

製品の安定供給のリスク Product Availability Risk

日本製薬工業協会

藤江 宏

説明会の留意事項

- 本発表は、ICH Q9(R1) 専門家作業部会(EWG) 及び所属する団体からの公式見解ではございません。
- いかなる場合においても、ICHおよびICH Q9(R1) EWGは、本発表から生じるクレーム、損害又はその他の問題に対して責任を負いません。

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

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 |

1 序文 (1)

＜第2段落＞

一般に、リスクとは危害の発生する確率とそれが顕在化した場合の重大性の組み合わせであると認識されている。しかし、利害関係者ごとに認識している潜在的危害が異なっているかもしれない、またそれぞれの危害の発生に対し異なる確率を想定するかもしれない、また、それぞれの危害に対し異なる重大性がもたらされると考えるかもしれないため、多様な利害関係者の間でリスクマネジメントの適用について共通の認識を得ることは困難である。さらに、主観性は、リスクマネジメント活動の有効性や意思決定に直接影響を及ぼす可能性がある。したがって、主観性を管理し、最小限にすることが重要である。医薬品に関して言えば、患者、医療従事者、行政、企業等多様な利害関係者が存在しているものの、**品質／製造の問題から安定供給上のリスクが発生する場合は、製品品質に対するリスクマネジメントを適用することにより患者を保護するということが最優先事項**である。

1 序文 (2)

- リスクとは「ハザードに暴露」された場合における「危害が発生する確率」と「発生した場合の重大性」の組み合わせである。利害関係者でリスクに対する考え方は異なる可能性がある。
 - 何をハザードと同定するか？
 - 危害の発生確率の見積もり？
 - 危害の重大性の見積もり？
- 医薬品には多くの利害関係者は存在する。しかし、品質／製造上の問題から安定供給上のリスクが発生する場合は、製品品質に対するリスクマネジメントを適用し、患者の保護を最優先にすべきである。

1 序文 (3)

＜第3段落＞

医薬品及びその成分の製造や使用には、必然的に、ある程度のリスクが伴う。品質に関するリスクは、その全体のリスクの一部である。**医薬品の品質は、医薬品の製品ライフサイクルを通じて、適切なリスクに基づいた適切な意思決定に基づいて保証されるものであることを理解することが重要であり、これにより、医薬品の品質にとって重要な特性が維持され、安全性と有効性が維持される。**

1 序文 (4)

- 医薬品はリスクを伴うものであり、品質に関するリスクは、その全体のリスクの一部である。
- 医薬品の品質は、医薬品の製品ライフサイクルを通じて、適切なリスクベースの意思決定に基づいて保証される。
- 製品ライフサイクルを通じたリスクマネジメントによって、医薬品の品質にとって重要な特性が維持され、安全性と有効性が維持される。

1 序文 (5)

＜第4段落＞

有効な品質リスクマネジメントのアプローチは、開発、製造及び**流通中**に潜在する品質問題を特定し、コントロールする**予見的**な手段を提供し、**患者に対して医薬品の品質をさらに保証することが可能となる。これには、根本原因分析の適切な適用が含まれ、そして当該分析の適用は、このような問題の根本原因やその他の原因因子（人的要因に関するもの等）を特定し、これに対応することが可能となる。品質リスクマネジメントに対する予見的なアプローチは、頑健な製品設計と継続的改善を促進し、有効な医薬品品質システムを達成する上で戦略的に重要であり、このため当該アプローチは有益である（実効的な医薬品品質システムに関するガイダンスについてはICH Q10を参照すること）。**さらに、品質リスクマネジメントを実施することで、品質問題が生じた場合の意思決定を改善させることができる。

1 序文 (6)

- 有効な品質リスクマネジメント活動は、製品ライフサイクル（開発、製造及び流通中）を通して、医薬品の品質に係る潜在的な問題を特定し、これに対処する予見的な手段を提供する。
- 患者に対して医薬品の品質（製品の安定供給を含む）をさらに保証することが可能となる。

