



# ICHQ10 医薬品品質システムの狙い 製造販売業者の役割

第11回医薬品品質フォーラム  
平成23年2月3日

医薬品医療機器総合機構  
品質管理部  
清原孝雄

- 
1. ICHQ10: Pharmaceutical Quality System (PQS)ガイドラインの狙い
  2. 改正薬事法における製造販売業者の役割
  3. Q10と製造販売業者

1. ICHQ10: Pharmaceutical Quality System  
(PQS)ガイドラインの狙い

2. 改正薬事法における製造販売業者の役割

3. Q10と製造販売業者



## Q10がICHトピックとして採用された経緯

2003年7月のブラッセル会議において、FDAの提案により「21世紀の医薬品cGMP ; Risk-Based Approach」というGMP関連ワークショップが開催され、**「リスク管理と科学を取り入れた、製品ライフサイクル全体に適用可能な調和された品質システム」**というビジョンが採用された。

科学的なリスク評価およびリスクマネジメントに基づいて、企業における品質システムおよび規制当局における審査(評価)・査察に対する統合化された新たなアプローチを行うことにより、継続的な品質改善の達成を目指している。

これを受けてICHのトピックとして3件を採用することとなった。

製剤開発 : Pharmaceuticals Development (PD) : Q8  
リスク管理 : Risk Management (RD) : Q9  
品質システム : Quality System (QS) : Q10

## ICHQ10の位置づけ

医薬品の開発段階から商業生産、更にその製品の終結までのライフサイクルを通じての製薬企業のための実効的な品質マネジメントシステムのモデルを記載したガイドライン

ISOの概念に基づき、適用されるGMPを包含し、**ICHQ8及びQ9を補完する**包括的なモデル

現行の規制要件を超えた新たな要件を創出することは意図しておらず、付加的な部分の実施は任意である。

(各極の規制やGMP等に規定されていない事項の実施は任意)

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指示を具体的に示している。

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を強化するものである。

## ICHQ10の適用

製品ライフサイクルの各段階間の相違及び各段階における各々の目標を認識しながら、各段階に適切かつ釣り合ったレベルで適用すること。

**製剤開発**: 原薬、新規添加剤、処方等の開発、  
製造プロセスの開発、スケールアップ、分析法の開発

**技術移転**: 新規製品の開発から製造、業務委託  
市販品の製造所及び試験検査施設の施設内及び施設間

**商業生産**: 原料調達から出荷配送までの全ての製造行為  
(卸の活動を除く)

**製品の終結(使用終了まで)**: 文書記録の保管、サンプルの保管、  
製品の継続的な評価及び報告

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各極のGMPを補強する。

## Q10の目的

### 製品実現の達成

患者、医療従事者、規制当局並びに内部及び外部顧客ニーズに適合する適正な品質特性を有する製品を供給するためのシステムの確立、実施、維持

### 管理できた状態の確立、維持

製造プロセスの稼働性能及び製品品質に対する実効的なモニタリング及び管理システムの開発及び運用、それによる継続する適切性及び製造プロセスの能力の保証を提供

### 継続的改善の促進

適切な製品品質の改善、製造プロセスの改善、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の特定、実施し、それにより品質ニーズを恒常的に増強する。

### 規制当局の柔軟な対応の期待

- ・リスクに基づいた規制当局の判断
- ・追加審査なしでのデザインスペース内で製造工程の改善
- ・承認後申請の低減
- ・製品出荷試験減少につながる「リアルタイム」の品質管理

# ICHQ10の内容

## 目次

1. Pharmaceutical Quality System (医薬品品質システム:PQS)
  - 1.1 Introduction
  - 1.2 適用範囲
  - 1.3 ICHQ10と各極のGMP要求事項、ISO規格及びICHQ7との関連
  - 1.4 ICHQ10と薬事的アプローチ
  - 1.5 ICHQ10の目的
  - 1.6 達成のための手法:製品知識管理及び品質リスクマネジメント
  - 1.7 設計及び内容に関する考慮点
  - 1.8 品質マニュアル
  
2. Management Responsibility (経営陣の責任)
  - 2.1 経営陣の責任
  - 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 外部委託作業及び購入原材料の管理
  - 2.8 製品の所有権変更に関する管理



