医薬品ライフサイクルと変更マネジメント

第一部　ライフサイクルマネジメント

ライフサイクルマネジメントの中での管理戦略

ーアリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例ー

2017年2月8日

第19回　医薬品品質フォーラム　シンポジウム

エーザイ株式会社

日本リージョナルクオリティ統括部

今井　昭生

内容

1. Introduction

2. アリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例

- ライフサイクルマネジメントに関する考察
- 変更の事例
- 管理戦略

3. おわりに

1.Introduction

医薬品（製品）ライフサイクル

定義／意味

Introduction:　医薬品（製品）ライフサイクル

定義／意味

「医薬品（製品）ライフサイクル」という用語には、
少なくとも2種の意味がある。

マーケティング と ICH（品質）では,
異なる意味で使用していることに注意。

マーケティング :
商品の販売やサービスなどを促進するための活動。市場活動。
（広辞苑）

Introduction:　医薬品（製品）ライフサイクル

定義／意味

◎マーケティング（販売の視点）

「医薬品のライフサイクル」とは、新医薬品が上市してから 製造中止までの 販売推移を指し、横軸を時間、縦軸 を 当該製品全体の 売上額として、その期間の売上推移曲線として 視覚化できる。そのマネジメントとしては、売上 推移曲線と時間軸で 囲まれる範囲（総売上）が最大になるようにする・・・・

医薬品のライフサイクルマネジメント（LCM）

医薬品のライフサイクルを通して、当該医薬品の総売り上げが最大化するような戦略を立て、実行すること・・・後継品開発・適応追加・剤形追加・結晶多形特許,etc

- 引用&参照：ライフサイクルマネジメント と 医療特許　新保 斎（理研）, 隅蔵 康一（政策研究大学院大）
- http://www.jaist.ac.jp/coe/library/jssprm_p/2004/pdf/2004-2E01.pdf

Introduction:　医薬品（製品）ライフサイクル

定義／意味

ICHQ9：品質リスクマネジメントに関するガイドライン

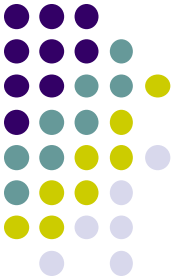
- 製品ライフサイクル
- 初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程。

マーケティングのライフサイクルと異なり“縦軸”が表現されていない

- **Product Lifecycle:**
- All phases in the life of the product from the initial development through marketing until the product's discontinuation.

医薬品（製品）ライフサイクルマネジメント

Pharmaceutical Product Lifecycle management



マーケティング：ライフサイクルマネジメント

医薬品のライフサイクルを通して、当該医薬品の総売り上げが最大化するような戦略を立て、実行すること・・・後継品開発・適応追加・剤形追加・結晶多形特許，etc

ICHQ11 ：9.ライフサイクルマネジメント

- 品質システムの要素及び経営陣の責任による製品ライフサイクルの全期間にわたる継続的改善の促進。
- 継続的改善には知識管理（体系的な取り組み）が必要。

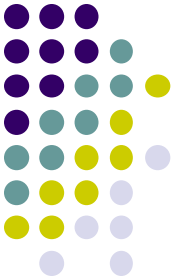
  ＊知識管理にはプロセス・バリデーション及び変更マネジメントに関する活動が含まれる。
- 継続的改善とプロセス・バリデーション、又は継続的工程確認（PATツール）は、適切で効果的な管理戦略のもとで実行される。

  ＊管理戦略の有効性は、定期的に評価されるべき。

品質システムの要素及び経営陣の責任により、
継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとで実行すること。

医薬品（製品）ライフサイクルマネジメント

Pharmaceutical Product Lifecycle management



マーケティング：ライフサイクルマネジメント

医薬品のライフサイクルを通して、当該医薬品の総売り上げが最大化するような戦略を立て、実行すること

・・・後継品開発・適応追加・剤形追加・結晶多形特許，etc

横軸： 時間

縦軸： 売上額

ICH（品質）：ライフサイクルマネジメント

品質システムの要素及び経営陣の責任により、継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとで実行すること。

・・・品質システムの要素 ・経営陣の責任 ・継続的改善 ・知識管理 ・管理戦略

横軸： 時間

縦軸： 品質？ Knowledge? PQS*？

*PQS: 医薬品品質システム（PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM）

医薬品（製品）ライフサイクルマネジメント

Pharmaceutical Product Lifecycle management

ICHQ11 :**9.** ライフサイクルマネジメント

－注意点－

- 提案された全ての製造工程の変更は、原薬及び必要に応じて製剤の品質に及ぼす影響について評価しなければならない。

- 申請し、承認された情報の変更は、各極の規制及びガイドラインに従って規制当局に報告する必要がある。

－変・軽微、PAS・CBE・AR、Type II・Type IA・B

- 商業生産から得た知識は、製造工程の理解及び稼働性能をより改善し、原薬の品質を確実にするための管理戦略を調整するために用いることができる。
- 他の製品又は新しい革新技術から得た知識は、同様にこれらの目的に寄与できる。
- 原薬の製造に携わるすべての施設で、製造工程を実行し、管理戦略を遂行するために必要な知識と工程理解を共有すべきである。

難易度高い

マーケティング

ライフサイクルマネジメント

化合物選択→Ph Ⅰ→Ⅱ→Ⅲ→NDA→ → → → → → → → → → 物質特許満了

1988 年　　1996 年　　2010/ 2011/ 2012 年

物質特許

- 1994 年:Bayer(ドイツ)
- 1995 年:Aventis(US)
- 1995 年:Pfizer(US)
- 1998 年:Fintech Lab.(イスラエル)
- 1999 年:Eisai(日本)
- 2002 年: Fintech Lab.(イスラエル)
- 2002 年:Chemagis(イスラエル)
- 2003 年:USV Ltd.（インド）
- 2003 年:Ranbaxy（インド）
- 2003 年:Dr.Reddy's（インド）
- 2003 年:Tianjin Hemey（中国）
- 2003 年:Hetero Drugs（インド）
- 2004 年:Jubilant Organosys（インド）
- 2005 年:Zelikovitch(イスラエル)
- 2005 年:Pliva Istrazivanje（クロアチア）
- 2005 年:Synthon（オランダ）
- 2005 年:Richter Gedeon（ハンガリー）
- 2005 年:Medichem(スペイン)
- 2006 年:Southwest Synthetic（中国）
- 2006 年:Cipla(インド)
- 2006 年:Aurobindo Pharma（インド）
- 2006 年:IND Swift Lab（インド）

