

図5 国立医薬品食品衛生研究所のOMCL組織・責任体制

地のラボツアーと文書体系と試験成績に関する書面調査が行われた。査察により指摘があった主な事項は、機器等の使用記録の不備、変更管理やOOSへの対応、責任者による確認や認証が不明確などに関するものであった。査察の結果を受けて、自己点検の頻度を上げ、書面調査による認定の廃止、手順書の改訂などが行われた⁵⁾。PIC/S オンサイト査察時の査察官の感想として「国衛研の印象として建物は古いものですが、機器は新しく、能力もしっかりしているという印象である。」との言葉があったことを付け加えておく。

7. 薬事行政に関するインパクト

日本のPIC/S加盟で最も影響を受けるのは新薬メーカーよりもむしろジェネリック医薬品メーカーやOTCメーカーである。日本においてはICHガイドラインは新薬申請にのみに適用されるため、ジェネリック医薬品やOTC薬の申請時には、ICHガイドラインにおいて要求されているCTDなどの申請様式などは必要とされていない。しかし、GMPの適用範囲は医薬品全てと医薬部外品にまで及ぶため、グローバルなICHガイドラインの要求項目を内容として含んでいるPIC/Sガイドラインの適用は、新薬メーカー以外のメーカーにとって厳しいものになると予想される。

PIC/Sガイドラインの基本となっている品質システムの考え方はすでにICH Qカルテット(Q8, Q9, Q10, Q11)で国際調和ガイドラインとして導入済

みであるが、これらのガイドラインは医薬品品質保証の上位概念として必ずしも強制力を持たない。しかし、国際的には通念として広く知られており、一般の会社などのマネジメントの基本であるPDCAサイクル(計画Plan→実行Do→評価Check→改善Act)が取り込まれている。この考え方はISO 9001, ISO 14001, ISO 27001, JIS Q 15001などの管理システムにも取り入れられているが、品質システムにおいては、特に自己点検とマネジメントレビューが円滑な運営の要になっている。日本では一度定められたルールを変更することにためらいがあり、現状とそぐわない部分があっても無理をしてルールを守ろうとし、結果としてリスクを増大させてしまうケースがあるが、品質システムでは、システムの見直し(レビュー)を常に行いシステムを改善していくことにより、システムが単なるタテマエにならないように配慮することが求められる。こういったグローバルな品質保証の概念は、今後は新たなGMP要件を通じて、新薬メーカー以外の企業にとっても避けて通れないものになるであろう。

また、日本薬局方についてもこのようなグローバルな医薬品品質保証の流れは無視できないものとなってきている。日本薬局方は医薬品の規格基準書であり、一般試験法にしたがって医薬品各条の規格試験を行い、規格値を満足すれば、我が国では医薬品として認められることとなっている。しかし、ICH Qカルテットに代表される近年の医薬品品質保証の傾向は、製造から出荷までの全ての過程を品質シス

テムによって担保すべきという考え方であり、薬局方の試験規格をベースとする「Quality by Test」から、製造全体を制御する「Quality by Design」へ大きなパラダイムの変換が起きている。日本薬局方もこのような状況に対応すべく、2013年2月から川西座長を中心に製法問題小委員会が発足し、現行の日本薬局方が対応できない「工程管理による品質保証」の枠組みを取り入れようとしている。このように、薬局方の試験規格もGMPでの工程管理と連携するように徐々に変化していくと思われる。

8. おわりに

我が国におけるPIC/S加盟に伴う、GMP査察の品質システムの再構築は、今まで新薬申請のみが適用範囲だったグローバルな品質保証概念を、GMP査察が適用されるすべての医薬品、医薬部外品の製造企業へも適用することになる。今後GMP調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を継続的

に担うために、査察当局についても、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

引用文献

- 1) 平成 21～23 年度 厚生労働科学研究報告書「GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究」(H21-医薬-一般-009), 研究分担者: 木納康博, 櫻井信豪, 檜山行雄 (研究代表者: 四方田千佳子).
- 2) 平成 23～25 年度 厚生労働科学研究報告書, 医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際整合化に関する研究 (H23-地球規模-指定-007), 研究代表者: 櫻井信豪.
- 3) 檜山行雄, PIC/S 加盟について—申請の課題と展望—, *Pharm Tech Japan*, **28** (11), 2229–2238 (2012).
- 4) 平成 23～25 年度 厚生労働科学研究報告書, 医薬品品質システムにおける医薬品製造・品質管理手法の系統化及び国際調和に関する研究 (H23-医薬-一般-010), 研究代表者: 香取典子.
- 5) 坂本知昭, OMCL 認定及び PIC/S 加盟に向けた国立医薬品食品衛生研究所の取り組み, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **45** (8), 638–644 (2014).

総説

プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準 (その1) —ICH ガイドライン及び質疑応答・留意事項における国際的期待—

檜山 行雄*

International Expectations on Process Validation and the Revised Validation Standard <1>
—International Expectations from ICH Guidelines, Q&As and Points to Consider—

Yukio HIYAMA*

はじめに

GMP の実施について国際整合性の観点から、PIC/S の GMP ガイドラインを踏まえ平成 25 年 8 月に GMP 施行通知¹⁾が改定された。これには、品質リスクマネジメント、製品品質の照査、原料等供給者管理、安定性モニタリング、参考品の保管、バリデーション基準の改定が含まれる。

プロセスバリデーションは、医薬品ライフサイクル(製剤開発、技術移転、商用生産)を通じて実行すべきであることは調和された国際的な期待となっており、ICH の各極間では実質的な合意が形成されている。しかし、この国際的な期待は一つの文書にまとめられていないため、理解は容易ではない。

本稿では、ICH Q7, Q8, Q10 ガイドラインの記述から国際的な期待の要素を抽出し、ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会(QIWG: Quality Implementation Working Group)により最近発行された Q&A (質疑応答)、留意事項(PtC: Points to Consider) からその内容を解説する。

国際調和された期待と課題

近年の ICH など、国際的な議論を通じコンセンサスが得られている品質管理領域における期待を簡潔にまとめると、「徹底的な製品理解をもとに設計された製造工程が設定

され、その知識・技術が工場に移転されること、工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された上で出荷される、『管理された状態』を保たねばならない。²⁾となる。プロセスバリデーションは、『あらかじめ規定した品質基準に適合する製品をある工程によって恒常的に得られることを確認すること』というその目的を踏まえると、この期待の中で重要な役割を担うものである。

しかし、『3 ロットの生産をもって完了』とする伝統的な運営とともにガイドラインの記述・用語に起因する誤解もあり、国際的な期待は必ずしも浸透していない。また、製剤開発ガイドライン(ICH-Q8)の発行以前の製剤開発・製造法開発は、一般に系統的ではなく、不十分なものがあることが課題となっている。更に、開発が十分であっても、開発部門から工場への技術移転が不十分であることが問題とされる。

ICH ガイドラインにおけるプロセスバリデーションに関する記述

ICH ガイドラインにおけるプロセスバリデーションに関する記述を以下に、定義、製品ライフサイクル、基礎となるもの、品質システム、新技術の論点に沿って確認していく³⁾。

ICH-Q7(原薬 GMP) ガイドラインの 12.40 に、「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

* 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 東京都世田谷区上用賀 1-18-1(〒158-8501)
National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

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。—Process Validation (PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes.」という定義を記載している。これは、13年経過した現在でも受け入れられている定義である。

12.50には「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… —The number of process runs should depend on the complexity of the process, etc. For prospective and concurrent validation. Three consecutive successful production batches should be used as a guide …」という、3回の生産がPVの終点のように読めそうな記述がある。

しかし、直後の12.60では「システム及び工程は、それらがお妥当な状態で作動していることを確認するために定期的に評価すること。—Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner.」とし、3回の生産が終わりではなく、バリデートされた状態を続けることの重要性を示している。

3回の生産が成功することが、国際的に製品出荷の条件とされていること、初回出荷以降の稼働責任が研究開発の組織から生産の組織へ移行することなどの事情から、3回の生産が大きな節目として意識され、その結果、続けるべき定期的な評価に注意が払われなかったと思われる。

これに関連し、医薬品品質システムガイドライン (ICH-Q10) の1.6.1の知識管理の項には、「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。—Sources of knowledge include, but are not limited to prior knowledge (public domain or internally documented); pharmaceutical development studies; technology transfer activities; process validation studies over the product lifecycle; manufacturing experience; innovation; continual improvement; and change management activi-

ties.) とう記述があり、プロセスバリデーションの活動が知識源になることを示すと同時に、医薬品のライフサイクルにわたるものであることを強調している。

プロセスバリデーションの基礎となる製造工程開発と技術移転に関連し、以下の二つの記述が目をつく。製剤開発ガイドラインの(ICH-Q8 (R2)) 工程開発の項(2.3)には「製造工程開発の検討は製造工程の改善、工程バリデーション、継続的工工程確認(適用される場合)、及び必要な工程管理の論拠となるべきものである。—Process development studies should provide the basis for process improvement, process validation, continuous process verification*, and any process control requirements.」とある。

