

10. GMP 査察方針・手法の研究

GMP 査察のガイドライン作りをしている研究班について説明します。この研究班は行政向けのニーズに基づいて組織したもので、Table 21 に示すようにガイドライン案の作成、GMP 査察のシステム制度の導入の提案、書面査察の基準の作成、査察のチェックリストの提案等を行っています。

10.1 GMP 査察方針の設定の意義 (Fig. 6)

GMP 査察の方針を決めるために、査察をする側、される側どちらも達成すべき最終目標をはっきりと認識しておくことが必要です。更にもその目標を公表すべきということです。そして最終的なゴールは、薬を受け取る患者側の利益を改めて認識し、有効性、安全性を保証するにはどうしたらいいのかを考えることです。査察自体がゴールではなく、査察を受けて通ることがゴールでもありません

GMP 査察の基本方針を Fig. 7 に示します。査察する側にとって薬の品質確保が最終的なゴールですが、具体的な査察内容は GMP、あるいは GQP 省令に含まれている品質システムの遵守状況をチェッ

クすることです。一方、査察を受ける側は、自らが行っていることに関してチェックを受けますが、受ける側のゴールは、他者によるチェックを受けることにより、更に自らのシステムを改善し、より適切に品質が確保された医薬品を世の中へ出していくことです。

11. 研究班からの報告

11.1 GMP 査察のシステム化

研究班からの報告を紹介します。Table 22 に示すように、研究班では GMP 査察のシステム化を提案しています。現在は品目別で査察をしていますので、特定の品目の場合、指摘事項は当該工場に留まる可能性があります。システム化することにより、その査察結果が全体のシステムの評価として出てきます。これは、特定の品目、当該工場だけではなく、他に工場がある場合には、すべてのその他の自社工場にも影響を与えることを期待し、製造販売業にフィードバックされることを考えています。更にシステム化することにより、査察の効率化、査察の効果の拡大が期待されます。

11.2 システム査察の分類

具体的に提案されているシステムは Fig. 8 に示すとおりです。これは、海外のものをそのまま採用したのではなく、米国の FDA が採用しているシステム査察の方法を精査し、日本流に焼き直したものです。

Table 21 GMP査察方針・手法の研究

1. GMP 査察ガイドライン案の作成
2. GMP 査察のシステム制度の導入提案
3. GMP 査察分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”
4. GMP 査察評価基準について
5. 査察チェックリストの提案

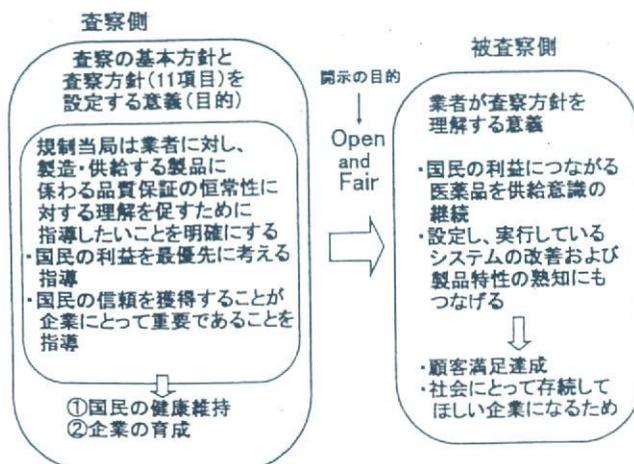


Fig. 6 GMP 査察の方針の設定の意義

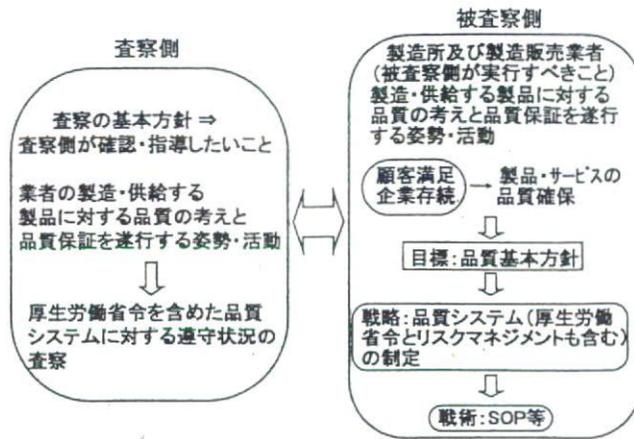


Fig. 7 基本方針

Table 22 GMP査察のシステム化

<p>現行：品目別，一般的なアプローチ 指摘事項の波及効果は特定の品目，当該工場に留まる場合が多い</p> <p>提案：GMP 要件をいくつかのシステムに分類し，システムとして評価</p> <p>1) 査察の効率化 特定の品目ではなく，システム自体の構築度，機能性を評価</p> <p>2) 査察効果の拡大 指摘事項の波及効果は当該システム全体に及ぶ 他の自社工場がある場合は全ての他の自社工場にも及ぶ</p>

が重要ですが，現在の問題点を具体的に述べますと，活動の多い企業ほど査察を多く受けることとなりますので，リスクマネジメントの管理の考えから査察資源の投入される量的な配合が正しいかどうか一部に疑問が残ります。この研究班ではリスクベースで査察のメリハリをつけることを提案しています。GMP 査察はあくまでも手段であって，目的ではありません。GMP 査察により適切な品質保証のシステムが構築されており，国民（患者）の利益となるような有効性と安全性の確保された医薬品の恒常的な供給が達成可能であることを確認する手段であることを明確に示すことが重要です。

11.3 リスク評価に基づく査察方法・頻度

(Table 23)

査察の方法はシステム化によって効率化すること

12. ICH ガイドライン (Table 24)

GMP をめぐる国際動向について説明します。平成 16 年 11 月に横浜で ICH の専門家会議が開催さ

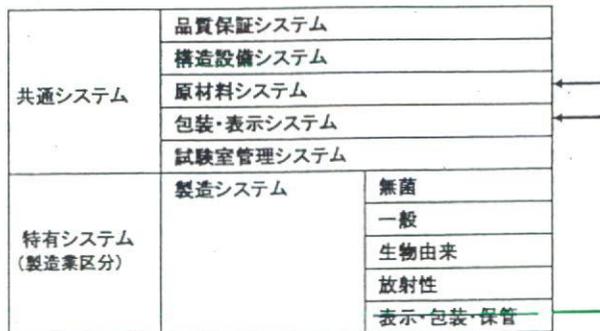


Fig. 8 システム査察の分類

Table 23 リスク評価に基づく査察方法・頻度

- 1) 現状の GMP 査察
 - 企業活動が活発な企業ほど、GMP 査察を受け
る機会が多い
 - 従来の製品のみを製造している企業は GMP 査
察の機会が少ない
医療現場に大量の医薬品を供給している企
業に査察資源を入力しており、量的な観点
からはリスク的な査察資源の配分と言える
- 2) リスク評価の変更
患者さん等のリスクに基づいて査察資源を効
果的に投入
リスクの大きさ
= 危害の重大性×発生頻度×出荷数量
= 企業の GMP レベル×出荷数量
リスクの高い (GMP レベルの低い) 企業に査
察資源を入力
企業内でのリスクの高い (GMP レベルの低
い) システムに査察資源を入力