他社：合成法特許

2010年
US MF登録 25件（23社）

マーケティング

ライフサイクルマネジメント

化合物選択→Ph I →II →III →NDA→ → → → → → → → → → 物質特許満了

1988 年　　1996　　2010/ 2011/ 2012 年

物質特許　　1996-1997 年（Eisai 多形特許：原薬＆フリー体）

- 2002 年:無晶形（イスラエル）
- 2002 年:無晶形（スロベニア）
- 2003 年:無晶形（インド）
- 2003 年:無晶形（US）
- 2003 年:塩形（インド）HBr 塩
- 2003 年:結晶形（インド）
- 2004 年:フリー体結晶形（US）
- 2004 年: フリー体結晶形（US）
- 2004 年: フリー体結晶形（イスラエル）
- 2004 年:結晶形（スロベニア）
- 2004 年:結晶形+製剤（インド）
- 2004 年:結晶形（インド）
- 2004 年:結晶形（インド）
- 2004 年無晶形（インド）
- 2004 年:塩形（ハンガリー）
- 2004 年:塩形（ドイツ）
- 2004 年:塩形（イスラエル）
- 2004 年:塩形（インド）
- 2005 年:結晶形（オランダ）
- 2005 年:結晶形（インド）
- 2005 年:結晶形（インド）
- 2005 年:結晶形（インド）
- 2005 年:結晶形（インド）
- 2005 年結晶形+製剤（ドイツ）
- 2008 年フリー体結晶形（インド）

他社：塩形・多形特許

2010年
US MF登録 25件（23社）

医薬品（製品）ライフサイクルマネジメント

Pharmaceutical Product Lifecycle management

ICH（品質）：ライフサイクルマネジメント

品質システムの要素及び経営陣の責任により、継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとで実行すること。

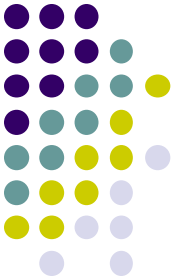
・・・品質システムの要素 ・経営陣の責任 ・継続的改善 ・知識管理 ・管理戦略

横軸： 時間

縦軸： 品質？ Knowledge? PQS？

医薬品(製品)ライフサイクルマネジメント

ICH(品質):品質システムの要素 ・経営陣の責任 ・継続的改善 ・知識管理 ・管理戦略



・品質システムの要素(ICHQ10)

- 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
- 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
- 変更マネジメントシステム
- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

・継続的改善(ICHQ10)

- 要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動。

・知識管理(ICHQ10)

- 製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するための体系的取り組み。

・管理戦略(ICHQ10)

- 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。

管理戦略:PHARM TECH JAPAN Vol.31 No.9(2015) 15(1567)

医薬品（製品）ライフサイクルマネジメント

Pharmaceutical Product Lifecycle management

ICHQ11 :**9.** ライフサイクルマネジメント

－注意点－

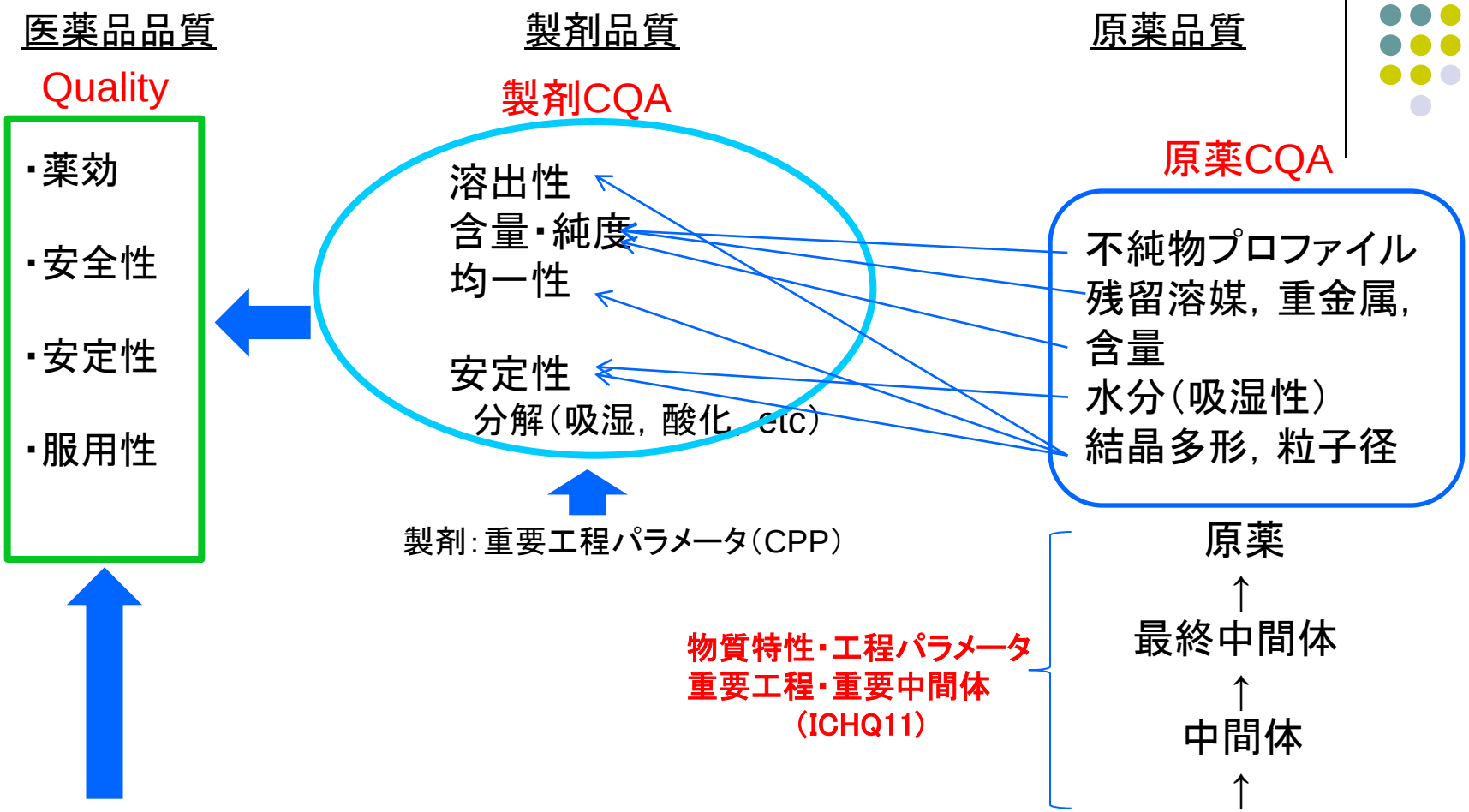
- 提案された全ての製造工程の変更は、原薬及び必要に応じて製剤の品質に及ぼす影響について評価しなければならない。

原薬品質
製剤品質

影響について評価

何をどのように評価するか？

Quality & QTPP & CQA & CPP



品質の定義

ICHQ8

原薬あるいは製剤の意図した用途への適切さのこと。同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある（ICH Q6A）

Quality:

The suitability of either a drug substance or a drug product for its intended use. This term includes such attributes as the identity, strength, and purity (ICH Q6A).

ICHQ9&10

製品、システム又は工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項を満たす程度。（ICH Q6Aにおける原薬及び製剤の『品質』に関する定義参照）

Quality:

The degree to which a set of inherent properties of a product, system or process fulfills requirements (see ICH Q6A definition specifically for "quality" of drug substance and drug (medicinal) products.)

