

ICH Q9 (R1)
Quality Risk Management
品質リスクマネジメントに関するガイドライン

医薬品医療機器総合機構

青山 暁

ICH Q9 (R1)日本メンバー

MHLW/PMDAトピックリーダー	国立医薬品食品衛生研究所	坂本 知昭
MHLW/PMDA副トピックリーダー	医薬品医療機器総合機構	青山 暁
JPMAトピックリーダー	中外製薬株式会社	藤江 宏
JPMAオブザーバー	大塚製薬株式会社	仲川 知則

ICH Q9改正の背景

- 有効な品質リスクマネジメント（QRM）のアプローチは、開発及び製造中に潜在する品質問題を特定し、コントロールする予防的な手段を提供し、より高品質の医薬品を患者に提供することを可能とする。また、QRMに基づく適切なリスクコミュニケーションは品質に問題が生じた場合の意思決定にも有用であり、QRMは品質システムの重要な構成要素である。
- ICH Q9はQRMについて、体系的なアプローチを提供することを目的として策定されており、ICH Q9で示されたQRMの原則や手法は、業界と規制当局の双方に QRM のアプローチを導入する上で有用だった。
- しかしながら、ICH Q9で想定されていたQRM の利点はまだ十分には達成されておらず、当該問題を解決するために、ICH Q9の改正が求められている。

ICH Q9 (R1)作業の目的とゴール

医薬品の製品ライフサイクルを通じた品質に対する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、レビューに対する系統だったプロセスの実施・運用を支援する品質リスクマネジメント（QRM）ガイドライン（GL）を提供する。

- ① 初版のICH Q9 GLがStep5に達してから約15年が経過し、各国での現在までの実装化後の経験をフィードバックする。
- ② 初版の議論はICH Q10の議論の前に行われたことがあり、ICH Q10, Q12, Q14などの考え方を反映する。

などを目的にアップデートを行う。

この改正により、レギュレーション及び業界間におけるQRMの考え方に関する共通認識化を図る。また、併せて追加のトレーニングマテリアルを作成する。

QRMの利点の完全な実現を目指すための改善点

改正ガイドラインでトピックとなる4つの項目

ICH Q9で想定されているQRMの利点の完全な実現を目指すために改善すべき4つの領域について限定的かつ具体的な修正を行う。

- リスクアセスメント及びQRMアウトプットにおける高い主観性 (Subjectivity)
- 製品の安定供給 (Product Availability)に関するリスク
- QRM作業の形式性 (Formality)を構成するものについての理解の欠如
- リスクベースの意思決定に関する明確性の欠如

その他、ICH Quality Discussion Groupより提案のあった2点に対する対応

- 用語の改正（リスク特定→ハザード特定）
- トレーニングマテリアル中のトピックとして「ハザード特定」と「リスクレビュー」も取り扱う
→ 上と併せて、合計6つのトレーニングマテリアルを作成

ICH Q9 (R1)改正トピックの説明

- **リスクアセスメント及びQRMアウトプットにおける高い主観性 (Subjectivity)**
- 製品の安定供給 (Product Availability)に関するリスク
- QRM作業の形式性 (Formality)を構成するものについての理解の欠如
- リスクベースの意思決定に関する明確性の欠如

主観性に関する改正箇所

章	新設／改正
1 序文	改正
4.1 責任	改正
5.3 主観性の管理と最小化	新設

主観性に関する改正の背景（1）

- 以下の理由等から、リスクアセスメント及び品質リスクマネジメントのアウトプットにおいて高い主観性が存在しており、リスク管理における有効性のレベルにばらつきをもたらす可能性がある。
 - 主観性の高いリスクスコアリングの方法
 - リスクがどのように評価されるか、並びにハザード、危害及びリスクが異なる利害関係者によってどのように認識しているかが異なること
- リスク評価および品質リスクマネジメント活動から主観性を完全に排除することはできないが、バイアスや行動因子への対処を含め、十分に理解されている戦略を用いてコントロールすることができる。