GMP 査察は手段であって、目的ではない。

Table 24 ICH ガイドライン Q8 「製剤開発」

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、製造変更の自由度が増大することも目的とする。
昨年 11 月の横浜会議でステップ 2 合意

れましたが、この中で Q8 (製剤開発のガイドライン) が合意され、ステップ 2 になりました。その後日本語訳でコメントを求めるステップ 3 になります (平成 17 年 5 月 2 日付事務連絡にて意見募集された)。

このガイドラインの目的は、製剤開発研究の内容が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 GMP 査察が可能になることです。また、更に開発時から高度な製造科学に関する研究が行われることによって、製造変更の自由度が増すことも目的としています。この自由度が増すということは企業側だけでなく、官側にもメリットがあります。

12.1 Q8 EWG での認識

Table 25 に専門家会議での認識を示します。1 番

Table 25 Q8 EWG での認識

1. 製品の品質及びパフォーマンスは効果的なデザイン (製品設計) と効率的な製造プロセスにより達成・保証される
2. 工程パラメータがどのように製品品質へ影響を与えるのかを系統的に理解することによる製品規格の達成
3. 効果的な継続的改善と継続的でリアルタイムな品質保証の実施能力

目は、製品設計によって品質を作り込み、更に効率的な製造プロセスを設計することによって品質保証が達成されることです。2 番目は、工程のパラメータがどのように製品品質へ影響を与えるのかを系統的に理解することによる製品規格、品質保証が達成することです。3 番目は、効果的な継続的改善と継続的でリアルタイムな品質保証の実施能力が、新しいパラダイムで可能になるということです。

12.2 デザインスペース (Fig.9)

デザインスペースという概念は全く新しい概念ではなく、品質を保証可能とするプロセスパラメータの許容範囲のことで、主に製造のパラメータの幅等を示したものです。この概念には、処方非常に小さな動きもデザインスペースの中に含まれております。

12.3 プロセス=品質と評価能力

Fig. 10 は開発のプロセスの中で品質が創り込まれていることを示しています。開発段階でいろいろな製造プロセスを検討した結果、実際に許容される範囲が決まります。試験の評価については、全部を評価することはできないのは自明ですが、Fig のような平面自体が前項のデザインスペース中に含まれますので、実際には製造のプロセスの内側に管理されるということです。Fig の中央にある丸は、実製

品質を保証可能とするプロセスパラメーターの許容範囲のこと。
時にこの概念は処方の特性を維持するための許容範囲としても適用可能である。

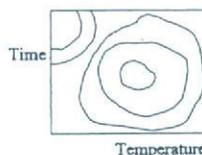


Fig. 9 デザインスペース

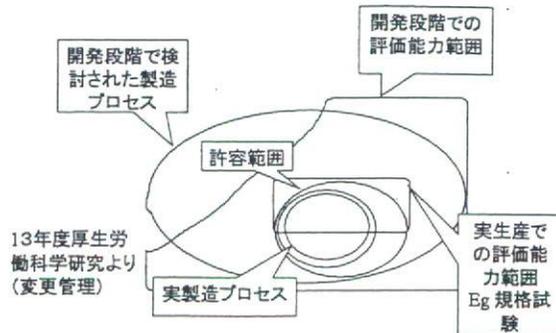


Fig. 10 プロセス=品質と評価能力

造プロセスで管理する範囲を示しますが、改正法下ではこの部分が承認書に記載されます。従来の日本の承認書では詳細な記載はされませんでした。

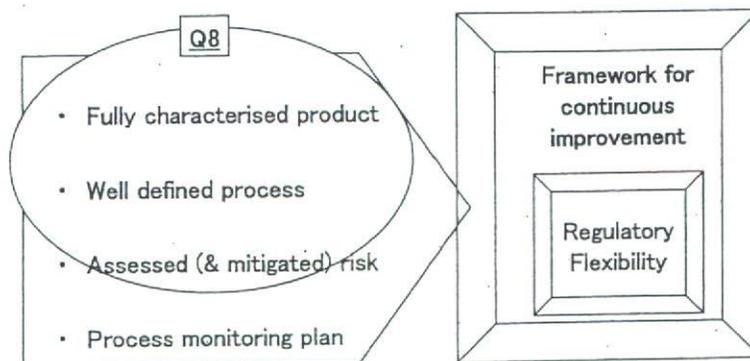
Fig. 11 は、Q8 のライターがまとめたものです。Q8 における概念と“創り込まれる品質”の概念がどのようにリンクされているか示したものです。製品及び工程の十分な理解とリスクマネジメントの融合が“製造科学”であり、これらの適切な実施がレギュラトリーフレキシビリティにやがてつながるということを示しています。

12.4 我が国での Q8 の使用法

日本ではどのように Q8 を使うかについて ICH 専門家会議において話をした際の英文を日本語に訳したものを Table 26 に示します。この中の P2 とは製剤開発の CTD における項目であり、Q8 の議論と日本国内での議論を合わせながら進んでいます。

13. 品質リスクマネジメント (Q9)

もう一つの国際動向として Q9 (品質リスクマネジメント) というトピックがあります。このリスクとは、実際に何か危害を与える可能性のあるもの、危害が実際に起きたときの危害の程度と、その危害の起こる可能性の組み合わせのことです。つまり、実際に起きたあとの話ではなく、あくまでも想定上のものでありますから可能性の話になります。そういったリスクを何とか手のひらの中に入れてたいというのがリスクマネジメントの考え方で、他の分野では非常に成功しています。これを医薬品の品質分野にどのように取り込めばいいか考えるのがこのトピックです。具体的には Table 27 に示すとおり、一つ目は、医薬品の製品ライフサイクルを通した、リスクに関する効果的で一貫した意思決定のためのリスクマネジメントの原則と道具立てのガイダンスを提供する



