

書等と試験検査操作に関する標準操作手順書に基づいて、試験検査を実施すること。また、試験検査を実施する際には、必要に応じてワークシート、フローチャート等を活用し、実施手順を確実にすること。

- d) 試験検査の手順を変更する場合においては、あらかじめ品質部門の承認を得ること。承認にあたっては、変更内容が試験検査結果に及ぼす影響を十分に考慮すること。
- e) 試験検査を実施する過程において得られたすべての生データは、担当者以外の者が確認し、記録を残すこと。
- f) 試験検査の担当者は、担当者以外の者が確認した記録を含めて、試験検査結果を責任者に文書で報告すること。

3.12 試験検査結果の保証

- a) 試験検査結果が当該検体に対応した規定の試験検査方法を用いて、手順に従った操作により得られたことを、当該試験検査の担当者以外の者が確認すること。例えば、当該試験検査で用いた標準操作手順書の確認、試験検査に関する記録の照査等の方法が考えられる。
- b) 品質部門は、あらかじめ、検体に対応した適切な管理上の品質規格を設定し、試験検査結果の判定に用いること。管理上の規格は、統計学その他の科学的な観点から見て、試験検査の対象となる原料、資材及び製品の品質を十分に保証できるものであること。
- c) 品質部門は、関連部署と協議し、規格外試験検査結果に対する原因調査及び対処方法に関する手順を規定し文書化しておくこと。また、その際の責任権限の範囲を明確に規定し文書化しておくこと。手順は、試験検査結果の内容や他に及ぼす影響等も勘案し、以下に示すような点を考慮したものが望ましく、試験検査記録及びデータの分析、重要な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論が含まれる。
 - 1) 規格外試験検査結果が確認されたときは、速やかに試験検査部門の責任者に報告すること。
 - 2) 試験検査部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、規格外試験検査結果の報告を受けたときは、あらかじめ規定された原因調査及び対処方法に関する手順に従って、対応すること。
 - 3) 初動の対応として、例えば、次のような事項がある。
 - ① 結果の内容を確認し、適切な処理について速やかに判断すること。
 - ② 手順に従い、必要な関連部署に連絡を行うこと。
 - ③ すべての規格外試験検査結果について、試験検査実施上の逸脱の有無を調査し、記録すること。
 - ④ 規格外試験検査結果の影響が及ぶ範囲を特定するための調査を実施すること。
 - ⑤ 規格外試験検査結果が発見された後に、検体の再採取や再試験検査を行う必要が生じた場合には、文書により指示すること。

- 4) 試験検査部門の責任者は、試験検査部門における原因調査の結果について、あらかじめ自らの権限で処理できることが規定されている場合を除き、必要に応じて重要な問題の有無の評価に対する意見等を付して、必要な関連部署に報告すること。試験検査部門の責任者が自らの権限で処理できる場合として、例えば、単純な誤記や軽微な試験検査ミスが発見又は確認された場合等がある。
 - 5) 特に、試験検査部門で、製品品質への影響を完全に否定できない製造上の逸脱がある、又はその可能性が高いと判断した場合には、試験検査部門で実施した原因調査の内容及び結果、製品品質への影響に対する意見等を取り纏め、直ちに関連部署に報告を行う。なお、受託試験検査機関については、2.8 f)項を参照のこと。
 - 6) 品質部門は、製品の出荷判定の前までに、すべての調査内容及び結論を照査し、これを承認すること。何らかの改善が必要な場合には、適時的に所要の措置を講じること。必要に応じて関連部署に対する監査を実施すること。
 - 7) 規格外試験検査結果の原因に応じて、教育訓練を実施すること。
- d) 試験検査を実施するすべての場合において、理由なく検体の再採取や再試験検査を行ってはならない。正式な指示に従い、検体の再採取を行う場合にはその理由を、また、検体の再試験検査を行う場合にはその理由と試験検査結果に対する取扱いを記録し、手順に従って実施すること。
 - e) 工程のモニター又は調整の目的のためだけに行う工程内試験検査においては、規格外試験検査結果が発生した場合であっても、通常、その原因調査まで行う必要はない。

3.13 試験検査結果の判定及び報告

- a) 品質部門は、下記の手順書を持ち、それに従うこと。
 - 1) 合否判定の基準設定と判定方法。
 - 2) 判定結果の報告及び承認。
 - 3) 規格外試験検査結果が発生した場合の報告・処置。
 - 4) 再試験検査の判断。
 - 5) 不合格品の措置。
 - 6) 試験検査成績書の発行。
- b) 試験検査部門の責任者は、試験検査結果について、試験検査の担当者からの報告を照査し、合否判定を行うこと。なお、合否判定は出荷の可否の決定（以下「出荷判定」という。）を行うための根拠となるので、その判定基準は適切な規格及び試験検査方法又は公的基準に適合することを保証するに適したものでなければならない。最終的に、設定した判定基準に適合しない原料、資材及び製品は、不適と判定しなければならない。
- c) 誤認防止のため、合否判定の結果に基づいて、判定対象の原料、資材及び製品に「適合」、「不適合」等のラベルを貼付する等の方法により、結果が明確に分かるようにすること。特に、不適となった原料、資材及び製品については、次の製造工程に使用されたり、市

場に流通したりすることのないように厳重に管理を行い、他との混同が生じないように、必要に応じて別の保管場所に移す等の措置を講じること。

- d) 試験検査部門の責任者は、合否判定に至った原料、資材及び製品の試験検査結果について、品質部門に報告すること。報告はあらかじめ定められた形式に従うこと。
- e) 試験検査成績書を発行する場合には、次のことによる。
 - 1) 品質部門は、求めに応じて、原料、資材及び製品の各ロット又は管理単位に係る試験検査成績書を発行すること。
 - 2) 試験検査成績書は、試験検査成績書であることが明確に分かるようにし、試験検査対象品の品名、ロット番号又は管理番号、規格値及び得られた数値結果(試験検査結果が数値である場合)、判定を含めて記載すること。
 - 3) 試験検査成績書には、品質部門の定められた者が日付を記入し、署名すること。必要に応じて、製造業者の名称等(受託試験検査機関にあっては、当該機関の名称、住所又は所在地及び電話番号等)を記載する。
- f) 委受託試験検査の場合であり、試験検査成績書について委託側の特段の求めがある場合には、書面で確認を取り交わした後、それに従って発行すること。

3.14 参考品管理

- a) 参考品の包装及び保管は、将来のロットの品質を評価する可能性に備えるためのものであり、将来の安定性モニタリングのためのものではない。
- b) 原薬
 - 1) 原薬について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、製造された日から、次に掲げる期間適切な保管条件のもとで保管しなければならない。
 - ① 有効期間に代えてリテスト日(製造された日から一定の期間を経過した原薬が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう)が設定されている原薬にあっては、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から3年間。
 - ② ①に掲げるもの以外の原薬にあっては、当該製品の有効期間に1年を加算した期間。
 - ③ 参考品は、原薬の保管と同じ包装形態で保管するか又は販売用の包装形態と同等又はより保護的な形態で保管すること。
- c) 製品
 - 1) 市場への出荷判定に供される製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限に1年(放射性医薬品に係る製品にあっては1月)を加算した期間、適切な