1 序文 (7)

＜第6段落＞

医薬品の製造・管理にデジタル化や新たな技術を適用することは、それらの技術が意図する用途に適合する場合、リスク低減につなげることができる。しかし、これらは、管理の必要性が生じる他のリスクをもたらす可能性がある。ここで重要なことは、高度な製造工程・分析方法や高度なデータ解析法、コンピュータ化システムを設計する場合、あるいはこれらをバリデートする、技術移転する場合に、品質リスクマネジメントを適用することである。

1 序文 (8)

- 医薬品の品質に係るリスクを低減するために、**デジタル化や新たな技術**を適用することは、それらの技術が**意図する用途**に適合する場合、有用である。
 - デジタル化や新たな技術はある側面ではリスクを低減するかもしれないが、別の側面では新たなリスクが生じるかもしれない。
 - 意図する用途に適合していることを担保するために、バリデーションや技術移転において、品質リスクマネジメントを適用することは重要である。

3 品質リスクマネジメントの原則 (1)

品質リスクマネジメントの2つの主要原則は以下のとおりである。

- 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(注：品質に対するリスクには、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状況も含まれる)。
- 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。

3 品質リスクマネジメントの原則 (2)

- 品質リスクマネジメントの原則は、品質に対するリスクを適切に評価して、患者保護に帰結すべきである。
- 品質に対するリスクは、製品の安定供給に影響し、患者に危害を与えうるので、適切に評価すべきである。

4.1 責任 (1)

品質リスクマネジメントの活動は、常にではないが、通常複数の分野の専門家からなるチームが担当する。チームを編成する場合には、品質リスクマネジメントプロセスに精通した者に加え、適切な分野の専門家（品質部門、**製品開発**、事業開発、技術、規制、製造、営業・マーケティング、**サプライチェーン**、法務、統計、臨床等）が含まれるべきである。

意思決定者は、

- 組織内の様々な機能及び部門にわたる品質リスクマネジメントを調整する責任を負うべきであるとともに、
- 品質リスクマネジメントプロセスを定義付け、展開し、レビューを行うとともに、適切な資源の投入を確実に実施する責任を負うべきであり、
- 科学的に頑健なリスクベースの意思決定をするために、品質リスクマネジメント活動に主観性が入ることを管理し、最小限に抑えることを保証すべきである。

4.1 責任 (2)

- 品質リスクマネジメントを評価するためのチームには、必要に応じて、適切な専門家を加える必要がある。
- 製品の安定供給のリスクは、製品ライフサイクルを通して評価する必要がある。
- 製品ライフサイクルを通してリスクを評価するためには、**製品開発**及び**サプライチェーンの専門家**の参加が必要である。

6 企業及び規制当局の業務への品質リスクマネジメントの統合（1）

<第3段落>

品質リスクマネジメントは、現行の業務に組み込まれるべきであり、かつ適切に文書化されるべきである。付属書Ⅱにおいては、品質リスクマネジメントプロセスの使用が種々の医薬品関連業務に利用される可能性のある情報を提供しうる事例を示している。これらの事例は、単に例示を目的とするものであり、厳密な、又は完全なリストとみなすべきではない。また、現行の規制要件を越えた新たな要件の創出も意図していない。

<第5段落>

企業の業務における事例（付属書Ⅱ参照）

- 開発
- 施設、装置、ユーティリティ
- 原材料の管理
- 生産
- 試験検査室の管理及び安定性試験
- 包装及び表示
- **サプライチェーン管理**

6 企業及び規制当局の業務への品質リスクマネジメントの統合（2）

- 企業が品質リスクマネジメントを適用しうる業務の事例に、サプライチェーン管理が加えられた。

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 (1)

<第1段落>

GMP（医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準）の不適合を含む品質／製造上の問題は、製品の安定供給上の問題（欠品等）の重大な原因になっている。患者の利益は、リスクに基づいた欠品の防止及び緩和活動によりなされるものであり、これらの活動は、複雑化したサプライチェーンを予見的に管理し、必要な医薬品の安定供給確保に役立つ。

