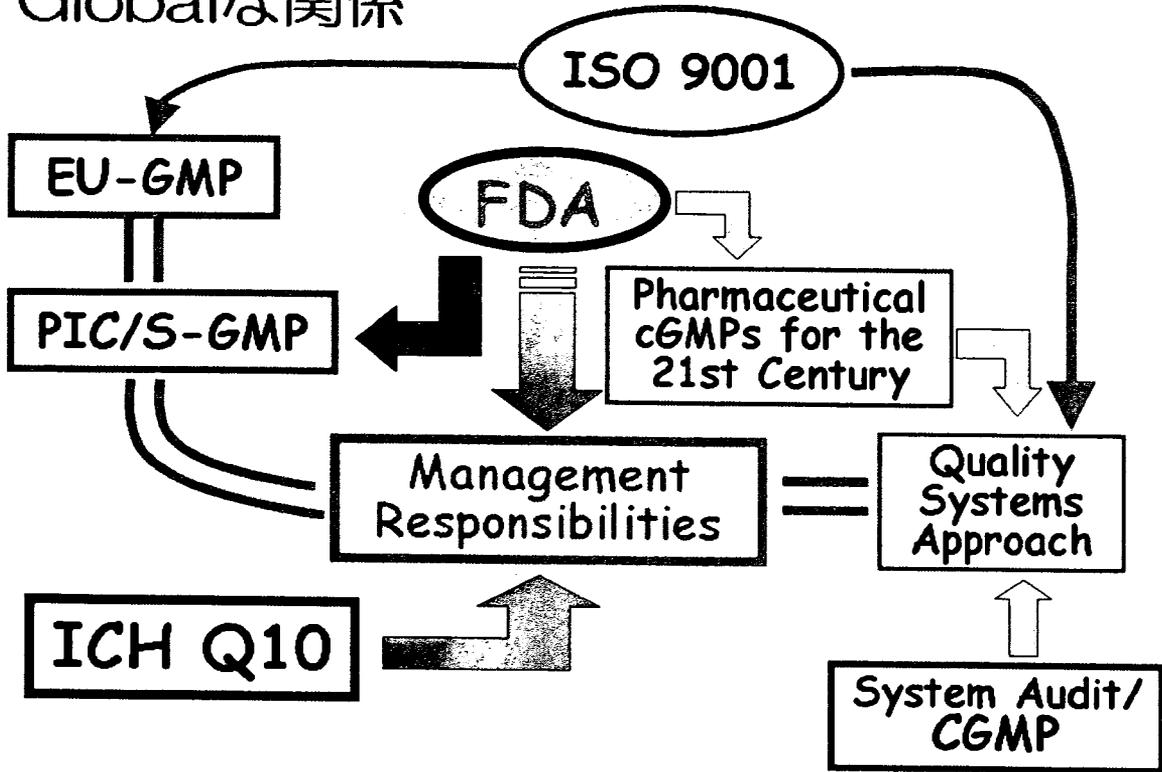


Globalな関係



9

ISO 9001 (2000)

