

果（重篤性）はどの程度であるか？」という質問が三つ提示してあります。最初の質問は「リスク特定」のためのもので、「リスクの分析」に関してはこの質問事項の2番目と3番目に着目して分析をします。

3番目の「リスク評価」は特定、分析されたリスクをあらかじめ決めておいたリスクの基準に従って比較する段階です。2番目のリスクに対する三つの質問が基本的となる非常に重要な質問ですが、それに対する答えの確実性、あるいはあいまいさについても考慮すべきポイントです。

3.4.4 リスクコントロール

リスクコントロールは「リスクの低減」「リスクの受容」の決定を含み、ISO 73はこの決定を実施するための行動であると定義されています。Table 6に示している「リスクは受容レベルを超えているか?」「リスクの低減、抑制、回避に何ができるか?」「リスクコントロールすることによってどのような利益が得られるか?」「それに投入する資源はどの程度なのか?」「バランスの程度はどうか?」という質問がこの段階では重要です。更に「リスクの低減」あるいは「リスクの受容」をするために何かを行う場合「新たなリスクが発生しないか?」を確認することも重要です。

3.4.5 リスクコミュニケーション

リスクコミュニケーションとはリスクとそのマネジメントに関する情報を意思決定者とそれ以外の人の中で交換することです。リスクコミュニケーションのステップは、Fig. 1のフローでは最後の前に記載していますが、必ずしも最後まで待つ必要はなく、どの段階で行ってもかまいません。

3.4.6 リスクレビュー

リスクレビューのポイントは、新しい知見や経験を考慮に入れてリスクマネジメントの結果を見直すべきということです。リスクレビューは、大まかに二つに分けることができます。一つは計画されたもの、すなわち製品レビュー（照査）、査察、監査、変更管理などで、もう一つは偶発的なもの、不良調査で判明した根本原因究明、回収などがあります。また、見直しの頻度はリスクの程度に応じることが重要です。

3.5 リスクマネジメントのツール

Table 7にリスクマネジメントのツールに関する

Table 7 リスクマネジメントのツール

科学的かつ実用的な決定の手助け
1. リスクマネジメントを促進するための基本的 手法 - フローチャート, チェックシート, 工程マ ップ, 特性要因図
2. 略式のリスクマネジメント - 観察結果や傾向, 情報集約等の経験主義的 手法
3. ハザード分析と重要管理点管理 (HACCP)
4. ハザードと操作性解析 (HAZOP)
5. 故障モード影響解析 (FMEA)
6. 故障モード影響致命度解析 (FMECA)
7. 故障の木解析 (FTA)
8. 第一次ハザード解析 (PHA)
9. リスクランキングとフィルタリング
10. 支援統計ツール 管理図など (受容管理図, 算術平均及び管 理限界を有する管理図, 累積図, シューハ ート管理図, 重み付き移動平均), 実験計画 法, ヒストグラム, パレート図, 工程能力分 析

事項を記載します。Table 7の順にガイドラインに記載されています。

3.6 QRMの医薬品業界及び規制当局における活動への組み込み

リスクマネジメントの医薬品業界及び規制当局における活動への取り組みについてTable 8に示します。詳細については付属文書に記載されている活動への取り組み例を参照して下さい。

3.7 定義と参照文献

クオリティリスクマネジメントに関連する用語の定義 (Table 9) が示され、最後に参照文献 (Table 10) が示されています。

3.8 付属書 (Table 11)

付属書には実践の機会がリストされています。1番目は企業側と規制当局双方の例として品質マネジメントが挙げられています。2番目は医薬品の企業

Table 8 QRMの医薬品業界および規制当局における活動への組み込み

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 課題の複雑度, 重大性に釣り合ったツール - 略式: 単純で重大でない状況 - 正式: 複雑で重大な状況 (文書化が必要) • 規制当局間での整合化された決定の推進 |
|---|

Table 9 定義

- 危害、ハザード、製品ライフサイクル、品質、品質リスクマネジメント、品質システム、要求事項、リスク、リスク受容、リスク分析、リスクアセスメント、リスクコミュニケーション、リスクコントロール、リスク評価、リスク特定、リスクマネジメント、リスクの低減、リスクレビュー、重篤性、ステークホルダー、傾向、不確実性