ICH-Q10 3.1.2では「技術移転活動の目標は、製品実現を達成するために、開発部門と生産部門の間及び製造サイト内又はサイト間で製品及び製造プロセスの知識を移管することである。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続行していく継続的改善の基礎を形成する。—The goal of technology transfer activities is to transfer product and process knowledge between development and manufacturing, and within or between manufacturing sites to achieve product realisation. This knowledge forms the basis for the manufacturing process, control strategy, process validation approach and ongoing continual improvement. knowledge forms the basis for the manufacturing process, control strategy, process validation approach and ongoing continual improvement.」と技術移転とプロセスバリデーションの関連を強調している。

新技術に関連して、ICH-Q8 (R2) の用語欄に「継続的工工程確認：製造工程の性能を継続的にモニタリングし評価する、工程バリデーションの代替法。—Continuous process verification: An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated」との新技術のPAT (process analytical technology) を応用した継続的工工程確認 (CPV 連続的な工程モニター・評価) についての記載がある。継続的工工程確認はICH-Q8 専門家会議開始以前から専門学会などで、プロセスバリデーションへの適用期待も含め議論されてきた。しかし、この短い記述がきっかけとなり誤解を生んだ印象がある。

QIWG のGMPを担当する行政関係者間で、『各極のGMPのルールの中でプロセスバリデーションは位置付け

られており、その枠組みをCPVに代えることはできない。」という確認がされ、後述するように、QIWGはQ&A及び留意事項で解説を加えた。

Q8の専門家は、GMPの枠組みに言及したのではなく、PAT技術を応用したCPVが将来、プロセスバリデーションの中に手法として組み込まれることを期待したものと考えられる。

Q10 3.2.1では、「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はプロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能にする知識を提供しなければならない。——The process performance and product quality monitoring system should: Provide knowledge to enable innovative approaches to process validation.」という表現により、モニタリングシステムがプロセスバリデーションへ貢献することを求めている。しかし、「革新的な取り組み」が継続的工工程確認を想定しているようにも思えるが、具体的な説明が無いために理解が難しい表現となっている。

上記の各ガイドラインを読み合わせるにより、先に述べたプロセスバリデーションに関する国際的期待の要素（定義、製剤開発・製造工程開発および技術移転が基礎、モニタリングシステムとの連携など）は抽出することはできるが、それぞれの記述が断片的であるため誤解を生みやすいことも否めない。

Table 1 プロセスバリデーション

- 製品と工程における信頼性の構築を助ける
- プロセスバリデーションへの新しいアプローチを考える
 - 一回限りの作業(すなわち、バリデーションバッチ3バッチの方法)はもはや十分ではない
 - 製品ライフサイクルのより早期にプロセスバリデーションを開始
 - 製品ライフサイクルの残りの期間を通じて継続する
 - 工程の重要部分に対する取り組みの強化
 - 開発知識の活用
 - 工程モニタリングデータの活用
 - QRMツールの活用(例:FMEA)
 - 統計的な工程能力と制御解析の活用

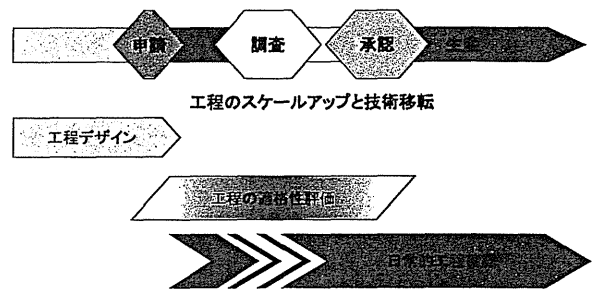


Fig.1 プロセスバリデーションのライフサイクル

最近の国際的議論

ICH-Q8, Q9, Q10の導入を促進するために、2007年にQIWGが組織された。QIWGが作成したプロセスバリデーションに関するQ&Aを、以下に示す。

Q2 ICH Q8, Q9及びQ10を用いたプロセスバリデーションの方法として、どのようなものが適切か。

A2 プロセスバリデーションの目的は、ICH Q8, Q9及びQ10を用いた場合でも変わらない。プロセスバリデーションの主な目的は、ある製造プロセスにおいて、予め設定された品質基準に適合する製品が得られることであることに変わりはない。ICH Q8, Q9及びQ10は、製品の重要品質特性、デザインスペース、製造プロセス及び管理戦略を規定するための体系的方法を提示するものである。この体系的な方法から得られた情報は、初回商用生産バッチの製造前、あるいは製造時に実施する各種検討の種類及び対象を特定するために活用することができる。初回商用生産時やその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とした製造プロセスの変更に、従来のプロセスバリデーションに代わる方法の一つとして、継続的工工程確認[ICH Q8 (R2)の用語集に記載された定義を参照]をプロセスバリデーション実施計画に適用することができる。

Q3 リスクマネジメントと継続的工工程確認により得られた情報により、ICH Q8, Q9及びQ10の下での頑健な継続的改善の取り組みがどのようになされるか。

A3 製品自体と同様、プロセスバリデーションにもライフサイクルがある(工工程デザイン、工工程の適合性確認、日常的工工程確認)。初回商用生産バリデーションバッチの製造前にリスクアセスメントを実施することにより、目標とする高い水準で商用生産工工程の頑健性が保証されていることを示す際に、特定の対象及びデータが必要となる領域を明確にすることができる。継続的モニタリング(例えば、継続的工工程確認を通して)により、さらに、工工程の一貫性の実際の保証水準を示し、製品の継続的改善の根拠を提示することが可能となる。工工程管理された状態を維持するために、製品ライフサイクルの全期間を通じてICH Q9の品質リスクマネジメントの手法を適用することができる。

これらも含め、40を超えるQ&A⁴⁾が2009年には発行され、2010年にはQIWGが自ら資料⁵⁾を作成し、欧米日の順で研修会⁶⁾を開催した。当研修会の「実生産及び医薬品品質システムに関する考察」の講義の中でプロセスバリデーションをとりあげ、国際的期待を簡潔に説明した。プロセスバリデーションの要点及びプロセスバリデーションのライフサイクルについてのスライドをTable 1, Fig. 1に示す。研修会では、講義に加え分科会で質疑の時間を多くとったものの、プロセスバリデーションと継続的工工程確認に関する疑問が多く残された。その結果を受けQIWGでは、他のテーマとともに、プロセスバリデーション/継続的工工程確認についての留意事項を2011年に作成した⁷⁾。

ライフサイクルを通したより総合的なプロセスバリデーション手法を意識している。プロセスバリデーションについては、地域ごとに薬事規制上の扱いが異なるものの、又、継続的工工程確認のメリットを具体的にリストしその採用を推奨している。

ここで、ICH研修会の事例研究で示されている継続的工工程確認の応用例をFig. 2, Fig. 3に示しておく。

本文書の考え方は、広く受け入れられるとしており、プロセスバリデーションへの基本的考え方は国際調和されているという認識を示している。

以上のように、ICH-Q7, Q8, Q10の各ガイドラインの関連記載、QIWGのQ&A・研修資料さらに留意事項を読み合わせるとTable 1, Fig. 1に表わされたプロセスバリデーションへの国際的期待が理解できる。次稿では、この国際的期待を欧米がどのように導入し、また、我が国のバリデーション基準がどのように取り込んだのかを解説する。

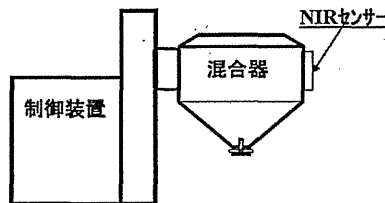
QIWG PtC 第7章プロセスバリデーション/継続的工工程確認 (添付資料)

ICH Q8 (R2), Q9及びQ10の原則に基づいて、製品の

工工程解析装置による混合均一性のモニタリング

- 混合物の均質性を保証するための管理戦略
 - NIRによる混合終点の管理と混合機のフィードバック制御
 - 原薬粒子径

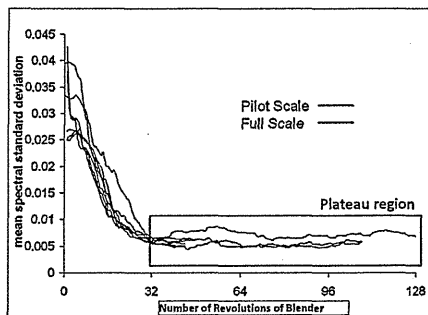
この事例研究では、効率性とさらなる弾力的運用を実現するために、企業は混合均一性をモニターするためのオンラインNIRを選択



装置: XXXXX	スキャン範囲	7500~4000cm ⁻¹
センサー据付場所: 混合器側面部	スキャン回数	16回
測定方法: 拡散反射法	分解能	8cm ⁻¹
光源: High energy air cooled NIR source	スペクトル前処理条件	MSC (Multiplicative Scatter Correction)
検出器: 高感度 InGaAs 検出器	解析法	PLS (Partial Least Squares)法