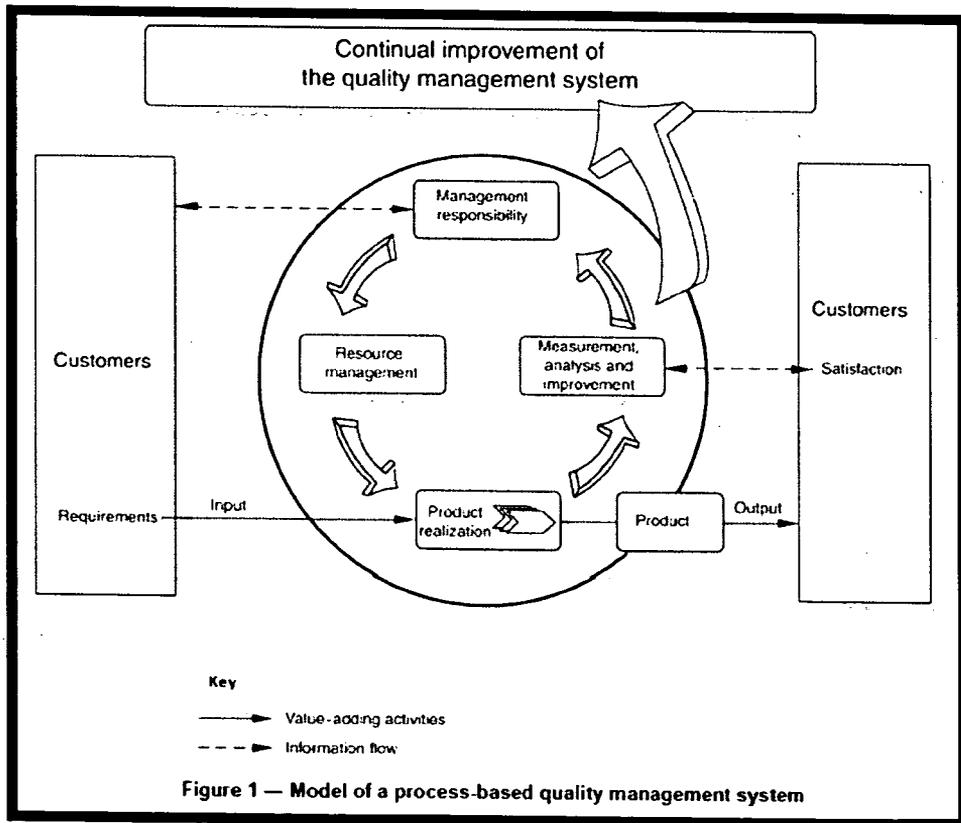


Figure 1 — Model of a process-based quality management system

10

構成

1. 医薬品品質システム

はじめに、適用範囲、ICH Q10と各種のGMP要件、ISO標準及びICH Q7との関連、ICH Q10と薬事的アプローチとの関連、ICH Q10の目的、達成のための手法、設計及び内容に関する考察、品質マニュアル

2. 経営陣の責任

経営陣のコミットメント、品質方針、品質計画、資源管理、内部の情報伝達、マネジメントレビュー、外部委託作業の監督

3. プロセスの稼働性能と製品品質の継続的改善

各ライフサイクル段階の目的、医薬品品質システムの要素

4. 医薬品品質システムの継続的改善

マネジメントレビュー、内的及び外的要因のモニタリング、成果

Glossary

Annex 1 – 薬事的アプローチを拡大する潜在的な機会

11

1. 医薬品品質システム

1.1 はじめに

1.2 適用範囲

1.3 ICH Q10と各種のGMP要件、ISO標準 及びICH Q7との関連

1.4 ICH Q10と薬事的アプローチとの関連

1.5 ICH Q10の目的

1.6 達成のための手法

1.7 設計及び内容に関する考慮点

1.8 品質マニュアル

12

1.1 はじめに(1)

ICH Q10はISOに基づき、GMPを包含し、ICH Q8及びQ9を補完する、実効的な医薬品品質システムに対する一つの包括的な取り組みを記載する。⇒Q7bではない

製品の異なるライフサイクル段階にわたり実施し得る一つのモデルを示す。⇒他の取り組みでも可

ICH Q10は、現行の規制要件を越えて新たな要件を創出する意図はない。従って、現行のGMP要件に付加的なICH Q10の内容は任意である。⇒GMPに上乗せする要素はMandatoryではなく、実施するか否かはOptional

13

1.1 はじめに(2)

ICH Q10は、公衆衛生の利益のために、世界中で医薬品の品質及び安定供給を強化する実効的な医薬品品質システムに対する、企業及び規制当局の支持を具体的に示している。⇒企業と当局の協調を目指す取り組み

製品ライフサイクルの全期間にわたりICH Q10を実施することは、イノベーションと継続的改善を促進し、製剤開発と製造活動の連携を強化するものでなければならない。⇒技術革新への対応、ISOコンセプトの導入、Q8とのリンクなど新たな品質システムの要素

14

1.2 適用範囲

製品ライフサイクル全期間を通じ、バイオテクノロジー及び生物学的製品を含む医薬品の原薬及び製剤に適用する。

ICH Q10の要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階の各々の目的における違いを認識しながら、各段階に適切で比例した形において適用される。

本ガイドラインの目的として、製品ライフサイクルは新規製品及び既存製品に関する医薬開発、技術移転、製造、製品の終結の活動を含む。⇒今後の新薬だけでなく、既承認品目を含め全ての医薬品のライフサイクルの全ての段階が対象

