

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: 分科会討論会の概要及び結果 品質リスクマネジメント

平成23年4月25日(月)

高木 和則(PMDA)

免責事項

このスライドに含まれる内容は、

- 平成22年10月25日-27日に開催された「ICH Q8, Q9, Q10ガイドライン運用研修会」セッションDトラック:品質リスクマネジメントで使用されたスライドからの抜粋
- また、一部個人的見解を含むが、PMDAの公式見解では無い。

トピックリーダー

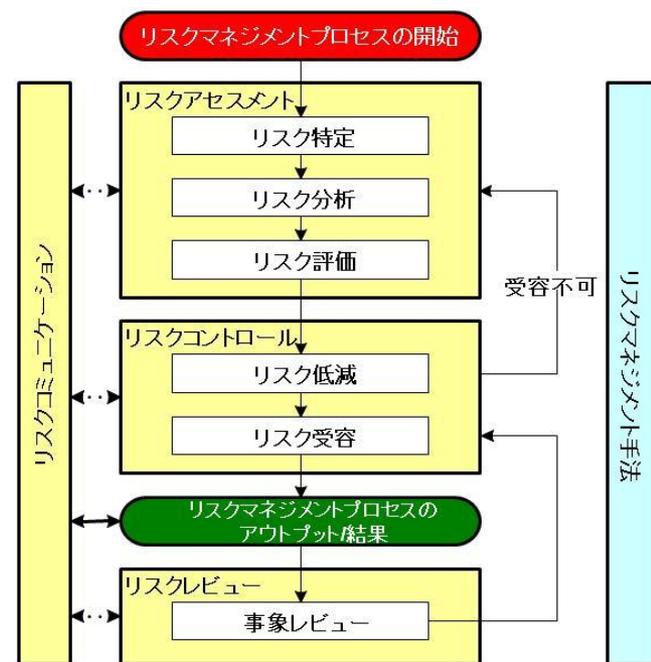
- 規制当局：
 - 檜山 行雄 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 企業：
 - 寶田 哲仁 (持田製薬株式会社)

ファシリテーター

- 規制当局：
 - 清原 孝雄 ((独)医薬品医療機器総合機構)
 - 高木 和則 ((独)医薬品医療機器総合機構)
- 企業：
 - 佐々木 秀樹 (日本新薬株式会社)
 - 竹内 巧 (キッセイ薬品工業株式会社)

【QRMセクションの目的】

- 品質リスクマネジメントプロセスに関する理解の促進
 - 事例研究からの例を用いて、QRMプロセスについて理解を促進する
 - それぞれの組織（開発、製造、審査、調査/監査）におけるQRMプロセスサイクルに関する討論を行う。
- QRMと知識管理の結びつきに関する理解を促進する



【重要メッセージは明確になったか?】

概ね“はい”

【総括】

- QRMの実践経験は増えつつあり、参加者の約5割はQRMの使用経験あり
 - 個別の部署では、導入されている
 - 企業により差があり、発展途上である
 - 導入経験者と非経験者で意見の差がある
 - 全ての利害関係者の間で、継続的対話が必要(例えば、行政と企業、審査と調査、開発と生産)

- (海外のWorkshopでは、約6割が使用経験がないと回答)

【申請資料中でQRMをどのように取り扱うべきか?】

- 全体的に経験が少ない
- 詳細度については、合意形成が無い
 - 求められる詳細さのレベルは明確になっていない
(製剤開発にQRMを用いる時のQRM手法)
- 製造工程理解のストーリーを示すための十分な情報が必要
 - スコアより過程が重要

【申請資料中でQRMをどのように取り扱うべきか?】

～サクラ錠より～

	原薬粒子径	添加剤の選択	製造時の水分管理	混合	滑沢剤	打錠	コーティング	包装
in vivo 挙動								
溶出性								
定量								
分解								
含量均一性								
外観								
摩損度								
安定性-化学的								
安定性-物理的								

