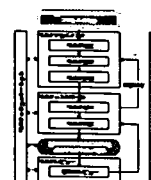


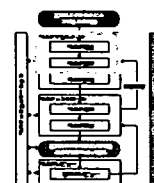
企業の実施例(逸脱／調査報告書)

- 品質リスクマネジメントプロセスの開始
 - 質問の定義
 - 逸脱の詳細な記述
 - 製剤及びプロセスの情報収集



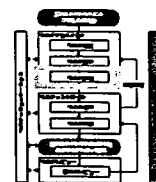
逸脱／調査報告書

- リスクアセスメント: リスク特定・分析
 - 根本原因の特定
 - 逸脱の影響に関するアセスメント
 - 製品の品質
 - 医薬品の安全性
 - 承認申請／販売許可
 - 実施されているシステム
 - 物品の入手可能性:
 - 潜在的に不十分な在庫レベル



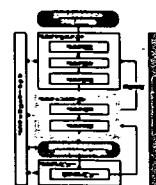
逸脱／調査報告書

- リスクアセスメント:リスク評価
 - 他の製品／バッチに対する影響
 - システムの故障
 - 以下に関する評価
 - 実施された対応
 - 予想される対応
 - 測定結果
 - ...



逸脱／調査報告書

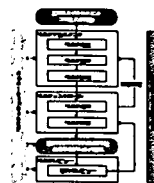
- リスクコントロール:リスク低減
 - 逸脱を解決するための是正措置
 - 将来の再発を回避するための予防措置
- リスクコントロール:リスク受容
 - 講じられた措置に対する結論
 - 材料の廃棄に関する決定
 - 追跡措置の決定(該当する場合)
 - 管理層による総括(該当する場合)
 - 担当、QAの承認 日付及び署名



逸脱／調査報告書

□ リスクコミュニケーション

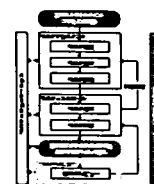
- 頻繁な相互連絡
(たとえば、毎日行う短時間の会議)
- 非公式の会議
- 予定された定期会議(議事録)
- 教育訓練



