

1回の分析法バリデーションの結果から、式 5 及び式 7 から真度及び精度の信頼区間の組み合わせで構成される平面が得られる。例えば、真度の 95%信頼区間が偏りとして-1.0 ~ +1.0%、精度の 95%信頼区間が標準偏差として 0.50 ~ 1.0%と推定されたとすると、これら信頼区間で構成される平面は図 5 の赤い網掛けの領域のようになる。繰り返し分析法バリデーションを行い、信頼区間から構成される平面を作成するとき、それらの約 90% ( $0.95^2 = 0.9025$ ) は分析法の真の真度及び精度を共に含むことになる。従って、1回の分析法バリデーションから作成される平面の全領域が ATP の規定する領域に含まれるとき、その分析法は ATP に適うものであると判断してもよいと考えられる。

そのため、真度及び精度についてそれぞれの  $100 \times \sqrt{\frac{P}{100}}$  % 信頼区間を推定し、ATP に適う性能を有しているか評価する必要がある。これにより、分析法バリデーションで作成される平面の P% が真度と精度両方の真値を含むことになる。

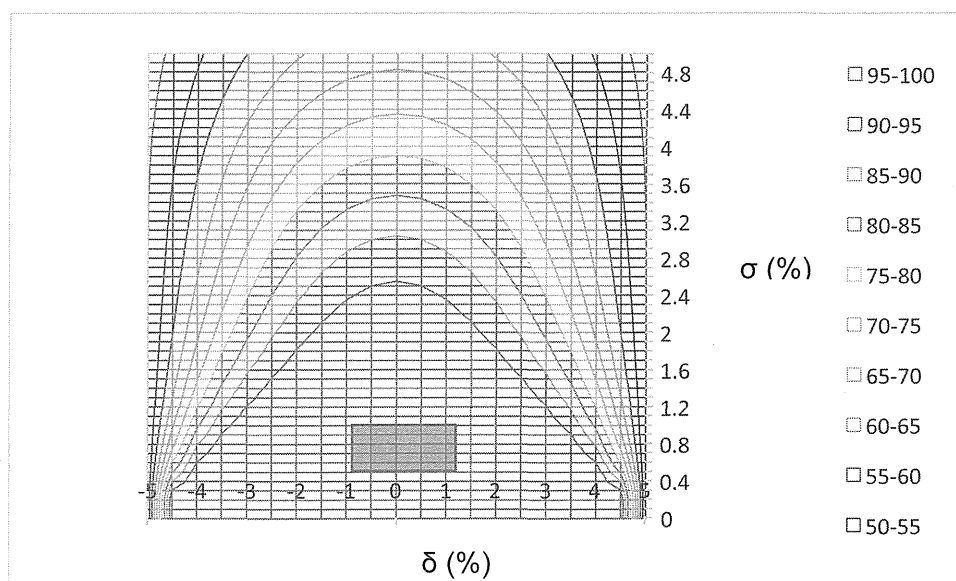


図 5 定量法の真度、精度と分析法の性能の関係

## 解説 2: CNX による要因の分類について

特性要因図によってリストされた要因について、それぞれの要因の特性に応じて、適切に管理することが可能な要因 C、管理することが難しく分析結果に影響を及ぼす要因 N、分析結果への影響度について実験的な検証が必要な要因 X に分類し、適切な対応を行うことによって、バラツキの少ない再現性のある分析結果を得ることを目的とした手法。N や X に分類された要因は、適切な対応や検証をすることによって、要因 C と同様に適切に管理する、もしくは、その影響を低く抑えることにより、再現性ある分析結果をもたらすことにつながる。

### 要因 C (Controllable or Constant)

適切に管理されている、もしくは管理することにより分析結果への影響を抑えることができる要因。固定値を設定する等、適切な管理を行うことによってバラツキのない再現性のある結果をもたらすことができる。

### 要因 N (Not controllable or Noise)

管理することが難しい、もしくは固定値を設定して管理したとしても分析結果に対しての影響が大きいため、その影響を低減するための対策を施すことが求められる要因。対策を施すことによって、分析結果のバラツキを抑え、再現性を保つことが期待される。適切に管理するためには多くの労力や費用を要することもある。

### 要因 X (eXperimental)

分析結果の影響の度合いについて不明、もしくはさらなる実験的な検証が必要な要因。検証結果に基づいて適切な固定値、もしくは範囲を設定することにより、分析結果のバラツキを抑え、再現性を保つことが期待される。要因の実験的な検証をするためには、実験計画法等を用いて複数の要因との交互作用についても検証することが推奨される。

## ICH ガイドラインにおける管理戦略および関連用語の概説

### 1. はじめに

ICH の品質に関するガイドラインでは、ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」以降、管理戦略という用語が出現するようになり、製品品質を保証するためには製造行為に対して戦略的な思考が必要と認識されるようになった。ところが、戦略そのものは science や technology ではなく思考方法（方法論）であるがために、定義を普遍的な公式／数式に導くことができない結果、文言で「管理戦略」を定義化しても、読み手にとって定義の解釈に差異が生じてしまう可能性がでてきた。ICH Q8 では「製品開発戦略は企業や製品によって異なる。開発の手法及び範囲も一様ではなく、承認申請添付資料でそれらを概説する必要がある」と述べているが、これは管理戦略の内容は各社によって異なることを示しているのであって、管理戦略の定義の解釈に自由度を与えているわけではない。

本厚労科学研究では、ICH Q8 以降新たに出現した用語の中から、管理戦略という用語が「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善」を実現する上で特に重要な keyword と考え、用語の定義の解釈を中心に医薬品ライフサイクルにおける管理戦略の役割について検討を行ってきた。