15

1.3 GMP要件、ISO標準及びICH Q7との関連

各極のGMP、ICH Q7ガイドライン及びISO基準（9000シリーズ）はICH Q10の基礎である。

ICH Q10は、特定の品質システムの要素及び経営陣の責任を記述することによりGMPを補強。

従って、ICH Q10は製品のライフサイクル全期間にわたる医薬品品質システムの調和を製薬企業と規制当局が達成することを助け、その結果各極間の要件の橋渡しとなる。

⇒各極GMP間に不整合はあっても、包括的なQ10がGMPで十分な規定がない要素を上乗せすることにより補強する。但し、上乗せの要素は任意で強制力は伴わない

16

1.4 薬事的アプローチとの関連

特定の製品又は製造施設に対する薬事的アプローチは、製品及びプロセスの理解レベル、品質リスクマネジメントの結果、及び医薬品品質システムの有効性に相応するべきである。

医薬品品質システムが実施された場合には、通常はその実効性は製造所における当局査察の際に確認され得る。⇒薬事的アプローチ≡ Flexibility。但し、品質システムの実効性、承認後変更の担保能力を企業が査察時にデモンストレーションし、当局が製造所単位で評価するので、Q8でのRegulatory Flexibilityより広義

科学とリスクに基づく薬事的アプローチを増強する今後見込まれる機会は、Annex 1に示されている。⇒Qトリオの関係薬事的プロセスは、各極で決定される。⇒審査、査察、承認後変更への具体的な反映は当局に一任

17

1.5 ICH Q10の目的

i) 製品実現の達成

患者、医療従事者、規制当局（販売承認の遵守を含む）及び内部顧客のニーズを満たすため、適切な品質特性を製品に提供（付与）する一群のプロセスを確立、実施及び維持すること。⇒顧客重視の明確化、継続性の重視

ii) 管理状態の確立及び維持

プロセス稼働性能及び製品品質についての実効的なモニタリング及び管理システムを開発及び運用し、その結果、継続的にプロセスの適切性及び稼働性能が保証されている状態を提供すること。⇒常態化における経営陣の関与

iii) 継続的改善の促進

製品品質の改善、プロセスの改善、変動の低減、イノベーション、及び医薬品品質システムの増強について実施内容を特定し実施し、その結果、品質ニーズを恒常的に満たす能力を増強すること。⇒マネジメントレビューの重視

18

1.6 達成のための手法

i) 製品知識管理

製品知識管理は、製品、プロセス及び原材料に関する情報を獲得、分析、保管及び伝播する体系的な取り組み。⇒製品ライフサイクルの全ての段階で蓄積される情報の共有化

ii) 品質リスクマネジメント

品質リスクマネジメントは、品質への潜在的リスクの特定及び管理に対し、主体的な取り組みを製品ライフサイクル全期間にわたり提供しうる。ICH Q9は、医薬品の分野における品質リスクマネジメントの取り組みについて1つのモデルを記述している。⇒リスクの共通認識化

19

1.7 設計及び内容に関する考慮点

- i) 共通の理解と一貫した適用のため十分に構築され明快。
- ii) Q10の要素は、製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階の各々の目標を認識し、各段階に適切かつ釣り合ったレベルで適用。
- iii) 新規に開発又は変更する場合は、活動の規模及び複雑さを考慮に入れること。実施における有効性は通常は製造所レベルで実証される。⇒品質システムは全社を対象
- iv) 外部委託作業は適用対象に含めること。
- v) 経営陣の責任は特定されること。⇒経営陣に対しても品質システムでのジョブディスクリプションが必要
- vi) 以下の要素を含むこと：プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリング、是正措置及び予防措置、変更マネジメント及びマネジメントレビュー。⇒経営陣の責務
- vii) 医薬品品質システムにおけるプロセスの有効性をモニターするため重要業績評価指標を特定し使用すること。

20

1.8 品質マニュアル

品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立され、その中には医薬品品質システムの記述を含まなければならない。それらの記述には以下を含むこと：

- i) 品質方針
 - ii) 医薬品品質システムの適用範囲
 - iii) 医薬品品質システムにおけるプロセス、並びにそれらの順序、関連性及び相互依存性の特定。プロセスマップ及びフローチャートは、これらを視覚的に表現することが可能となる有効な手段である。
 - iv) 医薬品品質システムにおける経営陣の責任。
- ⇒品質マニュアルは品質システムについての基準書

21

2. 経営陣の責任

- 2.1 経営陣のコミットメント
- 2.2 品質方針
- 2.3 品質計画
- 2.4 資源管理
- 2.5 内部の情報伝達
- 2.6 マネジメントレビュー
- 2.7 外部委託作業の監督

22

2. 経営陣の責任

リーダーシップは、品質に対する全社的な確約を確立し維持するために、また医薬品品質システムの遂行に必要不可欠である。

2.1 経営陣のコミットメント(1)

i) 上級経営陣は、医薬品品質システムが有効に機能しており、責任と権限は規定され、全社に伝達され実施されていることを確実にする最終責任を有する。⇒財布のヒモと人事権を握り経営に携わる企業幹部

