理を網羅する手順書を構築する際に、利用されること。**与えられた機器の適合性を評価する際、機器サプライヤーの提示情報のみ、又はその他の製品を製造した時の経験のみに頼るの是不十分である。正しい理論的、実践的なエンジニアリングの原則と配慮が、評価における第一歩である。**

出発原料として利用される有効成分のトピックに関して、食品医薬品局 (FDA) の現在の考え方は、ICHQ7A 手引きに示されており、ここにはクオリフィケーションへの言及が含まれている。

### **EU—EMEA**

EU Vol. 4：人間・動物用の医薬品 GMP に関する EU 手引書、Annex15 (クオリフィケーションとバリデーション) は、特にクオリフィケーションとバリデーションの両方について言及しており、その中心的原則の中に、さらに次のことが記載されている：

「・・・製造業者は、特定の操作で最もクリティカルな側面を制御していることを、証明するため、どのようなバリデーション作業が必要であるかを明確にする。バリデーションの適用範囲と限界を定めるため、リスクアセスメントの取り組みが利用されること。」

Annex は、バリデーションとクオリフィケーション作業について、更に次のような記載をしている：

- バリデーションの最初の要素は・・・設計時適格性評価ともなり得る。
- 据付時適格性評価は、新設又は改造された設備、システム、機器に実施されること。
- 運転時適格性評価は、据付時適格性評価に引き続き行うこと。
- 据付時適格性評価と運転時適格性評価を問題なく終了した後に続けて稼動性能適格性評価を行うこと。

Annex には、クオリフィケーション作業の内容と実施に関する詳述が含まれている。要求内容には、IQ または、OQ, PQ プロトコルに典型的に見られる、据付時検証、機器マニュアルの収集、校正、材質、運転範囲にわたるテストなどの事項を含んでいる。実施要求の中には：

- クリティカルなステップと判定基準をプロトコルに記載すること。
- プロトコルのレビューと承認（誰によって行われたかは明記していない）
- 不備を正すために必要な推奨変更事項と、正当化された文書による変更事項を含む、結果をまとめた報告書
- クオリフィケーション、又はバリデーションに対して、次のステップへ進む正式な判断を示す認証書（誰によって行われたかは、明記していない）  
 （著者 Bob Adamson による日本語訳への解説；例えば IQ 終了時にマイナーな問題点が残っていても OQ に進める。進めるためには、事前にどのような事象を Major とし、どのような事象を Minor のカテゴリーにするかを決めて、Interim Approval = 仮承認の形を取って進める。これをイメージした文章）

ICH Q7A は、第 2 部：出発原料として利用される有効成分のための、基本的な要求事項として、EU GMPs の中に組み込まれてきた。そこには、クオリフィケーション作業において特に参照される事項も含まれている。

ICH Q9 は、EU の GMPs Vol.4 の一部として、EU によって Annex20 に、最近採用された。

### 3 極が調和した ICH のガイドライン

ICH 国際ガイドライン文書には、クオリフィケーションに対して、追加の参照事項が含まれている。ICH Q7A、原薬 GMP のガイドラインでは、次のように記載している：

「プロセスバリデーション作業を始める前に、重要な装置及び付帯設備の適格性評価を完了すること。適格性評価は、通常、以下の作業を個々に、又は組み合わせて実施する；

- 設計時適格性評価 (DQ)：設備、装置又はシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。
- 設備据付時適格性評価 (IQ)：据付け又は改良した装置又はシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。
- 運転時適格性評価 (OQ)：据付け又は改良した装置又はシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。
- 性能適格性評価 (PQ)：設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能できることを確認し文書化すること。

近年の ICH Q9、品質リスクマネジメントには、品質リスクマネジメントの利用に関する付属書を含んでいる；付属書 II.4 は、設備、機器、ユーティリティに対して、品質リスクマネジメントをどのように利用するかを記載している。そこには、下記の内容が含まれている：