### 2. 管理戦略の定義について

戦略とは、もともと戦いに勝つための方法や計画を指す用語であったが、現代では戦いに限らず「ある目標を達成するために練られる長期的な視点から立案される計画」の意味でも用いられるようになり、ビジネス等の世界では広く一般的に使用される用語となった。辞書で解説される戦略の意味を以下に紹介する。

広辞苑：

戦術より広範囲な作戦計画。各種の戦闘を総合し、戦争を全局的に運用する方法。（後略）

Strategy：

オックスフォード現代英英辞典：

a plan that is intended to achieve a particular purpose

オックスフォード新英英辞典：

a plan of action designed to achieve a long-term or overall aim

ロングマン英英辞典：

a planned series of actions for achieving something

これらの解説から、戦略とは「大きな目標を達成するために、スケールの大きな視点で立案される、広範囲な作戦計画、全局的に運用する方法」と捉えることができる。

なお、「(戦略は)戦術より広範囲な作戦計画」という解説に見られるように、戦略(strategy)は、戦術(tactic)と比較されることが多い用語である。戦術(tactic)が局所的な計画を指すのに対して戦略(strategy)は計画全体を指す表現であり、戦術(tactic)よりもスケールの大きな視点を示している。

ICHQ10 では管理戦略を次のように定義している。

管理戦略：

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。

Control Strategy:

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.

先に示した辞書的な意味から考えると、戦略とは、大きな目標を定めそれを達成するために計画を立て実行していく。目標達成過程での状況変化（環境変化）に応じて作戦の変更を逐次行っていく。目標達成のために利用可能なリソース（人、物、金、情報）を有効的に活用していく。これらが辞書的な意味から思い描かれる戦略のイメージである。

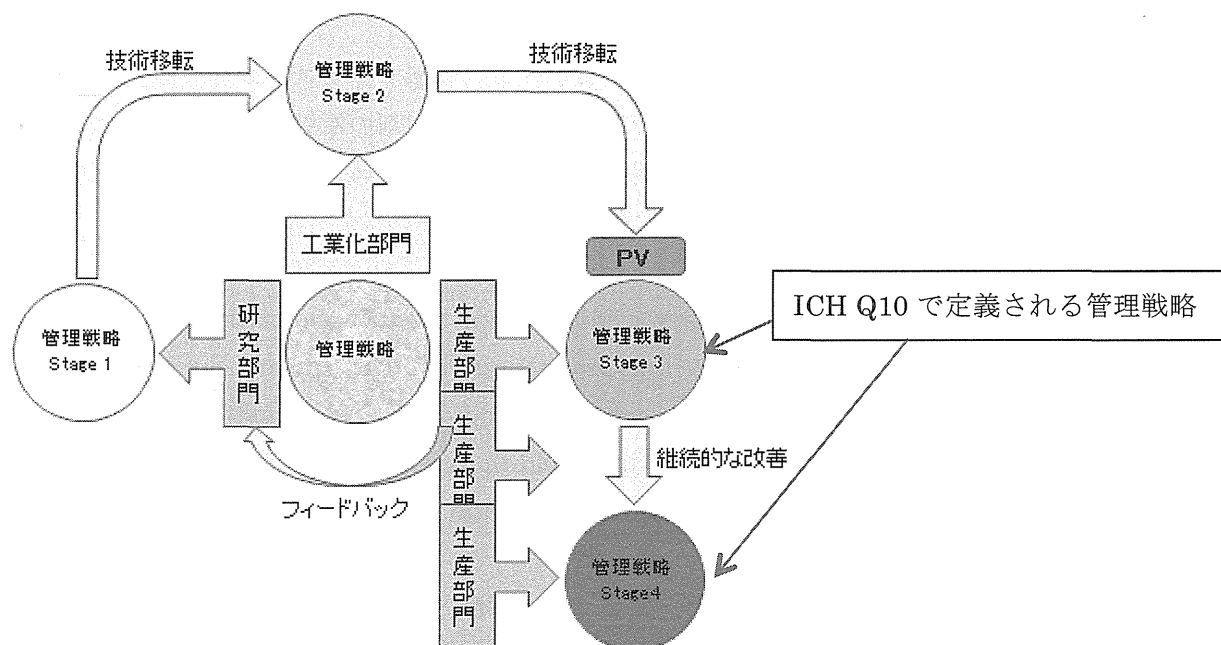
ところが、ICH Q10 の管理戦略の定義には、目標達成に向けて作戦を実行していくという将来に向けた時間軸の概念は入っていない。

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

管理戦略とは、その時点における「計画された管理の一式（A planned set of controls）」であり、ICH Q10 の定義における「その時点」とは、プロセスバリデーション実施以降の商業生産開始の時点と継続的改善を実施した時点（図-1 の Stage3&4）を指している。戦略を「大きな目標を達成するためにスケールの大きな視点で立案される、広範囲な作戦計画、全局的に運用する方法」と捉えた場合、管理戦略の「目標」とはICH Q10 の定義に示されている「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」ことであると理解できる。ICH Q8 2.5 管理戦略の項では、「管理戦略は、要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される」とも表現している。

管理戦略が設定された時点、すなわち「計画された管理の一式」が構築されているときには、管理戦略の目標である「製造プロセスの稼働性能及び製品品質の保証」は既に達成されていることが前提となっている。管理戦略を立ててから目標達成（製造プロセスの稼働性能及び製品品質の保証）に向けて実行していくという未来志向型アプローチではなく、製品発売時には製品開発段階及び適格性評価等で構築された管理戦略によって、目標（製

造プロセスの稼働性能及び製品品質の保証) は達成されていなければならないのである。



図一 1 : 管理戦略の Stage

管理戦略の ステージ	説明
Stage 1 (医薬品開発)	目標品質プロファイルを目指した処方・製法検討により得られる目標品質を満たすために必要となる文書化された管理の一式。
Stage 2 (工業化研究)	医薬品開発から導かれる実生産スケールを考慮した、製造ロット毎の製品品質を保証する計画された管理の一式。
Stage 3 (商業生産開始)	医薬品開発を通じて集積した知識や情報（適用できる場合は、類似製品に対する過去の製造実績）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。
Stage 4 (継続的な改善)	最新の製品及び製造工程の理解（日常的な工程確認や製品品質の照査の結果）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。