23

2.1 経営陣のコミットメント(2)

ii) 経営陣は以下を行わなければならない：

- (1) 品質システムの設計、実施及びモニタリングに参画。
- (2) 品質システムに対し強力で目に見える支持を明らかにし、組織全体での運用を確実にすること。
- (3) 品質上の問題を適切な経営陣レベルに上げる、適時で有効な情報伝達・上申プロセスを確実にすること。
- (4) 品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任及び権限を規定し伝達し、相互関係を確実に規定し理解されるようにすること。品質システムの特定の責務を満たすための権限を持つ、独立した品質部門は各極の規制により要件化されている。
- (5) プロセス稼働性能及び製品品質、並びに品質システムに対するマネジメントレビューを実行すること。
- (6) 継続的改善を推奨すること。
- (7) 適切な資源を確約すること。

24

2.2 品質方針

- i) 上級経営陣は、企業の品質に関する総合的な意図及び方向性を記述する品質方針を確立しなければならない。⇒社会的使命、企業戦略との整合
- ii) 品質方針は、適用される規制要件に適合することが期待され、また医薬品品質システムの継続的改善を促進しなければならない。
- iii) 品質方針は、企業の全ての階層の人員に伝達され、理解されなければならない。
- iv) 品質方針は、継続的な有効性について定期的に見直しをしなければならない。⇒マネジメントレビュー

25

2.3 品質計画

- i) 上級経営陣は品質方針を実施するため必要な品質目標が確実に規定され、伝達されるようにすること。
- ii) 品質目標は企業の関与する全ての階層から支援されること。
- iii) 品質目標は企業の戦略計画に合致し、品質方針と整合すること。⇒使命、方針、目標の一貫性
- iv) 経営陣は品質目標達成のため、適切な資源及び訓練を提供すること。⇒実効性の検証・最適化
- v) 品質目標に対し進捗度を測定する重要業績評価指標が確立され、モニターされ、定期的に伝達され、適切な場合はその指標に関する処置を行わなければならない。⇒実効性の検証・見直し

26

2.4 資源管理

i) 経営陣は、医薬品品質システムを実施及び維持し、有効性を継続的に改善するため、十分でかつ適切な資源（人的、財政的、物的、施設及び設備上の）を決定し提供しなければならない。

