

書等に記載できるようにする。(以下、省略。)

## 7. おわりに

Q8 ガイドラインは2005年11月のシカゴでのICH会議でステップ4に達したが、その基本的な内容は、ここで紹介したステップ2案と変っていない。別途、作成されるQ8 Addendum ガイドラインが、Q8 ガイドラインの考え方をより具体的に理解するための有用なガイドラインとなることが望まれる。

多種多様の製剤特性について具体的な記載内容を示すガイドラインの作成は不可能である。したがって、「望ましい状態」を目指すQ8 ガイドラインには、概念的な記載が多く、承認申請資料の作成にあたり、3.2.P.2項の記載内容・方法をどうするかについて困難を感じる面があるであろうことも想像に難くない。しかしながら、作成に至るまでの議論の内容を紹介した本節などを参考にいただき、Q8 ガイドラインの意図するところをよく理解されることを期待したい。

Q8 専門家会議に参加し、「望ましい状態」に向けた活動を推進する(表5)という明確な意志をもつことの大切さを痛感している。特に、FDAは国内向けにガイダンスを制定する活動にとどまらず、ICHの場(特に、Q8やQ10の活動)を活用して、(FDAの考える)「望ましい状態」に向けた活動(FDAの新しい医薬品の品質管理戦略)を国際的にも推進することを明言している。従来製の製剤開発では、製品が不適となるリスクに関する理解が不十分であり、不確実性のある状態にあるとも言える。今後は、Q8の「望ましい状態」の実現に向けて、関係者(特に企業)は、変革していく必要があると思われる。

Q8 ガイドラインに記載されているすべての項目

の記載を、承認申請資料に要求するものではないことが、規制当局も含めた6者の間で合意されている。繰り返しになるが、Q8 ガイドラインの記載内容は義務ではなく、推奨であることに留意していただきたい。承認申請者が、高品質の製品を開発し、「望ましい状態」を実現するために、Q8 ガイドラインに記載された3.2.P.2項に記載することが期待される事項と記載が任意となる情報に関する合意事項を有効に活用することが望まれる。

三極の規制が統一されていないこと<sup>6), 8), 9)</sup>、3.2.P.2項の記載事項の維持管理方法などの課題が残るが、製剤開発に携わる者が、Q8 ガイドラインに示された「望ましい状態」の実現に向けて研鑽・実践を続けることが、患者・規制当局・企業間の“Win-Win-Win”の関係の実現につながることを願ってやまない。

## 参考文献

- 1) 奥田晴宏：医薬品研究, 35(11), 586-596 (2004)
- 2) 加藤晃良：第18回インターフェックス ジャパン, IPJ-5 講演要旨集, 1-20 (2005)
- 3) Berridge J. C.: 第3回医薬品品質フォーラム 国際シンポジウム 講演要旨集, 1-11 (2004)
- 4) 豊島 聡, 奥田晴宏, 嶋沢のみ子：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合評価研究事業平成16年度総括研究報告書, 79-82 (2005)
- 5) Hussain A. and Joneckis C.: March 2004 ICH Q8 Meeting プレゼン資料, FDA's Goals (2004)
- 6) 大河内一宏：第18回インターフェックス ジャパン, IPJ-5 講演要旨集, 41-60 (2005)
- 7) 大河内一宏：生物学的同等性試験～ガイドラインの解説・実務上の課題への対応・ジェネリックの動向～, 情報機構報, 173-214 (2003)
- 8) 大河内一宏：製剤開発の将来展望 ファームテックジャパン 19(4) 臨時増刊号, 75-84 (2003)
- 9) 大河内一宏, 吉岡敏夫：製剤開発の将来展望ファームテックジャパン 20(4) 臨時増刊号, 141-154 (2004)

(大河内一宏)

## 第3節 品質リスクマネジメント(Q9)

### 1. はじめに

医薬品の品質保証の基礎は科学とリスクマネジメントであるとの認識から、ICHにおいて品質リスクマネジメント(Q9)が正式のトピックとして取り上げられて、2003年から検討が始められた。医薬品の製品ライフサイクルを通じた、品質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手法を提供することを目的として、官民いずれにおいても品質関係の業務および方針の設定の基礎となるガイドラインの作成を目指した。このQ9ガイドラインは、2005年11月のシカゴでのICH会議において最終合意(ステップ4)に達した<sup>1)</sup>。現在、わが国での通知に向けて作業中である。

本節では、ICHのQ9専門家会議(Q9-EWG)等における議論の経過、ガイドラインの骨子および適用例を示し、今後の品質リスクマネジメントの適用の展望を述べる。

### 2. ICHのQ9専門家会議および関連国際会議における品質リスクマネジメントの議論の経緯

- ・2003年7月、ICHブリュッセル会議  
GMPワークショップ
- ・2003年11月、ICH大阪会議(ICH-6)  
ICH運営委員会でQ9のコンセプトペーパーを承認(正式トピックに)
- ・2004年3月、ロンドン臨時会議(Q8, Q9)

#### 第一回 Q9-EWG

- ・2004年6月、ICHワシントン会議

#### 第二回 Q9-EWG

- ・2004年11月、ICH横浜会議

#### 第三回 Q9-EWG

##### Step 2 案完成

- ・2005年3月22日

##### Step 2案を運営委員会で承認

- ・2005年7月1日

##### パブリックコメント開始(日本)

- ・2005年11月、ICHシカゴ会議

#### 第四回 Q9-EWG

##### Step 4 文書完成、ICH運営委員会で承認

### 2.1 ブリュッセルでのGMPワークショップ(2003年7月)

FDAの呼びかけで、GMPワークショップが開催された。ここでは、医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、国際調和ガイドラインとして具体的に何が必要であるのかが議論された。

FDAは、これに先立つ2002年8月に新しい医薬品の品質管理戦略として“Pharmaceutical cGMPs for 21<sup>st</sup> Century: A Risk-Based Approach”のドラフトを公表し、「21世紀GMP運動」を開始している。FDAの問題意識には、①GMPは、過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく、資源の無駄使いをしているのではないかなどがある。

このワークショップでは、まず、製薬団体、規制当局の代表が現状認識を述べるとともに、今後に向けての提案を行った。厚生労働省代表は、改正薬事法下における日本の品質関連規制の概説を行うとともに、厚生労働科学研究班の報告<sup>2)</sup>を基礎にした、経営者責任、技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の再構築を提案した。

これに続く議論の結果、“科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質保証体系：A harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to risk management and science”とのビジョンが採択された。これに基づいて、ICHにおいて製剤開発(Pharmaceutical Development)とリスクマネジメント(Risk Management)を新たなトピックとして取り上げることで意見が一致し、段階的にビジョン達成を目指すこととなった。

