

PIC/S GMP、DATA INTEGRITY、 PQSに関する取り組み事例

2017年9月1日（大阪会場：メルパルク大阪）
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト
川北 弘之

2017年9月5日（東京会場：品川区立総合区民会館（きゅりあん））
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
品質管理部 医薬品品質管理課 主任専門員
原 賢太郎

1.PMDAのGMP調査状況

2.PIC/S加盟当局としてのPMDAの活動

- Annex 1 改訂 WG
- データの完全性 WG

3.Data Integrityに関する指摘事項例

4.医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用及び医薬品品質システムの取り込みに関する研究報告

5.まとめ

1.PMDAのGMP調査状況

2.PIC/S加盟当局としてのPMDAの活動

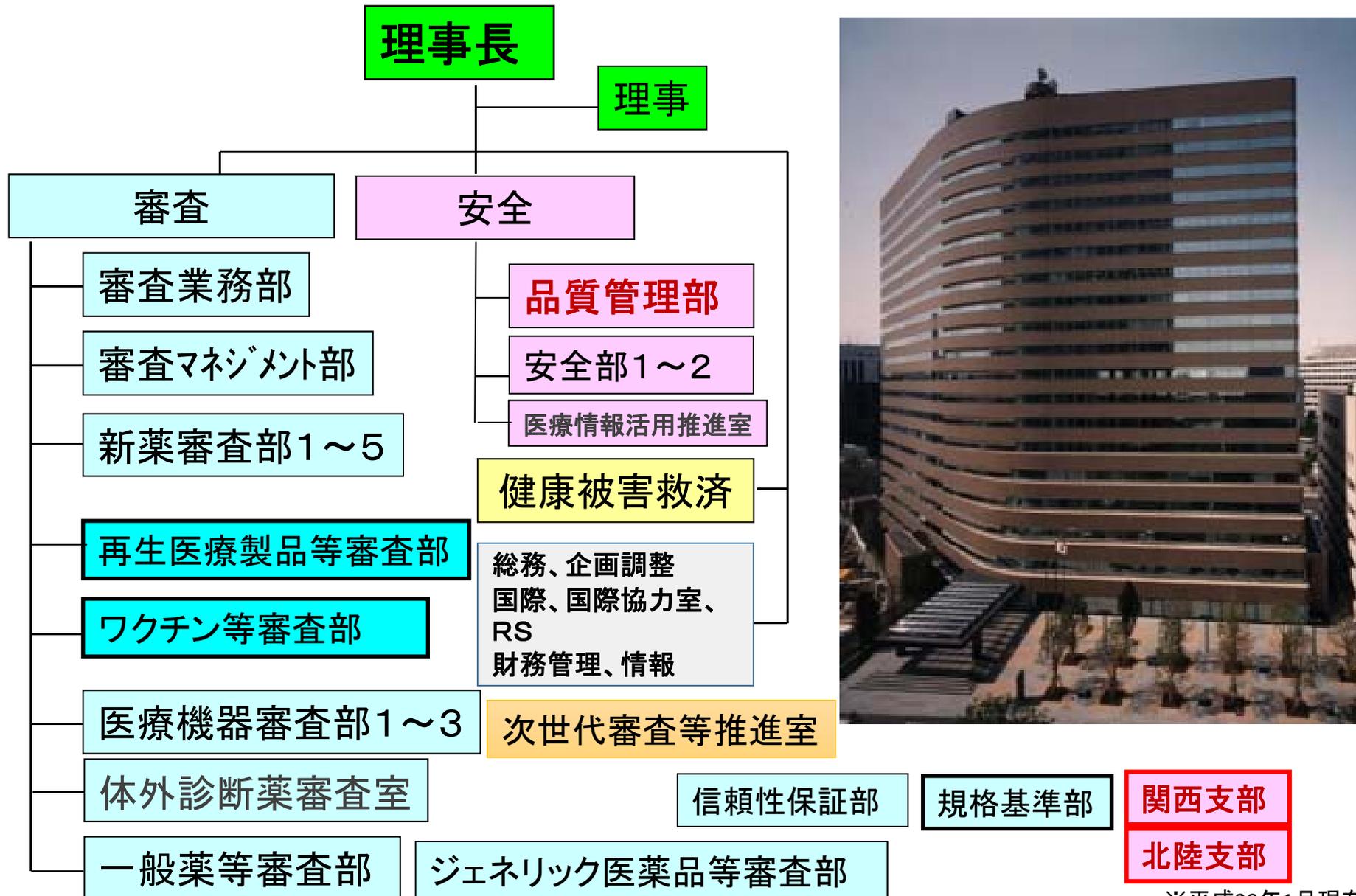
- Annex 1 改訂 WG
- データの完全性 WG

3.Data Integrityに関する指摘事項例

4.医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用及び医薬品品質システムの取り込みに関する研究報告

5.まとめ

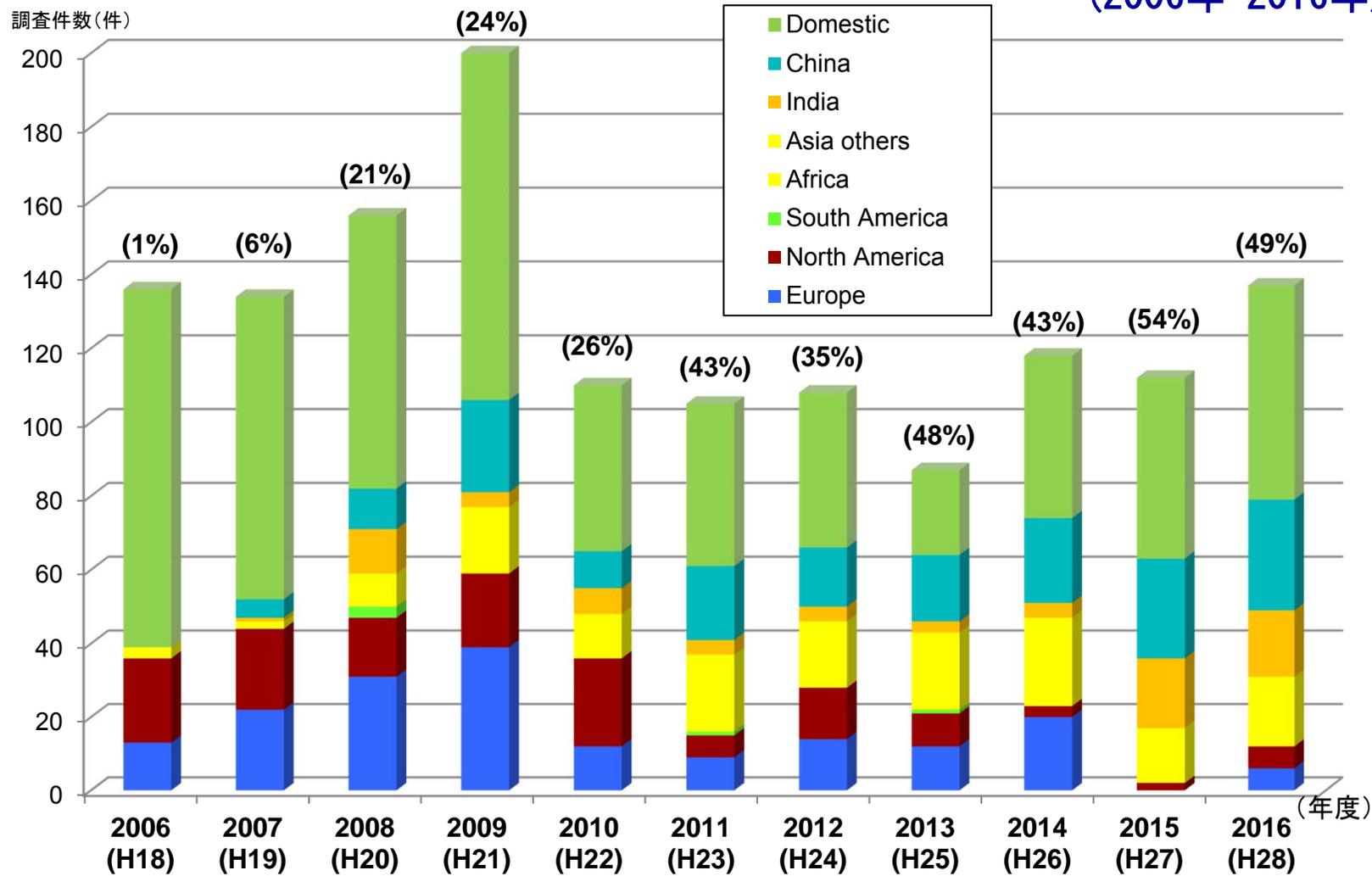
医薬品医療機器総合機構(PMDA)について



※平成29年1月現在

国内・海外実地調査件数 地域別年次推移

(2006年-2016年)



