

以下のスライドは2008年9月10日大阪府家庭薬工業協同組合主催の研修講演会で用いたものです。講演終了後以下の質疑応答がありましたので付記させていただきます。

Q:ISO9000とICH Q10の関係について:

会社がISO9000を取得すればICHQ10を満足していることになりますか?

A:確かに、ICHQ10はISO9000を議論・作成の基礎の一部にはしております。しかし、Q10は医薬品(製品・品質のための)品質システムをテラーメイドしたものですのでISO9000の取得がQ10を満足することにはなりません。

Q:ICHQ10にあって、ISO9000にも、GMP、GQPに含まれない内容はありますか?

A:技術移転(technology transfer)、知識管理(knowledge transfer)はどこにも含まれていないように思います。2003年のワークショップ以来、

企業内では開発と生産、行政内では審査と査察の連携が弱点として認識されてきました。Q10以前に、ICHQ8に基づく製剤開発P2セクションは企業内、行政内の連携の鍵になる文書と捉えられています。

コメント

Q8は申請添付書類P2に対するガイドラインでありますので、Q8で定義されているデザインスペースは、最終製剤、最終製造工程を対象にしております。端的に言いますと、日本の承認書の製造法欄内に書かれる内容が対象です。又、デザインスペースを設定するか否かは企業側の戦略に抛りますので、設定は必須ではありません。

1

ICH品質ガイドラインの最近の動向と展望

医薬品関連産業技術者を支援する商品開発、 製剤開発、生産技術、生産管理に関する講習会

2008年9月10日 大阪 薬業年金会館

国立医薬品食品衛生研究所薬品部
檜山 行雄

2

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

3

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。

4

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

5

2003年7月厚生労働省スライド15/15

MHLW's Expectation to ICH

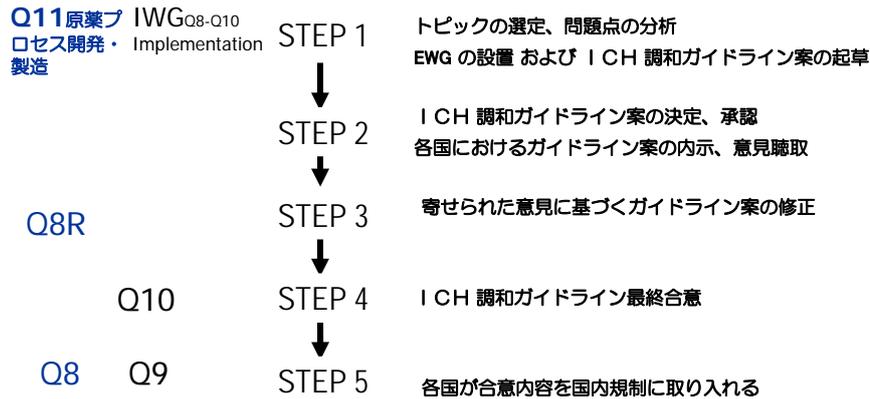
Comprehensive approach for quality management

- 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



7

* 改正薬事法、ICH、厚生労働科学研究など *

改正薬事法下の規則など	ICH discussion	厚生労働科学研究など
2002 改正薬事法成立	2002 CTD Q&A	2002 QS/GMP ガイダンス班
2004 GMP省令 意見公募など	2003 GMP workshop in Brussels Q8 and Q9 開始	2003 承認書記載班 査察方針班 CTD モック
2005 製造法の承認書への記載 改正薬事法実施 GMP・QMS調査要領	2004 Q8 reached step 2	2004 査察方針 Approval matters GMP guideline
2006 製剤GMP指針 無菌ガイドライン	2005 Q9 reached step 2 Q8 and Q9 reached step4	2005 スキップテスト 査察チェックリスト
2008 改正治験薬GMP	2008 Q10 reached step4	2005 無菌ガイドライン 2006- 2008 P2/モック
		変更管理システムガイド

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

9

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

10

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。

11

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。

12

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

13

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

14

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

15

ICH Q9 Quality Risk Management

目的； 用語の統一、プロセスの提示、適用領域の提示

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)

16

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

17

Q9の用語(2)

リスク(Risk)

危害の発生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)