製造及びサプライチェーンの多様性は製品の安定供給を達成する要因となるが、一方、サプライチェーンがますます複雑化することにより相互依存が発生し、サプライチェーンの頑健性に対する体系的な品質／製造リスクにつながる場合がある。品質リスクマネジメントの適用により、製品の安定供給を支援する予防的措置の予見的な特定及び実施が可能となる。

有効な医薬品品質システムは、サプライチェーンの頑健性と持続可能なGMP遵守の双方を推進する。また、経営陣の責任を含む医薬品品質システムは、品質リスクマネジメントと知識管理を利用して、警報が早期に発せられる体制を構築することができ、当該体制は製薬企業やその外部パートナーで進行する品質/製造上のリスクに対し、効果的に監視・対応することを支援する。リスクに基づいて欠品の防止及び緩和活動を実施する場合、これらの活動に適用される形式性のレベルは様々な場合があり（5.1項参照）、製品の安定供給の喪失に関連するリスクのレベルと相応すべきである。

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 (2)

- 製品安定供給で問題が発生する原因
 - 品質／製造上の問題 (GMP不適合の問題も含む)。
- 患者の利益
 - 欠品防止と緩和
 - 複雑なサプライチェーンの予見的な管理による製品の安定供給
- 品質リスクマネジメントの役割
 - 早期の予防措置の実施を可能とし製品の安定供給をサポートする。
 - 製造及びサプライチェーンの多様性は製品の安定供給を達成する要因となる。
 - サプラチェーンの複雑化による相互依存が、体系的な品質／製造上の構造的なリスクとなり、サプライチェーンの頑健性に影響する。

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 (3)

●医薬品品質システムの役割

- GMP遵守とサプライチェーンの頑健性を推進する。
- 品質リスクマネジメントと知識管理を用いて、製品の安定供給の問題に対する**早期警報体制**を構築する。
 - この早期警報システムは企業内部及び外部パートナーで進行する品質／製造上のリスク（**サプライチェーン内で発生するリスク**）を効果的に監視・対応する。

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 (4)

<第1-3段落>

供給の信頼性、ひいては製品の安定供給に影響を及ぼしうる品質及び製造上の要因には、以下のものがあるがこれに限定されるものではない:

a) 製造工程の変動と管理できた状態:

工程が過度の変動（工程ドリフト、不均一性等）を示す場合、製造能力の差異を生み、予測できないアウトプット（品質、適時性及び収率等）の結果をもたらす可能性があり、結果的に製品の安定供給に悪影響を及ぼす可能性がある。品質リスクマネジメントに基づき設計されたモニタリングシステムでは、管理できた状態からの逸脱や製造工程の不備を検出することができ、根本原因の調査が可能となる。

b) 製造施設及び装置:

頑健な施設インフラは、信頼できる供給体制確保につながる。当該インフラには、製造（包装及び試験を含む）に使用する適切な装置や優れた設計の設備等がある。頑健性が影響を受ける要因には複数のものがあるが、例えば、施設の老朽化、保守の不備、あるいは人為的ミスの影響を受けやすい作業設計等がある。供給上のリスクを下げるには、これらの要因に対応する他、デジタル化、自動化、アイソレーション技術等の最新技術を利用することでも可能である。

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 (5)

<第4-5段落>

c) 外部委託業務と供給業者の管理：

品質システムガバナンスの一環として、サプライチェーンのパートナーが妥当であることを製品ライフサイクルを通して保証する。外部委託業務および原材料供給業者の承認・管理は、サプライチェーンパートナーの能力に対するリスクアセスメントや効果的な知識管理、効果的なモニタリング戦略によってもたらされる。製造での連携体制の成功は、適切なコミュニケーション・協力のメカニズムにより強化される(ICH Q10の第2.7項を参照)。供給される製品の品質や安全性や提供されるサービスにかなりの変動が認められた場合、照査やモニタリングを強化することも妥当な方法である。場合によっては、業務を実行する新しいサプライチェーン上の企業（事前に適格性を確認した代替オプション等）を指定する必要がある場合もある。

