

図79 統合された品質マネジメント (Slide 27)

II.2: 規制当局の業務活動の一環としてのQRM

査察及び審査業務

- 査察後の規制当局の事後処理の種類や妥当性を定める
- 企業から提出された製剤開発情報を含む情報を評価する
- 提案された承認変更や変更による影響を評価する
- コミュニケーションすべきリスクの特定
 - 査察官と審査担当者間のコミュニケーション
- 更なる理解の促進
 - リスクをどのようにコントロールすることができるか、又はどのようにコントロールされているか(たとえば、パラメトリックリリース、プロセス解析工学(PAT)など)

ICH Q9

図82 規制当局の業務活動 (Slide 4)

監査の計画: 枠組み

- 因子を乗じる
- 全般的なリスク因子の順に並べる
- あらかじめ設定した数値(たとえば96)に基づいて監査の実施を通知する

製造現場	都市	国	リスクの開始				リスクの終了							
			1. 2. 3. 4.	5. 6. 7. 8.	9. 10. 11. 12.	13. 14. 15. 16.								
XXX	YY	ZZ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MNO	PP	QQ	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
STU	VW	XY	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ABC	DEF	GHI	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
JKL	MNO	PQR	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
STU	VW	XYZ	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
ABC	DEF	GHI	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
JKL	MNO	PQR	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
STU	VW	XYZ	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
ABC	DEF	GHI	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120

ICH Q9 専門委員会の一環のメンバーが事務局まで作成したものであり、正式のリリース資料ではない。 2006年7月 / 最終: 2007年1月 / 4006

図80 統合された品質マネジメント (Slide 35)

(2) 規制当局の業務活動

規制当局の業務にも品質リスクマネジメントは適用される。規制当局の業務活動には、査察および審査業務があるが、これらの業務に関して、リスクに基づいた規制当局の判断が必要となる。例えば、図81や図82に記載されている内容への用途が考えられる。なお、査察の計画/頻度の詳細に関しては、統合された品質マネジメントの監査/査察の項を参照する。

規制当局においても品質リスクマネジメントの原則を

理解し、3極で共通に適用されることにより、同一の情報によって一貫した決定がなされる可能性が考えられ、規制当局間のコミュニケーションを高める協力関係は、今後ますます重要になると思われる。

(3) 開発

製剤開発の目的は、適正な品質を有する製品を設計し、意図した機能を有する製品を一貫して供給できる製造工程を設計することである。また、製剤開発研究や製造経験を通して、原薬や添加剤の物質特性、製造工程パラメータなど、製品挙動に関する幅広い知識を深めることにより、得られた情報を品質リスクマネジメントの基盤とすることができる(図83)。製剤開発において、最低限記載が必要な事項として、原材料、溶媒、原薬、出発原料、添加剤、包装材料、製造工程パラメータに関して、製品の品質にとって重要なものを特定し、適切な規格や製造工程管理法を確立することがあげられる。どの特性や工程が重要かは、その特性や工程パラメータの変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価することにより明らかとなり、この評価に品質リスクマネジメントが有用となる(図84)。

II.2: 規制当局の業務活動の一環としてのQRM

査察及び審査業務

- 以下をはじめとする業務への資源(人員等)を配置する事で支援する
 - 査察の計画
 - 査察の頻度
 - 審査及び査察の厳密さ
 - (付属書II.1の「監査」セクションを参照)
- 以下の事項の重大さを評価する
 - 品質欠陥
 - 製品回収後のCAPA
 - 査察所見

ICH Q9

図81 規制当局の業務活動 (Slide 2)

II.3: 開発の一環としてのQRM

- 高品質の製品とその製造工程を設計する
 - 求められる特性を備えた製品を一貫して供給するために(ICH Q8を参照)
- 製品挙動に関する幅広い知識を深める
 - 物質特性(粒度分布、水分含量、流動特性など)
 - 製造法の選択肢
 - 製造工程のパラメータ

ICH Q9

図83 開発 (Slide 3)

II.3: 開発の一環としてのQRM

- 重要な特性を評価する
 - > 原材料
 - > 溶媒
 - > 原薬
 - > 出発原料
 - > 添加剤
 - > 包装材料
- 適切な規格を確立し、重要な製造工程パラメータを特定して製造工程管理法を確立する

ICH Q9

ICH Q9 専門委員会の一部のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のボリシング指示ではない

2006年7月/最終: 2007年1月 slide 9

図84 開発 (Slide 7)

II.3: 開発の一環としてのQRM

- 品質特性の変動を抑制する:
 - > 製品及び材料の欠陥を低減
 - > 製造における欠陥の低減
- スケールアップ及び技術移転に関連して、追加の試験(生物学的同等性試験、安定性試験など)の必要性を評価する
- 「デザインスペース」の概念を適用する(ICH Q8を参照)

ICH Q9

ICH Q9 専門委員会の一部のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のボリシング指示ではない

2006年7月/最終: 2007年1月 slide 10

図85 開発 (Slide 8)

Q8ガイドラインは、以上のような情報に加えて、原料特性、製造パラメータに関する知識を広い範囲にわたってさらに深めるような製剤開発研究を可能としている。これらの追加情報を含めることにより、原料の特性や工程管理にさらに高度な理解を得ていることを示すことができ、デザインスペースの概念を適用することができる(図85)。CTDの3.2.P.2「製剤開発の経緯」は、製品およびその製造工程の開発に対して、科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会である。製造、工程管理、製品出荷のコンセプトについて品質リスクマネジメントプロセスを適切に適用することで、品質問題が生じた場合に、より多くの情報に基づいて意思決定を下すことを容易にし、規制当局に対しても潜在リスクへの対応能力があることを示すこととなり、規制当局の審査や査察に対する範囲、厳格さに影響を与えうるものとなる(図86)。開発過程やライフサイクルマネジメントにおいて、製剤処方や製造工程を変更することは、知識を深めてさらにデザインスペースを確立する機会と考えられる。原料の特性、製造工程、工程管理に関する科学的理解は、実験計画法の適用やプロセス解析工学(PAT)の応用により得られる。このよう

品質リスクマネジメントプロセスにおいて、CTD P2項は？

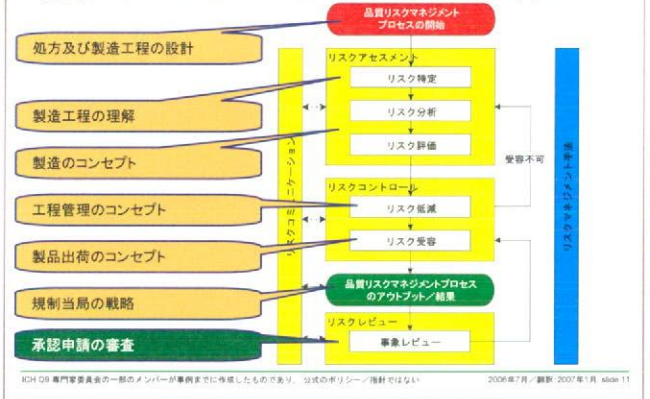


図86 開発 (Slide 10)

な科学的理解は、デザインスペースを拡大することを推進する。このような場合には、規制当局の取り組みがより弾力的なものになる機会につながると考えられる。

(4) 施設および設備

施設、設備およびユーティリティに品質リスクマネジメントを適用することは比較的容易であると考えられ、本項ではリスクマネジメントアプローチの例が示されている。例えば、建物や設備を設計する際には図87に示されている項目を考慮して適切な区域を定める必要があるが、専用または分離された施設のニーズを考慮する際に、製品特性に注目してリスクアセスメントを行った例が図88に、製造プロセスに注目してリスクアセスメントを行った例が図89、90に示されている。リスクアセスメントにより特定されたリスクに対して、図91に示された方法の1つまたは組み合わせによりコントロールの必要性を考慮した結果、製品特性の場合の例が図92、93に、製造プロセスの場合の例が図94~96に示されている。また、操業面での解決策として、図97に示されている多くの異