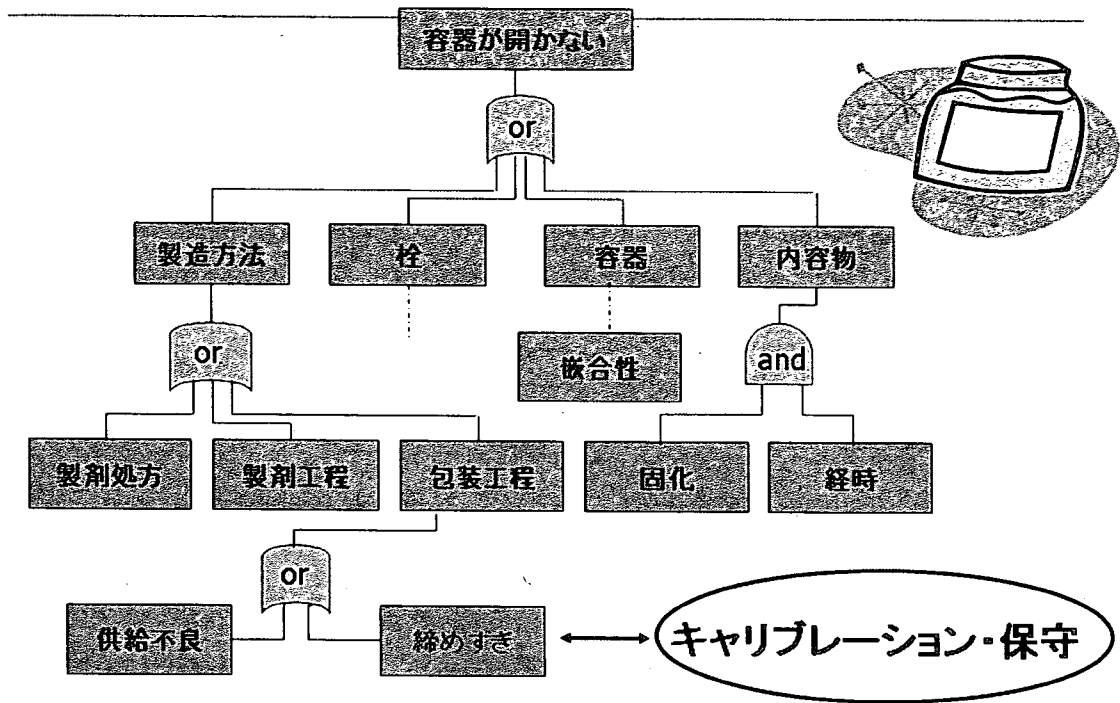
逸脱／調査報告書

□ リスクレビュー

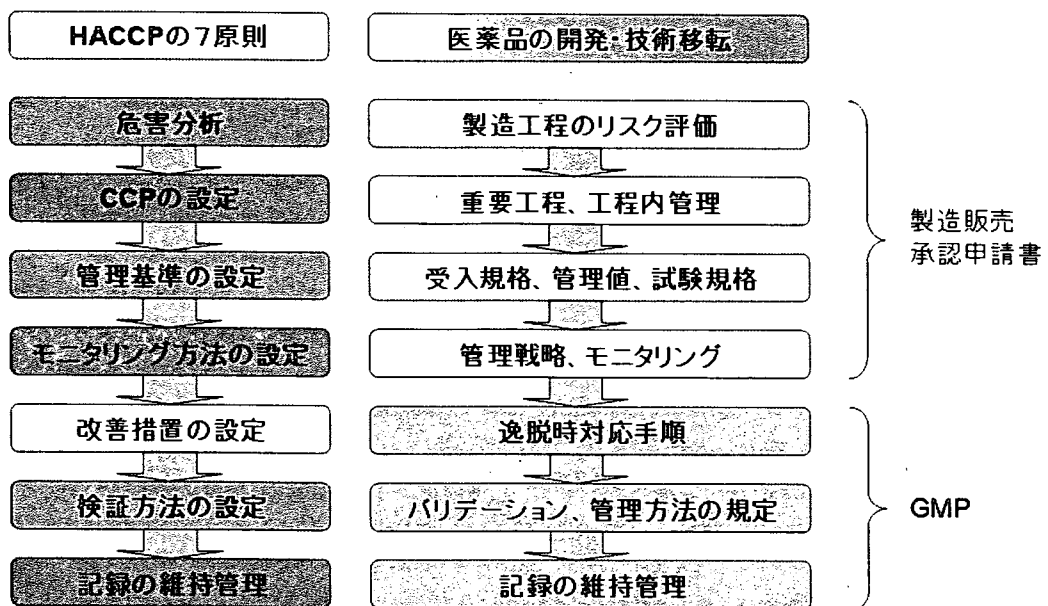
- 措置項目の追跡調査
- 要約と評価
例、年次製品レビュー



フォールト系統図分析法(FTA)