ii) 経営陣は資源が特定の製品、プロセス又は製造サイトに対し、適切に適用されることを確保しなければならない。

⇒経営陣はラインのトップを意味し、上級経営陣に所要の提言を行い、資源の配置に直接の責任を負う

27

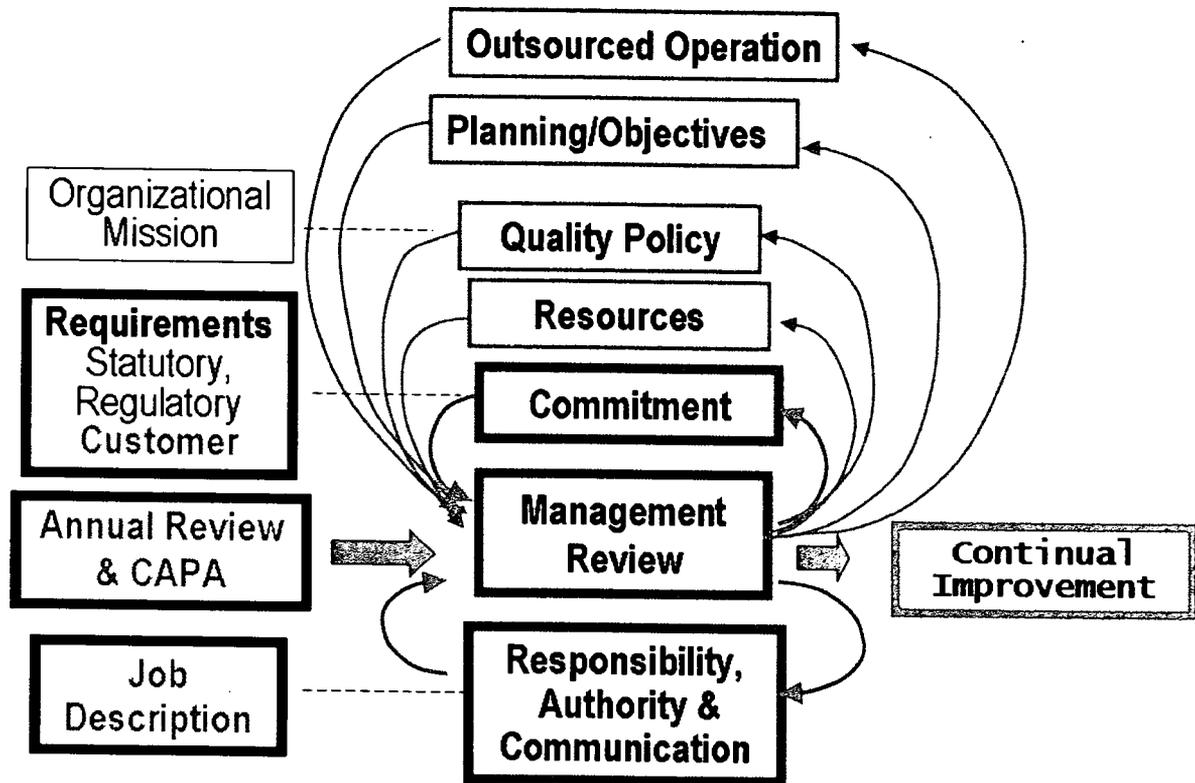
2.5 マネジメントレビュー

上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするため、マネジメントレビューを通じ統括管理に責任を有しなければならない。