	低リスク
	中リスク
	高リスク

図 3. 2. P. 2. 2-3 初期リスク評価要約

～初期リスク評価～

原薬粒子径、賦形剤及び水分が品質に及ぼす可能性のある特性

表 3. 2. P. 2. 2-1 予備危険源分析結果

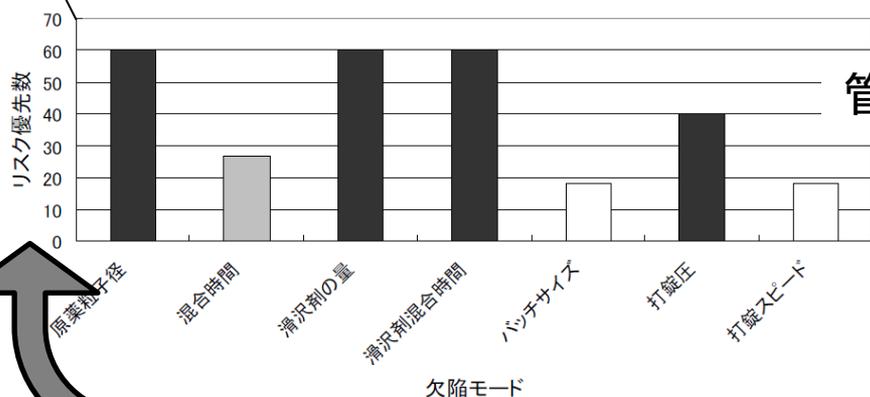
ハザード	事象	重大性	発生確率	リスクスコア
原薬粒子径	in vivo 挙動	3	5	H
原薬粒子径	溶出性	3	5	H
原薬粒子径	定量	3	1	L
原薬粒子径	分解	2	1	L
原薬粒子径	含量均一性	3	3	M
原薬粒子径	外観	1	1	L
原薬粒子径	摩損度	1	2	L
原薬粒子径	安定性-化学的	1	2	L
原薬粒子径	安定性-物理的	1	2	L
賦形剤の選択	in vivo 挙動	3	3	M
賦形剤の選択	溶出性	3	4	H
賦形剤の選択	定量	1	2	L
賦形剤の選択	分解	1	3	L
賦形剤の選択	含量均一性	2	2	L
賦形剤の選択	外観	3	3	M
賦形剤の選択	摩損度	4	4	H
賦形剤の選択	安定性-化学的	3	3	M
賦形剤の選択	安定性-物理的	3	3	M
製造時の水分管理	in vivo 挙動	1	2	L
製造時の水分管理	溶出性	1	3	L
製造時の水分管理	定量	2	4	M
製造時の水分管理	分解	4	4	H
製造時の水分管理	含量均一性	1	1	L
製造時の水分管理	外観	1	2	L
製造時の水分管理	摩損度	2	2	L
製造時の水分管理	安定性-化学的	3	3	M
製造時の水分管理	安定性-物理的	2	2	L

【申請資料中でQRMをどのように取り扱うべきか?】

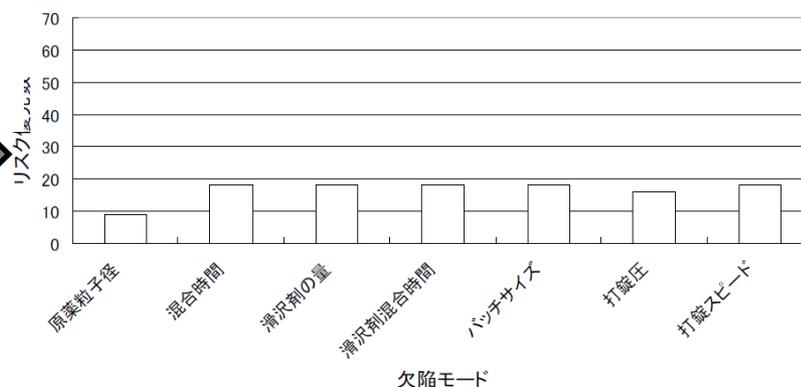
表 3. 2. P. 2. 3-5 FMEA リスク分析結果

～サクラ錠より～

標的製品プロフィール/ 品質特性	潜在的な欠陥モード	影響	重大性	発生確率	検出性	リスク優先数
溶出性	原薬粒子径	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	混合時間	不均一	3	3	3	27
溶出性	滑沢剤の量	溶出低下	3	5	4	60
溶出性	滑沢剤混合時間	溶出低下	3	5	4	60
含量均一性	バッチサイズ	不均一	3	2	3	18
溶出性	打錠圧	溶出低下	4	5	2	40
含量均一性	打錠スピード	不均一	3	2	3	18



