

事務連絡

平成29年7月7日

各都道府県衛生主幹部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

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

医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントについては、それぞれ「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成22年2月19日付け医薬品審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知）及び「品質リスクマネジメントに関するガイドラインについて」（平成18年9月1日付け医薬品審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知）により、製薬企業のためのモデル等を示しているところです。

この度、厚生労働科学研究「GMP、QMS、GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」（研究代表者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）品質管理部・櫻井信豪部長）の一環として、別添の分担研究報告書が取りまとめられ、医薬品品質システム導入のための品質マニュアル等について、PMDAのホームページ

（<http://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>）

に掲載されていますので、業務の参考としていただくとともに、貴管下関係業者に対して周知願います。



厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 28 年度  
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構  
研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所  
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

日本国内のGMPガイドラインの国際統合化を進めるにあたっては、国際的なGMP基準を解析し提示することとあわせ、国内の医薬品製造所が抱えている問題点を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明示することが重要である。本年度は、昨年より取り組んでいる品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究を継続して行なった。

本年1月にPIC/S GMPガイドラインPART1に医薬品品質システム（ICH Q10）の概念が新たに取り込まれた。国内ではすでに厚生労働省の課長通知にて示された内容であったが、この考え方と品質リスクマネジメント（ICH Q9）が医薬品製造所の知識管理及び知識として活用されるよう、系統立った管理モデルを構築し、製造所に明示することを目的とした。その目的を達成するため、本研究班では平成26年度に国内の製造所が品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの理解度や運用状況、運用が困難と考えている理由等を把握するために国内の製造業者を対象にアンケートを実施した。平成27年度は、アンケート調査結果を解析し、品質リスクマネジメントの活用における課題や医薬品品質システムの取り組みへの課題を明らかにした。本研究班の最終年である本年度は、製造所の製造管理及び品質管理において、品質リスクマネジメントの活用や医薬品品質システムの導入が可能となるよう、製品品質の照査を核とした継続的改善モデルの提案、及びこれを運用するための手順書やツールを開発し、提供することを目的とした。

本研究にご協力を得た方々及び団体  
日本製薬団体連合会 品質常任委員会の方々

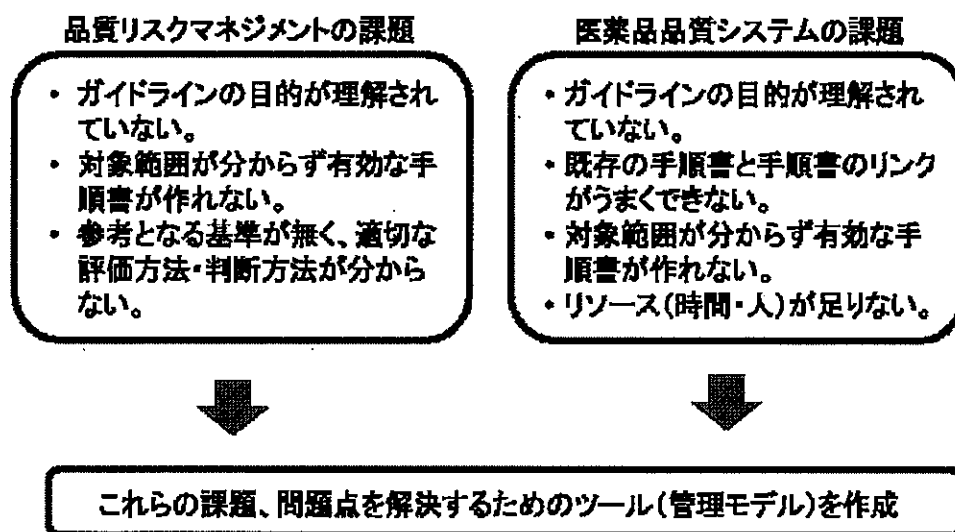
## A. 研究目的

厚生労働省は、GMP の国際整合化を鑑み、平成 25 年 8 月 30 日に GMP 施行通知を改訂した。この改訂では、品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査、製品以外の参考品・保存品の保管、安定性モニタリングの実施、原料等の供給者管理が新たに盛り込まれ、バリデーション基準が全面的に改訂された。その後、我が国も平成 26 年に PIC/S 加盟を果たし、継続的に国際基準の GMP を国内製造所にも定着させる段階になった。本研究では、既に EU で規制要件となっていた医薬品品質システムの考えを導入すべく、平成 26 年度から医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの活用に関する研究を行ってきた。平成 26 年度は製造所でのこれらの理解度、活用状況を知るためのアンケートを実施し、平成 27 年度はアンケート結果を解析し、幾つかの課題が

明らかとなった(図 1)。すなわち、品質リスクマネジメントを導入し実施する上での課題としては、「ガイドラインの目的が理解されていない。」、「対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。」、「参考となる基準が無く、適切な評価方法・判断方法が分からない」。といったことである。また、医薬品品質システムの課題としては、「ガイドラインの目的が理解されていない。」、「既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。」、「対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。」、「リソース(時間・人)が足りない。」といったことが浮かび上がった。

そこで、最終年である本年度はこれらの課題、問題点を解決するためのツールである「管理モデル」を作成することとした。

図 1 品質リスクマネジメント、医薬品品質システムの課題



## B. 研究方法

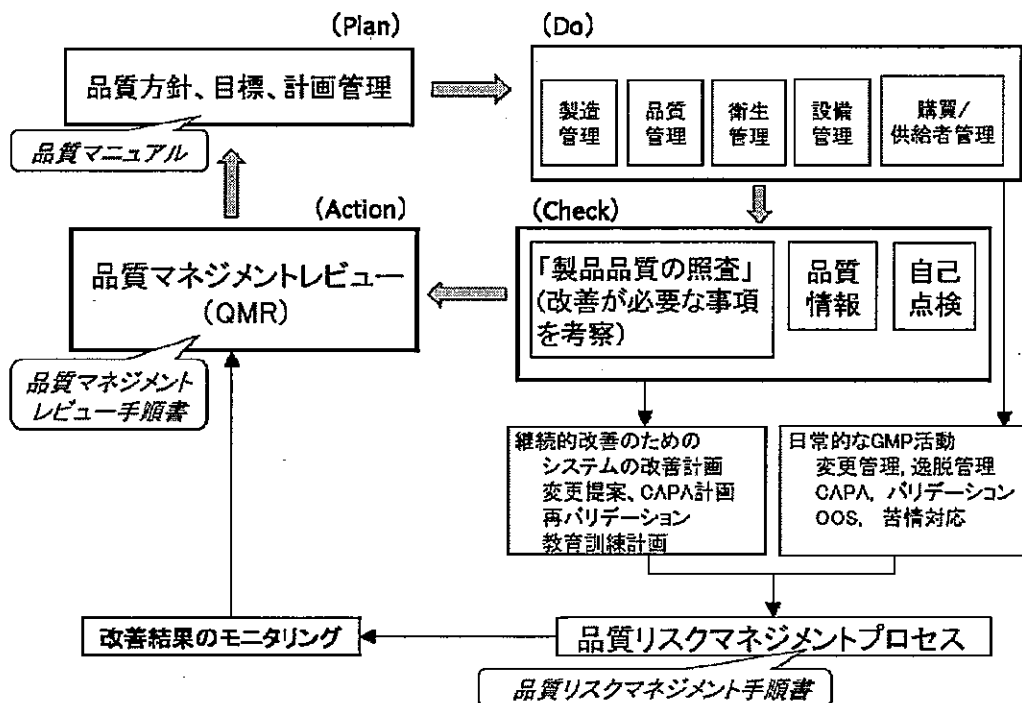
B-1 上述のように、これまでに実施したアンケートの解析結果から、品質リスクマネジメントを活用した医薬品品質システムの管理モデルを提供することが、国内に広く医薬品品質システムを普及するために有用であると判断した。しかし、ICH Q9 や Q10 をそのままモデル化することにより、全ての製造所活動を網羅することは困難であることから、製造所活動の継続的改善の鍵となる「製品品質の照査」を核とした管理モデルを提唱することとした。すなわち、図2に示すように、医薬品品質システムのモニタリングシステムとして「製品品質の照査」を活用し、製造所が既に運用している GMP システムと融合することを意図した管理モデルの概念図を作成した。