保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない医薬品については、この限りでない。

- 2) 特定生物由来製品又は細胞組織医薬品に係る製品について、ロットごとに（ロットを構成しない特定生物由来製品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに）所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、製造された日から次に掲げる期間、適切な保存条件の下で保存すること。ただし、ロットを構成しない特定生物由来製品に係る製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次に掲げる期間保存することを取り決めているものについてはこの限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来製品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、当該製品の有効期間に1年（放射性医薬品に係る製品にあつては1月）を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保存をもつて製品の保存に代えることができる。
 - ① 特定生物由来製品に係る製品にあつては、その有効期間に10年を加算した期間。
 - ② 細胞組織医薬品に係る製品（前①に掲げるものを除く）にあつては、適切な期間。
- 3) 原則として、市販されている製品と同一の包装形態で保管すること。
- d) 参考品は、誤って使用されないように参考品である旨の表示を行うこと。
- e) 保管されているすべての参考品の履歴が分かるようなシステムをもつこと。

3.15 安定性モニタリング

- a) 製品の経時的な品質の評価・確認、原薬の適切な保管条件及びリテスト日又は使用期限の確認等に用いるために、継続的な安定性モニタリングのプログラムを構築し、実施すること。安定性モニタリングの実施手順を品目ごとに設定し、文書化すること。
- b) 安定性モニタリングに用いる試験検査項目は、安定性を適切に評価できるものであること。その試験検査方法はバリデーションが行われたものであること。
- c) 安定性モニタリング用の検体は、最終包装形態の製品（中間製品を除く。）から採取すること。問題がない場合には、安定性が担保されている包装状態の中間製品から採取することができる。原薬においては、販売用の容器と同等な容器に保管すること。例えば、ファイバードラム内の袋に入れてある場合には、検体は同じ材質の袋及び材質の組成が販売用と同等又は同一の小スケールのドラムに入れる（なお、原薬の安定性モニタリングの詳細については「原薬GMPガイドライン」を参照のこと）。
- d) 安定性モニタリングは、品目ごとに、原則として年1ロット以上（その年に製造がない場合を除く。）について行うこと。なお、試験検査実施の頻度は、安定性を十分に評価できるデータを与えうる程度のものとし、安定性に係る情報の蓄積等に応じて、増減することができる。ただし、その根拠を記録しておくこと。

- e) 必要な場合には、保存条件は、ICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。
- f) 安定性モニタリングの結果により、有効期間又は使用期限が保証できなくなるおそれがあると判断した場合は、さらに他のロットについても参考品等の評価を行い、その結果に従って適切な対応を図ること。

変更管理の基本要件に関する考察

秋元雅裕（東レ（株））、伊井義則（小野薬品（株））、生藤正敏（参天製薬（株））、石井勇司（静岡県）、石川茂行（田辺製薬（株））、井手貴人（持田製薬（株））、今井昭生（エーザイ（株））、今村雅志（富山化学工業（株））、小山靖人（日本イーライリリー（株））、斎藤 泉（塩野義製薬（株））、只木晋一（埼玉県衛生研究所）、守屋喜代志（エーザイ（株））、渡辺恵市郎（日揮（株））

1. はじめに

（1）変更管理の意義

2005年4月施行となった薬事法改正により、変更管理がGMPの要求事項に加えられたことで、医薬品の製造販売承認要件のひとつとなり、また、製造業者の遵守事項とされた。あわせて、製造販売業者の許可要件であるGQPにおいては、製造販売業者は、製造業者から品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について連絡を受け、その内容を評価し、確認することが求められている。このように、医薬品の製造における変更管理の位置付けと役割が明確化されたといえる。立場は違っても、両者ともに、変更の品質への影響を適切に判断する能力が求められている。

変更は、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を変えることであり、特に承認事項を変更するときは申請手続きが必要となるなど、負担が大きいことから敬遠されがちである。変更は、意に反して行わざるを得ない場合もあるが、製造管理、品質管理を向上させるために積極的に行われるべき場合もある。変更は、製品のライフサイクル戦略上避けられず、変更を積極的に取り入れるための体制整備が、ICHでも取り上げられつつある。

変更管理の目的は、変更による品質への影響を確実に確認することであるが、変更を確実に実施するための標準書の改訂や教育訓練の実施、当局へ手続き、関連部署、他社への変更連絡などを確実に行うことも、管理に含まれている。

これらの作業を漏れなく、適切に行うシステムを確立することで、品質不良品発生の危険を防ぐことができる。

承認時までに収集される情報には限りがあることから承認後の変更は避けられない。また、よりよい管理方法への変更は改善であり、推奨されることで、適切な変更管理システムの意義は大きい。

（2）適用範囲

変更管理に関する提言は、承認された品目の変更を対象とする。変更には、申請書あるいは申請添付資料への記載の有無を問わず、GQPあるいはGMPにおいて規定される製造管理と品質管理の要件に関わる全変更が含まれる。本提言においては、主としてGMPにおける変更管理において考慮すべき点を取りあげるものとする。ただし、本提言では、変更管理の基本的な考え方を再確認することを主目的とした。そのため、承認事項一部変更（以下「承認の一変」という。）に該当する変更を識別するための

クラス分けのような実務的な内容は、今回の検討には含まれていない。

なお、開発段階では、開発対象品の製造管理、品質管理の最適化に向けた検討が行われている段階であり、新たに得られた情報に合わせた変更を日常的に行っている。最適化のための変更は柔軟に管理される必要があるため、本提言を直接適用することは適切でない部分もあると考えるが、変更管理に対する基本的な考え方は同じであり、適時判断の下、開発段階に即した適用検討が行われることは差し支えない。