## 目次（続き-2）

### 3. Continual Improvement of Process Performance and Product Quality（プロセス稼働性の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

### 4. Continual Improvement of The Pharmaceutical Quality System（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. Glossary（用語）

付属書1—科学及びリスクに基づく薬事的なアプローチに対して  
今後見込まれる機会

付属書2—ICHQ10医薬品品質システムモデルのダイアグラム

## PQSの要素

- ・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
- ・変更管理システム
- ・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

これらの要素は各極のGMP規則で要求されているであろうが、Q10の意図は製品品質のライフサイクルアプローチを進めるための要素にまで拡張しようとしている。

これらの要素に関し、製品のライフサイクルの各段階の相違や目標を認識し、適切で釣り合った適応をしていくこと。

## 達成のための手法

### 1) 製品知識管理(KM)

製品、製造プロセス及び構成資材に関連する情報を、獲得、分析、更新、保管及び伝播する体系的な取り組み

### 2) 品質リスクマネジメント(QRM) : ICH Q9

## PQSの設計及び内容に関する考慮点

PQSは、共通の理解と一貫した適用を促進するため、十分に構築され明快でなければならない。

PQSを開発又は変更する場合には、当該企業の活動規模及び複雑さを考慮に入れるべきである。

外部委託された作業並びに購入原料管理は、適用対象に含めるべきである。

**経営陣の責任**は、特定されるべきである。

経営陣のコミットメント

品質方針の確立と品質計画の規定

十分で適切な資源(人的、財政的、物的、施設及び整備面)の決定と提供

適切な情報伝達プロセスの確立と実施の保証

マネジメントレビュー

これらの要素や、QRM、KMの手法に関しては、一部の部署や部分的な対応ではなく、**全社的(Corporate)**な、かつ体系的な対応が実行されることが重要である。

## Quality by Design: QbDアプローチ (ICHQ8)

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との認識

本方策は、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により、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・製造スケール・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示す。

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、将来の改善に役立たせることが出来る。

品質達成のためのプロセスを強化し、当局が企業側の戦略をよりよく理解する一助となる。

### デザインスペース (Design Space)

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

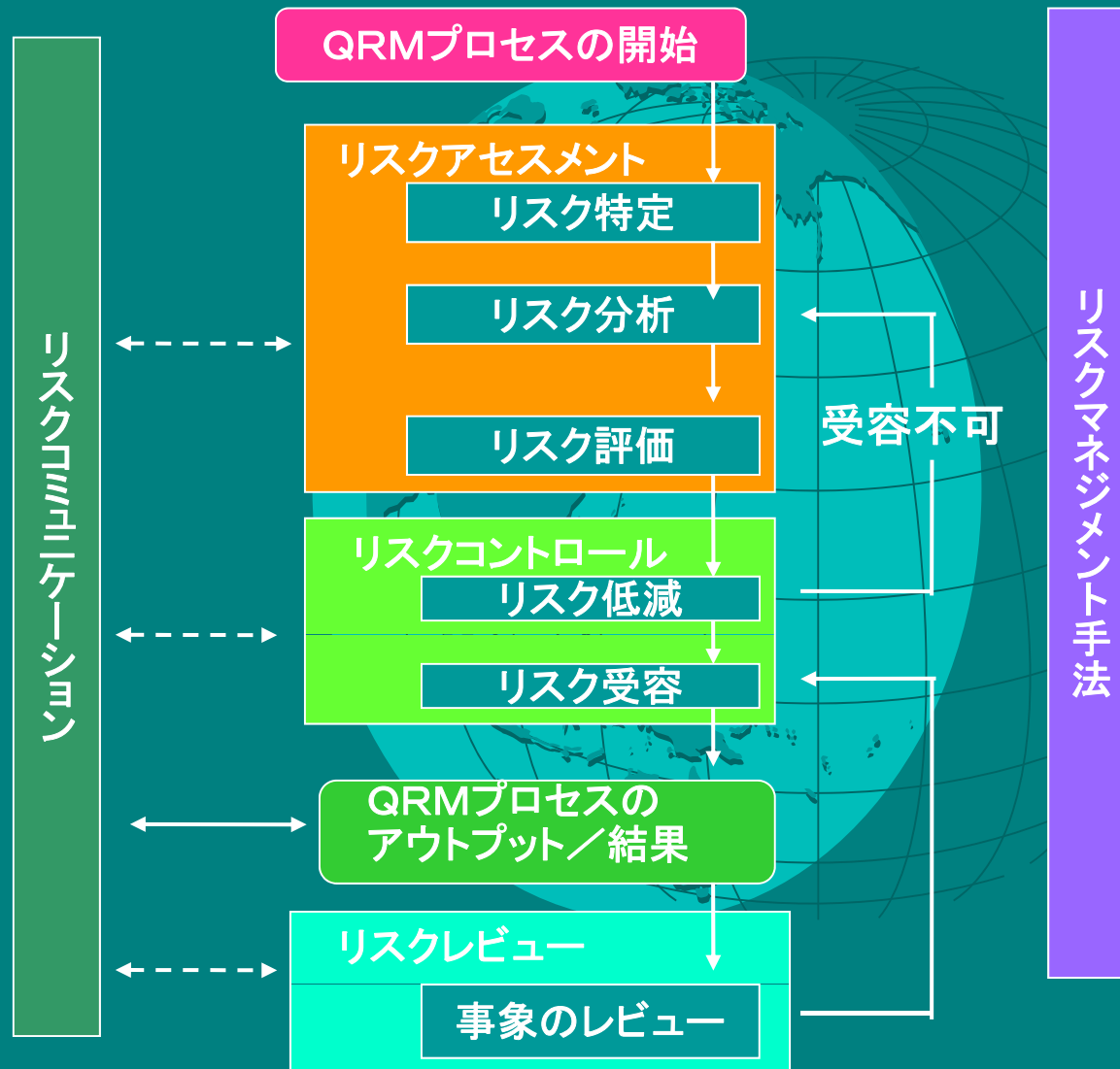
工程の入力変数とCQAとの関係は、デザインスペースを用いて説明することができる。