%は全体に対するアジアの比率

中程度以上の不備事項の傾向

- 2016年は**文書管理及び記録**に関する中程度以上の不備が目立って増加

順位	2014年		2015年		2016年	
	項目	件数	項目	件数	項目	件数
1	バリデーション	35	バリデーション	33	文書管理・記録	41
2	文書管理・記録	34	文書管理・記録	25	製品の汚染防止	18
3	製品の汚染防止	24	逸脱管理	19	バリデーション	15
4	逸脱管理	18	製品の汚染防止	13	変更管理	13
5	原材料・中間体の保管管理	10	変更管理	11	逸脱管理	10
6	品質マネジメント	9	製造手順	7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	8
7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	7	施設設備の管理 (IQ,OQ,PQ.日常点検、校正)	5	品質マネジメント	7
8	教育訓練	5	教育訓練	5	原材料や中間体の保管管理	6
9	出荷判定	5	洗浄バリデーション	5	洗浄バリデーション	6
10	供給者管理	4	製品品質の照査	5	出荷判定	4
	安定性モニタリング	4				

本日の講演内容

1.PMDAのGMP調査状況

2.PIC/S加盟当局としてのPMDAの活動

- Annex 1 改訂 WG
- データの完全性 WG

3.Data Integrityに関する指摘事項例

4.医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用及び医薬品品質システムの取り込みに関する研究報告

5.まとめ

Press release: PIC/S Meetings in Geneva (Switzerland) From 8 to 10 February 2017

Regarding the draft revision of Annex 1 (sterile manufacturing) to the PIC/S and EU GMP Guide by the PIC/S – EMA Working Group on Annex 1, chaired by UK / MHRA, a joint public consultation will be launched with the EMA. The Committee agreed to involve WHO in the joint publication of this document, as well as in several other future PIC/S guidance documents.

EMAとPIC/Sの協同ドラフト作成グループでAnnex1を改訂中。
初版のドラフトをまもなく発行し、当局内で意見募集を開始。
その後、EMAとPIC/S協同で‘Public Consultation’を実施予定。

PIC/SのData Integrity (DI) に関する査察ガイドラインの制定

- 昨年8月にWebにドラフト掲載
- 本年2月メンバー国からの意見収集完了、レビュー中
- 年内に最終版が公表される予定

PIC/S DIガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

査察当局に向けたガイダンス

目的

- ・ データ完全性に関する要素を、調査に効果的に組み込むことを促進。
 - ・ データ完全性に関して、調査のハーモナイズ・質の確保。
 - ・ データ完全性に関するリスクベースの査察計画作成。 etc.
-
- ・ GMP・GDP施設を対象。
 - ・ 本ガイドは規制を受ける側に追加の薬事的負荷をかけることを意図していない。
 - ・ 現行の業界標準(Industry Practice)に関連した既存のPIC/S要求事項の解釈についてのガイダンスを提供することを目的としている。

PIC/S DIガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

データ管理

『データのライフサイクルにわたって、
完全で、一貫し、正確な記録を保証すること。』

- リスクに比例した管理対策

- データの重要性

- データは何の決定に対して影響するか?(出荷判定≫倉庫の清掃記録)
 - データの製品品質への影響は?(有効成分の含量≫摩損度)

- データに対するリスク

- (無意識・故意に依らず)変更・ねつ造・削除・紛失への脆弱性と検出可能性
 - 結果の主観性
 - 手順の複雑さ etc.

PIC/S DIガイドライン（案）

(DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS)

データ管理における、経営陣・上級経営陣の責任

- ✓ 経営陣のデータ完全性に対する知識・理解が、組織のデータ管理の成功にとって重要。
- ✓ 上級経営陣: ICHQ9の原則を用いて、データ完全性に関するリスクを最小限に抑えること。
- ✓ 残存リスクを特定するためのシステムの実践をすること。
- ✓ データ管理に、適切な資源配分を行うこと。
- ✓ Quality Culture: オープンな職場環境を目指すこと。
逸脱と失敗を伝達・共有⇒CAPA

etc.

Good Documentation Practices (GDocPs)

ALCOA +

- Attributable(帰属)
- Legible(判読可能)
- Contemporaneous(同時)
- Original(オリジナル)
- Accurate(正確)
- Complete(完全)
- Consistent(整合)
- Enduring(耐久)
- Available(入手可能)

特に説明をしておきたいポイントを以降3点示します。

Attributable(帰属)

- 記録されたタスクの実行者が特定できる。
 - 教育訓練を受け認定された従業員によって行われたことの証明になる。
- 記録の変更、訂正、削除を行った場合も同様。
 - 適切な人が変更、訂正、削除を行っているか？

Contemporaneous(同時的)

- アクション、事象、決定の証拠はそれらが発生したその時に記録しなければならない。
- この文書化は、何が行われ、何がどういう理由で決定されたか、即ち決定の際に何が影響したかを正確に証明するものとして役立つ。

Complete(完全であること)

- 事象を再現できるだけの記録があること。
- 詳細さのレベルはデータの重要性による。
- 電子的に生成されたデータが完全であるためには関連するメタデータ*も含まれていなければならない。

* :データのデータ(作成日時、作成者、データタイトルなど)

本日の講演内容

1.PMDAのGMP調査状況

2.PIC/S加盟当局としてのPMDAの活動

- Annex 1 改訂 WG
- データの完全性 WG

3.Data Integrityに関する指摘事項例

4.医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用及び医薬品品質システムの取り込みに関する研究報告

5.まとめ

Data Integrityに関する指摘事項例

- PIC/S DI Guidelineに述べられている期待値
 - 特に紙ベースの記録のライフサイクルマネジメント

- 紙記録に関して期待される項目
 - 記録用紙(原本)の作成
 - 記録用紙の配布および管理
 - 記録の記入
 - 記録の訂正
 - 記録の確認
 - 記録の保管
 - 記録原本の廃棄

- 関連する指摘事項の例
 - 2016年にPMDAから発出された、データの完全性に関連する不備事項を紹介する。
 - GMP活動として当たり前のことが含まれているが、このような指摘が未だに発生していることも事実。

指摘事項例(その1): 記録用紙(原本)の作成

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その2): 記録用紙(原本)の保管管理

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その3): 電子情報の管理

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その4): 記録用紙の配布及び管理

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その5): 記録用紙の配布及び管理

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その4及び5): 記録用紙の配布及び管理

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その6): 記録しておくことが必要な情報

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その6): 記録しておくことが必要な情報

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その7): 記録されている情報の信頼性

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その7): 記録されている情報の信頼性

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その7): 記録されている情報の信頼性

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その8): 記録の保管

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

指摘事項例(その8): 記録の保管

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

不正の防止

不正の三要素*と対策

➤ 動機・プレッシャー

- 品質・安全性優先のトップマネジメントのコミットメント

➤ 機会

- さまざまな角度からの確認・検証手段を備えた品質保証

➤ 正当化

- 小さな手順書違反を許さない企業文化

*Fraud triangle: Donald R. Cressey

本日の講演内容

1.PMDAのGMP調査状況

2.PIC/S加盟当局としてのPMDAの活動

- Annex 1 改訂 WG
- データの完全性 WG

3.Data Integrityに関する指摘事項例

4.医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用及び医薬品品質システムの取り込みに関する研究報告

5.まとめ

医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用及び医薬品品質システムの取り込みに関する研究報告

1. 研究の目的

2. 研究の方法

3. アンケート結果

① 品質リスクマネジメント

② 品質システム

➤ 品質システムが機能していない事例

4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを利用した継続的改善モデル

1. 研究の目的

- 平成25年8月30日付のGMP課長通知の改訂により、品質リスクマネジメントの活用が広く求められるようになった。
- PIC/Sガイドラインに対して医薬品品質システムの導入が示唆されている。



研究開始当初に設定した目的

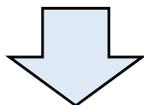
- これらの概念を取り入れたGMP管理モデルを提言することにより、国内製造所への取り込みを促進することを目的として研究を行った。

2. 研究の方法

アンケート
(2015年2月から4月)



アンケート結果の解析
(2015年5月から)



GMP管理モデルの作成
(2015年7月から)