「…設備、建物、製造設備に対する適格性確認の範囲と程度を定める。」

### ISPE Baseline® Guide

2001 年、コミッショニングとクオリフィケーション Baseline® Guide は、同様の言葉で IQ、OQ、PQ を定義している：

- IQ (据付時適格性評価)：(医薬) 製品品質に影響を与えうる全ての施設／設備、ユーティリティまたは機器において、承認された仕様どおりであり（例えば、建設工事仕様、材質仕様など）、正しく据付組立てられているということを、ドキュメントにより検証すること。
- OQ (運転時適格性評価)：(医薬) 製品品質に影響を与える施設／設備、ユーティリティまたは機器の全ての状況において、全て予想された範囲内で意図されたとおりに作動することを、ドキュメントにより検証すること。
- PQ (稼動性能適格性評価)：(医薬) 製品品質に影響を与える施設／設備、ユーティリティまたは機器の全ての状況において、予め設定された判定基準を満たし、予期された性能を発揮することをドキュメントにより検証すること。

## 世界保健機関 (WHO)

世界保健機関 (WHO) はバリデーションのガイダンスにおいて、クオリフィケーションは「全施設、システム、機器が適切に据え付けられ、そして/または、正しく機能し、期待した結果に達することを証明し、文書化する行為」と定義している。

## コミッショニング

### EU-EMEA

EU GMPs Annex11 の、コンピューターライズドシステムは、コミッショニングをコンピューターバリデーションの構成要素として位置づけている：

[コンピューターバリデーションのライフ]「サイクルには、計画、仕様化、プログラム化、テスト、コミッショニング、文書化、運転、モニタリング、改良の段階を含む。」

### ISPE Baseline® Guide

2001 年コミッショニングとクオリフィケーションの Baseline® Guide では、コミッショニングについて、「周到に計画されて、文書化され、かつ管理されたエンジニアリングの手法であり、エンド・ユーザーに対する施設/設備・システム・機器のスタートアップから引渡しに適用される。その結果、設計要求に合致し、ステークホルダーの期待に沿った安全で機能的な環境、状況を提供することになる。」と定義している。

この定義に従う文書では、検査、運転テスト、性能テストを含む、プロセスとしてコミッショニングを位置づけている。

医薬業界以外では、次のようにコミッショニングを定義している：

- 建物のコミッショニングは、所有者の運転上の必要事項を満足するよう、プロジェクト文書に、基準に沿った建物のシステム機能を提供したことを、文書化した確認書を提供すること (建物コミッショニング協会)。
- コミッショニングとは、建物のエネルギーに関連するシステムが、所有者のプロジェクト要求事項、設計基準や建設図書に基づいて、据付けられ、校正され、運転することを検証することを意味する (LEED：環境性能評価システムの要求事項 米基準)。
- 建物のコミッショニングは、建物システムと機器が、所有者の運転上の必要事項に沿って、設計、据付、テストされ、運転と保守をする能力があることを確実にするプロセスである (米国エネルギー省)。
- 新しい建物とそのシステムが、設計通りに性能することを確実にするプロセス (オークリッジ国立研究所)。

## ベリフィケーション

### US-FDA

21 CFR Part 820 (米国医療機器システム規則) では、ベリフィケーションについて、次のような意味であると定義している：「検査や、特定の要求事項が満たされるという客観的証拠を提供することにより、確認をすること。」この定義は、Part 820 のバリデーションの定義と対比して検討される。そこではバリデーションについて、「検査や、明確に意図された利用のため、特定の要求事項が、首尾一貫して満たされるという客観的証拠を提供することで、確認すること」と定義している。

### EU-EMEA

EU Vol. 4：人間用、動物用に利用する、医薬品の GMP に対する EU の指針、Annex15 (クオリフィケーションとバリデーション)、用語解説では、「文書化された検証」という言葉で、これらの作業を定義している、ICH Q7A 文書を元として、DQ, IQ, OQ, PQ に関して、同じ定義が含まれている。

ASTM E2500 は、ベリフィケーションについて次のように定義している：

「単独、あるいは他と組み合わせて機能する製造システムが、意図した使用に合致し、適切に据え付け

られ、適切に運転することを立証する体系的な取り組み。これは、システムがクオリフィケーション、コミッショニングとクオリフィケーション、ベリフィケーション、システムバリデーション、その他、利用するのに適したものであることを保証する全てのアプローチを含む、包括的な用語である。」