付属書Ⅱ.2のガイダンスは、規制当局の業務活動の一環としての品質リスクマネジメントの適用と関連して、製品安定供給リスクの観点から検討するのに有用な場合があることに留意されたい。

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 (6)

- どのような品質／製造上の要因が、製品の安定供給に影響するの
か？
 - a) 製造工程の変動と管理できた状態
 - b) 製造施設及び装置
 - c) 外部委託業務と供給業者の管理
- なぜ、上記の3要因が製品の安定供給にとって重要なのか？
(製品の安定供給のために、品質リスクマネジメントを適用する必要があるのか？)

尚、製品の安定供給に影響する因子（例；経済状況等）も多数あるが、改正ガイドラインでは品質及び製造上の問題について言及している。

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 (7)

a) 製造工程の変動と管理できた状態

- 製造工程の変動が一定の範囲内であれば、その工程のアウトプットも予想通りの結果になる。
- 一方、製造工程が過度に変動すると、その工程のアウトプットは予想できない結果になる可能性がある。製品の安定供給に悪影響を及ぼす可能性がある。
 - 品質試験や工程試験の規格からの逸脱
 - 収率の低下
 - 生産スケジュールの遅延
- したがって、品質リスクマネジメントにもとづいて設計されたモニタリングシステムを用いれば、製造工程の管理できた状態からの逸脱等を検出することができ、根本原因の調査を可能とする。

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 (8)

b) 製造施設及び装置

- 頑健な設備インフラは供給体制の確保につながる。
 - 製造（包装及び試験も含む）のための適切な装置
 - 製造（包装及び試験も含む）のために優れた設計がされた装置
- 一方、設備の頑健性が脆弱となると、製品の安定供給上のリスクが大きくなる。
 - 設備の老朽化
 - 保守の不備
 - ヒューマンエラーの影響を受けやすい設備の運用設計
- したがって、設備の頑健性が脆弱となる要因に対処することで製品の安定供給上のリスクを下げることができる。また、最新の技術（デジタル化、自動化、アイソレーション技術等）も活用できる。

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 (9)

c) 外部委託業務と供給業者の管理

- サプライチェーンのパートナーが製品ライフサイクルを通して妥当であることを保証することは、製品の安定供給につながる。
- 一方、パートナーから提供される製品の品質やサービスの質に大きい変動があると、製品の安定供給上のリスクが大きくなる可能性がある。
- したがって、変動が大きくなった場合は、適切な対処が期待される。
 - モニタリングの強化
 - 代替企業の認定

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 (1)

付属書 II : 品質リスクマネジメントの潜在用途

本付属書は、企業と規制当局双方が、品質リスクマネジメントの原則と手法を使用すると考えられる例を確認することを意図している。しかしながら、どの個別のリスクマネジメント手法を選択するかは具体的な事象やそれを取り巻く状況に完全に依存する。

以下の例は実例を示すために提示され、品質リスクマネジメントが使用されると考えられるものを提案している。この付属書により、現行の規制要件を越えた新たな要件の創出を意図するものではない。

(II.1 ~ 8 は省略)

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 (2)

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

品質/製造の問題に係る製品の安定供給上のリスクに関して、製品ライフサイクルを通してサプライチェーンを管理するには、品質/製造上のハザードに関する最新の知識を維持することや、そのようなリスクへの取り組みの優先順位付けが含まれる。品質/製造のハザードを理解することは、供給の予測可能性を維持するために極めて重要である。リスクが十分に理解され、管理されれば、安定供給についてより高い信頼性を達成できる。