本管理モデルの概念では、製造所の生

産活動をまとめた「製品品質の照査」の結果から改善の必要性について考察し、改善が必要と認められた事項について医薬品品質システム全体の改善計画や変更提案、CAPA 計画等を立案する。その立案において品質リスクマネジメントを活用し、リスクに応じた効果的・効率的な改善計画を策定することと、さらには改善効果のモニタリングをマネジメントレビューにインプットして改善措置の妥当性を評価することも含める。また、次回の製品品質の照査の対象として、その改善の効果を考察する。

一方、日常の生産活動や GMP 活動の結果として発生した逸脱、変更管理、CAPA 等の是正措置・改善措置の立案時にも、品質リスクマネジメントを活用する。その改善の効果については同様にモニタリングし、製品品質の照査の対象として取

図2 医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善



り込み、継続的改善のサイクルの一部とする。

このように、この管理モデル概念では、「製品品質の照査」を鍵として、品質リスクマネジメントを活用した効果的な継続的改善が可能ないように考え提案している。併せて、この管理モデルの概念を考慮しつつ、逸脱管理、変更管理、CAPA 計画立案などの際に確実に品質リスクマネジメントを活用するシステムとなることを期待する。

これらのプロセスを規定するものとして、「品質マニュアル」(添付資料 1. ①)には「品質方針、目標、計画管理」をはじめとする本システム全体を、「品質リスクマネジメント手順書」(添付資料 1. ②)には「品質リスクマネジメントプロセス」を、「品質マネジメントレビュー手順書」(添付資料 1. ③)には「品質マネジメントレビュー」のプロセスの手順をそれぞれ規定した文書を提供することとした。

また、品質リスクマネジメントのプロセスを容易に実施するツールとして、設備機器管理、環境衛生管理、原材料・製品物流管理、製造管理、試験室管理、供給者管理及び漢方生薬製剤関連の 7 分類したリスクアセスメントシート(添付資料 2)を提供することとした。

B-2 欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成等を行っている GMP Inspectors Working Group に参加し、GMP ガイドラインの作成及びその運用状況等について把握したうえで、ガイドラインの概念を実際の製造管理及び品質管理へ取り込む手法の参考にする。

## C. 研究結果

### C-1 手順書

前述した「『製品品質の照査』を鍵として、品質リスクマネジメントを活用した効果的な継続的改善モデル」を製造所内に導入し、適切に構築するためには、医薬品品質システムとして、これらの活動を手順書に規定することが必要となる。

まず、医薬品品質システムを導入するための基盤を構築するための構成を検討した。既に製造所にて運用している GMP システムをなるべく変更することなく、スムーズな導入を可能にすることを主眼として、管理モデルの構成を作成した。

#### (1) 管理モデルの構成

本管理モデルも構成は、「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善の概念図」(図 2)に示すように、医薬品品質システムに必要な最低限の手順書として、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、「品質マネジメントレビュー手順書」の 3 手順書により、PDCA サイクルを廻し、製品ライフサイクルにわたって改善活動が効率的、効果的に実施できるように構築した。また、この研究成果となる管理モデルの鍵となる製品品質の照査にて検証する項目は、平成 25 年度厚生労働科学研究「医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究」にて示された「製品品質の照査の報告書の記載例の作成」に示された照査項目などに対して実施することになる。この際、個々のリスク要因に対するリスク評価、そのリスク低減の具体的な方法を実用的、

且つ実際の手法として使用できる「リスクアセスメントシート」を提示する。

## (2) 医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善の概念

図2は、医薬品品質システムの継続的改善をPDCAサイクルによる処理手順と、製品品質の照査でのリスクの抽出に際して品質リスクマネジメントの活用する一つの概念を示している。このように、本モデルではGMPシステムのモニタリングシステムである「製品品質の照査」を活用することで既存のGMPシステムと融合した医薬品品質システムを構築しやすくなるよう考慮した。

具体的には、原材料の品質試験、工程管理及び品質管理の結果、逸脱処理、OOSの処理、苦情・回収処理、並びに実施済みのCAPAの有効性等、生産活動から得られた様々な情報を基に「製品品質の照査」の中で改善の必要性について考察する。この際、品質リスクマネジメントを活用して、リスクを考慮してリスクポイントを抽出し、改善が必要と認められた事項に対して、効果的・効率的な改善計画を策定し、医薬品品質システムの改善計画や変更提案、CAPA等に結び付けることとした。

更に、これら改善の効果についてはモニタリングし、その結果を次回の製品品質の照査の対象とし、その効果について考察し次の改善につなげるために、品質マネジメントレビューのインプットとしてその妥当性について評価することで、

PDCAサイクルによる継続的改善モデルとした。

このように継続的改善をモデル化することによって、変更やCAPA計画立案などの際に確実に品質リスクマネジメントを活用できるシステムとすることが期待できる。

また、これらのプロセスを規定するものとして、「品質マニュアル」は、医薬品品質システム全体の枠組みを提供し、「品質リスクマネジメント手順書」は「品質リスクマネジメントプロセス」を、「品質マネジメントレビュー手順書」が「品質マネジメントレビュー」のプロセスの手順をそれぞれ規定した文書として有効に機能することとなる。

## (3) 品質マニュアル

品質マニュアルでは「品質方針」を策定し、また「上級経営陣と経営陣の責任」、「上級経営陣と経営陣の役割」を明確に示した。また、「医薬品品質システム」の各要素として、具体的には「品質計画の策定」や「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」、「品質マネジメントレビュー」等を定義した。併せて、本手順書にはそれらの「達成のための手法」として、「知識管理」及び「品質リスクマネジメント」を規定した。

具体的には、ICH Q10の基本的考え方として経営陣の関与が重要な要素となる。そのため、本品質マニュアルでは、モデル会社の組織図を示した上で、上級経営陣として「社長」及び「信頼性保証本部長」、経営陣として「工場長」と定義し、その具体的な責務、役割を示した。