### リアルタイムリリース試験 (RTRT)

工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、予め評価されている物質(中間製品)特性と工程管理との妥当な組合せが含まれる。

# ICHQ9 品質リスクマネジメント(QRM)

## 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の体系的なアプローチを提供する。

品質リスクマネジメントによって製薬企業と規制当局の両者が製品ライフサイクルにわたり、原薬及び製剤の品質に関して、リスクに基づくより有効で一貫した決定が出来るようになる。

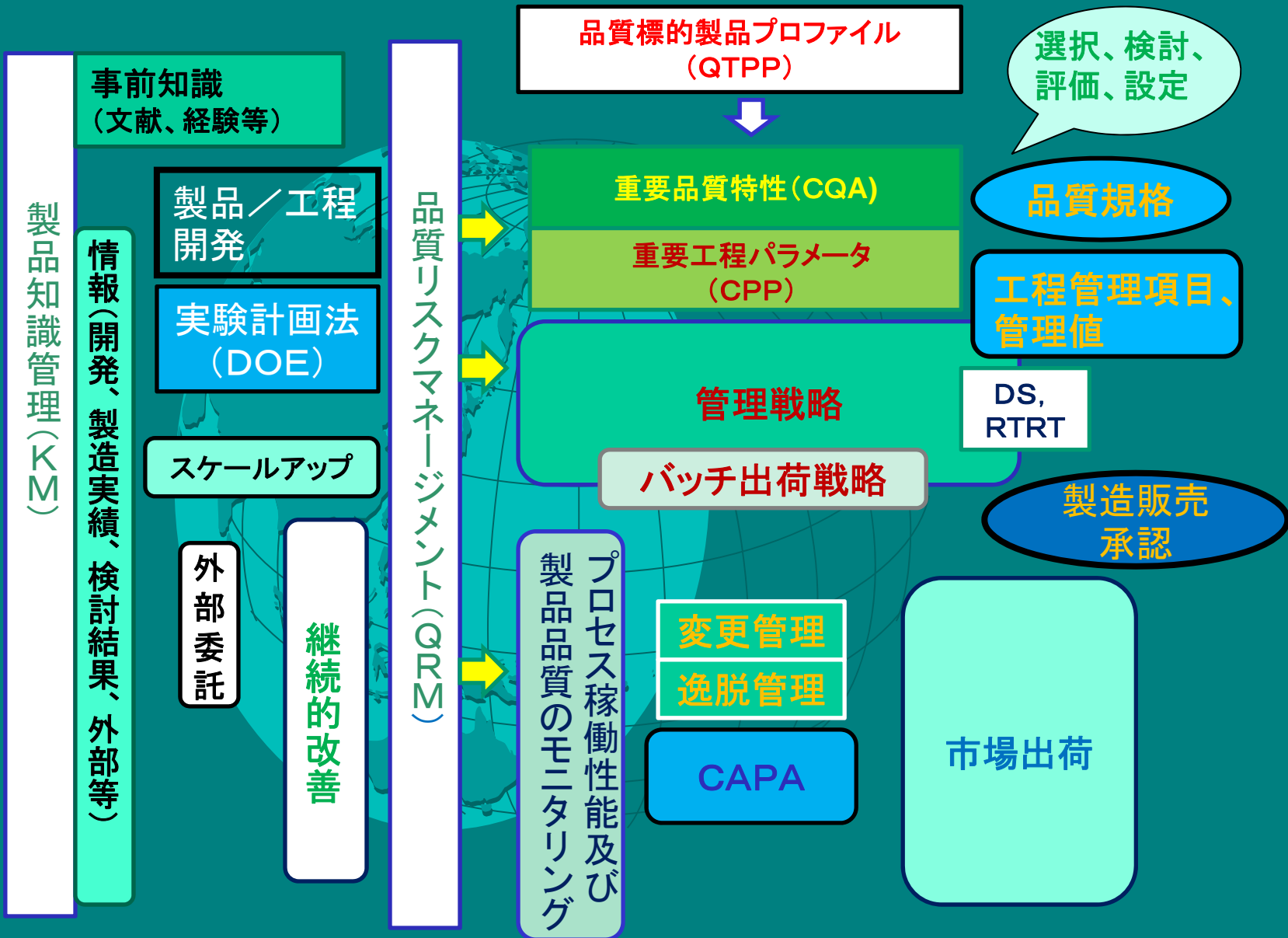
# PQSの概念図

製剤(医薬品)開発

技術移転

商業生産

終結



## ICH Q Trioに基づく品質保証のあり方

企業におけるより実質的な品質システムの構築、継続的な品質改善の達成を行うためには、Q Trioを取り込んだより科学的でリスク管理を取り入れた対応が求められる。

その企業の組織の規模や対象となる製品特性等を考慮し、適切かつ釣り合ったレベルで適用する必要がある。

これらの実施は、(規制で規定されている事項以外は)  
義務ではない。

しかしDSやリアルタイムリリースなどを採用し、規制の柔軟性を求めようとする場合には、それを保証することができるPQSが構築され、適切に運用されていることが前提となる。



1. ICHQ10: Pharmaceutical Quality System  
(PQS)ガイドラインの狙い