製造工程の変動と管理できた状態

製造工程（工程ドリフト、不均一性等）の変動性と関連する製造能力の差異を減少させる。これらは予測不能のアウトプット、品質とその結果として適時性、収率、製品安定供給に対して好ましくない影響を与える可能性がある；

管理できた状態からの逸脱や、製造工程上の不備を検出できるモニタリングシステムを設計する。これにより、適切な調査が行われ、根本原因を特定し、必要とされるリスク軽減措置を決定することができる。

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 (3)

製造施設及び装置

施設インフラ及び装置が頑健な製造（これは包装と試験を含む）に適し、かつ、設計されていることを保証する（付属書II.4章を参照）；

信頼できる施設と装置の性能を保証する、施設と装置の保守プログラムを確立する；

装置の運転設計が人的ミスの影響を受けにくいことを保証する；

デジタル化、自動化、アイソレーション技術、その他のイノベーションを活用し、品質と効率性の向上を得る。

供給業者との関係と管理

供給される製品の品質・安全性や提供されるサービスに大きな変動が確認された場合、照査とモニタリングを強化する(ICH Q10の2.7節を参照)。

品質/製造に関する、外部からの製品安定供給リスク(原材料供給業者、受託機関、サービス提供者、その他)に対応する。

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 (4)

- サプライチェーン管理は、品質リスクマネジメントが適用できる実例として付属書IIで取り上げられている。
- 品質／製造上の問題による製品の安定供給上のリスクに対処し、製品ライフサイクルを通してサプライチェーンを管理する要点が記載されている。
 - 品質／製造上の問題のハザードに関する最新の知識を維持する。
 - リスクへの取り組みの優先順位を付ける。
- さらに、製品の安定供給上のリスクに影響する3つの品質／製造上の要因について具体的に解説している。
 - 製造工程の変動と管理できた状態
 - 製造施設及び装置
 - 供給業者との関係と管理

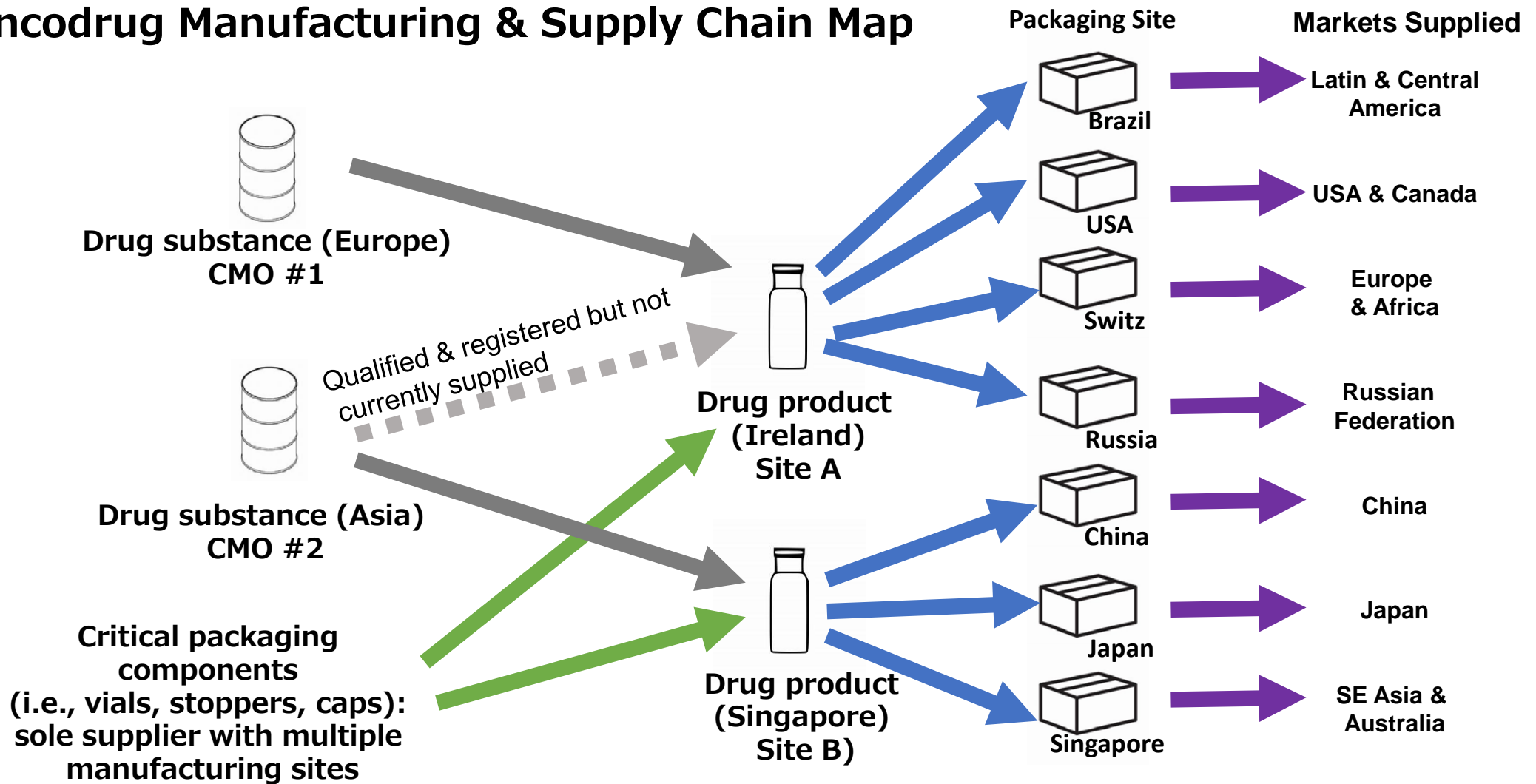
まとめ (1)