Product & Process Knowledge + Risk Management

= Manufacturing Sciences

Fig. 11 Q8 & Pharmaceutical QbD

Table 26 我が国でQ8をどう使うか？

- 2005年4月以降の承認後の変更管理に関する薬事規制とP2の取扱いは？
- 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、承認をうける。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査読し、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は必要ないが、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。従って、その時にP2文書も査察の対象となると考えられる。
 - 我が国における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に必要とされる。

ものです。二つ目は既存の品質に関する手法、要求事項、基準、ガイドラインについても当然ながら支持し、認めることです。三つ目は前述の製剤開発のQ8との連携を取ることで、そして四つ目は官民共にいろいろな品質関係の方針の設定のベースになるようなガイドライン作成を目指すことです。

Table 27 品質リスクマネジメント (Q9)
(法的要件ではない)

- (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・行政にガイダンスを提供する
 - 医薬品の製品ライフサイクルをととした
 - リスクに関する効果的で一貫した意思決定の
 - RMの原則とツールに関して
- 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、認める
- Q8との連携をとる
- 方針設定のベースとする

13.1 QRMの一般的なプロセス

リスクマネジメントの一般的なプロセスをFig. 12に示します。リスクマネジメントのプロセスは、まずリスクアセスメントの段階から始まります。そこでどんなリスクがあり得るかという分析から始まり、それにより実際にどのようなダメージが起こるのかというリスク評価の段階になります。その後、リスクコントロールの段階になりますが、ここではそのリスクを抑える、回避する、起きたときのダメージを緩和する等いろいろな対応が考えられ、トータルとしてリスクの軽減を図ります。

しかし、最終的にリスクはゼロになるわけではなく、ある程度は許容せざるを得ません。このリスクのコントロールの仕方がGMPの管理上重要です。実際にリスクコントロールを決めた後でそのリスクに関するコミュニケーションを取ります。更に自ら

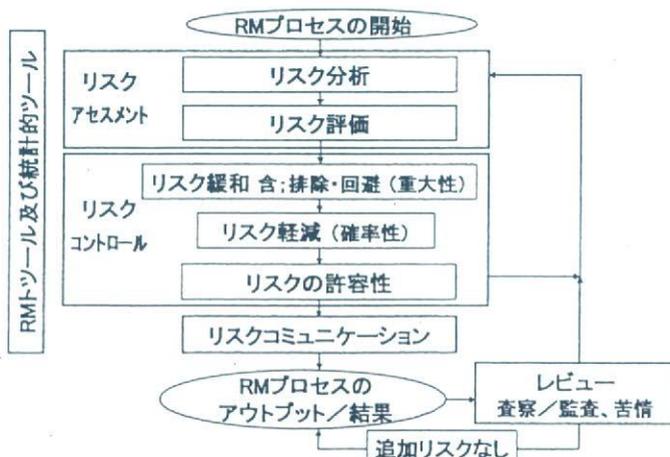


Fig. 12 QRMの一般的なプロセス

Table 28 品質リスクマネジメント (Q9) の原則

1. リスク評価は最終的には患者に対する危害にリンクさせる
2. リスクマネジメントの労力、形式、および文書の程度はリスクの程度に合わせる

が行っている業務に対して定期的にレビューをかけることが必要となります。

以上のことを、例えば製品開発・生産にあてはめますと、リスクアセスメントの段階は、製品の開発段階で行うべき、どの部分が危ないかの評価です。製造段階においては、管理すべき要点が、リスクのコントロール部分となります。リスクマネジメントは必ずしも法的要件ではありませんが、企業だけではなく、査察官の査察のやり方に関してもこのリスクマネジメントの考え方を取ろうということが推奨されています。

13.2 品質リスクマネジメント (Q9) の原則

品質リスクマネジメントの原則を Table 28 に示します。まずは、誰に対するリスクなのかということが非常に重要です。ここでのリスク評価は、査察官に対するリスクや民間企業の財務的なものに対するリスクではありません。最終的に患者に対する危害にリンクさせることで、薬を受け取る方のリスクを中心にして活動が決められていくべきと思います。もう一つの重要なことは、リスクマネジメントに費やす労力、形式などはリスクの程度に合わせるべきで、それ相応にエネルギーを使うべきであることです。

14. 品質保証の体制構築

Table 29 は、品質保証に対する課題に関して、

Table 29 品質保証の体制構築

- 規格判定中心の保証体制
GMP ガイドライン、承認書の機能、ICH Q8
- GMP が品質システムとしての連携体制となっているか？
GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン、試験検査室ガイドライン、承認書の機能
- 法制が Good Practice を効めているか？
GMP ガイドライン、承認書の機能、査察ガイドライン作成・公表、ICH Q9
- 研究開発と工場との連携が十分か？
技術移転ガイドライン、承認書の機能、ICH Q8
- 製造法変更管理の不徹底。開発時との同等性？
GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン、承認書の機能、ICH Q8

こういった活動が当てはまるかを示したものです。例えば規格判定中心の保証体制には、ICH Q8、承認書の機能、GMP のガイドライン作成など、ここ数年間でそれぞれの課題に対して国際的な議論を重ね、ガイドライン若しくは通知を作成してきました。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について、薬食審査発第 0210001 号、平成 17 年 2 月 10 日（医薬品研究、37(1)、98 (2006) に掲載）。
- 2) 平成 14 年度、15 年度及び 16 年度厚生労働科学研究、「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」（主任研究者：檜山行雄）研究報告書。
- 3) 厚生労働省医薬局長：原薬 GMP のガイドラインについて、医薬発第 1200 号、平成 13 年 11 月 2 日。

品質に関するトピックの動向—Q9—**

檜山行雄*

1. 品質リスクマネジメント (Q9)

品質リスクマネジメントの日本の代表は、業界側はユーザイの松村氏、行政側は筆者が担当しています。Q9のステップ2文書は、2005年2月の電話会議の後に合意しました。

Q9の位置づけを理解するためには、このトピックのICHでの取組みの経緯を理解することが重要です。Table 1に示すように2003年7月にGMPワークショップがブリュッセルで開催され、GMPシステムの調和に対し、様々な問題点及び期待が表明されました。その結果、「リスクマネジメントとサイエンスに総合的に立脚した製品のライフサイクルを通じた調和された医薬品クオリティシステム」というICHのビジョンが採択され、そのビジョンに向けて段階的に作業を進めていくことが合意されました。このビジョンの中にはサイエンス、リスクマネジメントというキーワードがあります。これはサイエンスに関しては製剤開発 (Q8) に期待し、リスクマネジメントはQ9が担当するということの意味します。

