

タイトル：ISPEのAPQプログラムと指針が医薬品の品質を向上させる

著者： Christopher John Potter
(Pharmaceutical Engineering, 2021, Vol. 41, No. 1, 29–35)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 中畑 みさき (Misaki NAKAHATA)

ISPE は、医薬品品質向上 (Advancing Pharmaceutical Quality; APQ) プログラムの開始を発表し、ISPE APQ 指針：是正措置・予防措置 (Corrective Action and Preventive Action; CAPA) システムという、CAPA のトピックに特化した指針を発行した。この記事では、APQ プログラムがどのように構築されてきたかを説明し、CAPA 指針を例として、APQ 指針シリーズで取り上げられている内容を要約する。

CAPA 指針は CAPA システムを評価し、遵守し、そして発展させるためのガイダンス、推奨ツール、および設定すべき主要業績評価指標 (Key Performance Indicators; KPIs) を提供している。ビジネスコンテキストに定量性を与えるために、ISPE はスイスのザンクトガレン大学と提携し、APQ プログラムにオペレーショナル・エクセレンス (operational excellence; OPEX) 演習をオプションで追加した。これは、パフォーマンス向上の客観的な証拠を提供し、時間とリソースへの継続的な投資をサポートする。CAPA 指針は医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System; PQS) の指針である ICH Q10 の要素と原則に準拠したシリーズの第1集であり[1]、近い将来、他の APQ 指針も発行される予定である。

ISPE の APQ プログラムの構築

ISPE は 10 年以上にわたり、注目度が高く、しばしばグローバルなレギュラトリー・イニシアティブを理解、実施し、それらに対してコメントする業界の取り組みを積極的に支援してきた。2018 年以降、このようなイニシアティブは規制運営評議会 (Regulatory Steering Council; RSC) の下で集中的に行われており[2]、RSC の取り組みの例としては以下を含む。

- 製品品質ライフサイクル実現 (Product Quality Lifecycle Implementation; PQLI)[®] : ISPE は、PQLI を通じて、製薬業界と規制当局が、製品のライフサイクルにわたって製造科学を推進し、医薬品開発と医薬品製造において優れた品質を達成できるように支援している。
- 医薬品不足防止のためのイニシアティブ : このイニシアティブは、医薬品不足の緩和と防止に向けた業界の能力向上を支援するため、コミュニケーションを促進し、ツールを作成している。
- APQ イニシアティブ : このイニシアティブは、企業の品質業務を評価と改善を支援するために、業界同士のツールとプログラムを構築している。

2018 年に、品質メトリクス・コアチームが、CAPA システムの成熟度評価のための評価基準、開発ツール、KPI の開発によりベータテストしていたコンセプトとともに、品質メトリクス・イニシアティブを APQ プログラムに発展させることを提案したが、その際に、RSC は強力なサポートとガイダンスを提供した。この提案は ICH Q10 に基づいており、2018 年 9 月/10 月号の Pharmaceutical Engineering[®]に掲載された論文に、裏付けとなる背景や正当性が記載されている[3]。図 1 は最初に提案された APQ の概念を要約している。

予備的品質評価 (preliminary quality assessment; PQA) は、評価と抱負の一連の活動を「深く掘り下げて」(つまり、徹底的に) 検討することの潜在的な価値と必要性の決定を可能にするだろう。評価と抱負という構成要素は企業の品質成熟度を評価するために使用され、この評価に基づいて、組織がどの程度改善を望んでいるかを決定する。組織が改善

をすることを望むと判断した場合、このプログラムは改善の立役者となるツールや KPI を示すだろう。これらの活動を行うためのツールや KPI は品質の成熟度を評価、ベンチマーク、改善するとともに、企業がすでに利用できるものから特定されるだろう。ツールと KPI が存在しない場合、ISPE チームは新たな、または代替のオプションを提案する。

2018 年に設定された目標、利益、原則は変更されないままで、APQ プログラムの包括的な目標は次のとおりである。

- 品質管理の成熟度、文化的およびオペレーショナル・エクセレンスの原理、ツール、およびアプローチを統合する。
- コンプライアンスを超えた品質に対する業界のオーナーシップを醸成する。
- 効果的かつ効率的な資源の使用を促進する。
- 継続的な改善の支援し、その意欲を高める。
- 自己改善とサプライヤーの改善を奨励する。
- 企業間で構造化されたベンチマーク、知識共有、および学習を可能にする。
- 高品質な製品の供給の信頼性を高める。
- 持続可能な競争上の優位性を提供するためのルートを提供する