国内の製造所の実態を把握するためのアンケートを実施した。

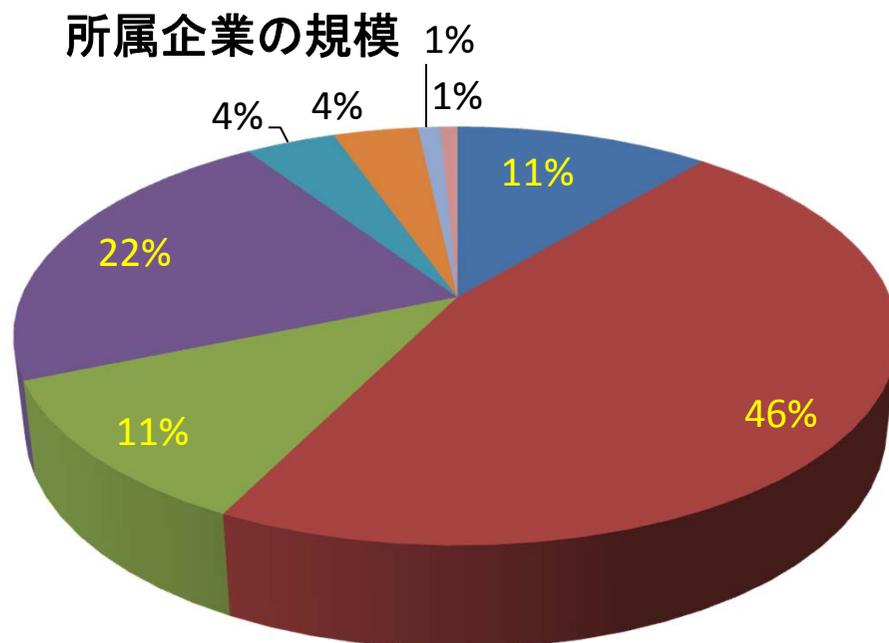
- ①品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムをどのように理解し、運用しているか。
- ②どのような点について理解が困難と考えているか。

国内の製造所の実態を把握した。

- ①品質リスクマネジメントの活用状況
- ②品質システムの導入状況
- ③品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムを導入するにあたっての問題点、課題

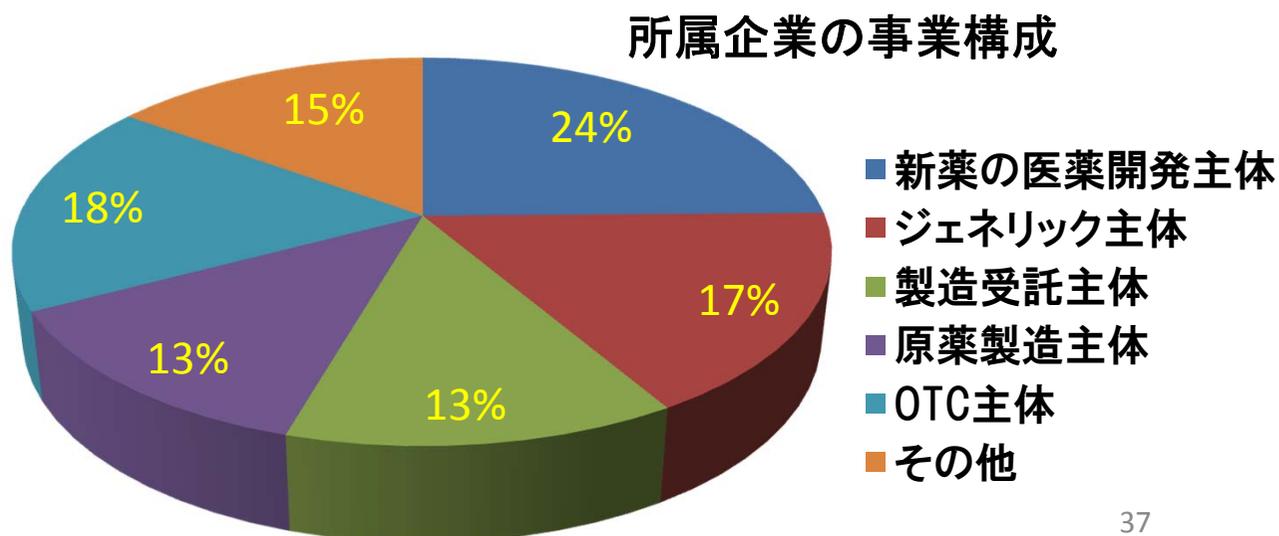
課題に基づき、医薬品品質システムの取り組み及び品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのGMP管理モデルを作成した。

3. アンケートに関する基礎データ(1)



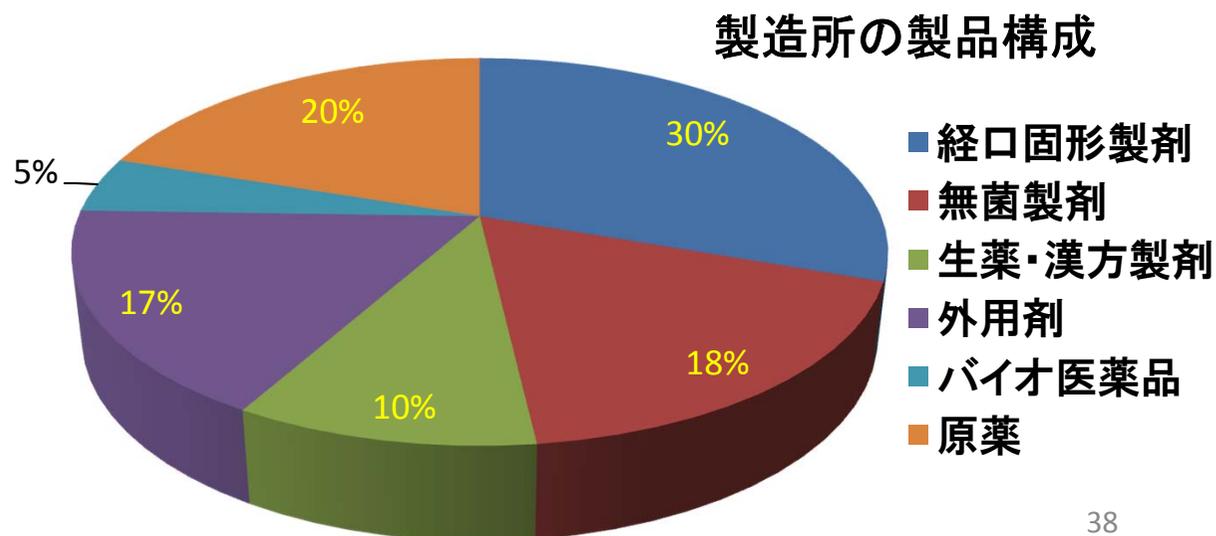
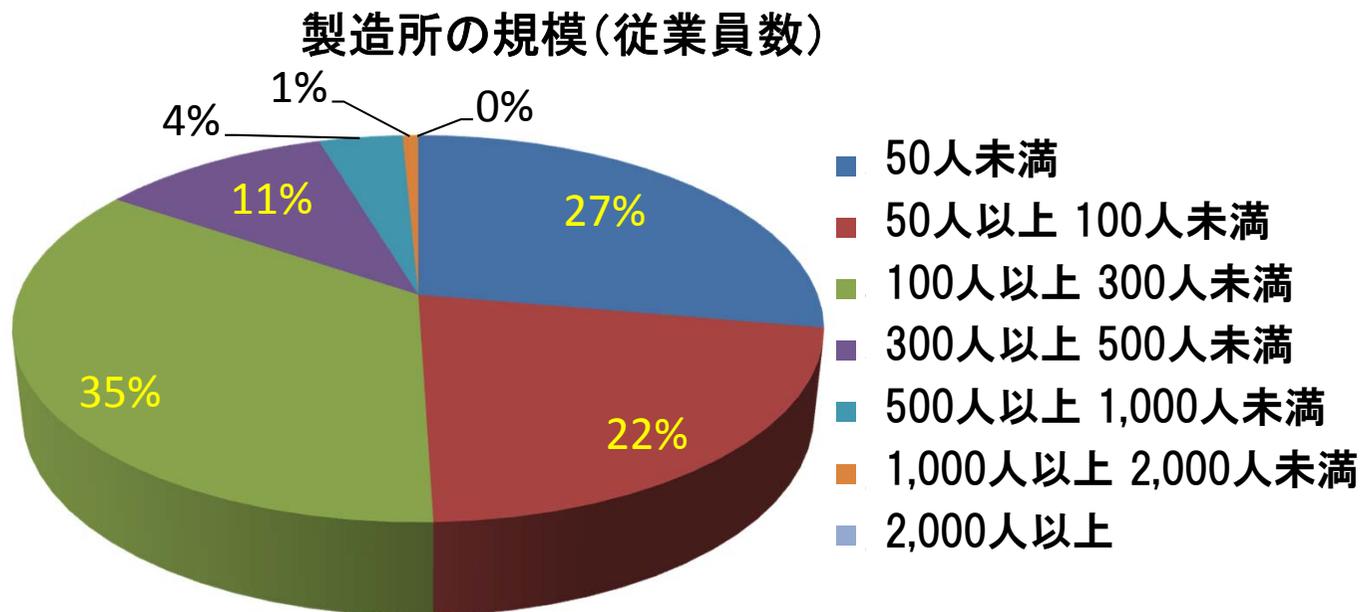
アンケート期間： 2015年2月13日から4月17日
 アンケートにご協力いただいた製造所： 438製造所