医薬品の開発から技術移転までと リスクマネジメント

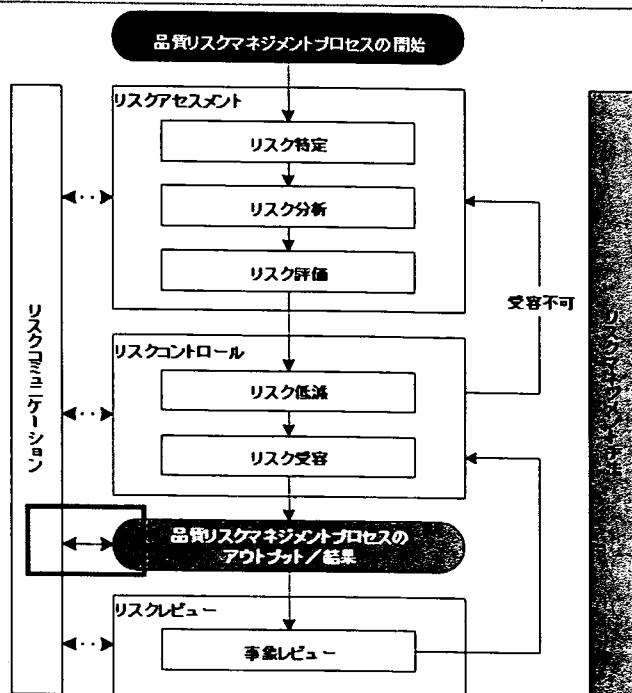


新しい規制のパラダイム

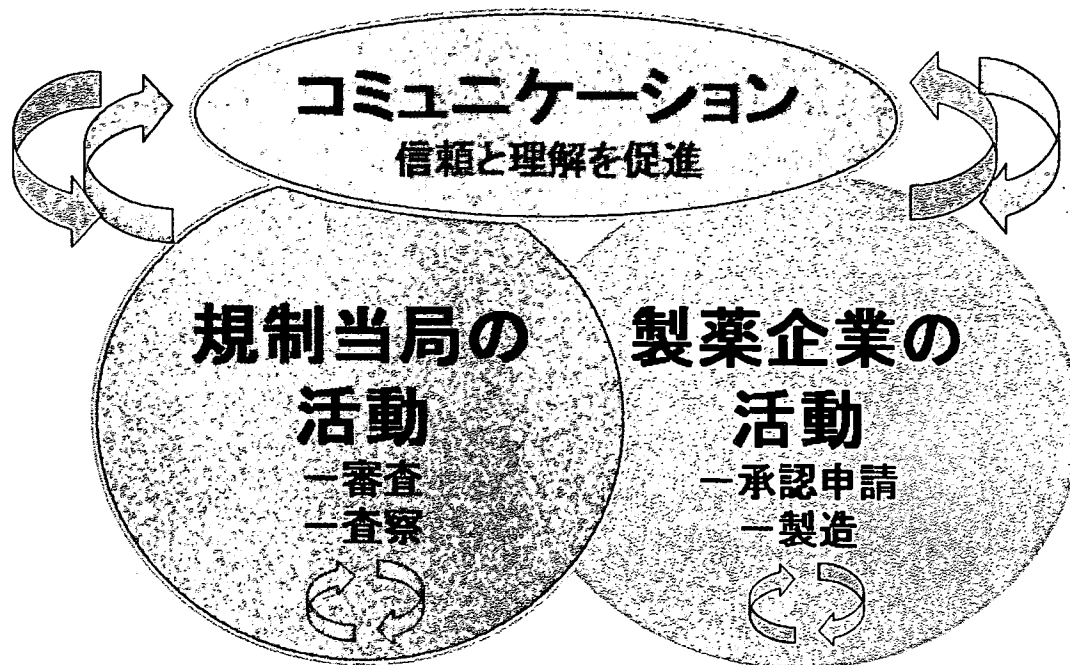
品質リスクマネジメント(Q9)と科学(Q8)の統合したアプローチを重視し、製品のライフサイクルを通して適用が可能な、一つの調和した医薬品の品質システム(Q10)を開発する

- 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
- 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
- 継続的改善の障害を減らす又はなくす