Table 10 参照文献

- 特定のツールについての詳細を知るための補助資料
- 完全な一覧ではない

の作業例として研究開発段階、施設管理、原材料の管理等から継続的改善まで挙げられています。3番目は規制当局の機会例として査察業務、審査業務が挙げられています。

4. Q8 に関わるブリュッセル会議での話題

製剤開発 (Q8) に係わるブリュッセル会議での話題について説明します。Q8 は業界側はエーザイの加藤氏、行政側は国立医薬品食品衛生研究所の奥

田氏が担当しています。Q8 のコア部分が終わった後の Q8 の補遺と、製剤開発に対応する原薬の ICH ガイドライン (Q8c) が話題となりました。

Q8 は、ブリュッセル会議の前は Fig. 2 の左側のように Q8 の Part 1, Part 2, Q8c と呼ばれていましたが、ブリュッセル会議の後には Part 1 が Q8, Part 2 は Q8 の Addendum と呼ばれています。現状は、Q8 はステップ 2 でパブリックコメントが進行中で (平成 17 年 8 月 1 日締め切り)、Addendum に関しては Version 1 の作業中です。

4.1 Q8 Addendum (補遺)

前述しましたように、Q8 の Addendum は現在ド

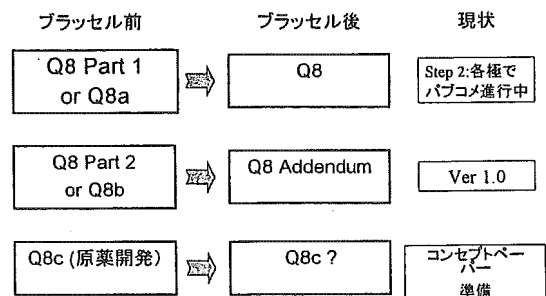


Fig. 2 Q8 シリーズ

Table 11 付属書 I : QRM の実践機会

- 製薬業界および規制当局で QRM を適用できる機会の例示
- 完全なリストではない
- 現行の規制要件外の新たな期待事項を付加するものではない
- ◆ 医薬品業界および規制当局双方の作業の例
 - 品質マネジメント (1. 1: 文書化, 訓練および教育, 品質 欠陥, 監査/査察, 定期的なレビュー, 変更マネジメント/変更管理)
- ◆ 医薬品業界の作業の例
 - 開発 (1. 3)
 - 施設/装置/ユーティリティー (1. 4: 施設および設備の設計, 施設の衛生についての側面, 施設/装置/ユーティリティーの適格性確認, 設備の洗浄および環境管理, キャリブレーションと予防保全, コンピュータシステムおよびコンピュータ制御装置)
 - 原材料の管理 (1. 5: 原材料供給業者と受託製造業者の査定や評価, 出発原料, 保管/物流/配送条件)
 - 生産 (1. 6: バリデーション, 工程内サンプリングと工程内検査)
 - 試験検査室の管理および安定性試験 (1. 7: 安定性試験, 規格外試験結果, リテスト期間/有効期限)
 - 包装および表示 (1. 8: 包装設計, 容器による密閉方式の選択, ラベルの管理)
 - 継続的改善 (1. 9)
- ◆ 規制当局の作業の例
 - 査察業務, 審査業務 (1. 2)

Table 12 Q8 Addendum (補遺)

- Version 1.0 のドラフトを作成 (現段階では非公開)
- 何をどのように記載するかの特組みについて合意
 - How にまで踏み込む内容を記述
 - "Design Space" を如何に設定するか具体例提示
 - Q6a 記載の剤形担当：経口固形製剤→米国，経口液剤→日本，注射剤→欧州)
 - 他の剤形 (吸入剤，経皮製剤など) についてもできるだけ記述
 - Q9 リスクツールの具体的な利用例

ラフト作成中です。その内容については Table 12 に示すように、1 番目は Q8 の本体から更に踏み込んで How に踏み込む内容を記述すること、2 番目は Q8 の本体にあるデザインスペースをいかに設定するかを具体的に提示すること、3 番目は Q6a に記載の剤形のうち、まずは経口固形製剤 (米国)、経口液剤 (日本)、注射剤 (欧州) を取り上げ、それぞれ () 内の局が担当してドラフトを作成している段階です。4 番目は吸入剤、経皮製剤などの他の剤型に対してもできるだけ記述することです。5 番目は Q9 のリスクツールを取り扱った具体的な利用例を補遺の中に入れてたいと考えています。