2. 改正薬事法における製造販売業者の役割

3. Q10と製造販売業者





# 薬事法改正

平成14年7月31日

薬事法：医薬品の品質・安全性・有効性確保の観点から、  
製造・販売に関して必要な規制を行う

国際的整合性

科学技術の進歩

企業の責務の強化

柔軟性のある規制

- ・市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直し  
製造販売承認への移行（施行平成17年度）
- ・承認審査体制の見直し  
医薬品医療機器総合機構の設立（施行平成16年度）
- ・生物由来製品の安全確保対策の充実（施行平成15年度）
- ・医療機器の安全対策の抜本的見直し（施行平成17年度）

# 製造販売承認への移行

製造承認から製造販売承認になるということは

医薬品となる物質としての承認

実際に市販される医薬品(製剤)についての承認

原薬自体は承認不要(製剤の承認に含まれる)

有効性、安全性が保証された高品質な医薬品を  
安定的に供給することが、製造販売業者の責務

実際に販売される製品の品質及びその恒常性の確保

品質は規格だけでは担保できず、製造方法、工程管理も  
重要であることの認識

規格だけでなく適切に製造方法、工程管理が規定され、  
実践されていることが重要(GMPの遵守)

原薬及び製剤の製造(原材料、添加剤等も含む)  
工程委託部分も対象

# 製造販売承認制度では製造販売業者が最終責任

## ◎承認申請書は製造販売業者が提出

一部変更申請、軽微変更届出も製造販売業者が実施  
(MF登録部分はMF登録者)