また、医薬品品質システムの各要素である品質目標や計画管理を具体的に規定するとともに、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」として「製品品質の照査」を活用する方法を規定した。一方、「製品品質の照査」の具体的な作成手順をはじめ、CAPA や変更管理、ベンダー管理、自己点検、及び教育訓練など、基本的にはすでに GMP の各手順書に記載されている事項については、本マニュアルには規定せず、「各 GMP の手順書に基づいて実施する」こととした。

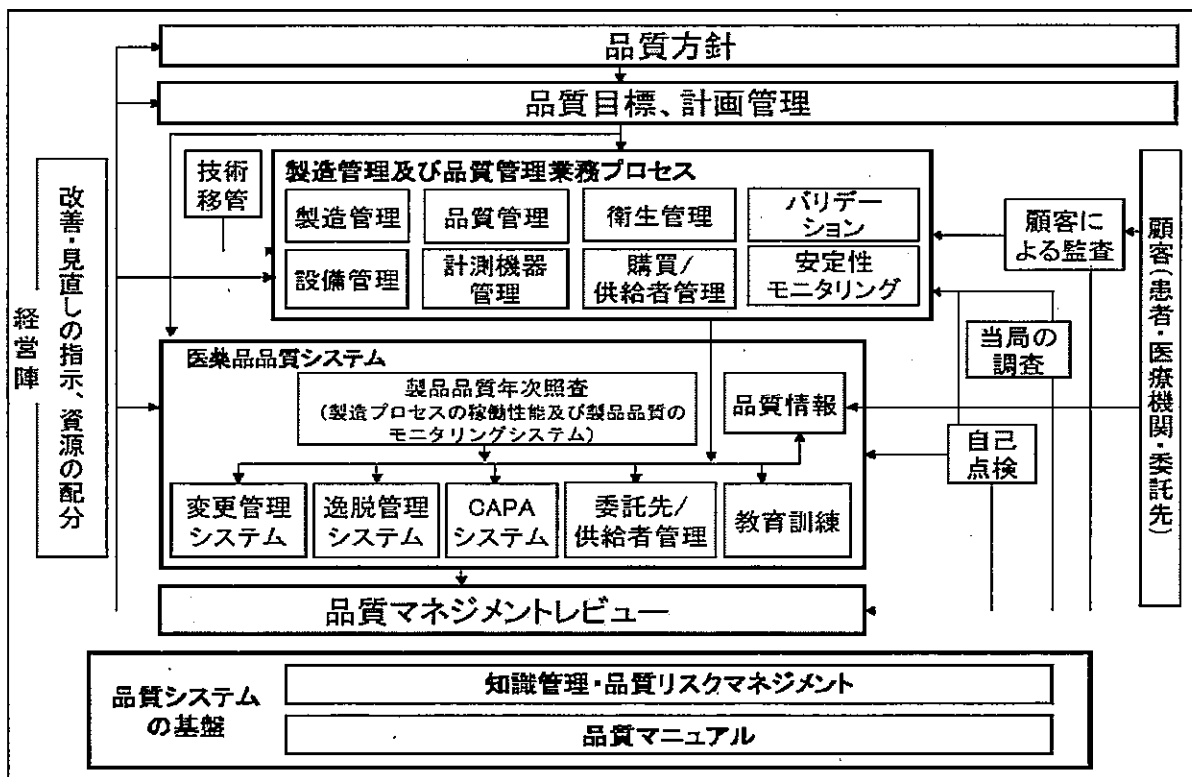
さらに、本管理モデルを運用するために必要な「品質マネジメントレビュー手順書」と「品質リスクマネジメント手順書」を品質マニュアルの下位基準として制定し、具体的な手順については別途規

定することを示した。

医薬品品質システムの要素間の関連性を記載したプロセスマップは、ICH 10 の 1.8 項の記載にあるように、医薬品品質システムのプロセスの視覚的な説明を容易にする有効なツールであり、品質マニュアルに示すことが推奨されていることから、本管理モデルのプロセスマップも品質マニュアルの付属文書として作成した（図 3）。これにより、管理モデル全体のシステムを図示することで各プロセス間の関連が明確になり、医薬品品質システムの具体的なイメージが明確化できた。

(4) 品質マネジメントレビュー手順書  
品質マネジメントレビュー手順書は、まず目的、適用範囲を規定にした上で、責任体制を品質マニュアルに従って明確

図 3 医薬品品質システムプロセスマップ



化し、品質マネジメントレビューの実施から品質目標の策定までの手順を示した。

本管理モデルでは上級経営陣として「社長」及び「信頼性保証本部長」、経営陣として「工場長」としているが、品質マネジメントレビューでも、それに基づいた責務を当てはめた。すなわち、社長（及び／又は）信頼性保証本部長は全社における「品質マネジメントレビュー」に責任を有すること、工場長は自工場の品質マネジメントレビューの責任者であるとともに、その結果を社長（及び／又は）信頼性保証本部長に報告することも責務とした。

品質マネジメントレビューの手順では、レビューの対象となるインプット項目と、上級経営陣からの改善方針の指示となるアウトプット項目について、具体的な事項として示した。

特に、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング」は、本モデルでモニタリングシステムとした「製品品質照査の結果」の結果をインプットの一つとしてとして定義した。また、アウトプットには具体的に、①製造プロセス及び製品への改善指示、②医薬品品質システムの改善指示、③必要な知識の共有化、④資源配分（見直し）、及び教育訓練に関する指示、⑤品質方針及び品質目標の改正の必要性を明示した。

本管理モデルでは、組織間にまたがる大規模な資源の配分等については、上級経営陣が改善の指示を行うことを想定している。そのため、製造所での品質マネジメントレビューの結果を工場長が上級経営陣に報告し、上級経営陣がそれをレ

ビューし、指示を追加するプロセスを設けた。また、これらの改善指示を確実に実行に移すための方策として、品質マネジメントレビューでの改善方針に、社長の指示を加えて、次年度の改善方針を決定し、それを基に次年度の品質目標を設定することも規定した。これにより、品質目標は工場各組織の運営方針等に反映されて、組織の業務目標等と連動させる効果的な運用につながる事が期待できる。

#### （5）品質リスクマネジメントに関する手順書

本手順書には ICH Q9 品質リスクマネジメントに基づいた考え方を示した。すなわち品質リスクマネジメントの目的として「製品品質の維持向上を果たし、患者を保護すること」を定義した。また、「品質リスクマネジメントの原則」として、「科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結すること」、「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していること」及び「品質リスクマネジメントプロセスの計画、結果は文書化すること、及び適切なレベルの承認を得ること」も規定した。

具体的な品質リスクマネジメントの手順については、ICH Q9 品質リスクマネジメントに沿って、リスクアセスメント、リスクコントロール、リスクコミュニケーション、リスクレビューのプロセスからなる骨格とし、個々のプロセスについても ICH Q9 に準じた内容としたが、極力簡素化してポイントのみとすることで、