また、ライフサイクルという言葉も出てきます。これは、行政側からは審査から監視まで、企業側からは研究開発から上市後までを含みます。

ICHのビジョンに向けて、段階的に作業を進めていくことが合意された中の一つが品質リスクマネジメントに関するガイドライン (Q9) です。このガイドラインそのものでは新たな規制を導入しませんし、規制緩和を約束するものでもありません。この点がガイドラインとしての大きなポイントです。更にもう一点は企業の活動だけでなく、行政の活動にも言及しているところが特徴です。

2. 品質リスクマネジメント関連用語の定義

(Table 2)

「品質リスクマネジメント」とは、医薬品のライフサイクルにわたる品質リスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスと定義されています。「リスクマネジメント」とは、一般的にリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーションの各作業に対し、品質マネジメント方針、手順、実施を体系的に適用することです。これを医薬品の品質分野に持ち込んできたものが品質リスクマネジメントです。

「リスク」は危害の発生の可能性とそれが発生したときの重大性の組み合わせと定義しています。これはISO 51番の定義を採用しています。「危害」は健康への被害、製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含むと定義しています。「ハザード」は可能性のある危害の原因と定義しています。Table 2に示した定義はリスクに関し日常で我々が使う言葉とは異なっています。したがって、今後ガイドラインの精査をする際には定義を良く理解した上ですすめて欲しいと思います。

3. Q9ガイドライン (Table 3)

ガイドラインは序文から参考文献まで8節に分かれ、最後に付属書が付いています。英語版は、既にICHのサイトに掲示されています。日本語訳に関しては現在、鋭意準備中ですので、終わり次第速やかにステップ2文書として掲示する予定です (平成17年7月1日発出)。

リスクマネジメントは「リスク管理」と日本語で訳されていますが、異義のリスクコントロールとの

* 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)

** 当協会主催の第12回ICH即時報告会 (平成17年6月21日) における講演による。

Table 1 ICHでの取り組み

- 2003年 7月, ブラッセル会議
- 2003年 11月, 大阪会議 SCにてCP承認
- 2004年 3月, ロンドン会議 第一回 EWG
- 2004年 6月, ワシントン会議 第二回 EWG
- 2004年 11月, 横浜会議 第三回 EWG
Step 2 文書 (案) 完成
- 2005年 3月 22日, SC承認/意見聴取開始
- 2005年 6月, パブリックコメント開始予定 (日本)

Table 2 品質リスクマネジメント関連用語の定義

- 品質リスクマネジメント
医薬品のライフサイクルにわたる品質リスクについてのアセスメント, コントロール, コミュニケーション, レビューからなる系統だったプロセス
- リスクマネジメント
リスクのアセスメント, コントロール, コミュニケーションの各作業に対し, 品質マネジメント方針, 手順, 実施を体系的に適用すること
- 製品ライフサイクル
製品の開発初期から承認前, 承認後を通じ, 製造販売中止に至るまでの全過程
- リスク(Risk)
危害の発生の可能性とそれが発生したときの重大性の組み合わせ(ISO/IEC Guide 51).
- 危害(Harm)
健康への被害. 製品品質の不良又は安定供給の欠如による被害を含む.
- ハザード(Hazard)
可能性のある危害の原因 (ISO/IEC Guide 51).

Table 3 目次

1. 序文
 2. 適用範囲
 3. QRMの原則
 4. 一般的なQRMのプロセス
 5. リスクマネジメントのツール
 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
 7. 定義
 8. 参考文献
- 付属書 I (QRMの実践機会)

誤用を避けるためカタカナのリスクマネジメントを採用しています。このガイドラインは20数ページに及ぶものです。序文、適用範囲の次に定義を確認

しながら読むことをお勧めします。

このガイドラインの目的は、品質リスクマネジメントの適用範囲、原則、プロセスを定義し、道具の説明及び医薬品分野での活動事例、用語を定義するものです。つまり、リスクマネジメントが医薬品の品質分野によりよく取り入れられるためのガイドラインであってどの程度リスクを受け入れるべきか等の議論ではありません。

3.1 序文 (Table 4)

序文では現状の認識が記載されています。医薬品分野ではリスクマネジメントが十分使われていないこと、しかしリスクマネジメントが品質システムの有用な構成要素であるという認識はしていること、更に利害関係者により潜在リスクが異なるように認識や捕え方も異なることと記載されています。

このガイドラインに期待する事項としては、製品ライフサイクルを通じ、予防的な手段を提供することにより高品質の医薬品の供給を確実にするということが挙げられます。また、このガイドラインはICHのQ1から始まる他の品質文書とは独立して品質関連の要件を示しています。他のガイドラインを補完するためのベースとなる文書となることも期待されています。

Table 4 序文

現状

- 医薬品分野ではQRMが十分に貢献していない。
- しかし、QRMが品質システムの有用な構成要素としての重要性は認識されている。
- ステークホルダーにより潜在リスクが異なり、認識や捕え方も異なる。

期待

- ライフサイクルを通じ、予防的な手段を提供することにより、高品質の医薬品の供給を確実にする。
- ICHの他の品質文書とは独立し、品質関連の要件などを補完する基礎文書または知識源となる。

適用条件

- 現行の法規制の要件を超えた、新たな期待事項は創出されない
- 運用において、正式および略式の手法が許容される
- 薬事関連法規の遵守義務、業界と当局間のコミュニケーションは変わらない

ガイドラインの適用条件は、現行の法規制の要件を越えた新しい期待事項は出さないこと、リスクマネジメントの運用において、正式あるいは略式の手法が許されること、及び現行の薬事関連法規の遵守義務、業界と当局間のコミュニケーションに関しては変わらないこと、の3点です。

3.2 適用範囲

ガイドラインの適用範囲は、Table 5に示すように原薬、溶剤、添加剤、包装及び表示材料を含めた医薬品原薬、医薬品製剤、生物起源由来医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品などすべての医薬品です。製品に関しては、ライフサイクルにわたる開発、製造、流通、更に行政に関しては査察、承認申請あるいは審査に関して適用されます。

3.3 QRMの原則

このガイドラインでは、品質リスクマネジメントの重要な二つの原則が示されています。一つは品質に係わるリスクの評価は、最終的には患者への潜在的な危害と結びついていなければならないこと、すなわち患者の保護に帰結することが原則ということです。これはリスクマネジメントの対象が誰に対するリスクかという議論から出てきた結論です。