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設/設備の設計

建物や施設を設計する際、

- 以下を考慮して適切な区域を定める
 - > 物と人の動線
 - > 汚染の最小化
 - > 防虫管理方法
 - > 混同の防止
 - > 開放系装置が閉鎖系装置か
 - > クリーンルームかアイソレータ技術か
 - > 専用又は分離された施設/設備か

ICH Q9

ICH Q9 専門委員会の一部のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のボリシング指示ではない

2006年7月/最終: 2007年1月 slide 12

図87 施設及び設備 (Slide 2)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

● 施設のニーズ: 危害の重大性に関するリスクアセスメント

リスクアセスメント: 製品特性		
リスク特定	リスク分析	リスク評価
製造プロセスのステップにおける原薬の物理的・化学的・生物学的特性 - 粒径、表面積、溶解性など	これらの特性は汚染の移行の潜在リスクにどのような影響を及ぼすか?	低: 移行のリスクはほとんどない (溶液、湿ったケーキ、ワックス、油など) 中: 分布、移行の多少のリスクがある (乾燥粉末など) 高: 容易に分布、移行する (微粉化した物質など)
製造プロセスのステップにおける医薬品の物理的・化学的・生物学的特性 - 液体、粉体、単一体	原薬に対してマトリックス又はコーティングはどのような影響があるか?	低: 原薬はマトリックスと強固に結合 (薬剤、コーティング剤、充填カプセル、半固形剤など) 中: 少ない表面積 (ペレット、非コーティング錠、エアロゾルなど) 高: 大表面積又は原薬が非結合 (粉末、顆粒など)
除染及び不活性化の能力	どのような洗浄又は不活性化手順が必要とされるか?	低: 容易に溶解、標準的な洗浄手順 (たとえば、水だけで洗浄) 不活性化は不要 中: 製品特有の洗浄手順 (洗浄又は洗剤による洗浄など) 高: 特殊な手順が必要 (たとえば、高温洗浄及び/又は化学的不活性化)

図88 施設及び設備 (Slide 5)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設に対するプロセスリスクコントロールの必要性

- 以下の方法のひとつ又は組合せにより状況改善の必要性を考慮する:

- > 処方の改善
- > 最適な設備と技術の採用により物質放出を最小化する
- > 施設、空調又は他の技術による残留物質又は製品の封じ込め
- > 適切な洗浄及び/又は不活性化の保証
- > 具体的なモニタリングプログラムの開始

図91 施設及び設備 (Slide 8)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

● 施設のニーズ: プロセスのリスクアセスメント 1/2

リスクアセスメント: プロセス		
リスク特定	リスク分析	リスク評価
プロセス設計 - 流れ - 開放系/閉鎖系 - ユーティリティ	プロセス設計がどのように影響するか?	低: プロセスは交叉汚染の根本原因を除去するように設計されている (たとえば、単純、明確かつ論理的なプロセス) 中: プロセスは交叉汚染の可能性のある原因を最小限に抑えるように設計されている(例) 高: プロセス設計において交叉汚染の可能性のある原因を封じ込めるためのコントロールがほとんどない (開放区域での取り扱い、手動操作など)
バッチ関連のプロセス - 正転運転 - 切り替え時の洗浄 - 例外(漏出など)	各バッチ関連のプロセスステップはどのように影響するか?	低: プロセスステップの結果として物質の飛散がほとんどない(溶液の混合など) 中: プロセスステップの結果として物質の飛散のリスクが多少ある(造粒工程など) 高: プロセスステップの結果として物質の飛散のリスクが高い(微粉化工程など)

図89 施設及び設備 (Slide 6)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設のためのリスクコントロール

- プロセスリスクコントロールの例 1/2

リスクアセスメント: 製品特性		
リスク特定	リスク分析	リスク評価
製造プロセスのステップにおける原薬の物理的・化学的・生物学的特性 - 粒径、表面積、溶解性など	これらの特性は汚染の移行の潜在リスクにどのような影響を及ぼすか?	低: 移行のリスクはほとんどない (溶液、湿ったケーキ、ワックス、油など) 中: 分布、移行の多少のリスクがある (乾燥粉末など) 高: 容易に分布、移行する (微粉化した材料など)
製造プロセスのステップにおける医薬品の物理的・化学的・生物学的特性 - 液体、粉体、単一体	原薬に対してマトリックス又はコーティングはどのような影響があるか?	低: 原薬はマトリックスと強固に結合 (薬剤、コーティング剤、充填カプセル、半固形剤など) 中: 少ない表面積 (ペレット、非コーティング錠、エアロゾルなど) 高: 大表面積又は原薬が非結合 (粉末、顆粒など)

図92 施設及び設備 (Slide 9)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

● 施設のニーズ: プロセスのリスクアセスメント 2/2

リスクアセスメント: プロセス		
リスク特定	リスク分析	リスク評価
生産規模と生産量 - パッケージサイズ - 切り替え頻度 - 順序付け	量及び切り替え頻度はどの程度か?	低: 少量生産で容量に封じ込めることができる プロセス(洗滌機、希少疾病用薬など) 中: 中量生産で切り替え頻度が低い 高: 大量生産で切り替え頻度が高い
生産支援業務 - メンテナンス - 廃棄物処理	生産支援業務によってどのような影響があるか?	低: 生産支援業務の結果として物質の飛散のリスクが低い(ない) (バグダイン/バグアウト技術) 中: 生産支援業務の結果として物質の飛散のリスクが多少ある(造粒工程など) 高: 生産支援業務の結果として物質の飛散のリスクが高い(人手による粉塵除去、フィルター交換など)

図90 施設及び設備 (Slide 7)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設のためのリスクコントロール

- プロセスリスクコントロールの例 2/2

リスクアセスメント: 製品特性		
リスク特定	リスク分析	リスク評価
除染及び不活性化の能力	どのような洗浄又は不活性化手順が必要とされるか?	低: 容易に溶解、標準的な洗浄手順 (たとえば、水だけで洗浄) 不活性化は不要 中: 製品特有の洗浄手順 (洗浄又は洗剤による洗浄など) 高: 特殊な手順が必要 (たとえば、高温洗浄及び/又は化学的不活性化)

図93 施設及び設備 (Slide 10)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設のためのリスクコントロール

- プロセスリスクコントロールの例 1/3

リスクアセスメント: プロセス		
リスク特定	リスク分析	リスク評価
プロセス設計 - 流れ - 開放系/閉鎖系 - ユーティリティ	プロセス設計がどのように影響するか?	低: プロセスは交叉汚染の根本原因を除去するように設計されている (たとえば、単純、明確かつ論理的なプロセス) 中: プロセスは交叉汚染の可能性のある原因を最小限に抑えるように設計されている (例) 高: プロセス設計において交叉汚染の可能性のある原因を封じ込めるためのコントロールがほとんどない (開放区域での取り扱い、手動操作など)

図94 施設及び設備 (Slide 11)

なる技術的解決策が可能である。最終的にどのような施設を選択するかは、危害の発生確率とその重大性から判断されるが、本アプローチにおいては、図98に示されたリスクに基づく基準が適切に考慮されている。最近、高活性な医薬品の製造において、専用化または隔離された製造施設での製造の必要性が議論されているが、科学的なリスク管理手法を利用することで、ある種の製品や

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設のニーズ: リスクコントロール

プロセスリスクコントロールの例 2/3

リスクアセスメント: プロセス			
リスク特定	リスク分析	リスク評価	リスクコントロールの例
バッチ関連のプロセス ステップ - 正常運転 - 切り替え時の洗浄 - 例外(漏出など)	各バッチ関連のプロセス ステップは どのように 影響するか?	低: プロセスステップの結果として 物質の飛散がほとんどない (溶着の混合など) 中: プロセスステップの結果として 物質の飛散のリスクが多少ある (造粒工程など) 高: プロセスステップの結果として 物質の飛散のリスクが高い (微粉化工程など)	WIP/CIPシステム 暴露される可能性のある 作業者を減らす 物質の流れと取り扱い 潜在的な欠陥に対する 計画(FMEA)
生産規模と生産量 - バッチサイズ - 切り替え頻度 - 順序付け	量及び 切り替え頻度は どの程度か?	低: 少量生産で容易に封じ込めことができる プロセス(油酸、希少医薬用薬など) 中: 中量生産で切り替え頻度が低い 高: 大量生産で切り替え頻度が高い	キャンペーン生産

EPFIA, 専用施設に関するTG, 2006年

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図95 施設及び設備 (Slide 12)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設/設備の設計

適切な決定のため...