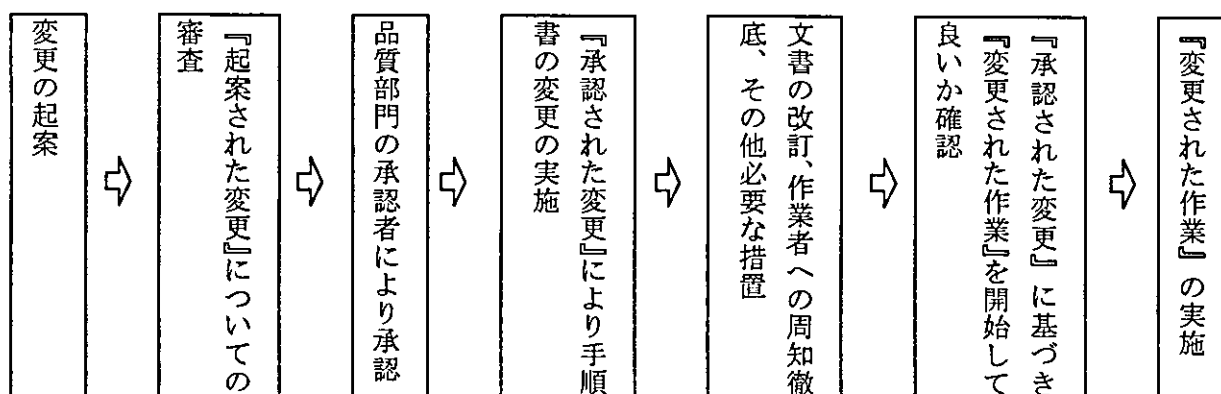
(3) 変更と逸脱・異常について

GMP では、変更と逸脱・異常処置は、区別される必要がある。変更は、逸脱・異常処理と異なり、予め計画されて実施され、評価されるものである。変更管理の本質は、文書によって規定された事項についての一定の手順による処理を必要とする文書管理、すなわち、手順書等を含む GMP 文書の改訂をとともうものである。変更管理は、次項に述べるような流れに沿って、当該実作業開始前までに的確（変更の是非）かつ确实（変更された手順の确实な実施）に終了されているべき管理事項である。逸脱・異常は、一般的に、作業開始後、手順とは異なる作業又は通常とは異なる現象が発生した後に発動される管理事項であり、逸脱・異常による品質への影響を的確に判断すること及び再発が予想される場合は再発を防止することが求められる。

簡単に言えば、変更管理は、事前の管理事項、逸脱・異常は事後の管理事項と言える。

2. 変更管理の流れ

変更管理を行うにあたり、その変更の必要性、変更の製品への影響の有無とその大きさを評価し、変更実施の妥当性を審査する。変更実施を決めてから、実際に変更された作業等の実施開始までの一連の流れの管理、つまり変更管理が円滑に運用されるように手順を確立しておかなければならない。変更管理の手順の一例を示す。



製造や品質管理の手順を変更するときには、あらかじめ責任者及び担当者を指名し、上図のような手順書等に基づき変更管理を運用する。変更が生じることが判明した時点、もしくは変更することを決定した時点において、変更の起案が実施される。起案された変更は、変更管理の責任者及び担当者により、当該変更による製品の品質への影響等の評価が審査され、品質部門の承認により変更を実施することが出来る。この流れを、記録し、保管する手順も必要となる。運用として重要な点は、変更管理は、品質保証の観点から管理する必要があり、責任者及び担当者の指名においてこの点を考慮する必要がある。

尚、変更管理の運用は、責任者及び複数人の担当者による「変更管理事務局」、「変更管理委員会」というような組織で構成されても良い。但し、変更実施の是非の承認者は、品質部門の者とする。

変更管理の責任者は、手順書の変更が起案に基づき的確に実施されたことを、該当する文書において確認する。関連する文書の改訂、必要であれば書類の精査を行い、作業員への教育訓練による周知徹底及びその他必要な措置が成されたことが確認され、承認権限者による承認がなされた後に、実際の作業の実施が許可される。このとき、品質への影響の評価から、事前のバリデーションの実施を規定した場合は、これを終了しておくことが必要となる。あるいは、製造と併行して変更の有効性や効果の評価が行われる場合もあると考えられるが、評価内容や判断基準は、変更管理の流れの中で承認されることが必要である。

なお、評価・審査において、変更の内容が、薬事法に従い、承認の一変申請に該当するときは、承認取得後の実施となる。軽微変更届出に該当する場合は、変更後速やかに（30日以内に）届け出ることになっている。また、製造業者は、変更事項について、事前に製造販売業者に報告する義務があることにも留意する必要がある。

3. 変更管理の対象と品質への影響

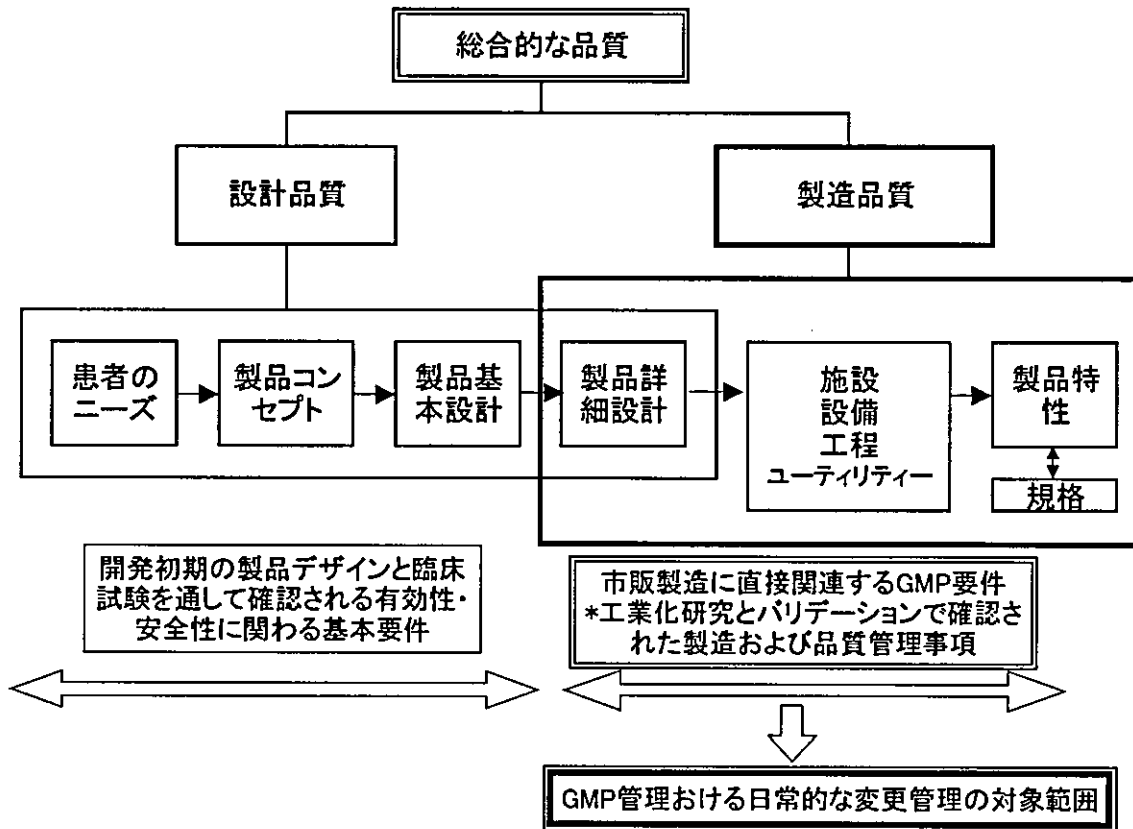
1) 品質の概念

日常的な生産活動においては、医薬品も工業製品であるとの一面を考慮し、JIS Z8101 と、GMP の観点から整理すると、医薬品の品質について下図のように整理できると考える。