主観性に関する改正の背景（2）

- 主観性の高いリスクアセスメントを減らすことにより、科学的根拠に基づく製造、管理戦略、バリデーション活動につながり、その結果コストを削減し、他の活動へ資源を活用できるようになる。
- ICH Q8、Q10及びQ11ガイドラインは、科学的根拠及びリスクに基づく適用が期待されている。品質リスクマネジメントにおける主観性をより明確に扱うためにICH Q9を改正することは、品質リスクマネジメントに対する理解を深め、Q8、Q10、Q11(及びQ12)ガイドラインの継続的な実施を可能とする／加速させることに役立つ。

主観性に関する改正の概要（1）

- 主観性がハザード特定とその発生確率の推定、リスク低減の推定、品質リスクマネジメント活動からの意思決定の有効性等、品質リスクマネジメントプロセスのすべての段階にどのように影響を与えるかが示された。
- 主観性は、リスクがどのように評価されるか、また、ハザード、危害及びリスクがどのように認識されるかの相違を通して生じることが示された。
- 主観性は、リスクスコアリング尺度の設計が不完全な手法を使用することによっても生じることが示された。

主観性に関する改正の概要（2）

- 品質リスクマネジメント活動から主観性を完全に排除することはできないが、バイアスに対処し、品質リスクマネジメント手法を適切に使用し、関連するデータと知識の入手源を最大限に活用することによって、主観性をコントロールすることができる場合があることが示された。
- 品質リスクマネジメント活動に関与するすべての参加者は、主観性の可能性を認識し、予測し、対処すべきであることが示された。

ICH Q9 (R1)改正トピックの説明

- リスクアセスメント及びQRMアウトプットにおける高い主観性 (Subjectivity)
- **製品の安定供給 (Product Availability)に関するリスク**
- QRM作業の形式性 (Formality)を構成するものについての理解の欠如
- リスクベースの意思決定に関する明確性の欠如

製品の安定供給に関する改正箇所

章	新設／改正
1 序文	改正
3 品質リスクマネジメントの原則	改正
4 責任	改正
6 企業及び規制当局の業務への品質マネジメントの統合	改正
6.1 品質／製造上の問題から生じる製品の安定供給リスクに対応する上での品質リスクマネジメントの役割	新設
付属書 II.9 サプライチェーン管理の一環としての品質リスクマネジメント	新設

製品の安定供給に関する改正の背景

- 品質/製造上の問題はサプライチェーン及び製品の安定供給に影響し、患者にリスクをもたらす。
ICH Q9はサプライチェーンのガイドラインではないが患者に影響するリスクを管理することは重要である。
- 製品ライフサイクルを通して、製造における信頼性と品質保証に関する様々なリスクへに対処することは、製品安定供給の予見性を確保する基盤である。
- 製品の安定供給において品質リスクマネジメントを強調することは有益である。
 - 製品の安定供給に関する活動にどの程度の形式性を適用するかには、柔軟性が必要である。

製品の安定供給に関する改正の概要（1）

- 製品の安定供給については旧ガイドラインでも触れられていた。改正ガイドラインでは製品の安定供給の重要性が強調された。
 - 旧ガイドライン；7章の危害の定義で「安定供給の欠如」に言及していた。
 - 改正ガイドライン；3章の品質リスクマネジメントの原則で「品質に対するリスクは、製品の安定供給に影響があり、患者に危害が及ぶ可能性がある」ことを明記し、さらに6.2章及び付属書 II.9に新たな項を設けた。
- GMP不遵守を含む品質／製造上の問題はしばしば欠品の原因になっている。リスクに基づく欠品の予防と対処が患者の利益につながることを、改正ガイドラインで示された。
- 有効なPQSがサプライチェーンの頑健性とGMP遵守を推進し、安定供給につながることを、改正ガイドラインで示された。

製品の安定供給に関する改正の概要（2）

- 有効なPQSは、どのように品質リスクマネジメント及び知識管理を活用して、製薬企業及びその外部パートナーから生じる品質／製造上のリスクを早期に検出し対処するかついて、改正ガイドラインで示された。
- 医薬品の供給不足の予防と対処に、どの程度の形式性が適用されるかは場合によって異なることが、改正ガイドラインで示された。
- 製品供給の信頼性（医薬品の安定供給）に影響する要因と各要因に対するガイダンスについて、改正ガイドラインで示されている。
 - 製造工程の変動及び管理状態（内部及び外部）
 - 製造施設
 - 外部委託作業及び供給業者の監督

