

第13期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
	共通特別プロジェクト1 (K-T-1)
テーマ	サクラ開花錠モックの理解
<p>「サクラ開花錠モックの理解」検討チームは、サクラ開花錠 P2 モックの解釈及び理解を目的とし、最新の QbD の考え方を製剤開発の技術的観点のみならず QA の視点で理解を深めるとともに、各社での教育資料として広く活用して頂けるものとして整理することに取り組んできた。また、サクラ開花錠承認申請書モックが本検討実施中の 2017 年 2 月に公開されたことを受け、P2 モックの製造販売承認申請書とのつながりにも触れている。</p> <p>検討活動においてチーム内でモックを読み解く中で、理解が難しいところ、解釈次第で結論が変わるため確認しておきたいところに着目し協議事項とした。また、検討活動において K-T-1 内メンバーに意見を求めたい内容についてアンケートを行い、その結果を協議内容に表した。更に、サクラ開花錠 P2 モック及び承認申請書モックを作成したサクラ開花錠モック分科会※ へ質問を行い、回答及びコメントを頂戴した。その回答も検討結果に加えて協議内容に表している。</p> <p>これら検討の成果に加えて、「製剤技術に関わる理解を深めるだけでなく、より QA として活用でき、また現場も理解しやすい資料であること」を意識し、QbD の大きな流れやポイントを概説することとした。また、モックの考え方や重要な用語を「肉じゃが」料理のレシピに例えて、ポイントを分かりやすくまとめた。</p> <p>本定型成果物が、今後 CMC 開発の主流となるであろう QbD 手法による開発において、各社 QA 関係者の考え方の理解と実施の一助になれば幸いである。</p> <p>※ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業 「医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究」 サクラ開花錠モック分科会</p>	

第13期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)

共通特別プロジェクト1 (K-T-1)

テーマ

開発段階におけるマネジメントレビュー

医薬品の製品（市販品）の品質マネジメントレビューのプロセスについては、厚生労働科学研究の分担研究報告書で指針が示されており、一般化されつつあるが、開発品における品質マネジメントレビューについては、実施の有無、実施のプロセスも含めて、各社ごとに独自で対応しているものと推察される。

また、医薬品の開発から申請・市販後に向けた GMP 活動において、治験薬製造・供給部門及びそれに関わる品質保証部門は、グローバルな見地から適切な対処方法や ICH Q10 および他の関係するガイドラインに準拠した方針を打ち立てていく必要があると考える。

そこで、KT-1 グループ内企業のマネジメントレビューの実態を把握したいと考え、まず、アンケートを実施した。そのアンケートの結果及びチームメンバーが所属している各社の事例から、今回、ある会社の CMC 研究所における開発段階のマネジメントレビューの機会を想定し、ICH Q10 や分担研究報告書を参照しながら、開発段階のマネジメントレビューについての考察を実施した。

ICH Q10 に定義されている「上級経営陣」に該当するポジション、次に、「上級経営陣」へ直接レポートする「経営陣」に該当するポジションを想定した。この上で、今期は経営陣による開発段階のマネジメントレビューについて議論し、「開発段階における品質マネジメントレビューの手引」を作成した。

この手引は、開発段階における品質マネジメントレビューにおける具体的な手順や背景となる考え方を示したものである。開発段階のマネジメントレビューを実施する時の手引として参考にして頂ければ幸いである。

第13期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
	共通特別プロジェクト1 (K-T-1)
テーマ	Quality Culture
<p>背景・経緯</p> <p>Quality Culture チームは、今期の課題として、医薬品業界で求められる「Quality Culture」とは何かを理解することに取り組んだ。まず、「ICH Q10 医薬品品質システム」の学問的背景である“品質管理”に着目し、その歴史と進化を学ぶことで、規制当局の求める「Quality Culture」について理解を深めた。そして、「Quality Culture」と密接に関わる課題として、業界のホットトピックである「Data Integrity」、及び日々直面する「逸脱管理と是正措置・予防措置 (CAPA)」について、GMP システムにおいて「Quality Culture」を醸成させる観点から、それぞれの“あるべき姿”を議論した。</p> <p>今期の成果と今後の展開</p> <p>“品質管理”の歴史と進化を踏まえて「Quality Culture」を理解すると、“医薬品のライフサイクルを通じて継続的な品質の維持向上に努めてもらいたい”という規制当局の思いを受け止めることができた。「Data Integrity」の検討では、“やるべきこと”と“やってはいけないこと”を整理し、現場への浸透に力を注ぐことができた。また、「逸脱管理と CAPA」についての議論では、GMP で普段よく使うシステムでも意外と理解できていないことに気付かされた。今後も“リスクベースでGMPに取り組もう”をスローガンとして、規制当局の考えやガイドライン等で使われる用語を正確に理解し迅速に適応していき、さらには、医薬品品質システムの継続的改善を推進することにより、「Quality Culture」を踏まえて QA のなすべき課題に取り組んでいきたい。</p>	