品質リスクマネジメントを未だ有効に活用できていない製造所でも、導入しやすいものとなるよう配慮した。

### C-2 リスクアセスメントシート

リスクアセスメントプロセスを容易に実施するツールとして、リスクアセスメントシートを作成した。

品質リスクマネジメントのプロセスの中で、最も理解し難く、導入し難いプロセスがリスクアセスメント、及びリスクコントロールと考えられる。そこで、容易に品質リスクマネジメントのプロセスが実行できるよう、リスクアセスメントシートには、リスクアセスメント・リスクコントロールのプロセスを時系列的に1枚のシートに収めた。本シートを活用することで、リスク要因を細分化して「製品品質に影響を与えること／もの／事象」として個々のリスク因子を抽出し、更にこれらのリスク因子毎に製品品質に与える影響について考察し、その「リスク低減策」、及び「リスク低減策の有効性の評価方法」に至るプロセスをたどることが容易となる。

また、初めて有効な品質リスクマネジメントに取り組む製造所にも、容易に取り掛かれるように、製造所の GMP 活動を大きく、「設備機器管理」、「環境衛生管理」、「原材料・製品物流管理」、「製造管理」、「試験室管理」、「供給者管理」、及び「漢方生薬製剤関連」の7つのカテゴリーに分類した、リスクアセスメントシートを策定した。本リスクアセスメントシートではカテゴリー毎に、リスク要因を中分類・小分類した後、更に網羅的に細分化

して「製品品質に影響を与えること／もの／事象」として個々のリスク因子を明示し、更にこれらのリスク因子毎に、「リスク低減策」、及び「リスク低減策の有効性の評価方法」についての具体的な考え方を示した。これらの記載は典型的なもので、具体的なリスクアセスメントの手順の理解を進めることを意図した。

また、本シートには「製品品質への影響評価」の欄も設けたが、影響度は製品特性や不都合の具合や、その他の環境等にも影響することから、画一的な評価基準を示すことは困難なため、本欄は空欄とし、リスクアセスメントを実施する製造所が評価することとした。このリスクアセスメントシートは製造所が品質リスクマネジメントを実行する際に、リスク抽出やリスク低減策の立案、リスク低減の評価等を実施する際の手引書として活用でき、品質リスクマネジメントへの取り組みの普及が期待できる。

### C-3 事例

本項では、リスクアセスメントシートを活用した事例をいくつか紹介する。

それぞれの事例では想定した背景に基づき、「製品品質への影響評価」を行なった。

#### (1) 「防虫防鼠」の実例

防虫防鼠のモニタリングポイントを年次照査した結果、倉庫 A のポイント⑤では、前年度よりも昆虫捕獲数が増加していることが判明し、次年度に更に昆虫捕獲数が増加する可能性、あるいは防虫管理方法やモニタリング管理基準等に問題がある可能性が示唆された。このような

不具合に対する、改善計画を策定する事例を示す。なお、本事例では、通常は月次モニタリング結果で異常と判断される場合は都度対応を図るが、月次の結果が管理基準内であったため特に対応をとらず、年次照査で対応の必要性を確認したことを想定した。

まず、リスク分解のためのツールとして特性要因図（フィッシュボーン）を用い、「昆虫捕獲数の増加」を特性として、要因を5M（構造設備 Machine、方法・手順 Method、原材料 Material、作業者 Man、測定 Measurement）に大別し（図4）、更にそれぞれについて具体的な要素を抽出して、リスクアセスメントシートによりリスク分析した。

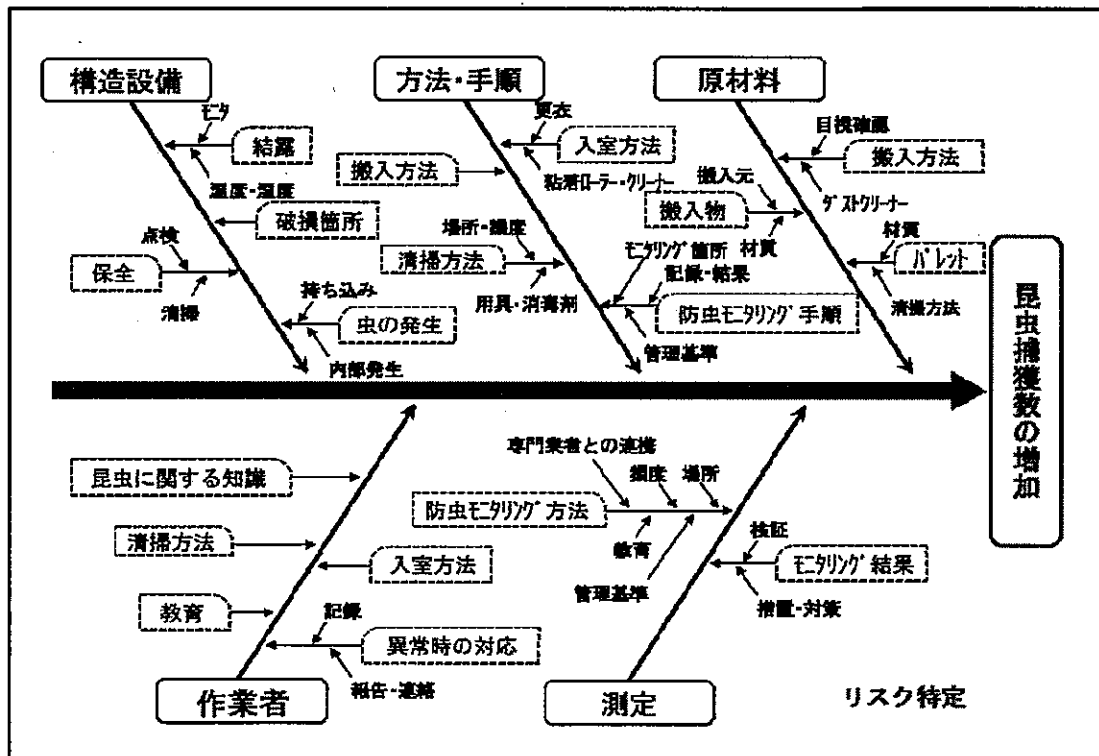
リスクカテゴリー及び要因は、リスクを特定するために用いた特性要因図から抽出したリスク因子をリスクアセスメン

トシートにより製品品質へ影響する内容及びその影響レベルについて分析した。

本事例では、「昆虫捕獲数の増加」すなわち特性に影響を与える要素のなかで、構造設備の要素からは（表1）、特に「虫の侵入箇所となる隙間がある」が、リスクの程度がやや高いレベルの4と評価され、それに対するリスク低減策として、外部との気密性や床、壁等のクラックの有無について定期的確認が必要であることが示唆された。リスク低減策実行後の効果の確認については、モニタリング結果のレビュー等があげられた。

次に、方法・手順の要素からは（表2）「管理不足による汚染」と「モニタリングの管理基準が定められていない、もしくは不十分」に、やや高いレベルの4として評価され、モニタリングの方法や管理基準について見直す必要性も示唆され