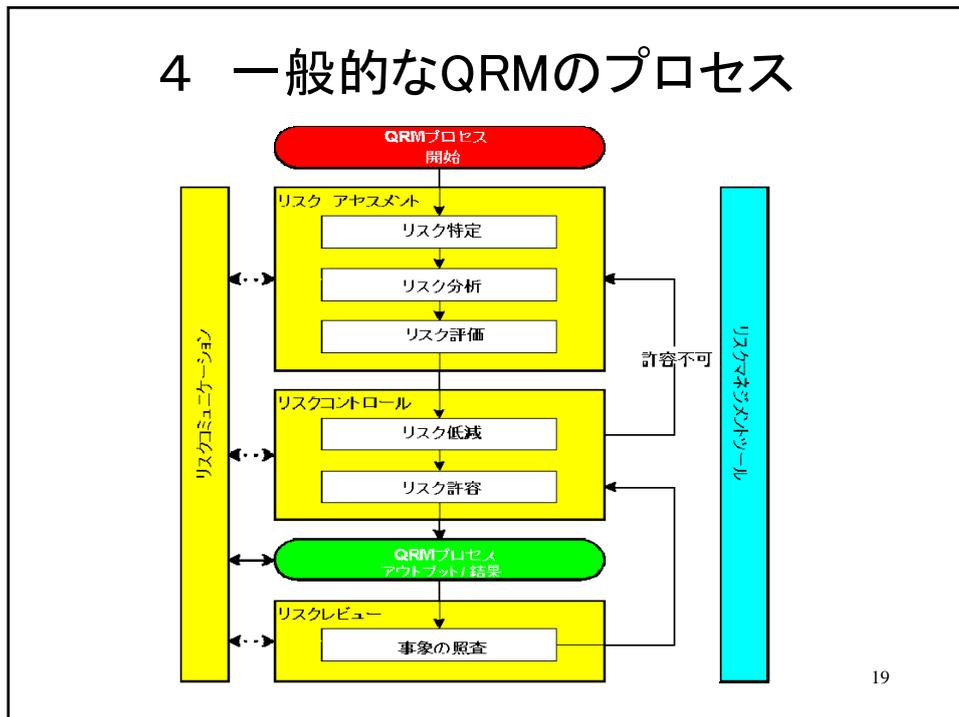
健康への被害。製品品質の不良または安定供給の欠如による被害を含む。

ハザード(Hazard)

危害の潜在的な原因 (ISO/IEC Guide 51)。

18

4 一般的なQRMのプロセス



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？

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 Guide73)
 - 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？
 - リスク制御の結果、新たなリスクは発生しないか？

21

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(患者、医療従事者、規制当局、製薬業界等)の間で共有すること
 - 情報: 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

22

4.6 リスクレビュー

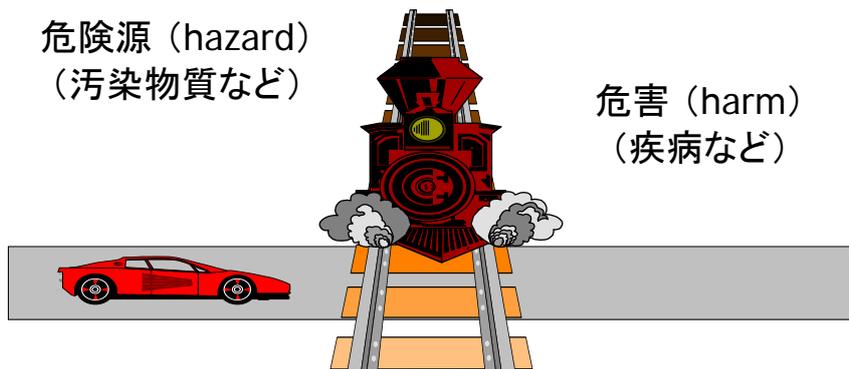
- 新しい知見や経験を考慮に入れ、リスクマネジメントプロセスのアウトプット／結果を照査・監視
 - 計画されたもの（製品品質照査、査察、監査、変更管理など）
 - 偶発的のもの（不良調査で判明した根本原因、回収など）

23

リスク (2007. 12松村氏スライドより)

危険源 (hazard)
(汚染物質など)