## ◎製造に関しては製造販売業者が管理責任を負う

実際に販売される製品の品質及びその恒常性の確保

規格、試験方法(原材料、原薬も含む)

製造方法、工程管理項目及び管理値

設備・機器の管理

逸脱、変更に関する対応 等

承認書記載事項に限らずGMP管理事項も確認する  
必要がある

# 承認申請書の製造販売業者による提出

## 製造販売承認取得までのフロー



# 承認申請書とCTD文書の関係

Module 1  
(CTD対象外)

承認  
申請書

承認要件

CTD  
Module 2

第二部(概要)

承認事項

製造業者、  
製造方法他

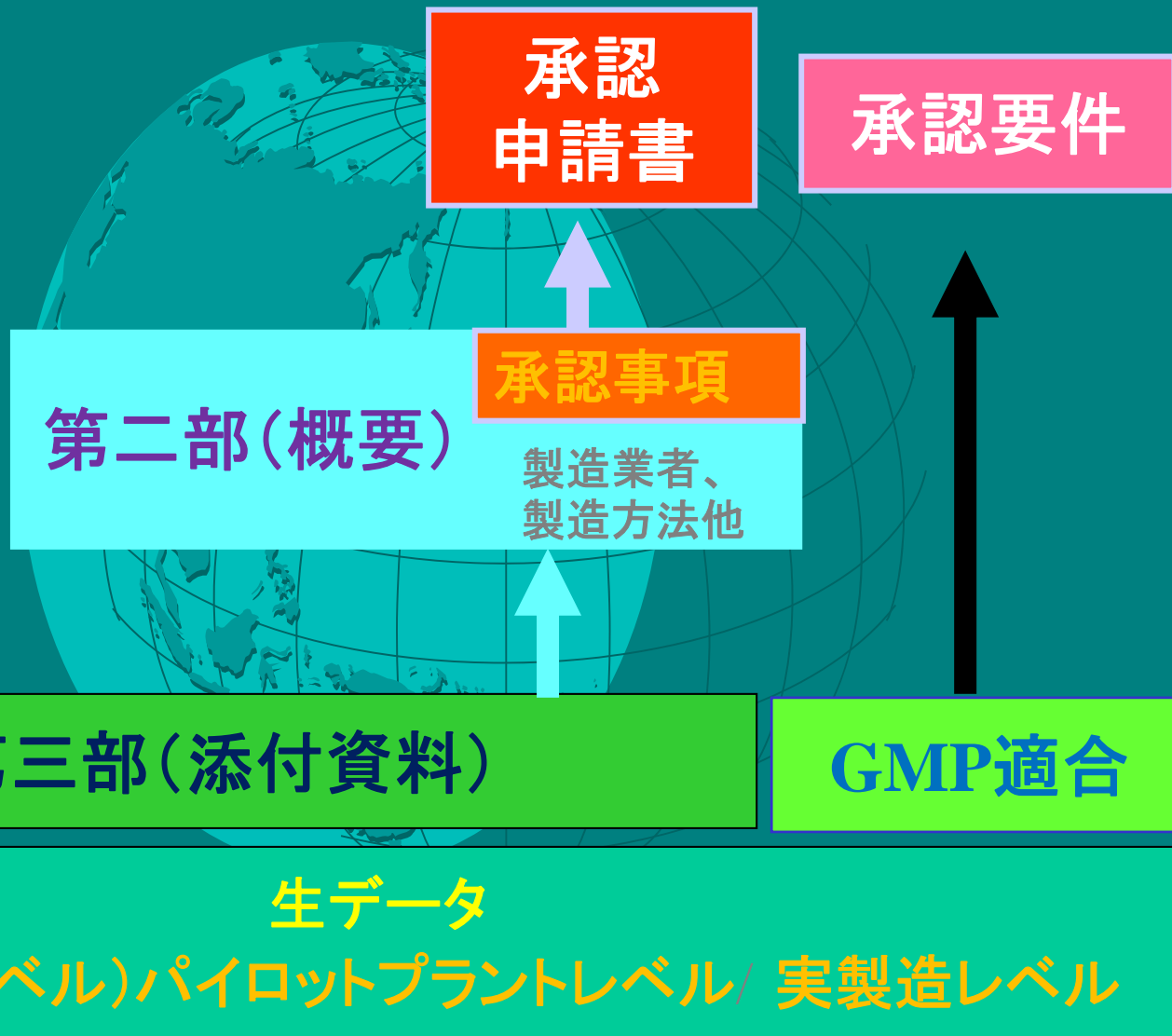
CTD  
Module 3

第三部(添付資料)