ICH Q9 (R1)改正トピックの説明

- リスクアセスメント及びQRMアウトプットにおける高い主観性 (Subjectivity)
- 製品の安定供給 (Product Availability)に関するリスク
- **QRM作業の形式性 (Formality)を構成するものについての理解の欠如**
- リスクベースの意思決定に関する明確性の欠如

品質リスクマネジメントの形式性に関する改正箇所

章	新設／改正
1 序文	改正
5 リスクマネジメントの方法論	改正
5.1品質リスクマネジメントの形式性	新設
付属書 I：リスクマネジメントの方法と手法	改正

品質リスクマネジメントの形式性に関する改正の背景

- 形式性は、旧ガイドライン3章品質リスクマネジメントの原則にて「品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式性、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである」と明示されているが、その内容は十分に理解されていなかった。
 - 形式性とは何なのか？
 - 形式性に関して何が期待されるのか？
 - 形式性の程度（柔軟性）はどうするのか（どの程度ガチガチに運用するか）？
- 形式性を理解すれば、リスクに応じた適切なレベルでの品質リスクマネジメント活動が可能となる。
 - 資源を効率的に活用できる。
 - 品質リスクマネジメントのアウトプットの質が向上する。

品質リスクマネジメントの形式性に関する改正の概要

- 新ガイドラインでは形式性はどのようなものなのかについて言及した。
- 品質リスクマネジメントの活動において、形式性の程度をどのように変化させるのかについて解説した。
 - 形式性は連続体（スペクトラム、低⇔高）と考えることができる。
- 品質リスクマネジメントの活動において、形式性の程度を決定するための要因について解説した。
- 高いレベルの形式性、低いレベルの形式性の特徴について、ガイダンスを提供した。
- 品質リスクマネジメントの活動において、どの程度の形式性が適用されるかについては（形式性の程度）、柔軟性があることを示した。
 - 適切にリスク管理することが最も大切なゴールである。

ICH Q9 (R1)改正トピックの説明

- リスクアセスメント及びQRMアウトプットにおける高い主観性 (Subjectivity)
- 製品の安定供給 (Product Availability)に関するリスク
- QRM作業の形式性 (Formality)を構成するものについての理解の欠如
- **リスクベースの意思決定に関する明確性の欠如**

リスクベースの意思決定に関する改正箇所

章	新設／改正
1 序文	改正
4.1 責任	改正
5.2 リスクベースの意思決定	新設
7 定義	改正

リスクベースの意思決定に関する改正の背景

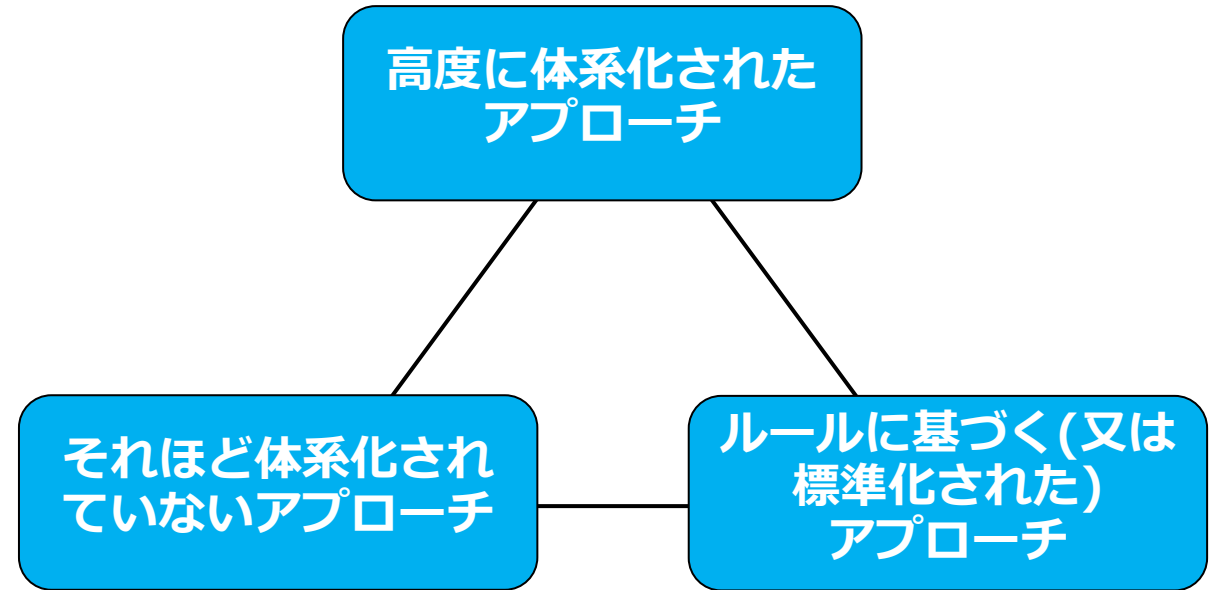
- 旧ガイドラインでも意思決定について言及されているが、以下の点について不明確であった。
 - リスクベースの意思決定にどのような意義があるか。
 - 品質リスクマネジメントが意思決定をどのように改善するのか。
 - リスクベースの意思決定がどのように達成されるのか。
- この分野には様々な査読付き論文があり、当該研究の製薬業界における認知度(及び取り込み)は改善の余地がある。
- リスクベースの意思決定活動に投資することで期待される利益について言及することは有用である。
- リスクベースの意思決定に関する改正により、幅広い分野及び活動（特に、迅速な申請が必要な場合）における意思決定の質の改善に繋がる可能性がある。

