

Relationship between 95% Confidence interval and Sample number

95%信頼区間：母集団(全体)の値がこの区間にある確率が95%であること。
 例：「100回サンプリングしたら、95回はこの範囲内に値があてはまる(という確率)」

図2 測定試料数と95%信頼区間幅の関係

2. NIR法を測定法として設定する際の留意点

HPLC法は試料調製によりサンプルの状態が均一化されるのに対し、NIR法では試料を非破壊的にじかに測定できるメリットがある。測定が簡便であるがゆえに、測定対象物の状態や測定者の手技によって得られる信号に影響を及ぼすことが多い。例えば測定する試料の状態が、粉体であれば試料の詰まり具合(密度)によっても信号が変わるため、均一な試料状態で測定することが測定者に要求される。また測定したい部分が試料表面だけなのか試料の内質までも測定したいかにより、反射法や透過法の選択をする必要もある。さらに測定対象物の均一性をモニターする際には、検出部の受光部分のサイズや取り込む信号のサンプリングタイム、あるいは積算回数などの種々のパラメータについて、目的成分の挙動を確実に捉え、モニタリングに見合った設定が必要である。あまりに微視的な変化を追求していると、すでに目的以上の均一性であっても終点が得られない結果も起こり得る。前節の真度の議論と同様で、分析ツールとして要求されているレベルを理解することが重要である。またPAT分析ツールとして確立する前に、実際に使用する現場のニーズも調査し、操作面も含めて目的に合った仕様を設定することが重要である。

3. 試験デザインのアプローチ

分析可能性研究班では、試験に必要な測定回数の考え方として、①用いる試験操作の精度(装置の持つ繰り返し測定に関する相対標準偏差：RSD)、②試験操作の繰り返し回数、および③測定する試料数(N)の3つのパラメータを取り上げ、これらの適正な組み合わせから試験の信頼性を議論してきた。試験操作固有のRSDを把握し、分析法として見合う精度構築のためにn数を考え、さらに評価法として試験結果の95%信頼区間幅を考慮してNを決めることにより、1つのロットに対する信頼性の高い適否判決ができる試験デザインの構築を考えた。図2は、横軸にNを、縦軸には含量試験を想定した95%信頼区間幅をとったものである。ここで、95%信頼区間は、「母集団(全体)の値が、この区間にある確率が95%であること」を示す。図中のModel 1はHPLC法を想定したパラメータであるが、これはRSD 2%の装置精度で、n = 1の測定を20サンプルについて試験すると、100%近い試験結果が得られた場合、この値の95%信頼区間幅は95から105%の範囲であることを指す。Model 2では、装置精度をRSD=3%とした。この場合では、95%信頼区間幅はRSD=2%の場合と比較して幅の広い結果となるが、Nを増やしN=200とすることで、Model 1と同等な95%信頼区間幅で議論できることを示している。Model 3はNIR法を想定したパラメータであるが、RSD=4%のバラツキを抑えるためにn=4とした。これにより試験のバラツキはModel 1と同等に抑えること

