

知識管理に関する解説資料

本資料を利用するに当たり留意すべき事項

本資料は、改正 GMP 省令^(※1)の施行後に、医薬品製造業者等が有効な医薬品品質システムを構築することが求められることを受け、医薬品製造所での医薬品品質システムの適切な導入・運用に寄与することを目的として、医薬品品質システムガイドライン^(※2)に示される知識管理の解説を示したものである。

本資料は、「1. 知識管理及びその体制について」及び「2. 知識管理に関するケーススタディ」の2章から構成されている。「1. 知識管理及びその体制について」にて、知識の由来から知識管理実装のポイントを解説し、「2. 知識管理に関するケーススタディ」で、技術移転及び製品品質の照査に関する具体的な知識管理の事例を示している。なお、「2. 知識管理に関するケーススタディ」の事例は、このとおりに実施することを医薬品製造業者等に求めているものではなく、また、これさえ網羅すればよいというものではないということに留意すること。

^(※1) 本研究班が厚生労働省に提出した GMP 改正省令案を基にして、厚生労働省にて GMP 改正省令の検討が進められている（2020 年 3 月時点）。

^(※2) 「医薬品品質システムに関するガイドラインについて(2010 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 1 号)」

1. 知識管理及びその体制について

—「知識」の由来から知識管理実装のポイントまで—

知識管理は、医薬品品質システムガイドラインには、品質リスクマネジメントと並べて、「達成のための手法」(Enablers)として定義されている(図1)。

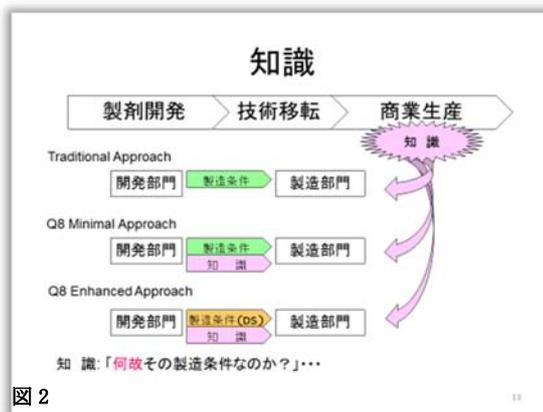
ICH Q-Trio といわれる製剤開発に関するガイドライン(以下、Q8)、品質リスクマネジメントに関するガイドライン(以下、Q9)、医薬品品質システムに関するガイドライン(以下、Q10)を検討することとなったのは、2003年の ICH 会議での非公式会議の場で、立てられたビジョンは、「リスク及び科学に基づく品質システムの確立」というものであった。ここで、「リスクに基づく」とは、今の Q9 に規定するレベルのものであり、品質システムを運用する上での基本的思想となるのが、リスクベースの判断だということであった。

一方、「科学に基づく」とは、即ち、Q8 に規定する開発段階を経るクオリティ・バイ・デザインの取組みを意図する。Q8 は、「製剤学と製造科学の観点から理解が進んだことを証明できた場合に、規制の弾力的な取組みを行うための基盤となる領域を示す」役割であることが冒頭に記載されており、その規制の弾力性の程度は、提示した「科学的知識」のレベルによって決まるとされている。従って、品質マネジメントシステムを運用する上でのもう一つの基本的思想となるのが、科学的手法に裏打ちされた製造管理及び品質管理であり、それを支えるのが知識という概念である。知識は、製品ライフサイクルを通じた管理を考慮した時に、重要な概念となる。(図1)



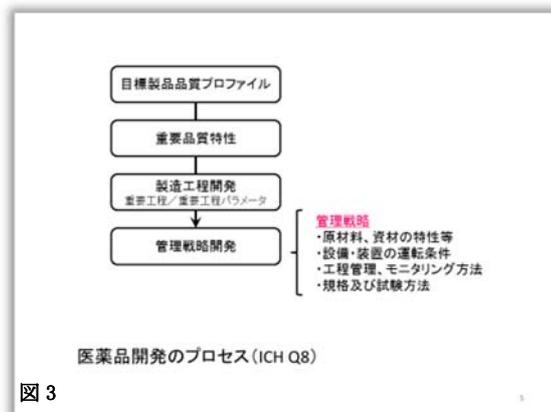
Q8 では、製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース、規格、及び製造管理の確立に役立つとしている。これまで述べたことから、Q10 の達成のため

の手法のもととなる「知識」は、製剤開発の過程で得られるものであり、製品ライフサイクルの段階が進み、商業生産に至った時には、通常の生産工程を経て新たに得られたものも含まれる(図2)。