Q8 に関する議論について、内部的なものをもう少し詳しく説明しますと、Q8 のより具体的な解説を作成する段階でむしろ Q6a を改訂するべき、という意見がありました。Q6a では本文で現在のありべき姿について記述してありますので、一部の Decision tree には試験合格によって品質が確保されるというニュアンスを持たれる恐れがあり、このこと自体が製剤開発という Q8 のコンセプトと合わないという指摘がありました。しかし、結論として Q8 の作業グループは Q6a の改訂をするのではなく、Q8 の Addendum を利用して Q8 の考え方の普及を目指すこととなりました。

4.2 Q8C (Table 13)

原薬については、現在米国研究製薬協がコンセプトペーパーを作成している段階です。EWG で検討した後にドラフトを原薬関係者から意見を収集することとなっていますので、Q8 の Addendum の作業の後になると思います。

Table 13 Q8C

- コンセプトペーパーの Q8 EWG への提案
 - 原薬の開発に関する Q8 と同内容の ICH ガイドライン
 - PhRMA が起案
 - EWG で検討後、原薬関係者の意見収集

5. Quality System (Q10) (Table 14)

クオリティシステムに関する非公式会議が 2005 年 5 月 9, 10 日の 2 日間、ブリュッセルで開かれましたのでその報告をします。Q10 の代表は業界側が大塚製薬の山田氏、明治製薬の重光氏、行政側が筆者です。

5.1 背景

最初に説明しましたとおり、2 年前の 2003 年 7 月に共通のビジョンに対して最終的に品質システムを作ることが合意されましたので、今回再びブレンストーミングを行うこととなりました。

5.2 ICH-Q10 の非公式作業部会

この非公式作業部会に参加したグループは、通常の 6 パーティにオブザーバーも加わり、更に Q10 の会議の後に開催される Q8 の作業部会のメンバーも参加したため、合計 42 名の大きな会議となりました。全体としては専門家会議の立ち上げに前向きな討議になったと感じています。

5.3 非公式作業部会での会議の要点 (Table 14)

この会議の要点は、1 番目は 2003 年 7 月に合意された ICH のビジョンを達成するために必要な要素を調和する機会について再確認したことです。2 番目は品質システムの対象範囲について合意したことです。3 番目はガイドラインが解決を目指すべき目的について議論したことです。4 番目は調和するアクションのタイプを提案したこと、5 番目は、このガイドラインがない場合、どのようなデメリットがあるかをリストアップしたことです。以上のように、非常に有益な議論となりました。

5.4 ガイドライン (案) の対象範囲

本ガイドラインの対象範囲は 2003 年 7 月のビジョンと同じですが、製品ライフサイクルを通じた包括的なクオリティシステムとし、更に既存の GMP を補完し、Q8 などの ICH の品質ガイドラインの適用を促進することも含まれます。ご存じのように ICH の品質分野ガイドラインはもともと新薬の審