- 製品と接触する設備や容器の材質
 - > ステンレス鋼, ガasket, 潤滑剤などの選定
- ユーティリティ
 - > 蒸気, ガス, 電力, 圧縮空気, 加熱, 換気空調システム (HVAC), 水など
- 関連設備に対する予防保全
 - > 必要な予備部品などの在庫

ICH Q9

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図99 施設及び設備 (Slide 27)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設のニーズ: リスクコントロール

プロセスリスクコントロールの例 3/3

リスクアセスメント: プロセス			
リスク特定	リスク分析	リスク評価	リスクコントロールの例
生産支援業務 - メンテナンス - 廃棄物処理	生産支援 業務によって どのような 影響があるか?	低: 生産支援業務の結果として物質の飛散の リスクが低い。ない (バッグイン/バッグアウト技術) 中: 生産支援業務の結果として物質の飛散の リスクが多少ある (造粒工程など) 高: 生産支援業務の結果として物質の飛散の リスクが高い (人手による粉塵除去, フィルター交換など)	物質に関する関係系の設備 HVAC/粉塵除去システム のモニタリング及び警告コン トロール 廃棄物処理 バックアップシステム 潜在的な欠陥に対する計画 (FMEA)

EPFIA, 専用施設に関するTG, 2006年

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図96 施設及び設備 (Slide 13)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設/設備の設計

設備の適格性に関するリスク判定基準 (DQ/IQ/OQ/PQ)

- > 確率: 設備は製品と接触するか?
 全表面(容器)/部分的(ガasket)/接触しない
- > 重大性: 汚染(プロセスのバリデーションなど)又は
 交叉汚染(洗浄のバリデーション)の発生源となる
 可能性があるか?
 はい/いいえ
- > 重大性: 製品の品質に影響があるか? 患者への影響は?
 はい/いいえ
- > 検出性: この点に関する知識が出荷の決定に影響するかも
 しない

B. Dressig, F. Hoffmann-La Roche

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図100 施設及び設備 (Slide 28)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設のニーズ: リスクコントロール: 作業面での解決策

多くの異なる技術的解決策が可能である:

- > 複数製品を生産する施設でのキャンペーン生産による洗浄の
 効率化/間隔の延長
- > 適切に専用化された設備
- > 複数製品の生産区域における封じ込め
- > 閉鎖系のプロセス
- > 専用化された一続きの部屋(エアロック, 専用のHVAC)
- > 専用の区域
- > 専用の建物

EPFIA, 専用施設に関するTG, 2006年

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図97 施設及び設備 (Slide 14)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

薬効のスケール-最大1日投与量(重大性)

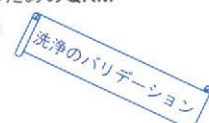
- > 10 < 1 mg
- > 6 1~10 mg
- > 4 10~100 mg
- > 2 100 mg~1000 mg
- > 1 > 1000 mg

溶解性のスケール-洗浄剤(発生確率)

- > 5 低溶解性
- > 4 わずかに溶解
- > 3 中程度の溶解性
- > 2 溶解しやすい
- > 1 高溶解性

相互作用のスケール(検出性)

- > 9 重篤- 患者の生命が脅かされる
- > 4 中等度 患者が副作用を自覚する
- > 1 低 なし-患者が感じない



P. Gough, D. Begg Ass.

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図101 施設及び設備 (Slide 32)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

施設のニーズ: 結論

このアプローチではリスクに基づく基準が考慮されている:

- 交叉汚染, 異なる生産規模及び/又は生産段階による潜在的な患者の安全リスク
- 製品の各段階における物理学的形状及び除去又は不活性化の容易さに影響すると思われる因子
- 特定された患者の安全に対する客観的なリスクを最小化し, 有効かつ継続的なコントロールを実証するための適切な技術的手段
- 過去に低濃度で有害な医学的作用を示す可能性の高いことが特定された物質に使用された施設及び設備の代替的使用を支持するために必要とされる管理及び裏付けの証拠

EPFIA, 専用施設に関するTG, 2006年

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図98 施設及び設備 (Slide 16)

II.4: 施設、設備、ユーティリティのためのQRM

コンピュータシステム及びコンピュータ制御装置

- > コンピュータのハードウェア及びソフトウェアの設計の選択
 - モジュラー化
 - 構造化プログラミング
 - 不具合の許容度合い
- > バリデーション範囲の決定
 - 重要な性能パラメータの特定
 - 要求性能の選択及び設計
 - プログラムコードのレビュー
 - テスト範囲とテスト方法
 - 電子記録と電子署名の信頼性

ICH Q9

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが執筆または作成したものであり、正式のICH Q9文書ではありません。 2006年7月、最終更新: 2007年1月、404-20

図102 施設及び設備 (Slide 33)

製造工程の専用化または隔離が必要か、また、いつなされるべきかを考える一助となると考えられる。本項には、原薬に対する管理区域のコンセプトとして、原薬の汚染および交叉汚染に対する品質リスクマネジメントの例が、品質リスクマネジメントプロセスの開始から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、リスクレビューまで示されている。

設備の設計において、図99に示された項目を適切に決定するために品質リスクマネジメントの適用が可能である。また、設備、施設、ユーティリティの適格性の確認について、リスクの判定基準が図100に示されており、キャリブレーション/予防保全、施設/設備/ユーティリティの適格性確認、設備の洗浄と環境管理についても応用することが可能である。図101には、洗浄のバリデーションにおける重大性、発生確率、検出性についての定量的な表現の例が示されており、参考となる。

コンピュータシステムおよびコンピュータ制御された装置に関しては、ハードウェアおよびソフトウェアの選択やバリデーションの範囲を決定する際に品質リスクマネジメントを適用することが可能と考えられる(図102)。患者のリスク、コンプライアンスに関するリスク、アプリケーションに関するリスク、ビジネス上のリスク、インフラ面のリスクについて、カテゴリー、質問、選択肢に分かれた例示がそれぞれ示されており、参考となる。

(5) 試験検査室管理および安定性試験

品質管理において品質リスクマネジメントが適用可能な例として、規格外試験結果(OOS)が得られた際の調査と安定性試験結果による品質保証期間(リテスト期間、保証期間)の設定があげられる(図103)。規格外試験結果の調査においては、これまでの経験により可能性のある原因とその是正処置をリスト化しておけば、調査に役立つと考えられる。また、原料、中間体、添加物等につい

て、すべて安定性試験を実施して確認することは実際的ではなく、リスクを考慮して加速あるいは苛酷試験の結果に基づき保証期間を設定することや、一定期間保存したものを実際に使用して問題ない品質のものが製造できたことを確認するユーステストの結果に基づき設定することも可能と考えられる。

5 質疑応答集(FAQ)

質疑応答集は、ICH Q9の専門家委員会で頻出した質問に対する回答を提供するものであり、これについては図104~117に掲載する。

■参考文献

- 1) 品質リスクマネジメントに関するガイドライン、平成18年9月1日、薬食審発第0901004号・薬食監麻発第0901005号
- 2) 松村行栄, PHARM TECH JAPAN, 21(8), 43-47(2005)
- 3) 松村行栄, PHARM TECH JAPAN, 21(9), 27-33(2005)
- 4) 松村行栄, PHARM TECH JAPAN, 21(13), 19-20(2005)
- 5) 寶田哲仁, PHARM TECH JAPAN, 21(13), 41-44(2006)
- 6) 寶田哲仁, PHARM TECH JAPAN, 23(1), 57-61(2007)
- 7) IEC 61882: 2001-Hazard and operability studies(HAZOP studies)-Application guide.
- 8) Probabilistic Risk Assessment and Management for Engineers and Scientists. Hiromitsu Kumamoto & Ernest J. Henley, IEEE PRESS, 1996
- 9) "Risk topics", Zurich Insurance Company, Risk Engineering, No. 10, October 1998

Q9ガイドラインで何が変わるか?