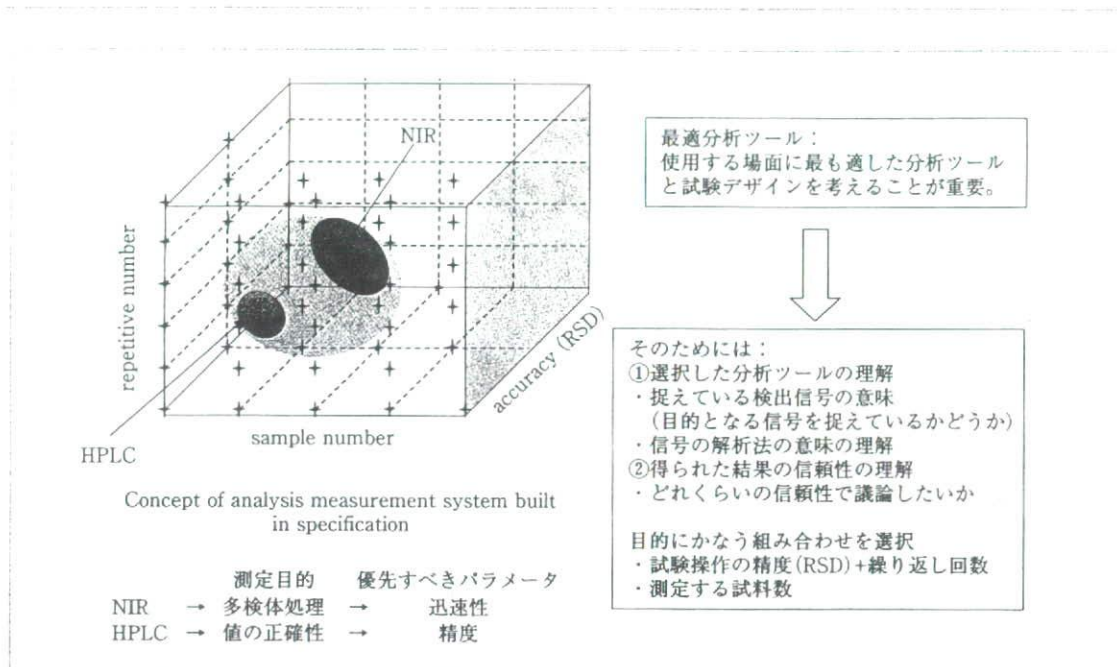


図3 3つのパラメータ (RSD, n, N)の模式図

が可能となる。このように同等の信頼性を議論できる3つのパラメータの組み合わせは種々存在し、分析装置の種類や試験の目的・用途に応じて、選択することが可能である。図3は、これらRSD, nおよびNの3つのパラメータの関係を模式的に示したものである。図中の球体は1つの95%信頼区間幅を定義した場合に得られる3つのパラメータの組み合わせを示したものである(球の表面に同等の信頼性を示すパラメータの組み合わせが存在する)。ある評価法を設定する際に、どれくらいの信頼性で議論するのかを決め、それを理解した上で試験することが重要である。なお、この試験デザインの考えはバラツキを主眼にしたもので真度の議論ではないことに十分注意する必要がある。真度については別途検証し、目的にかなう程度の真度が得られていることを確認しなければならない。

まとめ

種々の特性を有する分析法の中から適正なものを選択し評価法を設定するために、分析法の特性を十分理解することが重要である。また、分析の対象となる重要パラメータを的確に測定するには、①測定にふさわしい分析機器の選定から始まり、②測定に必要な試料検出部分のサイズや検出シグナルのサンプリング時間の設定が重要である。さらに、正しい知見を得るためにも、測定装置の選定や使用方法に関する注意だけでなく、装置精度に

見合った繰り返し回数(精度管理)や、試験としての信頼性を高めるための測定試料数の考え方についても、十分議論する必要がある。最新の分析技術の進歩により、非破壊的な測定方法も見いだされ、検査したものが直接出荷可能となる状況も想定できるようになった。また、迅速分析により、多くの試料の測定が短時間で可能となることから、これまで実施してきた代表的な検体採取の手法とは異なるアプローチが可能となった。PATの導入に伴い、PATツールで得られた工程管理値などの結果が、承認規格または薬局方一般試験法などの判定要件の代わりに適用できる。「リアルタイムリリース」も新たに期待される概念であるが、適用性については今後の大きな検討課題となるであろう。いずれにせよ、分析装置の精度や真度の優劣のみにとらわれることなく、用いる分析法および測定機器の特性を十分に理解し、測定の方法や繰り返し測定回数や測定試料数も含めて思考し、分析法で得られたデータおよびその解析結果の質や信頼性の向上について科学的統計的に深く追求することで、モニターすべき工程の重要パラメータについて、必要十分な評価法を見だし、実施することが可能と考える。Quality by Design(品質を造り込む)という考え方やRisk-Based Approach(リスクに基づくアプローチ)の概念が国際調和の観点からも重要視されつつある中で、PATを機会に、使用され展開する新たな分析法は、医薬品の製造品質管理において、なくてはならない重要な役割を担いつつあるのである。