Q8 で規定する製剤開発(医薬品開発)プロセスでは(図3)、先ず、開発しようとする製品の目標製品品質プロファイル(安全性及び有効性を考慮した場合に要求されるべき製品の品質特性)を規定する。その後、重要品質特性の定義から、製造工程開発へと進み、最終的に管理戦略として完成させるものである。Q8 に述べる目標製品品質プロファイルの定義は、「品質」の役割を理解するのに適したものである。即ち、安全性及び有効性が所期の期待どおりに発揮できるようにすることが、医薬品における品質の最大の位置付けである。Q8 では、設計段階でこの品質を作り込むことを目的としたものである。

商業生産では、製剤開発段階で確立した“設計図”に基づき製造部門が製造管理及び品質管理を行うもので、具体的には、開発された管理戦略に従って、モニタリングするという流れとなる。従って、ここで重要な



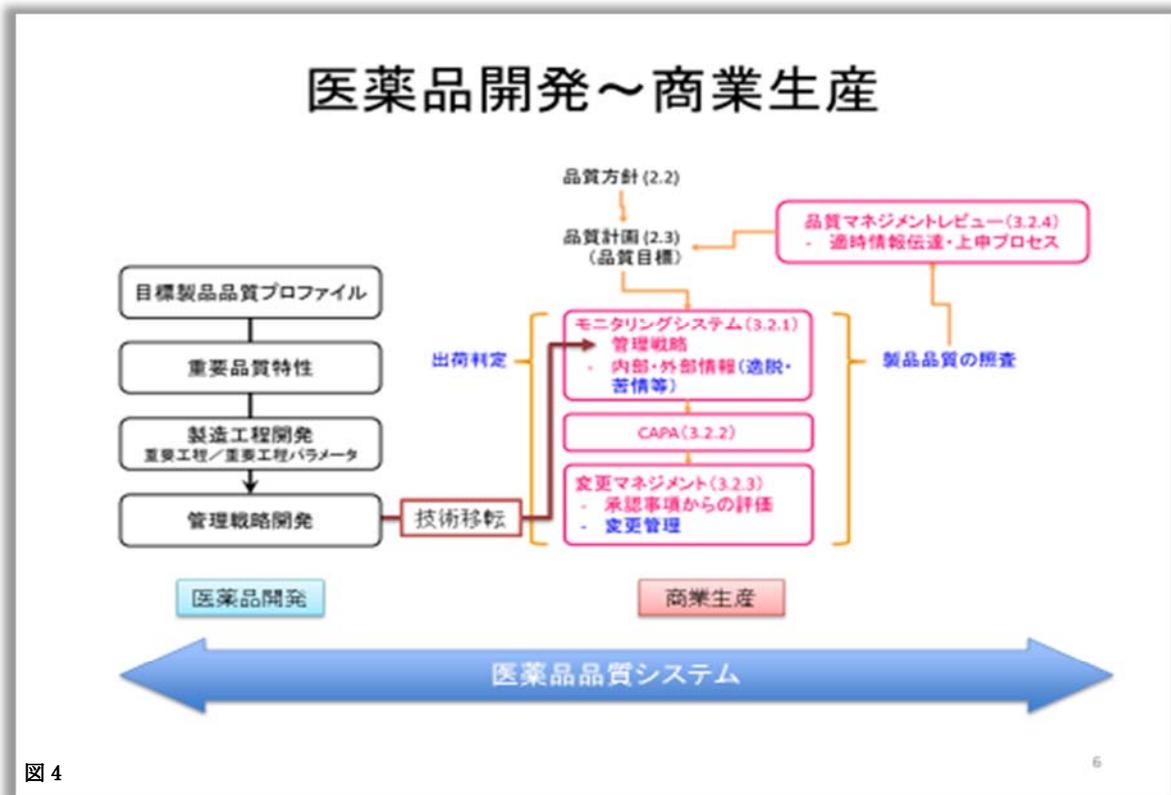


図 4



図 5

これは、製剤開発部門で得られた知識が誤りなく製造部門に移転されることであり、その観点から技術移転は極めて重要な段階であると言える。Q10 が開発段階から商業生産段階までをカバーするガイドラインとなっているのは、このような観点からであることがわかる(図 4)。

企業経営等の一般的な知識管理には、管理対象がデータ・情報・知識と層別に分類され、定義されている(図 5)。ここで、「データ」は加工されていないそれ自体は脈絡のないものであり、「情報」は脈絡をつけることによって意味を成すようになったデータ、「知識」はそのものの理解と機能を伴った情報と定義する文献もあ