ISO 9000:2000 によると、ベリフィケーションは次のように定義される：

「特定の要求事項が満たされることを、客観的な証拠を提供することで、確認すること。」客観的証拠とは、「存在をサポートするデータや何らかの検証」と定義されている。

IEEE 基準 1012-2004、独自のベリフィケーションとバリデーションの基準において、ベリフィケーションについて「作業中のソフトウェア製品が、これまでの作業で得られた要求事項や条件を満たすかどうか、決定するためのプロセス」と定義している。

注目すべきは、IEEE 基準 1012-2004 中のバリデーションの定義に：バリデーションについて、要求事項と最終の現況システム、又はソフトウェア製品が、明確に意図した目的を満たすかどうかを決定するプロセスとしている。

## 第 2 部—現行の実施状況による分析

問題は、これら 3 つの言葉（ベリフィケーション、コミッショニング、クオリフィケーション）は、同じことを意味するのか、それとも別の意味なのかである。

分析するのに一番分かりやすい言葉は、ベリフィケーションである。ベリフィケーションの定義は、(21 CFR 820、ISO9000、IEEE1012-2004、その他の文書にもあるように) 大半の部分において、一貫性がある。これらの定義は、「特定の要求事項が合致した（満たされた）という客観的証拠を通して、確認をする作業」という考え方を中心にしている。ASTM E2500 では、ベリフィケーションについて、同様の基本用語「検証すること（ベリファイすること）」を用いて定義している。その基準では、ベリフィケーションについて、「システムと機器が意図した利用に合致し、適切に据付と正しく作動することを検証するための体系的な取り組みを表す包括的な言葉」と、広い意味付けを与えている。

コミッショニングという言葉は、もっと複雑である。つまり、我々の業界において、異なる組織が、コミッショニングに関してそれぞれ違った見方を有している。コミッショニングは、機器をスタートさせるために必要な、準備作業と捉える考え方もある。例えば、事前の機能検査や確認などである（時にこれは、事前コミッショニングと呼ばれることがある）。他の組織では、“2001 コミッショニングとクオリフィケーション Baseline® Guide”にある定義とより近い意味でとらえ、機器やシステムを完全に運転可能な状態にするため、また、仕様書やユーザー要求事項に適合することを示すため、計画され、管理され、文書化された取り組みから成る、プロジェクトのライフサイクル活動の一部として、コミッショニングを位置付ける考え方もある。実際の検査やテスト作業が重要であること言うまでもないが、システムの複雑さによっては、スタートアップ、稼動準備、調節と調整、サイクルの検討、関連作業が重要になることもある。このようなコミッショニングの考え方を利用することは、コミッショニングが、重要な計画と調整を要求する、多くの多様な活動を含む可能性があることを意味する。他の業界では、エンド・ユーザーの要求事項に対して行う、システムやその集まりの性能テストを強調するという観点から、コミッショニングを定義している。

最後にクオリフィケーションについては、上述のように、ICH Q7A と ICHQ9、EU 規則において、特に、言及されている。US GMP 規則には、クオリフィケーションという言葉について、特に言及していないが、機器や施設が**目的とした用途に適合しているかどうか**という概念が、明確に引用されている。更に、US GMPs に、特定の自動化システムを検証するための要求事項が含まれており、典型的な現在の業界では、据付時、運転時、稼動性能適格性評価が実施されていることを、誰もが認識している。

それでは、どのようにこの用語の謎を解明するのか？もし、ある人が「ベリフィケーション」という言葉を利用した場合には、ASTM E2500 に定義されているように、科学的・リスクに基づく取り組みを暗に意味し、一方で、「コミッショニング」と「クオリフィケーション」という言葉を利用すれば、科学

やリスクに基づかず、より従来のな取り組みを意味すると言う立場を取るということだろうか？又は、これら 3 つの言葉は異なる考えやプロセスを有し、それぞれの言葉が**目的とした用途に適合した**機器やシステム、自動化を提供するために、それぞれの言葉が私たちの取り組みの中で重要な役割を有するものなのか？

1. 「ベリフィケーション」又は「クオリフィケーション」という名前の付いたプログラム  
のどちらかを利用するかという、組織の規則上のコンプライアンス戦略に関係の有無に関わらず、上記の定義のように、施設や機器をコミッショニングする必要がある。従って、自動化されたものを含むシステムや機器、又はその両方を立上げ、動かすためにスタートアップし、供用するための、綿密に計画され、管理され、文書化された努力（コミッショニング）が必要である。