リスクベースの意思決定に関する改正の概要

- 知識の活用を通じて不確実性に対処するため、リスクベースの意思決定がどのように効果的であるか、リスクベースの意思決定へのアプローチが有益性が示された。資源の配分を含め、多くの分野において、情報に基づいた意思決定を促進する。
- リスクベースの意思決定を行うために用いられる異なるプロセスとしてどのようなものがあるか、また、それらが品質リスクマネジメント活動において適用される形式性の程度にどのように関係しているかが示された。
- リスクベースの意思決定のためのアプローチに関して、様々な程度の体系がどのように存在するかを扱い、そのようなアプローチに関するガイダンスが示された。

リスクベースの意思決定

- リスクベースの意思決定を行うために用いられる様々なプロセスがあり、品質リスクマネジメントプロセスが適用される形式性の程度に関連している。
- 一般的に、QRMの形式性の程度を高めるためには、高いレベルの体系化されたリスクベースの意思決定を行う必要がある。
- 体系にはさまざまな程度のものがあり、連続体(またはスペクトル)として考えるべき。



良い品質リスクマネジメントの実践にあたっては、目的に適した手法を行うことが適切。
→簡潔な根拠に基づいた評価で単純な意思決定に十分な場合には、複雑な定量分析は不要かもしれない。

リスクベースの意思決定

高度に体系化されたアプローチの事例
(新原薬中の製造工程における不純物の取り扱い)

1. 状況

- 原薬における不純物の生成は、患者の安全を担保するために、製品ライフサイクルを通じて管理する必要がある。
- 不純物レベルは、原薬又は製剤における重要品質特性である。
- 不純物管理は、スケールアップのプロセスにおいて最も重要な作業の一つである。

2. 決定すべき事項

- 規格値/判定基準をどう設定すべきか?
- 構造既知の不純物又はその誘導体を許容レベルまで除去/低減するために、どのように製造ルートを最適化するか?

リスクベースの意思決定

高度に体系化されたアプローチの事例
(新原薬中の製造工程における不純物の取り扱い)

3. 考察

- 不純物のリスク及び管理を評価し、製品中に不純物が形成される可能性のある潜在的な欠陥又はギャップに対する管理戦略を特定し、考案するために、QRM並びに製造工程及び製品の知識を利用する。
- 製造工程の最適化のためにQbDの利用
- 部門横断的なチーム(研究開発、品質、製造、薬事及びその他関連部門)の利用

4. リスクベースの意思決定

- 以下に基づいて管理戦略及びプロセス設計を確立し、継続的に改善:
 - 安定性試験
 - 開発段階における科学的研究
 - 形成に関する知識及び理解
 - 最終的に原薬中にCQAとして残留する不純物の変遷及び除去との関係性
 - ルーチンのロット分析