Table 14 Q10 (Quality Systems) について

- ◆背景:2003年7月のICHブラッセル会議における合意事項
 - 共通のビジョン (合意)
 - ・製品のライフサイクルを通じて適用されるハーモナイズされた Quality System のための国際的なプラン
 - このプランは下記を推進する
 - ・科学的なリスク評価及びリスクマネジメントにもとづく、企業の品質システム及び審査 (評価) ・査察の統合化されたアプローチ
 - ICH-Q10 (Quality System)の非公式作業部会
 - 参加したグループ
 - ・6 Parties (FDA, PhRMA, EMEA, EFPIA, MHLW, JPMA)+オブザーバー4 Parties
 - ・Q8 及び Q10 の合同メンバーで会議を実施。
 - ・計 42 名が参加
 - 5/9, 5/10 の 2 日間実施。
 - 全体として専門家会議立ち上げに向けた前向きな討議となった。
 - ◆ICH(Q10)非公式専門家会議の要点
 - 2005年5月9日～2005年5月10日
 - ・合意された ICH のビジョンを達成するために必要な要素をハーモナイズする機会との認識で一致
 - ・Quality System の対象範囲の理解
 - ・ガイドライン (案) が解決を目指すべき目的の議論
 - ・ハーモナイズするアクションのタイプの提案
 - ・ガイドライン (案) について、利点と、無い場合のデメリットをリストアップ
 - ◆ガイドライン (案) の対象範囲 (ICH Q10)
 - 本ガイドラインの対象は、製品ライフサイクルを通じた包括的 Quality System とし、
 - ・既存の GMP を補完し、
 - ・Q8 など ICH の Quality ガイドラインの適用を促進する要素に焦点を当て、
 - ・医薬品製造における継続的改善を促進するものとする。
 - ◆ガイドラインの提案内容 (骨子)
 - ハーモナイズされた医薬品の Quality System のガイドラインとなるように出発点は ISO9000 Standards に置く。
- 主たる考慮点**
- 医薬品について Quality System の枠組みを規定する要素を解説する。
 - 科学に結びついた Quality System の要素を特定し推奨する
 - ・ICH のビジョンにおいて強調されている品質への統合されたシステムアプローチを達成するため、及び
 - ・製品のライフサイクル全期間に亘る継続的改善を促進するため

査のためのものです。製品ライフサイクルを通じた包括的な品質システムにすると、今まで ICH で合意された旧ガイドラインの適用を促進する要素に目を向けることが述べられています。また、三つ目は医薬品製造における継続的改善を促進するものです。

5.5 ガイドラインの提案内容

Table 14 に示すように、まずは出発点として ISO 9000 基準とすることです。

5.6 今後の対応

今後の品質システムの対応は Table 15 に示すように、米国研究製薬協 (PhRMA) が Rapporteur となることが決められ、可能であれば9月の運営会

Table 15 今後の対応(Steering Committeeにて合意された内容)

- 主導する極
 - ・ Rapporteur は米国研究製薬協 PhRMA (STEP2まで、それ以降は FDA.)
- 速やかにコンセプトペーパーとビジネスプランを提出する。
- コンセプトペーパーとビジネスプランを作成し9月のSC電話会議までに提出。出来なければ、11月のICH Chicago会議にて討議を継続しSCに提出する
- 承認されれば11月のICH Chicago会議にてEWGを立ち上げる。

議の電話会議までにはコンセプトペーパーとビジネス
スプランを作成し、11月のシカゴ会議では正式な
トピックとして挙げたいと考えています。

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
計測器営業部 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

DM資料請求カードNo.339

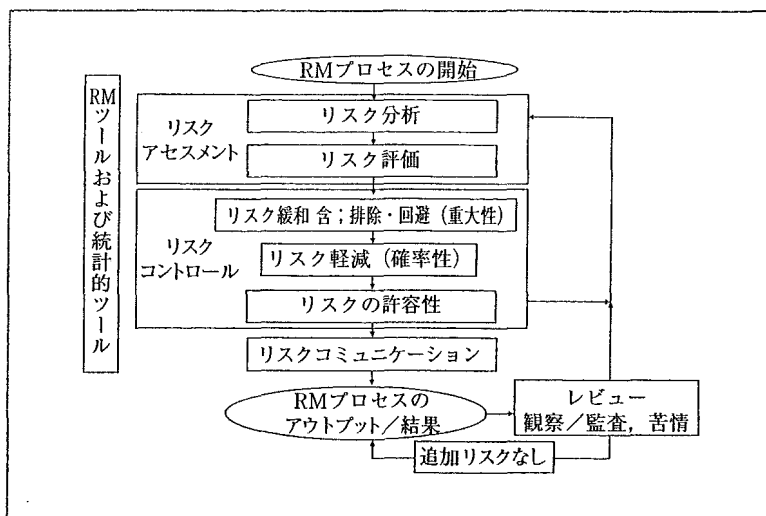


図1 QRMの一般的なプロセス

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(バリデーション、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、その機能を發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、上市後に企業が行う製造法、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の企業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し値する。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

60th
1947-2007
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

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/>

DM資料請求カードNo.339