表一 1 : 管理戦略の Stage の説明

サクラ開花錠モデルモックでは、Stage1&2 のプロセスを経て構築された Stage3 段階の管理戦略を承認申請書（モジュール2）に記載している。

管理戦略という用語は ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」で頻繁に登場するにもかかわらず ICH Q8 の中では定義化されておらず、軸足を商業生産に置いた ICH Q10「医薬品品質システム」の中で定義化されている点に注意すべきである。ICH Q10 の定義における管理戦略は、定義にあるように「製造プロセスの稼働性能を保証する」ことから、プ

ロセスバリデーション実施以降の商業生産開始時点以降のものを指す。開発段階では ICH Q10 で定義される管理戦略は確立されておらず、開発段階の管理戦略はあくまでも構築過程のものであると言える。

ICH Q8「第2部 製剤開発に関するガイドライン 補遺 1. はじめに」では管理戦略について次の記述がある。

製剤開発には、最低限、以下の要素を含めるべきである：

- ・ 投与経路、剤形、生物学的利用能、製剤含量、安定性などを考慮して、品質、安全性、有効性に関連する目標製品品質プロファイル (QTPP) を定義する。
- ・ 製剤の品質に影響を及ぼす製剤特性の研究や管理が可能となるように、当該製剤の見込まれる重要品質特性 (CQA) を特定する。
- ・ 目的とする品質の製剤とするための、原薬、添加剤などの重要品質特性を決定し、添加剤の種類と量を選択する。
- ・ 適切な製造工程を選択する。
- ・ 管理戦略を決定する

管理戦略とは、QTPP を定義すること、CQA を特定すること、添加剤の種類と量を選択すること、適切な製造工程を選択するなど個々の条件設定の行為を指すのではない。「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」と表現されるように、管理戦略はあくまでも「管理の一式」であることに注意したい。「QTPP を定義すること、CQA を特定すること、添加剤の種類と量を選択すること」などの個々の条件設定は管理戦略を構成する要素の一部であると言える。

一方で、ICH Q8 「2. 製剤開発の経緯 2.3 製造工程の開発経緯」では、次の記述がある。

将来、工程の最適化を柔軟に行うことができるようにするため、製造工程の開発経緯を記述する際に、重要特性または工程のエンドポイントをモニタリングできる計測システムを記述しておくことが有効である。製造工程の開発中に製造工程のモニタリングデータを収集することは、製造工程の理解を促進するのに有用な情報を提供することとなる。工程の調整を通して重要な要因のすべてを確実に管理できる 工程管理戦略 (process control strategies) を示す必要がある。

意図した品質の製品を確実に生産する 工程の能力 (異なる操作条件、異なる製造スケールまたは異なる装置を用いた場合の製造工程の性能など) に関する評価結果をこの項に示すことができる。工程の頑健性 に対する理解があれば、リスク評価とリスク低減 (ICH Q9 : 品質リスクマネジメント) の定義を参照) に有用であり、将来の製造と工程の改善、特にリスクマネジメントツールを用いた改善に役立てることができる (ICH Q9 : 品質リスクマネジメント) を参照)。

この「工程管理戦略」は、個々の工程の管理方法を指しており、ICH Q10 で定義される「管理戦略（計画された管理の一式）」とは異なることに注意が必要である。この「工程管理戦略」は、後の文章に続く「工程の能力」「工程の頑健性」と関連付く文言である。原文では「process control strategies」と複数形で表現されていることから、「管理の一式」ではないことが分かる。

### 3. 最新の製品及び製造工程の理解について

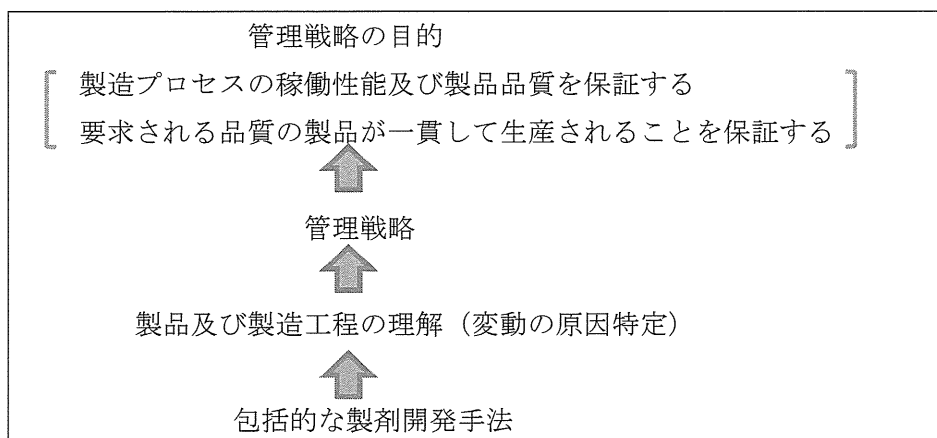
管理戦略は、「最新の製品及び製造工程の理解」から導かれる、とされているが、ICHQ8 では、製品及び製造工程の理解によって明らかにすべきは「変動」の原因特定としている。これは変動の原因が特定されなければ効果的な管理戦略は構築できないことを示している。