PAT in the Production System

日本PDA技術教育委員会 PAT検討会 原薬・製剤プロセス研究班

日揮株式会社・橋本尚美, 横河電機株式会社・村田明弘,

ファイザー株式会社・神谷明良(リーダー), 田辺製薬株式会社・浮田辰三,

横河電機株式会社・大原寿樹, 国立医薬品食品衛生研究所・小出達夫,

田辺製薬株式会社・櫻木 明, 株式会社パウレック・夏山 晋,

アステラス製薬株式会社・細谷武士, 千代田化工建設株式会社・橋本葎人,

国立医薬品食品衛生研究所・檜山行雄

はじめに

われわれ「原薬・製剤プロセス研究班」では、製造プロセスに対してのPAT(Process Analytical Technology)の考え方、その展開、あるいは運用について議論を重ねてきた。その過程でFDAが提起しているPAT、すなわち2003年9月に出されたPATガイダンス(当時はドラフト)と、国内の製薬企業の製造関係者が受け止めているPATに対する考え方にはギャップがあることがわかってきた。国内においては、開発段階で重要工程を絞り込み、工業化過程でその操作因子を適切に工程管理に盛り込めば、品質は十分に確保されるという考え方が優勢である。日本の製剤技術の中では、品質確保のために製品特性を工程内で捉えるPATの考え方は、もともと十分検討・実行されてきていて、特に新しいものではないという意見も多くあった。これは、日本の医薬品の品質レベルが欧米に対して劣らず、国内では実生産レベルで現在のバリデーションを堅実にを行うことで、品質保証は十分できているという考えからきている。

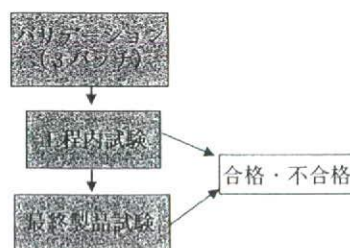
このように日本におけるPAT導入に対する考え方は、現段階では積極的な意見が多いわけではない中で、われわれはNIRを使用した例をはじめとする欧米の製薬企業の対応や品質安定のための工程管理に関して議論を重ね、これまでのバリデーションとは異なるPAT導入における考え方を理解してきた。以下に検討

内容を示す。

1. 継続的な品質向上へのPATの活用

図1のように、従来のプロセスバリデーションは、開発段階および予測的バリデーションを通して、品質に影響を及ぼす重要工程およびその変動要因が明らかにされ、製造条件が設定されてきた。PATを取り入れた製造管理では、プロセスがバリデーションによって確立された後に、プロセスの一部にPATが組み込まれ、製造のバッチ回数を重ねるごとに、これまで見えていなかった工程への理解が深まり、スパイラル状に品質の向上が追求されていくシステムとなっていくと考えられる。従来のバリデーションは実生産初期、あるいは変更後の工程を確立するために機能し、PATは実生産後において、バ

従来のプロセス管理フロー



継続的品質保証

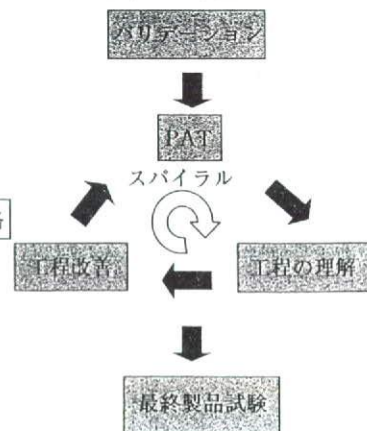


図1 プロセスバリデーションとPATの関係

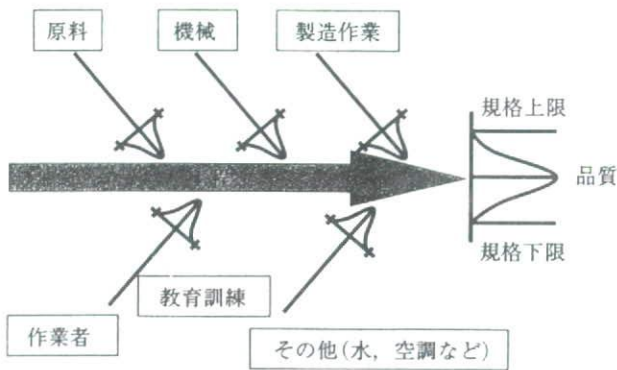


図2 バリデーシヨンの変動要因と品質の関係

ツチごとに製品の特徴を読み取り、「継続的な」品質向上に貢献するシステムである。さらにその「継続的な」工程管理による工程の理解が進めば、その製品特有の管理ポイントが狭められることも可能となり、工程管理や検査待ちの時間などの削減にもつながるものと考えられる。