## 2.2 大阪での非公式の専門家会議 (2003年11月)

この会議では、リスクマネジメントのコンセプトペーパーがまとめられた。その骨子には『リスクマネジメントの手法は完成度の高い手法で、医薬品品質以外の分野においてはよく使われている。一方、医薬品の品質分野においては一貫したリスクマネジメントが行われていないため、医薬品の供給不足、不良医薬品の流通、不必要な回収、製薬企業・規制当局内での資源不足が深刻な問題となっている。本ガイドライン作成における課題として、「品質、リスク、リスクマネジメント」などの用語の共通理解をすること、品質・患者への影響にリスクマネジメントをどう応用するかの哲学を構築すること、その哲学をいかに運営していくか、リスクマネジメントと法制度の関係の明確化、リスクマネジメントの専門家グループと製剤開発の専門家

グループとの連携体制。』が採用された。

このコンセプトペーパーがICH運営委員会に提案され、検討の結果、リスクマネジメント(Q9)は製剤開発(Q8)とともにICHの正式トピックとして採択された。

## 2.3 国際薬剤師連合(FIP: International Federation of Pharmacist)品質関連 国際シンポジウム (2003年11月オランダ)

大阪での会議の翌週に開催されたこのシンポジウムの目的は、品質関連のICH新トピックス(Q8, Q9)について広く議論をしてもらい、課題となる点の洗い出しを行うことであった。(同様な会議が2003年4月に米国でも開催された。)参加者としては、行政側からは、EU, FDA, 厚生労働省, EU以外の東欧, アフリカからの方が、企業側からは、欧州, 米国からの方が中心であった。ICHの専門家会議メンバーによる品質システム、製剤開発、リスクマネジメントの課題についての講演が1日かけて行われ、その後、それぞれのグループに分れて、意見交換と課題となる点の洗い出しを行った。まとめのメモ<sup>3)</sup>も公表されているが、特記に値する意見・課題は以下のとおりである。

- ① 医薬品の品質保証システムは、企業の自主性が最も重要であり、例えば、変更管理などの企業行動に対する行政の関与は必要最小限にすべきである。
- ② 現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないかと。これを解決するために、ICHなどの場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ。この議論のベースはリスクマネジメントと科学である。

なお、審査の効率化のみならず、企業内、行政内のリスクコミュニケーションの手法として大きな意義をもつ、日本の承認申請におけるモジュール

ル2(品質資料概要)の重要性を筆者は訴えた。

## 2.4 ロンドンでの第一回 Q9 専門家会議 (2004年3月)

Q9 専門家会議メンバーの中にはリスクマネジメントの専門家が少数であったため、複数のコンサルタントによる講義を受け、リスクマネジメントの一般論を学んだ。

医薬品品質リスクマネジメントの議論では、品質におけるリスクマネジメントの適用範囲の議論を行った上で、用語の定義の第一次案をまとめた。さらに、ガイドラインの目次案をまとめ、次のワシントンでの会議でガイドラインの一次案を議論することとなった。外部からの意見を積極的に求めるため、ICH としては例外的にこの目次案を公表することとなった。

## 2.5 第9回欧州アーデンハウスシンポジウム (2004年3月ロンドン)

ロンドンでの Q8、Q9 専門家会議の翌週、一部の専門家会議メンバーも参加し、主題を Process Understanding((製造)プロセスの理解)としたシンポジウムが開催された。PAT(Process Analytical Technology)ガイドライン案を含めた FDA の現状説明、研究開発への PAT の貢献、PAT の実践、規格設定などの講演が行われるとともに、Q8、Q9 の新トピックも含め、主題とした Process Understanding について時間をかけて議論が行われた。この中で際立った論点を以下に列挙する<sup>3)</sup>。

- ① 医薬品の製造プロセスは、他の産業のそれと比較して遅れが目立つ。この理由には、規制の厳しさが妨げとなっていること、開発スピードが要求されるために本質的な“品質”が疎かになったことが考えられる。
- ② 製造工程管理の本質は変動を管理することである。今まで GMP では、逸脱管理の名の下

に設定した製造パラメータとの乖離による異常事態、異常値を起こす要因(special cause)だけが追跡される傾向があったが、実際には special cause による逸脱はほとんどなく、通常の変動要因(normal cause)に対する解析が疎か過ぎたのではないか。

- ③ PAT 関連では、企業で様々な新しい分析技術を応用したデータ取りがここ1年で行われた。その結果、予想以上にこれまでのブラックボックスが理解され、きめ細かいプロセス管理が次々に採用されつつある。
- ④ 承認規格でもって製造工程を管理する(管理できているとする)ような不条理が製薬企業では多く行われてきた。承認規格の意義・目的を国際的に議論し直す必要がある。
- ⑤ ICH で製剤開発、リスクマネジメントが取り上げられている。現在の CTD 様式の承認申請書にはこれらの結果を記載するのに適切な場所がない。モジュール2の活用の仕方を、現在日本だけが要求している方式に国際的にまとめるのがよいのではないか。

## 2.6 ロンドンでの会議からワシントンでの会議までの活動

ロンドンでの Q9 専門家会議でまとめられたガイドラインの目次案および用語の定義案を公表し、意見募集を行った。寄せられた意見・質問の主なものは、次のとおりである。

- ① 適用範囲が多岐にわたるため、ガイドラインの目的がはっきりしない。
- ② ①の状態であると、実効の伴わないガイドラインになるのではないかと?
- ③ リスクの定義を狭くした理由は何故か?  
つまり ISO/IEC Guide 51 の定義(Combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm(“危害が発生する可能性およびその危害が生じた場合の重篤度の組

み合わせ”))を採用し、ISO/IEC Guide 73 “経営者によるリスクマネジメント”のより広い定義(対象を harm ではなく event とする)を採用をしなかったのは何故か？

③の質問に対する専門家会議の立場は、「広い定義にすると、Q9で想定する“品質に関するリスク”(ほとんどがネガティブのevent)の視野が不必要に広がるおそれがあるため、Guide 51の定義を採用する。」である。

Q9 専門家会議における“Q9では新規の規制を導入しない”との暗黙の方針を貫き、ガイドラインには規制要件となるようなことは全く記載していないため、①、②の懸念は当然のものである。この方針は、以下に示す企業側と行政側の目論見の違いに起因しているものと思われる。

#### 企業側：

欧米に現存する製造方法に係わる変更手続きの煩雑さは必要以上の資源を官民ともに浪費させており、リスクマネジメントを要件化することによって、煩雑な手続きを排除することを合意したい。リスクマネジメントの要件化のみであれば、規制強化だけでなんの進歩ももたらさない。

#### 規制側：

リスクマネジメントの適用は官民ともに行うべきである。企業の自主的な採用は望ましい姿ではある。しかし、一部では必ず悪用が出てくるため、例えば、自主的なリスクマネジメントの適用のみから安易に変更手続きの簡素化は約束できない。

相互認証のため、行政内でもリスクマネジメントに基づく品質システムは必須になるのではないか。

ロンドンの会議後、分担して作成した各項目の案を持ち寄り、Q9のドラフトVer. 1を作成した。このドラフトVer. 1は、各項目の案の持ち寄りであることと、リスクマネジメントの適用事例が具体的に入っていたため、27ページにわたる長