- 意思決定のための原則と枠組みを提供する。
 - > Q9は、品質改善の方法論である。
- 「指針」であって、「標準操作手順書(SOP)」ではない。
 - > 簡素
 - > 適応性が高い
 - > 義務的ではない
- 科学に基づいた意思決定を支援する。
 - > コミュニケーションと透明性を促進
 - > 信頼確立の支援
- Q9は、企業と所轄官庁(CA)の両方に対するもの

ICH Q9 専門家委員会の「指針」は、試験結果まで作成したものであり、正式のガイドライン（指針）ではない。 2006年7月 最終：2007年7月 44/44

図104 質疑応答集(FAQ)(Slide 3)

II.7: 試験検査室管理及び安定性試験の一環としてのQRM

- 規格外試験結果
 - > 規格外試験結果の調査の過程で可能性のある根本原因と是正措置を明確にする
- リテスト期間/有効期限の設定
 - > 中間体、添加剤、出発原料の保存や試験の適格性を評価する
 - > 使用試験による確認結果
 - > 苛酷試験

ICH Q9

ICH Q9 専門家委員会の「指針」は、試験結果まで作成したものであり、正式のガイドライン（指針）ではない。 2006年7月 最終：2007年7月 44/44

図103 試験検査室管理及び安定性試験(Slide 2)

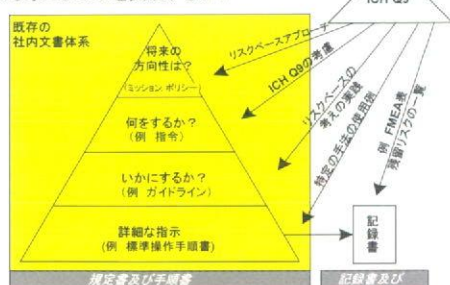
どのようにしてQ9を実践するか?

- 企業及び所轄官庁(審査官及び査察機関)が実践するもの。
- ICH Q9文書:
 - > 本文は、「何を」(What)について説明。
 - > 付属書Ⅰは、「どのように」(How)に関する考えを提供。
 - > 付属書Ⅱは、「どこで」(Where)に関する考えを提供。
 - > 製剤開発(Q8)及び品質システム(Q10)は、Q9の使用を促進させる。
- 品質リスクマネジメント(QRM)の部署は設置しない。
- ICH Q9が既存の文書体系に与える影響のいくつかの例が示されている後述のスライドを参照。

ICH Q9 専門家委員会の「指針」は、試験結果まで作成したものであり、正式のガイドライン（指針）ではない。 2006年7月 最終：2007年7月 44/44

図105 質疑応答集(FAQ)(Slide 4)

どのようにしてQ9を実践するか？



ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 5

図106 質疑応答集 (FAQ) (Slide 5)

「残存リスク」とは何か？

- 残存リスクが次のようなハザードにあたる場合
 - > ハザードが評価され、**リスクが受容される**
 - > ハザードが特定されたが、**リスクが正確に見積もれない**
 - > ハザードが**まだ特定されない**
 - > ハザードが患者のリスクに**まだ繋がらない**
- そのリスクは受容できるレベルに変わったか？
 - > 最新の科学的な知識や技術を検討すること
 - > 全ての法律上及び社内の責任を果たすこと

ハザードは残存する。
リスクゼロは不可能である。

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 7

図110 質疑応答集 (FAQ) (Slide 9)

必要に応じてどのように手法を選択すればよいか？

- 求める**詳しさと量のレベル**が、使いたい手法を決定するのに役立つ:
 - > 方法論
 - 例 形式に従ったリスクマネジメントプロセスか、形式にとらわれないリスクマネジメントプロセスか
 - > システムリスク
 - 例 リスクランキングとフィルタリング, FMEA
 - > 工程リスク
 - 例 FMEA, HACCP, プロセスマッピング, フローチャート
 - > 製品リスク
 - 例 フローチャート, デシジョンツリー, 表, チェックシート

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 4

図107 質疑応答集 (FAQ) (Slide 6)

「アウトプット/結果」のボックスの中身は何か？

- 合理的根拠と結果は意思決定後、**伝達されなければならない**。
 - > 伝達される手段と記録は個別の環境で様々である。
- 適切な文書化
 - > 簡潔なサマリーから詳細な報告までの選択は、ケースによる。
 - > 合理的根拠と結論を含むべきである。

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 5

図111 質疑応答集 (FAQ) (Slide 10)

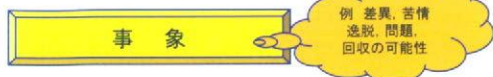
「受容可能なリスク」とは何か？

- 各々の特定のリスクマネジメント問題の状況で意思決定されるべきもの。
- 正確で的確なデータをインプットすれば、明確な回答が得られ、意思決定者が**適切で明白な意思決定**をすることを可能にする。
- リスクを**低減するより一層の努力**をすることが患者を保護することに照らして**不釣り合い**だということが、**残存するリスク**を受容するところである。
- 常に心がけることは: **患者保護**
- QRMの原則を満たす程度のリスクを受容するかどうかの判断は、その**組織**による。

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 5

図108 質疑応答集 (FAQ) (Slide 7)

「品質への受容可能なリスク」とは何か？



考慮すべき点:

- 「産業リスク」は「**政略的リスク**」とは異なりうる。
- 「リスク」の概念は企業と所轄官庁 (CA) では同じでない可能性がある。
- CAはしばしばパブリックオピニオンや政治家と対峙するものである。
- ICH Q9による歩み寄り: 「**患者保護に帰結すること**」

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 6

図109 質疑応答集 (FAQ) (Slide 8)

どの時点でQRMプロセスを終結するか？

- リスクマネジメントプロセスを通して、一定の**残存リスク**が受容できると判断した時に、個々のリスクの**QRMプロセスを終結**できる。
 - > 適切であれば利害関係者にQRMプロセスについての**結果は伝達**すべき
- しかし、品質リスクマネジメントプロセスは**継続的**なもので、アウトプット/結果はライフサイクルの間に頻繁にレビューされるし、されない場合もある。
 - > レビューが必要かそうでないかは、受容されたリスクやその他の要因の累積 (例 プロセスの変更, 事象) の程度による

ICH Q9 文書の4章参照

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 5

図112 質疑応答集 (FAQ) (Slide 11)

Q9は、申請や審査のプロセスにどのように関わるか？

Q9は、科学的な論拠を提示することを支援する:

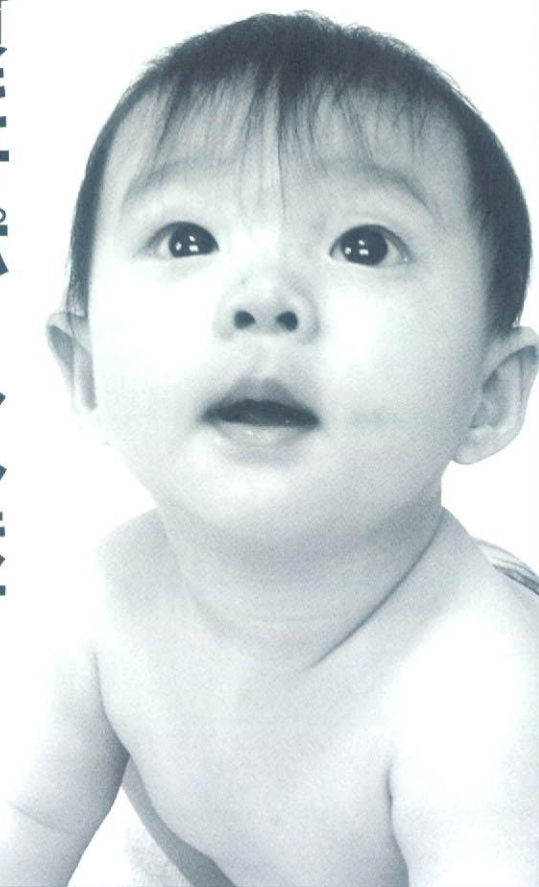
- 申請における提案に...
- 審査官から出されるかもしれないそれに**続く質問**や提案に対する回答に...
- 「**製剤開発**」(Q8)との繋がりがあれば、審査官からのそのような質問は回避できる

ICH Q9 専門家委員会の一員のメンバーが準備までに作成したものであり、正式のポリシー/指針ではない。 2006年7月/最終: 2007年1月, slide 10

図113 質疑応答集 (FAQ) (Slide 12)

医薬品の研究・品質をサポートします

- 医薬品原薬・製剤の安定性試験
- 生体試料中薬物濃度測定試験(GLP)
- 理化学試験関連
 - 品質規格試験
 - 溶出試験
 - 薬局方試験
 - 治療薬関連試験
 - バリデーション試験
- 異物解析



株式会社 島津テクノリサーチ

本社ラボ
〒604-8436 京都市中京区西ノ京下含町1番地 TEL(075)811-3181
東京ラボ
〒144-0045 東京都大田区南六郷3丁目19-2 第5松下ビル TEL(03)5703-2721

所轄官庁が規制を開発/レビューする際に、Q9を適用するか？

- 最近の規制文書には、ICH Q9の原則を使うための引用が既にある。
これは、所轄官庁のいくつかは、ICH Q9に対する認識と責任を示している。
- ICH Q9の原則の使用を認識していないいくつかの既存の規制や提案されている規制がある。
このことは、それが公布される前に改訂する機会があるということとを考慮するということを考え、期待するということである。

ICH Q9 専門委員会委員会のメンバーが事務局で作成したものであり、正式のガイドライン・規格ではない。 2006年7月・最終 2007年1月 slide 11

図114 質疑応答集(FAQ)(Slide 13)

Q9の活動は、どのようにして査察/監査されるか？

そこに決められた品質リスクマネジメントはない

=
理論上、

- それに対する指摘事項はありえない
- それに対する推奨事項はありえない

なぜならば、ICH Q9を用いるのは義務でないため

ICH Q9 専門委員会委員会のメンバーが事務局で作成したものであり、正式のガイドライン・規格ではない。 2006年7月・最終 2007年1月 slide 12

図115 質疑応答集(FAQ)(Slide 14)

Q9の活動は、どのようにして査察/監査されるか？

- しかし、査察/監査は既にQRM活動に焦点を当てている。例えば
 - > その問題をどのように解決したか？
 - > どのような是正予防措置がとられているか？
- 査察/監査官は次の点をレビュー/査察するかもしれない:
 - > 品質リスクマネジメントが組織の品質システムに統合化されているか
 - > 適及性、透明性
 - > どのようにして意思決定されたか？
 - > (リスク)問題/課題が特定されたか？
 - > 実施されたプロセスで質問に回答したことになるか？
 - > 適切な機能が全てのチームに配置されたか？
 - > 適切な文書として認知されたか？
 - > 科学的知識に基づいた意思決定だったか？

ICH Q9 専門委員会委員会のメンバーが事務局で作成したものであり、正式のガイドライン・規格ではない。 2006年7月・最終 2007年1月 slide 13

図116 質疑応答集(FAQ)(Slide 15)

Q9の結果は、どのようにレビューされ査察されるか？

- 品質リスクマネジメントプロセスに使われた科学が受理可能かどうかを所轄官庁は照査するであろう。
- 科学的観点から満足できるものでなければ所轄官庁はリスクマネジメントプロセスの結果を受理しないかもしれない。
 - > 科学的観点から議論し、合意点を探そう

ICH Q9 専門委員会委員会のメンバーが事務局で作成したものであり、正式のガイドライン・規格ではない。 2006年7月・最終 2007年1月 slide 14

図117 質疑応答集(FAQ)(Slide 16)

プライミクスは、 GLP、GMP対応の乳化・分散・混練装置で 医薬品の研究開発から生産まで貢献します。

化粧品産業技術展、
インターフェックスジャパン
に出展します。



無菌製剤用 治験薬装置

■装置品目：軟膏・クリーム製造装置、ゲル軟膏製造装置、坐薬製造装置、フィルムコート製造装置、パップ剤製造装置

プライミクス株式会社

本社・淀川工場 〒553-0001 大阪府福島区海老江8-16-43

東京支社 〒108-0023 東京都港区芝浦3-16-4

名古屋支店 〒460-0002 名古屋市中区丸の内3-17-28

埼玉工場 〒350-0833 埼玉県川越市芳野台2-8-40

Seoul Office Rm1108, Hwanghwa Bldg.832-7, Yeoksam-Dong, Gangnan-Gu, Seoul 135-936 Korea.

Tel.06-6458-7531

Fax 06-6453-2867

Tel.03-3455-6011

Fax 03-3455-6071

Tel.052-962-4671

Fax 052-962-4672

Tel.049-223-1621

Fax 049-225-0189

Tel.+82-2-6242-6011

<http://www.primix.jp>

わが国における製剤 GMP の展望

檜 山 行 雄

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室室長

(2000)

- 9) 池上行要：医薬品研究, 30(1), 23-40 (1999)
- 10) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品, 医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」, 平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号。
- 11) 製剤機械技術研究会：「BACPAC 及び関連資料集」, 112-125 (1999)
- 12) 厚生労働省：第十五改正日本薬局方 (2006)
- 13) Kawai M., Yamaguchi N. and Nasu M. : J. Appl. Microbiol., 86(3), 496-504 (1999)
- 14) Tanaka Y., Yamaguchi N. and Nasu M. : J. Appl. Microbiol., 88(2), 228-236 (2000)
- 15) Supplementary Guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 32nd Report, World Health Organization, Geneva (1992)
- 16) 柳原義彦：PDA Journal of GMP and Validation in Japan, 5(1), 30-46 (2003)

(柳原義彦)

第5節 わが国における製剤 GMP の展望

本節では、改正薬事法の要点、品質保証のあるべき姿に関する厚生労働科学研究の成果、ICH の専門家会議における議論を踏まえて、今後のわが国における製剤 GMP を展望する。

1. 改正薬事法の要点

改正薬事法の一番大きな改正点は医薬品の承認許可制度が販売承認に基づく制度になったことである。製造販売業者(いわゆる元売り業者)が製品を市場に供給するにあたっての最終的な責任を負うことになるとともに、全面的な委託製造が可能となり、さまざまなビジネスモデルが誕生し得ることになった。これによって製薬業界全体が活性化することは喜ばしいことであるが、その一方でこの新しい制度に対応した有効性、安全性の確保とそれを保証するための品質の十分な確保が重要な課題となった。そのための方策の1つとして、製造方法を承認書に詳しく記載することとされた。わが国では、これまで承認書には主に品質規格が記載されてきたが、今後は本来両輪であるべき品質規格と製造方法の両者が記載されることとなり、品質システム全体を記述することが可能になった。GMP への適合が製剤の承認要件とされ、これに対応するため、企業側に一貫した品質保証体制の確立が求められるとともに、行政側にも審査担当者と GMP 適合性調査の担当者の連携が求められるようになってきている。