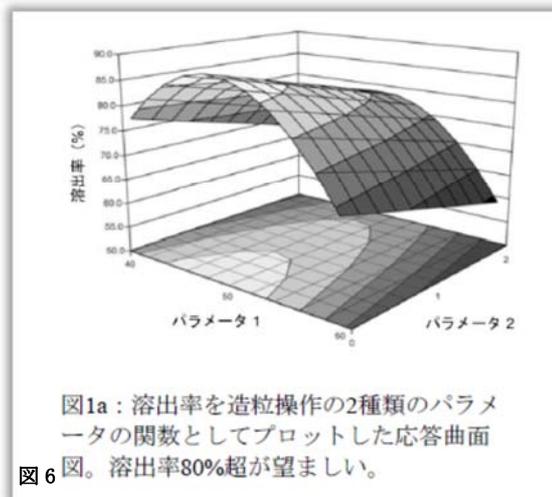


図 6

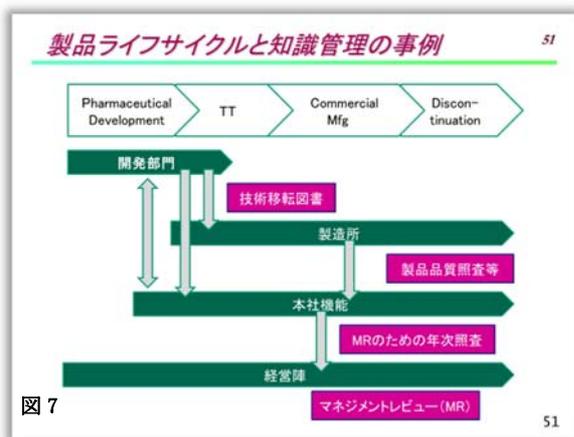
る。そして、知識によりアクションが導かれるといわれている。Q8 の専門家の間では、座標上に点が打たれた時の各々の点がデータ、それをグラフ化して傾向を示した状態が情報、その傾向に方程式を当てた状態が知識であるといわれる(図 6)。Q8 の記載でいえば、応答曲面方程式を与えられた状態が知識であるといえる。

Q10 では、知識管理を「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」と定義している。Q-Trio の知識管理はあくまでも「情報の管理」であり、しかも

「情報のライフサイクル管理」を意識したものとなっているところがポイントとなる。企業の中には、データ・情報・知識の階層を伴って管理するところもあるが、それは企業ごとの自由裁量の範囲であり、規制上は製品ライフサイクルを意識した情報の管理ができていないか否かである。また、肯定的／否定的といった情報の質にかかわらず事実が正しく評価され、適時に必要なアクションに導かれることが期待される。

ICH Q-IWG Q&A(「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」、「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:平成 22 年 9 月 17 日厚生労働省医薬食品局審査管理課、同監視指導・麻薬対策課事務連絡)の5. 知識管理の項 Q3 に「知識管理のための情報源となりうるものは何か」といった質問があり、それに対して、情報の出所の例について以下のように記載がある。

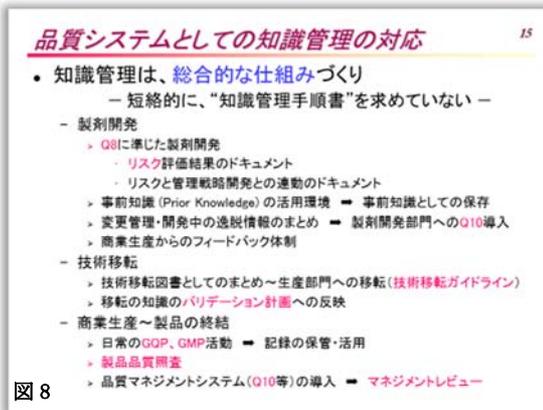
内部知識(科学技術文書)、外部知識(文献、公表論文)、医薬品開発研究、作用機序、構造活性相関、プロセスバリデーション検討、製造経験、イノベーション、継続的改善、変更マネジメント活動、安定性試験報告書、製品品質レビュー/年次製品レビュー、苦情報告書、有害事象報告、逸脱報告書、回収情報、技術的検討、CAPA 報告書、供給元及び委託先、製品履歴・製造履歴、製造プロセス情報(トレンド等)



このことから、情報は、製剤開発から商業生産までの製品ライフサイクル全般にわたる活動によって獲得できることが理解できる(図 7)。それでは、製造所で、知識管理を進めていくためにはどういったことから始めていけばよいか。

Q10 で知識管理が達成のための手法として定義さ

れ、情報を獲得する機会が医薬品開発、技術移転、商業生産といった製品ライフサイクル全般であることから、それぞれの段階で定められたシステムに忠実に従うことがそのまま知識管理を実践していることになると思われる(図 8)。