もう一つはリスクマネジメント一般に言えることですが、リスクマネジメントの実施にあたっての資源配分はリスクの程度に相応したものをを用いるということです。

3.4 QRMのプロセス

Fig. 1及びTable 6に品質リスクマネジメントの一般的なプロセスを示します。リスクマネジメント

Table 5 適用範囲

<ul style="list-style-type: none"> • 原薬、医薬品製剤、生物起源由来医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品 • 原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料の使用 • 製品のライフサイクルにわたる開発、製造、配送、査察、承認申請/審査
--

ト・プロセスが開始すると次はリスクアセスメント、2番目はリスクコントロール、3番目はリスクコミュニケーション、そして最後はリスクレビューという系統的なプロセスとなります。更にFig. 1に示したリスクアセスメント、リスクコントロール、リスクコミュニケーションについてはそれぞれサブステップがあります。各要素のうち強調すべきものは個別に異なることと思われませんが、しっかりしたプロセスを作るために、これらすべての要素が適切なレベルで考慮されるべきです。

3.4.1 責任

意思決定者は、組織内のさまざまな機能及び部門にわたる品質リスクマネジメントの調整、リスクマネジメントの定義づけと経営資源の投入そしてプロセスの確実な実施という3つの義務を負います。

また、リスクマネジメントのチームに関してはそれぞれ適切な分野の専門家を入れたチームを作ります。Table 6に専従チームと記載してありますが、これはあくまでも理想的なケースであって必ずしも専従のチームを作らなければならないということではありません。

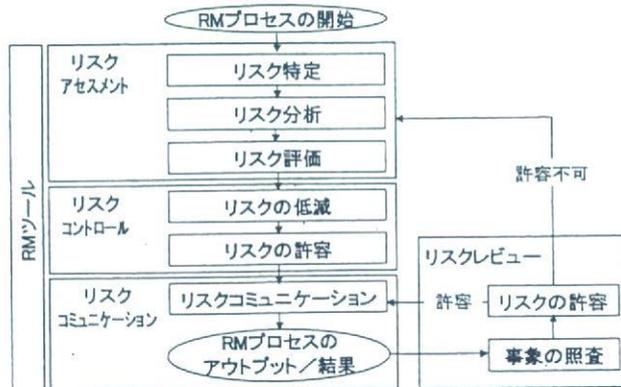


Fig. 1 一般的なQRMのプロセス

Table 6 一般的なQRMのプロセス

1 責任	<ul style="list-style-type: none"> • 意思決定者： <ul style="list-style-type: none"> - QRMを調整する義務 - 定義づけ、経営資源投入の義務 - プロセスの確実な実施の義務 • 専従チーム <ul style="list-style-type: none"> - QRMに精通した者 - 適切な分野の専門家
2 QRMプロセスの開始	<ul style="list-style-type: none"> • 何がリスクかを定義する • 背景情報・データを収集する • 意思決定者の関与を定義する • 推進者、投入資源を明確にする • 実施計画・成果物を明確にする
3 リスクアセスメント	<ul style="list-style-type: none"> • 「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」から構成される。リスクマネジメントのプロセスの中で、決定を支持する情報を整理し、組み立てる系統だったプロセス <ul style="list-style-type: none"> - うまくいかないかもしれないのは何か？ - うまくいかない可能性はどれくらいか？ - うまくいかなかった場合、結果（重篤性）は？
4 リスクコントロール	<ul style="list-style-type: none"> • 「リスク低減」、「リスク受容」の決定を含む。リスクマネジメントの決定を実施するための行動（ISO Guide73） <ul style="list-style-type: none"> - リスクは受容レベルを超えているか？ - リスクの低減、抑制、回避に何が出来るか？ - 利益、リスク、資源のバランスの程度は？ - リスク抑制の結果、新たなリスクは発生しないか？
5 リスクコミュニケーション	<ul style="list-style-type: none"> • リスクおよびリスクマネジメントの情報を、意思決定者および他のステークホルダー（患者、医療従事者、規制当局、製薬業界等）の間で交換、共有すること <ul style="list-style-type: none"> - 情報：リスクの存在の有無、本質、形態、発生の可能性、重篤性、受容可能性、対応、検出可能性、その他の側面
6 リスクレビュー	<ul style="list-style-type: none"> • 新しい知見や経験を考慮に入れる、リスクマネジメントプロセスの一過程 <ul style="list-style-type: none"> - 計画されたもの（製品レビュー、査察、監査、変更管理など） - 偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）

3.4.2 QRMプロセスの開始

リスクマネジメント・プロセスは、何がリスクかを定義する、背景情報・データを収集する、意思決定者の関与を定義する、推進者、投入資源を明確にする、実施計画・成果物を明確にする、という5項目から開始します。

3.4.3 リスクアセスメント

リスクアセスメントは、「リスク特定」、「リスク分析」、「リスク評価」の三つのステップから構成されています。

1番目の「リスク特定」とは、リスクに関する質問、あるいは問題の記述で特定されているハザードに関する情報を集める段階です。この情報には過去のデータ、過去の事象あるいは論理的な分析、また、寄せられた意見や利害関係者からの懸念などが情報として含まれます。

2番目の「リスク分析」は、特定されたハザードに関するリスクの推定です。「うまくいかないかもしれないのは何か?」、「うまくいかない可能性はどの程度であるか?」、「うまくいかなかった場合、結

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間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、バレット図、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込みについて 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
動への取り込み例を参照して下さい。

3.7 定義と参考文献

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、最後に参考文献 (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

- 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 参考文献

- 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の特例提示
 - 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

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，明治製菓の重光氏，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，今回再びブレンスミーティ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

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いき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 を改訂すべき，という意見がありました。Q6a では本文で現在のある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 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ー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。

PHARM TECH ファームテックジャパン JAPAN

(別刷)

平成 年 月 Vol. No.