2. 品質保証に関する現状認識

本来、医薬品の品質保証には、開発段階における徹底的な製品特性の解析、適切な品質規格の設定、および GMP の遵守による安定した製品の生産がリンクして行われることが必要である¹⁾にもかかわらず、わが国では品質規格への適合に偏重したものとなっていることが第一の問題点として挙げられる。また、GMP が品質システムとしての連携体制となっているか、形式的なものになっているのではないかが第二の問題点である。例えば、法律や規則で書類を備えなければならないと決められているから(仕方なく)備えているというような、何故そうする必要があるかを考えずに、形さえ合っていればよいといったことである。さらに、薬事法そのものだけではなく、通知や事務連絡などが GMP の本質、すなわち“Good Practice”を勧めているのかどうか疑問なことが第三の問題点として挙げられる。適切なガイドラインを定めることは、行政側の重要な役割である。平成 14 年の時点においては、日米 EU 三極の中で GMP に関する包括的なガイドラインを定めていないのは日本だけであった。研究開発と製造部門との十分な連携が図られているかどうかは第四の問題点である。

具体的な問題として、製造方法の変更管理が適切に行われていなかったことがかなりあることが品質再評価事業から表面化したことが挙げられる^{2), 3)}。このことは、従来、わが国では変更管理が GMP における法的な要件でなかったこと、日本独自の制度である承認書が医薬品の有効性の確保という

側面でその機能を十分に果たせなかったことが原因と考えられる。品質システムの重要な構成要素である変更管理の浸透・定着が今後の重要な課題の1つと考えられる。

3. 厚生労働科学研究班からの課題提起

以上に述べた問題点を踏まえ、平成14年度より厚生労働科学研究の研究班を組織し、品質システム、薬事法制・ガイドライン、技術移転、試験室管理、変更管理の5つを重点として、わが国における品質保証のあり方を見直した⁴⁾。

1. 品質システムに関する検討では、「品質保証システムを明文化し、運用することにより、恒常的に扱うすべての医薬品に係わる品質を管理できることを約束する」ことなどを含め、要件を抽出し、次のような「品質保証システムガイド」の前文を提案した。

『医薬品製造販売業者が製造販売する、人に用いるすべての医薬品に対する品質保証とは、製造販売する医薬品の品質・有効性・安全性を確保すること、および収集した副作用報告に基づく適正使用を含めた安全性情報を継続的に医療機関及び患者に提供することである。医薬品の品質保証は、製造販売する医薬品の製造管理および品質管理はもちろんのこと、出荷後の製品品質と適正使用のための情報提供を含めた総合的な業務であることから、組織全体に関わる。

医薬品製造販売業者は、品質保証を達成するために必要な運用組織、責任・権限、手順、工程並びに人的及び物的資源を統合した仕組みである品質保証システムを設ける。品質保証システムは、人に用いるすべての医薬品の品質保証を遂行するための目標を品質方針として制定し、目標達成のための管理項目とその

管理方法、管理に関する手順、運用組織と責任・権限、および運用を適正化するための人的及び物的資源を統合したものである。

品質保証システムに設ける管理項目は、「責任と権限、組織および資源に関する宣言(リスクアセスメントも含む)」、「文書管理に関する規定」、「自己点検と管理者監査に関する規定」、「製造管理に関する規定」、「品質管理に関する規定」、「教育・訓練に関する規定」、「バリデーションに関する規定」、「製造販売後の製品の安定性に関する規定」、「変更管理に関する規定」、「不合格品に関する規定」、「苦情処理に関する規定」、「回収・警告処理に関する規定」、「委委託製造に関する規定」、「製造販売後安全性管理に関する規定」、「製造・販売した製品に関わる年次報告(製造販売後の製品の安定性に関する規定)」である。』

2. 薬事法体系の調査では、現在の日本の品質保証に関する薬事法体系は、海外の法体系と比較すると、1つにまとまっていないため、理解が難しいことを指摘した。改正薬事法下の技術的要件がまとも次第、規制体系をわかりやすくまとめることが重要であるとした。また、品質部門の役割、逸脱管理、変更管理、製品品質の照査、自己点検・内部監査、および教育訓練が最重要の課題と結論した。
3. 医薬品の品質を確保する上で最も重要と考えられる技術移転と変更管理を取り上げ、医薬品の研究開発から実生産までに必要とされる情報、そうした情報に基づく技術移転、および変更管理に対して考察を加えた。特に開発過程、上市後を含めて、変更管理に関しては、以下の2点が重要であるとした。

1) 開発レポートの重要性

医薬品開発から製造に至る品質保証を実現

するためには、開発レポートに相当するデータをまとめておくことが重要である。製品開発ファイルの移管に関して、製品開発に係る技術資料、もしくはそれに相当する資料の移管を考える必要がある。組成に関する情報(設定根拠)、製法に関する情報(設定根拠)などを文書化して移管することは必須であり、文書の移管を義務付けることも必要である。また、これらの資料は製造委託する場合にも(必要な部分を)移管する必要があると考えられる。

2) 製品特性に関わる規格設定の必要性

設計段階で、意図した機能・製品特性を十分に管理できる品質規格(承認規格+ α)を設定し、これを第三者に開示できるように、根拠を含めて文書化することが必要である。品質設計が完成した段階で最終的な製品の品質が明確になっているべきであり、これが基準となって初めてスケールアップや技術移転が可能となる。これらを明示した資料が製造側に移管されるべきであり、製品の品質については製造販売業者が最終的な責任を有する。当該製品が意図する性能(薬効)を発揮することを保証するために必要な項目・範囲を明確にしたものが品質規格であり、製品の特性に対して必要十分な規格が設定されているか、規格項目の妥当性を盛り込む必要がある。規格の妥当性を保証するための資料は開発レポートになり、最終的に規格値に適合することが求められて、科学的な品質保証を実現することができると思われる。

4. 品質試験室管理の議論では、以下の重要11項目を提言した。

- ①「保存品・参考品の管理」の一層の具体化
- ②「品質試験に係る施設・設備」のあり方及び管理の明確化
- ③「試験品の採取」方法等の一層の具体化

- ④「逸脱(OOSなど)」への対処の明文化
- ⑤「(試験法の)技術移管」の対処の明文化
- ⑥「試験法の検証(バリデーション)」の明確化
- ⑦「データの保証」の担保
- ⑧「データのトレーサビリティ」の担保
- ⑨「市販後安定性」の確保
- ⑩「(試験室における)変更管理」の明文化
- ⑪「年次報告」システムの導入

5. 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、変更を実施するための標準書の改訂や教育訓練の実施、当局への手続き、関連部署、他社への変更連絡などを確実に行うことも、変更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。変更には、承認申請書あるいはその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すべての変更が含まれる。変更と逸脱・異常とは、区別される必要がある。変更は、逸脱・異常と異なり、あらかじめ計画されて実施され、評価されるものである。変更管理は、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文書の改訂を伴うものである。変更管理は、当該実作業開始までに的確(変更の是非)かつ確実(変更された手順の確実な実施)に終了されているべき管理事項である。逸脱管理・異常処理は、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およ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。

4. ガイドラインの作成

－厚生労働科学研究班の成果－

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」班は、初年度(平成14年度)の検討結果に基づいて、医薬品製剤のGMPガイドライン、技術移転ガイドライン、試験検査室管理ガイドラインの3つのガイドラインを、平成16年夏にこれらの案に対する意見聴取を行った上で、平成17年4月に完成し、公表した。