最も典型的な例では、医薬品開発の段階では、Q8 に準じて製剤開発を行うことである。前述したように、目標製品品質プロファイルを設定し、リスク評価を行いながら製造工程を開発し、管理戦略を確定して承認申請までもっていく過程を文書化しておくことが、知識管理の実践といえる。その知識管理の結論の一例としては、Dossier の Module 1～3 及びその文書の根拠となる内部の関連図書が相当する。

ICH Q-IWG Q&A の5. 知識管理の Q1 で、「ICH Q8、Q9 及び Q10 の実施により知識管理の重要性と利用はどのように変わったか」といった質問があり、これに対して、「知識管理は新しい概念ではない。…ICH Q10 で知識管理を強調しているのは、適切な取り組み(クオリティ・バイ・デザイン、プロセス解析工学、リアルタイムデータ生成及び管理モニタリングシステム等)により生み出される、より複雑な情報を製品ライフサイクル中に取得、管理及び共有することが必要になると予期されるからである」と回答している。

ICH Q10 は、製造所に対して、これまでの GMP 等の体制に新たに知識管理といった特別なシステムを付加することを求めていない。製品ライフサイクルの商業生産においては、定められた GMP システムを忠実に運用すること自体が知識管理の体制にあるといえる。

強いて言えば、新たに QbD アプローチで開発された製品に対して、プロセスバリデーションのライフサイクルである日常的工程確認に対応できるよう技術移転を通じて十分に製造管理・品質管理に落とし込んでおくことである。また、求められる知識管理の体制とギャッ

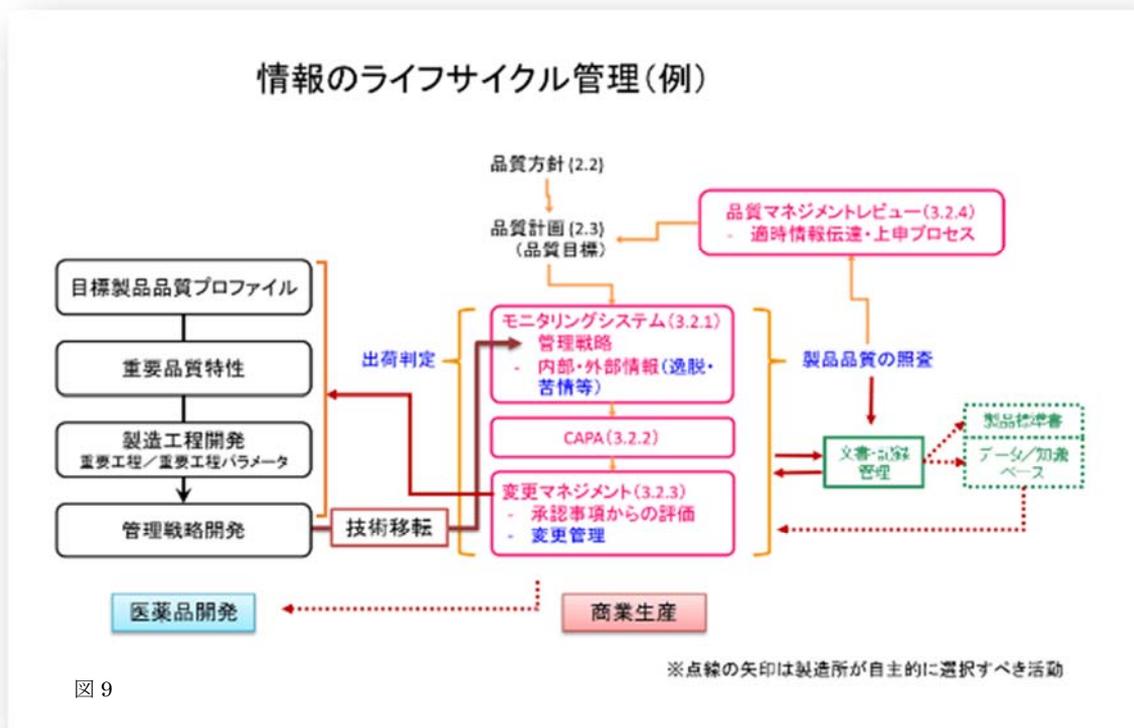


図 9

ブが生じるところを考察すると、Q8 によらない従来の開発手法(トラディショナルアプローチ)による医薬品開発から商業生産に至る過程となろう。トラディショナルアプローチによる場合、Q8でいうところの「科学的知識」が十分でない側面が考えうる。従って、技術移転文書によって、開発部門と製造部門間でリスクを共有することに努め、商業生産で明確になってくる製品ごとの「科学的知識」をいかに分析し、例えば開発部門に伝播し、製品ごとに以降の継続的改善に繋げる体制となっているかがポイントとなる。