GMP適合

生データ

(実験室レベル)パイロットプラントレベル/ 実製造レベル



## Module2(第二部:品質に関する概括資料)

- ・Module3(第三部)の内、重要事項について記載

### 日本の申請における第二部(概要)の位置付け

承認申請された新医薬品について、医療上の有用性に関する申請者の評価も織り込み、申請医薬品の全体像を述べたもの

**審議会、審査レビューで重要な資料**

**承認申請書** : Module1の一部: **当局との約束事項**

第二部(概要)の中から品質を担保するために製品並びに原料等の規格や製造方法並びに工程管理等Criticalな事項を**遵守すべき事項(規制要件)**として選択し記載

**申請者が作成し、規制当局が審査し承認する。**

製造方法等の変更を行い、承認事項の変更の必要が生じる場合は、一変申請／軽微変更届が必要である。

# 承認申請書への記載事項

製造業者、製造場所、施設

規格及び試験方法

製造方法(原薬:出発物質～製剤:包装・保管まで)

フローチャート

スケール

操作条件(主要な運転パラメーター)

工程の重要な管理項目及び管理値

重要な機器は作動機序を示す。特別な機能を持つ機器

原材料、重要中間体の管理

品質(類縁物質、光学活性、結晶多形、粒子系等)に  
影響を与えるもの

薬事法改正により、既承認品も承認申請書に、より詳細な  
製造方法を記載することが必要となった。(記載整備)

Criticalな事項を遵守すべき事項(規制要件)として  
選択し記載



## マスターファイル(MF)制度の導入

承認申請書に製造方法の詳細を記載することになり  
ノウハウ等、知識財産保護のためマスターファイル(MF)制度を導入

原薬等の製造業者が製造方法等に関するノウハウを  
承認申請者に開示したくない場合に、そのノウハウを含む情報を  
マスターファイル(MF)として当局に登録

製剤の承認申請者が承認申請資料においてMF登録番号を引用する

規制当局がMFに記載された原薬に関する詳細な情報を  
承認申請資料の一部として審査

MF登録情報は承認書に一部代わるもの及び添付資料  
承認申請者に開示すべき情報(これも登録申請書に記載)を別添で規定  
承認申請者及び承認取得者(製造販売業者)に登録事項の変更について  
事前に連絡すること(軽微な変更の届出についても連絡すること)

MF登録対象品であっても、製造販売業者はGQP省令の規定に従い、  
当該製造業者の製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に行われていることを確認する必要がある。



# 届出制の導入

承認書記載事項に関し

従来の一変事項の他に届出事項を設ける

品質に与える影響の可能性が小さい変更: 軽微な変更  
は届出とする

一変事項か届出事項は申請者が設定し、  
当局側が承認する。

届出事項に関する変更は、自主管理事項として、  
変更管理手順に基づき適切に対応する(GMP対応)

届出: 変更後30日以内に(バリデーション等に基づき)

変更部位について届け出る

GMP査察時に確認

# 軽微変更の設定

品質に与える影響の大きさ

開発段階の検討、経験

実製造における実績

バリデーション

予測

実際には、対象物質、製造方法等により  
ケースバイケースである

品質に影響を与える可能性の少ない運転パラメーターは  
目標値／設定値としての記載も可能  
目標値／設定値とした場合には、製品標準書あるいは  
標準操作手順書に目標値の許容範囲を  
設定しなければならない。

**GMP対応**：製造業者の自己管理

## 製造に関する製造販売業者の管理責任

- 製造販売業者として責任のとれる適切な責任体制  
品質管理業務に従事する者の責務及び  
管理体制を文書により適正に定める
- 委託先と委託の範囲、出荷可否決定に関する手順等
- 市場へのお荷可否決定のための規格、製造フロー、  
重要管理項目と管理規格、
- 変更・改訂履歴等品質にかかわる重要な事項
- 製造業者等の製造管理及び品質管理が、  
適正かつ円滑に実施されていることの確認