いものとなった。次のワシントンでの会議までの間に、専門家会議メンバーの一部は、ISO等の各基準のリスクマネジメント規格の比較、リスクマネジメント手法の説明資料および適用事例の収集を行った。日本においては、専門家会議メンバーの教育のため、リスクマネジメントの専門家によるセミナー、リスクマネジメントを採用している産業によるセミナーを企画した。

## 2.7 ワシントンでの第二回 Q9 専門家会議 (2004年6月)

この会議では、①各項目間の調整、②全体の構成、③重要課題の議論が行われ、ドラフトVer. 2の作成が行われた。リスクマネジメント手法の説明をどの程度行うか、事例をどこにどの程度入れるか、および項目間の調整と全体の構成が議論の中心であった。本質的な議論としては、企業側と行政側のQ9ガイドライン作成にあたっての目論見に関する意見が様々な事例について交換された。意見交換の結果、「Q9そのものは、新しい薬事規制を作るものでないと同時に、規制緩和を約束するものでもない。Q9は、医薬品品質分野にリスクマネジメントを導入するための土台作りである。」との了解ができ上がった。この他、Q8(製剤開発)ガイドラインとの連携をどうとるかについてQ8とQ9の2つの専門家会議の間でたびたび議論が行われた。その結果、リスクマネジメントの適用の具体例は両方のガイドラインから除くこととし、それに代わって、企業活動への組み込みが可能な領域・機会の例をQ9に箇条書きとして記載することとなった。

ワシントンでの会議後、ドラフトVer. 2に対するコメントが集められた。主なコメントは、

- ① コンセプトペーパーで約束された設問のほとんどが曖昧にされている。
- ② Q8とQ9の連携がQ8のドラフトからもQ9のドラフトからも読み取れない。リスクマネ

ジメントと製造科学とのつながりがわからない。

- ③ Q9をもし“ハイレベルの core document”に止めるのであれば、教育トレーニング資料がなければ、ガイドラインとして機能しない。
- ④ このガイドラインには新しい規制を導入するのではとの懸念がある一方で、恩恵が全く見

などであった。

Q9の専門家による電話会議(2004年9月)では、ドラフト Ver. 2 への上記の重要なコメントを踏まえて、次回の横浜での会議までに以下の作業を行って、ドラフト Ver. 3 を作成することが決定された。上記の①に対しては、それぞれの担当者がコンセプトペーパーの設問に対応する内容を書き加える作業を行うこと、②に対しては、Q9に製造科学を機会の例として書き込むとともに、Q8に、リスクマネジメントの概念に基づく記述を加え、製剤開発、プロセス設計においてリスクマネジメントを如何に使うべきかの理解を進めること、③の教育トレーニング資料についてはQ9の Step 2 到達後に作成すること、④に対しては、「Q9 そのものは、新しい薬事規制を作るものでないと同時に、規制緩和を約束するものでもない。Q9 は、医薬品品質分野にリスクマネジメントを導入するための土台作りである。」ことが明確になるように文書に取り込むこととされた。

## 2.8 横浜での第三回 Q9 専門家会議 (2004年11月)と Step 2 の達成

この会議では、①コンセプトペーパーの設問に対応する内容について各章間で調整を図った。② Q8 専門家会議へは、リスクマネジメントの概念に基づく記述の提案を行った結果、その一部が Q8 ガイドラインに採択された(Q8 ガイドラインは、この会議において Step 2 へ到達した)。③教育トレーニング資料については Step 2 後に作成することを確認した。④「Q9 そのものは、新し

い薬事規制を作るものではないこと」をガイドラインに明記した。⑤多数提案されていた Q9 の原則を以下の2つに絞り込んだ。

- The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient.
- The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

これらの議論を受けて、ドラフト Ver. 4 が12月初めにまとめられた。さらに、2005年2月の Q9 専門家による電話会議においてドラフト Ver. 6(Step 2 案)が作成され、これに基づいて Step 2 の合意に至った。

ここまでに、リスクの受容レベルをこのガイドラインで決めるべきであるとのコメントが繰り返し寄せられた。これに対する Q9 専門家会議の対応は、「受容レベルは、リスクの科学的評価から導き出されるものではなく、社会の受容性にのみ関わっている。したがって、個別のガイドラインで取り扱われるべきもので、原則を決める Q9 で取り扱える性質のものではない。」とするものであった。

## 2.9 シカゴでの第四回 Q9 専門家会議 (2005年11月)での Step 4 合意

各極へ寄せられた Step 2 案への主な意見を整理・検討して、最終合意文書(Step 4 文書)を完成させ、これに基づいて Step 4 のサインオフが行われた。主な意見と専門家会議の対応を以下に示す。

- 「正式なリスクマネジメント」と「略式のリスクマネジメント」という用語が使われているが、両者がどのように異なるのか明記する必要がある。特に両者を使い分けする必要はないのではないか。

→コメントを受け入れ、本文を修正した。

- 「継続的改善の図」について、その内容と矢印の意味を説明するべきである。

→当該の図は議論の過程では有用であったが、Q10(品質システム)がこの会議でICHの正式トピックとして採用された事情を考慮して、削除することとする。

- 「(ハザードとリスクの)検出の可能性」は定義しておくべきである。

→コメントを受け入れ、定義した。

- リスクマネジメントの原則に記述されている科学的知見は、主にリスク評価がそれに基づくべきで、労力、形式、文書化が科学的知見に基づくべきとの記述は誤りではないか。

→コメントに従い、本文を修正した。

- 「意思決定者」、「リーダー」の定義を明確にするか、本文をより明確にすべきである。

→コメントを受け入れて、本文を修正し、「意思決定者」の定義を行った。

- 新しいツールが開発されると、現在のリストが時代遅れになるので、ツールのリストは付属書へ移すべきである。

→コメントを受け入れた。

以上のように、リスクマネジメントの専門家でない日米EU三極の代表が集まり、コンセプトペーパーにある課題を2年という短期間でまとめて、ガイドラインとして完成できたのは、ラボター(PhRMAのGuyer氏、FDAのClaycamp氏)の尽力とメンバーのチームワークの賜物である。

なお、ICH専門家会議ごとの詳しい報告については参考文献4)、5)、6)を参照していただきたい。

### 3. 品質リスクマネジメント(Quality Risk Management : QRM)ガイドラインの骨子 (Step 4 文書)

文書全体の構成は次のとおりである。Step 2案との構成上の違いは、リスクマネジメント手法を本文から付属書に移したことである。

#### 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手順
6. QRMの医薬品業界及び規制当局における活動への統合
7. 定義
8. 参考文献

付属書I(リスクマネジメント手法とツール)

付属書II(QRMの見込まれる適用)

以下章ごとの骨子を示す。

#### 1. 序文

医薬品業界では、品質リスクマネジメント(QRM)が十分に貢献していないこと、品質システムが重要であり、QRMがその重要な構成要素であることが認識されている。その一方で、各々のステークホルダーにより潜在リスクが異なり、危害の認識や捉え方も異なることが挙げられる。本ガイドラインへの期待としては、系統的なQRMの適用手法が提供されること、独立してはいるが、ICHの他の品質ガイドラインを基盤としてまたは情報資料として支持するのに役立つことが挙げられる。企業において、情報に基づいた意思決定を容易にし、規制当局に企業のリスク対応能力を保証することによって、薬事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与えることが期待される。