業界、患者/消費者、医療機関、および ISPE のためのメリットが同定され（表 1）、プログラムのための下記の指針が確立された。

- シンプルさを保つ。
- 製薬業界のすべてのセクターにわたり適用可能である。
- 業界へ価値とメリットを提供する。
- 可能な限り「現状どおりにそのまま」会社データおよび現場の手順を使用する。
- 追加作業を最小限にする。
- 「業界による、業界のための」ものである。
- 必要に応じて、既存のベンチマークと成果管理/OPEX の方法論と原則を活用する。
- ICH Q10 フレームワークに基づき、オペレーショナル・エクセレンスおよび品質文化を含めて拡張する。（図 2）。
- 可能であれば、PIC/S データ整合性ガイダンス、米国 FDA の新しい検査プロトコルプロジェクト（New Inspection Protocol Project; NIPP）、MHRA データ整合性ガイドラインなどのような、優れた品質を促進する現在の規制イニシアティブを補完するものにする。

最初の APQ 提案は、以下の結果として改良および強化された。

- ISPE サブチームが、企業の健全性の指標として ICH Q10 の要素である CAPA を用いて実施したパイロット演習。効果的な CAPA システムは、問題が認識され、追跡され、最終的には効果的かつ永続的な方法で改善されているかどうかを実証する。フィードバックにより、成熟度評価記述、KPI の提示方法、および改善ツールの成熟度レベルに合わせた表示方法が改善された。
- ザンクトガレン大学との協力関係を継続し、ザンクトガレン大学が開発した OPEX ベンチマークおよび品質成熟度評価ツールを、ISPE が APQ プログラムのオプションとして使用できるという正式な覚書を締結した。
- 品質管理の成熟度に対する FDA の関心が高まった。

概して、これらの強化および改良により、プログラムが Advancing Pharmaceutical Quality Program の改名に繋がった。さらに、CAPA 指針が ISPE の APQ 指針シリーズの最初の指針として出版され、目標が実現されている。

AAAA フレームワークとベンチマーク

APQプログラムは、正式な継続的改善（Continual improvement; CI）の機会を提供するための中核として、評価、抱負、行動、および発展（assess, aspire, act, and advance; AAAA）のフレームワークで設計されている。評価では、ベースラインを確立し、潜在的なCIの機会を特定できる。抱負では、行動するための改善点を選択し、優先順位を付ける。行動では、目標とする改善結果とともに、詳細で、リソースのある行動計画を策定する。そして、発展では、要求された結果が達成されたかを評価し、確認する。

APQのAAAAフレームワークは、

- 自己評価のプロセスであり、
- 4つの異なる、しかし相互に関連したステージで構成され、
- 5段階の成熟度モデルに基づき、
- 反復的なCIプロセスとして意図されており、
- 品質の現状を評価し、ギャップを診断し、改善の機会を特定するための基準を用いた詳細な定量的・定性的な演習である。

定量的なベースラインを提供するために、ザンクトガレン大学の OPEX ベンチマークと品質成熟度評価ツールは、図3に示すように、APQ AAAA フレームワークのベンチマーク前後の演習として含まれている。このベンチマーキングは、ザンクトガレン大学がオプションで行うこともできるし、ザンクトガレン大学が APQ 指針で提供しているツールを使用して自己適用することもできる。

ISPE APQ AAAA プロセスを実行している実践者を支援するために、各 APQ 指針は以下を扱う。

- APQプログラムの背景、要約、及び構造
- ザンクトガレン大学のベンチマーキングプログラム、またはザンクトガレン大学によって提供される方法論の内部使用のどちらかの定量的な事前・事後評価の実施方法
- ICH Q10の各要素について、詳細な評価と抱負の演習を実施し、採点する方法
- 行動と発展のための改善プログラムを設定する方法
- 実践者を支援する実例

APQ 指針シリーズは ICH Q10 に基づいているため、CAPA システム、管理責任とレビュー、変更管理システム、プロセス性能と製品品質監視システムといった要素をカバーするだろう。管理責任と管理監査は強く関連しているため、これら2つの要素に対して1つの指針が作成されている。

