

ICH Q8, Q9, Q10 ガイドライン運用実務研修会 フォローアップ

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

セッション C: 討論会の概略及び結果 まとめ

平成23年4月25日(月)

石川 英司 (大日本住友製薬(株), Q-IWG)

運用実務研修会（東京）

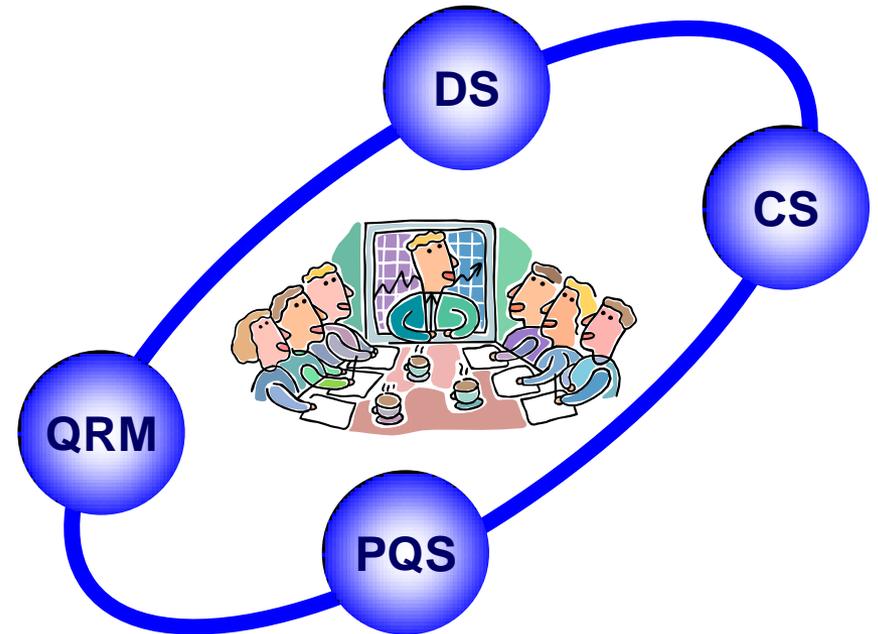
- 参加者数：262名（リーダー、ファシリテーターを含む）
 - 欧米と同様，申込者多数で参加人数を制限
 - 行政（規制）78名
 - 審査（29），調査（29），研究（20）
 - 企業 184名
 - 開発（67），生産（23），品質保証（78），薬事（16）
- 行政側と企業側の参加者が一緒に品質について小テーブルで議論し合う形式の研修会（討論会）は，日本において初めてのケース

討論会：目的

- トレーニング
- 全体講演で紹介された事例研究に基づき、ガイドラインの実践における重要な事項に対し、共通の理解を得る機会を提供する
- 討論会におけるポイント
 - 重要メッセージ
 - 事例研究からの例をレビューし、議論する
 - より明確にすべき点を特定する機会
 - Q-IWG Q&Aなどへ反映させる

討論会：トピック

- 4つのトピック
 - デザインスペース
 - 管理戦略
 - 医薬品品質システム
 - 品質リスクマネジメント



- 参加者はすべてのトピックにおいて議論
- それぞれ約30名の8つのサブグループ
- 各テーブルに参加者／ファシリテーター／リーダー

討論会：進め方

- 1つのトピックにつき2時間・・・合計8時間
- 重要メッセージ(定義を含む)を具体的に説明するために、事例研究に基づいていくつかの例を示す
 - リーダーから説明
- サブグループでの討論
 - ファシリテーターによる進行と記録
- ファシリテーターからの報告
 - 討論の内容
 - 重要メッセージが明確になった否かの確認
 - ガイドラインの運用, 実践において懸念される点
 - さらに明確にする必要がある点