もう少し詳細に説明すると、開発段階や予測的バリデーシヨンにおいて、品質に影響する重要工程が定められ、個々の要因の許容幅が押さえられたとしても、複数の変動要因が重なり合った場合を事前に設定、評価することは極めて困難といえる。許容幅については、いわゆるワーストケースとして事前に把握しておくことが重要であるが、実生産レベルで複数の要因の変動幅を振るには限界がある。このような現実を踏まえると、バリデーシヨンには限界があると言わざるを得ない。

図2は、バリデーシヨンにおける変動要因と品質との関係を示している。原料、製造作業など品質に影響を及ぼす変動要因には、ある程度のバラツキがあり、その認められる限界を許容限界として検証するのがバリデーシヨンである。つまり、変動要因において一定のバラツキを認め、そのバラツキが許容限界を超えなければ、製品品質は規格の幅の中に一定のバラツキを持って収まってくることを示している。

しかしながら、個別の変動要因の許容限界は検証されたとしても、現実の工程ではいくつかの要因が複雑に関係しあって、バラツキを引き起こしている場合もあると考えられる。その場合の複数の要因が絡んだ許容限界を検証することは極めて困難と言わざるを得ず、限られた回数バリデーシヨンロットで扱える範囲にも、やはり限界がある。

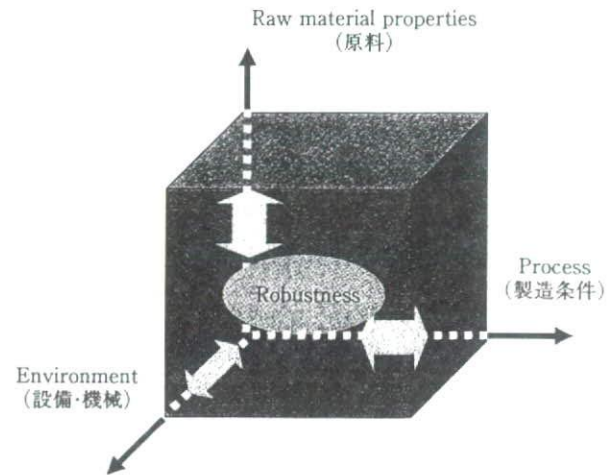


図3 主な変動要因と製造工程の許容範囲

医薬品の製造は、多くの変動要因の中で行われている。中でも、主な要因として、①原料の物性、②製造の条件、③設備・機器などの製造環境の三次元からなる要因の組み合わせの中で行われている(図3)。工業化検討や予測的バリデーシヨンを通して、例えば、原料物性と製造工程の条件の間で一定の相関性を見だし、操作条件を設定している。また、製造工程の条件と製造環境の間で相関性を確認し、製造条件の設定を行っている。しかしながら、三次元からなる変動要因を同時に変えて、品質に与える影響について相関性を見出すことは容易ではない。

2. 製造工程の理解と フィードフォワード的管理

プロセスバリデーシヨンでは、ワーストケースを試験しているとはいえ、限られた要因の限られた条件で実施された結果にすぎず、実際には、原料物性のバッチごとの差異、物性の違いによってもたらされる製造状態の違いなど、常に三次元のある変動領域の中の条件で製造されている。その意味で、例えば、操作条件の限度を規定した「標準」と呼んでいる条件は、ある許容範囲をもって設定した三次元の空間内に存在することになる。ところが、現実にはその「標準」が三次元空間のどの位置であるのかが捉えられていないために、図3の四角内のように、至適条件はブラックボックスの中にあると言わざるを得ない。ブラックボックスで起っていることをあるがままに何らかの手段で観測しようとしているのが