第13期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2016/4～2018/3)	
	共通特別プロジェクト1 (K-T-1)
テーマ	医薬品のライフサイクルを通じた品質リスクマネジメントの理解と実践 (II)
<p>日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において 2005 年 11 月 9 日に採択された Step 4 ガイドライン ICH Q9「QUALITY RISK MANAGEMENT」(以下 QRM) であるが、日本では 2006 年 9 月 1 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻発第 0901005 号)として発出された。また本活動中の 2017 年 7 月 7 日には、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課より「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」の事務連絡が発出されている。</p> <p>先期(第12期:2014年度～2015年度)の活動では、まず QRM をしっかりと理解し、以下の二つの場面、①実際にトラブル等が発生した際、②あるいは予防措置や各種バリデーション等に際し、QRM を効率的に実践できるようになることを目標に活動を行った。その結果、「ICH Q9 ブリーフィング・パック」の内容を読み込み、①として各社のトラブル事例の収集・解析を行って、トラブルに対処する際の QRM モックを作り上げた。</p> <p>今期は、先期のもうひとつの場面である②バリデーション等に際しての QRM に取り組むことにした。医薬品のライフサイクルを通じて様々な場面でリスクマネジメントを行うことになるが、予防措置に伴う QRM や、各種バリデーションの際の QRM が必要となる。①トラブルに対処する際は比較的、各種リスクが想定しやすく、またその重大性も判断が容易であると考えられる。ところが②開発、生産、試験検査、資材管理等の一環としてトラブルを未然に防ぐための予防措置に伴う QRM や、各種バリデーションの際の QRM の場合、非常に複雑であり、リスクをどこまで洗い出すべきか、十分に洗い出すために何が必要か、リスク評価の判断基準をどこに置くか等、QRM 自体の質を左右する実施上の重要なポイントがある事が分かってきた。従って、我々の班では今期、QRM におけるリスクの洗い出しの方法、リスクアセスメントの問題(スコアリングの客観性をどのように確保するか、判断基準をどこに置くか)を明らかにすることを目標にして検討を行った。</p> <p>今回、固形剤の混合工程を題材にプロセスバリデーションに際しての QRM を実践し、そのマニュアルを作成する過程を経ることで、②バリデーション等に際して QRM を実施する時の具体的なイメージやポイントが分かってきた。この成果物で我々が辿った過程や実践マニュアルを読み解く事で QRM を実践するに苦慮されている皆様の理解の一助となれば幸いである。</p>	

第13期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)

共通特別プロジェクト1 (K-T-1)

テーマ

開発段階における GMP の諸問題の検討

医薬品の開発から申請・市販後に向けた GMP 活動において、治験薬製造・供給部門及びそれに関わる品質保証部門はグローバルな見地から適切な対処方法や考え方の方針を打ち立てていく必要がある。治験薬の品質保証は各社で体系的に取り組まれてはいるが、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）平成 20 年 7 月 9 日付薬食発第 0709002 号」や海外レギュレーションには具体的に記載されていないため、会社方針や各社の判断に依存する部分も多い。自社の考え方や方法が規制や当局の要求に沿うものかの判断は難しい場合がある。

そこで、我々のチームは、治験薬の品質保証業務に関わる者が抱える日常の悩みを吸い上げ、疑問点・問題点を幅広く共有検討し、以下の項目について解決提案となる意見をまとめた。これらをまとめた成果物は、「JSQA 版・治験薬 GMP 事例集」のような位置付けになることを期待する。