#### 2. 適用範囲

現行の規制要件を超えた、新たな要件の創出は意図されていないこと、運用においては、正式(認知されたツールまたは内部規定)および略式(経験的なツールまたは内部規定)の手法が許容されること、および遵守すべき規制要件、企業と規制当局間のコミュニケーションはこのガイドラインの発行によっても何ら変わるものでないことが明記されている。

具体的な適用範囲としては、原料、溶剤、添加

剤、包装および表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、およびバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請／審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

### 3. 品質リスクマネジメントの原則

品質リスクの評価は、科学的知見に基づいて、

- 最終的に患者保護に帰結するようにすべきこと
  - QRM の過程における資源配分はリスクの程度に相応するようにすべきこと
- の2つの原則が挙げられている。

### 4. 一般的な品質リスクマネジメントのプロセス

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、レビューに関する系統だったプロセスであるとされている。図1に品質リスクマネジメントの1つのモデルを示した。枠内の各要素のうち、何を強調すべきかは事例によって異なるが、頑健なプロセスでは、これらすべての要素が妥当なレベルの詳細さで検討されるべきとしている。

#### 4.1 責任

QRM の遂行には、QRM に精通した者、適切な分野(品質保証、営業開発、技術、薬制、製造作業、営業、法務、統計、治験)の専門家からなる学際的なチームによることが望まれる。

また、意思決定者は、QRM の組織・部門間で

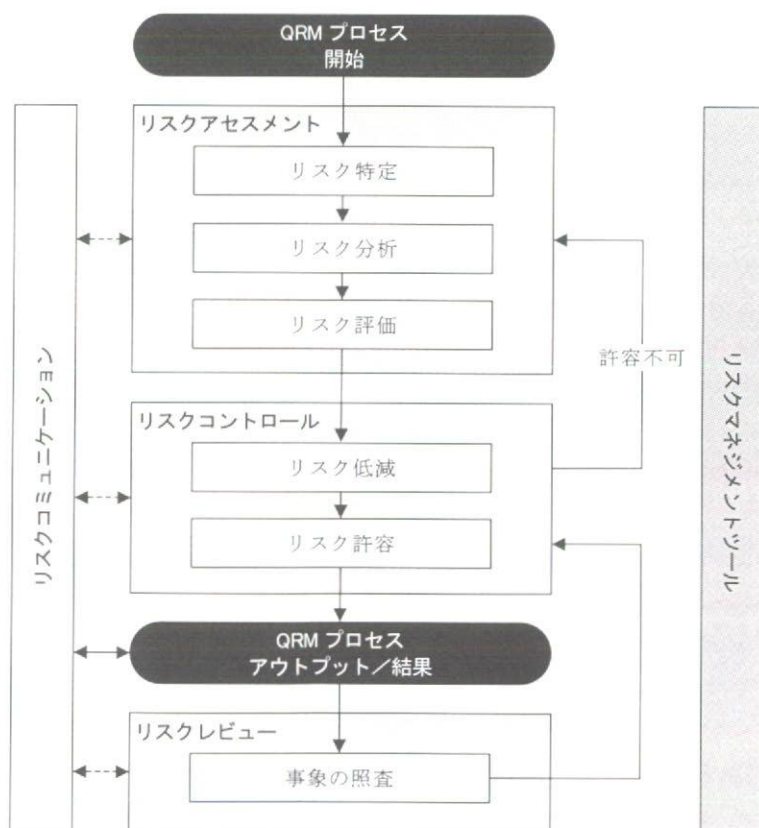


図1 一般的な品質リスクマネジメントのプロセス



の調整, QRM プロセスの定義・開発・照査, および適切な資源投入の義務を負うとしている。

#### 4.2 品質リスクマネジメントプロセスの開始

QRM プロセスの開始にあたり, 以下のステップが考えられる。

- 何がリスクかを定義する
- 背景情報・データを収集する
- リーダー, 投入資源を明確にする
- 実施計画・成果物, および意思決定の適切なレベルを明確にする

#### 4.3 リスクアセスメント

「リスク特定」, 「リスク分析」, 「リスク評価」から構成され, リスクマネジメントプロセスの中で, 意思決定をサポートする情報を整理して組み立てる系統だったプロセスである。

以下の質問が多くの場合助けとなる。

- 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, 結果の重篤性は?

#### 4.4 リスクコントロール

「リスク低減」, 「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動(ISO/IEC Guide 73)である。この段階では以下の質問に焦点をあてる。

- リスクは受容レベルを超えているか?
- リスクの低減, 除去に何ができるか?
- 利益, リスク, 資源のバランスの程度は?
- リスクコントロールの結果, 新たなリスクは発生しないか?

#### 4.5 リスクコミュニケーション

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の間で共有すること。

情報には, 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, その他の側面が含まれる。

#### 4.6 リスクレビュー

新しい知見や経験を考慮に入れ, リスクマネジメントプロセスのアウトプット/結果を照査・監視する過程である。

これには, 計画されたもの(製品品質照査, 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)がある。

#### 5. リスクマネジメントの手法

QRM は, 科学的かつ実用的な意思決定の手助けとなる。例えば, (非公式な手法とよばれる)経験的なツールまたは内部規定による観察, 傾向, その他の情報の集積は, 苦情, 品質欠陥, 逸脱, 資源の有効配分といったトピックに適用可能であろう。認知されたツールまたは SOP のような内部規定を用いることもできる。付属書にある手法は状況により適用する。また, 複数のツールの使用も可能である。

リスクマネジメント適用の厳格性, 公式性は問題の複雑さ, リスクの重大性を反映させるべきである。

#### 6. QRM の医薬品業界および規制当局における活動への統合

- 品質システムに組み込めば, 科学に基づいた現実に即した意思決定を可能にする。
- 薬事規制を未然に避けるためのものではない。
- しかし, 規制当局に企業のリスク対応能力を保証することによって, 薬事規制のレベルおよび範囲に好ましい影響を与える。
- 資源の有効利用を促進する。
- 業界側および規制当局での教育が必要である。
- 現在の活動への統合が必要である。(詳細は付属書を参照)
- 規制当局の決定は地域ごとが基本である。

- 行政当局間の一貫した意思決定を促進する。

## 7. 定義

意思決定者、検出可能性、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、重大性、ステークホルダー、傾向

## 8. 参考文献

付属書I：リスクマネジメント手法とツール

- 基本的なツールの総括と参照
- 参照では特定のツールの情報
- 完全なリストではない

全ての状況に適用できるツールは存在しない

- 1.1 リスクマネジメントを促進する基本手法  
フローチャート、チェックシート、工程マップ、特性要因図
- 1.2 故障モード影響解析(FMEA)
- 1.3 故障モード影響致命度解析(FMECA)
- 1.4 故障の木解析(FTA)
- 1.5 ハザード分析と重要管理点管理(HACCP)
- 1.6 ハザードと操作性解析(HAZOP)
- 1.7 第一次ハザード解析(PHA)
- 1.8 リスクランキングとフィルタリング
- 1.9 支援統計ツール