包括的な製剤開発手法により、工程及び製品の理解がもたらされ、その理解により変動の原因が特定される。製品の品質に影響し得る変動の原因を特定し、適切に理解した上で、管理すべきである。変動の原因や、それらが下流の工程又は加工、中間製品、製剤品質に及ぼす影響を理解することで、管理を上流の工程に移行し、最終製品試験の必要性をできるだけ少なくする機会が得られる。品質リスクマネジメント（ICH Q9 参照）と組み合わせることで最終製品と工程を理解することにより、工程管理が裏付けられ、その結果、変動（例えば原材料における変動）があっても柔軟に補完され、一貫した製品の品質を得ることも可能となる。

戦略とは、もともと戦いに勝つための方法や計画を指す用語であった。戦いに戦略が必要なのは、相手の出方に応じてこちらの出方を変える必要があるからである。相手の出方が全て予想通り予定通りならば戦略は必要なく単なる計画で十分である。医薬品製造において戦略が必要なのは医薬品製造に「変動」の要素があるからである。「相手の出方に応じてこちらの出方を変える」とは、医薬品製造の場合は、(PAT ツール等を用いて) 変動を製造過程で検出し変動に応じた対応を製造過程で行うこと、または ongoing process verification（日常的工程確認）\*を通じた継続的改善、と言い換えることができる。

なお、ICH では、変動の例として主に使用原材料の変動が多く上げられている。

\* ongoing process verification（日常的工程確認）については、本文「6. 用語の解説」を参照のこと



図一 2：最新の製品及び製造工程の理解と管理戦略の目的の関係

「変動を製造過程で検出し変動に応じた対応を製造過程で行うことまたは ongoing process verification を通した継続的改善」については、ICH では次の箇所に記述されている。

#### ICH Q8

プロセス解析工学（工程解析システム）（PAT）：

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 Q10

##### 3.2.1 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

- (a) 管理戦略を確立するため、品質リスクマネジメントを用いなければならない。この管理戦略は、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、最終製品の規格並びに関連するモニタリング及び管理の方法及び頻度を含めることができる。管理戦略は適時のフィードバック／フィードフォワード並びに適切な是正措置及び予防措置を促進しなければならない；
- (d) 変動を低減し、又は管理し得る継続的改善活動のために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定しなければならない；

なお、「製品及び製造工程の理解」に「最新の（current）」が加えられていることにも注目したい。「最新の（current）」とは、常に更新される（update）ことを意味している。管理戦略は、「最新の製品及び製造工程の理解」から導かれるが、理解度を定量的に測ることはできない。すなわち理解度が 100%に到達することはなく、知識は製品ライフサイクルを通して常に更新されるものとの認識が必要である。

そのため、管理戦略には知識管理（knowledge management）という概念が重要となる。

ICH Q10 では知識管理について次のように説明されている。



## 知識管理

製品及び製造プロセスの知識は、開発から製品の終結までを含む製品の商業的寿命の期間を通して管理されなければならない。例えば、科学的な取り組みを用いる開発活動は製品及び製造工程の理解に関する知識を提供する。知識管理は、製品、製造プロセス及び構成資材に関連する情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播する体系的な取り組みである。知識の入手源は、既存の知識（公有財産又は内部文書）、医薬品開発研究、技術移転活動、製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデーションの検討、製造経験、イノベーション、継続的改善及び変更マネジメント活動を含むが、これらに限定されない。

ライフサイクルを通じた管理戦略の改善を考えると、開発段階で得られる知識、商業生産段階の製造実績を通して得られる知識、市販後のスケールアップや製法変更等から得られる知識をしっかりと獲得し、分析し、保管し、及び伝播する体系的な取り組みが重要となる。図-1 に示した生産部門から研究部門へのフィードバックも知識管理の一環である。

### 4. 管理戦略とプロセスバリデーションの関連について

ICH Q10 の管理戦略の定義にある「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」ことは、プロセスバリデーションの目的と一致している。ICH Q7 で示されるバリデーションおよびプロセスバリデーションの定義を以下に示す。

## 20. 用語集

### バリデーション

特定の工程、方法又はシステムが、一貫して、予め設定した判定基準に適合する結果を与えるという高度の保証を提供する文書によるプログラム。

12.40 プロセスバリデーション (PV) とは、設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。

12.50 バリデーションのための工程稼働回数は、工程の複雑性又は考慮すべき工程変更の規模によること。予測的及びコンカレントバリデーションに関しては、3回の連続して成功した製造ロットを一つの指標として使用すべきであるが、工程(例えば、複雑な原薬工程又は終了時間が長引いた原薬工程)の恒常性を証明するために、稼働回数の追加が認められる場合がある。

ICH Q10 の定義で「製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する」と表現され、かつ ICH Q8 2.5 管理戦略の項で「要求される品質の製品が一貫して生産されることを保証するために策定される」とされている管理戦略は、商業生産開始時点での時間軸の無い「管理の一式」であり、スナップショットのイメージである。また、ICH Q7 で示されるプロセスバリデーションは、対象となる工程（その時点でベストと判断した製造条件等）に再現

性があるかどうかを検証する行為であるため、同様に時間軸のないスナップショットであると言える。時間軸の無い管理戦略とプロセスバリデーションは、管理戦略の変遷、すなわち管理戦略のライフサイクルを通して関わり合いを持つ。

「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」の第3章3.1の項に、管理戦略のライフサイクルについての記述がある。

### 第3章 管理戦略（抜粋）

#### 3.1. 管理戦略のライフサイクル

管理戦略の開発：

- ・ 管理戦略は一般に、治験薬の製造時に開発され、最初に実施される。新たな知見が得られるのに伴い、商用生産での使用のために改訂されることがある。変更に含まれるものとしては判定基準、分析方法論、管理項目（リアルタイムリリース試験の導入など）が考えられる。

管理戦略の継続的改善：

- ・ ライフサイクルを通じた管理戦略の改善を考慮すべきである（経時的なデータ傾向の評価やその他の新たな知見に応じた改善など）。
- ・ 継続的工程確認（continuous process verification）は、企業が工程をモニターし、適切に、工程及び/又は管理戦略を調整できるようにする1つのアプローチである。