企業と行政のコミュニケーション



リスクコミュニケーション



業界としての展望

- CMC規制監視(申請)
 - 知識開示 ⇒ Q8
 - 変更管理 ⇒ Q10
- cGMP規制監視(査察)
 - 国内での当局査察
 - 海外からの当局査察

リスクに基づく基本思想と原則

MHLW(トピックリーダーとして)の展望

- 申請資料および審査過程への適用
- GMP査察運営への適用
- ガイドライン・基準作成過程への適用

適用にあたっての技術的側面

- リスクマネジメントに基づくプロセス(管理戦略)を開発する場合、危害の「検出性」に注目すべきである。
GMPにおいて安定性のモニターを推奨するのはなぜ？
スキップ試験とリアルタイムリリースの違いは？
バリデーションとベリフィケーション: 洗浄にはバリデーション・ベリフィケーション両方ありうるが、無菌操作、分析法にはベリフィケーションを適用しにくいのはなぜ？
- アセスメントは科学に基づき行われる。しかし、判断は価値観に依存する。

最近のICH品質関連関係トピックの 動向(Q8、Q9、Q10)

粒子加工技術分科会・製剤と粒子設計部会
平成19年度第3回 見学・講演会

2008年2月15日 横浜 森永製菓 鶴見工場

国立医薬品食品衛生研究所薬品部
檜山 行雄

1

講演項目

- 2003年7月ICH GMPワークショップからの
経緯
ICHビジョン
各極の事情
- ICH Q8(製剤開発)、Q9(品質リスクマネジ
メント)およびQ10(医薬品品質システム)各
ガイドラインの概略
- ICH Q8-Q10の導入に関する課題

2

ICH(医薬品規制国際調和会議)

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use

『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(厚生労働省、米国:食品医薬品庁(FDA)、欧州委員会(EC))、企業(日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会)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。有効性、安全性、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(Q7)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。

3

ICH GMPワークショップ (2003年7月ブリュッセル)

- “科学とリスク管理に基づく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システム”の構築
ICHビジョンの採択
- まず、製剤開発(Q8)およびリスクマネジメント(Q9)のガイドラインを作成し、その後、品質システム(Q10)に関するガイドラインを作成するという段階的な取り組みを採択

4

Expected Outcome

2003年7月厚生労働省スライド14/15

For Industry

- Establishment of quality management system from development to post-marketing

For regulatory authority

- Improvement of the approval review system by integration of the review and the GMP inspection
- To concentrate on higher risk products
- The establishment of effective, efficient, and streamlined quality regulation

5

2003年7月厚生労働省スライド15/15

MHLW's Expectation to ICH

Comprehensive approach for quality management

- Throughout the product life cycle
 - From development to post-marketing
- Includes;
 - Risk management
 - Technology transfer
 - Change control, etc.

6

ICHガイドライン作成のプロセスと Q関連の進捗

ICHプロセス

原薬プロセス開発

Q8-Q10
Implementation

STEP 1

トピックの選定、問題点の分析
EWG の設置 および ICH 調和ガイドライン案の起草



STEP 2

ICH 調和ガイドライン案の決定、承認
各国におけるガイドライン案の内示、意見聴取



STEP 3

寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正



STEP 4

ICH 調和ガイドライン最終合意



STEP 5

各国が合意内容を国内規制に取り入れる

Q8R

Q10

Q8

Q9

7

Q8(製剤開発)ガイドライン

- ・ 新薬申請時のCTD第3部 3.2.P.2項「製剤開発の経緯」の記載内容に関するハイレベルな指針
- ・ 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に、規制の弾力的な取組みを行うための基盤となる領域を示す。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。
- ・ 品質は、製品になってから検証するものではなく、製品設計によって製品に組み込まれているべきであるとの認識は重要である

8

製剤開発研究のあり方

選択した剤形の種類や提示した製剤処方が用途に適していることを立証する知識の提示／製剤と製造工程の開発についての理解を深めるための十分な情報

- 最低限必要な事項（従来実施していた開発手法）
 - Baseline approach
- 追加的な事項（より広範かつ深い知識）
 - Quality by design approach
 - Enhanced approach

9

最低限必要な事項

- 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。

10

追加的な事項

- 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
- 高度な科学的理解の提示
 - 実験計画法
 - Process Analytical Technology
 - 品質リスクマネジメント
 - デザインスペース
- データの量ではなく知識のレベルが評価される。