なぜ、製品の安定供給のリスクが（旧ガイドラインの用語の定義で製品安定供給のリスクについては言及されているにもかかわらず）、今回の改正ガイドラインで追加されたのか？

- **医薬品のサプライチェーン**は、グローバル化し、複雑さと範囲（例:多数の利害関係者）が増大した。
- そのため、製品の安定供給を確保するために、製品ライフサイクルを通して**品質及び製造上のリスクを管理**する必要性が高くなった。
- **患者の利益**は製品の安定供給によって確保され、そのためにはリスクに基づいた製品の安定供給における「不安の予防及び軽減活動」が重要である。
- 製品の安定供給における「**不安の予防及び軽減活動**」は、複雑なサプライチェーンを管理し、医薬品の安定供給を確保することに役立つ。

まとめ (2)

Oncodrug Manufacturing & Supply Chain Map



Robust quality system at all entities above is critical to prevent weak links in supply chain

まとめ (3)

品質/製造上のどのような要因が、製品の安定供給に影響するのか？

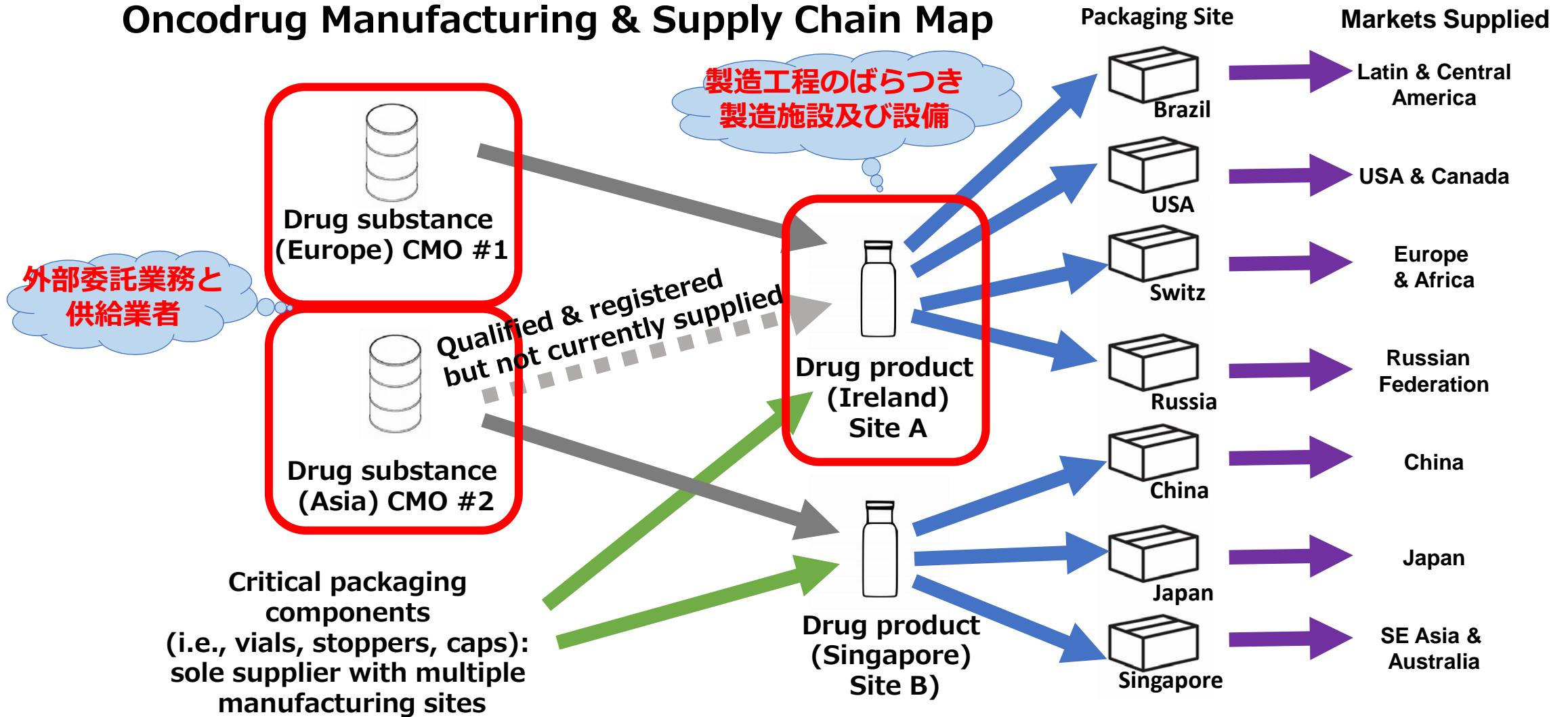
- 改正ガイドラインは品質/製造上の以下を含む複数の重要な要因が、製品の安定供給に影響することを強調している。

| 重要な要因 | 影響 | 対応 |
|-------------|--|-----------------------------------|
| 製造工程のばらつき | ばらつきが大きいと、想定外の結果（逸脱、製造の遅延、生産目標の未達）をもたらす。 | 工程モニタリングの実施 |
| 製造施設及び設備 | 設備の老朽化、保守の不備は、供給体制を不安定にする。 | 設備更新、適切なメンテナンス、新規技術の導入（DX） |
| 外部委託業務と供給業者 | サプライチェーンパートナーの管理が不十分であると、サプライチェーンが途切れる。 | サプライチェーンパートナーのオーバーサイト、新たなパートナーの採用 |