一方、歴史のある既承認品目(トラディショナルアプローチであり、技術移転時の情報も十分でない)の場合、どういった管理から取り組むかという疑問がある。そのような製品には、次の点が既に確立されているといわれる(“PQLI Application of Science- and Risk-based Approaches (ICH Q8, Q9, and Q10) to Existing Products, Chris Potter, J Pharm Innov (2009) 4: 4-23)。

- データベースや知識ベース: 製造販売実績
 - ビジネス環境: 製造量、サプライチェーン
 - 規制対応: 一変等の変更に対する情報
- 1) 製造販売実績からのデータベース、知識ベースの構築

これまでの製造管理・品質管理から得られている逸脱管理や変更管理、製品品質の照

査及び品質情報等の GMP に係る情報から、その製品について残りのライフサイクルを管理するために GMP 省令で規定する文書及び記録の管理の期間を越えて保管すべき情報を選択し、データ/知識ベース化しておく等の選択肢がある。この場合、管理されている情報は必要時に引き出せるように整理される必要がある。製品標準書の情報の一部として、その製品のライフサイクルが尽きるまで管理するという手段も考えうる。(図 9)

2) ビジネス環境面での知識管理

GMP として管理すべき点としては、供給者管理が相当すると考えられる。これまでの供給者管理の経緯を整理し、現行の管理に繋げることが有効となる。

3) 規制対応

既に製品標準書で管理すべき情報として整理されているが、申請者と連動する動きとしては、製品によっては、一変や軽微変更の際に、変更の程度に応じて、技術移転文書により、これまでの情報を整理し、将来の製品ライフサイクルの管理に備える必要もある。

なお、いずれの開発アプローチでも、特に、オンゴ

ーイングで情報を獲得し(QbD アプローチでもトラディショナルアプローチでも「管理戦略」の概念は適用しうる)、分析するために重要なモニタリングシステムや定期的に情報を総合的に分析し、伝播するために重要なマネジメントレビューを基盤とすることが今後のキーとなるが、システムの整備で留まることなく、製品ごとにライフサイクルを通じて管理を継続することが重要である。

2. 知識管理に関するケーススタディ

ー技術移転文書、製品品質の照査からマネジメントレビューまでー

技術移転

技術移転については、平成 16 年度厚生労働科学研究の研究報告書「技術移転ガイドライン」を参考にすることが適切である。

技術移転ガイドラインの 5.3 章に、技術移転文書の解説がある。技術移転文書は、移転側と被移転側の双方に対して技術移転の内容を示す書類の総称であり、製品仕様書、技術移転計画書、技術移転報告書がある。製品仕様書には移転する製品の製造を可能にするための情報を整理し、製造法、評価法及び製品の品質を定めたもの(以下:含まれるべき情報)で、移転側の責任において作成される。

製品の製造開始・継続に必要な情報、製品の品質確保に必要な情報、作業安全確保に必要な情報、環境影響評価に必要な情報、経済面で必要な情報、当該製品に固有なその他の情報

技術移転の結果として作成される技術移転報告書は、計画書に従って実施された移転作業に関して得られた情報に対して評価を行い、あらかじめ定めた判断基準に適合することを確認した上で作成される文書である。これら技術移転文書は、いずれも Q10 の知識管理に記載する情報に該当し、製造管理及び品質管理に必要な情報が、これらの文書を介して開発部門から製造部門に抜け落ちることなく移転されることが適切な知識管理になるといえる。

平成 20 年度厚生労働科学研究の研究成果物である「2.3 品質に関する概括資料 サクラ錠」の開発の例から移転されるべき情報とは何かを考察する。

サクラ錠の目標製品品質プロファイル(標的製品プロフィール)は、表 1 のとおりであり、初期リスク評価(表 2)からサクラ錠の製造管理で注意すべき点についての情報がリストアップされている。開発部門では、これら初期リスク評価結果に基づいて、リスクを低減する方向で、処方及び製造工程、管理戦略を確立することから、基本的にこれらの情報を全て製造部門に移転する必要はないが、例えばリスク評価の結果の中で、原薬が水分に対して安定でないということは、商業生産時の原料の取扱いや逸脱発生時の考察等に重要と移転側が判断する場合、この物性情報は情報の移転として製造部門に渡すことが適切である。

サクラ錠では、開発の結果(=管理戦略)として、図 10 のデザインスペースが確立しており、これらは重要な移転情報として、製造工程に落とし込むことになる。ここでは、工程パラメータや最終製品規格を開発結果に従って、製造プロセスに反映することで、恒常性が保証されることとなるが、その中でも、原薬粒子径については、製造工程開発後でも製剤の溶出性に対して高リスクと評価され、投入される原料の粒子径の規格を絞る管理戦略としてリスクを下げたことから、その情報については製造部門に移転すべきものとなる。一方、滑沢剤混合時間はプロセスバリデーション実施後にデザインスペースを確立する方針となっていることから、このことも重要な情報として製造部門に移転し、バリデー