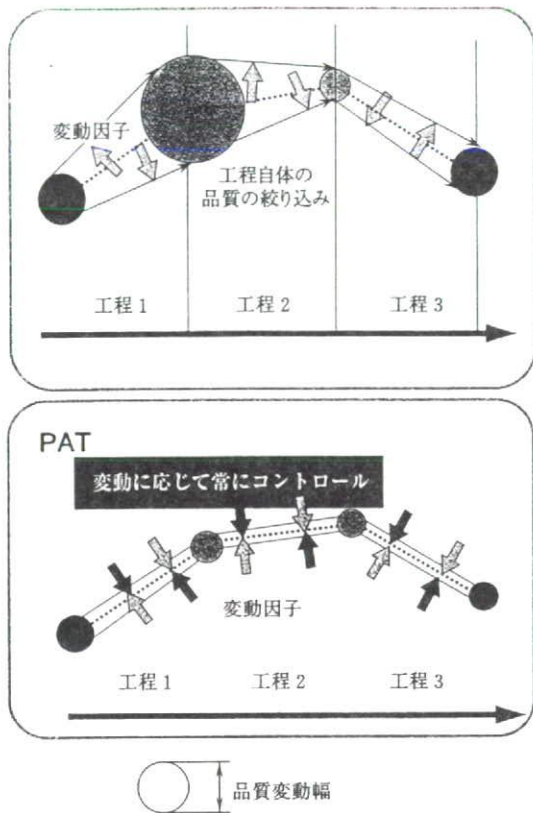


図4 工程変動幅とPAT

PATであり、このことを“Convert data into knowledge”と表現している。

製造工程においてさまざまな分析機器を駆使して、そのデータを製造および品質管理に活用するというPATを導入することによって、①中間および最終製品の品質について、これまで知っていた事項よりも多くのデータがもたらされるようになり、新たに工程の特徴を知ることができる。②リアルタイムで中間製品の傾向、挙動を検出することができるようになり、製造作業へのリアルタイムのフィードバックが可能となる。③工程の特徴を捉えることにより、工程内の重要なパラメーターへの理解が深まり、製品の品質が連続的に監視され、恒常的に品質向上を図ることができる。

また、この工程の理解により、各単位操作(各工程)における独自の変動幅と、その単位操作に至る前工程までの中間製品品質幅の吸収度合いというものも見ることができるようになると考えられ、工程間のフィードフォワード的な管理も可能になると考えられる。その結果、製品の堅牢性を高めることができ、工程の進行に伴い品質の変動幅が小さくなることが推察される(図4)。

しかしながら、一方では、NIRをはじめとする分析機器を具体的にどのように製剤機器に組み込んで対応するのかという点や、その精度に関する点、膨大なデータの取り扱い方など、具体的な方法に関しては多くの実績を積んだシステムではないため、まだまだ検討が必要であるとの意見も多く出され、積極的な取り組みとまではいかないことも現実である。

おわりに

今後の新規製剤の複雑化や、よりスムーズな申請などの環境から、行政側、企業側のWin-Winとなるべき一歩を製剤プロセスの現場へ新たな分析機器を持ち込み、できることから行うことで踏み出すことを期待したいと考えている。特に固形製剤プロセスにおいては、粉体取り扱いのプロセスであることの難しさから、その必要性はより高いように思われる。

製剤開発段階における品質設計を目的としたPATと製造現場での品質の継続的な向上を目的としたPATには違いがあるが、どちらも工程の理解を深めることにより、品質を安定化させることを最終目的とし、この点は、FDAのPATガイダンスにも書かれていることと一致している。

スタートポイントをどこに置くべきなのかという点は、さまざまな考え方があり一概には言えないが、プロセスという点から考えると「見えなかった物が見えるようになること」「クリティカルであるポイントがはっきりわかること」での品質の安定性は確実に上がるといえる。まずはポイントを見つけることができる分析装置を製造の現場に入れることがスタートポイントであり、利点となる1歩目ではないかと考えている。

参考文献

- 1) <http://www.fda.gov/cder/OPS/patcrystalSub.pdf>
- 2) Steve Hammond (Pfizer)：第1回ISPE日本地域本部冬期大会(2003.2.27 熱海)

話題

医薬品の品質のためのガイドライン ICH Q 8 及び Q 9 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

医薬品規制調和国际会議 (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 (Q 8)、品質リスクマネジメント (Q 9) 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。¹⁾ 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の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ったが、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るべきであることの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