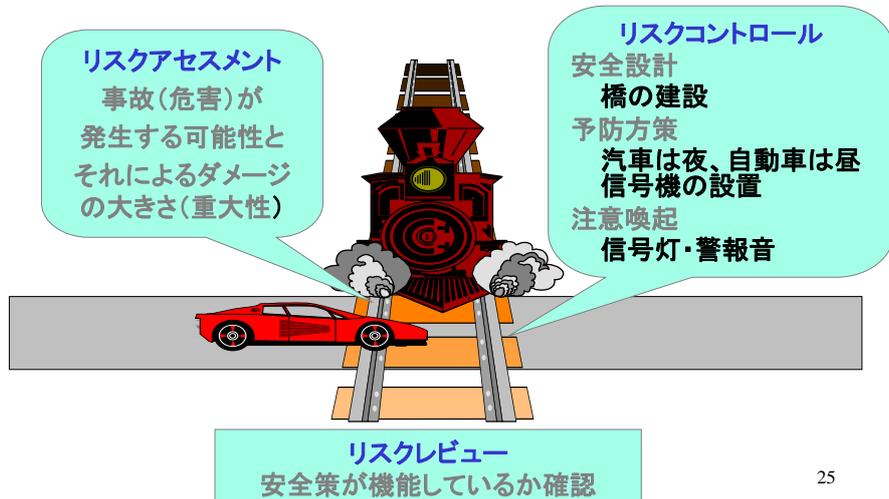
危害 (harm)
(疾病など)



リスク (risk)
(危害の発生する可能性と重大性)

24

リスクマネジメント (2007. 12松村氏スライドより)



25

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

26

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サイクル

- 研究開発段階: 基礎データの収集、製品設計、製造プロセス設計、評価法設計
(リスクアセスメント リスクコントロール手法の開発)－ICH Q8
- 実生産段階: 製造プロセスの維持、品質試験－GMP
(リスクコントロールの実践、リスクレビュー)

27

Q9通知発出後の取り組み

ブリーフィング・パック(日本語版)の公開
(2007年4月)(製薬協・厚生労働科学研究)
医薬品医療機器総合機構のICH ホーム
ページ

説明会・シンポジウムの開催

- 製薬協(2007,7月)
- 製剤機械技術研究会・医薬品品質フォーラム合同シンポジウム(12月)

解説書の出版

- 製薬協:PDF版のWeb掲載(2007, 3月)
- ファームテク ジャパン(2007, 4月)
- 製薬協:会員向け資料配布(2007,7月)

28

ICH Q10ガイドラインの概要

- ・ 医薬品の製品研究開発から製造・品質管理全般を包括管理し、継続的改善を推進する製薬企業向けガイドライン
- ・ GMPで包含されていない経営者・管理者の責任、製品開発(ICH Q8)と生産工場間の技術・知識の共有などに係わる指針

29

ICH Q10ガイドラインのスコープ

- ・ 製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、
 1. 現在のGMPを補完するシステム
 2. ICHのQガイドラインの要点を適用したシステム
 3. 継続的改善を促進するシステムが含まれる
- ・ ガイドラインを作成する手法
 - ①現在のGMPを補完するために、ISO9000を出発点にする
 - ②医薬品の品質システムとして説明・解析する
 - ③製品ライフサイクルを通じた継続的改善及び包括的品質システムの必要性並びに機会を強調するために、科学を基盤とした要素を特定し充実させる

30

第1章 医薬品品質システム(1)

はじめに

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ ICH Q10は、現行の規制要件を越えて新たな期待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。

31

第1章 医薬品品質システム(2)

適用範囲

- ・ 製品ライフサイクル全期間にわたり、バイオテクノロジー及び生物学的製品を含め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のため、製品ライフサイクルは新規製品及び既存製品に適用される。

医薬開発、技術移転、製造、製品の終結

32

第1章 医薬品品質システム(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、特異的な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達成を製薬企業と規制当局に対し支援することで、各極間の要件の橋渡しとなる。

33

第1章 医薬品品質システム(4)

薬事的取り組みとの関連

- ・ 特定の製品又は製造施設に対する薬事的取り組みは、製品及びプロセスの理解、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実効性に相応すべきである。
- ・ 実施された場合には、通常は医薬品品質システムの実効性は製造所における当局の査察の間で確認され得る。
- ・ 科学とリスクに基づく薬事的取り組みを増強する潜在的な機会は、Annex 1に示されている。
- ・ 薬事的プロセスは、各極で決定される。

34

第1章 医薬品品質システム(5)

達成のための手法

i) 製品知識管理 (Knowledge management)

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する。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

35

第2章 経営陣の責任

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、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章及び4章に記載されているように、定期的なプロセス及び製品品質、並びに医薬品品質システムレビューの結果を評価しなければならない。