1) 医薬品製剤のGMPガイドラインは、ICHの原薬のGMPガイドライン(Q7Aガイド)に相当するガイドラインを目指した。作成の方針は、包括的なガイドラインを作り、GMPのあるべき姿を盛り込むことであった。わが国の薬事法改正前のGMP規則(旧GMP規則)で示されたものだけでなく、欧米のGMPとの整合性にも配慮して、製剤の製造所の自立したGMPシステムを支援するためのガイドラインを目指した。医薬品製剤のGMPガイドラインの特徴を表1に示す。対象を必ずしも新薬に絞っているわけでないが、医療用医薬品を想定しながら作成した。それ以外の一般用医薬品等についても、このガイドラインが使えるところは使っていただきたい。GMPに関するすべての要件を包括したものとなっており、GQP規則に関連する事項も含まれる。行政査察の際の評価事項を示す目的で作成したものではなく、あくまでも製剤の製造所として何をすべきかという観点から作成した。ガイドラインのベースとしたのはICHのQ7Aガイドである。表2にQ7Aガイドの項目を製剤GMPの立場から見直し、表3の構成の製剤GMPガイドラインを作成したときの対応を示す。原薬特有の項目は外し、製剤に必要なものを入れた。必ずしもわが国のGMP規則にある項目に限定せず、GMPのあるべき姿をガイドラ

表1 医薬品製剤のGMPガイドラインの特徴

- 直接の対象は「医療用新医薬品」。その他にも適用を推奨
- GMPに係るすべての要件を包括
⇒GQP規則に関連する事項も含む
- 医薬品受託製造専門業者を考察の前提とする
⇒製造所におけるGMPの適切な実施方法の具体化
行政査察の際の評価事項を示すことを意図していない

表2 ICHのQ7Aガイドを製剤GMPの立場から見直し、製剤GMPガイドラインを作成したときの対応

- ① Q7Aガイドの記述内容をそのまま採用した項目
- ② 原薬特有の項目で、製剤に適用できない項目の削除
- ③ Q7Aガイドに記述がない製剤特有の項目の追加
- ④ わが国のGMP規則に規定がないか、あるいは一部内容が異なるが、GMPのあるべき姿から規定すべき項目の追加、修正

表3 医薬品製剤のGMPガイドラインの構成

#1 序文	#11 試験検査室管理
#2 品質マネジメント	#12 バリデーション
#3 従業員	#13 変更管理
#4 構造及び設備	#14 不合格及び再使用
#5 工程設備	#15 苦情等品質情報
#6 文書化及び記録	#16 回収
#7 原材料等の管理	#17 受託製造業者 (試験検査機関を含む)
#8 製造及び工程内管理	#18 代理店、仲介業者等
#9 包装及び表示	
#10 保管及び出荷	

インに盛り込んだ。

2) 委託製造が自由化された改正薬事法の下では、研究開発部門から工場への技術移転がますます重要になった。技術移転ガイドラインの基本方針は、品質の一貫性の確保、品質と規格の整合性、および文書管理、技術情報の更新である。考慮した重要ポイントは、①技術移転とは、移転先で移転元

と同等の品質の製品を製造するのに必要な技術情報を引き渡すことであること。②技術情報の内容となる知識、経験、ノウハウなどには形がないこと。③いつ、どこで、誰に、何のために、何を、どのように(When, Where, Who, Why, What & Howの5W1H)が非常に重要であること。④技術移転は形がないため、文書化が重要であること。⑤しかし、文書だけではなく、移転する側と移転される側の技術交流による相互確認も大切であり、文書と技術交流の二本立てが重要であること。⑥技術移転の経過保証と第三者による検証あるいは追跡が可能なことである。作成された技術移転ガイドラインの構成を表4に示す。

3) 試験検査室管理ガイドラインの目的は、GQPもしくはGMPの管理下にある医薬品の試験検査業務を行う試験検査室で、推奨される管理の指針を示すことである。項目によっては、試験検査業務の管理だけでなく、品質保証や製造に関連する業務の推奨事項も含む。ただし、各々の試験項

表4 技術移転ガイドラインの構成

<ul style="list-style-type: none"> ・ 技術移転プロセスの概説 ・ 技術移転の手順と形式 研究開発報告書 製品仕様書 ・ 技術移転情報の例示 ・ 技術移転文書作成の留意点
--

目や個別の技術的な項目は含まない。また、試験検査室が自社のラボか受託機関のラボかは問わず、包括的に扱っている。ガイドラインの作成に先立って平成14年に行った試験検査室の活動に関するアンケート調査の結果を考慮して、Good Practiceを内容の一部として盛り込んだ。また、当然ながら、医薬品製剤のGMPガイドラインの下に位置づけられることを念頭に置いて作成した。ベースとなる基準については、ISOの基準に準じて、管理上の推奨事項と技術的な推奨事項の2つに整理して議論を進め、項目については、試験検査業務の流れに沿って構成した。作成された試験検査室管理ガイドラインの具体的な項目を表5に示す。

以上3つのガイドラインを基に、GMPの省令や通知とともに使える「指針」が編集され、「GMP事例集」に収載されることになっている⁵⁾。

4) 変更管理の基本要件に関する考察(平成16年度報告書)⁴⁾の骨子を以下に示す。

変更管理を行うにあたっては、その変更の必要性、変更が製品の品質に与える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図1に示す。

表5 試験検査室管理ガイドラインの項目

#1 序文	はじめに/目的/適用範囲
#2 管理上の推奨事項	組織/品質システム/文書管理/記録の管理/逸脱管理/自己点検及び内部監査/委受託における確認事項
#3 技術的推奨事項	従業員・教育訓練/施設及び環境/規格・基準の把握/試験の方法の適格性評価/設備・装置及び校正/試薬・試液/標準物質/試験検査の計画/検体採取/検体の管理/試験検査の実施/試験検査結果の保証/試験検査の判定及び報告/参考品管理/安定性モニタリングシステム

医薬品 GMP に基づく製造工程および試験検査におけるすべ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、さらに広げて、当該製品に関わるすべての作業を対象として考えるべきである。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、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、適切な処理を行わなければならない。

5. 関連の課題

一 製造方法の承認書記載，ICH の製剤開発ガイドライン(Q8)，PAT一

旧薬事法の下では、製剤の製造方法の承認書への記載は、形はあっても実質はないという状態であった。このため、企業側、行政側ともに、製造方法に関する変更管理が疎かになりがちであった。改正薬事法の下では、これまでの規格及び試験法に記載だけではなく、製造方法及び製造管理手法を承認書に記載することが求められるようになった⁶⁾。品質保証の両輪であるべき品質規格への適合と製造工程の管理の両者に関する承認申請者の公約を登録できるように、承認書の機能が強化された(表6)。この新しい制度により、製造方法に関する公約が法的拘束力をもつものとなり、GMP へのコミットメントが充実することが期待される。また、「規格及び試験法」に代替し得る工程管理や「品質終点基準」の概念の導入などにより、新しい技術や品質保証の体系をも記述できるような承認書とすることが目指されている。