経営陣は、3項及び4項に記載されているように、定期的なプロセス稼働性能及び製品品質、並びに医薬品品質システムのレビュー結果を評価しなければならない。

⇒経営陣の品質に関するガバナンス、アカウントビリティに対し責任を強化し明確化

28



29

3. プロセス稼働性能及び製品品質の継続的改善

3.1 ライフサイクルの段階ごとの目標

3.2 医薬品品質システムの要素

30

3. プロセス稼働性能及び 製品品質の継続的改善

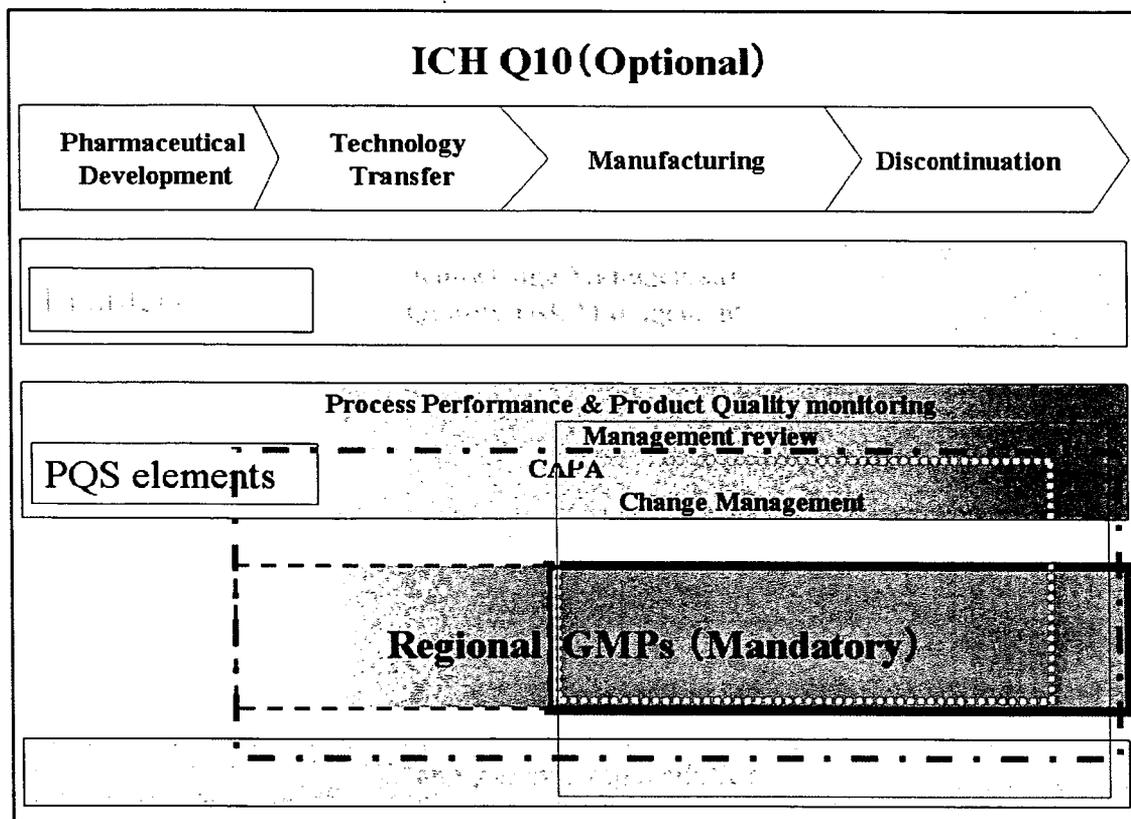
4つの医薬品品質システム要素

⇒ ICH Q10の目的を達成するため、ICH Q10の基礎を補強する。

- プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム
- 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
- 変更マネジメントシステム ⇒ GMPで定める「変更管理」より広い概念(用語参照)
- プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

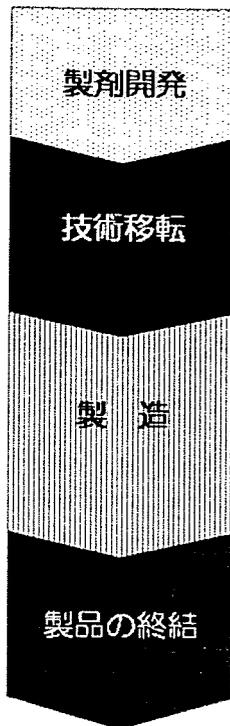
製品ライフサイクルの各段階間の相違、各段階における目標を認識し、各段階に適切(appropriate)かつ釣り合った(proportionate)レベルで適用されなければならない。

31



32

3.1 ライフサイクルの段階ごとの目標



- 製品設計、一貫して意図した稼働性能を供給する製造プロセスの設計
⇒ 取り組み： ICH Q8
- 患者、医療従事者、規制当局及び内部顧客のニーズを満たすこと。
- 適切な製品実現達成のために、開発部門と生産部門間、製造サイト内、製造サイト間で製品及びプロセスの知識を移管すること。
- 知識 ⇒ 製造プロセス、管理戦略、PVの取り組み及び進行中の継続的改善の基礎を形成
- 適切な製品実現の達成、管理されている状態の確立・維持、継続的改善の促進
- 望まれる製品品質の恒常的に満たされ、適切なプロセス稼働性能が達成され、一連の管理が適切であり、改善の機会が特定され、知識の蓄積が継続して拡大されること
- 製品ライフサイクルの終末期を実効的に管理すること。
- 文書の管理、サンプルの保管
- 継続的な製品の評価（苦情管理、安定性試験等）、規制要件に従う報告をするため予め規定された取り組みを用いる。

33

3.2 医薬品品質システムの要素

i) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

- (1) 管理戦略を確立するために品質リスクマネジメントを用いること。
管理戦略は、適時のフィードバック/フィードフォワード、適切な是正措置及び予防措置を促進すること。
- (2) 管理戦略で特定されたパラメータ及び特性の測定及び分析のためのツール(データ管理、統計ツール)を提供すること。
- (3) 管理状況下での継続操業を保証するため、管理戦略で特定されたパラメータ及び特性を分析すること。
- (4) 変動を低減又は管理するための継続的改善活動のため、プロセス稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定すること。
- (5) 製品品質に関する内部及び外部の情報源のフィードバック: 苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査及び当局の査察と指摘事項
- (6) プロセス理解を増強し、デザインスペースを充実し、プロセスバリデーションへの革新的な取り組みを可能にするための知識を提供すること。

34

i) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

表 I : 製品ライフサイクル全期間にわたるプロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングの運用

開発	技術移転	製造	製品の終結
開発の全期間を通じて実施される品質リスクマネジメント及びモニタリングは、製造における管理戦略の確立に用いられる。	スケールアップ活動のモニタリングは、プロセス稼働性能及び製造への統合が成功する予備的暗示を与え得る。移転及びスケールアップ活動のモニタリングは、管理戦略の更なる開発に有益となりうる。	適切な管理状況での稼働性能を保証し、改善すべき分野を特定するため、プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングに対する十分に規定されたシステムが適用されなければならない。	一旦、生産が終了しても、安定性試験のようなモニタリングは試験終了まで継続しなければならない。各極法規に従い適切な措置が、市場にある製品に対し継続して取られなければならない。

35

3.2 医薬品品質システムの要素

ii) 是正措置及び予防措置システム(CAPA)