管理図など(受容管理図、算術平均およ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

付属書II：品質リスクマネジメントの実践機会

完全なリストではないものの、製薬企業および規制当局でQRMを適用できる機会として、下記のような例示がある。ただし、現行の規制要件を超えた新たな期待事項を付加するものではないとされている。

## II.1 品質マネジメントにおけるQRM

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、継続的改善

## II.2 規制当局の作業の要素としてのQRM

査察業務・審査業務

## II.3 開発におけるQRM

## II.4 施設/装置/ユーティリティーのQRM

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

## II.5 原材料の管理におけるQRM

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

## II.6 製造におけるQRM

バリデーション、工程内サンプリングと工程内検査、製品計画

## II.7 試験検査室の管理および安定性試験におけるQRM

規格外試験結果、リテスト期間/有効期限

## II.8 包装および表示におけるQRM

包装設計、容器による密閉方式の選択、ラベルの管理

## 4. 品質リスクマネジメントの適用事例

ここで、2つの事例をとり上げてリスクマネジメントの過程を理解するための一助としたい。記述されている意見や立場の是非を問うことは、本稿の意図するところではない。

### 4.1 製剤・工程開発から製造・品質管理にいたるリスクマネジメント

研究開発段階で理化学試験、臨床試験、科学的

判断に基づいて行われる基礎データの収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計はリスクアセスメントの段階と捉えられ、一方、開発段階で決められた製造プロセスに従って製造し、品質試験を行って、製品の品質の恒常性を確保しようとする実生産はリスクコントロールの段階と捉えることができる。Q8ガイドラインではこれらの過程で何をなすべきかの基本的事項が示されている。EFPIA(欧州製薬連合)のQ8、Q9メンバーらが作成したフローを図2に示す<sup>7)</sup>。

Q9の付属文書II.3開発におけるリスクマネジメントの項には、開発段階におけるリスクマネジメントの機会として、以下が例示されている。

- ① 安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体
- ② 幅広い物性(粒度分布、水分含量、流動特性など)についての化合物特性の評価
- ③ 製造方法の選択や、製造工程のパラメータに関する深い知識の取得
- ④ 原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、賦形剤、包装材料の重要特性の評価

⑤ 適切な規格や製造管理法の確立(製剤開発で得られた、品質特性がもつ臨床使用における重要さに関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技術)

⑥ 品質特性の変動(製品・材料の不良、製造不良)の抑制

スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目(生物学的同等性、安定性など)の評価

⑦ デザインスペース(Q8)の有効活用

このようにQ9の付属文書では主に技術的な領域での適用を推奨している。

一方、Q8ガイドライン<sup>8)</sup>の目的の項には「(CTD様式の承認申請資料の)製剤開発の経緯の項において、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

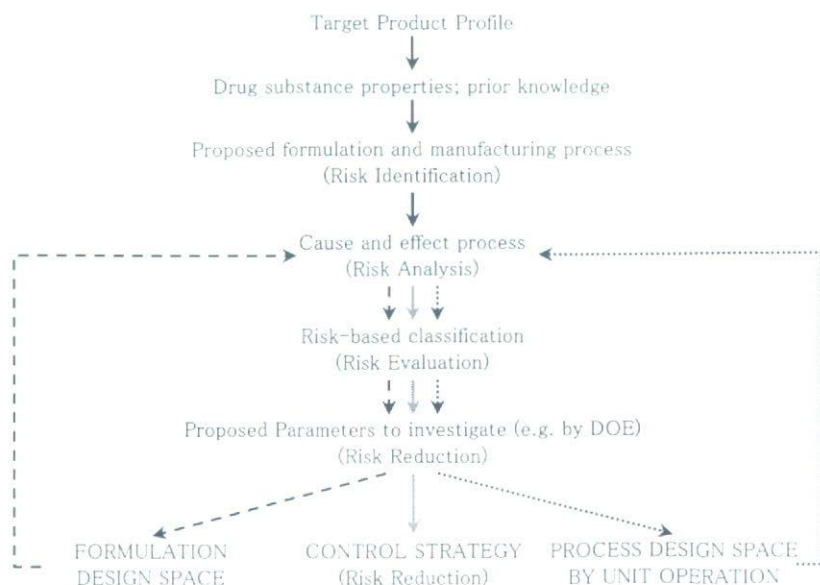


図2 Pharmaceutical Development Approach

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。」とある。

このように、Q8 では、企業の行った製品設計・製造プロセスの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重要な点を承認申請書に記述すること（民から官へのリスクコミュニケーションを行うこと）を求めている。さらに、規制の適用の程度がリスクの程度、特に企業側が提示する知見に対する曖昧さに依存することをリスクマネジメントの原理に基づいて踏み込んで述べている。

## 4.2 製剤均一性の保証への適用

経口固形製剤の製剤均一性の保証に関して、製剤・工程の開発研究、製造・品質管理における技術的アプローチ、および薬局方・GMPなどの一般的基準設定のアプローチを例にとり、リスクマネジメントの観点から考察する。この考察には、含量均一性試験へのスキップ試験の適用に関して具体的な提案を行った研究報告<sup>9)</sup>の内容を引用した。

まず、技術的な論点をリスクマネジメントのプロセスの流れに沿って整理する。

### (1) リスクマネジメントの開始、リスクの定義

目的は「製剤の含量の均一性を保証すること」であり、リスクの定義としては「製剤の含量の均一性が期待どおりのものでなくなる」ことになる。

### (2) 均一性の本質に係わる要因が何であるか？

リスクマネジメントの開始段階における背景情報の収集

含量の均一性は有効成分濃度の均一性と製剤質

量の均一性の2つの独立した要因から成っている。有効成分含量の相対標準偏差(RSD)、製剤質量のRSDおよび有効成分濃度のRSDの間には理論的に次のような関係がある。

製剤1個中の有効成分含量＝

有効成分濃度(W/W)×製剤質量

$$RSD_D^2 = RSD_W^2 + RSD_C^2$$

(RSD<sub>D</sub>：有効成分含量の母相対標準偏差、

RSD<sub>W</sub>：製剤質量の母相対標準偏差、

RSD<sub>C</sub>：有効成分濃度(W/W)の母相対標準偏差)

### (3) 含量均一性の保証のためのリスクマネジメント全体の枠組み

実際の含量均一性の保証は、製剤・工程の開発研究、製造・品質管理により行われる。

### (4) リスクアセスメント、リスクコントロール

研究報告<sup>9)</sup>では質量偏差試験を代替試験として含量均一性試験にスキップ試験を適用するには、「含量のばらつきに影響を及ぼす製造工程および添加物の物性等の重要要因が特定され(リスクアセスメント)、それらの要因が製造段階で適切に制御され(リスクコントロール)、製品の含量のばらつきが十分に小さいことが確認される必要がある。」としている。品質管理においては含量均一試験または質量偏差試験が通常実施される(リスクコントロール、リスクの検出の可能性)。通例、薬局方の判定基準より適否を判断する。含量均一性試験においては、試料数が10程度に限られているため、試験を実施することで保証できる均一性のレベルはそれほど優れたものではない。例えば、定量値(ロットの含量の期待値)が表示量の100%であれば、有効成分含量のRSDが7%程度のロットを合格させる確率が50%もある(リスクコントロール、リスクの検出可能性)。