管理戦略の変更マネジメント：

- ・ すべての変更が伝達され、管理されるのを確実にするため、外部委託作業には注意を払うべきである。
- ・ 変更の種類に応じた規制上の手続きについては、各極の規制要件に従って対応すべきである。

ICH Q10の管理戦略の定義は図-1のStage3&4の時点を指すが、「管理戦略の開発」は、Stage1&2、「管理戦略の継続的改善」はStage4に該当する。Stage1&2を経て構築された「管理の一式」は手順の集合体となっており、Stage3の段階では、その手順はバリデートされている必要がある。「管理の一式」を図-3に示す。

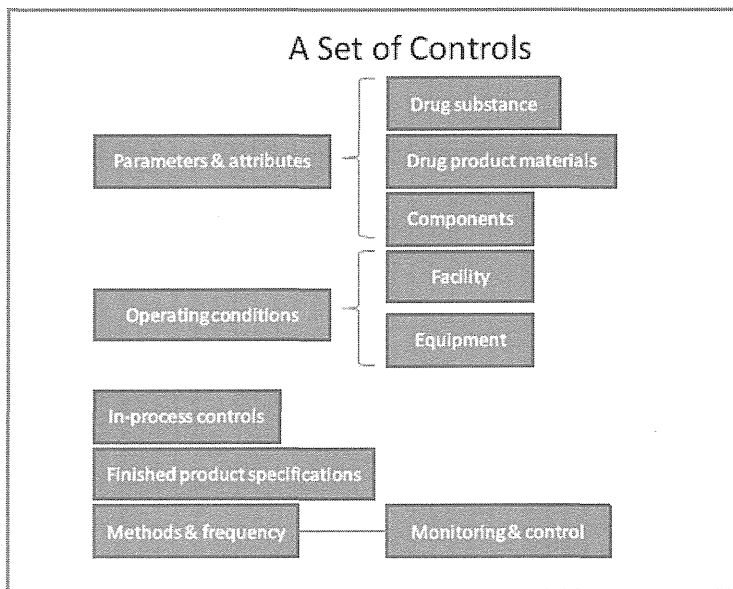


図-3：管理の一式

\* Pharm Tech Japan Vol.28 No.8(2012) 115(1519) 寶田哲仁、他より引用

図-3で示される「管理の一式（管理戦略）」は、研究部門から生産部門への技術移転後、プロセスバリデーションで検証されることになる（Stage3）。その後、バリデートされた工程が維持されているか生産部門によって確認されて行く。生産部門による維持の確認過程及び継続的改善（Stage4）の結果、管理の頻度や製造条件の一部を変更する可能性が出てくる。その際には、変更マネジメントの一環としてプロセスバリデーションが実施される。管理戦略の手順はバリデートされていることが前提であることを考えると、ICH Q7に示されるプロセスバリデーションは、「管理戦略のライフサイクルマネジメントの前提、または管理戦略のライフサイクルマネジメントの一部」とであると表現できる。

なお、FDA のガイドライン（Guidance for Industry, Process validation: general principles and practices. January 2011）では、プロセスバリデーションは限定されたロット数で完遂できるプログラムではなく、製品開発から製品の終結にわたるライフサイクルを通じた品質制御のプログラムとして述べられている。FDA のガイドラインでは、プロセスバリデーションにおける活動を次に示す3つの Stage で説明している。

**Stage 1 – Process Design:** The commercial manufacturing process is defined during this stage based on knowledge gained through development and scale-up activities.

**Stage 2 – Process Qualification:** During this stage, the process design is evaluated to determine if the process is capable of reproducible commercial manufacturing.

**Stage 3 – Continued Process Verification:** Ongoing assurance is gained during routine production that the process remains in a state of control.

Stage1 で「管理の一式」を構築し、Stage2 でプロセスを検証する。そして Stage3 で（市

販後に) ongoing process verification (日常的工程確認) \*によってプロセスが管理された状態であることを保証していく。FDA のガイドラインで示されるプロセスバリデーションの場合は、「管理戦略のライフサイクルマネジメントのモデルの一例」と捉えるのが妥当であろう。

\*continued process verification と ongoing process verification (日常的工程確認) については、本文「6. 用語の解説」を参照のこと

- ICH のプロセスバリデーションは、管理戦略のライフサイクルマネジメントの前提、または管理戦略のライフサイクルマネジメントの一部
- FDA ガイドラインのプロセスバリデーションは、管理戦略のライフサイクルマネジメントのモデルの一例

#### 5. 市販後の管理戦略について

研究部門によって構築された管理戦略は、承認申請書(モジュール2)に文書として落とし込まれるが、その管理戦略は製品特有な要素で構成されている。一方、生産部門に技術移転された後は、管理戦略は製剤開発によって設定された製品特有な要素だけでは成り立たず、一般管理の要素(生産部門における一般管理: GMP の要素)が加わる。一般管理の要素がなければ製品を製造することができないからである。例えば、図-3 で示した「管理の一式」では、施設及び装置が一般管理の要素に該当する(図-4 として再掲載)。