- 50人未満
- 50人以上 500人未満
- 500人以上 1,000人未満
- 1,000人以上 3,000人未満
- 3,000人以上 5,000人未満
- 5,000人以上 1万人未満
- 1万人以上 3万人未満
- 3万人以上

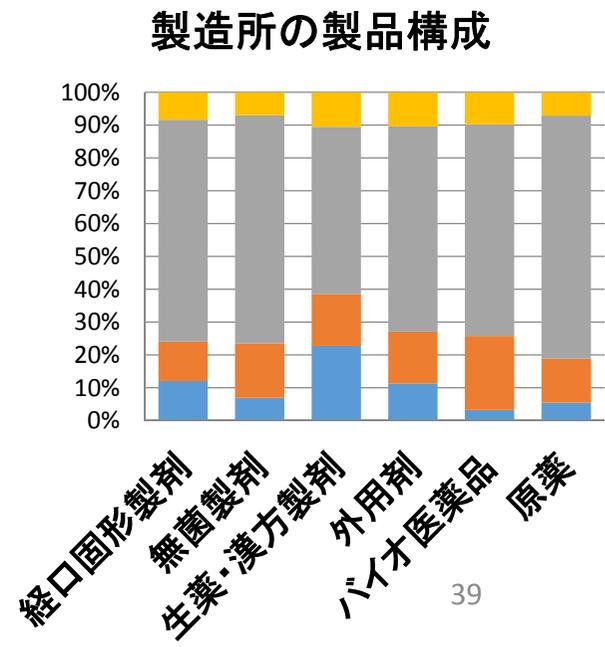
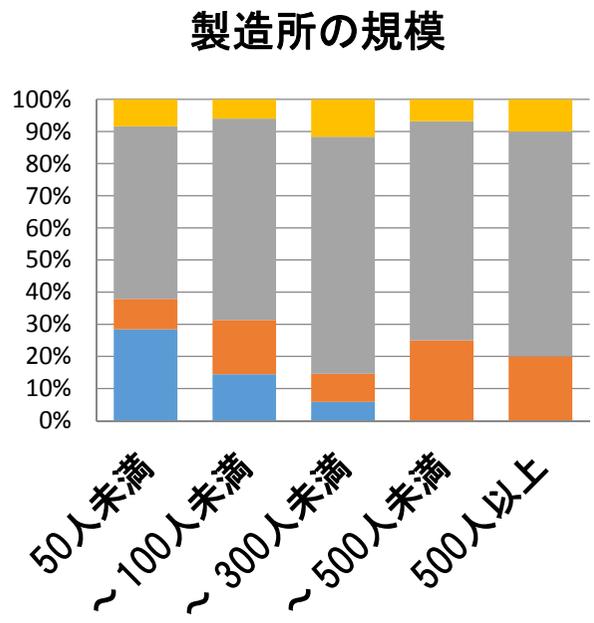
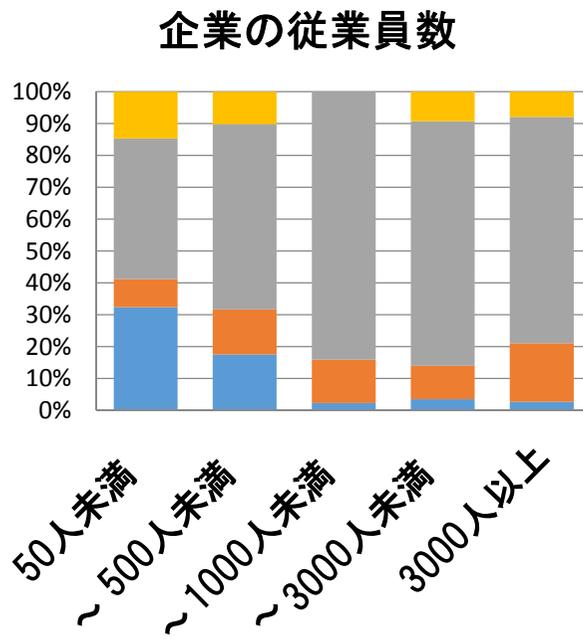
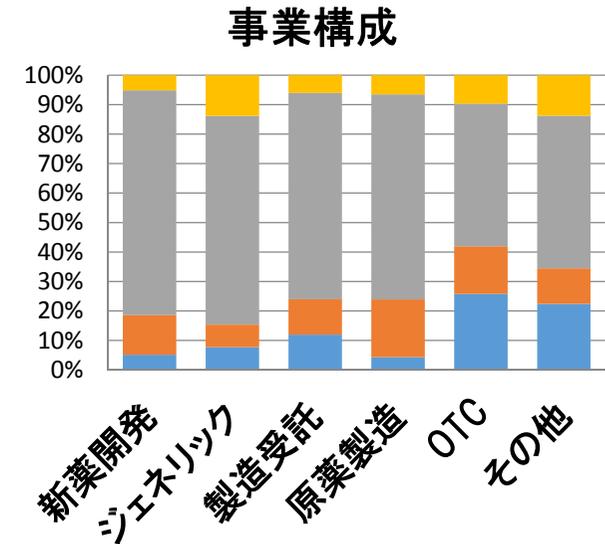
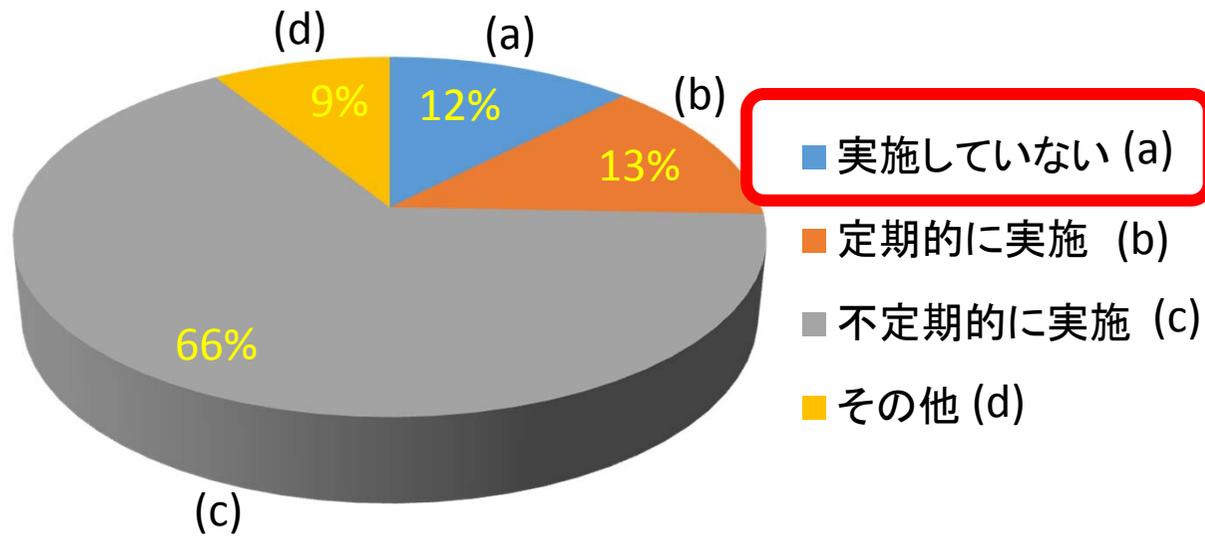