また、質量偏差試験の代替について、研究報告<sup>9)</sup>は「有効成分濃度のばらつきが十分小さければ、

含量のばらつきは製剤質量のばらつきに依存し、質量偏差試験で含量のばらつきを評価することができる。有効成分濃度の標準偏差が2%程度であれば、質量偏差試験を代替試験として使用できる。」としている。

また、品質試験で得られた含量均一試験データを蓄積、評価すれば、製造工程の定期照査の主要データとなり得る(リスクレビュー)。

以上、個別の製品に関する含量均一性の保証は、上述のようなアプローチにより、各企業の「品質管理監督システム」を通じて達成されるものであることを述べた。

#### (5) 一般的基準設定のアプローチ

次に、薬局方などの一般的基準を設定するケースについて考察してみる。研究報告<sup>9)</sup>では「薬局方の国際調和では、“有効成分の含量が25 mg以上で、相対質量が25%以上の錠剤、カプセルに関しては質量偏差試験が適用できる”とされている。しかしながら、企業間の製造方法の差が含量均一性に与える影響は大きく、そのリスクを無視できないため、わが国では、薬局方の製剤に対してはすべて含量均一性試験を適用することを原則としている。」「国際調和の閾値(25 mg以上/25%以上)には合理的根拠が乏しく、本質的には有効成分と添加剤の混合性の良否を基に質量偏差試験が適用できるかどうかを決めるべきであろう。」と質量偏差試験の適用に関する技術的なリスクアセスメントを行い、現時点での日本薬局方の立場を説明している。

この国際調和の基準(25 mg以上/25%以上)を無条件に運用することには、少なくとも2つの問題点が考えられる。1つは、研究報告<sup>9)</sup>が懸念を表明しているように、個別の薬物、処方、製法により、混合の均一性は異なり、個別の製剤設計、工程管理の状況には対応できないことである。2つ目は、質量偏差試験では有効成分濃度の均一性に関する情報が全く得られないことである。質量

偏差試験を規格として設定すれば、含量均一性試験の実施による有効成分濃度の不均一による不具合の検出のチャンスをなくしてしまうことになる。

国際調和の基準が、上記の個別製剤で行われるべきリスクマネジメントの要点を踏まえた上で「25 mg以上/25%以上」の一定基準に決められたものであるかどうかは明確でない。すなわち、少なくとも、リスクコミュニケーションは行われていない。したがって、どのような評価がされ(リスクアセスメント)、どのように保証していくのか(リスクコントロール)は不明であり、この一定基準を受け入れるべきか否かの判断(リスクアセスメント)は製剤の承認申請者自らが得ないことになる。

以上、含量均一性の保証についての技術的な要点および薬局方など一般的基準設定におけるリスクマネジメントの適用に関して述べた。筆者は上述の薬局方の国際調和の基準の妥当性を議論する立場にはないが、説得力のある基準の作成には、アセスメント、コントロール、コミュニケーションの揃ったリスクマネジメントが必要であることを訴えたい。

#### まとめ

本節では、ICHの品質リスクマネジメント(Q9)ガイドラインの作成経過とガイドラインの骨子について説明した。製剤開発から製造管理における適用例、含量均一性の保証を事例として取り上げ、リスクマネジメントの技術開発への適用、一般的基準設定への適用が有用であることを解説した。Q9 専門家会議の有志により、多岐にわたる分野の品質リスクマネジメントの教育資料が作成される予定である。それらの資料も参考にしつつ、医薬品の品質保証の分野において企業側、行政側を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われることを希望する。

Q9 ガイドライン自身からは規制の要件は創出されないが、他の品質関連ガイドラインの実行あるいは行政方針の策定の際の基礎となるような重要なガイドラインとなることが予想される。

#### 参考文献

- 1) ICH Q9 ガイドライン, “Quality Risk Management”, [www.ich.org](http://www.ich.org)
- 2) 平成 14 年度厚生労働科学研究分担研究報告書 “医薬品の品質管理システムのあり方及び有効的・効率的的手法に関する研究”
- 3) 平成 15 年度厚生労働科学研究分担研究報告書 “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”
- 4) 松村行栄：医薬品研究, 35, 581-585 (2004)
- 5) 檜山行雄：医薬品研究, 37, 131-139 (2006)
- 6) 檜山行雄：医薬品研究, 37, 403-410 (2006)
- 7) Chris P. 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 21<sup>st</sup> Century, October 5-7, 2005 North Bethesda, USA.
- 8) ICH Q8 ガイドライン, “Pharmaceutical Development”, [www.ich.org](http://www.ich.org)
- 9) 平成 16 年度厚生労働科学研究分担報告書 “リスク要因に基づいた医薬品・医療機器製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究：含量均一性試験及び製剤の確認試験のスキップ試験”  
(檜山行雄)

# ファルマシア

別刷



## 医薬品の品質のためのガイドライン ICH Q8 及び Q9 について

檜山行雄

Yukio HIYAMA

国立医薬品食品衛生研究所薬品部室長

医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) により、最近発効された製剤開発ガイドライン (Q8)、品質リスクマネジメント (Q9) の概略・意義を解説する。

### 1 ICH の経緯

「優れた新薬は患者の手にすみやかにわたるべきである。しかし、医薬品開発の中心となっている日本、米国、欧州の3つの地域(3極)間での新規医薬品の審査の基準の違いがこの目的の障害になっている」との認識から3極の行政(日本:厚生労働省, 米国:食品医薬品庁(FDA), EU:欧州委員会(EC)), 企業(日本:日本製薬工業協会(JPMA), 米国:米国研究製薬工業協会(PhRMA), EU:欧州製薬団体連合会(EFPIA))の6者が集まり、提出データの国際調和を進めるため ICH が1990年に組織された。<sup>1)</sup> これまでに、有効性(E; efficacy), 安全性(S; safety), 品質(Q; quality)の3分野で50を超えるガイドラインが作成され規制の国際調和に大きな貢献をしてきた。当初、品質(Q)分野においては、安定性(ICHコード; Q1)など、試験のプロトコルの調和が行われ、その後、規格及び試験法設定(Q6), 原薬 GMP(Q7A)のような包括的な議題が採用された。さらに申請資料の項目の調和(CTD; コモンテクニカルドキュメント)が行われ、2001年に発効した。