Fig.2 工工程管理オプション2

- 混合のスケールアップを確認するためにオンライン近赤外分光計(NIR)を使用
- 混合操作はスペクトルの標準偏差の平均値がプラトー領域に達した時点で終了
 - プラトーは統計学的試験または法則を用いて特定
- フィードバック制御で混合機を停止
- 企業は、混合物が終了時点で偏析しないことを確認
 - 錠剤の定量により均一性を確認
 - 原薬を偏析させるような試験を実施



データ解析モデルが準備される
モデルの更新計画が利用可能

謝辞: ISPE PQLIチームのデータを改変

Fig.3 工工程管理オプション2

工工程解析装置による混合均一性のモニタリング

添付資料 Quality IWG : Points to Consider for ICH Q8/Q9/Q10 Guidelines

第7章 プロセスバリデーション/継続的工工程確認

以下の留意事項は、ICH Q8 (R2), Q9 及び Q10 の原則を使用し、他に取り得るプロセスバリデーション手法をいかに後押しして示すことを目的としており、原薬および製剤に適用できる。これらは継続的工工程確認 (CPV) などの、製品のライフサイクルを通したより総合的なプロセスバリデーション手法を意識している。

プロセスバリデーションの主要な目的は、あらかじめ規定した品質基準に適合する製品をある工程によって恒常的に得られることを確認することである。これは従来の手法、CPV、またはこれらの組合せなどの様々な方法で実現できる。プロセスバリデーションに関する薬事規制上の取組みは地域ごとに異なる。しかしながら、本文書にある考え方は、これに係る品質リスクマネジメントの原則を適切に使用する場合と同様に、広く受け入れられる。

7.1 一般的な考察

従来のプロセスバリデーション手法では、技術移転時又は変更実施時など、製品のライフサイクルでの個々の時点での限られた数のバッチに重点が置かれている。このようなバッチは、サンプリングの程度および頻度を上げた管理戦略を用いて、実生産スケールで製造される。より進んだ製品開発を行った場合でも、このバリデーション手法は適切である。

開発から得られた知識はプロセスバリデーションの基盤となる。技術移転、製造所変更、及びスケールアップに際し、商業生産の状況で新たな変動因子に直面したときは、管理戦略をさらに発展させることができる。多くの場合、新しい知識が得られ、それが管理戦略の修正および工程の改善につながり、その結果、プロセスバリデーションに影響を及ぼすことになる。このプロセスバリデーションに対するライフサイクルアプローチから、プロセスバリデーションの要素が製品の開発中に得られた知識に始まり、技術移転および商業生産の段階にわたって継続することがわかる。

工程の理解が考慮されていること、及びリスクの範囲が特定されていることを保証するために、リスクに基づく手法が、プロセスバリデーション計画の立案に用いられる。

7.2 継続的工工程確認 (CPV)

ICH Q8 (R2) には、CPV を製造工程の稼働性能の継続的なモニタリングおよび評価を含むプロセスバリデーション手法として記述している。プロセスバリデーション実施計画書では、初回及び継続的な商業生産に CPV を用いることができる。また、CPV によって製造工程変更の評価が容易になる。

CPV によって工程の変動および管理に関して実質的により多くの情報が得られる場合、CPV によって製造工程の評価を深めることができる。

CPV は、従来のプロセスバリデーション手法とあわせて、工程全体又は工程の一部に適用することができる。

一般に、初回のプロセスバリデーションについては、CPV はより進んだ開発手法が適用された場合により適している。しかしながら、工程に関する広範な知識が商業生産の実績を通じて得られた場合にも用いることができる。

工程の稼働性能を評価するために、CPV はインライン、オンラインまたはアットラインのモニタリングまたは管理に利用できる。これらは製品や工程に関する知識および理解に基づくものである。工程を調整して製品の品質を維持するために、モニタリングをフィードバックのループと組み合わせることもできる。また、この組み合わせができることにより、プロセスバリデーションの基本的な目的であるバッチ内の均一性がより高度に保証されるという利点ももたらされる。RTRT を支援するある種の工程の測定手法および管理もまた、CPV の役割を果たす可能性がある。

CPV には以下のような利点がある：

- 初回の実生産スケールのバリデーション用の数バッチだけではなく、多数の、またはすべてのバッチの製品品質をより高度に保証する。
- 頑健な工程の稼働性能および製品品質モニタリングシステムの基盤を提供し、これによって、製品や工程に関する知識が増大し、工程や製品品質の継続的改善の機会が促進される。
- 製造関連の問題および工程の変動傾向の早期発見を可能にする。
- 変更の影響を直ちにフィードバックし、それによって変更の管理を促進する。
- CPV によってより多くのデータが得られることで、日常のモニタリングおよびトレンド解析の統計学的な信頼性が向上し、日常管理の状況がより高度に保証される。
- 特に連続製造工程の評価に適する。
- CPV を活用すれば、製品のライフサイクルにわたってデザインスペースの検証に寄与する。

7.3 医薬品品質システム

PQS は、製品ライフサイクルの各段階の連携を強化し、それによってプロセスバリデーションのライフサイクルアプローチを促進する。工程の稼働性能および製品品質モニタリングから得られたデータ、情報および知識は、ICH Q10 に記述されているとおり、ライフサイクルにわたるバリデーション手法および製品品質や工程の継続的改善を支援する。

品質リスクマネジメントは、PQS の達成のための手法とし

て、以下のようにプロセスバリデーションに寄与する：

- リスクアセスメントツールは、プロセスバリデーション実施計画の策定において有用である。また、変更による影響の評価にも有用となり得る。
- 統計学的ツールは、管理された状態を保証するため、工程の

稼働性能のモニタリングおよびトレンド解析を支援する。

プロセスバリデーションの手法にかかわらず、コンピュータ化システムおよび管理方法を含めて、装置および施設は、GMPの要求のとおり、適格性を適切に確認されなければならない。同様に、プロセスバリデーション活動に関与する者は、適切に教育訓練を受け、資格要件を満たさなければならない。

引用文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長，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（改定GMP施行通知），薬食監麻発0830第1号，平成25年8月30日。
- 2) 平成25年度厚生労働科学研究班分担報告書，製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究（香取典子），医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究
- 3) Yukio Hiyama, Validation and Continuous Verification: Regulatory Challenges Ensuring Quality-Enhance the Approach of Quality Driven by ICH Q8, Q9, Q10, and Q11, Asia Regulatory Conference: Asia's Role in Global Drug Development, April 26, 2011, Seoul, Republic of Korea
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課，「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）について，事務連絡，平成22年9月17日。
- 5) ICH Q8, Q9, Q10 ガイドライン運用実務研修会，平成22年10月東京，
<http://www.jpma.or.jp/information/ich/explanation/ich100715.html>
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/training-programme-for-q8q9q10/presentations.html> (2014.2.21 access)
- 6) 檜山行雄，欧州（エストニア・タリン市）におけるICH教育研修会を終えて，医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，41, 756-768 (2010)。
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課，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」の改定について，事務連絡平成25年2月1日。

プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準 (その2) —欧米のガイドライン発行状況, 我が国のバリデーション基準の改定方針と概説—

檜山 行雄*

International Expectations on Process Validation and the Revised Validation Standard < 2 >
—EU and US Guidelines, and Revision Process and Brief Accounts on Validation Standard—

Yukio HIYAMA*

プロセスバリデーションは、医薬品ライフサイクルを通じて実行すべきであることは調和された国際的な期待となっており、ICHの各極間では実質的な合意が形成されている。しかしこの国際的期待は一つの文書にまとめられていないため、理解するのは容易ではない。前稿¹⁾では、ICHQ7, Q8, Q10 ガイドラインの記述から国際的期待の要素を抽出し、近年まとめられたICH-Q IWGのQ&A, 留意事項から国際的期待の現状を解説した。

本稿では欧米における取り組みを、2011年1月に発行された米国FDAのプロセスバリデーションガイド、2014年2月発行の欧州の申請用プロセスバリデーションガイドライン、更に、2014年2月に意見公募のため公表された欧州GMPガイドライン補遺15(適格性確認とバリデーション)案を概観し、平成25年8月に改定された我が国のバリデーション基準の改定方針及び主要点を解説する。

1. 欧米の動き

米国FDAは、ICH Qトリオの議論(Q10は2008年夏に合意)と並行しプロセスバリデーションガイダンス²⁾の作成に着手した。

このガイダンスは、バリデーションのライフサイクルを3つのステージに分け、開発がプロセスバリデーションの

基礎になること述べ、技術移転と適格性確認の重要性を謳い、更にバリデートされた状態を保持するための日常的工程確認を強調し、前稿で述べた「国際的期待」を踏まえた原則やアプローチを記載した、優れた総合的なガイドラインである。Table 1にその目次を示した。