特に図2に示すように、ISPEの文化的卓越性に関する作業で提供される概念、原則、およびツール—たとえば、文化的卓越性レポート[4]および根本原因分析に関するISPE/Parenteral Drug Associationの記事[5]—はAPQ AAAA フレームワークに組み込まれている。

加えて、指針シリーズや特定の指針を支援するISPEの出版物やリソースがある、例えば

- 開発中の知識管理の技術規範指針
- 品質リスク管理における訓練プログラムなどのISPEリソース
- PQLI®指針、パート3：医薬品品質システムの重要な要素としての変更管理システム[6]
- PQLI®指針、パート4：プロセスパフォーマンスと製品品質監視システム[7]

APQ CAPA 指針ステージ

ステージ1：事前評価ベンチマーク（オプション）

CAPA プロセスの開始時、選択された KPI と組織的な実現要因を正式に文書化することによって、現時点のパフォーマンスのベースラインを確立することが有用である。この事前評価ベンチマークは、ザンクトガレン大学の OPEX チームが提供する手引きツールを使用

して実施する。このツールは、APQ プログラムで使用するために特別に設計されており、少ないリソースで、簡単に完了できる演習である。このステップはオプションだが推奨される。合計すると、ベンチマークには、4つの次元で13のKPIの値を提供し、18の成熟度の質問に回答し、いくつかのコンテキスト要因（たとえば、サイトの種類やサイズなど）に関する情報を提供する必要がある。

ザンクトガレン大学 APQ ベンチマークツールは、企業が社内で行う自己評価にも、ザンクトガレン大学の OPEX チームが評価するベンチマークプロセスにも使用することができ、その結果は、改善の余地がある分野を強調した正式な分析レポートとして提供される。（注：この APQ 事前評価パフォーマンス分析レポートは、ザンクトガレン大学の OPEX ベンチマーキングの本調査に参加した場合にも提供される。）

また、事前評価はステージ 2 の APQ 品質管理成熟度自己評価をより深く診断するために、企業がリソースをどこに集中させるべきかという優先順位付けに役立つだろう。最終的にその結果は、事後のベンチマークを用いて将来の発展の結果を評価するための重要な比較対照またはベースラインとして機能できる。

ISPE APQ プログラムの中核となる APQ AAAA フレームワークは、ステージ 2 と 3 で概要が説明される。

ステージ 2：評価と抱負

このステージでは、指針に詳述されている APQ 自己評価ツールを使用し、部門横断的な評価チームが、組織の品質マネジメント成熟度の詳細な評価を実施することになる。APQ の評価プロセスは、ビジネスプロセスの機能とパフォーマンス、リーダーシップと人材の適格性、および選択した品質システム要素の関連する行動を、評価するための客観的で定量的かつ定性的基準を提供する指針付きプロセスである。自己評価プロセスは、現在の品質管理成熟度を判断するために、現在の実践と成果を積極的かつ誠実なレビューすることを可能にする。APQ 自己評価を実施すると、根本的なギャップや問題点、改善の機会が正式に特定され、文書化される。

マトリックスは、すべての要素/APQ 指針に共通する 5つの成熟度レベルと、各 ICH Q10 要素に関連する適切な数の部分要素/領域で構成されている。APQ 評価ツールを用いて評価された各部分要素に関して、評価チームは 5 段階の成熟度モデルで設定された特定の基準と比較して、現在の方針と実践を観察、レビューし、エビデンスを提供することになる。この詳細なレビューから、指針で説明されているように、成熟度レベルが割り当てられる。

次のステップは APQ 抱負プロセスを完了することであり、ここでは、自己評価プロセスの結果の分析が実施され、特定された改善の機会をレビューし、企業がどこをどの程度改善することを望んでいるのかを決定する。

この分析により、考慮すべき要素の全体的な成熟度スコアが確認され、現在のパフォーマンスやビジネスニーズに基づいて、特定の改善の機会の優先順位が決定されるだろう。APQ の抱負のプロセスのアウトプットは、改善行動計画の基礎となる。

ステージ 3：行動と発展

次のステップは APQ 行動プロセスである。この目標は改善行動計画を開発することであり、適切なリソースと次のレベルのための成熟度を高めるために必要な行動の定義がされる。APQ 指針には、改善ツールのカタログと KPI が含まれており、改善行動計画を担当するチームが検討に値する、利用可能なサポートリソースと有用な KPI に関するさらなる推奨事項を提供するため開発された。