品質の定義

ICHQ8（ICHQ6A）
原薬あるいは製剤の**意図した用途への適切さ**のこと。
同一性、含量、物質の純度のような特性を指すこともある。

品質には「製品規格（同一性・含量・純度）」よりも広い意味がある。

規格は、製品の品質ならびに恒常性を確保するために用いられる原薬や製剤を管理するための方策の一つ*。

＊厚労科学研究：医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究（平成19年度）

－原薬や製剤の「意図した用途への適切さ（suitability）」のこと－

- **「意図した用途 」**
  患者様、医療関係者様は医薬品に対して何を期待しているのか？
  それを知ることによって、「意図した用途 」が設定可能となる。
- 自社製品がその用途に対してどの程度「適切」なのか？合致しているのか、乖離があるならば何をすればよいのかを課題として設定し、解決策を考案し乖離解消に向け実行する。
  ⇒新製品開発、剤形追加研究、包装改良

Key Word

QTPP & CQA & CPP

製剤：目標製品品質プロファイル（QTPP）：ICHQ8

製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約

製剤：重要品質特性（CQA）：ICHQ8

要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質

原薬：重要品質特性（CQA）：ICHQ11参照

薬効、安全性、安定性に影響を及ぼす物理的性質　（結晶多形、粒子径）、不純物

（要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質：ICHQ8）

原薬：重要工程パラメータ（CPP）：ICHQ8

工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの

2.アリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例

・ライフサイクルマネジメントに関する考察

ライフサイクルマネジメント

品質システムの要素及び経営陣の責任により、
継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとで実行すること。

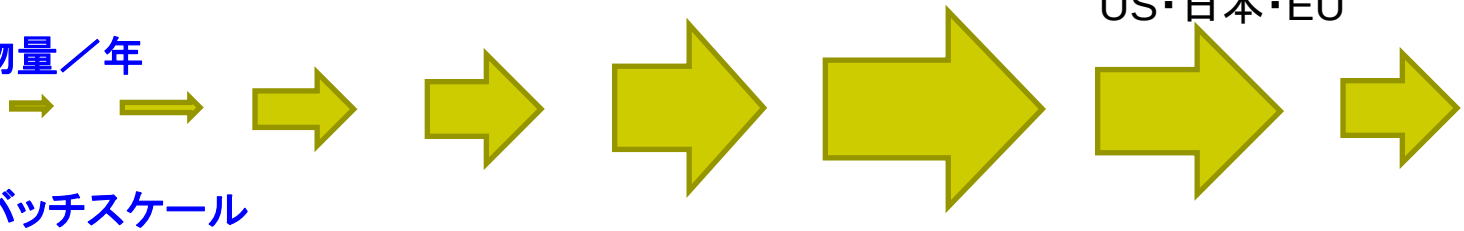
ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：ライフサイクルを通した変更

意図した変更

1988年　1996年　2002年　2004年　2008年　2010年 →

GMP1st　NDA　製法変更　新設備　second site　特許満了・ジェネリック参入
US・日本・EU

1.物量／年



2.バッチスケール

0.5% → 13% ▸ **27%** ▸ **33%** ▸ **100%** →

3.改良（収率推移）

56% → **56%** ▸ **75%** ▸ **88%** ▸ **88 %** →

4.改良（工程数推移）

17工程 → **15** ▸ **13** ▸ **8** ▸ **8 工程** →

＊販売増大に伴う変更の必要性・・・**生産性の向上**

・既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）

・新設備（スケールアップ）

・Second site 等

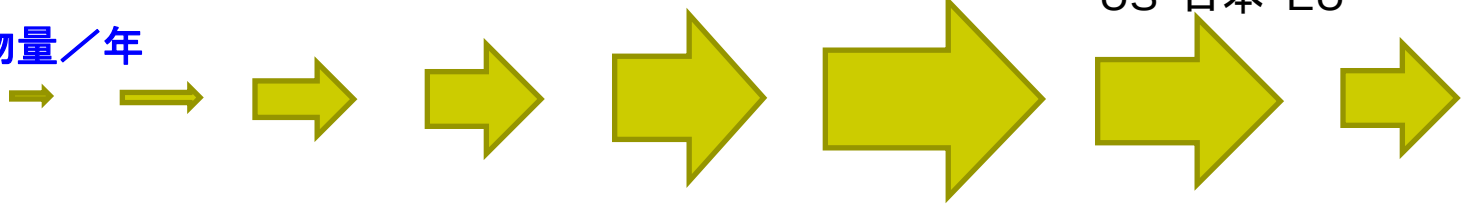
ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：ライフサイクルを通した変更

意図しない変更

1988年　1996年　2002年　2004年　2008年　2010年 →

GMP1st　NDA　製法変更　新設備　second site　特許満了・ジェネリック参入
US・日本・EU

1.物量／年



3.意図しない変更

1993年
新規不純物出現

1995年
中間体：結晶多形発見→多形により不純物プロファイルに差異

2002年
中間体：新規多形出現→不純物プロファイルに影響

2010年
局方収載（USP／JP／EP）

意図しない変更

＊OOS・逸脱に伴う変更の必要性・・・**品質の安定化**

＊要請に基づく変更の必要性・・・**局方収載**

意図した変更

＊販売増大に伴う変更の必要性・・・**生産性の向上**

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：ライフサイクルを通した変更

変更の動機

①販売増大に伴う変更の必要性

変更の必要性・・・生産性の向上
- **既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）**
- **新設備（スケールアップ）**
- **Second site 等**

②OOS・逸脱に伴う変更の必要性**・・・品質の安定化**

③要請に基づく変更の必要性**・・・局方収載**

これらの変更は、ICH（品質）のライフサイクルマネジメント；
「製品ライフサイクルを通して、品質システムの要素及び経営陣の責任により、継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとでの実行」
であったのか？

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：変更の動機

①販売増大に伴う変更の必要性

変更の必要性・・・生産性の向上

・既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）
・新設備（スケールアップ）
・Second site 等

この変更（生産性の向上）は，ICHで述べられている 継続的改善 であったか？

・継続的改善（ICHQ10）

- 要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動。

Continual Improvement:
Recurring activity to increase the ability to fulfil requirements. (ISO 9000:2005)

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：変更の動機

この変更（生産性の向上）は，ICHで述べられている 継続的改善であったか？

継続的改善の“動機”

・ライフサイクルマネジメント（ICHQ11）
品質システムの要素及び経営陣の責任により、継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとで実行すること。

ICHでは、品質システムの要素が継続的改善を導いている。

品質システムの要素が継続的改善の“動機”となっている。

品質システムの要素（ICHQ10）

- 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
- 是正措置及び予防措置（CAPA）システム
- 変更マネジメントシステム
- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：変更の動機

この変更（生産性の向上）は，ICHで述べられている 継続的改善であったか？

ICHでは、品質システムの要素が継続的改善の“動機”となっている。
（品質システムの要素が継続的改善を導いている）

販売増大が生産性向上の必要性を導いている。
変更の“動機”は販売増大である。

◎動機が異なる

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：変更の動機

①販売増大に伴う変更の必要性

変更の必要性・・・生産性の向上

・既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）
・新設備（スケールアップ）
・Second site 等

②OOS・逸脱に伴う変更の必要性・・・**品質の安定化**

③要請に基づく変更の必要性・・・**局方収載**

これらの変更は、ICH（品質）のライフサイクルマネジメント；
「製品ライフサイクルを通して、品質システムの要素及び経営陣の責任により、継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとでの実行」
であったのか？