ICH Q9ブリーフィング・パック解説

ICH Q9 Briefing Pack

持田製薬工場株式会社¹⁾、国立医薬品食品衛生研究所²⁾、エーザイ株式会社³⁾、アステラス製薬株式会社⁴⁾、
ファイザー株式会社⁵⁾、丸石製薬株式会社⁶⁾、日本新薬株式会社⁷⁾、田辺製薬株式会社⁸⁾、
サノフィ・アベンティス株式会社⁹⁾、日本製薬工業協会¹⁰⁾

寶田哲仁¹⁾、檜山行雄²⁾、松村行栄³⁾、大内 正⁴⁾、岡崎公哉⁵⁾、紺田哲哉⁶⁾、
佐々木秀樹⁷⁾、山原 弘⁸⁾、渡辺 務⁹⁾、北澤義夫¹⁰⁾

TETSUHIITO TAKARADA¹⁾、YUKIO HIYAMA²⁾、TAKAYOSHI MATSUMURA³⁾、TADASHI OUCHI⁴⁾、
KIMIYA OKAZAKI⁵⁾、TETSUYA KONDA⁶⁾、HIDEKI SASAKI⁷⁾、HIROSHI YAMAHARA⁸⁾、
TSUTOMU WATANABE⁹⁾、YOSHIO KITAZAWA¹⁰⁾

*Mochida Pharmaceutical Plant Co., Ltd.¹⁾、National Institute of Health Sciences²⁾、Eisai Co., Ltd.³⁾、
Astellas Pharma Inc.⁴⁾、Pfizer Japan Inc.⁵⁾、Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.⁶⁾、Nippon Shinyaku Co., Ltd.⁷⁾、
Tanabe Seiyaku Co., Ltd.⁸⁾、Sanofi-Aventis K.K.⁹⁾、Japan Pharmaceutical Manufacturers Association¹⁰⁾*

ICH Q9ブリーフィング・パック解説

ICH Q9 Briefing Pack

持田製薬工場株式会社¹⁾, 国立医薬品食品衛生研究所²⁾, エーザイ株式会社³⁾, アステラス製薬株式会社⁴⁾,

ファイザー株式会社⁵⁾, 丸石製薬株式会社⁶⁾, 日本新薬株式会社⁷⁾, 田辺製薬株式会社⁸⁾,

サノフィ・アベンティス株式会社⁹⁾, 日本製薬工業協会¹⁰⁾

寶田哲仁¹⁾, 檜山行雄²⁾, 松村行榮³⁾, 大内 正⁴⁾, 岡崎公哉⁵⁾, 紺田哲哉⁶⁾,
佐々木秀樹⁷⁾, 山原 弘⁸⁾, 渡辺 務⁹⁾, 北澤義夫¹⁰⁾

TETSUHITO TAKARADA¹⁾, YUKIO HIYAMA²⁾, TAKAYOSHI MATSUMURA³⁾, TADASHI OUCHI⁴⁾,

KIMIYA OKAZAKI⁵⁾, TETSUYA KONDA⁶⁾, HIDEKI SASAKI⁷⁾, HIROSHI YAMAHARA⁸⁾,

TSUTOMU WATANABE⁹⁾, YOSHIO KITAZAWA¹⁰⁾

Mochida Pharmaceutical Plant Co., Ltd.¹⁾, National Institute of Health Sciences²⁾, Eisai Co., Ltd.³⁾,

Astellas Pharma Inc.⁴⁾, Pfizer Japan Inc.⁵⁾, Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.⁶⁾, Nippon Shinyaku Co., Ltd.⁷⁾,

Tanabe Seiyaku Co., Ltd.⁸⁾, Sanofi-Aventis K.K.⁹⁾, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association¹⁰⁾

はじめに

ICH Q9品質リスクマネジメントは、2005年11月9日にステップ4に到達し、2006年9月1日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長／監視指導・麻薬対策課長通知として発出された¹⁾。

医薬品の品質分野において、従来、断片的かつ個別に、別の管理により適用されていたリスクマネジメントに基づくアプローチを共通理解と共通言語により系統的に示したことは大変意義がある。しかしながら、ガイドライン本文のみでは理解不足になることが懸念された。そこで、ステップ4に到達した2005年11月のシカゴ会議において、規制当局や製薬企業の方々に品質リスクマネジメントガイドラインを理解していただくことを目的として、研修用スライド(ICH Q9 Briefing Pack)を作成することが決定された。その後、ICH Q9 EWGメンバーを中心とした非公式グループで検討し、2006年8月にICH公式ウェブサイトに掲載した。日本では、ICH Q9ブリーフィング・パック翻訳チームおよび校閲チームを結成して、本年1月末にBriefing Packを全訳し、この4月に医薬品医療機器総合機構の公式ホームページに掲載した。そして、このたび、研修用スライドの解説書を発行する運びとなった。

ブリーフィング・パックの最初には断り書きが掲載されている。このスライドは、品質リスクマネジメントガイドラインを理解し、ガイドラインを活用していただくためにできるだけ事例を交えて記載したつもりであるが、これらの事例や考え方はあくまでも1つの例示であり、公式見解としてのポリシーや指針を示しているものではないことに留意いただきたい。

ICH Q9ブリーフィング・パック ウェブサイト前書き

品質リスクマネジメント ICH Q9 ブリーフィング・パック はじめに

ICH Q9はQ8, Q10とともに、品質に対して、科学に基づく、そしてリスクに基づくアプローチをより進展することを促進するICH Qトピックのうちの一つである。ICH Q9は、次の品質リスクマネジメントの基本原則における企業と規制当局の活動に焦点を当てることを意図する。

- ・品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである。また、
- ・品質リスクマネジメントプロセスにおける努力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。

規制当局や企業の日々の業務への品質リスクマネジメントの実施を支援するために、ICH Q9専門家委員会からの一部のメンバーがスライド一式を作成した。これらのスライドは、企業、規制当局及び、その他のコンサルタント等の推進者により、資料として使用されることを意図する。これらのスライドの使用に際しては、次の点に留意いただきたい。

- 目的の一つは、企業や規制当局による品質リスクマネジメントで使用される基礎的な手法に対する一般的な指針や資料と

ともに、事例を提供することである。

- このスライドは、説明の目的で作成され、またICH Q9ガイドラインの考えうる解釈を示すために作成されている。特定のリスクマネジメント方法論/手法は、管理すべきリスクに関連している特定の事実や環境に完全に依存することに留意しなければならない。
- 多くのスライドは、アニメーションが設定されている。パワーポイントのスライドショーでスライドを見ることで、参照したそのスライドの内容の理解を助けるものとなる。
- スライドは、現在の規制要件を越えた新たな要件を創出することを目的としない。
- スライドには、品質リスクマネジメントの理論と実践に関する著作者の観点が含まれており、規制当局や企業に対する公式な指針又はポリシーを提示するものではない。
- スライドは、公有財産として設定されており、金銭上の利益のために複製又は再版しないこと。

免責事項：

ICH Q9ブリーフィング・バックは、ICH Q9の内容の補足説明として提供するものである。これは、ICH Q9専門家委員会の一部のメンバーが、事例までに作成した。これは、ICHの公式のプロセスを経たものではない。これは、公式のポリシー/指針を示すものではない。