この段階には、安全なスタートアップ、稼動準備、調節と調整、サイクル改良などが含まれ、完全に運転可能な状態を確保するのに役立つ。

2. 有益なベリフィケーション作業の主要部分は、このコミッショニングプロセスの間に発生する。例えば、物理的検査、文書のレビュー、運転テスト、稼動性能テストなどである。それゆえ、機器を運転させるまでのこの複雑なプロセスについて、コミッショニングという言葉を利用し続けることは適切である。また、この時点で発生するベリフィケーション作業を含め、このコミッショニングという言葉は拡大して解釈する事は適切である。（著者 Bob Adamson による日本語訳への解説；コミッショニング時に収集したデータを、ベリフィケーションの段階でまた同じ作業をして収集する重複作業を防止すること）
3. 医療機器規則や ICH ガイダンスなどにおける、ベリフィケーションという言葉の意味とその使い方についての一般的な理解を考慮すると、ベリフィケーションという言葉は、客観的証拠を通して、特定の仕様が満足されていることを確認する作業と意味づける事は適切である。  
この確認作業は、様々な方法で行うことができる：物理的な検査、運転テスト、稼動性能テスト、その他（材質証明書のレビュー、プログラム基準との適合性確認のためのソフトウェアコード検査確認など）。
  - a. このベリフィケーションは、設計、製造、据付、事前スタートアップ、スタートアップと言った全体のライフサイクルの中で、又は、全体のシステムやプロセスの初期運転における、どの時点でも実施できる。
  - b. このベリフィケーションは、品質リスクマネジメント（QRM）プロセスを通して定義され正当化されている、全体のライフサイクルで最も適切な時期に実施されるべきである。
  - c. このベリフィケーション作業は、プロジェクトの工場受入、又は現場受入テスト、据付、正式なコミッショニング段階の間に行う。
  - d. このベリフィケーション作業は、GEP の下で実施し、適切な専門家（SME）が実行する。
4. 上述した規則上の参照事項にある全ての一般的な要求事項には、施設、機器システム、関連する自動化が、**目的とした用途に適合している**ことが文書化され、オーソライズされていることと規定している。システムが**目的とした用途に適合している**かという判断において、「適合性」が何を意味するかを明確に理解することは難しい。用途への**適合性**は、様々な定義付けが可能であり、望みの結果を得るためには、異なった可能性のある設計の解決策が存在するであろう。ここで、用途への**適合性**は、特定のエンジニアリング設計仕様に合致することと同一ではないことを強調しておく。その代わりに、用途への**適合性**は、品質の良い製品を製造するために、必要な、製品とプロセスの要求事項を満たす能力と、患者に対するリスクの十分な管理体制を提供する能力（これは、正に ASTM E2500 の中での、取り組みである）と言う意味で定義する事を提案する。よって、用途への**適合性**は下記の事項と関連がある：
  - a. 特定の製造プロセスと製品（又は製品の種類）。
  - b. プロセスに関する知識と患者へのリスク分析に基づいていること。

クオリフィケーションは、設計基準（プロセス要求事項、又は同等の内容）を基に、機器が目的とした用途に適合していることの確認であり、また、ベリフィケーション作業は、供給過程を通して、実施されることを意味し、具体的には、コミッショニング期間中に行なう作業をも含むものである。「ク

オリファイド(能力/資格のある)」という言葉は、もはや従来形式化され、利用されていた IQ/OQ/PQ プロトコルの完了を意味するものではなく、むしろ用途への適合性証明された状況もしくは条件のことである。図 1 に、3つの言葉を図式化し、関連付けて示している。