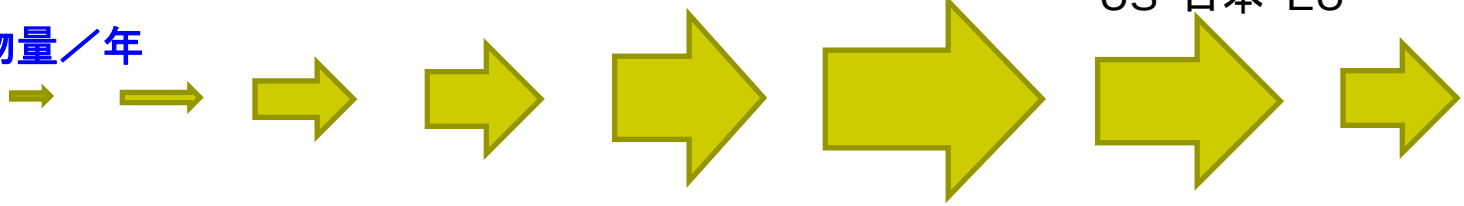
ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：ライフサイクルを通した変更

意図しない変更

1988年　1996年　2002年　2004年　2008年　2010年 →

GMP1st　NDA　製法変更　新設備　second site　特許満了・ジェネリック参入
US・日本・EU

1.物量／年



3.意図しない変更

1993年
新規不純物出現

1995年
中間体：結晶多形発見→多形により不純物プロファイルに差異

2002年
中間体：新規多形出現→不純物プロファイルに影響

2010年
局方収載（USP／JP／EP）

意図しない変更

②OOS・逸脱に伴う変更の必要性・・・**品質の安定化**
③要請に基づく変更の必要性・・・**局方収載**

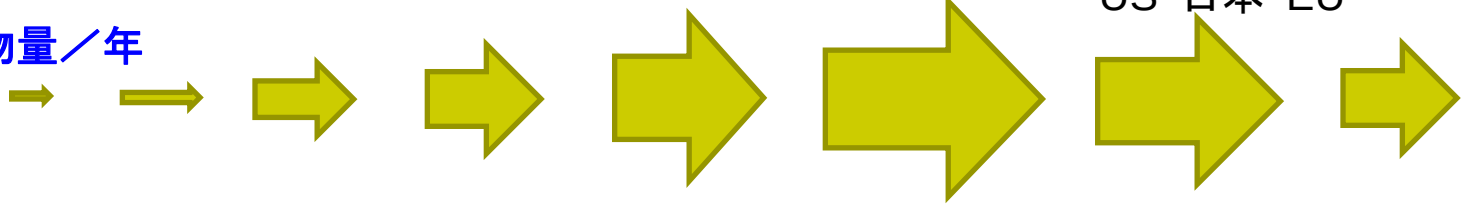
ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：ライフサイクルを通した変更

意図しない変更

1988年　1996年　2002年　2004年　2008年　2010年 →

GMP1st　NDA　製法変更　新設備　second site　特許満了・ジェネリック参入
US・日本・EU

1.物量／年



3.意図しない変更

1993年
新規不純物出現

1995年
中間体：結晶多形発見→多形により不純物プロファイルに差異

2002年
中間体：新規多形出現→不純物プロファイルに影響

2010年
局方収載（USP／JP／EP）

品質システムの要素
- 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
- 是正措置及び予防措置（CAPA）システム
- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー
- 変更マネジメントシステム

} OOS・OOT

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：変更の動機

OOS・逸脱に伴う変更は，ICHで述べられている 継続的改善であったか？

ICHでは、品質システムの要素が継続的改善の“動機”となっている。
（品質システムの要素が継続的改善を導いている）

OOS・OOT・逸脱に伴う変更は，品質システムの要素が“動機”となっている。
変更の“動機”は継続的改善と言える。

品質の変化への対応（OOS/OOT）
- 製造プロセスの変動
- 出発物質の品質の変動

⇒ 製造プロセス＆出発物質の規格の見直し

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：変更の動機

これらの変更は、ICH（品質）のライフサイクルマネジメント；
「製品ライフサイクルを通して、品質システムの要素及び経営陣の責任により、継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとでの実行」であったのか？

継続的改善（ICHQ10）

要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動。

①販売増大に伴う変更の必要性

変更の必要性・・・生産性の向上

・既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）
・新設備（スケールアップ）
・Second site 等

②OOS・逸脱に伴う変更の必要性・・・**品質の安定化** ⇒ **Yes**

③要請に基づく変更の必要性・・・**局方収載**

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：変更の動機

ICH（品質）：ライフサイクルマネジメント
「製品ライフサイクルを通して、品質システムの要素及び経営陣の責任により、継続的改善を知識管理をベースに管理戦略のもとでの実行」であったのか？

安定供給・・・欠品リスク　or　機会損失

①販売増大に伴う変更の必要性・・・機会損失

変更の必要性・・・生産性の向上
- **既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）**
- **新設備（スケールアップ）**
- **Second　site　等**

生産性向上対応
（意図した変更）

ICHQ12
- **承認後変更管理実施計画書**
- **予想される承認後変更**

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：ライフサイクルを通した変更

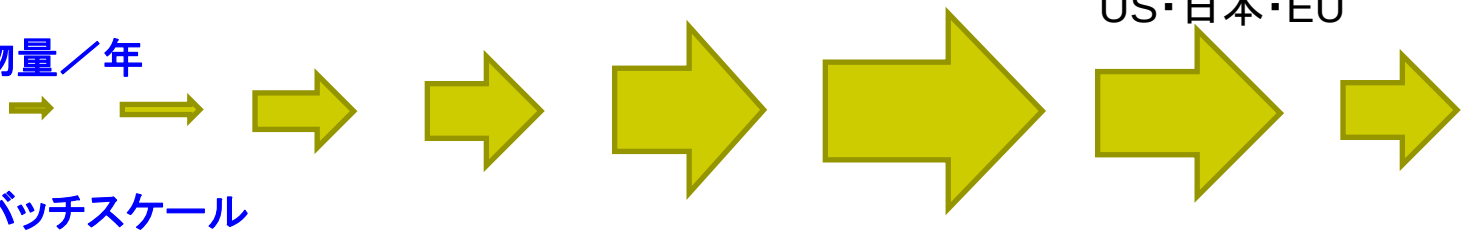
意図した変更：予想される承認後変更・・・予測は難しい

ICHQ12：承認後変更管理実施計画書

1988年　1996年　2002年　2004年　2008年　2010年 →

GMP1st　NDA　製法変更　新設備　second site　特許満了・ジェネリック参入 US・日本・EU

1.物量／年



2.バッチスケール

0.5% → 13% ▸ **27%** ▸ **33%** ▸ **100%** →

3.改良（収率推移）

56% → **56%** ▸ **75%** ▸ **88%** ▸ **88 %** →

4.改良（工程数推移）

17工程 → **15** ▸ **13** ▸ **8** ▸ **8 工程** →

＊販売増大に伴う変更の必要性・・・**生産性の向上**

- **既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）**
- **新設備（スケールアップ）**
- **Second site 等**