ガイダンスの中では、従来のPQバッチ3ロットの要件に対し、3ロットを明示しないという決定をしたため、「3ロットの製造が必要なくなった」、あるいは「3ロット以上が今後要件になる」という誤解があるようだ。筆者がFDAの担当者から得た変更の理由は、「過去3ロットという数字を明示していたが、一部企業では3ロット製造後の日常的な確認が不十分なケースが少なからず見られ、『管理された状態』を保つ企業活動が希薄であることを懸念し、“3”という数字を明記しない決定をした」とのことであった。

II.B. Approach to Process Validationの[Each manufacturer should judge whether it has gained sufficient understanding to provide a high degree of assurance in its manufacturing process to justify commercial distribution of the product. Focusing exclusively on qualification efforts without also understanding the manufacturing process and associated variations may not lead to adequate

* 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員 東京都世田谷区上用賀1-18-1(〒158-8501)
National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

Table 1 FDA のプロセスバリデーションガイダンス目次

TABLE OF CONTENTS	
I. INTRODUCTION.....	1
II. BACKGROUND.....	3
A. Process Validation and Drug Quality.....	3
B. Approach to Process Validation.....	4
III. STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS FOR PROCESS VALIDATION.....	5
IV. RECOMMENDATIONS.....	7
A. General Considerations for Process Validation.....	7
B. Stage 1 — Process Design.....	8
1. Building and Capturing Process Knowledge and Understanding.....	8
2. Establishing a Strategy for Process Control.....	9
C. Stage 2 — Process Qualification.....	10
1. Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment.....	10
2. Process Performance Qualification.....	11
3. PPQ Protocol.....	12
4. PPQ Protocol Execution and Report.....	13
D. Stage 3 — Continued Process Verification.....	14
V. CONCURRENT RELEASE OF PPQ BATCHES.....	16
VI. DOCUMENTATION.....	17
VII. ANALYTICAL METHODOLOGY.....	17
GLOSSARY.....	18
REFERENCES.....	19

assurance of quality. After establishing and confirming the process, manufacturers must maintain the process in a state of control over the life of the process, even as materials, equipment, production environment, personnel, and manufacturing procedures change.] という記述に、その思いが込められている。バリデーションロットの数については、米国の規制で製造プロセスの安定性を求めているため、初回出荷前までにプロセスの安定性を確認する、すなわち複数の製造する必要があるとのことである。

FDA のガイダンスには、ドラフト発表以来、いくつかの誤解があったと思われる。以下に主なものを挙げ解説する。

3 番目のステージに Continued Process Verification (日本語訳をつけるとしたら、日常的工程確認) の用語を用いたため、ICH-Q8 の Continuous Process Verification (日本語訳は継続的工程確認、前稿その 1 で説明したように PAT 技術などを用いた工程モニターのこと) との混同が

生じた。例えば、「FDA は PAT による工程モニターを義務化した」という誤解を耳にした。英語の continuous と continued の意味の違いは明確とのことではあるが、非英語圏では違いはわかりにくい。このため ICHQIWG では continued の使用を避け、明確に違いがわかる ongoing を採用した。後述する欧州の文書においても、ongoing が採用された。

また、開発ステージ (GMP は適用しないと明示してあるもの) もプロセスバリデーションガイドに記載したため、開発行為に対しても GMP を適用対象にするという誤解や懸念が生じた。開発段階の「工業化研究」活動に対しては、GMP のルールを適用しないということは、ICH の議論の場においても確認された国際的合意である。

これらの誤解が生じたものの、総合的に記述された優れたガイダンスである。「コンカレントバリデーション」(ICH-Q7, バリデーション基準) に関連して、PPQ ロットのコンカレントリリースという章 (V) を設け、「コンカレントバリデーション」と呼ばれるものはバリデーションではなく、特殊事情のある場合におけるバリデーション実行中の出荷であるとの見解が明確に示されている。

欧州の Quality Working Party (QWP, 審査官会議) からは、プロセスバリデーションガイドラインが 2014 年 2 月末に発行された³⁾。目次を Table 2 に示す。このガイドラインは申請資料に対するガイドラインであるため、コモン・テクニカル・ドキュメントの P.3.5. プロセスバリデーション/プロセス評価の項に関するガイドラインと言っても良いだろう。

欧州では Process Validation Guideline という名前のもとに、申請用のガイドラインを長年提示してきた。日米においては、プロセスバリデーションを GMP の課題と捉えるため、名称自体が欧州外において誤解あるいは認識の差を生じさせてきた。当ガイドラインのドラフトが発行された時点では、日本の専門家の多くがあやまって GMP のガイドラインと認識していた。欧州では、Process Validation を実質的に Process Development の意味で用いることが多いように感じる^{註*)}。

当ガイドラインは、2011 年末に完成した ICHQIWG の PtC を踏まえて作成されているため、従来のアプローチと継続的工程確認を使ったハイブリッドアプローチといった同様の内容が見られる。出荷前に必要なロット数に関しては、Annex I の中で the number of batches used would depend on the variability of the process, the complexity of the process / product and the experience of the manufacturer, but would usually be a minimum of 3 consecutive batches という記載により、連続した 3 ロットの製造

Table 2 欧州EMAの申請用プロセスバリデーションガイドライン目次

Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions	
Table of contents	
Executive summary	3
1. Introduction (background)	3
2. Scope.....	3
3. Legal basis.....	4
4. General considerations.....	4
5. Process validation.....	4
5.1. Traditional process validation.....	4
5.2. Continuous process verification	5
5.3. Hybrid approach.....	6
5.4. Design space verification.....	7
6. Scale-up.....	7
7. Post approval change control.....	7
8. Standard vs. non-standard methods of manufacture	8
Definitions.....	8
References.....	10
Annex I: Process validation scheme.....	12
Annex II: Standard/non-standard processes.....	14

を要求している。

当ガイドラインのドラフト段階では用語の定義として

- ・ Continued Process Verification :

Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

- ・ Continuous Process Verification :

An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH-Q8)

との記述が並列に掲載されていたが、誤解をさけるため、最終的には Continued Process Verification (FDA ガイドラインで使用) に代えて、ICH の教育資料で採用された On-

going Process Verification という用語が採用された。

欧州では、申請用のプロセスバリデーションガイドラインの作成と並行し、欧州 GMP のバリデーションガイドライン (Annex 15) の案が 2014 年 2 月に公表された⁹⁾。その目次を Table 3 に示す。その名前が示すように、適格性確認とバリデーションに関する GMP のガイドラインである。最近の ICH の議論に基づき、製品ライフサイクルにわたるプロセスバリデーションが強調されている。出荷前のロット数に関しては、申請用のガイドラインの考え方を踏襲して、品質リスクマネジメントの原理に基づき十分な評価が出来るように、企業が決定するとしながらも、連続した 3 ロットの生産も許容できるとしている (4.17, 4.18 の記述)。このガイドラインは、欧州特有の規制部分を除き、そのまま PIC/S のガイドラインとなる予定 (すなわち、自動的に日本のガイドラインとなる) であるので、精査をし、PIC/S における議論に積極的に参加する必要がある。

2. バリデーション基準の改定

2.1 前回の改定状況

2005 年改正薬事法施行当時に行われたバリデーション基準の改定時の状況、論点を振り返っておく。

この時期には、ICH-Q8, Q9 とともにステップ 2 の内容は固まっており、日本の承認書には製造法を記載する方針はすでに決定していた。2005 年のバリデーション基準には、適格性確認の一部を採用し、工業化研究 (すなわち原薬開発・製剤開発) は GMP 適用ではないことを明確に書き込むこととした。ライフサイクルのアプローチを盛り込む必要は認識されていたが、当時の状況では、『品質の照査』を GMP 全体に要件化できなかったため、スコープの狭い『工程の定期照査』を導入し、3 ロット製造後のモニターの重要性を強調することとした。承認書の製造法記載方針においては、ICH の重要品質特性、重要工程パラメータの考えを取り入れていたが、バリデーション基準の付表である「重要工程の表」の改訂はしなかった。原薬製造のプロセスバリデーションにおいて、化学反応が重要工程の例として掲載されていない不自然さは、この時点では解消できなかった。

注*) EMA が申請用プロセスガイドライン³⁾を作成中に、筆者はオブザーバーとして複数回作業分科会に参加する機会があった。EMA は、FDA のガイド²⁾のドラフトを注意深く検証していた。しかし、その性格を申請用のものと誤解をしていたようであり、草稿に日常的工程確認に関する記述に多くの紙面を使っていた。

EMA のガイドラインのドラフトに対し、申請用であることを明示する要望が寄せられた結果、information and data to be provided in regulatory submissions という副題が添えられることとなった。ふた昔前、筆者が米国企業で仕事をしていた折に欧州の共同開発のパートナーから、工場への技術移転前に Process Validation はすでに終わったと言われ当惑した経験がある。最近では、Q11 の開始前の議論で欧州の審査担当が Process Development の意味で Process Validation を使用し、日米とのコミュニケーションが困難になった。