その後、2003年7月にGMP(Good Manufacturing Practices)ワークショップが開催され、医薬品品質保証の現状と将来のあるべき姿を考え、具体的に国際調和ガイドラインとして何が必要であるのかが議論された。開催を提案したFDAの問題意識には、①GMPは過去30年にわたり成功をおさめてきたが、規制そのものが医薬品産業に近代的な製造・品質管理手法に導入されにくい状況を作っているのではないかと、②新薬審査、変更審査の行政手続きにメリハリが少なく資源の無駄使いをしているのではないかの2点が含まれた。これらの認識は、ほぼ6者共通のものであった。厚生労働省は、改正薬事法下における品質関連規制の概説をするとともに、経営者責任、技術移転などの新しい項目を取り込んだ品質保証の構築を提案した。会議は“科学とリスクマネジメントに基づいた医薬品のライフサイクル(開発から市販後)全般に適用可能な調和された品質保証体系: 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。これに基づき製剤開発(Q8; Pharmaceutical Development)と品質リスクマネジメント(Q9; Quality Risk Management)を新たなトピックにとりあげることを合意し、段階的にビジョン達成をめざすこととなった。

ほぼ2年をかけQ8, Q9の2つのガイドラインが作成され、我が国では2006年9月に厚生労働省より通知された。この間、様々な国際会議が開催され活発な議論が行われた。主な意見・課題はおよそ次のとおりである。



- ・医薬品品質保証システムは企業の自主性が最重要であり、例えば変更管理などの企業行動に対する行政の関与は必要最小限にすべきだ。
- ・現在、世界的に行政と企業の間には相互不信があるのではないか。これを解決するためにICHなどの場で積極的なコミュニケーションを図るべきだ。この議論のベースはリスクマネジメントと科学である。
- ・医薬品の製造プロセスは他の産業のそれと比較し遅れが目立つ。この理由には、規制の妨げ、開発スピードの要求により本質的な“品質”がおろそかになったことが考えられる。
- ・製造工程管理の重要点は変動を管理することが本質である。今までGMPでは逸脱管理の名のもとに異常事態、異常値に対する special cause だけが追跡される傾向があったが、実際には special cause による逸脱はほとんどなく、ただ、通常の変動要因(normal cause)に対する解析がおろそか過ぎたのではないか。
- ・様々な新分析法を応用したデータとりがここ1~2年で行われた。その結果想定していた以上に、今までの製造工程におけるブラックボックスが理解され、次々にきめ細かいプロセス管理法が採用されつつある。このような動きを規制側は支援すべきである。
- ・承認規格(及び試験法)をもって製造工程を管理する(管理できているとする)ような不条理が製薬業では多く行われてきた。承認規格の意義・目的を国際的に議論し直す必要がある。ICHで製剤開発、リスクマネジメントがとりあげられている。現在のCTD申請資料には、これらの結果を記載する適切な場所がない。モジュール2を、現在日本だけが要求しているやり方に国際的にまとめるのが良いのではないか。

以上のような国際的な議論の中で、Q8は科学とリスクマネジメントにもとづいた製剤開発に関するハイレベルなガイドラインを目指し、Q9は医薬品の製品ライフサイクルを通した、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手法を提供することを目的とし、共に品質関係の業務及び方針の設定の基礎となるガイドラインを作成した。

## 2 ICH Q8 製剤開発ガイドラインの概略

ガイドラインの構成は目的、適用範囲、製剤成分(原薬、添加剤)、製剤(製剤設計、過量仕込み、物理的・化学的性質及び生物学的性質)、製造工程の開発経緯、容器及び施栓系、微生物学的観点から見た特徴、溶解液や使用時の容器/用具との適合性、用語で合計8ページと簡潔にまとめられている。また、この分野では使われていなかった「QbD; Quality by Design」、 「デザインスペース」という新しい概念が導入されている。

製剤開発研究とは「適正な品質を有する製品を設計すること」及び「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」と規定している。ガイドラインのもともとの意図は、新薬申請資料の「製剤開発の経緯」の項にどのような記載をするかを示すことであつたが、審査に用いるだけでなくGMP査察官に対する情報提供も行うこととなった。

このガイドラインでは科学的手法と品質リスクマネジメントの適用を強く推奨している。「製剤開発研究や製造経験を通して得られた情報や知識により科学的理解が深まり、これがデザインスペース、規格、及び製造管理の確立に役立つ」

「意図した品質の製品を確実に生産する工程の能力(異なる操作条件、異なる製造スケールまたは異なる装置を用いた場合の製造工程の性能など)に関する評価結果をこの項に示すことができる。工程の頑健性に対する理解があれば、リスク評価とリスク低減に有用であり、将来の製造と工程の改善、特にリスクマネジメント手法を用いた改善に役立てることができる」とある。



製剤研究のあり方として最低限記載が必要な事項と追加的(任意)事項と分け、示されている。前者として「原薬、添加剤、容器及び施栓系、製造工程に関わる性質のうち製品の品質にとって重要なものを特定し、それらを管理する戦略の妥当性を示す。一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する」ことが期待されている。一方、後者は「原料特性、代替の操作、製造工程パラメータなどの製品性能に関する知識をより広い範囲にわたってさらに深めるための研究。実験計画法；Process analytical Technology；品質リスクマネジメントの適用とデザインスペースの拡大など、高度な科学的理解の提示」である。追加的事項も示した場合には「弾力的な規制」が可能となるとしている。これには、リスクに基づいた規制当局の判断(審査及び査察)、追加の審査を受けることなく、承認書に記載されたデザインスペース内で製造工程を改善すること、承認後申請の低減、最終の製品出荷試験の減少につながる「リアルタイム」の品質管理を挙げている。

新しい概念として導入された「QbD」は、「製品の品質は、製造工程で造り込まれるものであって、試験(Quality by Testing)によって造られるものではない」という考え方である。一方「デザインスペース」は品質を確保することが立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用と定義され、このデザインスペース内で運用することは、行政手続き上では変更とはみなされない。

製剤研究のあり方として最低限記載が必要な事項と追加的(任意)事項と分けて示し、規制の弾力性の程度は、提示した関連する科学的知識のレベルによって決まるという原則を明確に示したことは大きな意義がある。しかし、最低限記載が必要な事項に関する「具体的な製剤開発のとり組み方、評価法」の記載を望む声は、トピックが採用された時点から根強くある。また、「QbD」は、概念的には理解できるが、「QbD」によるもの、そうでないものは解釈が異なるようである。すなわち、最低限記載が必要とされている事項も「QbD」に当てはまるとする解釈と、追加的事項とされる部分がQbDであるとの解釈がある。このため今後、剤形ごとの具体的な記述を通じ、「QbD」及び「デザインスペース」のより明確な説明が改訂版のQ8Rでなされることが期待される。

### 3 ICH Q9 品質リスクマネジメントガイドラインの概略

ガイドラインの構成は序文、適用範囲、原則、一般的なプロセス、リスクマネジメントの手法、医薬品業界及び規制当局における活動への統合、定義、参照文献である。リスクの定義として(ISO/IEC Guide 51の)「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」を採用し、危害の定義を「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」とし、製品の供給欠如も含めている。

序文において、「リスクマネジメントとは「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、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること」であり、多くの産業活動や行政活動、及びこれらの企業を規制管轄する機関において有効に活用されている。製薬企業においても品質システムの重要性は認識されてきており、リスクマネジメントは、効果的な品質システムにおける重要な構成要素であるということが明らかになりつつある。しかし、医薬品の品質分野ではリスクマネジメントが十分に適用されていない。このため、医薬品品質のためのリスクマネジメントの定義、典型的なプロセスを示し、品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供することである」と現状認識及び