2.アリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例

・変更の事例

変更マネジメント（Change Management） ICHQ10

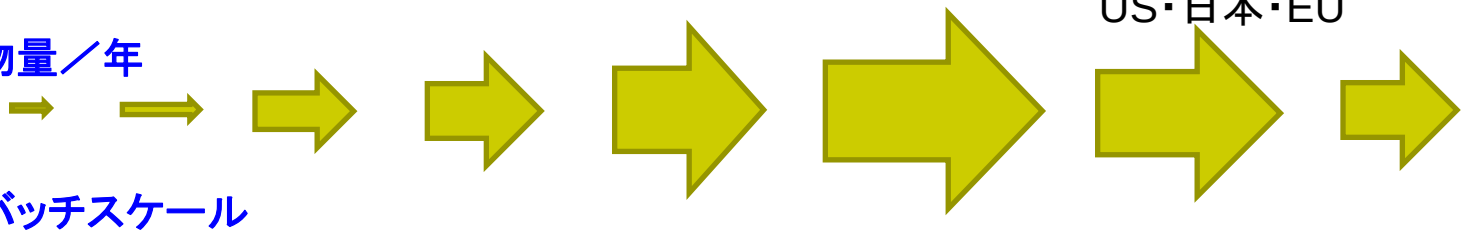
変更を提案し、評価し、承認し、実施し、及びレビューする体系的取り組み。

ﾄﾞﾈﾍﾟｼﾞﾙ塩酸塩：ライフサイクルを通した変更

事例：既存設備を使用した製法変更（収率アップ・工程数削減）

1988年　1996年　2002年　2004年　2008年　2010年 →

GMP1st　NDA　製法変更　新設備　second site　特許満了・ジェネリック参入
US・日本・EU



1.物量／年

2.バッチスケール

0.5% → 13% ▸ **27%** ▸ **33%** ▸ **100%** →

3.改良（収率推移）

56% → **56%** ▸ **75%** ▸ **88%** ▸ **88 %** →

4.改良（工程数推移）

17工程 → **15** ▸ **13** ▸ **8** ▸ **8 工程** →

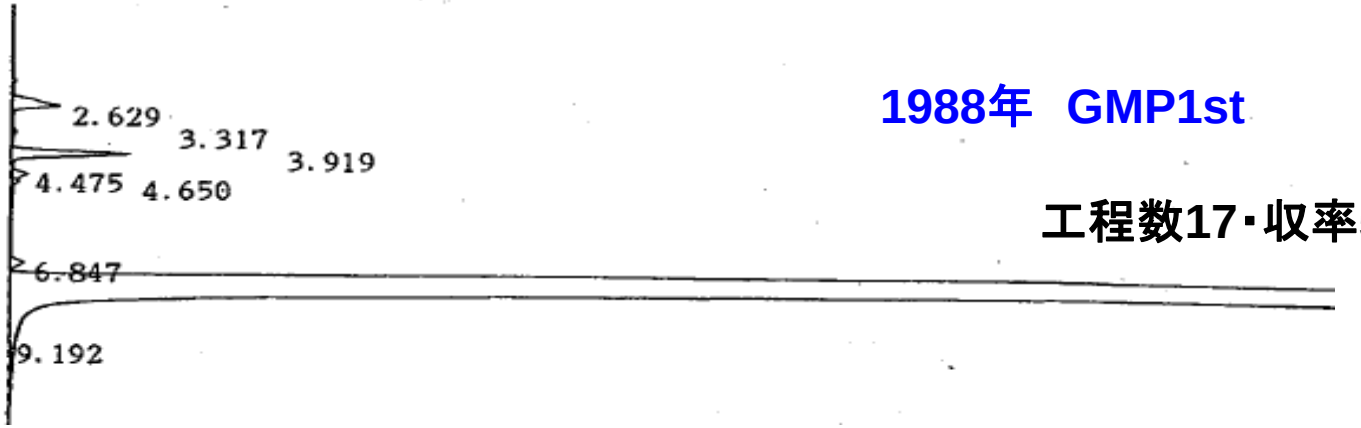
＊販売増大に伴う変更の必要性・・・**生産性の向上**

- **既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）**
- 新設備（スケールアップ）
- Second site 等