36

第3章 プロセス稼働性能と製品品質の継続的改善

- ・ 各極GMP要件およびICH Q7ガイドラインは、ICH Q10の基礎を形成する。
- ・ ICH Q10の目的を達成するこの基礎を補強する4つの特異的な医薬品品質システムの要素の一部は、各極GMP規則の下で要求されている
 - ・ プロセス稼働性能および製品品質モニタリング システム
 - ・ 是正措置および予防措置(CAPA)システム
 - ・ 変更マネジメントシステム。
 - ・ プロセス稼働性能および製品品質のマネジメントレビュー
- ・ しかし、ICH Q10の意図は、製品品質へのライフサイクルアプローチを促進するためにこれらの要素を増強することである。

37

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。

38

第4章 医薬品品質システムの継続的改善(1)

- ・ 医薬品品質システムの管理及び継続的改善のために、実施すべきActivitiesを記載

品質システムのマネジメントレビュー

- ・ マネジメントは、医薬品品質システムを定期的にレビューする正式なプロセスを持つべきである。
 - i) 医薬品品質システムの目的の達成の確認
 - ii) 医薬品品質システムの中で製造プロセスのモニターに用いられる以下のような重要業績評価指標の評価：
 - (1) 苦情、逸脱、CAPAおよび変更マネジメントプロセス
 - (2) 監査を含む自己評価の結果
 - (3) 当局の査察と指摘事項および顧客監査などの外部の評価

39

第4章 医薬品品質システムの継続的改善(2)

・ 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
- ii) 医薬品品質システムを増強しうるイノベーション
- iii) ビジネス戦略および目的の変更

・ マネジメントレビューおよびモニタリングの結果:

- i) 医薬品品質システムおよび関連するプロセスの改善
- ii) 資源の配分または再配分および/または人員の訓練
- iii) 適切な場合、品質方針および品質目標の改訂
- iv) 適切な問題の上級経営陣への上程を含む、マネジメントレビュー結果および措置のタイムリーで実効的な情報伝達

40

Q10 現在の認識

ガイドラインの性格、適用範囲: 推奨事項であって、法的な要件とするものでない。研究開発ベース企業、後発品企業、原薬製造メーカー、バイオテック、小企業から国際大企業まで幅広く使える指針とする。したがって、ガイドラインに書かれているすべての適用を推奨するものではない。

ガイドラインの使用: 現存のシステムの自己評価、経営・管理者の責任の明確化、研究開発部門と生産部門の連携改善などに用いる。

各行政の立場: ICHのガイドとしては推奨事項とする。ただし、日本においてはQ10ガイドラインに記述される一部がGQP省令を通じ、製造販売業者の許可要件となることが想定される。 欧州においてはQ10をGMPルールの付属書とする。米国FDAは“GMP関連の品質システム”ガイダンスの代わりにQ10を採用する可能性を示唆している。

41

- **ステップ4で追加された事項**
- **2.7 外部委託作業及び購入資材の管理**
- 医薬品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、いかなる外部委託作業及び購入資材の質の監督及びレビューにまで及ぶ。製薬企業は、外部委託作業及び購入資材の質の監督を保證するためのプロセスが実施されていることを確実とする、最終的な責任を負う。これらのプロセスは品質リスクマネジメントを取り入れ、以下を含むこと:
- 外部委託の運用及び資材供給者の決定に先立ち、相手方が業務を遂行し又は規定されたサプライチェーンを用い資材を供給する適性及び能力について審査すること(例えば、監査、資材の評価、適格性確認);
- 関与する当事者の品質関連活動に対して責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、これは委託者と受託者間の契約書に含まれること;
- 受託者の業務遂行能力又は供給者からの資材の品質のモニタリング及びレビューを行い、またいかなる必要とされる改善についても特定し実施すること;
- 入荷した成分及び資材についてそれらが承認されたサプライチェーンからであることを確実とするためモニタリングを実施すること。
- **2.8 製品所有権における変更の管理**
- 製品所有権を変更する場合(例えば、買収を通じ)、経営陣はこの複雑性を考慮し以下を確実とすること:
- 関与する各企業について継続する責任が規定されていること;
- 必要な情報が移管されていること。

付属書2
ICH Q10 医薬品品質システムモデルの図解



43

今後の予定

Q8Rは2008年秋にステップ4予定

Q10は2008年6月にステップ4合意

Q8-Q10 implementation working groupにより事例集約、QA作成(Q8R完成後1年間程度)

Q11 原薬のプロセス開発・製造 2008年夏に開始

国際的議論が調和を越え相乗効果を生み出すことを期待

44

Mock CTDの位置付け

- Module 2のMock (Q8 = Module 3) :
Quality Overall Summary
- 以下の基礎情報はModule 3に記載する事項としてMock CTDのAnnexとする。
 - リスク評価、製造工程の詳細・バリデーション、リアルタイムリリース