ガイドラインの目的を述べている。また、現行の規制要件を超えた新たな要件の創出は意図されないこと、遵守すべき規制要件、企業と規制当局間のコミュニケーションは、このガイドラインの発行により何ら変わらないことが明記されている。

具体的な適用範囲としては原料、溶剤、添加剤、包装及び表示材料を含み、医薬品原薬、製剤、生物起源由来医薬品、及びバイオテクノロジー応用医薬品における開発、製造、配送、査察、承認申請/審査といったライフサイクルにわたる医薬品品質のあらゆる側面とされている。

原則としては、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すること及びリスクマネジメントの過程における資源配分はリスクの程度に相応すべきであることの2つが挙げられている。

その上で、品質リスクマネジメントのモデル(図1)を示しプロセス全般を説明している。プロセスの各要素のうち、強調すべきものは事例によって異なるが、頑健なプロセスでは、これらすべての要素が妥当なレベルの詳細さで検討されるべきとしている。以下、段階を追って解説する。

品質リスクマネジメントプロセスの開始にあたっては、①何がリスクかを定義する、②背景情報・データを収集する、③リーダー、投入資源を明確にする。実施計画・成果物、及び意思決定の適切なレベルを明確にすることが必要である。

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」から構成され、リスクマネジメントプロセスの中での意思決定を支持する情報を整理して組み立てる系統だったプロセスである。

以下の3つの質問が多くの場合助けとなる。「何がうまくいかないかもしれないのか」「うま

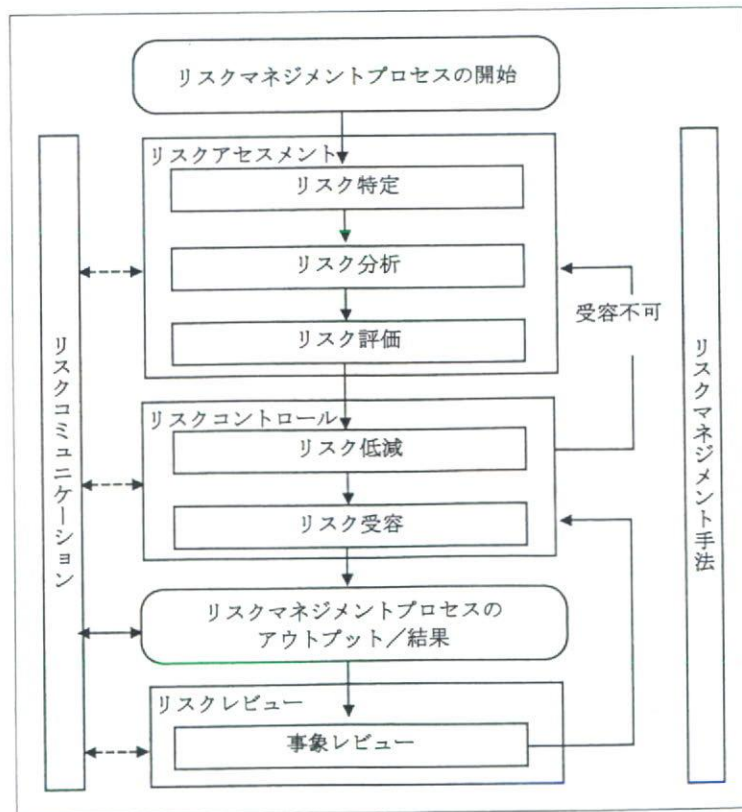


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要



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、どんな結果(重大性)となるのか」効果的なリスクアセスメントのために、考慮されるデータセットの頑健性・質が重要となる。また、推定や不確実性の根源を明らかにしておくことは、結果の信頼性を高める事及びその限界を明確にする事に役立つ。不確実性は、対象としているプロセスに対する理解が不完全であることと、プロセスの変動の組み合わせから生じる。不確実性をもたらす典型的な原因には、製剤科学と製造工程理解間の知識ギャップ(製造法の操作と製品特性の関係、製品特性と製品性能の関係の理解の不十分さ)、危害要因及び問題の検出確率の低さが挙げられる。

リスクコントロールの段階においては「リスク低減」、「リスク受容」の意思決定を含む。リスクマネジメントにおける決定を実施する行動(ISO Guide 73)である。この段階では以下の質問に焦点をあてる。「リスクは受容レベルを超えているか?」「リスクの低減、除去に何が出来るか?」「利益、リスク、資源のバランスの程度は?」「リスクコントロールの結果、新たなリスクは発生しないか?」

また、リスクコミュニケーションはリスク及びリスクマネジメントの情報を、意思決定者及び他の利害関係者の間で共有することである。ここでの情報には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、その他の側面がふくまれる。

リスクレビューは新しい知見や経験を考慮に入れ、リスクマネジメントプロセスの結果を照査・監視する過程である。これには、計画されたもの(製品品質照査、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)がある。

リスクマネジメントの手法の付属書には欠陥モード影響解析など代表的なリスクアセスメントの方法の適用領域及び各方法の特徴が記述されている。リスクマネジメントの潜在用途の付属書には品質マネジメント、規制当局の業務活動、開発、施設、資材管理、生産、試験検査室管理、包装及び表示の適用領域の項目が記述され、適用を推奨している。

Q9の作成過程では、本文によるプロセスなどの説明と付属書の説明だけでは、具体的にどのように使ってよいか分からないとの意見が多く寄せられた。これに 대응するためQ9のメンバーは400枚を超える教育スライドを作成し、ICHのホームページに掲載した。日本語訳もまもなく掲載予定である。それらも参考にしつつ、医薬品品質保証領域において企業、行政を問わず、リスクマネジメントの概念・手法が今後有効に使われ、他の品質関連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。

#### 4 2つのガイドラインの役割と展望

Q8には製剤開発が科学とリスクマネジメントに基づき行われるべきことと製剤開発によって得られた知識がその他の領域のリスクマネジメントの基礎となることが強調されている。一方、Q9には製剤開発はリスクマネジメントの適用領域とされ、付属書II3「開発におけるリスクマネジメント」には、適用機会として以下の例示がされている。

①安定生産のための製剤設計及び製造工程設計過程全体、②幅広い物質物性(粒度分布、水分含量、流動特性など)について化合物特性や、③製造法の選択や、製造工程のパラメータに関する深い知識取得、④原材料、溶媒、原薬の出発原料、原薬、賦形剤、包装材料の重要特性の評価、⑤適切な規格や製造管理法を確立(製剤開発で得られた、品質特性が持つ臨床使用における重要さに関する知見の活用と製造工程でその品質特性を管理する技量)、⑥品質特性の変動(製品・材料の不良、製造不良)の抑制/スケールアップや技術移転時に関連して必要な追加検討項目(生物学的同等性、安定性など)の評価、⑦デザインスペース(Q8)の有効活用