ここで総合品質とは、「ユーザーの満足度をどの程度満たすことができるか」をもって評価する製品の価値である。製品は、開発過程で得られた知識・情報の積み重ねにより形となったと考えると、設計品質と製造品質に分けることができる。設計品質とは、製造の目標としてねらう特性であるが、「患者や治療のニーズをどの程度取り込んでいるか」との視点の基で、臨床試験を通して確認された有効性と安全性および安定性を発揮した製品特性である。製造品質とは、「設計品質をねらって製造した結果として得られる製品特性」と理解することができる。つまり「設計品質をどの程度正確に実現・再現できているか」であり、承認規格とは、品質を規定する項目と許容幅を規定した代表的な特性を承認事項として示すことに止まる。この設計品質と製造品質は一致することが望ましいが、現実には、一定の範囲で再現することが達成できるのである。一定のシステムとプロセスによって、繰り返し生産される個々の製品ロットは、ある程度のばらつきや変動を含む特性値を有するものとして得られる。医薬品の場合は、設計品質と製造品質の一致の程度と同時に、製造品質の再現の確からしさが重要であり、市販医薬品の品質は、「これらが両立されている度合い」と理解できる。特に、患者は、個々の医薬品の特性値や機能を自ら確認してから使用できるわけではないため、製薬企業は、GMPに基づき、総合品質を管理して提供することが求められている。

一方、承認申請時は、製造品質に関しては限られたデータに基づくものである現実を考慮したとき、製品のライフサイクルを通じて恒常的に一定以上の品質の製品を生産し、患者に提供するためには、GMP のシステムに基づく製造品質に関わる要件の継続的な確認と見直し、必要に応じて改善が必要となることを考慮しなければならない。そのために、変更管理が必要になる。このように、

医薬品の品質（総合的な品質）を設計品質と製造品質の区分で考えたとき、製造品質に関連するものが日常的な GMP における変更管理の対象となるが、「変更が品質に及ぼす影響を評価する」とは、患者の視点から、あくまでも総合品質への影響が考慮されるべきであることを再認識しなければならない。



2) 変更管理の適用範囲

医薬品 GMP に基づく製造工程及び試験検査における全ての変更は変更管理の対象となる。更には、製造を支援するシステム、更に広げて、当該製品に関わる全ての作業を対象として考えるべきである。ただし、他社へ技術移管をして製造を委託する場合は、個別の製品特性に応じて、個別に詳細な取決めが必要な側面を有しているため、基本的な考え方は、技術移管ガイドラインを参考とされたい。また、日常的に GMP において、製品の設計品質の修正や変更におよぶ変更の必要性が発生したときには、十分注意しなければならない。新たに臨床試験を行い有効性及び安全性の検証が必要であったり、経時的な安定性の確認を要するような変更に関しては、当該検証や確認を行なった上で必要な法的手続きを終了させることが、GMP での変更管理を開始する前提となる。

変更管理の対象となる項目は、通常は、明文化されたものである。例えば、製造方法や設備の更新、原料メーカーの変更、製造あるいは試験の担当者が変わるなどである。大まかに分類してみると以下のようになるが、原薬における変更、例えば当該原薬の製造方法や、製造スケールの変更が、最終製品（製剤）へ影響をおよぼす可能性があることも考慮する必要がある。また、設備を大きくすればロットサイズも大きくなり、工程の変更も起こりうる可能性がある。さらには、自社だけでなく、原料等のメーカ

一において、製造方法や製造スケールが変更される場合もある。それぞれが、互いに関係していることが多い。従って、一つの変更が、他の項目に影響を及ぼすことも十分に考慮する。手順書などが変わることも対象とする場合がある。このように、対象項目は多岐にわたるため、まずは、起こりうる全ての変更が変更管理の対象となると考えた方が良い。文書化については、GMP ガイドラインを参照されたい。

- (1) 製造設備に関すること：例えば、製造場所が変わる、製造する機器が変わる、ロットサイズが変わる、製造を支援するシステムが変わることなどがある
 - (2) 原料、資材に関すること：例えば、製造メーカーが変わる、グレードが変わる、包装容器が変わることなどがある
 - (3) 工程に関すること：例えば、反応工程が変わる、反応成分・分量が変わる、製造条件が変わる、洗浄方法が変わることなどがある
 - (4) 試験に関すること：例えば、試験機器が変わるなどがある
 - (5) 人に関すること：例えば、製造あるいは試験の作業者が変わる、判定者が変わるなどがある
- なお、人に関する変更は、教育訓練により管理をする事が多いため、含まない事もある。

3) 変更による品質への影響評価

通常、変更がなされた場合、設計した品質に多かれ少なかれ影響を与える可能性があると考えることが大切であり、そのため変更の影響を押し量り、影響を判定するシステムが必要である。変更管理を行うにあたっては、変更内容が製品の品質に影響を与えるかどうか、また、与える影響の大きさはどれくらいかを評価し、適切に処理をされなければならない。

法的な対応として薬事法の関係からは、承認の一変対象となるか、軽微変更届出の対象となるかなども考慮する。前述のとおり、変更は逸脱や異常処理と異なり、予め計画されて実施され、評価されるものである。変更することに決まってから、完了までの一連の流れは手順に従って、適切に、システムとして処理されなければならない。変更の必要性、品質への影響の評価、バリデーション実施の必要性の有無、更には法的対応、つまり内容あるいは評価の結果によっては、薬事法に従い、承認の一変申請もしくは軽微変更届出のいずれか、を判断する。有効性や安全性の変更を伴うような変更は、承認の一変ではなく、新規申請の対象となるため、変更管理の対象外である。

変更による品質への影響の大きさの評価は、開発過程での知見、これまでの経験、類似品、PQ などの条件出しなども大切な情報となる。品質を確保するためには、また、評価に当たっては何が重要で、何を考慮しなくても良いか、開発段階からの情報を総合して考えてみる事が必要であろう。つまり、設計品質と製造品質に関わる科学的情報と設定根拠や、類似の製品で実施された変更の実績が、有用な評価手段となる。この点からも、ICH Q8に見られる Quality by Design の概念の重要性が理解される。一方、これらの情報から、影響の大きさを直接判断しかねる場合には、事前の検証が必要であり実際にバリデーションを行わなければならない変更もある。いずれの場合においても、品質への影響の評価は、手順に従い、科学的な説明が付くようにしておく必要がある。