- 苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査、当局からの査察と審査指摘事項、プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングからの傾向
⇒ CAPA
- 根本的原因を決定する目的で、構造化された(structured)取り組みが調査プロセスに用いられなければならない。
- 調査の努力と正式さのレベルはリスクのレベルと相応しなければならない。
⇒ Q9原則
- CAPAの方法論は、製品及びプロセスの改善及び増強された製品並びにプロセスの理解に結びつかなければならない。

36

ii) 是正措置及び予防措置システム(CAPA)

表 II : 製品ライフサイクル全期間にわたる是正措置／予防措置の適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
製品又はプロセスの変動を調査。CAPA方法論は、是正措置と予防措置が反復的な設計及び開発のプロセスに取り込まれる場合は有用となりうる。	CAPAはフィードバック、フィードフォワード及び継続的改善の有効なシステムとして使用できる。	CAPAが用いられ、措置の有効性が評価されなければならない。	CAPAは製品終売後も継続されなければならない。市場に残る製品への影響、及び影響を受け得る他の製品への影響についても考察しなければならない。

37

3.2 医薬品品質システムの要素

iii) 変更マネジメントシステム

- (1) 品質リスクマネジメントが提案された変更を評価するために利用されること。評価の努力と正式さのレベルはリスクのレベルと相応すること。⇒ Q9原則
各極の要件下において薬事登録への変更が求められるかを決定する評価が行われること。
- (2) 提案された変更は、デザインスペース及び／又は最新の製品及びプロセス理解を含む、製造販売承認事項との関連において評価すること。
デザインスペース内の移動は変更とはみなされない(ICH Q8)が、医薬品品質システムの見地から、全ての変更は企業の変更マネジメントシステムにより評価されること。
- (3) 専門家チームによる評価: 関連する分野: 製剤開発、製造、品質、薬事、医事 (Medical)
提案された変更に対する予測的評価基準を定めること。
- (4) 実施後に、変更目的が達成され、製品品質への有害な影響のないことを確認するため、変更の評価が実施されること。
- (5) 市販製品に対し提案された変更 ⇒ 各極の薬事申請/承認の要件が評価されること。

38

iii) 変更マネジメントシステム

表Ⅲ：製品ライフサイクル全期間にわたる
変更マネジメントシステムの適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
変更は開発過程に特有の部分であり、文書記録化されること；変更マネジメントプロセスの正式さは、製品開発の進行に従い増大しなければならない。	変更マネジメントシステムは、技術的移転の間で行われたプロセスの調整に対する管理と文書記録を提供しなければならない。	正式な変更マネジメントシステムが商業生産で実施されなければならない。品質部門による監督は、科学及びリスクベースの適切な評価の保証を提供しなければならない。	製品の終結後のいかなる変更も適切な変更マネジメントシステムを経なければならない。

39

3.2 医薬品品質システムの要素

iv) プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

- (1) マネジメントレビューシステムは以下を含むこと：
 - (a) 当局の査察と指摘事項、監査及び他の評価の結果。
 - (b) 以下を含む定期的な品質レビュー：
 - (i) 顧客の苦情及び回収のような顧客満足度の計測。
 - (ii) プロセス稼働性能及び製品品質のモニタリングの結論。
 - (iii) 是正措置及び予防措置による変更を含む、プロセス及び製品の変更の有効性。
 - (c) 前回のマネジメントレビューからのフォローアップ措置。
- (2) マネジメントレビューシステムは、以下のように適切な措置を特定すること：
 - (a) 製造プロセス及び製品への改善。
 - (b) 資源の提供、訓練、及び/又は再配置。
 - (c) 知識の獲得及び伝播。

40

iv) プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

表IV: プロセス稼働性能及び製品品質のマネジメントレビューの
製品ライフサイクル全期間にわたる適用

開発	技術移転	製造	製品の終結
マネジメントレビューの側面は、製品及びプロセス設計の適切性を確保とするために実施され得る。	マネジメントレビューの側面は、開発された製品及びプロセスの商業スケールでの製造を確保とするために実施されなければならない。	マネジメントレビューは上記のように構造化されたシステムであり、継続的改善を支持しなければならない。	マネジメントレビューは、製品の安定性や製品苦情などの事項が含まれなければならない。