表 2.3.P.2.2-1 サクラ錠の標的製品プロフィール

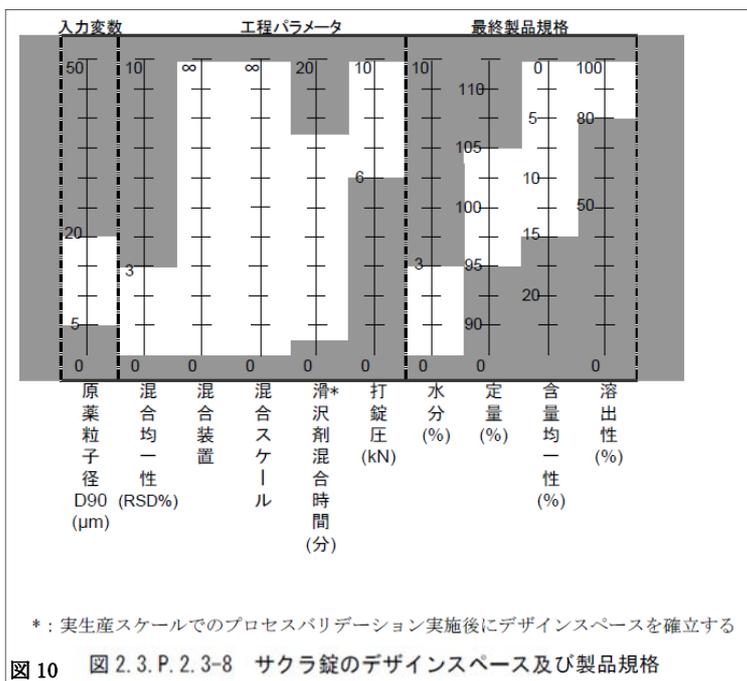
表 1

力価及び剤型	有効成分 30mg を含有する即放性錠剤
有効期間を通して安全性及び有効性を担保するための規格項目設定	定量、製剤均一性(含量均一性)及び溶出性
性状及び硬度	輸送及び取扱いに際して耐久性のある錠剤
外観	患者が服薬遵守できる大きさのフィルムコート錠とする。 30mg 錠の総質量が約 100mg で直径を約 6mm とする。

表 2.3.P.2.2-2 サクラ錠の初期リスク評価

表 2

因子	リスク評価
原薬	溶解性が低く、透過性が高いことから、粒子径が生体内での薬物挙動に影響を与える可能性がある。
添加剤	難溶性(無機物)の添加剤は溶出性に影響を与える。 可溶性(有機物)の添加剤は打錠時の圧縮特性に影響を与える。 疎水性の添加剤(滑沢剤)は溶出性に影響を与える。
製造工程	原薬が加水分解されるため、湿式造粒は選択できない。 混合工程は原薬の均一な分布を確実にするため、分級へ繋ぐ際に必要以上に時間をかけないよう制御する必要がある。 滑沢剤の過剰混合は表面の疎水性を増大させ、溶出を遅延させる。 混合工程において混合均一性を管理する必要がある。 過剰な打錠圧は崩壊時間及び溶出を遅延させる。



ション実施計画書及び実施報告書に触れておくべきものとなる(デザインスペースの確立は開発部門の責任となるので、プロセスバリデーションは開発部門と製造部門の連携で実施する等が想定しうる)。

その他、溶出試験の管理戦略として、以下の予測モデルによるとしており、製品試験としての溶出性を実施しない RTRt としている。

$$\text{溶出率 (\%)} = a - b \times \text{原薬粒子径} - c \times \text{ステアリン酸マグネシウム比表面積} - d \times \text{滑沢剤混合時間} - e \times \text{打錠圧}$$

* a, b, c, d, e: 定数で、本書では詳細省略(厚労科研報告書参照)

しかしながら、本品では、予測モデルによる RTRt で承認規格 85%以上のところ、80~85%の結果となった場合は、予め製品試験(代替法)として定めた溶出試験を実施し、その結果が 80%以上となった時には適合とするディシジョンツリーが Dossier で規定されているので、この情報は知識管理の重要な対象となる。

溶出性の他は、含量均一性及び含量についても、通常工程では RTRt の位置付けであり、問題を生じた際にはそれぞれディシジョンツリーが定義されているので、製造部門に移転する必要がある。