変更に関わる品質への影響評価においては、規格に適合することは必須であるが、それだけでは十分といえない場合があることに留意しなければならない。必要に応じて、製品特性の付加的な測定評価も計画されるべきである。例えば、固形製剤の添加剤などの原料を変更する場合、承認規格（例えば、平均粒子径）に適合していても、承認規格としては設定されていない品質特性（例えば、粒度分布）が変わ

るケースがあり、造粒終点など工程管理に影響するだけでなく、錠剤の含量均一性や溶出特性に影響することも想定される。開発段階のデータから規格外の項目も品質に影響があることがわかっているならば管理要件とされていたであろうが、開発の短い期間では大きく振れる事はなかったため、規定されていなかったということは起こり得る。このようなケースでは、変更前後の原料の特性を詳細に比較する、あるいは、実際に錠剤を試作して評価することが必要である。また、規格適合性だけで変更を実施した直後には問題が認められなくとも、実生産の長い製品ライフサイクルにおいて振れが大きくなり重要な項目である事が分かってくることも懸念される。回顧的バリデーションなどで、季節要因により変動していることがわかるようなこともある。このように、変更による品質への影響の評価においては、規格として設定された代表的特性に適合するからOKと言うことなく、常に総合的に検討する必要が有る。

4. 変更管理におけるリスク評価

1) 品質に対するリスクの評価

企業活動では様々なリスクが想定される。したがって、リスクという文言を耳にした場合、聞き手の立場によって多様なリスクが連想されることになる。

例えば、

- (1) 品質上の問題
- (2) 予測外の有害事象の発生
- (3) 工場における爆発などの安全上の事象
- (4) 工場における環境汚染の事象
- (5) 上記事象発生による企業の社会的信用度の低下
- (6) 社会的信用度の低下に伴う売上の落ち込み
- (7) 社会的信用度の低下に伴う株価の下落

等が、企業活動におけるリスクとして想定される。

本文で表現するリスクとは、品質上のリスクに限定することとし、「患者に対して発生する被害の重篤性とその被害が発生する確率」と定義する。先に述べたように、変更は製品のライフサイクル戦略上避けられないことであり、製品販売量の変化に伴う製造スケールや設備・製造場所の変更、原料メーカーの変更、新技術導入における製造方法や分析方法の変更等が上市後に度々行われるのが通常である。通常であるがゆえに、それらの変更を実施する際には、変更の品質への影響度をリスクとして評価する高い能力が企業側に求められることになる。

変更における品質上のリスクを評価するにはリスクマネジメントのシステムを用いるべきである。リスクマネジメントは、ICH Q8 Pharmaceutical Development では「Systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling and communicating risk」と定義されている。

この表現は、次のように、俯瞰的にとらえることができると考える。リスクとは、既に顕在化している事象だけでなく、表には出ていない潜在的な事象（可能性）も含まれるので、「リスクをゼロにする」という発想では潜在的なリスクを見逃す可能性が出てくる。そこで、企業活動における品質マネジメントの重要な側面として、リスクマネジメントの手法を用いて、顕在化していない潜在的なリスクを抽出し、そのリスクが現実として発生する程度を評価（重要度の評価）し、重要度に応じた対応策を取るべきである。

リスクマネジメントの手法は、例えば、安全に関しては、OHSMS (Occupational Health and Safety Management System の略：日本語では「労働安全衛生マネジメントシステム」と訳される) で、すでに多くの企業に採用されている。また、機械、自動車産業においても、FMEA に代表される手法が利用されている。医薬品に関しても、個々の企業独自で利用されていると思われるが、患者へのリスクと言う観点では、企業と行政とが一定の範囲で共通の認識で理解・共有できるマネジメント手法が必要となるため、ICH Q9 Quality Risk Management が検討されている。

先の「品質の概念」と「総合品質」で説明されているように、品質とは規格のみを意味しているのではない。規格とは製造品質を評価するための、製品の代表的な特性であり、品質を示す指標のひとつである。数値化された物質の指標が、設計品質にどのように関わっているかを考察する能力が、変更管理を実施する上では重要となる。

例えば、原薬の規格には結晶形と粒度分布の試験項目が設定される場合が多いが、結晶形と粒度分布という指標を規格化して管理する理由は、製剤化工程への影響（固形剤ならば含量均一性、注射剤ならば溶解性等）を担保すること、および製剤化された医薬品の吸収（溶解性）と安定性を担保することが真の目的である。結晶形や粒度分布を評価することは製造品質を評価すると同時に設計品質である「患者のニーズ、製品コンセプト、製品基本設計」の評価も行っていることを念頭におくことが重要となる。

繰り返しになるが、変更を行う場合はリスクマネジメントに基づいて管理されるべきであり、変更と品質上のリスクの関係性（変更の品質への影響度）を評価する高い能力は、企業のリスクマネジメントの能力に依存すると言える。

2) 工程の理解 (Process Understanding) とリスクの評価

工程に熟知していなければ、変更に伴うリスクは評価することはできない。PAT のガイダンス (Guidance for Industry: PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance) には、工程の理解 (Process Understanding) について、次のように記述されている。一般的に、工程を十分に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って管理(manage)され、
- (3) 使用原料、プロセスパラメーター、製造・環境及び他の条件について設定された許容範囲 (design space) において、製品の品質特性が正確にかつ信頼性をもって予測される場合である。

工程を十分に理解している状態こそが、十分に製造品質が管理(manage)されている状態とすることができる。また、変更と品質上のリスクの関係性を評価できる高い能力を持っている状態とも言い換えることができる。

ICHQ8 に述べられているように、工程の頑健性 (process robustness) の評価が、リスクの評価に役立つ場合がある。頑健性の高い工程ほど、プロセスパラメーター等の許容範囲 (design space) の信頼性は高くなり、変更に伴うリスクも低くなると一般的に言うことができる。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yukio Hiyama	Changes in Japanese Pharmaceutical Affair Law and Quality Regulations	Industrial Pharmacy	Issue 2	19-20	2004
檜山行雄	医薬品の品質管理のグローバル化とリスク管理の取り込み	PHARMA TECH JAPAN	20	2336-2339	2004
坂本知昭 只木晋一 井崎正夫 香取典子 佐川智子 檜山行雄	品質管理における保証システムのあり方 その2 品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿 品質管理における標準操作手順書(SOP)と教育訓練が担う役割	PHARMA TECH JAPAN	20	51-58	2004

CHANGES IN JAPANESE PHARMACEUTICAL AFFAIR LAW AND QUALITY REGULATIONS

by Yukio Hiyama

The revised Pharmaceutical Affairs Law (rPAL) was passed by the Diet in July 2002 and its implementation is due in April 2005. The major changes include revision of the approval system and enhancement of post-marketing safety measures, especially for medical devices and biologics.