注：品質/製造上に関連しない要因（例；経済状況）も製品安定供給に影響するが、本ガイドラインではこれらの問題には言及しない。

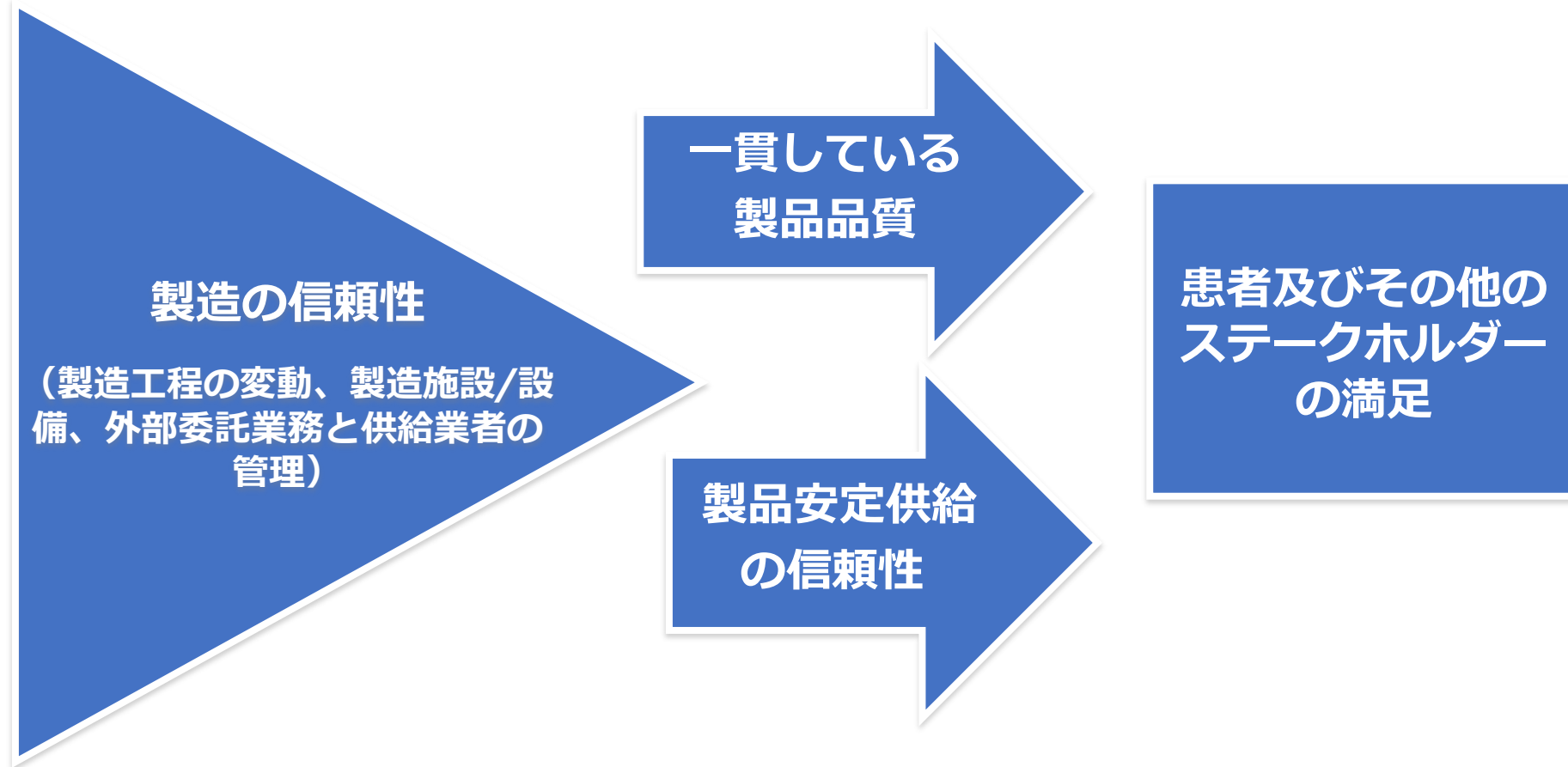
まとめ (4)

Oncodrug Manufacturing & Supply Chain Map



Robust quality system at all entities above is critical to prevent weak links in supply chain

まとめ (5)



改正ガイドラインでは、重大な複数の品質及び製造上の因子が、一貫した製品品質と製品安定供給の信頼性に影響することを強調している。品質及び製造上の因子には、製造工程のばらつき、製造施設及び設備、外部委託業務と供給業者の管理も含まれる。