変更の事例

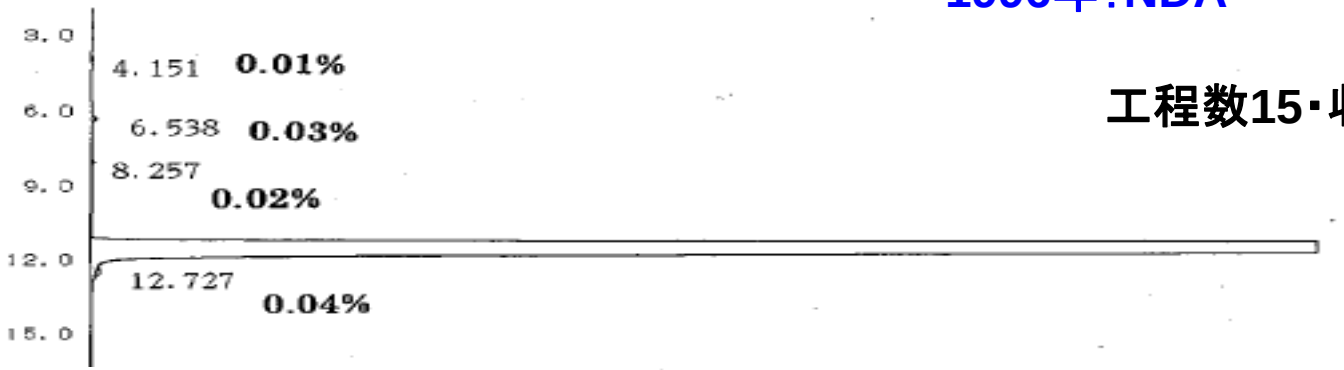
欠品リスク or 機会損失

生産性＆品質の向上



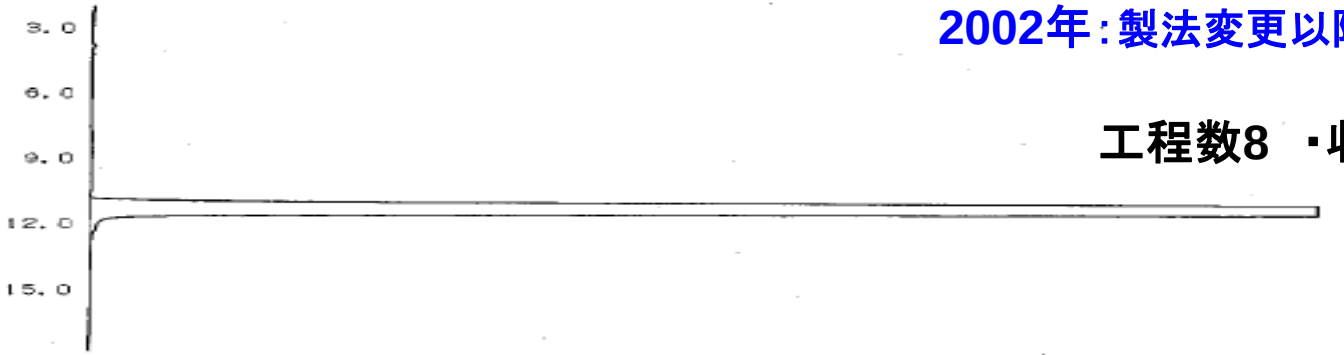
1988年　GMP1st

工程数17・収率56%



1996年：NDA～

工程数15・収率56%



2002年：製法変更以降　～

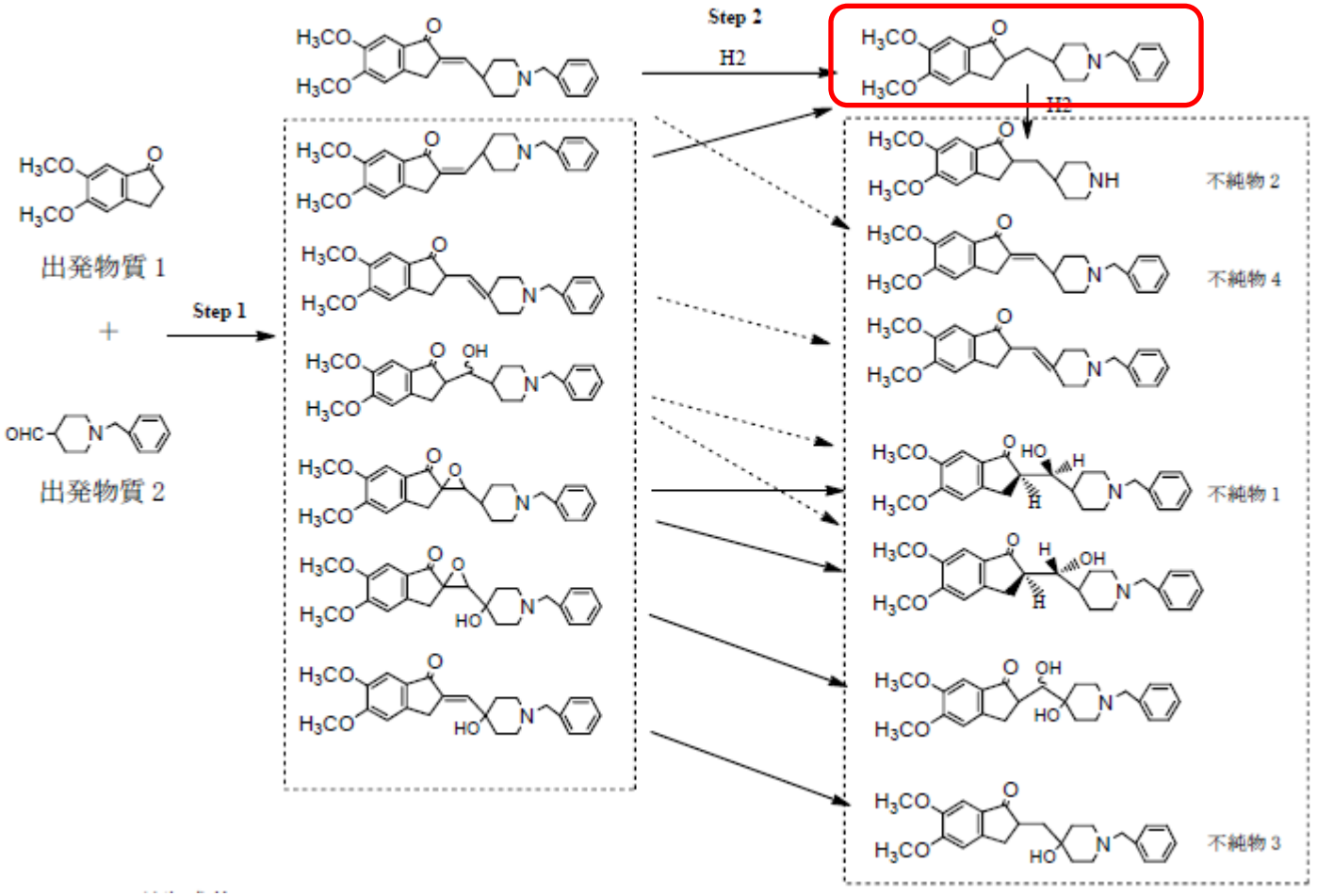
工程数8　・収率88%

変更の事例

不純物の生成・挙動・除去（fate study）

1988～2002年

Donepezil

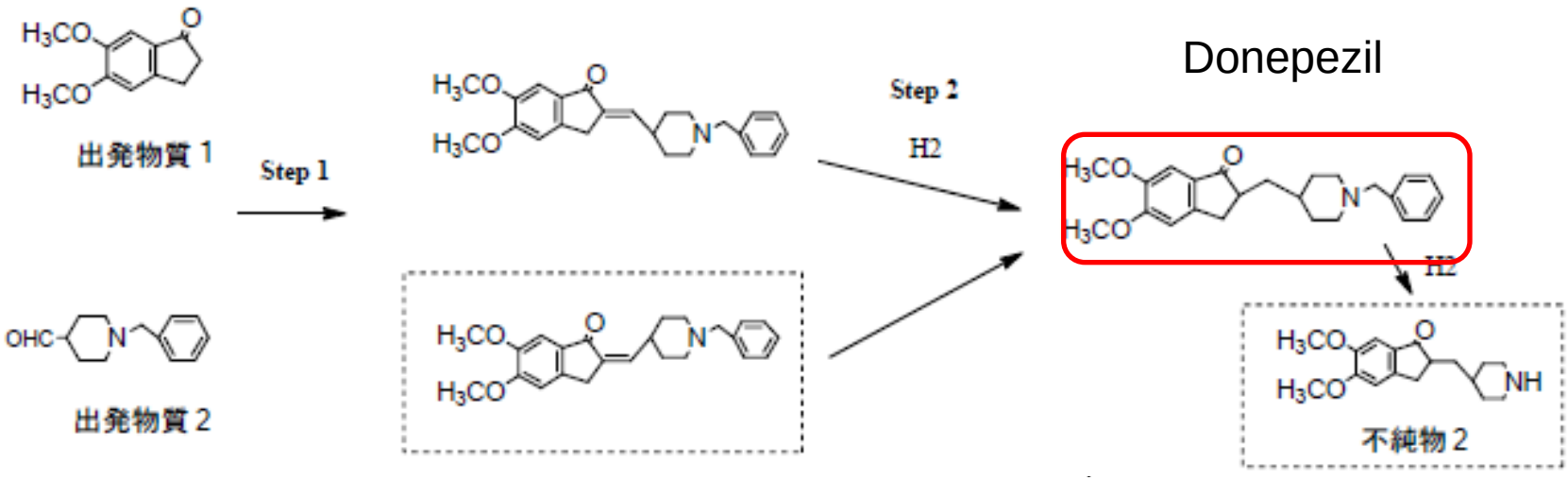


参照：PHARM TECH JAPAN ● Vol.27 No.13(2011) 41(2575)

変更の事例

不純物の生成・挙動・除去(fate study)