## 品質管理業務の手順に関する文書(GQP省令第6条)

製造販売業者は、品質管理業務を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書を作成しなければならない

1. 市場出荷の管理に関する手順
2. 適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順
3. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
4. 回収処理に関する手順
5. 自己点検に関する手順
6. 教育訓練に関する手順
7. 医薬品の貯蔵等の管理に関する手順
8. 文書及び記録の管理に関する手順
9. 安全管理統括部門その他の品質業務に係る部門又は責任者との相互の連絡に関する手順
10. その他品質管理業務を適切かつ円滑に実施するために必要な手順

## 製造業者との取り決め（GQP省令第7条）

- ・製造業者等における製造業務の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順
- ・製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件
- ・適正かつ円滑な製造管理および品質管理の下で行われていることの製造販売業者による定期的な確認
- ・製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対する事前連絡の方法及び責任者
- ・当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄、その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講じられた措置に関する情報
- ・その他当該製品の品質等に関する情報

## 市場への出荷の管理(GQP省令第9条)

- ・品質管理手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果が適正に評価され、市場への出荷の可否の決定が適切かつ円滑に行われていることを確保すること
- ・品質保証部門のあらかじめ指定したもの又は当該製品の製造業者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、市場への出荷の可否の決定をロットごとに行わせること

製造業者に前項の業務を行わせる場合には次に掲げる事項を取り決めること

1. 製造業者が行う市場への出荷の管理に関する手順
2. 出荷の可否の決定を行う者を当該製品の製造所の中からあらかじめ指定すること
3. 手順からの逸脱等があった場合には、品質保証責任者に対して文書により報告し、その指示に基づき、市場への可否の決定及び市場への出荷を行うこと
4. 製造業者は、市場への出荷に係る業務が適切かつ円滑に実施されていることについて、製造販売業者による定期的な確認を受けること



## 適正な製造管理及び品質管理の確保(GQP省令第10条)

厚生労働省令で定める基準及び事項並びに第7条に規定する取り決めに基づき適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、その結果に関する記録を作成すること

製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合は、当該措置の実施結果の報告を求め、適正に評価し、必要に応じてその製造所等を実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること

品質に影響を与える恐れのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、連絡の内容を評価し、品質に影響を与えないことを確認し、必要に応じて製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを実地に確認し、その結果を文書により報告すること

当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、改善等所要の措置を講じるよう製造業者等に文書により指示すること

適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情報を製造業者等に提供しなくてはならない

## 品質等に関する情報及び品質不良等の処理(GQP省令第11条)

品質情報を検討し、医薬品の品質、有効性及び安全性に与える影響並びに人の健康に与える影響を適切に評価すること

当該品質情報に係る事項の原因を究明すること

評価又は究明の結果に基づき、品質管理業務又は製造業者等における製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合、所要の措置を講じること

情報の内容、評価の結果、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、総括製造管理者に対して文書により速やかに報告すること

改善措置のための指示が必要な場合、製造業者等に文書により指示を行い、文書による結果の報告を求め、それを適正に評価し、必要に応じて改善状態を実施により確認し、その結果に関する記録を作成すること



# 製造販売業

承認権取得者

製造に関する  
管理責任

指示・確認

原材料

報告

添加剤 原材料

出荷

GVP

出荷の可否の決定が適切かつ  
円滑に行われていることの確保

出発物質

原薬  
(製造方法)

製剤  
(製造方法)

包装・保管

製造管理及び品質管理が、  
適正かつ円滑に実施されて  
いることの確認

工程委託

製造業

GMP

- 
1. ICHQ10: Pharmaceutical Quality System (PQS)ガイドラインの狙い
  2. 改正薬事法における製造販売業者の役割
  3. Q10と製造販売業者

## Q10(PQS)の実施に関する国内対応

PQSの実施に関しては、品質リスク管理、技術移管、外部委託、品質方針等の事項が含まれ、上級経営陣の参画が必須であり、全社的対応が要求されている。

日本の場合、**製造販売業者に係る事項**が大きなウエートを占め、GMPだけでなく、**GQP**による対応も対象となる。

製造業者にとっては採用は義務ではないが、当局側としては、提出された資料や内容についてそれを評価する必要がある。Q-Trioの環境下では、(特にPAIの場合)査察と審査の協力が重要になってくる。