討論会：アンケート結果

- この研修会では、企業側と行政側と一緒に議論することが重要なコンセプトとなっています。このコンセプトは有益なものとなりましたか？
 - はい 88.2%, いいえ 3.9%, どちらでもない 7.9%
- 研修会はあなたの期待に沿うものであった。
 - 強くそう思う 12.3%, そう思う 65.2%
 - 全くそう思わない 1.5%, そう思わない 6.9%
 - どちらでもない 12.7%, 無回答 1.5%
- このような研修会にまた参加したいと思いませんか？
 - はい 83.3%, いいえ 3.4%, どちらでもない 13.3%

討論会：資料

以降の資料は、ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用実務研修会で用いられたテキストからの引用、抜粋です。詳しくは、以下の日本製薬工業協会のホームページからご覧いただけます。

<http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/explanation/ich100715.html>

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

討論会 デザインスペース

リーダー：三ツ木 元章 (PMDA, Q-IWG)

大河内 一宏 (武田薬品工業, Q-IWG)

トレーニングの目的

- デザインスペースの開発
 - デザインスペース開発の諸段階
 - 既に得られている知識
 - QRM
 - DOEとモデル化
 - デザインスペース開発における要素としての工程パラメータと品質特性
- デザインスペースの実施
- 申請資料におけるデザインスペースの提示

DS開発－DOEとモデル化

- DOEの結果は、事例研究で提示された様に、デザインスペースを決定するために十分な情報を示しているか？
- 一変量DOE・多変量DOEが、それぞれどのパラメータに対応しているか、またそれらがどのようにデザインスペースに組み入れられているかを記述すること
- モデルの実施：工程操作および／または分析方法に起因する変動が、モデルの使用においてどのように考慮されているかを記載すること
- モデルの維持および更新のためのプロセスを記載すること

DS開発－工程パラメータと品質特性

- 申請資料におけるデザインスペースの提示は、重要パラメータおよび非重要パラメータを含むことができる
 - 重要パラメータの範囲／モデルは、規制上のコミットメントであり、非重要パラメータの範囲は、申請資料の審査を補足するものである
 - デザインスペース内における重要パラメータの変更は、品質システムによって取り扱う。デザインスペース外の変更は、適切に規制当局へ通知する必要がある
- 非重要パラメータは、品質システムによって管理される

デザインスペースの実施

- 考慮する必要があるPQS要素は何か？
 - バッチ記録およびバッチリリースにおいて、DSはどのように記録されるか？
 - 製造工程の変更の管理において、DSに関する知識をどのように活用するか？
- どの情報を製造施設に伝達すればよいか？

申請資料におけるデザインスペースの提示

- 申請資料では、デザインスペースを明確に提示し、その妥当性を示す必要がある
 - 申請資料では、デザインスペースについて十分詳細に記載する必要がある
 - 完璧な理解を確実にするため、記載には重要パラメータと非重要パラメータを含み得る
 - 申請資料では、QRMおよび／または実験結果に基づいて、重要性(criticality)の妥当性を示す必要がある

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

討論会 管理戦略

リーダー：松田 嘉弘 (PMDA, Q-IWG)

石川 英司 (大日本住友製薬, Q-IWG)

重要メッセージ

- 管理戦略はリスクマネジメントに由来し、目標製品品質プロファイル(QTPP)と連動して、一貫性のある製品品質の保証をもたらすべきものである。
- 管理戦略は、
 - 新しい概念ではなく、
 - 単なる規格ではなく、
 - 製品および工程に関する理解とリスクマネジメントに基づく。
 - デザインスペースはオプションだが、管理戦略はそうではない。
- 管理戦略に関する用語の定義は、ガイドラインを参照

重要メッセージ

- どの工程, どの製品にも, 関連する管理戦略がある。
 - ある特定の製品について, 一つの全般的な管理戦略が存在する。
 - 単位操作に対して管理戦略がある。
 - 管理戦略には, 製造施設に特有の側面が含まれることがある。
- ある特定の製品に対して, 管理戦略への異なるアプローチが可能である(例えば, 工程内試験, リアルタイムリリース試験, 最終製品試験)。
- 安定性試験, 各国の規制当局が要求する試験等のため, 原薬および製剤の規格は依然として必要である。