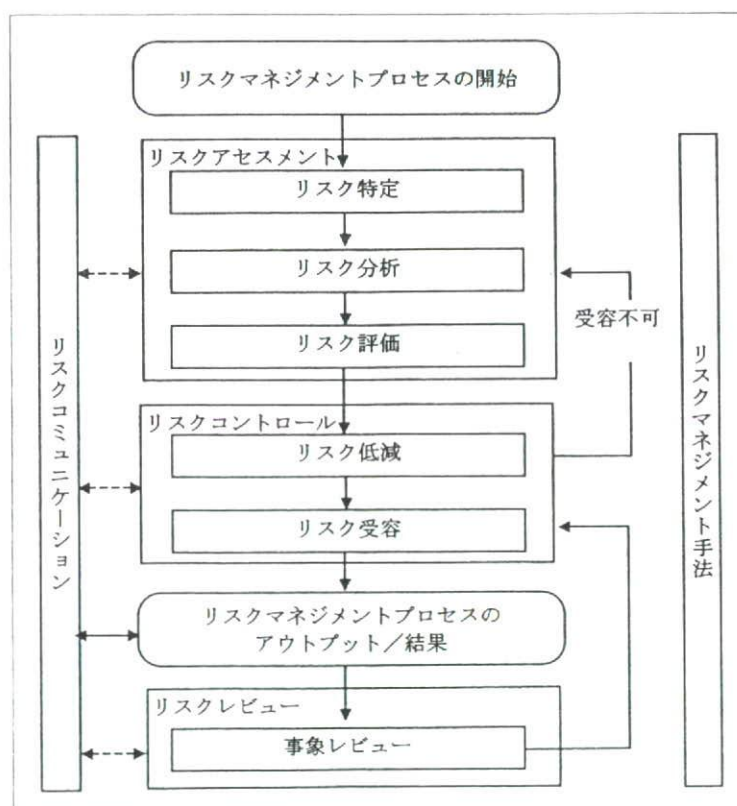


図1 典型的な品質リスクマネジメントプロセスの概要

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

このように、製剤開発の過程はリスクマネジメントの適用が強く推奨される領域である。製剤・工程開発から製造・品質管理にいたる過程をリスクマネジメントの言葉で説明すると「研究開発において行われる基礎データ収集、製品設計、プロセス設計、評価法設計を理化学試験、臨床試験、科学的判断に基づき行われる開発はリスクアセスメント段階と捉えられ、開発段階できめられた製造プロセスに従い製造し、品質試験の結果により品質の恒常性を保証しようとする実生産はリスクコントロール段階ととらえることができる」となる。

一方、Q8ガイドラインの目的には“(申請書の)製剤開発の経緯の項において、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。また、審査官及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。これにより、製品設計・製造プロセス設計におけるリスクアセスメント及び製造におけるリスクコントロールの重要点を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)を求めている。さらに、規制適用の程度がリスクの程度によることを述べている。

このように2つのガイドラインは、企業へ対しては「科学」と「リスクマネジメント」に根ざした努力を促し、それに呼応し、行政の係わりを弾力的に行える体制を構築していくことを推奨している。これらのことは、最近の国際会議を通じよく観察できる。²⁾ FDAの講演内容からは、規制の柔軟性を通じ企業活動を活性化するとともに、医薬品を審査・監視の効率性を同時に上げようとする意図が見える。一方、EUの講演からは国際基準を新薬だけでなく医療用医薬品すべてに適用すべく、欧州薬局方、審査手順をICH基準に合わせ、さらに拡大EUに浸透させる努力がうかがわれる。我が国においてはQ8及びQ9ガイドラインは、2005年から施行された改正薬事法下の品質関連の制度(例えば、製造法の詳細な約束をする制度)に大きく貢献することが期待される。

参考文献

- 1) ICHのホームページは <http://www.ich.org/>、日本におけるICHのホームページは <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html> で英文ガイドラインとともに日本語訳が掲載されている。
- 2) 例えば、第五回医薬品品質フォーラムシンポジウム、最新のQ8の考え方及びそれを新医薬品申請にどのように生かすべきか?、(2006年6月、横浜)；2006 ISPE/PDA Joint Workshop Challenges of Implementing ICH Q8 and ICH Q9 Practical Applications, 2006年12月、Washington DC, 2007年2月、Brussels.