1 ICH Q9品質リスクマネジメント (QRM)の背景

(1)今、なぜ、品質リスクマネジメントが必要か

医薬品業界はさまざまな外圧にさらされ、国際的に危機状況にあるといわれている。売り上げ上位の製品20品目の多くは特許切れを迎え、75%が5年以内に消滅するといわれる。一方で研究開発費はさらに増大し、開発途中で断念せざるを得なくなる品目の率も依然として高く、新製品の上市はさらに困難となる。さらにジェネリック品との競争、保険基準の厳格化、並行輸入の問題、株主利益の継続的な創出など、複雑化した課題の解決が迫られている。

現状

規制当局及び企業の現状

- > 外部の要求の増大
- > 労力とコストの増加
- > 複雑さ及びリスク対象の増大

権限拡大と柔軟性が要求される

- > 複雑さに打ち勝ち、効率的に意思決定を行うこと
- > 前向きな情報公開は、信頼と理解を要すること
- > ベストプラクティスと科学に基づく知識でコミュニケーションを改善させること
- > データを知識に変換させること

ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが提供したものである。公式のポリシー/指針ではない。 2006年7月 最終更新 2007年1月 2006年7月

図1 エグゼクティブサマリー (Slide 2)*
*ブリーフィング・バックのスライド番号を表す。

そうした中でも製薬企業は安全で有効な医薬品をタイムリーに上市し、患者に適正価格で入手しやすい医薬品を継続的に提供していかなくてはならない。これを可能にするには新技術を積極的に導入し、確実かつ迅速な製剤開発を行い、製品のライフサイクルをとおしての改善を繰り返すことであると考えられている。また、その鍵となるツールが品質リスクマネジメントであると期待されている(図1)。

(2)品質リスクマネジメントで何が実現されるのか

しかし、欧米では、その実現を現行の審査・査察制度が阻害していると考えられている。この障害を取り除くため、規制当局が行っている品質システムと、製薬企業で実行しているGMPの間を埋める必要がある。そのことにより、製薬企業と規制当局が一体となった将来的な品質システムが構築できると考えられている。その役割を果たすのが製剤開発(Q8)と医薬品品質システム(Q10)のガイドラインで、これら2つのガイドラインを効果的に機能させるツールを示したものが品質リスクマネジメント(Q9)のガイドラインである(図2)。

3つのガイドラインを実行することにより、製薬企業は規制当局に対し「体系的な品質リスクマネジメントに基づき、科学的・論理的な製剤設計と知識移転を行い、製品のライフサイクルを通じた品質システムを運用していること」を示す情報を公開する。規制当局は、その情報をもとに「リスクに関する共通理解に基づいた品質リスクマネジメントによって、承認・変更申請審査やGMP査察などの規制監視に強度をつけて行い」、お互いのコミュニケーションと透明性の推進を図ることができる。

つまり、障害は取り除かれ、製薬企業は継続的な改革を成し遂げ、規制当局はリスクのレベルに相応した規制監視を実施し、その帰結として患者に安全で有効な医薬

ステップを踏んだ実施



製剤開発 (Q8)

- 従前: データ移転/可変的な結果
- 現在: 知識移転/科学に基づく/普遍的な結果

品質リスクマネジメント (Q9)

- 従前: 使われていたが、良く規定されていない
- 現在: 体系的なプロセス思考を用いる機会を得る

医薬品品質システム (Q10)

- 従来: GMPチェックリスト
- 将来: 製品のライフサイクルを通じた品質システム

ICH Q9 専門家委員会の一部のメンバーが提供したものである。公式のポリシー/指針ではない。 2006年7月 最終更新 2007年1月 2006年7月

図2 エグゼクティブサマリー (Slide 5)

望ましい状態

- 継続的改善の障害を減らす又はなくす
 - > 製造効率の改善
 - > 製品品質の維持又は改善
- 製品品質に真に影響を及ぼすパラメータに基づいた規格
- リスクに関する共通理解と共通言語
- 企業と当該規制当局の双方で、リスクが最大の分野と残留リスクの理解に焦点を当てる

ICH Q9 専門家委員会の一環のメンバーが準備した作成したものであり、公式のプロセス設計ではない。 2009年7月 最終 2007年7月 4/26

図3 エグゼクティブサマリー (Slide 8)

品をタイムリーに提供でき、望ましい状態となることが期待されている(図3)。

(3) ICHでの取り組みの経緯

2002年、米国FDAは「21世紀GMPイニシアチブ」を発表し、障壁を取り除くきっかけを作った。FDAはここで、医薬品の開発・生産において科学を根拠としたリスク評価を行うことにより、製剤技術開発の革新を促進し、審査・査察の効率化を計り、品質システムと融合したcGMP(生産における製造管理・品質管理)を実現することが可能であるとしている。

FDAはこのコンセプトを国際的に展開することを提案し、それに呼応する形で、2003年7月、ブラッセルにおいてEUおよび日本が加わり、ICHのテーマとして取り上げる話し合いが持たれた。その結果、「品質リスクマネジメントと科学の統合したアプローチを重視した、製品のライフサイクルを通して適用が可能な、1つの調和した医薬品の品質システムを開発する」ことが合意され、医薬品品質システム(Q10)に統合された、製剤開発(Q8)と品質リスクマネジメント(Q9)のガイドラインが検討されることとなった(図4)。

新しい規制のパラダイム

- ICH規制当局
 - > FDA: 21世紀GMPイニシアチブによる新しいパラダイム
 - > EMEA: EU指令の改訂
 - > MHLW: 日本の法改正(改正薬事法)
- EU及び日本がICHにおいて関与開始

2003年7月のGMPワークショップ: 5年構想に合意

「品質リスクマネジメントと科学の統合したアプローチを重視した、製品のライフサイクルを通して適用が可能な、一つの調和した医薬品の品質システムを開発する」
- その結果、開始されたICH 専門家委員会 (EWG) :
 - > ICH Q 8, 製剤開発について、2005年承認
 - > ICH Q 9, 品質リスクマネジメントについて、2005年承認
 - > ICH Q10, 品質システムについて、2005年にトピックとして了承

ICH Q9 専門家委員会の一環のメンバーが準備した作成したものであり、公式のプロセス設計ではない。 2009年7月 最終 2007年7月 4/26

図4 エグゼクティブサマリー (Slide 3)