- 新薬の医薬開発主体
- ジェネリック主体
- 製造受託主体
- 原薬製造主体
- OTC主体
- その他

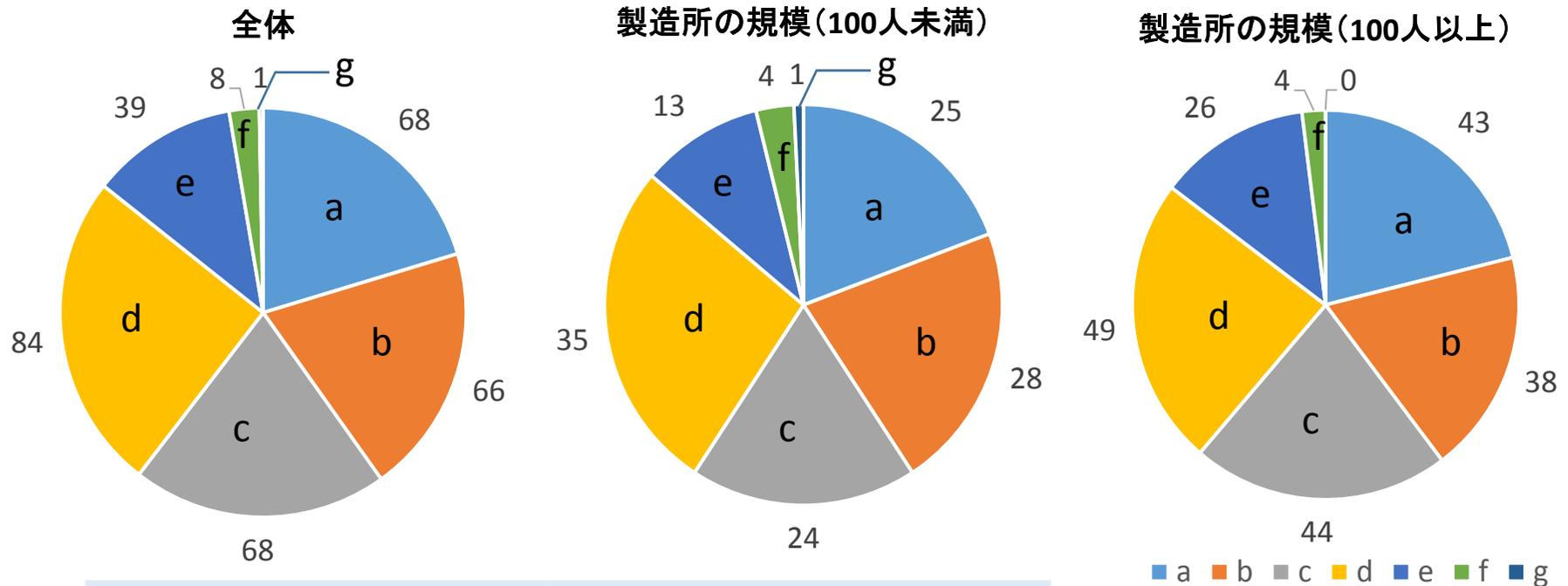
3. アンケートに関する基礎データ(2)



3. 品質リスクマネジメントの実施状況

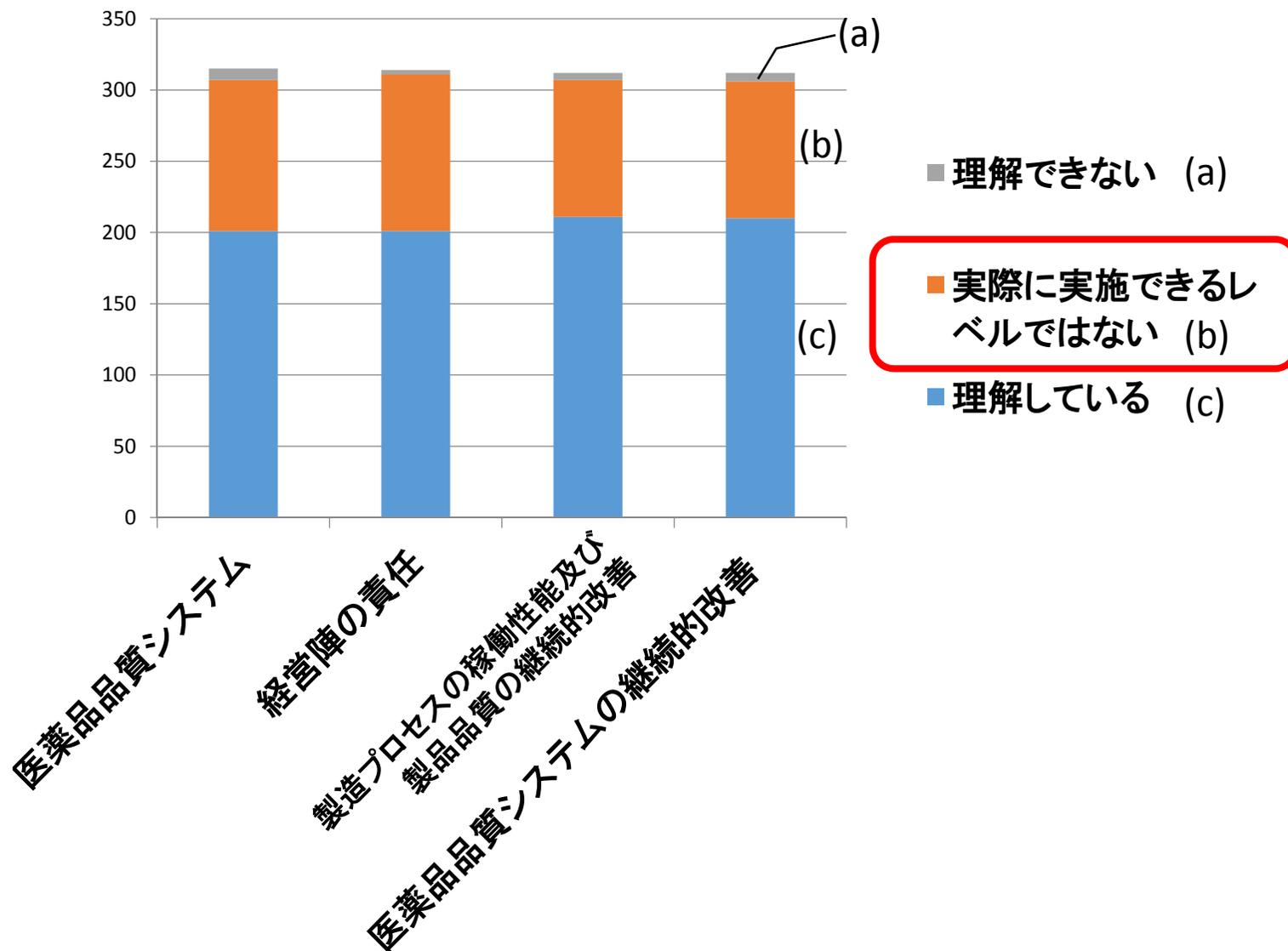


3. 品質リスクマネジメントを活用するために障害となっている事例に関するコメントの分類

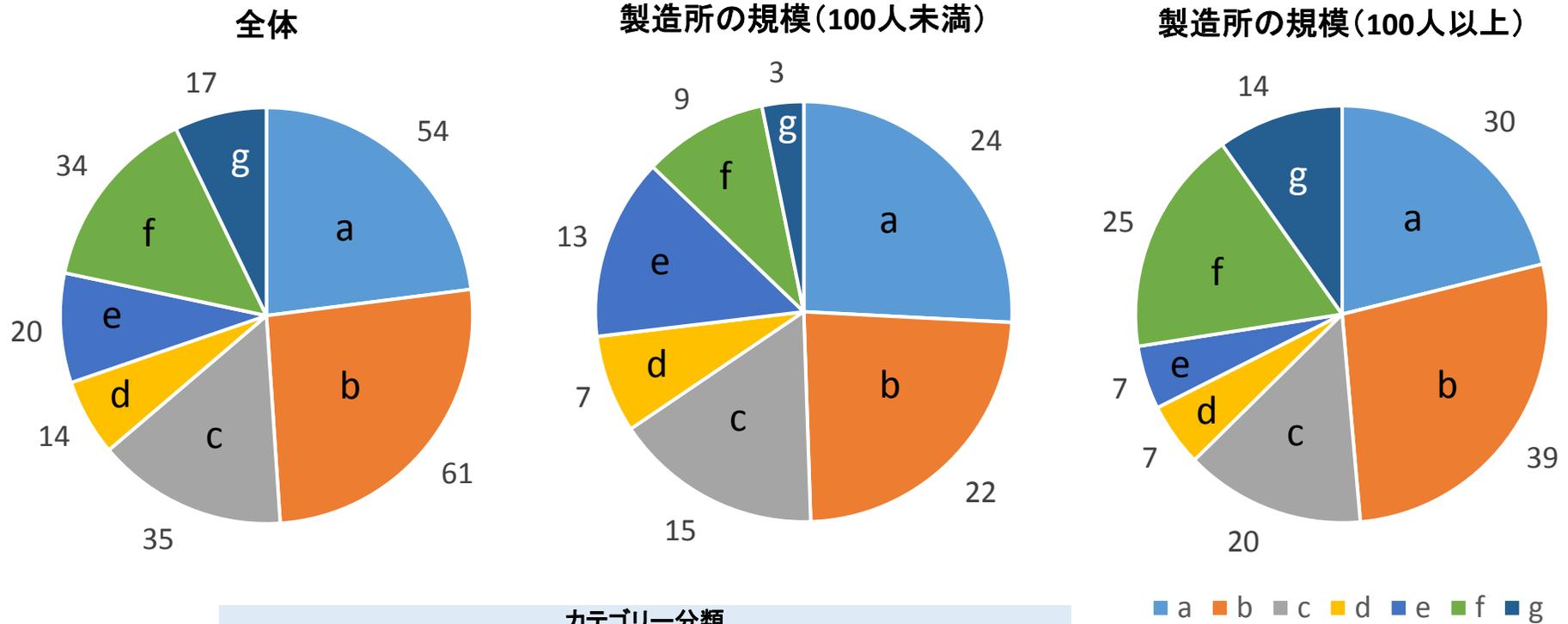


カテゴリ分類	
記号	内容
a	教育が徹底されておらず、ガイドラインの目的が理解されていない。
b	ガイドラインの目的は理解しているが、対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。そのため、ガイドラインを応用できない。
c	リソース(時間・人)が足りない。
d	参考となる基準が無いいため、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない。
e	経験不足。個人の技量が足りない。
f	既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。
g	その他。