APQ の発展のステップでは、改善目標の達成を証明するために、必要な効果的な基準を慎重に設計、評価する。

ステージ4：事後のベンチマーキング（オプション）

APQ AAAA プロセスの完了後の適切な時期に、ステージ1で使用したザンクトガレン大学の APQ ベンチマーキングツールを用いて、事後のベンチマーキングを実行することを推奨する。この事後ベンチマーキングは、企業全体のパフォーマンスの改善に与える影響を評価することを目的としている。

APQ 知識共有フォーラムが発展するにつれ、得られたメリットを定量化するケーススタディを他者と共有できるようになることが期待される。これらの事例は、そのような正式なプログラムを適用することのビジネス上の価値を示すことで、業界内に広く適用するインセンティブになるだろう。

初期の APQ 提案への影響

前述の通り、APQ AAAA フレームワークの開発に大きな影響を与えたのは、ISPE CAPA パイロット、ザンクトガレン大学の研究（FDA による資金提供された研究を含む）、そして医薬品製造品質の状態を評価するために進化した FDA 出版物である。

ISPE CAPA パイロット

CAPA 成熟度パイロットは *Pharmaceutical Engineering* 特別レポート（2018年9-10月号）[8] とフィラデルフィアで開催された 2018 ISPE Annual Meeting & Expo のプレゼンテーション [9] で紹介された。9社が参加したパイロットの目的は、コンセプトを評価し、業界にとっての価値を理解することであった。フィードバックでは、特に以下の関連する質問に焦点が当てられた。

- 成熟度レベルの記述と参加者の評価方法
- KPI データを得た方法と場所
- KPI の価値と妥当性
- ツールのカタログが役立つかどうか

パイロットから得られた重要な洞察（表2）は、CAPA フレームワークと指針の最終設計に反映された。

ザンクトガレン大学の研究

図4は、品質メトリクス・イニシアティブのタイムラインと主要なマイルストーンを示している。この図は ISPE APQ フレームワークの作成に影響を与えたザンクトガレン大学の研究の起源を示しており、また、製薬業界における品質状態の評価に関する FDA の考え方の発展にも影響を与えた可能性がある。

ISPE は、品質メトリクスに関する2つのパイロット調査研究を実施し、FDA の品質メトリクスガイダンスに関するデータ主導型の回答とコメントを提供している。ISPE はまた、FDA とザンクトガレン大学の代表者に加えて、パイロット研究の参加者を含む、いくつかのワークショップを企画した。これらのワークショップは、ISPE が品質メトリクスから製薬業界の品質状態を評価するという広範で挑戦的な課題へと焦点を移す中で、品質メトリクスの基準に対する ISPE の見解や回答を提供し、考え方を広げることを目的に行われた。

2015年に製薬業界における品質メトリクスの適用に関する学術研究のための要請を受けて、ザンクトガレン大学は研究助成金を獲得し、その助成金はその後延長された。ザンクトガレン大学によるこの研究は、3つの論文[10-12]にまとめられ、FDA が製薬業界の品質状態を評価する取り組みに影響を与えた。

このザンクトガレン大学の研究とオリジナルのザンクトガレン大学 OPEX ベンチマーキングプログラムの成果は、簡潔でユーザーフレンドリーなベンチマーキングモジュールであった。このモジュールでは、選択されたすべてのパフォーマンス指標と成功要因は、プラント全体の安定性とパフォーマンスを理解する上で、意味のあるものである。この一連

の指標を開発するためには、膨大な調査が求められ、主に、380を超える製造拠点と約100の品質管理ラボからの運用パフォーマンスデータを含むザンクトガレン大学のデータベースを使用した。これらデータベースは過去15年間に構築されたもので、ザンクトガレン大学 OPEX ベンチマーキングプログラムの成果が含まれている。利用可能なデータセットに基づき、統計的な検討—相関分析や回帰分析、t検定のような—により、総合性能を表す13のメトリクスのサブセットが選択された。選択された指標のみに基づいて算出された新しい略式の総合性能スコアと、従来のベンチマーキングで使用されていた完全な総合性能スコアを直接比較することで追加検証を行い、これにより、システムの観点からの信頼性を得られる。

ISPE とザンクトガレン大学の協力は、ザンクトガレン大学が業界内で OPEX ベンチマーキングのデータベース作業と研究を進めるためのプラットフォームを提供する。