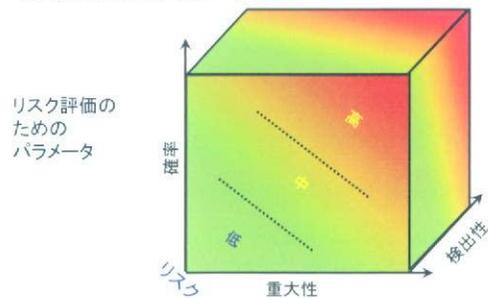
その後、専門家委員会が何回か開かれ、2005年にICHの運営委員会でQ8とQ9のガイドライン(ステップ4文書)として承認され、また、Q10はトピックとして検討を開始することが了承された。日本においてQ9は2006年9月に、薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号として発出され、ステップ5文書となった。

品質リスクマネジメントはガイドラインだけでは、どのように利用すればよいのかの理解が難しい。そのため、ICH Q9専門家委員会からのメンバーが解説資料を作成した。これらの解説資料は規制当局や企業が、日々の業務で品質リスクマネジメントを実施するための支援として使用されることを意図して、Q9中の資料の補足説明として提示するものとして作成された。したがって、ICHの公式プロセスで作成したものではないので、公式のポリシー/指針を提示するものではない。

(4) 品質リスクマネジメントはどこで利用されるのか

品質リスクマネジメントとは“製品のライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス”と定義されている。また、

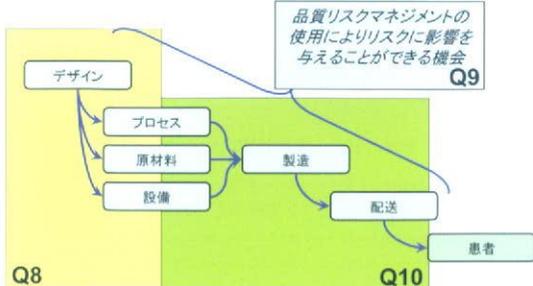
「リスクに基づくアプローチ」



ICH Q9 専門家委員会の一環のメンバーが準備した作成したものであり、公式のプロセス設計ではない。 2009年7月 最終 2007年7月 4/26

図5 背景 (Slide 28)

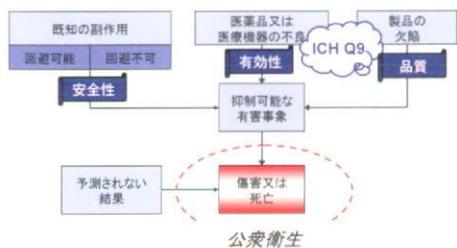
患者のリスクに帰結するICH Q9



ICH Q9 専門家委員会の一環のメンバーが準備した作成したものであり、公式のプロセス設計ではない。 2009年7月 最終 2007年7月 4/26

図6 背景 (Slide 16)

医薬品使用における
リスクマネジメント



Source: basic model adapted from FDA (1999): Managing the Risks from Medical Product Use

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイドライン/勧告ではない。 2006年7月、最終：2007年1月、406pp

図7 背景(Slide 11)

リスクとは“危害の発生の確率と、それが発生したときの重大性の組み合わせ”であり、一部のリスクマネジメント手法においては、危害を検出する能力(検出性)もリスク推定の因子に含まれる(図5)。

ここで「ライフサイクルを通じて」とは製品がデザインされ、製造され、患者の手に届く全期間を表しており、すべてのICHの品質(Q)文書が適用される全範囲で利用できる。特に製剤開発(Q8)と医薬品品質システム(Q10)のガイドラインとは共になって、規制の枠組みを改め最適化し、拘束力に柔軟性を持たせる機会を提供するために利用されることが期待されている(図6)。また、「医薬品の品質に係るリスク」とは、製品の欠陥に起因する患者のリスクを表しており、安全性や有効性に起因するリスクは扱わないことを示している。しかし、製薬企業では、すでに、多くのリスクマネジメント活動を行っており、品質リスクマネジメントの利用を検討するために新たな要求を作ったり、独立した部署を設置させることを期待したものではない(図7)。

(5) Q9に、どういう意味があるのか

Q9では製造および規制における柔軟性を可能にする

なぜ ICH Q9があるのか？

- 医薬品(原薬を含む)の品質に対して規制当局及び企業がどのように適用できるかを示すため
 - > このように特定する前に、すでに多くの品質リスクマネジメント活動を行っている
- 製造及び規制における柔軟性を可能にするため
- 品質リスクマネジメントにおける「何を?」、「どのように?」及び「どのような場?」を提示するため
 - > 医薬品開発(ICH Q8)及び品質システム(ICH Q10)で、「何を?」、「どのように?」及び「どこに?」を明確にする

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイドライン/勧告ではない。 2006年7月、最終：2007年1月、406pp

図8 背景(Slide 41)

QRMが品質の許容レベルの決定に役立つ可能性がある

「科学的根拠に基づく」
「リスクに基づく」
行動をとる

- 以下の個々についてすべて詳細に決めることはできないし、また、そうすべきでもない
 - > 規格(製品品質)
 - > 文書(品質システム)
- 優先順位を設定し、患者保護につながる可能性に応じて資源を割り当てる

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイドライン/勧告ではない。 2006年7月、最終：2007年1月、406pp

図9 背景(Slide 48)

医薬品企業及び規制当局にとっての機会

- 同じガイドラインを用いて、以下に対してQRMを適用する
 - > 企業(開発、製造及び配送)
 - > 規制当局(審査官及び査察団)
- 日常業務の品質リスクマネジメントに対して、共通のアプローチの採用を促す
- 科学的根拠に基づく意思決定を支援する
- 患者に対するリスクに基づいて資源を重点配分する
- 制限の多い不必要な要求事項を回避する
- コミュニケーションと透明性を促進する

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイドライン/勧告ではない。 2006年7月、最終：2007年1月、406pp

図10 背景(Slide 49)

留意点

- 品質リスクマネジメントの使用は強制ではない

しかし、使わなければ
利益は得られない

ICH Q9 専門委員会委員の一部のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のガイドライン/勧告ではない。 2006年7月、最終：2007年1月、406pp

図11 背景(Slide 53)

ため、規制当局および企業が品質リスクマネジメントを医薬品(原薬を含む)の品質に対してどのように適用できるか、「何(ツール)を?」、「どのように?」および「どのような場?」使用できるかを提示している(図8)。

柔軟性を可能にすることにより、新規の、異なる、または変化する要求に順応するための能力を備えることができる。つまり、製品品質や品質システム等に関する許容レベルを設定する際に、科学的根拠やリスクに基づいた確実かつ迅速な意思決定を行い、患者保護につながる可能性に応じた資源配分を決定することができる(図9)。