3. 「医薬品品質システム」項目別の理解状況

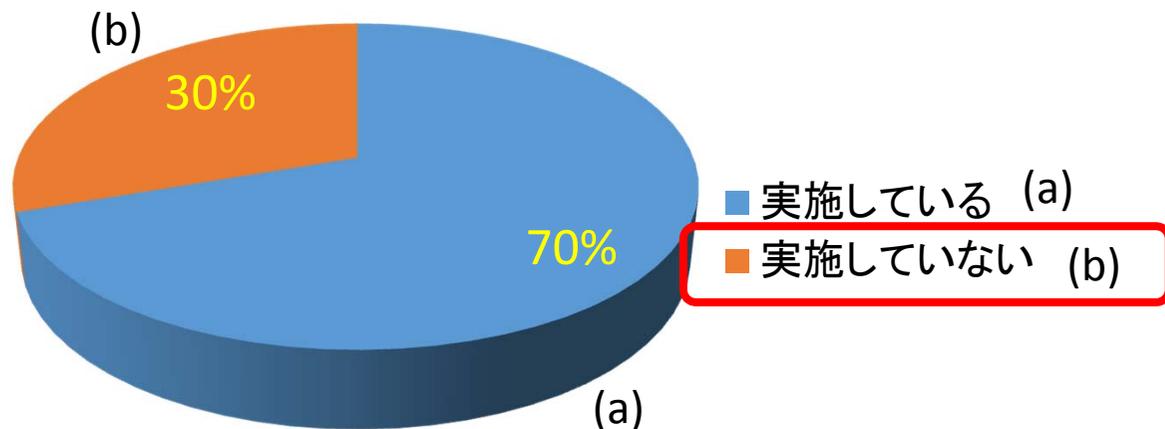


3. 医薬品品質システムを活用するために障害となっている事例に関するコメントの分類

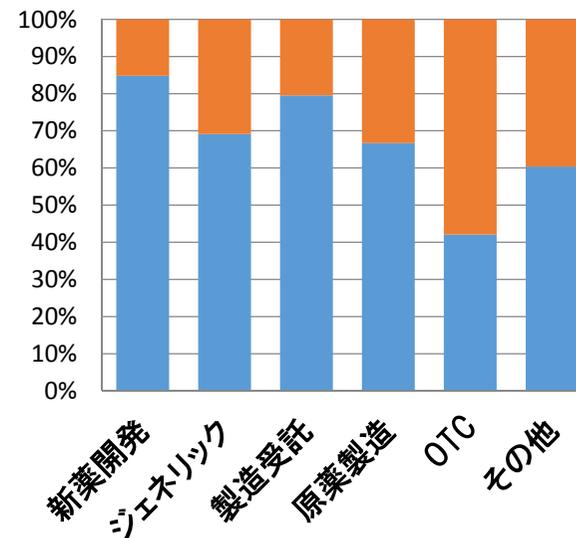


カテゴリー分類	
記号	内容
a	教育が徹底されておらず、ガイドラインの目的が理解されていない。
b	ガイドラインの目的は理解しているが、対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。そのため、ガイドラインを応用できない。
c	リソース(時間・人)が足りない。
d	参考となる基準が無いため、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない。
e	経験不足。個人の技量が足りない。
f	既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。
g	その他。

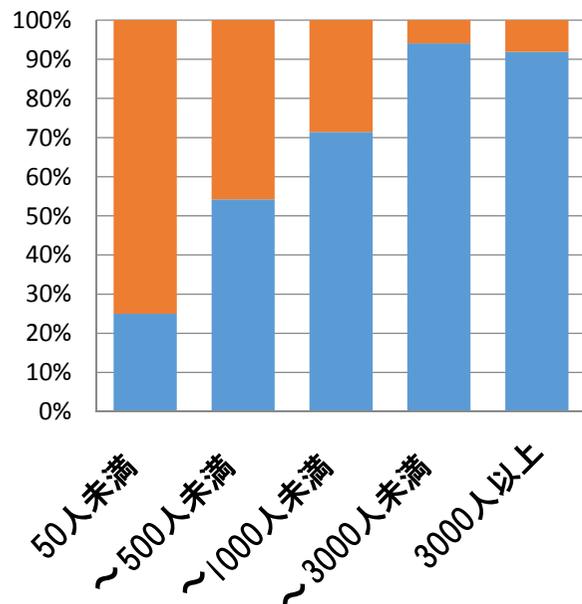
3. 医薬品品質システムの導入状況



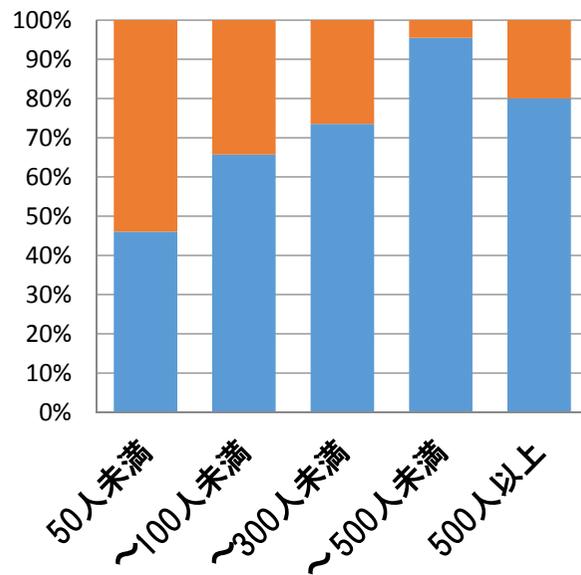
企業の事業構成



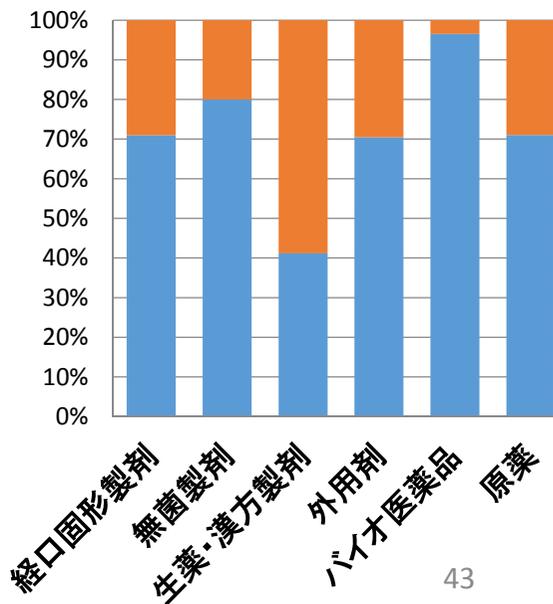
企業規模(従業員数)