Under the changes, revisions of Quality Regulations will have impact on:

- 1) Market Approval Holder's responsibility for the quality management;
- 2) Drug Master File system to support Common Technical Document (CTD) based applications (*CTD based application became effective in July 2003);
- 3) Consolidation of the legal positioning of GMP;
- 4) Revision of GMP standards.

Under the old pharmaceutical product approval system, approval (Manufacturing or Importation) was granted to manufacturers if the product was made domestically or to importers if made overseas. That meant that Japanese pharmaceutical companies had to manufacture their own products while foreign pharmaceutical companies did not have to do so. This was seen as a huge discrimination against the domestic industry. For importers, there was a quality assurance system called Good Import Practices (GMPI), which required foreign pharmaceutical companies to comply with GMP. However, under GMPI, Japanese inspectors did not normally inspect foreign manufacturing facilities.

Under the new law, the two-tier system will disappear and become one system, Market Authorization. The new law allows all parties to subcontract manufacturing activities and requires market approval holders to ensure product quality no matter where products are made.

In order for market authorization holders to ensure product quality, the new law requires applicants to

YUKIO HIYAMA PhD, is chief, Third Section, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences, MHLW, Japan.
email: hiyama@nihs.go.jp

provide full details of product design and manufacturing processes which could be developed and manufactured by others. The Common Technical Document (CTD) based application, which became mandatory in July 2003, gives guidance to applicants on what should be described in pharmaceutical development and in manufacturing processes. Those areas were poorly described in old non-CTD based applications. The reason why they were not described well is that most manufacturing processes were not subject to assessment/review in the old system and so this is not part of the new approval system. In order to promote CTD based applications, a Master File system will be created. Manufacturers will probably register master files for active pharmaceutical ingredients, new kinds of additives and specialized processes.

Approval matters are provided in the approval document, which is generally 10 to 20 pages long. Specifications and test methods occupy the majority of the document whilst manufacturing processes are described in less than one page. To change the approval matters, partial changes of applications must be submitted and reviewed. Partial change review currently takes one year.

However, much more detailed description about the manufacturing process is desperately needed under the new law, with the help of a CTD based application. In order to make the new review/regulatory system effective, a notification system for non-critical approval matters has been established. To change those non-critical approval matters, the Market Authorization holder notifies the government with the required information within a month or so. Although no assessment will be done at the time of notification, rationale and data for the changes will be subject to GMP inspection at a later date. Active discussion is taking place to determine what portion of the manufacturing processes should be approval matters and what should be notification items. Probably principles and end points of the critical manufacturing steps with key operational parameters will become approval matters. Only principal and quality end points for each manufacturing step would be subject to pre-approval review. (see Figure).

GMP compliance becomes a core requirement for the Market Authorization system. GMP compliance checks

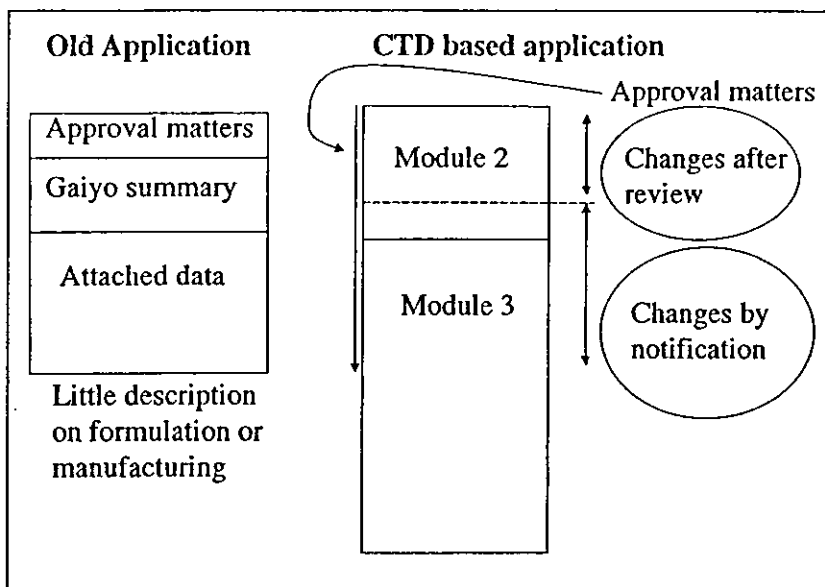


Figure. Structure of CMC portion of drug application. In the old system, specifications and test methods occupy the majority of the portion. Changing approval matters currently takes one year. In the new CTD based application, the portion of approval matters is expanded to include core information on the manufacturing process. To change non-critical approval matters, companies need only submit a notification.

document for approval matters. In 2002-2003, the GMP guidance study group focused on quality systems, regulatory system issues, technology transfer and laboratory control. The quality system subgroup for example, recommended that Market Authorization holders should have a declaration statement of responsibilities/authorities, organization, and resources in their quality system.

The technology transfer subgroup made the following recommendations: a development report should be written and transferred to the manufacturer; product specifications should be set by reflecting critical functional attributes, which should be clearly defined at the Product Quality Design stage; the specifications with rationale should be in the development report, which should be available for review.

Draft GMP-related guidance documents with an inspection policy will be published and a framework of approval matters set by Summer 2004.

for each new application will be conducted prior to approval. This requires Industry to finalize technology transfer before approval and gives the regulatory authority an opportunity to check on the qualification of the final manufacturing process against the description in the application document.

The rPAL and its regulations are major undertakings both to Authorities and Industry. In order to streamline the review and inspection systems, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency has been established in April 2004 by combining the review function under NIHS and the inspection function of the Kiko. Several Health Science Grant-sponsored study groups have been formed to establish comprehensive GMP guidance documents, GMP inspection policies and a scope

The regulation changes give opportunities for a complete description of the Quality System in the applications and for better knowledge transfer/management both in the Regulatory Authority and in Industry. Training of reviewers and inspectors would be a challenge for the Authority while most companies will need to change undesirable mindsets, which were presumably created by the old system.

Because expectations created by rPAL have a strong link with the new ICH quality topics, i.e. Pharmaceutical Development and Quality Risk Management, we hope that international collaboration and learning such as discussion at the ICH will be helpful in implementing the new Pharmaceutical Affair Law.