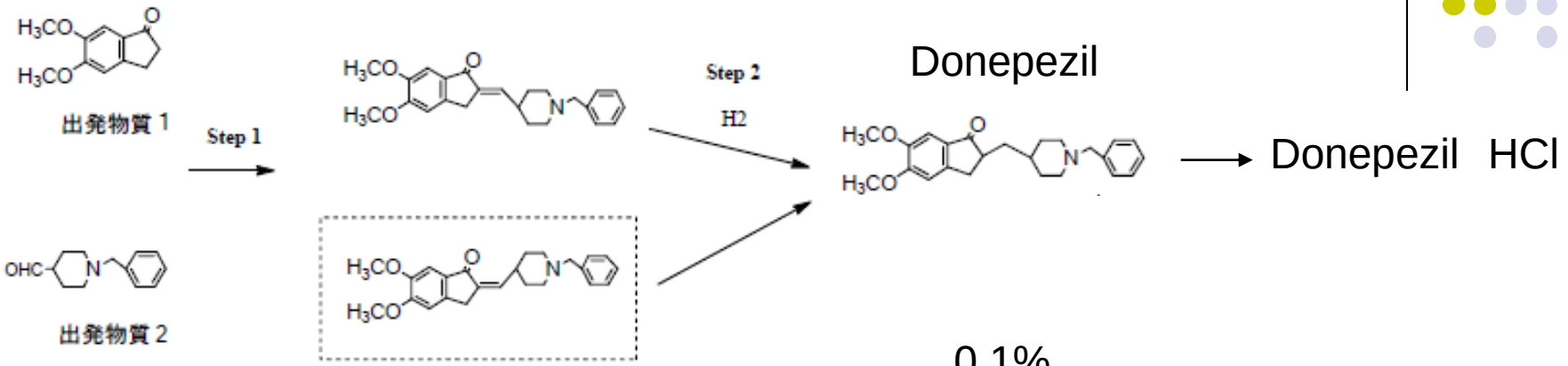
2002年～現在

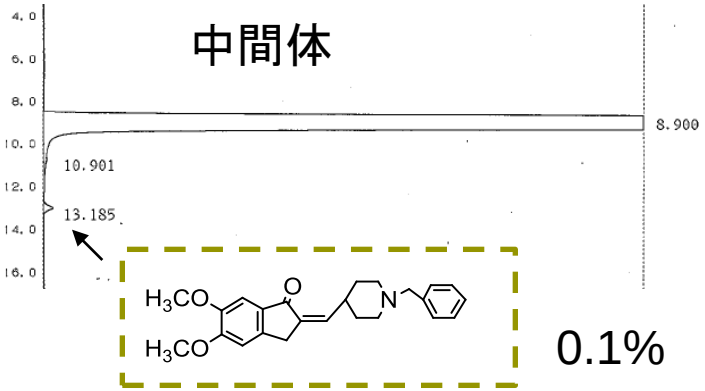


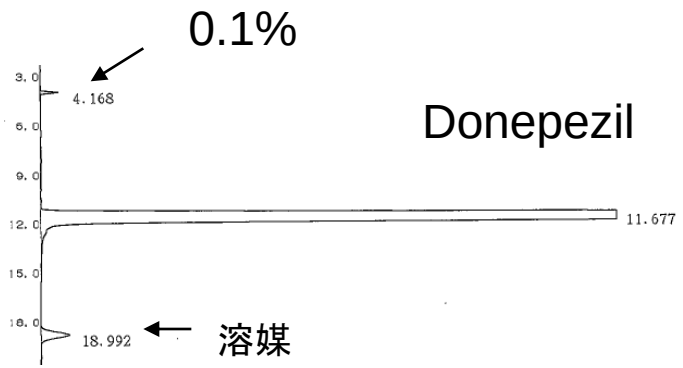
参照:PHARM TECH JAPAN ● Vol.27 No.13(2011) 41(2575)