管理戦略



実験計画法等によりリスク低減

管理戦略後のリスク評価

【申請資料中でQRMをどのように取り扱うべきか?】

- 申請資料中の承認申請書(M1)においては...
 - ▶ 承認申請時に工程パラメータ等は、軽微変更届出事項と一部変更承認申請事項を記載すること

リスク評価(分類) \neq 承認事項

リスク優先数(RPN) = 重大性スコア × 発生確率スコア × 検出性スコア

【QRMを導入するに際しての懸念は?】1

- QRMプロセスを進める早期の時点での開発部門、製造部門及び適切な他の専門分野の連携が困難
 - 連携例は少なく、組織的・体系的に実施されていない
 - 文書化され、見直され、説明可能なプロセスシステムになっていない
- QRMを採用することにより、承認又は調査がより困難になる？

【QRMを導入するに際しての懸念は?】2

- 導入には資源・コストがかかるという懸念がある
 - 文書化の負担
 - ビジネス上のマネジメントシステム(PQSを含め)の取り入れと取り入れることによって生ずる負荷
 - 膨大なデータ(ナレッジ)をどう取り扱うのか
(データ>情報>知識>理解)



解決するためには

- 上級経営陣のサポートが必須
 - 必要な資源の配分
 - QRMに対する理解

【QRMを導入した際の利点は?】

- 導入にはハードルがあるが、長期的な利得を考えるべき
 - 品質に対する継続的な改善が可能
 - 品質に対する的確な説明責任が果たせる
 - 資源(経費、人材等)の効果的な活用が可能
 - 知識(ナレッジ)の共有を適時行える

【QRMの運用のためには？】1

- アセスメントtoolの適切な選択

- 一長一短である
- 定性的な手法が場合により適切なこともある

欠陥モード影響解析(FMEA)、予備危険分析(PHA)

潜在危険及び作動性の調査(HAZOP)、故障の木(FTA)

- QRMの決定における判断根拠

- リスクアセスメント
→スコアよりもリスクランキング、背景・プロセスが重要
- リスクコントロール
→リスク受容には理由が必要であり、患者により受容可能か十分に考慮した上で判断

【QRMの運用のためには？】2

- 規制当局の期待と企業の実践に対する認識の共有
- 規制当局の連携及び責任
 - 審査員と調査員の間での情報の共有化
 - 他国の規定当局どおしの一貫性
 - 承認前調査で審査員を同行させることは非常に有益
 - 実地調査の優先度決定では、導入済み
- より解釈しやすい説明文は欲しいが、規範はいらない

【QRMの運用のためには？】3

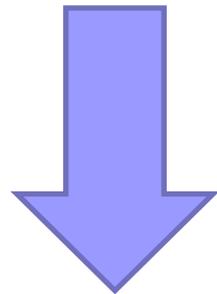
- 受託者／サプライヤーが様々な企業を支えている場合、彼らに対するQRMの実践（GQPに関連して）
 - 受託者とサプライヤーで情報／知識のアクセスの程度に差がある
- リスク受容の意思決定のばらつき
 - リスク受容の意思決定はその重大性による
 - 残存リスクの受容の程度の一貫
 - 上位職位からの意見に引っ張られる

【ベストプラクティスとは？】

- QRM は品質に対するリスクの系統的プロセスとして用いられる
- 期待に関するフィードバック
 - 審査員と企業側の事前のミーティングはその品目の理解を促進するために有益である
- 得られた経験や教訓を企業側と規制当局間で共有化することが望まれる
 - QRMを経験した推進者を活用することによって無駄を省く
 - 実務研修のようなワークショップ

【QRMの原則】

- リスクはゼロには、出来ない！！



チーム
低減できるか 受容できるか

- 品質に対するリスク評価は、科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結されるべき
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける資源配分(労力、形式、文書化)は、リスクの程度に相応する