Table 3 欧州 ECGMP ガイドライン補遺 15 クォリフィケーションとバリデーション案の目次

EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 15: Qualification and Validation	
Reasons for changes: Update as per concept paper on revision of Annex 15.	
Summary of changes: This change to annex 15 takes into account changes to other sections of the EU-GMP Guide Part I, Annex 11, ICH Q8, Q9, Q10 and Q11, QWP guidance on process validation and changes in manufacturing technology.	
Table of Contents	
	Page
Principle.....	4
General.....	4
1. Organising and Planning for Qualification and Validation.....	4
2. Documentation including VMP.....	5
3. Qualification stages for equipment, facilities and utilities.....	6
4. Process Validation.....	7
General.....	7
Concurrent validation.....	9
Traditional Approach.....	9
Continuous process verification.....	10
Ongoing process verification.....	10
5. Verification of Transportation.....	11
6. Validation of Packaging.....	11
7. Qualification of Utilities.....	11
8. Validation of Test methods.....	12
9. Cleaning validation.....	12
10. Re-qualification.....	13
11. Change Control.....	13
12. Glossary.....	14

Continuous Process Verification (継続的工程確認) の記載は、その導入が現実にはなっていないため見送った。なお、2005年のバリデーション基準から GMP 施行通知の一部 (第3章第4) に記載されるようになった。

2.2 バリデーション基準の改定方針

平成25年のバリデーション基準の改定は、同時に行わ

れた GMP 施行通知の改定の6つの主要点の一つとして、作業が厚生労働科学研究班の活動として検討された (Fig. 1)。

2013年のバリデーション基準作成の方針としては、国際的基準・期待を盛り込むこと、リスクマネジメント、ライフサイクルの概念・主要点を盛り込むこと、GMP 施行通知の他の部分の重要改訂 (例、『製品品質の照査』の導入) への手当をすること、いままでのような定義の羅列を避け、流れを改善すること、また、基準には基本ルールの記載に限定し、解説、How to、重要工程の例示は事例集に移すこととした。

2.3 バリデーション基準の改訂の主要部分の解説

平成25年8月のバリデーション基準は、前回同様、施行通知第3章第4として発行された⁹⁾。全文を文末に添付する。

冒頭には、『品質リスクを考慮し、実施すること』と記載することにより、品質リスクマネジメントの適用を求めた。

バリデーションの目的そのものは、『期待される結果を与えることを検証し、文書化することにより、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造すること』とこれまでと変更はないものの、『この目的を達成するために、医薬品開発および日常的な工程確認、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。一中略一 必要な技術移転を実施すること。』として、ライフサイクルの概念を盛り込むとともに、『技術移転』の重要性を言及した。

実施対象としては、<設備、システム又は装置、製造工程、洗浄作業>の3項目が挙げられている。

手順書については、『バリデーションが必要な設備、システム、装置、製造工程及び洗浄工程は製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮した、製造業者等が自ら特定する』とし、リスクベースで自ら特定することとしている。また、国際的な基準との整合を考慮し、『製造業者等の全体的なバリデーションの方針』などの項目を追加した。

バリデーション責任者の責務についての項では、『大規模プロジェクトにおいては、バリデーション全体を総括したマスタープランの活用』を言及した上で、『発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること』とし、考察という能動的な行動を要求したのは興味深い。

バリデーションの実施の項では、ICH 原薬 GMP ガイドライン (Q7) の記載にならない、『適格性評価 (DQ, IQ, OQ, PQ)』を追加した。

「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」 GMP施行通知改定作業

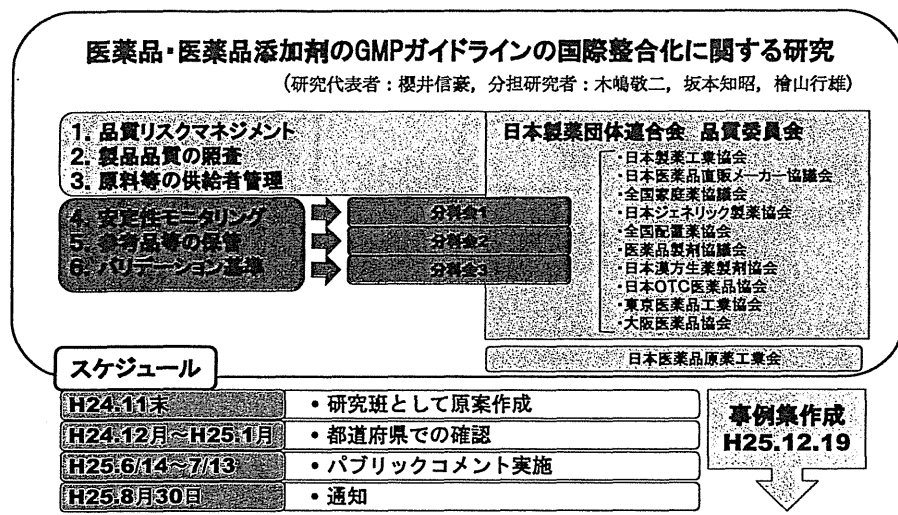


Fig.1 GMP 施行通知の改定の6つの主要点と厚生労働科学研究班の活動

工程バリデーションを『プロセスバリデーション(PV)』と表記を変更し、『検証の方法は原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し、またはそれと同等以上の手法とする』とした。基準には継続的工工程確認という用語の採用は避けしたが、同等以上の手法は、継続的工工程確認を取り入れた手法を想定した記載である。2013年版GMP事例集⁹⁾のGMP13-50からGMP13-54の継続的工工程確認に関するQ&Aを参照されたい。

予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの記載はそのまま残り、回顧的バリデーションはその役割を終えたため削除された。

再バリデーションは、『バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するため』のものであり、『実施の必要性、時期・項目は製品品質の照査又は製造の結果などを考慮し決定。無菌性保証に関わるバリデーションは製品品質の照査の結果にかかわらず実施』とされた。今回のGMP施行通知の改定で、新たに要件化された『製品品質の照査』とバリデーションが関連づけられたことは、注視すべきである。

このように、当初の方針に沿い、国際的基準・期待を盛り込むこと、リスクマネジメント、ライフサイクルの概念・主要点を盛り込むこと、GMP施行通知の他の部分の重要改訂(例、『製品品質の照査』の導入)への手当をすること、いままでのような定義の羅列を避け、流れを改善すること、また、基準には基本ルールの記載に限定し、解説、How to、重要工程の例示などは事例集に移された。

3. 展望

ICH 製剤開発(Q8)ガイドライン発行以前の製剤開発・製造法開発は一般に系統的ではなく、不十分なものがあることが課題である。これに対して、一解決法を日本PDA製薬学会が提示しているので紹介する(Fig.2参照)⁷⁾。

全体のプロセスは新規の開発のQbDプロセスに良く似ているものの、新規との大きな違いは製造実績があることである。まず、製品に対して、既に得られている知識を基に回顧的な初期リスクアセスメントを行う。この初期リスクアセスメントは、現行の管理戦略がある一定程度の基準を満たすか否かを決定するためのものである。現行の管理戦略に大きなリスクがあれば、詳細なデータマイニングを行い、場合によっては新規の実験的検討を経て管理戦略の変更の進む場合もあるプロセスである。このプロセスの利点は、曖昧であった現行の管理戦略を整理・評価できることであろう。興味深いことに、当発表において、新たにQbDを採用した製品に対しても、製造実績を積むにつれ、提示されたプロセスを踏むことを推薦している。この部分は、本稿で述べてきた国際的期待の「工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認した上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。」に一致する。

最近、QbD開発を行っている欧米企業数社に既存品への対応について聞き取りを行ったところ、対象は限定されてはいるものの、回顧的リスクアセスメントに基づいて管理戦略をアップデートしているとのことであった。