品質に関する FDA 出版物

2018年と2019年に、FDA はザンクトガレン大学の研究を参考にして、公的なプレゼンテーションで品質成熟度の概念について議論を始め[13]、FDA レポート「医薬品不足：根本原因と潜在的な解決策」における広範な議論につながった[14]。

この報告書では、「経済力が医薬品不足の根本原因である」とし、さらに3つの主要な根本原因のひとつとして、「市場が成熟した品質管理システムを持つメーカーを認めておらず、報酬を与えていない」ことを挙げている。

また、この報告書では、品質管理の成熟度に関する実質的な議論が付録 B に記載されており、品質管理の成熟度を評価する際の課題に関するセクションが設けられている。こう述べられている、

品質管理システムとは、一貫して期待に応えることに焦点を当てたビジネスプロセスの集合体であり、品質を実装し、維持するために必要な組織の目標や抱負、方針、プロセス、文書化された情報、資源として表現される。品質管理の成熟度とは、組織の目標に関連するビジネスプロセスの一貫性と信頼性の指標である。

ISPE は、APQ AAAA フレームワークは、品質管理の成熟度を評価する課題に役立つはずだと主張している。

2020年3月、FDA はザンクトガレン大学と Dun & Bradstreet の共同研究として、グローバル品質ベンチマーキング 2020 研究 (Pharmastudy と呼ばれる) に資金提供した[15]。この研究では、人用医薬品メーカーの品質管理の成熟度を特徴付ける、世界を代表するベースラインデータセットを作成するだろう。この研究では、52か国の約2000の製造所の品質管理成熟度と業務データを分析することを目指す。このベンチマーク調査では、APQ プログラムで使用されているものと同じ ICH Q10 品質成熟度ベンチマークモジュールを使用している。

並行して、FDA は品質メトリクスプログラムの可能性について調査を続けてきた。2018年6月、FDA は2つの連邦公報 (Federal Register notices; FRNs) を発表し、品質メトリクスの使用に関する利害関係者のフィードバックを収集する新しい自主的な取り組みを公表した。

最初の FRN では、施設からのフィードバックを集めるためのパイロット研究と同様、タイプ C の正式な会議要請と、事前に簡略化された新薬の申請 (pre-ANDA; Abbreviated New Drug Application) の会議要請などの取り組みを伴う、品質メトリクス・フィードバックプログラムについて説明した[16]。二つ目の FRN では、2018年に CDER と CBER スタッフの体験学習サイト訪問プログラムが発表された。このプログラムは、FDA の品質メトリクスプログラムに関与する FDA スタッフに学習の機会を提供し、利害関係者には堅牢な品質メトリクスプログラムに関連する利点と課題を説明する機会を提供するものである[17]。

APQ コアチームのメンバーの中には、これらのプログラムに参加した企業もあり、ISPE は、これらのフィードバック活動への参加の準備やフィードバックに関連する企業メンバー間の交流を促進した。

結論と次のステップ

APQ プログラムは成功裏に開発され、実用性と価値がテストされ、そしてフィードバックとザンクトガレン大学の協力に基づいて改良、強化された。ICH Q10 CAPA 要素に関する最初の APQ 指針は利用可能であり、シリーズの他の指針も計画されている。管理責任/批評指針基準、ツール、そして KPI が開発、テストされている。プロセス性能と製品品質監視指針のマトリックスの開発作業も開始した。

ISPE は、APQ ガイドシリーズを使用して適用される APQ プログラムを、業界が品質管理の成熟度を評価し向上させるために利用できる主要なツールであると考えている。

APQ 指針の購入は、[ISPE.org/publications/guidance-documents](https://www.ispe.org/publications/guidance-documents) をご覧いただきたい。

本文以上

<図表の説明>

表 1 APQ プログラムの利点

表 2 CAPA 成熟度パイロットからの教訓

図 1 最初に提案された APQ のフレームワーク

図 2 AQP プログラムと ICH Q10 PQS モデルの関連性

図 3 ISPE AAAA フレームワークを含む APQ プログラム

図 4 ISPE 品質メトリクス・イニシアティブ/APQ タイムライン

キー：FDA 安全及びイノベーション法 (Food and Drug Safety and Innovation Act: FDASIA)、連邦公報 (*Federal Register notice*; FRN)