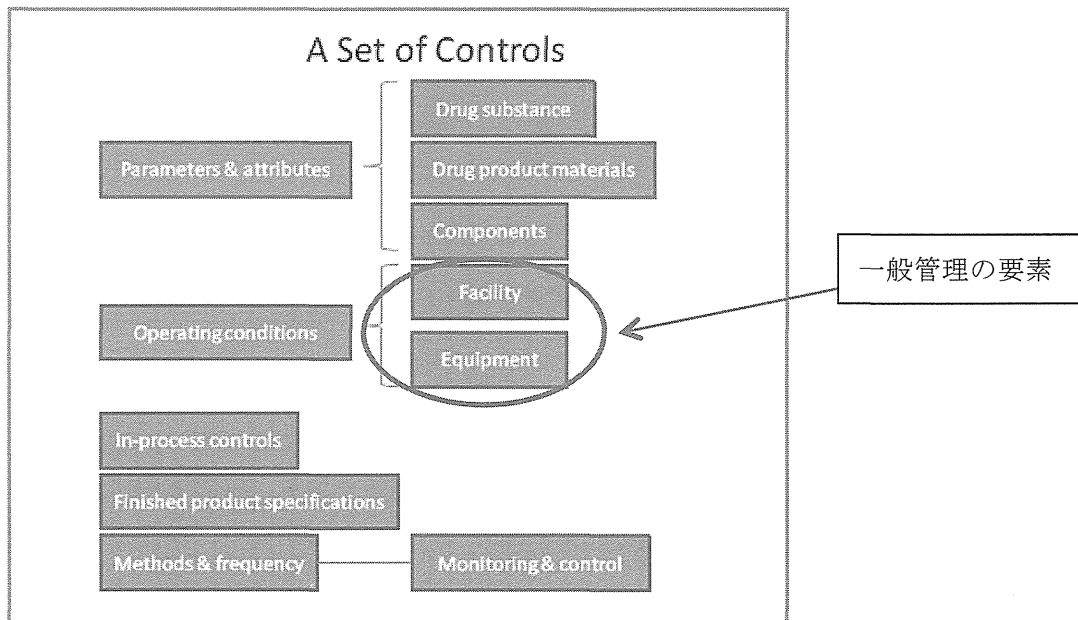


図-4 : 管理の一式(図-3 再掲載)

「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)の中の「4.

品質に関する新ICHガイドライン (ICH Q8、Q9及びQ10) がGMP査察実施に及ぼす影響」では、次のQ&Aがある。

Q 3

管理戦略は申請においてどのように承認され、査察においてはどのように評価されるか。

A 3

申請時に提出される管理戦略の要素は、規制当局によって審査・承認される。しかしながら、付加的な要素については査察の対象となる (ICH Q10 に記載した通り)。

管理戦略は、製品特有な要素は承認申請で審査・承認されるが、一般管理の要素 (GMPの要素) は査察の対象となる。一般管理の要素 (GMPの要素) である施設及び装置は、バリデーション基準で示される下記の部分である。

## 2. バリデーション基準

### (2) 実施対象

製造業者等は、原則、次に掲げる項目を対象として(5)に規定するバリデーションを実施しなければならない。

ア. 設備(製造設備、製造環境制御設備等を含む。)、システム(製造用水供給システム及び空調処理システム等の製造を支援するシステムを含む。)又は装置(計測器を含む。)

また、製剤開発によって設定された管理戦略は、研究部門から生産部門への技術移転後、プロセスバリデーションで検証されるが、プロセスバリデーション及びプロセスバリデーション実施の前提条件となる下記の項目等も査察の対象である。

- ・適格性評価 (DQ,IQ,OQ,PQ)
- ・校正の実施
- ・作業者の教育訓練
- ・原材料の規格適合性
- ・分析法のバリデーションの実施
- ・GMP の品質システム (逸脱・OOS・変更管理・CAPA) の手順が発効されていること

管理戦略は「最新の製品及び製造工程の理解」から導かれるが、先に述べたように、理解度を定量的に測ることはできず、理解度が 100%に到達することはない。知識は製品ライフサイクルを通して常に更新されるものとの認識が必要である。研開部門が獲得した図-1の Stage3 段階における「製造工程の理解」のみで、製品品質が十分に保証されると思っ

てはいけない。「ICHによって承認されたICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」の第2章2.1の項に、重要品質特性 (CQA) 及び重要工程パラメータ (CPP) の設定に関する留意事項の一つとして「残されたリスク」という記述がある。

CPP の特定及び記述に関する留意事項としては以下のようなものがある。

- ・ 見込まれる CPP と CQA との関連を確立するためのリスクアセスメント及び実験データ。
- ・ CPP 特定の基礎となったもの（既に得られている知識、科学的な第一原理、QRM、実験計画法（DoE）、及びその他の適切な実験データなど）。
- ・ 異なる CPP 間の相互依存性。
- ・ 選択された管理戦略及び残されたリスク。

また、第3章3.1の項にも「残されたリスク」の記述がある。

同じ製品に対する異なる管理戦略：

- ・ 製造サイトが異なる場合、あるいは同じ製造サイトで同じ製品に異なる技術を用いる場合には、異なる管理戦略を適用できる。
- ・ 管理戦略の違いは、装置、施設、システム、業務上の要件（機密保持の問題、外部委託製造業者の製造能力など）に起因する可能性があり、また、規制当局の評価/調査結果を受けた結果として、管理戦略の違いが生じる可能性もある。
- ・ 申請者は、実施する管理戦略が残されたリスク及びバッチ出荷の手順に及ぼす影響を考慮すべきである。

知識は製品ライフサイクルを通して常に更新されるものとの認識が必要であると考え、製品ライフサイクルを通じた継続的改善によって管理戦略の更新を行う際には、常に「残されたリスク」に留意することが重要となる。理解度が100%に到達することが無いのと同じようにリスクがゼロになることは無い。

研究部門は管理戦略を構築後、承認申請書に文書として落とし込むことができるが、技術移転を受けた生産部門は、その管理戦略をどの文書に落とし込めば良いのか明確になっていない。現状、PIC/S GMPガイドライン、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」には、管理戦略という用語は出現していない。GMP事例集（2013年版）には回答に「管理戦略」の用語が使用されているが、詳細な説明は無い。