前稿¹⁾では、「徹底的な製品理解をもと設計された製造

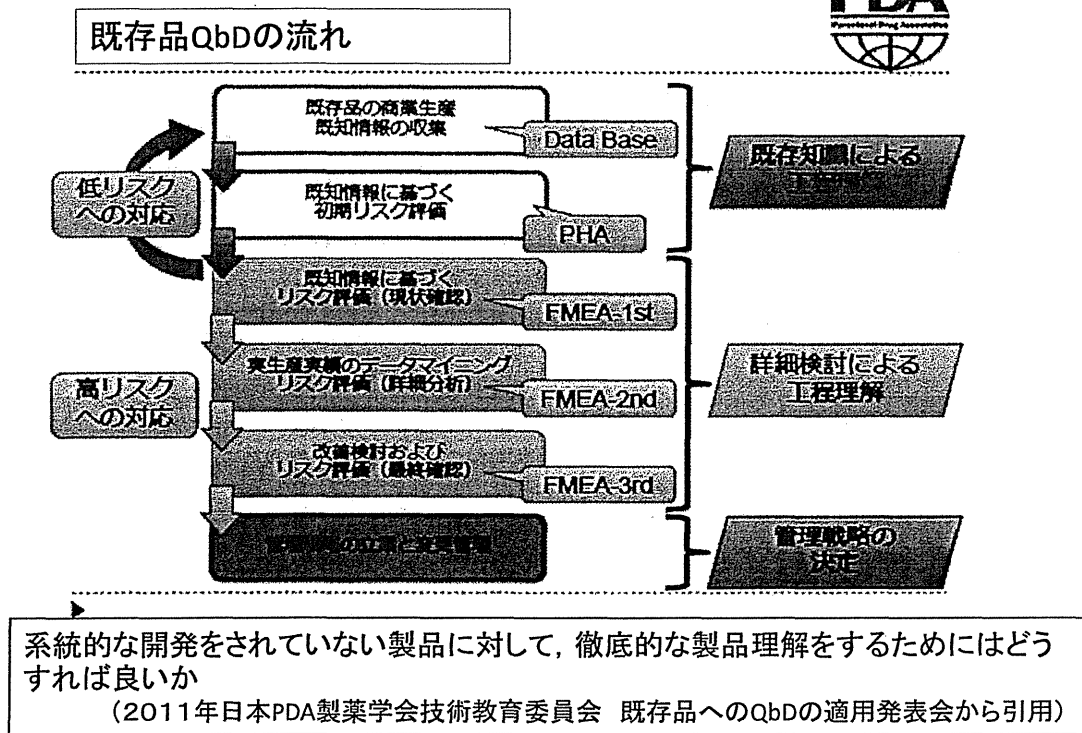


Fig.2 既存品への QbD の適用プロセス

工程が設定され、その知識・技術が工場に移転されること、工場の生産が『管理された状態』であることを評価・確認された上で出荷される。『管理された状態』を保たねばならない。」という国際的期待を述べ、ICHにおける議論を追跡し、本稿では日米欧それぞれにおけるプロセスバリデーションに関するガイドラインなど概観した。国際的期待の内容が、各ガイドラインに取り込まれたことを認識していただけたものとする。この期待をさらに浸透させていくためには、ICHにおいて一つの文書にまとめることも必要と考えられる。

引用文献

1) 檜山行雄, プロセスバリデーションの国際的期待と改定バリデーション基準(その1) - ICH ガイドライン及び質疑応答・留意事項における国際的期待一, 医薬品医療機器レギュ

ラトリサイエンス, 2014, 45 (4), p.282-287.
 2) Guidance for Industry, Process Validation General Principles and Practices January 2011 CGMP Revision 1.
 3) Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014, European Medicines Agency (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1).
 4) EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, DRAFT Annex 15: Qualification and Validation, European Commission, February 6, 2014.
 5) 改定 GMP 施行通知, 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準順に関する省令の取扱いについて, 薬食監麻発 0830 第 1 号, 平成 25 年 8 月 30 日.
 6) 2013 年版 GMP 事例集, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課, 平成 25 年 12 月 19 日.
 7) 日本 PDA 製薬学会技術教育委員会発表会, 「既存品への QbD の適用」2011 年, 東京.

添付

第3章 医薬品・医薬部外品 GMP 省令

第4 バリデーション基準

1. 医薬品・医薬部外品 GMP 省令に規定するバリデーションについては、品質リスクを考慮し、以下の「バリデーション基準」に基づいて実施すること。

2. バリデーション基準

(1) バリデーションの目的

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。

(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。）

イ. 製造工程

ウ. 洗浄作業

(3) バリデーションに関する手順書

ア. 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第8条第4項第2号（第32条において準用する場合を含む。）のバリデーションに関する手順書には次に掲げる事項が定められなければならない。なお、バリデーションが必要な設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業は、製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定する。

(ア) 製造業者等の全体的なバリデーションの方針

(イ) 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第13条第1項に規定する製造業者等があらかじめ指定した者（以下「バリデーション責任者」という。）及びその他関係する組織の責務等に関する事項

(ウ) (5)に掲げる各バリデーションの実施時期（タイミング）に関する事項

(エ) (4)ア.のバリデーションの実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項

(オ) (4)エ.のバリデーションの実施報告書の作成、評価及び承認（記録方法も含む。）に関する事項

(カ) バリデーションに関する文書の保管に関する事項

(キ) その他必要な事項

イ. バリデーションに関する手順書は、(2)に示す実施対象に対して、(4)の規定に適合するように作成しなければならない。

ウ. バリデーションに関する手順書には、作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由を記載しなければならない。

エ. 製造業者等は、バリデーションに関する手順書の内容についての改訂に係る手続きを明確にしたうえで、バリデーションに関する手順書を適切に管理しなければならない。

(4) バリデーション責任者の責務

バリデーション責任者は、バリデーションに関する手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。

ア. バリデーションに関する手順書に基づき製造しようとする製品について、(2)の実施対象に関してバリデーションの実施計画書（以下「計画書」という。）を作成すること。計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。なお、大規模プロジェクトのように、バリデーションの対象範囲が広く、個別の計画書が複数ある場合には、バリデーション全体を総括したマスタープランの活用について考慮すること。

(ア) 項目

(イ) 当該項目のバリデーションの目的（バリデーション全体の目的を含む。）

(ウ) 実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業、並びにそれらの概要

(エ) 当該製造手順等の期待される結果

(オ) 検証の方法（検証結果の評価の基準及び方法を含む。）

(カ) 検証の実施時期

(キ) バリデーションを行う者及び責務

(ク) 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由

(ケ) その他必要な事項

イ. ア.の計画書に従い、(6)に規定するそれぞれのバリデーションを実施すること。

ウ. 発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること。

エ. バリデーション結果をまとめたバリデーションの実施報告書を作成すること。

オ. その他医薬品・医薬部外品 GMP 省令第13条に規定する業務を適切に実施すること。

(5) バリデーションの実施

本項では、バリデーションを実施する際の基本的な要件を規定する。

ア. 適格性評価

新規に据付け又は改良した設備、システム又は装置に対し、通常、以下の適格性評価を個々に、又は組み合わせて実施することをいう。

原則、各段階の適格性評価が終了した後、次の段階の適格性評価を実施する。

(ア) 設計時適格性評価 (DQ)

設備、システム又は装置が、目的とする用途に適していることを確認し、文書化することをいう。

(イ) 設備据付時適格性評価 (IQ)

設備、システム又は装置が、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、文書化することをいう。校正された計測器を使用すること。

(ウ) 運転時適格性評価 (OQ)

設備、システム又は装置が、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、文書化することをいう。校正された計測器を使用すること。

(エ) 性能適格性評価 (PQ)

設備、システム又は装置が、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し、文書化することをいう。校正された計測器を使用すること。

イ. プロセスバリデーション (PV)

工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定した製品品質に影響を及ぼす変動要因（原料及び資材の物性、操作条件等）を考慮した上で設定した許容条件の下で稼動する工程が、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、文書化することをいう。

プロセスバリデーションの実施に当たっては、少なくとも以下の点を考慮すること。

① プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションに用いる設備、システム又は装置の適格性評価が適切に完了していることを確認する。

② プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションの評価に用いる試験方法の妥当性を評価する。

③ 検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法とする。

④ 通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する。

(ア) 予測的バリデーション

製品の通常生産前に行うバリデーションのことをいう。

プロセスバリデーションの対象となる製品が販売又は供給されることを意図している場合は、それらが製造される条件はバリデーション作業の満足すべき結果を含めて、GMP 省令の要件及び製造販売承認の内容に完全に適合すること。

(イ) コンカレントバリデーション

製品の通常生産に合わせて行うバリデーションのことをいう。

限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の場合に用いられる。

ウ. 洗浄バリデーション

洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化することをいう。

残留物等の限度値は、使用する製造設備の材質、製品の安全性などの論理的な根拠に基づき設定しなければならない。また、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。

エ. 再バリデーション

実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業において、バリデーションされた状態が維持されていることを定期的に再確認するために適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーション等を実施し、引き続き目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。

実施の必要性、実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査の結果等を考慮して決定する。なお、無菌性保証に係るバリデーションのように、製品品質への影響が大きいことから定期的に実施することが求められる場合には、製品品質の照査の結果にかかわらず定期的に再バリデーションを実施すること。

オ. 変更時のバリデーション

原料、資材、製造工程、構造設備、洗浄作業等を変更する場合に実施するバリデーションをいう。製品品質又は製造工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある場合は、変更時の管理の一部として品質リスクに基づき再度適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーション等を実施する必要性を検討し、実施する場合にはその範囲を決定すること。

(6) 適用の特例

次に掲げる製品については、この基準の適用を除外し、別途バリデーション基準を定めるものとする。

ア. あへん系麻薬を原料とする製品

イ. ロットを構成しない血液製剤に係る製品

ウ. 薬事法第43条第1項等の規定による検定を受けるべき医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量を定める件（昭和38年厚生省告示第279号）中2において、中間段階における検定基準が定められている医薬品に係る製品

エ. その他特に指定する製品

特集（日本薬局方）

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

Quality Tests and Manufacturing Process Control in the Japanese Pharmacopoeia: Process Analytical Technology (PAT) and New Paradigm of Pharmaceutical Quality

香取 典子*, 坂本 知昭, 小出 達夫

Noriko KATORI, Tomoaki SAKAMOTO and Tatsuo KOIDE

Abstract

The basic quality concept in Pharmacopoeias has been "Quality by Test", a quality assurance with the test standard. However, recently, the new concept in quality assurance for pharmaceuticals called QbD (Quality by Design) is widely used. QbD is a systematic approach based on scientific principles. New analytical technologies such as Near Infrared Spectroscopy (NIR), terahertz and Raman spectroscopy enable to measure a lot of products rapidly without destroying products in manufacturing process. In this article, we introduce these new technologies for Process analytical technology (PAT) and indicate situation that Pharmacopoeias facing with the need to incorporate a more advanced concept such as QbD also the way of quality assurance.