11

デザインスペース（定義）

- 品質が保証されることが実証された原薬・添加剤の特性と工程パラメータの多次元的な組合せ・相互関係
- このスペース内で操作することは、一般的には、（行政手続きが必要な）変更とは見なされない。
- スペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認後変更申請が必要
- 申請者により提示、規制当局が評価・承認

12

期待される規制の弾力的取組

- 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

13

Q8R ステップ2 章立て

1. 緒言

2. 製剤開発の要素

Target Product Profile

Critical Quality Attributes (CQA)

Linking Material Attributes and Process Parameters to CQAs – Risk Assessment

Design Space

Control Strategy

Product Lifecycle Management and Continual Improvement

3. CTDでの製剤開発情報および関連情報の提出

4. 用語

14

ICH Q9 Quality Risk Management step 4 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. 参照文献

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)

15

Q9の用語(1)

品質リスクマネジメント

医薬品のライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係わ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

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、レビューの各作業に対し、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

初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程

16

Q9の用語(2)

リスク(Risk)

危害の発生の確立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。製品品質の不良または安定供給の欠如による被害を含む。

ハザード(Hazard)

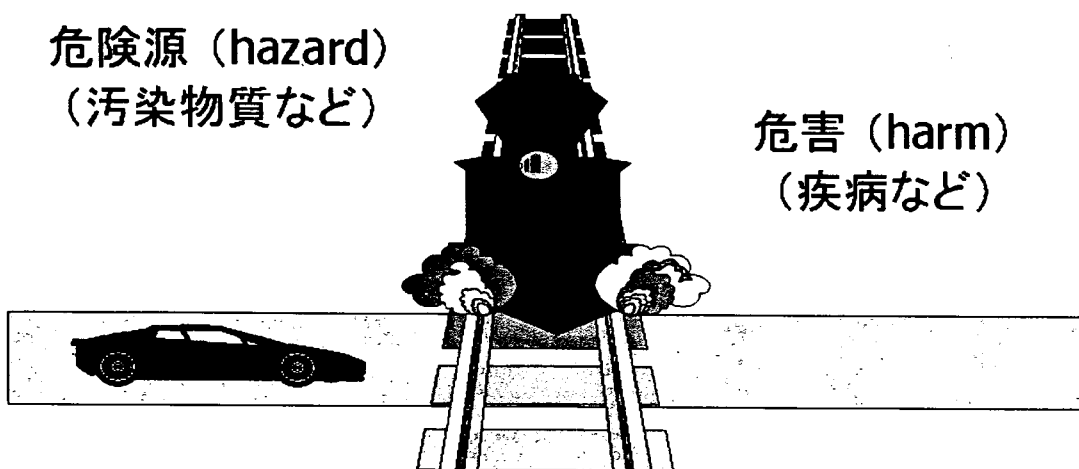
危害の潜在的な原因(ISO/IEC Guide 51)。

17

リスク (2007.12松村氏スライドより)

危険源 (hazard)
(汚染物質など)