World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2004

64th Congress of FIP

4-9 September 2004

New Orleans, USA

Main theme: The patient and the pharmacist –

The heart of the new healthcare team

Contact: congress@fip.org Tel: +31 70 302 1982

医薬品の品質管理のグローバル化と リスク管理の取り込み

Globalized Quality Assurance
with Risk Management

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

檜山行雄

YUKIO HIYAMA

Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

はじめに

本稿では、薬事法改正と医薬品国際調和会議における品質関連の議論をリスク管理の取り込みと合わせ、解説する。

活発化する国際調和議論

日本においては、薬事法の大改正が来年4月から施行され、製造販売承認体系の基礎である承認書製造法記載・変更手続き、GMPの承認要件化が国内外同一の規制として準備されつつある。米国においてはGMPのみならず、品質関連全般の見直しとして「21世紀のGMPイニシアチブ」が2002年8月より2年計画で行われており、本稿が出るころにはすでに発表されているはずである。欧州では欧州内での調和がすすみ、EUの拡大にもあわせ、GMP査察の相互認証など欧州域外の調和に積極的である。

このような各極事情をかかえての国際調和の議論が展開されている。

(1)GMPワークショップ

2003年7月ベルギーで、FDAの提案により、ICH専門家会議中にGMPワークショップが開催された。当初、CTD P2(Pharmaceutical Development)およびGMPの調和を目指したが議論がまとまらず、「科学とリスク管理でメリハリをつけた、医薬品のライフサイクル全般に適用可能な調和された品質保証：A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science」とのビジョンを採択した。その上でさらなる調和の基礎を固めるため、まず、Pharmaceutical Development(Q8)とQuality Risk Management(Q9)をトピックとする方向が決定された。この後もGMPワークショップの伝統を引き継ぎ、GMP Plenaryは現在も専門家会議ごとに正式トピック会議前後に開催されている。

(2)ICH ガイドラインQ8

ICH ガイドラインQ8「製剤開発」は当初、新薬の承認申請時にCTD 3.2.P.2「製剤開発の経緯」の項に記載

する内容に関するガイドラインとしてスタートしたが、承認後も継続して行われる製造開発とも密接に関連し、製品のライフサイクルを通じて作成管理され、製法変更用に用いられる文書と位置付けられた。本ガイドラインは製剤開発研究が適切に行われ、文書化され、規制当局に提出されることにより、重要工程に焦点を絞った審査や効率的な査察が可能になることを意図している。またさらに開発時に、より高度な研究が行われることにより、製造法変更の自由度が増大することも目的としている。今秋開催される横浜会合でstep2到達を目指し、現在、draft 3.1の作成に至っている。

課題としては医薬品のライフサイクルを通じ、「各極行政でQ8をどのように使うか」、「個別の製剤にどこまで踏み込むか」、「Q9との連携をどうするか」があがっている。

わが国において、2005年4月以降の承認後の変更管理に関する薬事規制下でのCTD P2の取扱いとしては、「特に品質に影響を与える可能性の大きい変更を行うときは、変更を実施する前に規制当局に資料と承認事項一部変更申請を提出し、承認を受ける。その際には必要に応じて資料として改訂されたP2文書が提出される。規制当局はP2文書およびその他の資料を審査・GMP調査し、承認の適否を審査する。一方、品質に影響を与える危険性の少ない軽微な変更に関しては、製造業者は品質に影響のないことを確認後、変更した内容を変更後30日以内に規制当局に届ける。その際にはCTD第3部に相当する文書の提出の必要はないが、各製造業者は当該文書を保管する義務を有する。GMP査察官は査察時に変更が適切に行われたことを、保管された資料から確認することとなる。したがって、その時にP2文書も査察の対象となると考えられる。わが国におけるP2文書のライフサイクルにおける管理は、承認後における変更の適

否を審査するために、あるいは査察において変更の妥当性を確認するための重要文書となる」と想定される。

一方、Q9との連携を明確にするためには、製剤開発から製造管理への流れをリスク管理のサイクルが読み取れるように、Q8ガイドラインを仕上げるべきであろう。

(3) 品質にかかわるリスク管理(Q9)

品質にかかわるリスク管理(Q9)は他分野で成功しているリスク管理を医薬品品質分野にどう取り込むべきかを議論し、業界・行政に医薬品の製品ライフサイクルを通じた、品質にかかわるリスクに関する効果的で一貫した意思決定の原則と手法の提供をゴールとしている。それに際し、既存の品質に関する手法、要求、基準、ガイドラインについても支持し、認め、Q8との連携をとる方針である。ICH Q9におけるリスク管理のサイクル(図1)には、リスクアセスメント(リスク分析、リスク評価)、リスクコントロール(リスク緩和、リスク軽減、リスク許容)、リスクコミュニケーションおよびレビューの段階を含めると規定された。

Q9ガイドラインの内容には序論、適用範囲、品質にかかわるリスク管理の原則、リスク管理の一般的なプロセス、リスク管理のツール/統計手法、企業活動への組み込み、用語定義および付属文書(例示)が含まれる計画である。

企業活動への組み込みとしては、①開発領域(開発、R&D/商業生産の接点)、②品質マネジメント領域(監査と自己点検、教育と訓練、逸脱/矛盾、苦情、回収の管理、変更マネジメント/変更管理)、③設備、装置および施設(建物/設備の設計、設備の衛生面、設備/装置/施設の適格性試験、装置と環境の洗浄管理、予防的保守、コンピュータシステムとコンピュータ制御装置)、④原材料管理(供給業者の評価と委託生産、出発

Particle Counterによるクリーンゾーンの清浄度を検証

総合カタログをご請求ください
東京都国分寺市東元町3丁目20番41号 〒185-8533
TEL 042-359-7458 URL: <http://www.rion.co.jp/>

60th リオン株式会社は
おかげさまで60年

リオン株式会社

計測器営業部

DM資料請求カードNo.339

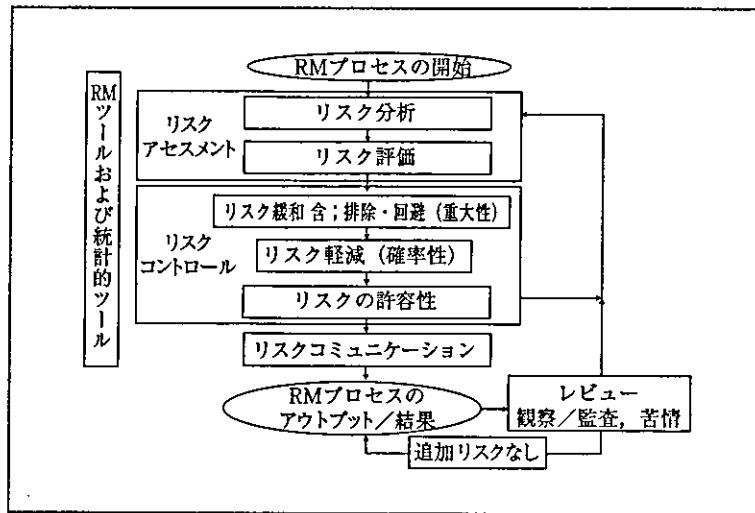


図1 QRMの一般的なプロセス

物質、原材料の出庫、原材料の再使用、保管と配送状況)、
 ⑤製造(バリャーション、工程内検体採取と試験、報告と傾向)、
 ⑥試験室管理(安定性試験、規格外試験結果、再試験/使用期限設定、規格設定と試験方法の選択)および、
 ⑦包装と包装表示(栓容器システム)があげられている。