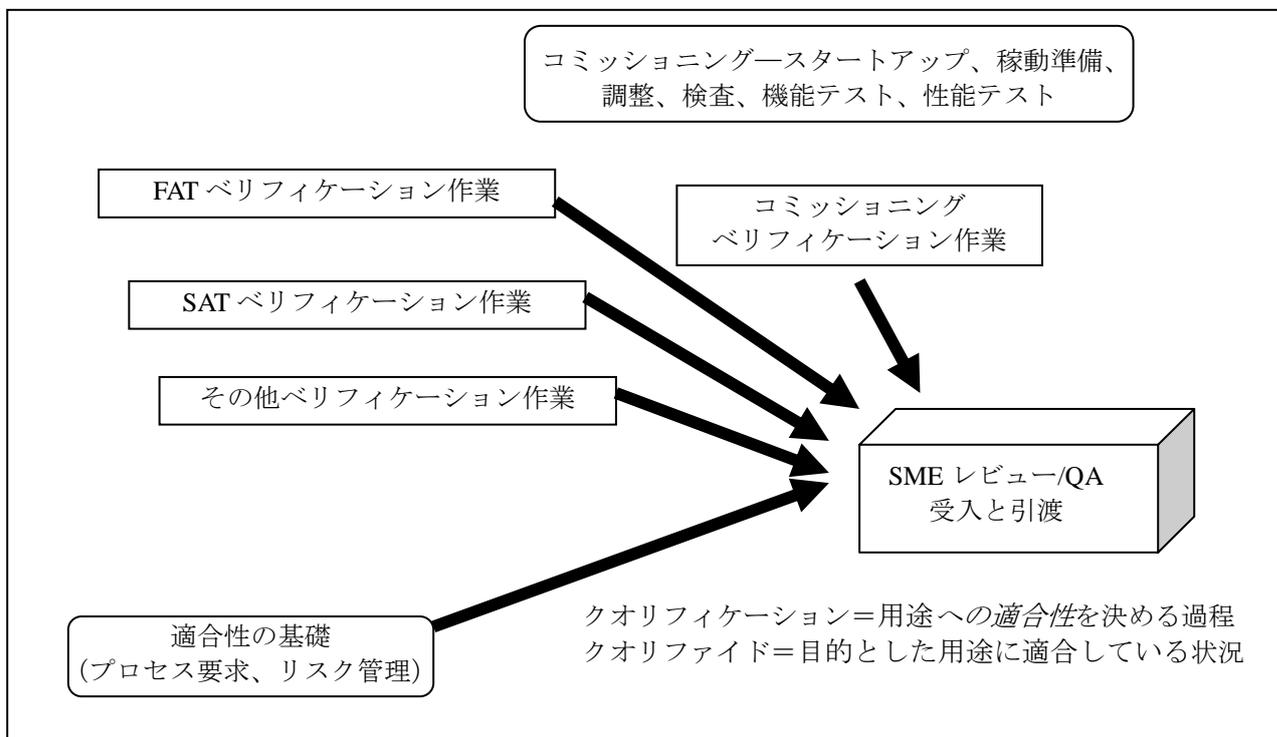


図 1. ベリフィケーション、コミッショニング、そしてクオリフィケーションの概要関係図

問題は、過去の実践に付加価値を与えないよう働きかけることなしに、クオリフィケーションという言葉の、このような、使い方を今後も用いることができるのか？

(著者 Bob Adamson による日本語訳への解説 : クオリフィケーションという言葉には、製品品質に直接インパクトを与えることの無い過剰な文書化や品質ユニットによる文書のレビューや承認と言う意味合いが暗に組み込まれてしまっている。もし、我々が引き続き、EMEA や諸官庁に良く受け入れられていると言う理由で、クオリフィケーションという言葉を使うなら、新しい科学的なアプローチやリスクベースの考え方を、同じ言葉の下に適用できるのだろうか？)

人々は、個別に IQ、OQ、PQ プロトコルを作るという習慣によらず、その代わりにクオリフィケーションとは、上記に示されたような「状態」であるという考えを採用できるのか？又は、別の定義を採用すべきか？もしくは、その言葉を利用するのを完全にやめ (ASTM がそうしているように)、その言葉を使わなくとも、それらのプログラムが、EU や、その他のグローバルな規則の意図することと、どのように合致するのかの説明を、操業する会社に委ねるのか？

クオリフィケーションが文書化された形式を求める人たちにとって、機器が目的とした用途に適合しているかどうかの判断は、図 2 に示されているように、ASTM E2500 に記載されている受入や引渡の段階、又は多くの従来のコンプライアンスプログラムによって現在採用されているクオリフィケーションサマリーレポート段階のどちらかに相当する。