45

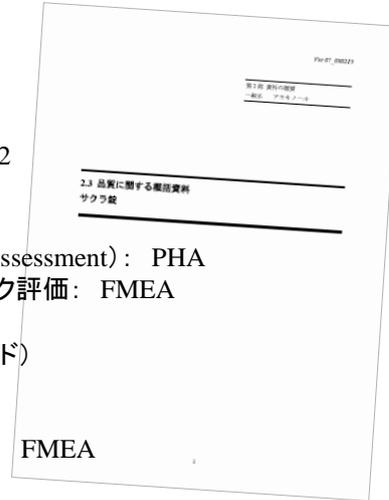
Mock CTDの内容

- 仮想製剤品名：サクラ錠
- Target Product Profile (標的製品プロファイル)
 - 即放性フィルムコート錠
- 原料特性 (原薬)
 - 生物薬剤学的製剤分類 (BCS) クラス2 (溶解性が低く、透過性が高い)
- 製剤特性
 - IVIVC (in vitro/in vivo 相関) あり ⇒ 溶出試験

46

Mock CTDの構成

- 2.3.P.1 製剤及び処方
- 2.3.P.2 製剤開発の経緯
 - 2.3.P.2.1 製剤成分
 - 主成分の特性 ⇒ BCSクラス2
 - 2.3.P.2.2 製剤
 - 標的製品プロフィール
 - 初期リスク評価 (Design Risk Assessment) : PHA
 - 製剤処方及び製造工程のリスク評価: FMEA
 - 製造工程の開発経緯
 - 実験計画 (高リスクの欠陥モード)
 - 評価法の開発 (IVIVC)
 - 品質特性への影響評価
 - 製造工程開発後のリスク評価: FMEA
 - デザインスペース
 - 管理戦略
 - 管理戦略適用後のリスク評価: FMEA



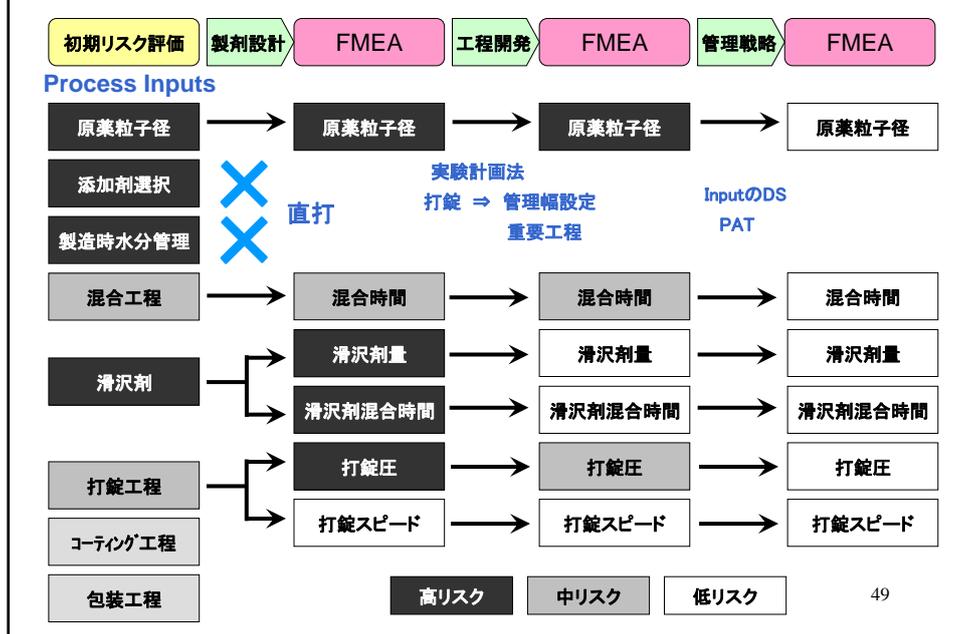
47

Mock CTDストーリー展開



48

Mock CTDストーリー展開



Mock CTD 今後の予定

- 分科会報告書
 - 10ページ程度の報告書本文
 - 添付資料 (Annex)
 - Mock CTD日本語版
 - 同 英語版
- 今後の展開 (第1分科会)
 - 5月頃に公表、広く意見を求める (意見聴取期間: 約2ヶ月)
 - 国立医薬品食品衛生研究所ホームページ