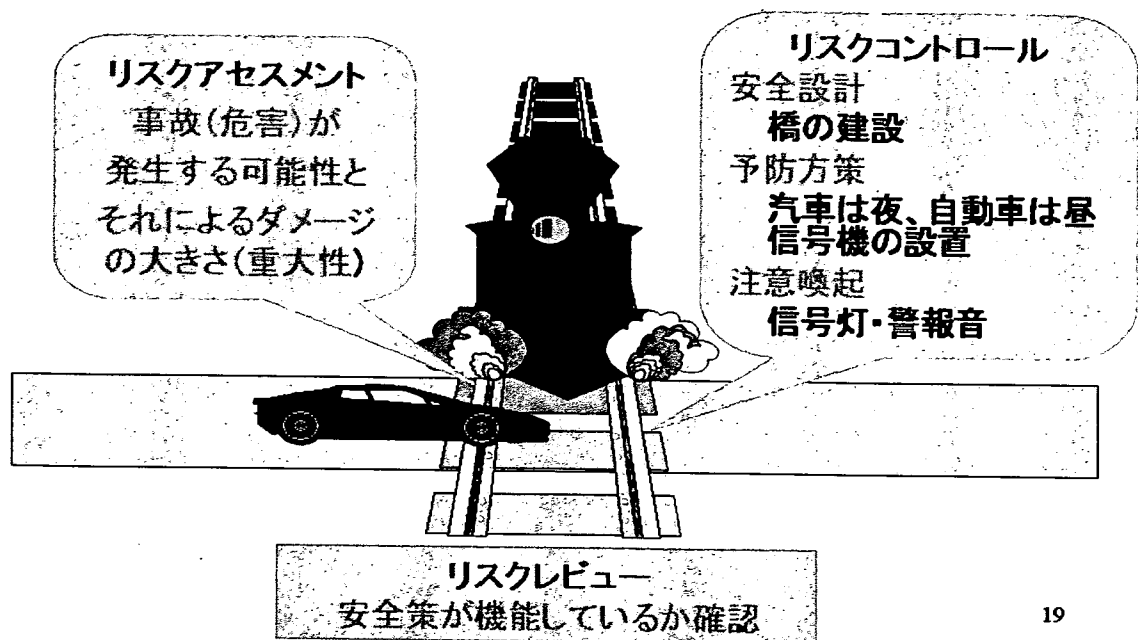
危害 (harm)
(疾病など)



リスク(risk)
(危害の発生する可能性と重大性)

18

リスクマネジメント (2007. 12松村氏スライドより)



19

1 序文(現状)

- 医薬品業界ではQRMが十分に貢献していない
- 品質システムの重要性、また、QRMが重要な構成要素であることは認識されている
- 利害関係者により潜在リスクが異なり、危害の認識や捕え方も異なる

20

1 序文(期待)

- 系統的なQRMの適用手法を提供する
- 独立しているが、ICHの他の品質ガイドラインの基盤または情報資料となる。
- 企業では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し、薬事規制のレベルおよび範囲に影響を与える

21

1 序文(適用条件)

- 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
- 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
- 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変わらない

22

2 適用範囲

- 原料、溶剤、添加剤、包装および表示材料を含め
- 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

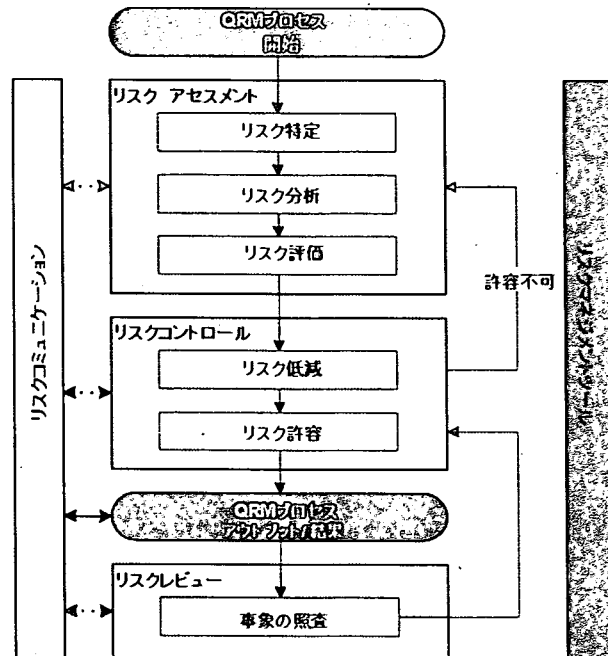
23

3 QRMの原則

- 品質リスクの評価は科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結する
- プロセスにおける資源配分はリスクの程度に相応する

24

4 一般的なQRMのプロセス



25

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」から構成される。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
 - 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？