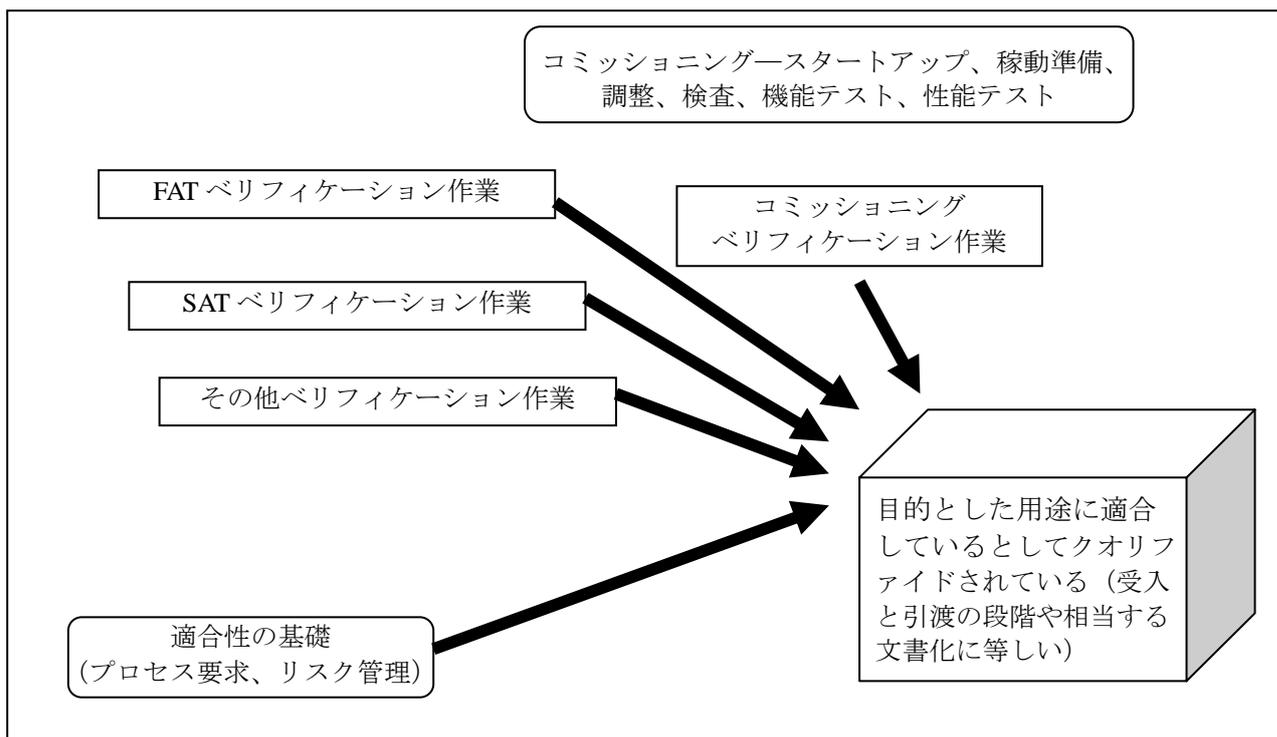


図 2. ベリフィケーション、コミッショニング、そしてクオリフィケーションの明確に区分された段階の図。このモデルでは ASTM E2500 での過程と比較した時に、クオリフィケーションに関する余分な作業や文書化がないことを意味する。単に「クオリフィケーション・プロトコル/レポート」と分類された文書を要求する組織への受入と引渡の段階でのリパッケージングである。

これらの説明と用語関係は、共に、用途への適合性を示す、全ての規則の意図と合致するのであって、ICH 又は EU の規則に従う地域の中で、遵守しないことの懸念を示すものでない。デザインクオリフィケーションも、望み通りこの枠組みの中に収まる。よって、用途への適合性が、患者リスクとプロセス要求事項を基に決定されるという考え方の基礎は、EU 規則と ICH 文書の中にしっかり規定されており、US 規則とガイドラインでも補足されている。

**「我々はこれらの提案について議論することを業界に委ねます。我々がこれらの用語について一貫性のある理解と適用を実現することは重要です。その議論が終われば、ISPE は次回の Baseline® Guide に結果を組み込むものになります。」**