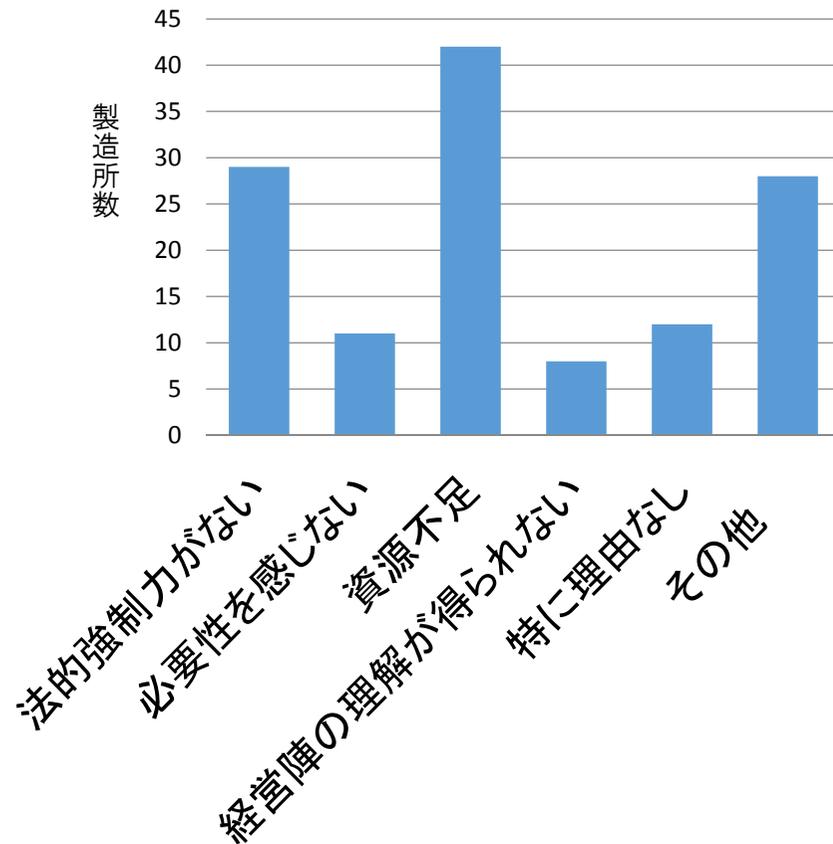
製造所の規模



製造所の製品構成



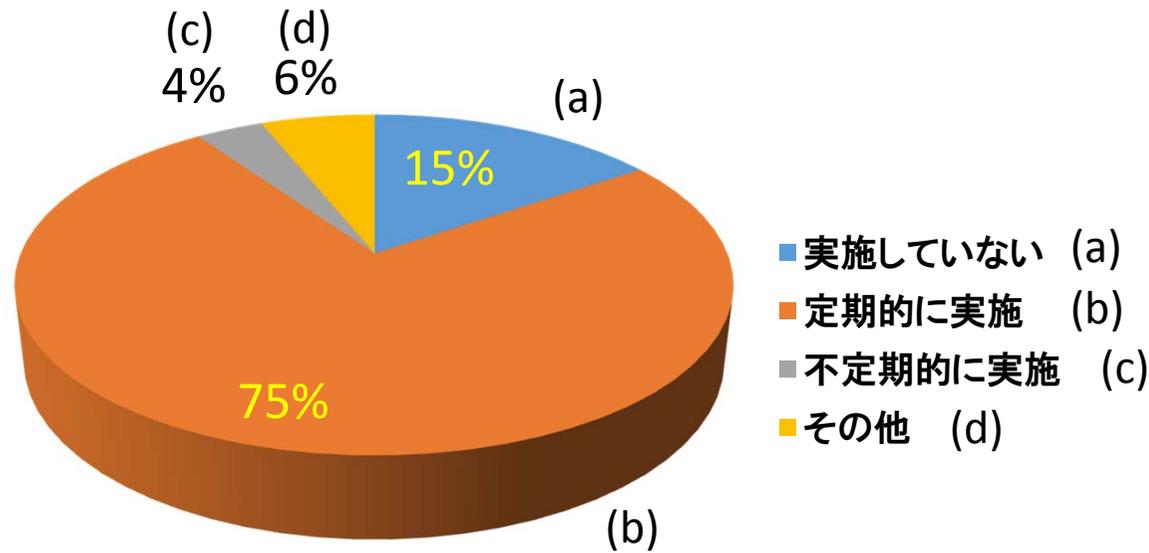
3. 医薬品品質システムを導入しない理由



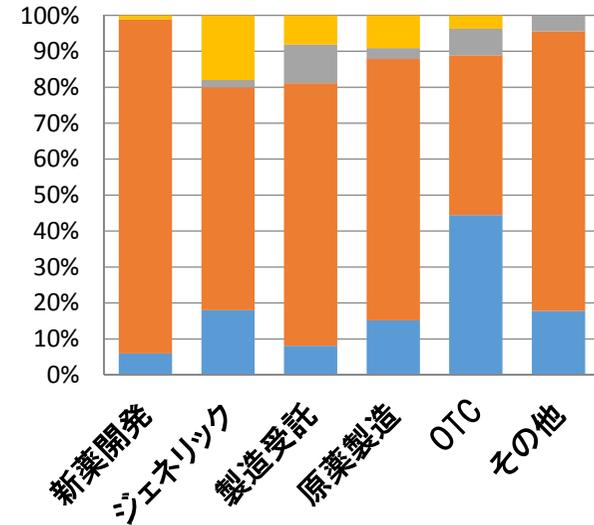
その他、導入しない理由

- 現在、構築中
- PIC/S GMPで対応している
- 理解度不足
- 製造所要員のレベル不足
- 他部門の理解が得られない
- 実際の製造業務が無い
- 経営陣の理解不足
- GMPの枠組みの中で実践しており、別途「品質マニュアル」は作成していない

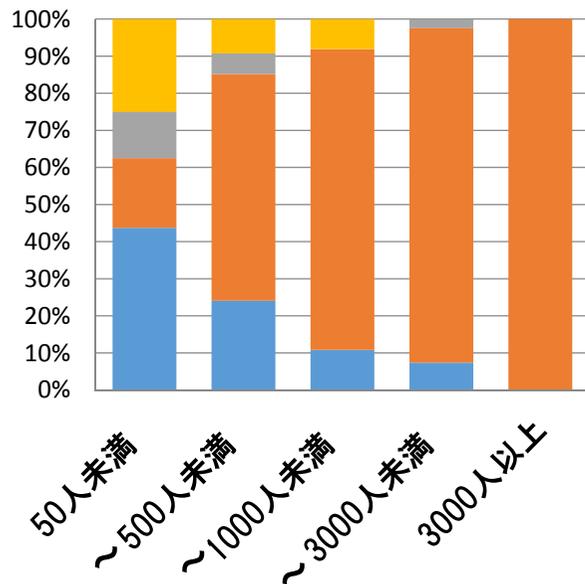
3. 医薬品品質システムのマネジメントレビューの実施状況



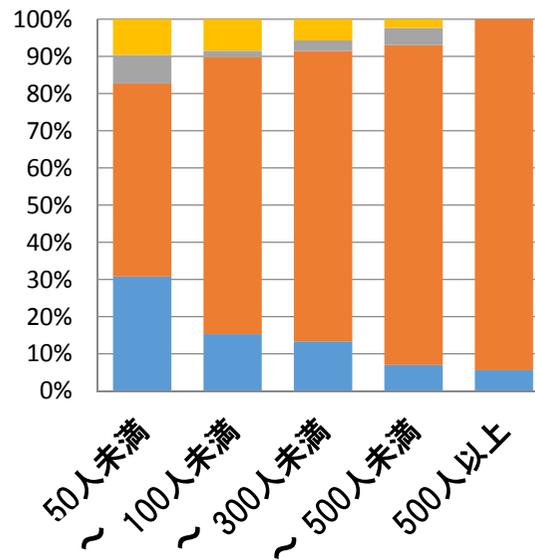
企業の事業構成



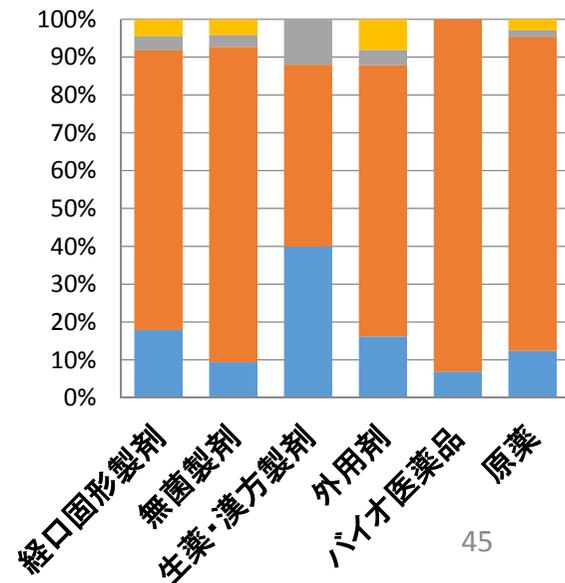
企業規模(従業員数)



製造所規模(従業員)



製造所の製品構成



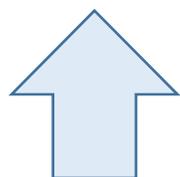
当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

当日の発表スライドを用いて
詳細をご説明致します。

4. 継続的改善モデル

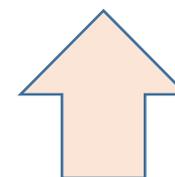
アンケートにより、日本の医薬品製造所における品質システムの導入状況、品質リスクマネジメントの実施状況を明らかにした。