重要メッセージ

- 企業は、複数の要素に基づいて管理アプローチを選択する
 - 要素には、分析法の感度、機器の限度などが含まれる
- 規制当局は、管理戦略と、リスクが適切に管理されているかを評価する
- 調査員は、スケールアップの適合性やそれを支える製造施設の品質システムの適切性など、製造施設における管理戦略の実施状況を調査する

事例研究を用いた討論のポイント

- 含量均一性に関する管理戦略の諸要素は、どのような段階を経て構築されるか？
 - これが、他のCQA(例えば、力価)に関する管理戦略の諸要素と結びついているか？
 - これが、製品CQAの全般的な管理戦略とどのように合致しているか？
- 異なる管理戦略オプションが提示されているこの混合工程の例における利点は何か？
- この管理戦略は、最終製品の定量と含量均一性を保証するのに適切か？ これらのCQAに関する最終製品試験を、この管理戦略に置き換えることはできるか？
- 提案された管理戦略について、他にどのようなアプローチが考えられるか？

議論すべき論点

- リアルタイムリリース試験を採用した場合、申請資料には、どのような製剤規格が提示され得るか？
- リアルタイムリリース試験により出荷される製品の試験成績書は、どのようなものが考えられるか？

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

討論会 医薬品品質システム

リーダー：森末 政利 (PMDA, Q-IWG)

田村 繁樹 (アステラス製薬, Q-IWG)

トレーニングの目的

- ICH Q10の重要な側面を確認する
- 上級経営陣の役割と責任を理解する
- 製品のライフサイクル全体にわたる, ICH Q10の実務的な適用方法を見出す
 - 新薬
 - 既存製品
- 製品の品質とPQS自体の双方を改善するために, 継続的改善をどのように用いることができるかを明示する

重要メッセージ

- 開発段階で品質を製品に組み込むことが基本
- ICH Q10は, GMPを補強し, GMPを超えたいくつかの要素を導入するISOの品質マネジメントシステム (ISO 9000シリーズ) に基づくPQSの調和されたモデルである
- 新たな規制上の要件を創出することを意図していない
- 例えば, 以下に対して適用される
 - 原薬 (低分子およびバイオ医薬品)
 - 製剤
 - より進んだアプローチおよび従来のアプローチで開発された製品
- 知識管理と品質リスクマネジメント

上級経営陣の役割と責任

- より進んだ開発アプローチ(QbD)を導入する決定は、開発および製造における品質システム間の強力な連携の必要性を補強する
- 上級経営陣は、PQSへのコミットメントを明確に示す。その手段は、
 - PQSを実施し、サポートし、管理するために適切な資源を与える
 - PQSの重要性を伝える
 - すべての関連する機能間の強力なインターフェースを確保する。例：開発、製造、品質部門(QA, QC, QP)、エンジニアリング、サプライチェーンおよび外部委託業務の管理
 - マネジメントレビュー(製造プロセスの稼働性能を含む)、製品品質のレビューおよびPQS自体の実施を通して、システムに参加する

既存製品の継続的改善

- しかし、企業による既存製品および既存工程の改善を促進させなければならない
 - 古い技術や作業方法を使い続けても無意味である
 - PQSは、既存製品の継続的改善から得られる知識にも対応可能でなければならない
- 企業は、規制当局と共に、リスクの検討と管理に取り組むことができる
 - 規制当局は、既存製品および既存工程の改善を希望する企業を奨励・サポートする
 - 意見交換は歓迎される

討論のポイント

- ライフサイクルを通じてICH Q10 型のPQSを実施することにより、企業はどのような付加価値を得るか？
- Q10型のPQSは、より進んだ開発アプローチを取り扱う上で、どのように促進することができるか？
- PQSは、どのように継続的改善を支援することができるか？
- ICH Q10型のPQSを実際に実施するにあたり、障壁となるものはあるか？
- 承認申請資料(Q-CTD)に、PQSの諸要素を記載する必要があるか？
- PQSを設計する前に、決定すべき重要要素は何か？