技術移転文書、製品品質の照査からマネジメントレビュー

Q10 の 2.6 マネジメントレビューでは、経営陣が製造プロセスの稼働性能及び製品品質を定期的にレビューし、上級経営陣がマネジメントレビューを通じて医

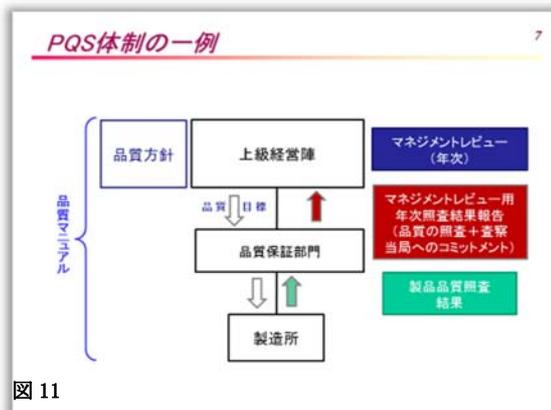
薬品品質システムの統括管理に対して責任を有すべきとしている。また、3.2.4 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビューの項で、マネジメントレビューは、次のことを含むべきとの記載がある。

- ・当局の査察及び指摘事項、監査並びに他の評価の結果並びに規制当局に対して行われたコミットメント
- ・定期的な品質レビュー(苦情及び回収のような顧客満足度の計測、製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングの結論、是正措置及び予防措置から生じる変更を含む変更の有効性)
- ・前回のマネジメントレビューからのあらゆるフォローアップ措置

知識管理においては、製品品質の照査の結論がいわゆる知識に該当し、また、これからマネジメントレビューに上げて、まとめたマネジメントレビューの文書もそれに相当する。

ここで、上級経営陣(役員を例とする)が本社に位置して、関連する製造所を管理し、本社の品質保証部門責任者が経営陣に位置して、マネジメントレビューの実務を行うことを想定する。最終的には上級経営陣にマネジメントレビューの実務の結果を報告し、上級経営陣と協議することによって、マネジメントレビューとして成立する事例となる。経営陣がまとめるべき実務を、事例では「マネジメントレビュー用年次照査報告書」と仮称する。それらの項目は図 11 に示すとおりで、これを上級経営陣に上げて、最終的に上級経営陣が決定すべき事項(審査結果、資源配置、次年度品質目標、品質方針の変更、修正)を確定して一連のマネジメントレビュー文書として事例を示している(図 12)。

平成 25 年度厚労科研の研究成果物である「製品品



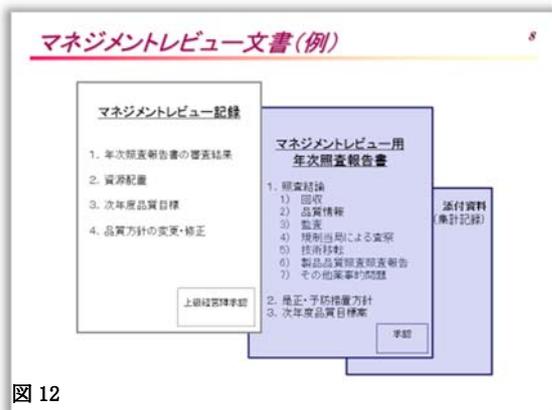


図 12

質の調査報告書記載例(モデル製剤「スマレ錠 5mg「A」及び「B」)を参考として、マネジメントレビューとしてどういった情報を上級経営陣に上げているかを事例から考察する。

2013 年度「スマレ錠 5mg「A」等」製品品質の調査報告書の中から以下の情報を特に抜き出してマネジメントレビューの材料とする必要があると考察した。

- ロット FC2013018 の性状及び溶出性不適合の原因はコーティング剤噴霧の不均一さにあり、コーティング装置の給排気温度の変更が原因であることが判明している。これは重大な逸脱又は不適合として位置付けられ、コーティング装置及び温度管理幅の CAPA が実施され、安定性モニタリングにより効果評価中となっている(加速試験 6 箇月の結果から CAPA は有効であると結論)。
- スマレ錠 5mg「A」の 2013 年 12 月 10 日一変承認申請に関連して、当局より照会事項を受け、これに伴い、製造所で変更時のバリデーションの実施と変更後 X ロットで結果を評価することとした(未完)。
- ロット FC2012032 は定期安定性モニタリングの溶出性が 3 箇月時点以降不良となっており、回収されたが、原因究明の結果他ロットに波及しないものであると確認された。
- ロット FC2012015~020 に関して、供給者 K 社が原因の添加剤の表示違反による回収を実施し、CAPA として新たな供給者 K2 社に変更した。
- スマレ錠 5mg「A」及び「B」の 2012 年 1 月一変承認時のコミットメントとして、長期安定性試験を実施し、現在継続中。
- スマレ錠 5mg「A」及び「B」の 2011 年 12 月 GMP 適合性調査指摘事項に対して、改善計画書を提出しているが、一部未対応事項あり。