図4 昆虫捕獲数の増加 <特性要因図>



た。これらのリスク低減策実行後の効果 レビュー等があげられた。  
 の確認についても、モニタリング結果の

表1 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート ①>

リスク コリ	要素	製品品質に影響を 与える こと/もの/事象	製品品質への 影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の 有効性の評価方法
構造 設備	構造 設備	室内の配管及びダクト 等からの侵入・発生	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能な限り清浄区域内に配管及びダクト等を設置しない。</li> <li>設置する場合には露出部分を極力少なくする。</li> <li>清掃が容易な構造とする。</li> <li>清掃する場合には清掃手順、頻度等を手順に規定する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>清掃記録の確認</li> <li>環境モニタリングによる傾向評価</li> </ul>
		外部との気密性（バリア性）不良による昆虫の侵入	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>天井、壁、床及び配管部等のシール性の確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>環境モニタリングによる傾向評価</li> <li>シール部分の定期的な点検</li> </ul>
		防虫防鼠に有効な構造設備を有していない	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>防虫・防鼠対応に関する専門家の指導</li> <li>防虫・防鼠構造への改修実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>対応が必要な構造設備リスト・改修計画の進捗確認</li> </ul>
		虫の発生源、生息場所となるクラックがある 虫の侵入箇所となる隙間がある	4 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>定期的な補修の実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>モニタリング結果の定期的なレビュー実施</li> </ul>
	作業室 環境	昆虫の持ち込み・内部発生	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>清掃、消毒の実施</li> <li>温度・湿度管理の見直し</li> <li>副室（緩衝室）の設置要否の検討</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>環境モニタリング結果の確認</li> <li>防虫・防鼠管理記録の確認</li> </ul>

表2 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート ②>

リスク コリ	要素	製品品質に影響を 与える こと/もの/事象	製品品質への 影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の 有効性の評価方法
方法- 手順	防虫 管理	管理不足による汚染	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>管理手順書の作成・見直し</li> <li>管理基準の設定・見直し</li> <li>モニタリング方法の見直し</li> <li>改善措置方法・検証方法の見直し</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>環境モニタリング結果の確認及び照査</li> </ul>
		モニタリングを実施していない。	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>専門業者等を活用して昆虫相談所を実施し、それに基づく管理手順を定めモニタリングを実施する。必要に応じて、手順を見直す。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>環境モニタリング結果の定期的なレビューの実施</li> </ul>
		モニタリング記録がない	1		
		モニタリングの管理基準が定められていない/不十分	4		
		モニタリング場所の妥当性が検証されていない。	1		
	清掃 方法	清掃されていない。	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>適切な清掃方法及び頻度等の手順を定め、清掃を実施し記録を残す。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>自己点検の実施</li> <li>環境モニタリング結果の確認</li> </ul>
		清掃用具が不十分			
		清掃方法/清掃頻度が手順化されていない、あるいは不適切			
		清掃記録、清掃確認記録が整備されていない、あるいは不十分			
		清掃に関する教育が実施されていない。			

防虫管理の要素では、モニタリング自体は実施しており、記録もあるため、影響度はレベル1としたが、「管理不足による汚染」と「モニタリングの管理基準が定められていない、もしくは不十分」について、やや高いレベルの4として評価し、モニタリングの方法や管理基準について見直す必要があることが示唆された。

原材料及び作業員（表3）では、原材料等の持ち込み物やパレットの管理はできていることから、影響度はレベル1としたが、作業員の衛生管理の要素の中から「床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付づいても気にしない」について、やや高いレベルの4として評価され、破損箇所のチェック方法や発見時の処置方法について見直す必要があることが示唆された。

リスク低減策実行後の評価方法としては、自己点検による破損箇所のチェックや手順書に基づいた定期的な破損箇所の確認があげられた。

最後に、測定のカテゴリーでは（表4）、モニタリングの要素の中から、「アラート、アクションレベルの設定とレベル逸脱時の対処方法がない、もしくは不適切」といった内容について、影響度がやや高いレベルの4と評価され、低減策として、モニタリングの管理基準、あるいは異常時の対処方法の見直しの必要性が示唆された。このリスク低減策の実行後の検証方法についても、モニタリング結果のレビューがあげられた。

表3 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート ③>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 (小)~(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	持ち込み物	原材料搬入の際に虫が侵入する	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>-搬入物動線の規定</li> <li>-搬入前に外装を清掃</li> <li>-専用パレットへの積み替え</li> <li>-外部環境との遮断</li> <li>-持ち込み禁止物の基準書への規定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-環境モニタリング結果による傾向評価</li> </ul>
		不適切なもの(木製品等)の持ち込みによる作業環境の汚染	1		
	パレット管理	パレットからの昆虫の持ち込み	1		
作業員	衛生管理	外部から作業服に付着していた虫を持ち込む	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>-エアシャワーの設置</li> <li>-粘着ローラークリーナーの設置</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-環境モニタリング結果による傾向評価</li> </ul>
		床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付いても気にしない	4		
	行動管理	作業エリア内で虫を見つけても報告(処置)しない	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>-手順書の整備、教育訓練の実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-自己点検の実施</li> </ul>

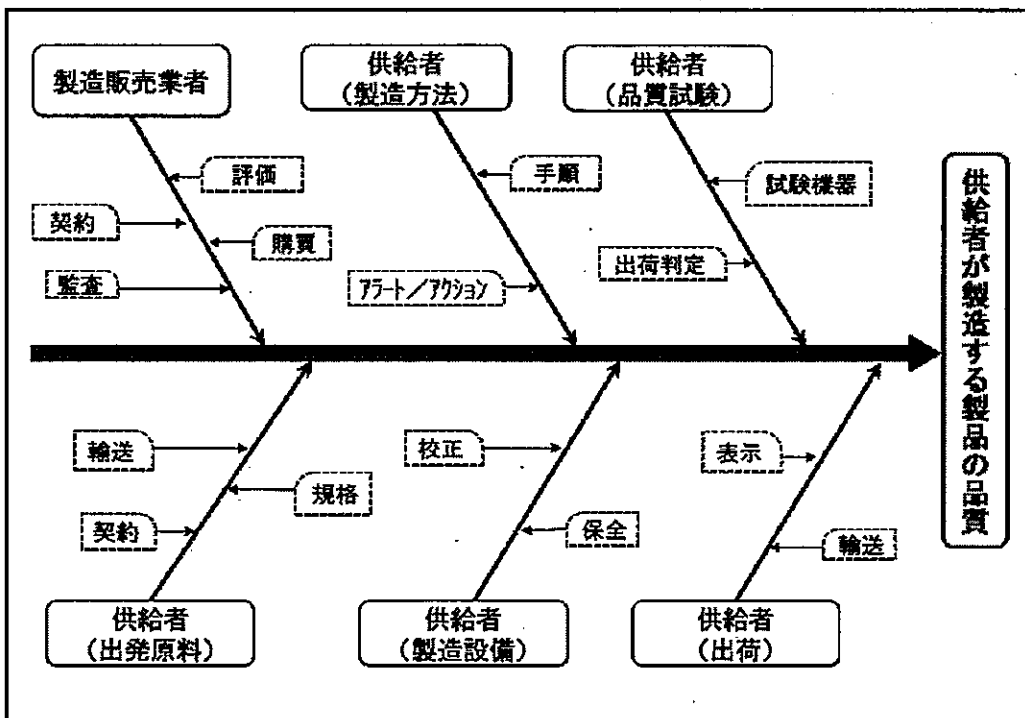
表4 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート ④>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
測定	モニタリング	モニタリングされていない	4	・製品リスクと工程リスクに応じて、また、科学的根拠に基づいて適切なモニタリング手順及び管理基準、異常時の対処方法を定め、モニタリングを実施する。	・防虫モニタリング結果をレビューする。
		モニタリング方法が不適切 モニタリング頻度、場所を定めた根拠がない			
	アラート、アクションのレベル設定とレベル逸脱時の対処方法がない/不適切/不十分 モニタリング教育が実施されていない				
測定	防虫管理	防虫管理を実施しておらず、環境及び製品が汚染される	1	・モニタリングの範囲、方法、管理基準、是正措置及び予防措置等、防虫管理戦略について規定した防虫管理手順を規定し、製造所において防虫管理を実施する。	・定期的なモニタリングの傾向評価
		防虫モニタリング結果を検証し、対策を実施していないため、環境が改善されない	3	・モニタリング結果、異常が認められた場合は原因を調査し、是正する。 ・モニタリングされた昆虫は可能な限り同定を行い、その結果を原因究明及び対策に有効利用する(内部発生型の昆虫の場合は清掃方法の見直し、外部からの侵入型の昆虫の場合には、ヒト、モノの動線の見直し等)。	・継続的なモニタリングによる傾向評価