抄 録

薬局方が基本概念としてきた試験規格による品質確保（quality by tests）に代わり、新たな品質確保のコンセプトとしてQbD（quality by design）と呼ばれる概念が広く医薬品規制の場に取り入れられてきている。近赤外（NIR）、テラヘルツ、ラマン分光法のような最新の分析技術により、工程中においてリアルタイムで多数の製品が迅速かつ非破壊で分析されるようになってきている。ここでは、Process analytical technology（PAT）に用いられる最新の分析技術を紹介すると共に、各国薬局方が品質確保のあり方についてQbDのようなより進んだ概念を取り込む必要性に迫られてきていることを述べる。

Key words: ICH Q8, PAT, NIR, terahertz, Raman spectroscopy, QbD, real time release testing

はじめに

日本薬局方 (JP) の試験規格は長らく我が国における医薬品の品質確保の土台であったし、また現在においてもその重要性は変わらない。しかし、医薬品を実際に製造する工場での品質確保は、薬局方に記載されているような、最終製品に対する出荷試験だけでは十分とは言えなくなってきた。すなわち、GMP でカバーされる製造工程内の工程管理がきちんとなされない限り、出荷時の試験だけでは医薬品の品質確保は難しいと言ふことである。

新薬の申請に関わる交際調和の場である ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) の 2003 年 ブラッセル会議において、FDA の提案による「リスク管理と科学を取り入れた、製品ライフサイクル全体に適用可能な調和された品質システム」というトピックが採用され、現在 Q カルテット (Q8, 9, 10, 11) と呼ばれる新しい品質のパラダイムに基づくガイドライン群が作成される契機となった。

新しい品質のパラダイムとは QbD (quality by design) と呼ばれるもので、最初に Q8 ガイドラインにおいて提示された。それまでの quality by tests と呼ばれる方法が、主に最終製品を試験することにより医薬品の品質を担保していたのに比べ、製造時の品質管理に重きを置き、さらにデザインスペース (DS)、プロセス解析工学 (PAT; Process analytical technology) などの新しい概念、技術を取り入れて、経験より科学を重視した品質確保の方法によるものである。さらには、リスクに応じた対応を基本とする、Q9 ガイドラインの示すリスク管理と管理戦略が、適切で負担の少ない品質確保を推奨している。近年、こういった新しい手法に基づく医薬品申請が増えつつあり、従来の quality by tests を基本概念とする薬局方も、医薬品品質確保の概念として、こういっ

た新しいパラダイムへの対応が求められている。

1. 薬局方における PAT と製造管理、 含量均一性試験

こういった新しい概念に一早く対応したのがヨーロッパ薬局方 (EP) である。PAT による工程内管理での結果を最終製品の出荷試験と同等と見なすことによって、RTRT (real time release testing) が可能になる。近赤外 (NIR) 分光法のような非破壊的測定法は、多量のサンプルをリアルタイムで測定することができる。その結果、小さいサンプルサイズで試験を行う従来のロット出荷試験に比べ、PAT では推定精度が高いサンプルサイズの多い試験によって確実に品質の悪いロットを排除することが可能となるが、今までの薬局方に準じた出荷試験の判定基準 (図 1) をそのまま用いると、通常に比べ試験が厳しくなりすぎるなどの問題が生じることが指摘されてきた。このような事態に対応するため、EP は現行の製剤均一性試験法 (JP と同じ国際調和規格) の代替法として、Alternate1 または Alternate 2 の 2 種の試験規格を提示し、RTRT においてサンプルサイズが膨大になるケースに対応した¹⁾。Alternate 1 は JP16 の製剤均一性試験法と同じ計量試験 (判定値) と計数試験 (c2: 表示量 ± 25.0% の outlier の個数) の組合せであり、Alternate 2 は限度値の異なる 2 種の計数試験 (c1: 15% を超える偏差の outlier の個数, c2 の規定: 25% を超える偏差の outlier の個数) の組合せである (表 1)。

JP16 6.02 製剤均一性試験法

判定基準

計量試験 (parametric):

$$\text{判定値} = |M - \bar{X}| + ks$$

$$\text{判定係数: } k = 2.4 \text{ (n=10)}$$

$$k = 2.0 \text{ (n=30)}$$

計数試験 (nonparametric):

$$c2 \text{ (許容個数)} = 0 \text{ (}\pm 25\%, \text{ n=30)}$$

実数定義	
M:	含量の基準値 (100.0%)
X:	表示量に対する%で表した個々の含量の平均
n:	試料数 (試験した試料の全個数)
k:	判定係数
s:	標準偏差

図 1 日本薬局方の製剤均一性試験法における判定基準

表1 Acceptance constants and numbers for the Uniformity of Dosage Unit Tests by EP

Sample size (n)	Alternative 1		Alternative 2	
	Acceptance constant (k)	C2 (±25.0%)	C1 (±15.0%)	C2 (±25.0%)
≥50	-	-	-	-
≥75	-	-	-	-
≥100	2.15	0	3	0
≥150	2.19	0	4	0
≥200	2.21	1	6	1
≥300	2.23	2	8	2
≥500	2.25	4	13	4
≥1000	2.27	8	25	8
≥2000	2.29	18	47	18
≥5000	2.30	47	112	47
≥10000	2.31	94	217	94

EPが新しい製剤均一性試験規格を提案する以前に、米国製薬工業会(PhRMA)が製剤均一性試験法の代替法、「Large-N」法²⁾を提案している。この方法は表示量から15%を超える偏差の製剤が規定の数(c1)以下なら適合するという、1段階の計数試験である。しかし含量が15%を超える outlierの規定のみで、25%を超える含量の偏りの大きい outlier に対する規定が無く、ロットの含量が正規分布しない場合の対応が取られていない。前述のEPの試験規格は、25%を超える outlierの規定があり、より頑健性が高いと言える。日本では厚生労働科学研究「医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究」の報告書でEPのRTRT規格の優位性が述べられている³⁾。

米国食品医薬品局(FDA)は許容限界(tolerance limit)を理論的背景とした parametric two-sided tolerance interval (PTSTI) と parametric two one-sided tolerance intervals (PTOSTI) を製剤均一性試験法の判定基準として提案⁴⁾した。PTSITは両側許容限界規格と考えられる判定基準で、統計的にはリスクを数値計算で求めることが出来ないため、シミュレーションで計算し、判定に用いる係数Kを定めている。一方、PTOSTI

は日本薬局方の計量試験と基本的には同じ理論を背景にしているが、日本からの提案規格である判定基準は合格率5%の消費者危険レベルの coverage が約80%と設定しているが、FDAのPTOSTIはもっと coverage の設定を高くしているため、判定に用いる係数Kが調和UDU試験法より厳しくなっている。すなわち、調和UDU試験法の1回目10個におけるk=2.4、2回目30個におけるk=2.0が、FDAの提案では1回目k=3.12、2回目k=2.16と、現行の製剤均一性試験法に比較し相当厳しくなっており、このコンセプトをそのままPATに应用することは、その根拠の妥当性も含めて、生産者に受け入れられるかどうか危ぶまれる。米国薬局方(USP)はPATへの対応も含めて幾つかの考察を行っている⁵⁾。今後、薬局方の国際調和においてRTRT等の新しい品質コンセプトへの対応を提案する見込みである。

日本薬局方では従来の試験規格では対応が難しいケースについて今後の方策を検討するため「製法問題に関する小委員会」を2013年2月より立ち上げた。この委員会では製法の異なる製品を収載する場合のルールを定めると共に、日本薬局方の試験規格(出荷試験)と工程管理について概念・役割の整理を行い、医薬品申請とGMP査察との関係性をも踏まえ、医薬品規制における日本薬局方の位置づけを明確にすることが目的とされている。PATやRTRT等における試験規格についても何らかの対応が取られることが期待される。