①開発領域(開発、R&D/商業生産の接点)をリスク管理の言葉で説明すると以下のようなになる。

基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計を理化学試験、臨床試験、科学的判断に基づいて行われる開発はリスクアセスメント段階ととらえられ、開発段階で決められた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産は、リスクコントロール段階ととらえることができる。品質関連の重要文書となるCTD P2は企業から行政へ対するリスクコミュニケーションの道具となり、定期的な品質照査はレビューの段階となる。

Q9自身から新たな要件は出てこないように思われるが、他のガイドラインあるいは行政方針の基礎となるような重要ガイドラインとなることが期待される。

わが国における薬事法改正のポイント

さてわが国に目を向けてみよう。品質関連の薬事法改

正のポイントとしては、元売承認制度の創設により全面的な委託製造の実現で、多様なビジネスモデルに対応する制度の構築が必要となったことである。製造工程の承認書への記述が求められ、それを援助するための、原薬等登録原簿(マスターファイル)制度が導入された。さらにGMPが承認要件とされた。

日本独自の制度である承認書は、従来、その機能を発揮していなかったことが、品質再評価事業から浮かび上がった問題点からうかがえる。品質再評価は先発品の溶出プロファイルに後発品のプロファイルを合わせるというプロトコルで始まったが、先発品のプロファイルが一貫しない例がいくつも出てきた。先発品のプロファイルが製剤設計が良くなって元から悪かったのか、それとも変更管理が行われていなかったために、いつの間にか悪くなってしまったのか、生物学的同等性や溶出性に関するデータがないために、どちらかわからない状態にある。有効性、安全性が担保されたバイオバッチのプロファイルを、実生産の段階まで変更管理でしっかりつないでいくことがなされなかった結果である。薬事法改正以前の制度では承認書には製造工程が記述されず、またGMPでは省令レベル以上では、変更管理が要件とされなかったためであろう。

承認書は行政から見れば、製品標準書が適切に書かれているかの判断における起点文書であり、企業から見れば変更管理における最重要事項の記述がなされるべき文

書である。

承認申請書の製造工程部分には品質基準項目(規格、溶出プロファイルなど)に直接影響を与える工程は管理基準まで含めて記載されるべきである。また、本来審査対象であるべき医薬品の「IDENTITY」を決める重要工程単位操作の原理、各工程の終点(重要品質項目に係わるcritical quality attribute)は事前承認対象とし、終点管理により、変更可能な運転条件などは届出変更対象とすることが、企業・行政双方の効率を考えれば望ましい。

審査は臨床段階でのデータをもとに提案された薬剤が「正解であるか」の判断と、上市後に企業の行う製造法、試験法の妥当性を評価する。監視は約束された手順(製造法、試験法)が適切に管理・運営されているかが監査対象とすべきである。行政側のこの2つの機能をつなぐ上で、今回導入される承認前GMP調査において研究開発で「正解」をいかに実生産で実現するか企業の約束を確認できるのは大変意義のあることと考える。

また、2005年4月に向け、製剤GMP、無菌操作、製剤製造法変更管理、試験室管理、技術移転、原薬不純物プロファイル、スキップテストなど厚生労働科学研究班、業界団体などで素案が作られたGMP関連の指針の発行を順次進める必要がある。


おわりに

最後に、もう一度、国際議論に目を向けてみる。日本の品質関連概要書(モジュール2)が評価の中心の文書であって、ICH CTDで合意されたM2(Overview of module 3と定義)より長すぎるとの苦情が、欧米企業・行政から遠くない過去に寄せられていた。しかし昨年来のQ8、Q9の議論では、data(生データ)よりむしろknowledge(体系化された深い理解)という、企業から行政へのknowledge transferが、今後必須であるとの認識で大勢を占めてきた。このため日本型の品質関連概要書(モジュール2)が再評価され、ICHの場で議論が開始される可能性も出てきた。国際調和の流れの議論が「持ち寄ったそれぞれのやり方を調整・交渉」するスタイルから、「今までどこも体系化したことのなかったBetter Practiceを指向」するようになったのは注目に値する。今後の国際的議論の収穫を日本に持ち帰り、品質関連の企業・行政Practiceを「Kaizen」するのは楽しみなことである。

Particle Counter / 清浄度多点モニタリングシステムを構築

総合カタログをご請求ください
東京都国分寺市東元町3丁目20番41号 〒185-8533
TEL 042-359-7458 URL : <http://www.rion.co.jp/>

60th anniversary リオン株式会社は
おかげさまで60年

 **リオン株式会社**

計測器営業部

DM資料請求カードNo.339



Approaches to Assurance System for Quality Control (2)
品質管理における保証システムのあり方
その2

品質試験の質を維持するために必要な 保証システムのあるべき姿

—品質管理における標準操作手順書(SOP)と 教育訓練が担う役割—

The Role of Standard Operating Procedure (SOP),
Education and Training System for Quality Assurance

国立医薬品食品衛生研究所^a, 埼玉県衛生研究所^b, 三菱ウェルファーマ株式会社^c, 帝人ファーマ株式会社^d
坂本知昭^{*a}, 只木晋一^b, 井崎正夫^c, 香取典子^a, 佐川智子^d, 檜山行雄^a

TOMOAKI SAKAMOTO^{*a}, SHIN-ICHI TADAKI^b, MASAO IZAKI^c,
NORIKO KATORI^a, TOMOKO SAGAWA^d, YUKIO HIYAMA^a
National Institute of Health Sciences^a, Saitama Institute of Public Health^b,
Mitsubishi Pharma Corporation^c,
Teijin Pharma Limited^d
^{*}Corresponding author, Phone : 03-3700-1141 FAX : 03-3707-6950
E-mail : tsakamot@nihs.go.jp

はじめに

医薬品の品質保証では、バリデートされた品質の恒常性が求められるが、それを維持するために、標準操作手順書(SOP)と教育訓練は重要な役割を果たす。現行の医薬品GMPでは、操作手順の文書化(SOP)と作業者の質の向上、および維持を目的とした教育訓練の実施が義務付けられている。しかし、SOPについては、試験の質を維持するための詳細、また教育訓練については、効率的

な訓練内容と実施形態に関する詳細な基準は明確にされていない。SOPと教育訓練は、医薬品製造および品質試験における質の恒常性を維持するために必要不可欠であるが、両者の質が品質保証に大きな影響を与えることは言うまでもない。

本稿では、医薬品の品質を保証するためのシステムのあるべき姿として、特に品質管理部門における保証システムの恒常性維持のためのSOPの内容と教育訓練の実施形態の設定に関する要点を述べる。