(2) 「原薬の供給者管理」の実例  
 原薬の供給者管理では、製剤開発段階で原薬の選定から原薬を受入れるまでの

過程でのリスク評価を行うために、原薬 GMP ガイドラインの各項目に沿った形で、特性要因図を用いてリスク要因を抽出し

図5 供給者が製造する製品の品質 <特性要因図>



(図 5)、リスクアセスメントシートを用いて、品質への影響度やリスク低減策とその評価方法について検討した。

まず、原薬供給業者の出発原料および製造設備のリスク要因(表 5)については、供給先の原薬メーカーと適切に取決めが締結されていない場合や、締結されていても実地の監査がされていない場合、リスクは高く評価された。これらの低減策としては、供給業者との取り決めに適切な内容で締結しておくことが挙げられ、その効果は実地監査時に確認することで評価することとした。

次に供給業者の製造方法、品質試験および出荷のリスク要因については(表 6)、

「製造手順に問題があり、一定の品質の製品を製造できない場合」や、「規格ぎりぎりの製品が出荷されるような管理値設定や OOS 手順となっている場合」について、高リスクと評価された。この場合のリスク低減策として、関連する手順書や、規格および工程管理値の見直しが挙げられた。それらの改善効果は、実地監査時の見直し内容の確認や、工程管理値、規格試験結果値について製品品質の照査等で確認することとした。

表 5 供給者が製造する製品の品質 <リスクアセスメントシート ①>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
供給者 (出発原料)	契約	出発原料メーカーとの取り決めがなく、突然出発原料の入庫がストップ	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料メーカーの監査ができず、管理状況を把握できず、突然入庫が停止	5	出発原料メーカーと供給者間の取決め締結	実地監査時の取り決め内容の確認
	規格	出発原料の規格が低く、受入試験不達になり、製品の供給が停止	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料に異種品、異物が混入しており、使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
輸送	出発原料の輸送時に変質し、製造に使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認	
供給者 (製造設備)	保全	設備メンテナンス計画がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	実地監査時のメンテナンス計画の確認	実地監査による評価
		設備メンテナンスを行う技量がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	同上	実地監査による評価
		経営陣の理解が得られず老朽化した設備トラブルが発生し、納期遅延や供給停止が発生	1	購買部門や監査による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	校正	校正されていないため製品品質が一定せず規格を逸脱し、製品の供給が停止	3	実地監査による校正対象機器リストの記録の確認	実地監査

表 6 供給者が製造する製品の品質 <リスクアセスメントシート ②>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への 影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の 有効性の評価 方法
供給者 (製造 方法)	手順	製造手順が不明確なため製造品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	5	製造工程のレビュー 確認	実地監査
	アラート/ アクション	製造工程(アラート/アクション)を設定していないため、製品品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	2	製造工程管理記録の確認	実地監査
供給者 (品質 試験)	設備	試験機器のメンテナンス計画がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス計画の確認	実地監査
		試験機器をメンテナンスする技量がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス担当者の 教育内容の確認	実地監査
		経営陣の理解が得られず、試験機器の更新ができず、出荷ができなくなる	1	購買部門や監査 による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	出荷 判定	品質試験のOOS/OOTの手順が不十分のため、OOTの製品が出荷される	5	品質試験手順の 確認	実地監査
		製造工程管理値、品質試験のトレンド分析が不十分のため、規格ぎりぎりの値の製品が出荷され、受入試験で不適となる	5	品質試験手順の 確認	実地監査
供給者 (出荷)	輸送	輸送中に品質が劣化し、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に 輸送条件を明記	取決め書の定期的な見直し
	表示	取決めと異なる表示がされ、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に 明記	取決め書の定期的な見直し

(3) 「製造管理システム」の実例

製造管理システムでは医薬品製剤のうち最も物量が多い錠剤製造を選定し、錠剤の製造過程での異物混入を事例とした。

「錠剤への異物混入」の特性要因を5M（構造及び設備/Machine、製造方法/Manufacturing method、従業員/Man、原材料/Materials 及び試験方法/