以上のことから、製造業者が行うマネジメントレビューを 2 つのモデル製品の事例で示す。一つは製造所

がサクラ錠を新規に導入したという前提で、レビューしたケース、もう一つは既存品のスマレ錠 5mg「A」及び「B」の定期的な品質レビュー(なお、これには、本品に関連した規制当局(以下、ケーススタディでは「当局」)に対するコミットメントも含まれている)で、マネジメントレビュー向けに知識として挙げた事例を最後に示す。

<p>技術移転結果</p> <p>サクラ錠について新規に技術移転を終了。本品は、より進んだ QbD 手法により開発され、以下の管理戦略が重要となる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 原薬の粒子径が溶出性に影響を及ぼすので、承認書に規定された原薬粒子径のデザインスペース内で管理する必要がある。 • 溶出性及び含量均一性、含量については、リアルタイムリリース試験を行い、それらの結果に問題なければ、製品品質試験は省略できる。
<p>次年度品質目標案</p> <p>サクラ錠</p> <ul style="list-style-type: none"> • 原薬の粒子径について、受入試験ごとにモニタリング結果を評価し、粒子径のトレンドに応じて必要時に供給者管理を行う。 • 溶出性及び含量均一性、含量について、バリデーション実施計画書に従い、日常的工程確認によりロットごとに結果を評価し、トレンドに応じて随時必要な対策を行う。
<p>製品品質の照査</p> <p>スマレ錠 5mg「A」及び「B」照査結果概要</p> <ul style="list-style-type: none"> • ロット FC2013013 及び FC2013018 は、試験結果不適合により出荷不可とした。 <ul style="list-style-type: none"> - ロット FC2013013: 黒色異物付着による性状不適合。製造環境由来の金属(SUS)と判明し、異物検査工程及び作業環境等の CAPA が完了、CAPA の効果も検証された。 - ロット FC2013018: コーティング剤噴霧不均一による性状不適及び溶出性不適(逸脱・不適合番号 2013-D-013)。コーティング装置及び温度管理幅変更の CAPA 完了、加速試験で CAPA の効果は検証されたが、引き続き安定性モニタリングを継続。 • 発生した回収 <ul style="list-style-type: none"> - ロット FC2012032: 定期安定性モニタリングの溶出性が 3 箇月時点以降不適となり、回収実施。原因究明の結果、他ロットに波及しないものであると確認された(照査事例ではここまで

の記載しかないが、問題ないと判断する根拠等、より詳細な記述が必要と考えられる)。
 - ロット FC2012015~020:供給者 K 社が原因の添加剤の表示違反による回収。CAPA として新たな供給者 K2 社に変更した。

品質目標案

スマレ錠 5mg「A」及び「B」
 ・コーティング工程改善(逸脱・不適合番号 2013-D-013)に伴う安定性モニタリングについて、オンゴーイングで評価し、随時必要な対応を行う。
 ・新規供給者 K2 社に対して、類似の問題が発生しないよう計画的に監査を行う他、表示材料を扱う他供給者全社に対して、来年度計画的に監査を行う。

企業によって、品質目標を経営陣の段階で確定する業務分掌であれば確定したもの、上級経営陣が承認して確定するのであれば、品質目標案を提言し、上級経営陣の指示を得た後、確定する。本事例では、後者の事例を想定した。なお、企業によっては、より高リスク案件のみを情報として挙げることもあり、内容によっては、システム全般に対する品質目標も想定しうる。

以上

当局へのコミットメント

スマレ錠 5mg「A」
 ・2013 年 12 月 10 日一変承認申請に関連した照会事項により、変更時のバリデーションの実施と変更後 X ロットで結果を評価することでバリデーション実施計画書を作成した。

スマレ錠 5mg「A」及び「B」
 ・2012 年 1 月一変承認時に、長期安定性試験を実施することをコミットし、現在○箇月まで継続中。現時点で問題は認められない。
 ・2011 年 12 月 GMP 適合性調査指摘事項(○件)に対して、改善計画書を提出し、一部(○件)改善を継続中。

次年度品質目標案

スマレ錠 5mg「A」
 ・2013 年 12 月 10 日一変承認申請に関連した照会事項:○月○日までに変更時のバリデーションを終了し、変更後 X ロットの評価を行い、当局に○月○日までに報告する。

スマレ錠 5mg「A」及び「B」
 ・2012 年 1 月一変承認時に、コミットした長期安定性試験:○月○日までに 1 年目の安定性試験を実施し、○月○日までに当局に中間報告する。
 ・2011 年 12 月 GMP 適合性調査指摘事項:○月○日までに改善報告書を当局に提出する。