GMP13-3（バリデーションの目的）

- ・・・この知識は、製造プロセス、管理戦略、プロセスバリデーションの取り組み及び製品品質へのリスクを低減するための継続的改善の基礎を形成する。・・・

GMP13-51（継続的工工程確認）

- ・・・「より進んだQ b D手法」に基づいて製剤開発し、継続的工工程確認について管理戦略を構築した場合に導入することが可能である。・・・  
継続的工工程確認を設定していない既存品に対して導入する場合も「製剤開発に関するガイドライン」に基づいて製造工工程及び管理戦略を開発すること。

GMP13-54（継続的工工程確認）

継続的工工程確認は、製剤開発の管理戦略に基づき製造工工程ごとに適用されるため・・・

技術移転を受けた生産部門が管理戦略を実行し、効果的に継続的な改善を進めるためにも、例えば、図-4 に示した管理戦略の要素を網羅的にリスト化する等の方策が求められる。

- ・あなたの会社の製品について、バリデートされた状態がシステムの的に維持されていることを第三者に説明する場合、どのように説明することができるのか？
- ・現状のあなたの工場のシステムが、製品の品質保証に対して妥当であることをどのように第三者に説明するのか？

このような質問に対する回答には、時間軸の無い ICH Q10 の管理戦略の定義だけではなく、「2. 管理戦略の定義について」で述べた辞書的な意味、すなわち、ICH Q10 の定義とは異なる、将来に向けた時間軸の概念の入った管理戦略が必要になるものと考えられる。

## 6. 用語の解説

管理戦略の定義を検討する過程で、その解釈について研究班内で議論された用語「ongoing process verification (日常的工程確認)」と「重大性 (severity)」について以下に解説する。

### 1) ongoing process verification

ongoing process verification (日常的工程確認) とは、プロセスバリデーション成立後、商業生産において当該プロセスがバリデートされた状態を維持しているかを適宜、確認することを指す。具体的には、GMP 省令 (第 13 条バリデーション) に基づくバリデーション基準 3) バリデーションの目的の下線部分の行為を意味する。なお、本用語は ICH Q10 の教育資料では用いられているものの ICH ガイドラインでは定義されていない。

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法 (以下この基準において「製造手順等」という。) が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。この目的を達成するために、医薬品開発、日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。また、医薬品開発あるいは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には、必要な技術移転を実施すること。

つまり、日常的な工程確認及びマクロ的には製品品質の照査を行うことを指し、バリデーション成立後も、ロット毎の確認 (verify) を行い (すなわち、日常的な工程確認を行い)、更に年次等で製品品質の照査を行うことを意味している。なお、日常的とは daily (毎日の) という意味ではなく、routine (所定の、定められた) と捉えるのが妥当である。

FDA の Guidance for Industry, Process validation: general principles and practices. January 2011 では、日常的工程確認について continued process verification の用語が用い

られているが、PAT ツール（連続モニター）の手法のことを指す continuous process verification (ICH Q8) と混同される可能性が高く、かつ、略語（CPV）とした場合は全く区別出来なくなる。そのため、当研究では、continued process verification ではなく ongoing process verification の用語を使用している。関係者間での混乱を避けるために当研究班としては、ongoing process verification（日常的工程確認）の用語を使用することを推奨している。

なお、ICH Q8 において「continuous process verification は工程バリデーションの代替法」とあるが、これは「continuous process verification という手法（PAT ツール）はプロセスバリデーションにも使うことができる」という意味であり、continuous process verification がプロセスバリデーションに取って代わるものではないということに注意が必要である。また、continuous process verification は「継続的工程確認」と訳されており（本文 P.6 参照）、「日常的工程確認（ongoing process verification）」との混同は気をつけたい。

## 2) 重大性 (Severity)

サクラ開花錠で示される FMEA リスク分析では重大性についてスコアリングを行っているが、製造工程開発前後でスコアが変化する場合となっている（開発後、重大性のスコアが低下している）。重大性は実験検討によって変化するものなのか、または重大性はその事象の固有の性質に伴うものなので、その事象の性質が変わらない限り変化しないものなのか、その概念について整理を行った。

例えば、注射剤の充填工程において無菌性がブレイクする場合の重大性は、ブレイクしないような方策を取ることによってブレイクする可能性は下がる（変わる）が、重大性そのものは変化しただけではない（不変である）。この例の場合、重大性とはその事象の固有の性質に伴うものなので「重大性は不変」と言うことができる。しかしながら、無菌性のブレイクのように重大性が明白な場合と異なり、重大性がどの程度のものなのか不明な事象も多くある。

実験検討（製造工程開発）によって、重大性がどの程度であるか明らかになった場合、当初予想していた重大性のスコアを下方修正（または上方修正）することもありうる。これは、重大性が変化しただけというよりも、重大性の程度が明らかになった結果、スコアを設定し直した（修正した）、という表現が適切である。重大性そのものが変化しただけではなく、知られていなかったことが明らかになったということである。

実験検討の結果、重大性がどの程度であるか明らかになった場合（無菌性のブレイクの事象と同様に）重大性は不変のものとなる。しかしながら、開発段階以降であっても新たな **knowledge** が得られた結果、重大性のスコアを修正しなければならないこともありうる。これは開発段階の実験検討が不十分であったために、気づかなかった重大性に関する知見が新たに明らかになる可能性がある、ということである。この場合も重大性が「変化」したというよりも「修正」されたという表現が相応しい。



無菌性のブレークの例の場合には重大性について新たな knowledge が得られる余地はほとんどなく、重大性の程度に関する情報は既に出尽くしている事例であると言える。一方、新薬（新規化合物）の場合は、重大性について明白でない事象（特に物性に関して）も多く、研究部門が実施する製造工程開発段階の実験検討において、重大性に関する knowledge が出尽くしているとは言えない。重大性とは、製品ライフサイクルを通じた ongoing process verification（日常的工程確認）や知識管理によって、その不変度合いは高くなっていくものと考えられる。

なお、ICHQ9 の定義では severity を「重大性」と和訳しているが、「5 リスクマネジメントの方法論」の項の中では criticality を重大性と和訳している箇所がある。

## ICHQ9

### 7 定義

重大性：ハザードから生じうる結果の大きさ。

Severity: A measure of the possible consequences of a hazard.