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

討論会 品質リスクマネジメント

リーダー： 檜山 行雄 (NIHS, Q-IWG)

寶田 哲仁 (持田製薬, Q-IWG)

トレーニングの目的

- 品質リスクマネジメントプロセスに関する理解を促進する
 - 事例研究からの例を用いて, QRMプロセスについて説明する
 - それぞれの組織(開発, 審査, 製造, 調査/監査)でQRMプロセスサイクルを活用する能力を養う
- QRMと知識管理との結びつきに関する理解を促進する
- Q-IWGへのフィードバック

重要メッセージ

- なぜQRMを使用するのか？
 - QRMの使用により、開発、技術移転、製造、承認後の変更から製品のライフサイクル全体にわたって、意思決定プロセスを改善することができる
- 品質リスクマネジメントは、全体的なプロセスであり、リスクアセスメント、コントロール、レビューなどは、個々のステップのみを表す
- QRMは一回限りの活動ではなく、繰り返されるプロセスである
- QRMの活用により、リスクコントロールを通じてより強固な品質保証につながる
 - リスクの認識を促す
 - リスクは無くなるものではない
 - リスクは予測・防止・管理できる

重要メッセージ

- **企業がQRMを活用すれば、規制当局は、企業の製品と工程に関する理解、また、製造された製品の品質を保証する能力に関して、より強い確証を得ることができる**
- **規制当局（審査員と調査員の両者）は規制活動を方向づけるためにQRMを用いるべきである。これは企業のQRMの使用とは別のものである。**
 - リスクに基づく規制上の決定（品質上の欠陥が疑われる場合など）
 - 申請資料の審査
 - 調査の計画と実施
 - 調査指摘事項の優先順位付け

重要メッセージ

QRMの2つの主要原則:

- 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されるべきである
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである

重要メッセージ

- 適切な人材が議論の場にいることを確認することにより、**QRM実施の主観性を低減すること**
(例: 多分野, 各利害関係者を含めるなど適宜)
- **QRMの手法を適切に使用し, 結論と妥当性を明確に提示すること**
 - 明確で一貫した表現／用語を, 国際的に合意された定義に基づいて用いる
 - 方法論の論理および意思決定の透明性
 - 欠陥を正当化するためにQRMを用いることはできない
- **製品および工程に関する知識を増やすために, QRMを積極的に使用すること**

討論のポイント

1. 開発, 審査, 製造や調査においてQRMを使用するメリットは何か？
2. これらの方法を適切に使用するために, 規制当局と企業に期待されるトレーニングおよび理解のレベルとは？
3. 品質リスクマネジメントを, どのように知識管理にリンクさせるか？
4. 申請資料には, QRMについてどの程度詳細に記載する必要があるか(一般論/ケースバイケース)？

討論会：ICH Q-IWGへのフィードバック

- 重要メッセージは明確になったか？ Yes / No
- 実施に関して、実務上の懸念はあるか？
 - 例：必要な地域間での調和に関する懸念，各地域／地区的な問題による懸念
- 調和された方法論を運用するために、より明確にする必要のあるのはどの点か？

謝辞：ファシリテーターの皆様

- デザインスペース
 - 奥田 晴宏
 - 中西 民二
 - 岡崎 公哉
 - 奈良崎 竜一
 - 原 芳明
- 医薬品品質システム
 - 永井 宏忠
 - 長島 孝司
 - 仲川 知則
 - 山田 純
- 管理戦略
 - 川西 徹
 - 本田 二葉
 - 小幡 孝行
 - 濱浦 健司
 - 宮嶋 勝春
- 品質リスクマネジメント
 - 清原 孝雄
 - 高木 和則
 - 佐々木 秀樹
 - 竹内 巧

(敬称略)