Measurement)、及び「その他の要因」として、「中間体・原薬の再使用」に大別し、フィッシュボーンを用いてそれぞれのMに対する要因を抽出した(図6)。

ここでは、原材料のうち原薬にフォーカスして、「原薬由来の異物混入」に対する、リスクアセスメントシートを用いた事例を示した(表7)。

図6 錠剤への異物混入 <特性要因図>

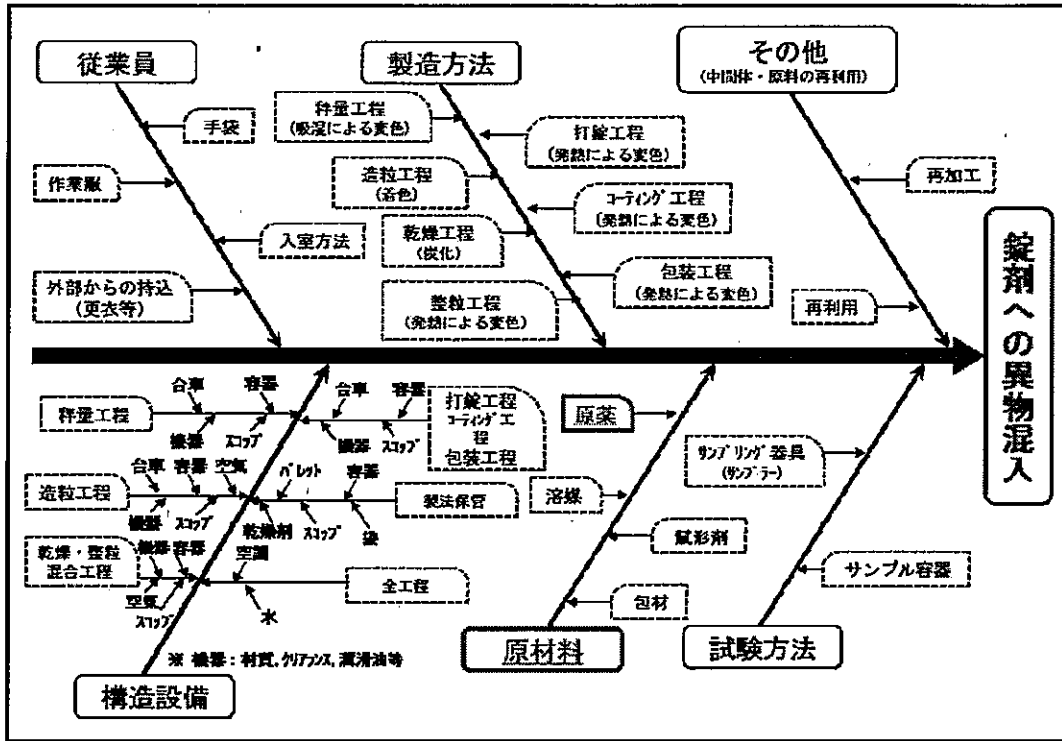


表7 錠剤への異物混入 <リスクアセスメントシート>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	重要度 (小1,2,3,4,5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	原薬(API) 由来の異物が混入する	最終製品の外観品質	3	APIの製造工程管理(異物管理の項の追加)	最終製品の外観品質の確認
			4	APIの最終製造工程での篩選の付与	最終製品の外観品質の確認
			4	製剤製造前のAPIの外観確認	最終製品の外観品質の確認
			5	製剤製造前のAPIの篩選の付与	最終製品の外観品質の確認
	交差汚染(の管理)	(最終製品の外観品質の内容)	3	製品間のラインクリアランスの確保	構造設備の確認
			2	製品毎の製造日程(日程間隔)の確保	製造日程の確認
			4	工程間の差圧管理	構造設備、特に空調管理の確認
	製造機器の洗浄性(機種の清浄度)	(最終製品の外観品質の内容)	4	異物の混入(worst case)を想定した洗浄方法の確立	最終製品の外観品質の確認、洗浄バリでの洗浄方法の妥当性確認
	異物とAPIの相互作用による製品性能の変化(不純物の増加、安定性の低下等)	(最終製品の外観検査の内容)	4		最終製品での理化学試験及び安定性試験での確認/評価



今回の事例では製品品質への影響として、「最終製品の外観品質」、「交差汚染」、「製造機器の洗浄性」及び「異物と原薬の反応による製品性能の変化」を抽出し、製造実績や実際の製品苦情を鑑み、重大性を定量化した。その結果、最終製品の外観品質が最も重篤なリスクと評価され、このリスク低減策として「製剤製造前の原薬篩過の付与」が挙げられた。このリスク低減策の有効性の評価方法には、「最終製品の外観品質の確認」が挙げられた。

以上のように、本リスクアセスメントシートを活用することで、原薬由来の異物混入が製品品質に影響を与える事象について、その重要度、リスク低減策、評価方法につき、各事象を深厚させ、対応策の優先順位を明確にすることができた。

#### (4) 「漢方生薬製剤」の実例

漢方生薬製剤の品質を確保するには、漢方生薬製剤の特殊性を考慮した製造管理及び品質管理が必要であるが、ここでは、「原料生薬」の管理についてリスクアセスメントシートを活用したリスク評価及びその低減策の事例を示す。

まず、特性要因図を用いて原料生薬に関するリスク要因を抽出し(図7、8)、リスクアセスメントシートにてリスク評価を実施した。

図7 漢方生薬製剤の品質 <特性要因図 ①>

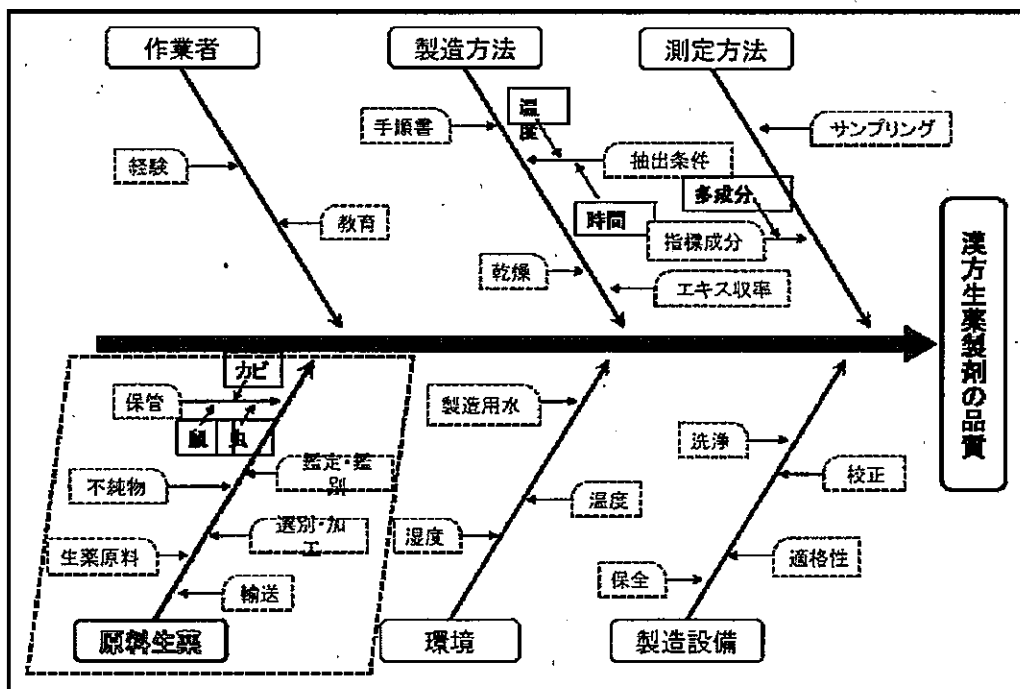
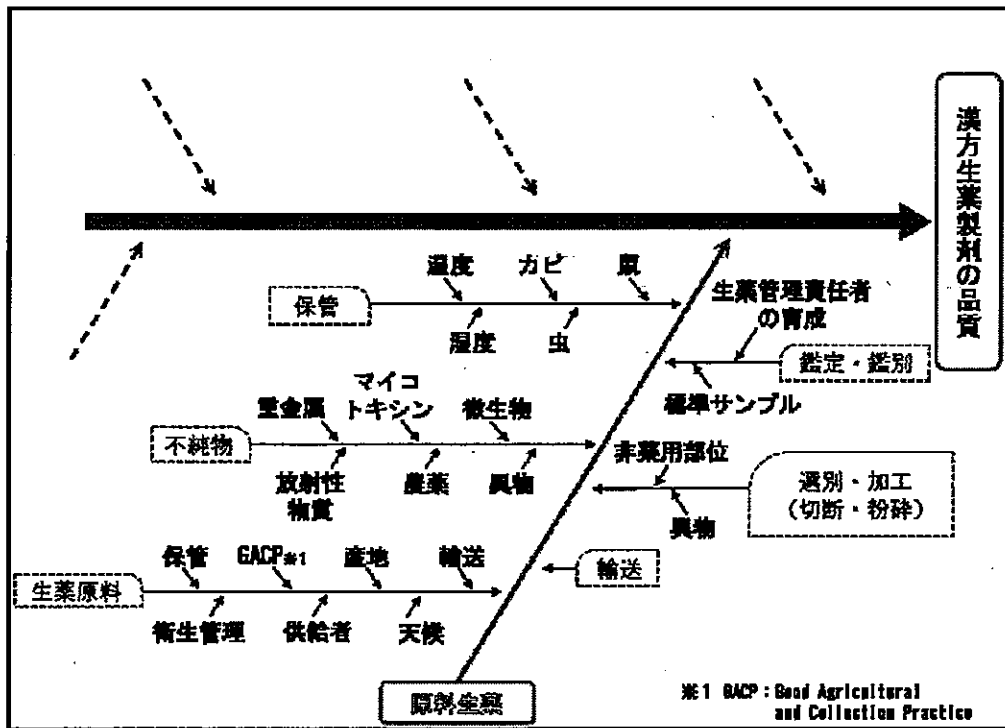