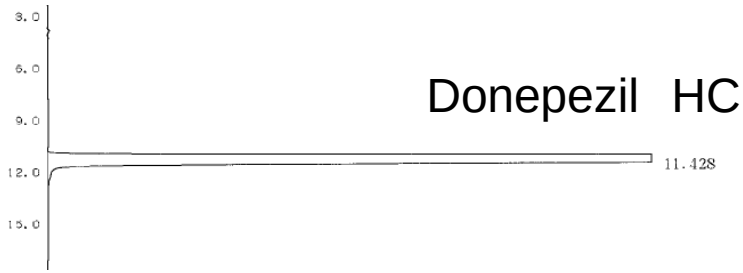
変更の事例

2002年～現在：不純物の生成・挙動・除去



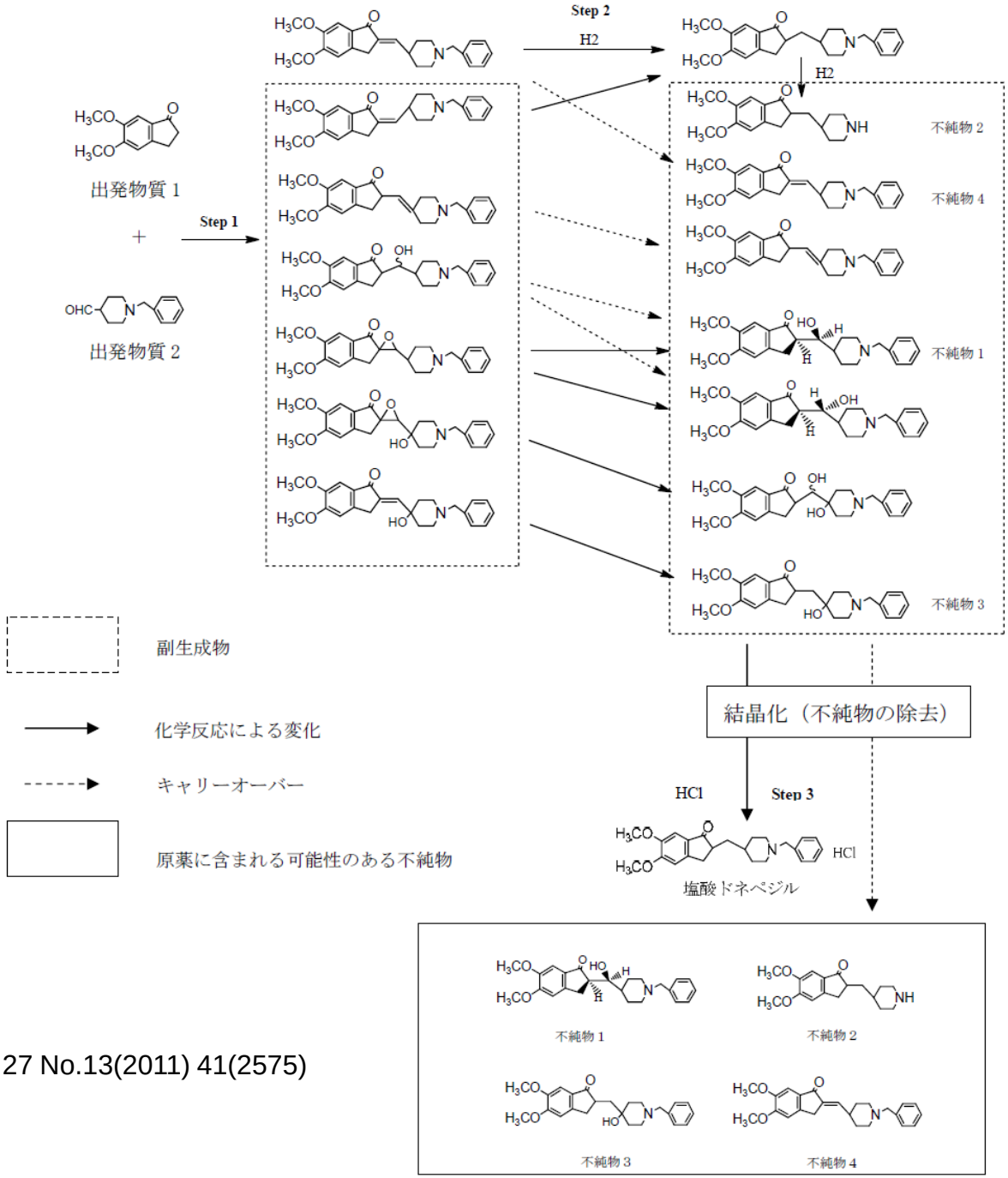






Fate of impurities

1988～2002年



参照：PHARM TECH JAPAN ● Vol.27 No.13(2011) 41(2575)

変更の事例

製造法：不純物の生成・挙動・除去（工程の理解）

ICHQ11：

規制当局は、不純物が適切に管理されているかどうかを含めて、原薬及びその製造工程の管理が適切かどうかを評価する。

この評価を行うために、原薬の製造工程に関して、不純物が工程中でどのように生成し、各製造工程を変更した場合に不純物の生成、挙動及び除去に対してどのような影響を及ぼすのか、また提案された管理戦略がなぜ原薬の製造工程に適切であるのかを、規制当局が理解できるように、原薬の製造工程を承認申請添付資料に十分に記述する必要がある。

通常、これは複数の化学変換工程の説明を含む。

原薬の場合、不純物の生成・挙動・除去の把握が重要な Knowledge となる

◎不純物の生成・挙動・除去の把握 ＝ 工程の理解 ⇨ 重要な Knowledge

変更の動機

①販売増大に伴う変更の必要性

変更の必要性・・・生産性の向上

・既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）
・新設備（スケールアップ）
・Second　site　等

②OOS・逸脱に伴う変更の必要性・・・**品質の安定化**

③要請に基づく変更の必要性・・・**局方収載**

①・②・③　いずれも変更マネジメントを行う上で、
“工程の理解”が　重要　となる。

工程の理解（Process Understanding）

工程の理解

一般的に、工程を充分理解できたと考えられるのは、
①全ての重要な変動要因（variability）の原因が特定かつ説明され、
②変動要因が工程により対処（manage）され、
③使用原料、工程パラメーター、製造環境及びその他の環境について
設定された許容範囲において、製品の品質特性が正確かつ信頼性を
もって予測される場合である。

・この予測能力が工程の理解度が高いことを反映している。
・回顧的な工程能力データから管理の状態は示せるが、これのみでは
工程の理解度を測ったり、工程の理解について意思疎通するには
不十分である。

Guidance for Industry
PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development,
Manufacturing, and Quality Assurance

September 2004

工程の理解（Process Understanding）

Process Understanding

A process is generally considered well understood when (1) all critical sources of variability
are identified and explained; (2) variability is managed by the process; and, (3) product
quality attributes can be accurately and reliably predicted over the design space established
for materials used, process parameters, manufacturing, environmental, and other conditions.
The ability to predict reflects a high degree of process understanding.
Although retrospective process capability data are indicative of a state of control,
these alone may be insufficient to gauge or communicate process understanding.

Guidance for Industry
PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

September 2004

2.アリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例

・管理戦略

- 管理戦略（ICHQ10）
- 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.

アリセプト原薬（ドネペジル塩酸塩）の事例
・管理戦略

研究部門によって構築された管理戦略は、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。

PHARM TECH JAPAN Vol.31 No.9(2015) 15(1567)

管理戦略を構成する要素

- 製造方法
- 原料（グレード等）
- 分析法（評価法）
- 設備
- 人（製造／分析作業従事者：オペレーター）
- 品質システム
  （OOS,CAPA,逸脱処理，変更管理・・・・）

R&Dが開発： 製品特有の要素

製造所の能力： 一般管理の要素

アリセプト原薬(ドネペジル塩酸塩)の事例
・管理戦略

管理戦略を構成する要素

・製造方法
・原料(グレード等)
・分析法(評価法)

→ R&Dが開発 → 市販後進展させる (Development)

・設備
・人(製造／分析作業従事者:オペレーター)
・品質システム
(OOS,CAPA,逸脱処理, 変更管理・・・・)

→ 製造所の能力

・製造方法・原料・分析法のKnowledge

R&Dが開発し、生産部門に技術移譲後(市販後)、工程の理解を更に深めていく(Knowledgeを蓄積する)ことが Key となる。

・設備・オペレーターのability

定期点検・研修による維持管理／向上が Key となる。

知識管理と品質リスクマネジメントは、PQS *の目的（継続的改善の促進）をサポートする（ICHQ9）

*PQS: 医薬品品質システム

- **I.2 欠陥モード影響解析（FMEA）**

FMEA（IEC 60812参照）は、プロセスやプロセスが結果及び／又は製品性能に与えそうな影響に関して、潜在的な欠陥モードの評価を行う手法である。いったん欠陥モードが確定されれば、リスク低減を用いて、潜在的な欠陥を除外、阻止、低減、抑制することができる。FMEAは製品とプロセスの理解に依存する。FMEAは複雑なプロセスの解析を可能な段階まで系統的に細分化する。FMEAは重要な欠陥モードや、これらの欠陥を生ずる因子や、欠陥から生じうる影響を要約するための有力な手法である。

- **I.4 故障の木解析（FTA）**

FTA（IEC 61025参照）手法は製品やプロセスの機能性の欠陥を推定するアプローチである。この手法はシステム（又はサブシステム）欠陥を一つずつ評価するが、原因の関連を明らかにすることで欠陥の複数の原因を組み合わせることができる。結果は、故障モードを樹状図にして表現される。樹状図上のそれぞれのレベルで、故障モードの組み合わせが論理記号（「AND」「OR」等）とともに記述される。FTAは、原因因子を特定する専門家のプロセスの理解度に依存する。

3.おわりに

①販売増大に伴う変更の必要性

変更の必要性・・・生産性の向上
・既存設備：製法変更（収率アップ・工程数削減）
・新設備（スケールアップ）
・Second site 等

②OOS・逸脱に伴う変更の必要性・・・**品質の安定化**

③要請に基づく変更の必要性・・・**局方収載**

①・②・③ いずれも変更マネジメントを行う上で、
“工程の理解”が重要となる。

変更マネジメント・知識管理・品質リスクマネジメント
・PQS の目的（継続的改善の促進）・管理戦略

“工程の理解” が Key となる。