41

4. 医薬品品質システムの継続的改善

4.1 医薬品品質システムのマネジメントレビュー

4.2 医薬品品質システムに影響を与える 内的及び外的要因のモニタリング

4.3 マネジメントレビュー及びモニタリングの成果

5. 用語

6. 別表1

42

4.1 医薬品品質システムのマネジメント

レビュー（1）

経営陣は、医薬品品質システムを定期的にレビューするための正式なプロセスを持たなければならない。

⇒Q7ではない。Q7でいう、年次品質照査とは異なる。

⇒経営陣がモニターする。

レビューは以下を含むべきである。

1. 医薬品品質システムの目的の達成についての測定

⇒あらかじめ設定した品質システムの目的がどの程度達成されたかについてレビューする。

2. 医薬品品質システム内におけるプロセスの有効性のモニターに用いられる、重要業績評価指標の評価

⇒重要業績指標：Key Performance Indicator

⇒重要業績指標は、定期のみならず、日常運営している品質システムにおいて、品質システム内の各種プロセスの有効性をモニターするために用いる指標である。

⇒重要業績指標は、あらかじめ設定される。

43

4.1 医薬品品質システムのマネジメント

レビュー（2）

定期的なマネジメントレビューの際に、以下のような重要業績指標の評価を行う。

1. 苦情、逸脱、CAPA及び変更マネジメントプロセス

⇒重要な製造起因の苦情の件数、各セクションの逸脱発生件数、予防措置・是正措置の適用状況やその効果。変更マネジメントのプロセスが目的としたとおりに機能しているかどうか等を評価する。

2. 監査を含む自己評価プロセス

⇒自己点検の指摘内容や、その改善状況、システム全体への適用状況等を評価する。

3. 当局の査察と指摘事項及び顧客監査などの外部の評価

⇒総合機構や地方庁の査察、海外当局の査察等の指摘事項と対応状況。及び顧客から受ける監査やその他の第三者からの評価と対応等。

44

4.2 医薬品品質システムに影響を与える 内的及び外的要因のモニタリング

経営陣がモニターする要因：

- i) 医薬品品質システムに影響を与えうる規制、ガイダンス、品質問題の出現⇒ICHによる新たな規制、BSE問題等もこれに含まれる。
- ii) 医薬品品質システムを増強するイノベーション⇒革新的な技術の導入、大規模なコンピュータ管理システム導入等
- iii) ビジネス戦略及び目的における変更⇒マネジメントの関与が重要。

45

4.3 マネジメントレビュー及びモニタリングの成果

医薬品品質システム並びに内的及び外的要因のモニタリングマネジメントレビューの成果には以下が含まれる：

⇒成果とはOutputのこと。経営陣が、次のTermの品質システムに反映させる。

- i) 医薬品品質システム及び関連するプロセスへの改善
- ii) 資源の配分又は再配置及び/又は人員の訓練⇒資源には、人、組織機能、資金、設備等が含まれる。
- iii) 適切な場合、品質方針及び品質目標の改訂
- iv) 適切な問題を上級経営陣へ上程することを含む、マネジメントレビューの結果及び措置についての適時で実効的な情報伝達⇒隠蔽体質は、これをきちんと実施すれば起きない！

46

5. 用語 (1)

- ICH及びISOの定義が存在する場合、その定義を使用した。⇒ISO9000-2005は継続的改善、是正措置等。ICH Q8はデザインスペース、ICH Q9は品質、品質リスクマネジメント。
- ICH Q10の目的においては法的要件を必ずしも反映しない。（“要求事項”や“必要”という語が、用語の定義に使われる場合も含む）
- 定義の出典を、用語毎にカッコ () で明記。
⇒ISO 9000-2005、ICH Q10 EWG、ICH Q8、ICH Q9等
- ICH又はISOの定義がないものについては、ICH Q10の定義を作成した。

47

5. 用語 (2): ISO-9000によるもの

- プロセスの能力 (Capability of a Process) : 当該製品の要求事項を満たす製品を実現するプロセスの能力。工程能力 (process capability) の概念は、統計用語においても定義される。⇒統計用語は“Cp”と略される。ICH-Q10ではより広い概念で用いられる。
- 継続的改善 (Continual Improvement) : 要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動。⇒サイクルを繰り返すことが重要。
- 是正措置 (Corrective Action) : 検知された不適合又は望ましくない状況の原因を除去する措置。
- 予防措置 (Preventive Action) : 起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置。
- 品質マニュアル : 組織の品質マネジメントシステムを規定する文書。
- 品質計画 (Quality Planning) : 品質目標を設定すること、並びにその品質目標を達成するために必要な、運用上のプロセス及び関連する資源を規定することに焦点を合わせた品質マネジメントの一部。
- 品質方針 (Quality Policy) : シニアマネジメントにより正式に表明された、品質に関する組織の全体的な意図及び方向。

48