### 5 リスクマネジメントの方法論

品質リスクマネジメントの厳密さや形式の程度は、利用できる知識の量を反映すべきであり、また対応する問題の複雑さ及び／又は重大性に比例すべきである。

The degree of rigor and formality of quality risk management should reflect available knowledge and be commensurate with the complexity and/ or criticality of the issue to be addressed

一方、「ICH品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項 ICHによって承認された ICH Q8/Q9/Q10の実施に関する指針」では、criticalityをクリティカリティとカタカナ表記（外来語扱い）しており和訳はしていない。

### 2.1. 重要品質特性（CQA）及び重要工程パラメータ（CPP）の設定に関する留意事項

リスクとクリティカリティの関係：

- ・品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。
- ・工程パラメータのクリティカリティは重要品質特性に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率及び検出性に基づくものである。それゆえ、リスクマネジメントの結果によって変わることがある。

### 2.1 Considerations for Establishing CQAs and CPPs

Relationship between risk and criticality:

- ・Quality Attribute criticality is primarily based upon severity of harm and does not change as a result of risk management.
- ・Process Parameter criticality is linked to the parameter's effect on any critical quality attribute. It is based on the probability of occurrence and detectability and therefore

can change as a result of risk management.

ICHQ9 の定義では severity を「重大性」と和訳していること、「ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項 ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」では、criticality をクリティカリティとカタカナ表記しており和訳していないこと、そして、「リスクとクリティカリティの関係」の説明の中で「品質特性のクリティカリティは主に危害の重大性に基づくもの」との記述があることから、重大性と表現されるものは severity であると考えるのが妥当との結論となった。

以上

参考文献

戦略の本質，野中郁次郎、他（日経ビジネス人文庫）日本経済新聞出版社

---

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥田晴宏	国内で流通している医薬品におけるサプライチェーンの国際化と品質保証	薬剤学	74(5)	341-344	2014
奥田晴宏、檜山行雄	化学薬品の局方収載の現状と課題	レギュラトリーサイエンス学会誌	4(2)	139-147	2014
香取典子、坂本知昭、小出達夫	日本薬局方における品質試験と製造工程管理：プロセス解析工学(PAT)と新たな品質パラダイム	レギュラトリーサイエンス学会誌	4(2)、	177-187	2014

## 《イントロダクション》

## 日本における医薬品のサプライチェーンの国際化と品質保証

奥 田 晴 宏\* Haruhiro Okuda

国立医薬品食品衛生研究所

## 1. はじめに

医薬品は先端的な工業製品であり、他の工業製品と同様、国際商品である。Globalizationの進展に伴い、医薬品原材料の供給・流通体制も国際化し、より複雑になりつつある。一方、工業製品としては、医薬品は特異な性格を有している。生命に直結することはもちろんであるが、医薬品は出荷時には性能(有効性や安全性)は試験されず、品質試験によって、性能が保証されている。しかも、その品質の良し悪しを末端消費者(患者)は把握できないという特徴を有する。極端なケースとして、有効成分が含まれていなくても、患者は全く気が付かないということがあり得る。医薬品の品質は消費者には「見えない」のである。本稿では、我が国の医薬品のサプライチェーンの状況と、その状況に対応して医薬品品質を保証するために必要な方策の一端を紹介する。

## 2. 平成17年薬事法改正

少し古い話から始めたい。2005年(平成17年)に改正薬事法が施行になり、承認・許可の制度が大きく修正された。医薬品を製造する企業が責任を持つ体制から、医薬品を市場に最終的に供給する業者が責任を負う体制に変更になったのである。許可要

件が承認要件に統合され、GMPの基準に適合していることが承認の要件となった(図1)。この改正は、企業の市販後安全対策の責務の強化を図ることが目的であったが、さらに製造管理・品質管理の確保による品質保証体制を構築し、アウトソーシング(全面委受託)を可能とすることも併せて目的とされていた。

制度的には、承認を取得する医薬品は病院・薬局等に流通するものに限られ、原薬のみの承認は廃止され、製剤の承認の一部を構成するものとなった。原薬に対しても、円滑に品質保証できるための規制体制が必要となり、マスターファイル(MF)制度が併せて導入された(MF制度:原薬の製造方法を規制当局が運用するマスターファイルに登録する制度。原薬製造企業は製剤メーカーに製造情報を開示することなく、原薬のCMC情報を規制当局に伝達することができる)。この制度改正によって、我が国の品質に関する薬事承認は欧米のmarket authorization方式と国際整合性のある制度となった。

## 3. サプライチェーンの国際化

改正薬事法の施行を受けて、医薬品製造の全面委受託が可能となり、多様なビジネスモデルが生まれた。結果として、我が国の医薬品原材料のサプライチェーンは複雑化、国際化し、さらにアジア新興諸国の台頭とも相まって、特に後発品分野においてはアジアからの原薬および医薬品原材料の輸入が増大した。(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)の品質管理部は、第33回医薬品GQP・GMP研究会(平成25年10月30日)で、PMDAが実施している海外事業所のGMP査察に関する興味深いデータ

\*1983年東京大学薬学部博士課程修了(有機化学専攻)、慶應義塾大学医学部、東京薬科大学を経て、PMDAの前身の国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センターに入所、その後有機化学部、薬品部を経て2013年より同所副所長。主に低分子合成医薬品の品質保証に関するレギュラトリーサイエンス研究を実施している。連絡先:〒150-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 E-mail: okuda@nihs.go.jp