ベンダー管理：原材料供給会社及び委託製造先に対する調査状況、国内外での品質意識の差に基づく問題、治験薬の原材料が品質に与える影響の整理など

製剤開発：フェーズ毎又は開発期間を通して一貫した不純物評価、開発段階における変更の取扱い、プラセボ製剤の開発、など

QC（品質管理）：原料受入れ試験の長所短所、データインテグリティへの取組み、記録類の品質保証、など

GDP：輸送に関する自社基準・業者に求める基準、輸送時の傷・破損トラブル、輸送試験と安定性担保、など

組織：治験薬 GMP 組織のあり方、人員確保・育成、など

QA：自己点検と監査、開発 QA の認知度と業務、など

第13期 日本QA研究会 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	共通特別プロジェクト2
グループ	K-T-2
テーマ	臨床試験の検査機関における監査技法
<p>臨床検査機関、特定検査測定機関等の受託機関の信頼性保証の基準となる Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) は欧米において注目されている分野であり、日本 QA 研究会でも共通特別プロジェクトの活動テーマとして 2008 年より検討を行っている。また、昨今の規制の要求 (GCP 省令・ガイダンス等) では、臨床試験から得られた検体の分析について信頼性保証やデータ保存が明確化され、関係する医療機関、企業等で対応が進められている。</p> <p>そこで、今期の共通特別プロジェクト2では、GCLP に関する各種課題を検討するとともに、昨今の環境変化も踏まえ、以下の活動テーマで検討を行った。我々はアンケートを活用するなど具体的な事例を示すことを心がけ、監査担当者のみならず、臨床試験に関わる各プレーヤーの業務の一助となるよう検討を行ってきた。1 班の活動成果は、第 17 回および第 18 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議、2 班の活動成果は第 8 回および第 9 回 JBF シンポジウムにて発表するとともに、1 班および 3 班の活動成果を定型成果物として纏めた。我々の検討成果が、会員各位の日々の監査業務の参考になれば幸いである。</p> <p>1 班：検査機関等における精度管理の理解と実態把握 日本 QA 研究会 GCP 部会会員を対象に「治験における各種検査の精度管理について」について実施したアンケート結果について「第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議」で、K-T-2 メンバーが監査で遭遇した画像検査に関する事例について「第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議」で示説発表した。</p> <p>2 班：バイオアナリシスにおける監査技法 バイオアナリシスフォーラム サポーターを対象に「バイオアナリシスにおける監査対応について」実施したアンケート結果について「第 8 回 JBF シンポジウム」にて口頭および示説発表した。また、GLP 部会会員企業のバイオアナリシス担当者を対象に「臨床試験におけるバイオアナリシスの温度管理について」実施したアンケート結果について「第 9 回 JBF シンポジウム」にて示説発表した。 さらにバイオアナリシス実施施設における監査に関して、チェックリストおよび臨床バイオアナリシスの初級監査担当者を対象とした教育資料の作成に着手した。これらについては、第 14 期も継続して検討する。</p> <p>3 班：GCLP の歴史と展望 現在までの GCLP に関連する歴史と環境変化を振り返り、現在の課題を整理し、GCLP 関連の将来展望について検討した。GCLP に関するイベントを年表にまとめ、各局における GCLP 等の動き・国際的なハーモナイゼーションについて整理し、さらに主なガイドライン等に解説を加え、定型成果物に纏めた。</p>	

第13期 日本QA研究会共通特プロ 活動成果サマリー (2016/4~2018/3)	
分科会	共通特別プロジェクト3
グループ	KT-3
テーマ	再生医療等製品に関する課題検討
<p>再生医療は、これまで有効な治療法がなかった疾患の治療が可能になるなど大きなメリットがある反面、全く新しい医療であることから、安全性面については不明な点が多く、従来の医薬品・医療機器にも増してより高度なリスクマネジメントが求められています。</p> <p>第13期においては、臨床評価面と品質確保面から研究開発にあたって直面する課題の掘り下げを行いました。</p> <p>臨床班</p> <p>①再生医療等製品の早期実現に向けて、臨床研究から承認申請へつなげるため、関連する規制要件の比較として、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（安確法）」と「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」の比較を試みました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 「再生医療等提供計画」と「治験計画届書」の内容の比較検討 ➢ 現在までに明らかとなった相違点、ポイントを検討。 ➢ 「再生医療等の内容欄」以外の項目についても、引き続き比較検討。 <p>②第12期成果物である「研究開発タイムラインと関連する規制」のアップデート</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ JSQAのHPに公開した2015年7月以降について、見直しを行いました。 <p>品質班</p> <p>再生医療等製品の品質についてサイエンスベース、リスクベースの観点より考察しました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 審査報告書4件から、様々な切り口により考察 ● 次世代医療機器評価指標（疾病別品目）シリーズの検討（疾患や品目による違い） ● この2年間の通知 ● 医薬品、バイオ医薬品、再生医療等製品の製剤化までの工程を確認し、マスターセルバンクの位置づけ等について検討 ● リスクマネジメントの観点での検討 ● 本邦最初の製品である「ジェイス」の開発、承認、審査の過程と、国内規制の変遷の関係。 <p>再生医療等製品の品質は、規格でコントロールできない部分が多いとされています。参照すべき先例が乏しく、低分子医薬品のように一律には扱えないものであるため、製品ごとにリスクの特定をして、リスクマネジメントしなければなりません。</p> <p>参照するガイドラインが存在しない代わりに、過去の事例（既承認品目）は参考のうえ、常に新しい知見を取り込んで研究開発を進めるべきと思われます。</p>	