査察においても、PQSの実施推進に関して、どのように判断し、どのように指導していくかが重要なポイントとなる。  
(監視指導・麻薬対策課の参画、都道府県の関与、査察官の教育訓練)

# 実際の製造における製造及び品質管理、品質モニタリングへの適用

製品の品質及びその恒常性を確保するために設定した管理項目や管理範囲はDSに適応しているか

製造あるいは委託製造における技術移管

工程のモニタリング等はライフサイクルを通じて、継続的に実施され、適切に評価されているか

逸脱管理、変更管理への対応が適切に行われているか

製品知識管理  
品質リスクマネジメント

これらの要素を活用したシステムが適正、適格に機能していること

査察での確認事項

# 経営者（製造販売業者、製造業者）の責任

十分で適切な資源の決定と提供  
マネジメントレビュー

担当する役員  
総括製造販売責任者、製造管理者

原材料の購入先管理（購入先の選定、定期的な調査、  
生物由来原料基準対応も含む）

外部委託（製造、試験）

製品ライセンスの承継、譲渡

製造業者（GMP）だけでなく

製造販売業者（GQP）を含めた対応が求められる

## 日本におけるPQSへの対応

医薬品の品質保証において、リスク管理と科学を取り入れ、製造工程のより高い理解を図ることにより、より適切で合理的な対応を行うことが求められてきている。

またそれにより規制の柔軟性を求めるという動きがでてきている。

その方策としてPQSが提案、合意され、その実施が求められている。

これらの実施は、(規制で規定されている事項以外は)義務ではないが、その考え方や対応のかなりの部分は、日本においてもGQPやGMPに記載されている事項と共通するものである。

PQSの要素や手法に関しては、従来でも、その要素は部分的に取入れられ、一部の部署で行われていた。

しかし、PQSとしての対応においては、統合的に、全社的な、体系的なライフサイクルを通じた取り組みが必要

手順や実施すべき項目、考え方、責任等を予め文書として規定  
検討内容及び経緯、処理あるいは実施内容、判断の根拠等を文書化し、  
関連各部署が、必要な時に利用できるような体制の構築が重要

## PQSの導入に関して

米国FDAはQ-Trioによる実践を推奨  
EUやPIC/SのGMPにはRMは取入れられている  
アジアをはじめ、世界各国が採用を検討

国内の対応(管理レベル)が諸外国より低い、遅れているとみなされ、問題が生じる懸念がある。

外国への製品(原薬等を含む)輸出  
相互承認協定締結の推進  
使用者(患者さん)への保証、説明責任

国際的に通用する品質管理レベルを確保するためには、  
Q Trioに基づく品質管理は必須となるであろう。

その企業の組織の規模や対象となる製品特性等を考慮し、  
適切かつ釣り合ったレベルで適用する必要がある。

各社における状況を再確認し、その結果を踏まえて、現状を考慮した上、PQSの各要素や手順を適切、的確に取入れ、ライフサイクル全般を通じて活用できるよう全社化され、体系化された、その企業に相応した管理体制を(段階的に)構築し、適正に運営していくことが重要である。



## PQSを導入することにより

以下の事項に関して、科学的でリスクベースに基づくより適切で合理的かつ柔軟な対応が期待される

### 承認申請書の製造方法の適切な記載

- ・記載事項の選定、(製造工程並びに重要な品質特性及び工程管理項目)規格及び試験方法
- ・一変事項と届出事項(軽微)との切り分け
- ・製造方法の変更、規格及び試験方法の変更、製造所の追加・変更
- ・外部委託、承継 等

### 製造業者等の製造管理及び品質管理が、適正かつ円滑に実施されていることの確認

- ・市場への出荷可否決定のための規格、製造フロー、重要管理項目と管理規格
- ・逸脱、変更・改善等品質にかかわる重要な事項 等

PQSを導入することにより、ライフサイクルを通じての企業内の各部署間及び全社、並びに外部関係者、製造販売業者と製造業者間での、製品品質と製造管理に関する理解と的確で合理的な対応が促進されること、さらには規制当局の柔軟な対応につながることを期待される。





ご静聴ありがとうございました