図8 漢方生薬製剤の品質 <特性要因図 ②>



まず、製品品質への影響度が比較的高い要素として原料生薬の管理について、やや高いレベルの4として評価し(表8)、原料生薬の供給者のGACP (Good Agricultural and Collection Practice) 関連事項の管理の改善が挙げられた。このリスク低減策として、例えば農薬の使用記録を確認することなどの産地の視察

等で産地や供給者の情報の集積を行うこと、供給者がGACPを遵守していることを確認すること、買い付け見本を入手して品質試験を行うことなどが挙げられ、これらのリスク低減策は定期的な照査、定期的な査察等で有効性を評価することとした。

表8 漢方生薬製剤の品質 <リスクアセスメントシート ①>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の管理	原料生薬の供給者のGACP関連事項(原産国・地域、該当する場合は栽培、収穫時期、採取手順、乾燥条件、使用農薬、放射性物質による汚染など)の管理。	4	産地視察等で産地、供給者情報の集積を行う。 (農薬の使用記録、産地の汚染(土壌、周囲環境、水など)、栽培状況等) 供給者がGACPを遵守しているか確認する。 買い付け見本を入手して、品質評価を行う。 情報不足分を補うために、必要な試験項目を設定する。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。
	生薬品質のパラッキ	収穫年、産地、気象条件等による生薬品質のパラッキ。	3	買い付け見本による確認。 供給者からの情報収集。 産地、供給者のバラエティの検討。	試験結果の確認と定期照査(品質の照査)。

次のリスク要素として、原料生薬の鑑定評価が適切に実施されていない場合、日局等の規格に不適合であっても適合とされる可能性が潜んでおり、品質に大きな影響を及ぼす可能性があることから、高いレベルの5として評価され、生薬の鑑定能力の改善の必要性が示唆された(表9)。このリスク低減策として、生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置することが挙げられ、鑑定方法の手順の整備や、継続的な生薬管理責任者の育成のための教育カリキュラムの整備が必要と考えられた。

C-4 GMP/GDP 査察官会議への参加  
 ロンドンの欧州医薬品庁(EMA)で開催された第85回GMP/GDP査察官会議(85th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group)にオブザーバー参加した。EUレベルでのGMP関連の規制の同行についての報告、質疑、その他実際の業務で発生しうる事例の取扱い等について情報収集した。

表9 漢方生薬製剤の品質 <リスクアセスメントシート ②>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 (1(小)~5(大))	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の鑑定	原料生薬の鑑定評価が適切に実施されていない。	5	生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置する。	鑑定の実施記録の照査。 鑑定手順の照査。 教育記録の照査。
				鑑定の方法の手順を整備する。 他の評価系を検討する。	
	生薬管理責任者育成の教育カリキュラムの整備。	教育記録の照査。 指導内容の照査。 定期的な鑑別能力の検証の実施。			
加工	生薬原料の選別が不適切なため、非薬用部位や異物が混入している。	3	生薬原料業者を含む供給者への教育、供給業者との取決め。 外観検査の適正化。	性状確認や純度試験の実施。 定期的な査察。	
			産地視察による確認。 加工方法の手順を明確にする。 採取、収穫物の洗浄に用いる水の管理方法を規定する。 洗浄後の乾燥までの時間とその方法を規定する。 加工場所の衛生管理方法を規定する。 供給者との取決めや教育。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。	

#### D. 考察

本研究では、平成 26 年度より医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの活用を国内の製造所に導入できるような仕組みを提供することを目的とし、「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート」を昨年度実施した。その解析結果から 12%の製造所では品質リスクマネジメントを実施しておらず、30%の製造所が ICH Q10 に示すような上級経営陣とのコミュニケーションを含む医薬品品質システムを導入していないことが明らかとなった。

そこで、本年度は本研究の最終年度として、これらの課題、問題点を解決するためのツールである「管理モデル」を作成した。「管理モデル」は医薬品品質システムを、製造所の既存の GMP システムに導入しやすいよう、製品品質の照査を鍵として、最小限の手順書を提案することにより、昨年度実施した「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート」の解析結果から明らかとなった課題を克服するという所期の目標を達成できたことから、多くの製造所でのスムーズな取込みが期待できる。また、品質リスクマネジメントの導入については、GMP 管理による日常モニタリングや製品品質の照査により抽出した問題点をリスク評価し、改善の方策、改善後の評価までを示唆したアセスメントシートを提供することで、製造所の日常の GMP 活動の中にスムーズに品質リスクマネジメントを取

り込めるようにした。講演会では、これらツールの説明に加え、事例を用いたツールの利用方法を示すことにより、目的とした、「管理モデル」を国内に十分に周知することができた。

#### E. 結論

アンケートの解析結果をもとに、医薬品品質システムの導入のための基本的な手順書として品質マニュアル、品質マネジメントレビュー手順書、品質リスクマネジメント手順書といった基本的手順書を示し、品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのツールとしてリスクアセスメントシートを用意した。これにより、品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの導入に躊躇している製造所の問題を解決する「管理モデル」を示すことができた。あわせて、製品品質の照査を鍵としたリスクアセスメントシートを活用した製造所の実際の活動と連動させた医薬品品質システムの関連性を示す事例により、製品ライフサイクルを通じた改善活動への利用を促す事例を紹介した。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 研究発表

1. 第 36 回 医薬品 GQP・GMP 研究会「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート並びに解析状況に基づく管理モデル」

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

添付資料

1. 手順書
  - ① 品質マニュアル
  - ② 品質リスクマネジメント手順書
  - ③ 品質マネジメントレビュー手順書
2. リスクアセスメントシート
3. 第36回 医薬品GQP・GMP研究会「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート並びに解析状況に基づく管理モデル」講演資料
4. 85th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group 参加報告書