2. 近赤外分光法とPAT

近赤外光は、可視光と赤外光の間であって、通例、750~2500nm (13333~4000cm⁻¹)の波長(波数)範囲の光を指す。近赤外(NIR)分光法はPATによる品質管理体制の運用における有望な分析法の1つとして製薬分野で注目されてきた。現在までに主に水分量、主薬含量、含量均一性の測定などについて多くの適用研究がなされ、また第十五改正日本薬局方第二追補から参考情報として「近赤外吸収スペクトル測定法」が記載さ

れている。NIR 分光法は多くの固形試料を迅速、非破壊で測定できるだけでなく、光学ファイバープローブを用いて分光器本体から離れた場所にある試料の遠隔測定が可能である。従って、製薬分野では、工程管理を含めた製造及び品質管理現場で、導入のしやすい分析法であり、品質規格・基準のためのオフラインでの分析法として利用されるばかりではなく、プロセス解析ツールの1つとしての応用研究が進められている⁶⁻¹⁵⁾。

PATとして錠剤などの固形製剤中の主薬成分の定量を製造プロセス中に行うことができれば、リリースのための定量試験や製剤試験の一部を効率化できる可能性があり、出荷までの期間の短縮や試験検査に係る人員低減などにつながる事が期待される。アセトアミノフェンを主薬成分(10 w/w%)とするモデル錠剤を調製し、In-line測定(PAT適用)への可能性について検討を行った例について¹⁶⁾、モデル錠剤処方成分のうち、主薬成分のほかに含量の高い乳糖一水和物及びコーンスターチの各標準物質から得たNIRスペクトルを図2に示した。得られたスペクトルをデータ解析して濃度などの値に変換するためには検量モ

デルを構築する必要がある。添加剤など共存する物質の量が主薬成分の濃度に対して相関(共線性)が無い場合は特定の波長を用いて単回帰解析が可能だが、複数の原料が混合されて製造されている製剤のNIR吸収ピークは、通常は種々の官能基由来のピークが複雑に重なりあったブロードなピークとなるため、目的とする成分に特異的なバンドを抽出する過程で、多変量解析手法を利用する。中でも、錠剤中の主薬含量測定法のように定量を目的とする検量モデルを構築する場合は、PLS(部分最小二乗法)が主に用いられる¹⁷⁾。さらに、解析を行う前にスムージング、正規化や二次微分処理などをスペクトルデータに施し、環境に影響されにくいより頑健なデータを得ることが重要である¹⁸⁾。また、実験計画法(DoE; design of experiments)を用いて、検量モデル作成に必要な錠剤数が多くなり過ぎないように工夫することも奨められる。

医薬品の出荷試験に用いるためには、ICH Q2及び日本薬局方等で提唱される分析法バリデーションに準じた分析能パラメータの評価、すなわち特異性、真度、精度(併行精度)、直線性(範

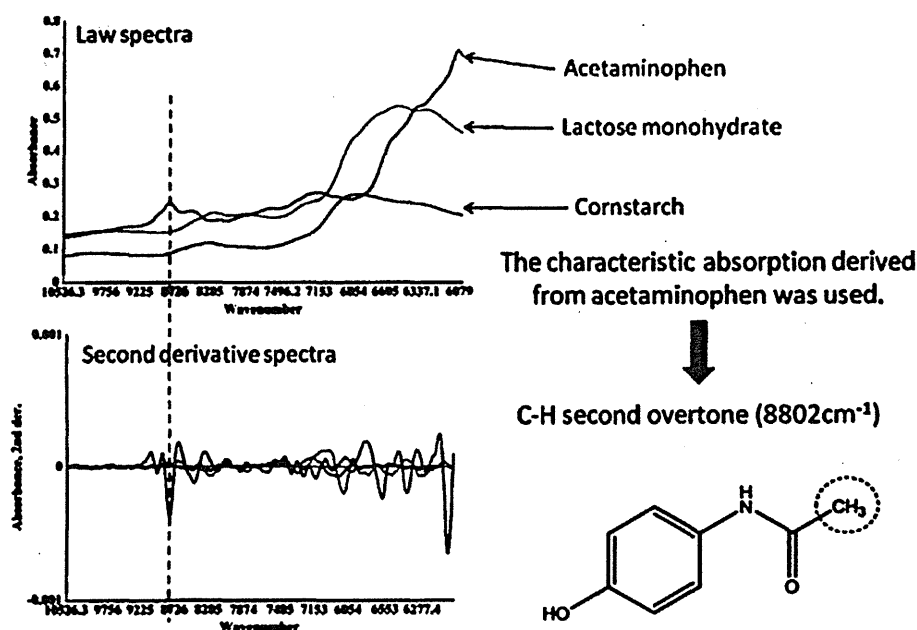


図2 各標準物質から得た透過NIRスペクトル

図)を評価の対象としたバリデーションが必要である¹⁹⁾。しかし、検量モデルを用いた定量法では、モデルが適切かどうかを常日頃メンテナンスによって確認し、モデルを改訂しつつ分析の質を維持して行かなくてはならない。従って、薬局方におけるシステム適合性試験の他に、キャリブレーション、バリデーション及び再バリデーションと言った項目が、分析法を規定する際に必要となってくる。

3. 遠赤外/テラヘルツ分光法とPAT

遠赤外/テラヘルツ波は、光波と電波の中間に位置し、両者の性質を併せもつ魅力的な電磁波領域である。この領域の波長は現時点で3 mm~30 μm (100GHz~10THzまたは約 3.3cm^{-1} ~約 333.3cm^{-1})と定義されている。この領域については、赤外の長波長側(光波側)及びマイクロ波の短波長側(電波側)から研究が進められていたが、“テラヘルツギャップ”と呼ばれるエネルギーが低下する領域であることから、長年、“未踏の光”として、その実用的用途は限定されていた。しかし、近年では、半導体ならびに超電導技術の進歩など光エレクトロニクスの新技術の出現により、“未踏の光”の領域も実用化されつつある。製薬分野においては、従来から遠赤外分光法としてその名は知られていたが、赤外(中赤外)分光法ならびにNIR分光法と比べてあまり活用されてこなかった。最近では、“テラヘルツ”の名称が浸透し、製薬分野でも活用され始めている。ここでは、遠赤外/テラヘルツ分光法に関する製薬分野での活用例と展望について解説する。

遠赤外/テラヘルツ波の光源として、高圧水銀ランプ(遠赤外分光)やレーザーなどが用いられることが多い。その他には、ジャイロトロンやシンクロトロン放射などがある。高圧水銀ランプを光源とする場合には、ビームスプリッターの選択にもよるが、中赤外領域から連続した広範囲な分光情報の取得が可能である。一方、レーザーを光源とする場合には、レーザー及び半導体の種類により得

られる帯域が異なることがあるので、分光計測を行う場合には注意を要する。発振原理・検出方法の違いにより、大きくテラヘルツ時間領域分光法(terahertz time domain spectroscopy: THz-TDS)及びテラヘルツ連続波分光法(terahertz continuous wave: THz-CW)に分けることができる。

THz-TDSでは、超短パルスによるテラヘルツ波の時間応答(テラヘルツ波形)を記録し、そのフーリエ変換スペクトルを得る。試料に固有の複素屈折率から、試料に特徴的なフーリエ変換スペクトルが得られる。また、層をもつ試料などでは、各層のインターフェイスからの反射パルス波を検知することで、層の厚みなどを算出することもできる(図3)。一方、THz-CWの場合では、時間分解測定はできないが、THz-TDSと比べて周波数分解能が高く、一般に高感度であるとされる。また二つの赤外レーザー光の差周波数(ビート周波数)によって、光学結晶中の格子振動を励起してテラヘルツ波を発生させる差周波法などにより広帯域での測定が可能である。その他として、テラヘルツ帯に相当するラマン散乱光(低波数ラマン散乱)を得る分光法もあるが、通例、テラヘルツ分光法には含まれない。

遠赤外/テラヘルツ波はある種のプラスチックや医薬品に用いられるほとんどの有機化合物などの多くの材料に対して半透過的であり、医薬品製造工程において非破壊測定への適用が期待されている。特にTDSでは、時間領域測定の特長を活かしたコーティング錠の膜厚測定や錠剤内部の構

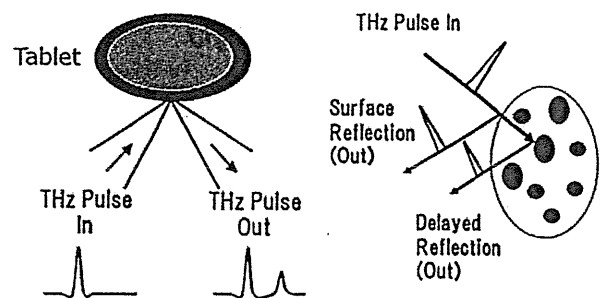


図3 コーティング層並びに内部異物(密度の変化)に起因するエコー・反射