平成 17 年 11 月に最終合意された ICH の製剤開発ガイドライン(Q8)⁷⁾ の目的の項には「(CTD

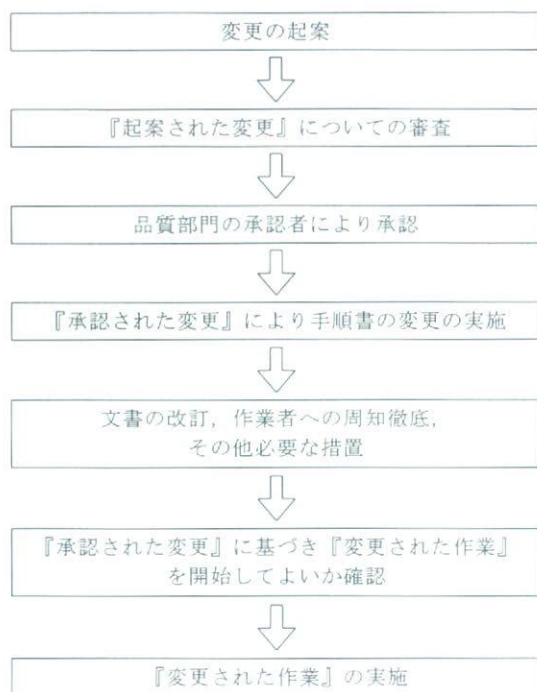


図1 変更管理の手順の一例

表6 わが国における承認書(日本独自)の機能

旧薬事法における承認書	改正薬事法における承認書
<ul style="list-style-type: none"> ・規制当局との合意事項の記載 ・製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準 - 規格 	<ul style="list-style-type: none"> ・規制当局との合意事項の記載 ・製品の適格性(出荷の適否の)判定の基準 - 規格 - 製造方法 ・製造工程管理の基準 品質の恒常性 - 製品標準書，標準操作手順書の適格性の判定基準 ・重要な変更管理の記録

様式での承認申請資料の)製剤開発の経緯の項(P2項)において、製品及びその製造工程の開発に対して科学的手法と品質リスクマネジメントを適用することで得られた知識を提示する機会が提供されることとなる。製剤開発の経緯の項は、製造販売承認申請のためにまず作成されるが、製品のライフサイクルを通じて新たな知識が得られた場合は、これを更新することができる。製剤開発の経緯の項は、審査官および査察官が製品と製造工程を総合的に理解できるように設けたものである。本ガイドラインには、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、規制当局が柔軟な取組みを行うための基盤となる領域を示す。規制の柔軟性の程度は、提示した関連の科学的知識のレベルによって決まる。」との記載がある。承認申請者が製品設計・製造プロセスにおけるリスクアセスメントおよび製造におけるリスクコントロールのキーとなる点を把握して承認申請書に記載することを通して、重要工程に焦点を絞った審査や効率的な GMP 査察を可能にすることを目指している。

日本でどのように Q8 を使うかを念頭に置いて、承認書の機能についてまとめたものを表 7 に示す。今後、Q8 の議論と日本国内での改正薬事法に関する議論とを関連付けながら検討を進める必要が

ある。

PAT(Process Analytical Technology)の技術導入が積極的に進められている。EFPIA(欧州製薬連合)は、PATを基礎とした製剤開発・製造管理に対する提案を行った^{8),9)}。継続的改善(デザインスペース内における変更は行政に対する変更手続きを必要としないとして、継続的改善を推進すること)、リアルタイムリリース(製造プロセスについてよく理解しており、かつリスクマネジメントに基づく連続的な工程の確認がなされる条件の下では、出荷時における品質試験の恒常的な実施は不必要であること)、バリデーション(連続的な工程の確認が行われる製造工程では3バッチの実製造の確認は不必要と考えられること)、製造スケール・製造場所の変更手続きの軽減(デザインスペース内であれば、製造スケール、製造場所の変更は行政手続きを要しないこと)、および安定性モニタリングの軽減(市販後の安定性モニタリングはデザインスペース内の変更およびGMPへの対応を目的としたものでは軽減すべきであること)などを提案している。

デザインスペース内における変更は行政に対する変更手続きを必要としないとする「継続的改善」は、ICHのQ8ガイドラインの基本的方針であり、デザインスペースの確立を推奨するための重要な

表 7 わが国で 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文書(製剤開発の経緯の項の記載)の取り扱いは？

- 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改訂されたP2文書が資料として提出される。
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おそれ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。
- P2文書は、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、医薬品のライフサイクルを通じての管理が必要とされる。

概念と考えられる。「リアルタイムリリース」の提案については、製造プロセスとキーパラメータへの十分な理解が前提となることを確認するとともに、定期的に規格及び試験方法による試験を実施することも考慮すべきである。「安定性モニタリングの軽減」については、デザインスペースの確立により、ある程度は可能であろうが、そもそも「安定性モニタリング」は予期困難な変化の監視であるので、100%なくすことは理に合わない。

新しい技術・品質保証体系の導入にあたり、デザインスペースの構築・確立という開発行為の充実および技術移転などの管理監督システムの構築が企業側には必須である。一方、行政側においては、デザインスペースおよびそれに基づく製造管理手法の審査段階での評価、ならびに製造管理体制のGMP適合性調査段階での評価が課題となる。

6. 展 望

改正薬事法および新しいGMP規則(省令)により、GMPの法的な枠組みが国際的な標準と肩を並べるレベルに定められた。また、従来分散していた、GMP関連の通知もまとめられ、指針となるガイドラインも整備されつつある。これらにより、GMPの具体的な運用の枠組みも、ほぼアップデートされたものとなったと考えられる。

ICHのQ8ガイドラインは、製剤開発・製造方法の基礎を与えるものとなると期待される。また、そのP2項(製剤開発)に関する記載は承認書への製造方法の記載の基礎を与えるものとなる。さらに、開発時から製造科学に関する高度な研究が行われることによって、製造方法変更の自由度が増すことになろう。この流れは、現時点では新薬に限られるものとされるが、GMPの本質から考えて、新旧の製品を差別すべきではなく、医薬品を一般的にカバーするような枠組みとなるべきものである。ICHでは、2005年11月のシカゴでの会

議において、製品ライフサイクルを通じた包括的な品質システムをめざす「Pharmaceutical Quality System(Q10)」が新しいトピックとして採択された。これには、①現在のGMPを補完すること、②ICHの品質ガイドラインを適用したシステムであること、および、③継続的改善を推進するシステムであることの3つが含まれる。ここでは、「明確な経営者責任」の下に、製品のライフサイクルを通じた科学(ICHの品質ガイドラインQ1-Q8)とリスクマネジメント(Q9)に基づいた適切な品質保証を求める一方で、そうした「品質システム」を適切に運用すれば、変更手続きの軽減化を含めた継続的改善の機会が与えられる。」との構図が見える。

PATに代表される新技術およびそれを基礎とした(例えば、連続的な工程の確認によるリアルタイムリリースなどの)新たな品質保証の考え方の提案にどのように対応するか、逆に、そうした動きが強まる中で、開発データが必ずしも十分ではない既存の製品にどのように対応していくかが今後の製剤GMPの課題であろう。

参考文献

- 1) ICHの新医薬品の規格および試験方法に関するガイドライン(Q6A)
- 2) 小嶋茂雄：医薬品品質フォーラム第一回シンポジウムの開催にあたって、医薬品品質フォーラム第一回シンポジウム講演予稿集、(2004)
- 3) 青柳伸男：医薬品再評価で浮かびあがった課題、医薬品品質フォーラム第一回シンポジウム講演予稿集、(2004)
- 4) 檜山行雄：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、平成14~16年度、厚生労働科学研究報告書。
(報告書は、国立保健医療科学院データベースまたは国立医薬品食品衛生研究所薬品部HPにて閲覧可能)
- 5) 檜山行雄：医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究、平成17年度厚生労働科学研究報

告書.

- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」, 平成 17 年 2 月 10 日付薬食審査発第 0210001 号.
- 7) ICH Q8 ガイドライン, “Pharmaceutical Development”, www.ich.org
- 8) Potter C. et al. : Design Space and Regulatory Flexibility-A Way Forward EFPIA Team producing

Mock P2 Document” AAPS workshop, Pharmaceutical Quality Assessment-A Science and Risk-Based CMC Approach in the 21st Century, October 5-7, 2005, North Bethesda, USA.

- 9) 檜山行雄: 製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検証に関する国際動向調査研究, 平成 17 年度厚生労働科学研究分担研究報告書.

(檜山行雄)

品質リスクマネジメント(Q9)

檜 山 行 雄

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室室長