12%の製造所が、品質リスクマネジメントを実施していなかった。



(主な原因)
参考となる基準が無いため、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない。

30%の製造所が、医薬品品質システムを導入していなかった。

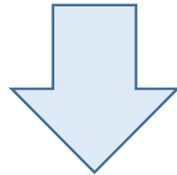


(主な原因)
ガイドラインの目的は理解しているが、対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。そのため、ガイドラインを応用できない。

継続的改善モデル

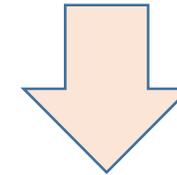
(主な原因)

参考となる基準が無いため、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない。



(主な原因)

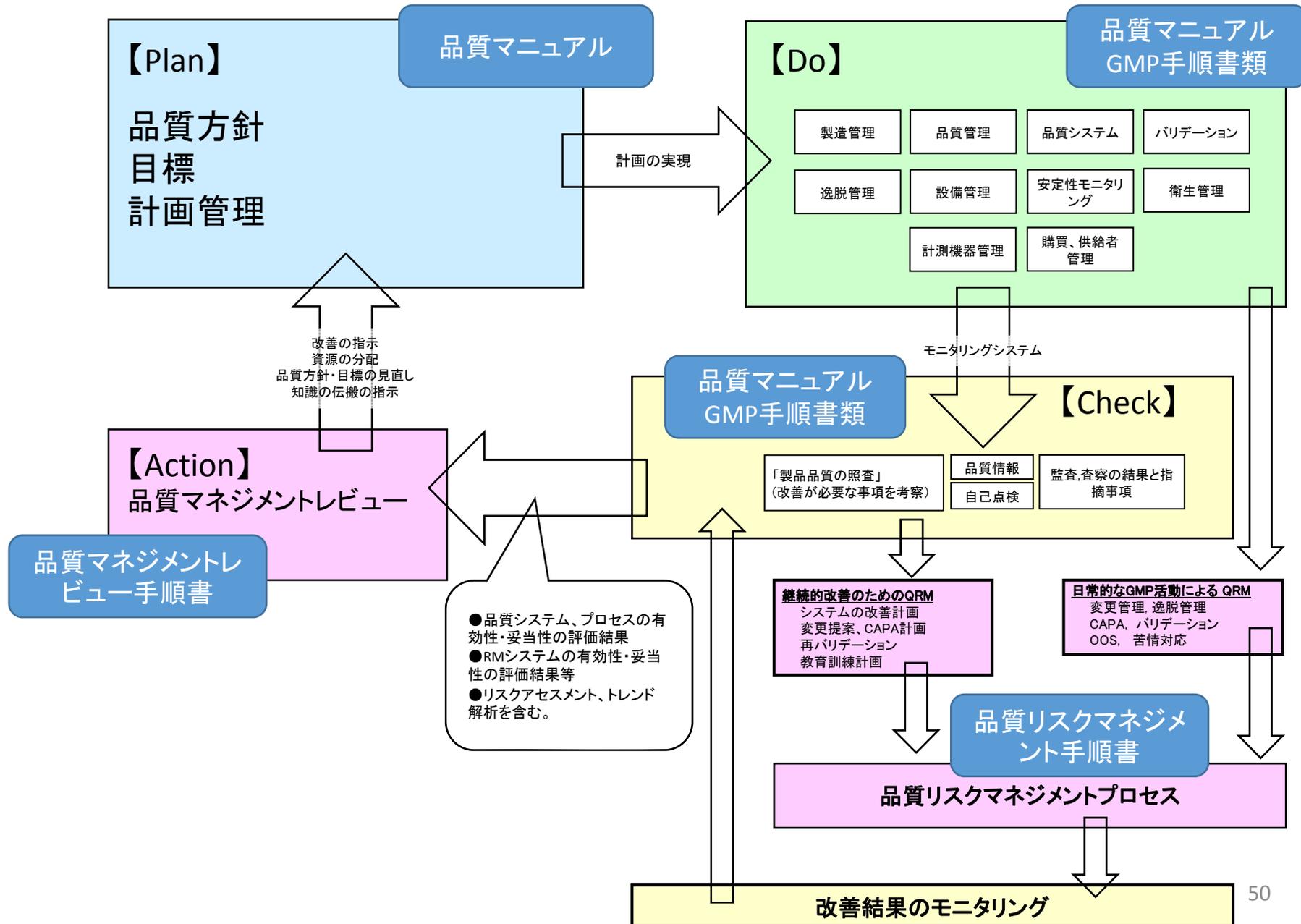
ガイドラインの目的は理解しているが、対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。そのため、ガイドラインを応用できない。



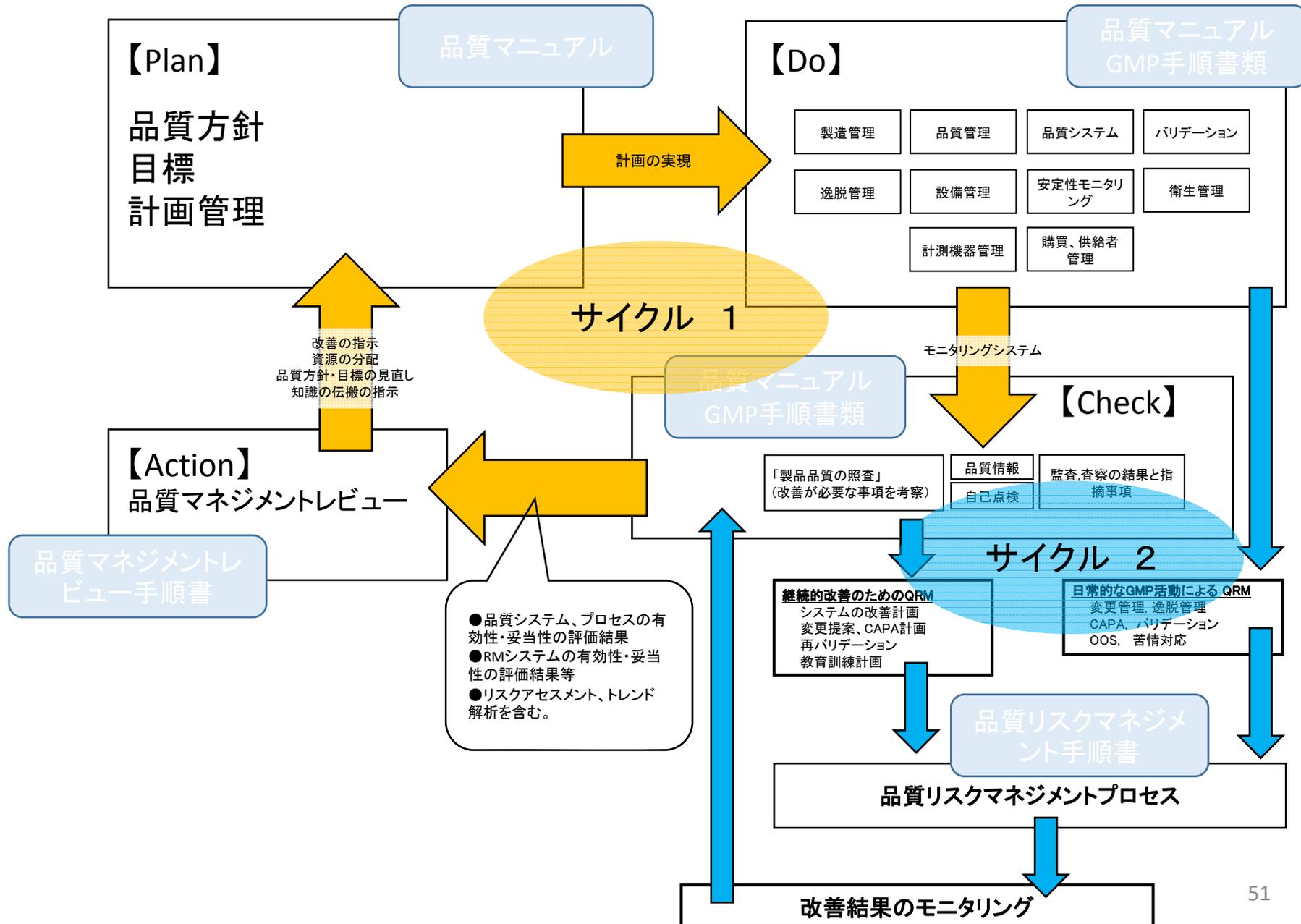
医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデル

1. これから、医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用しようとする製造所が、“すぐに”使用できるツールを提供する。
2. 参考となる基準を明確化する。
3. 手順書の対象範囲を明確化する。

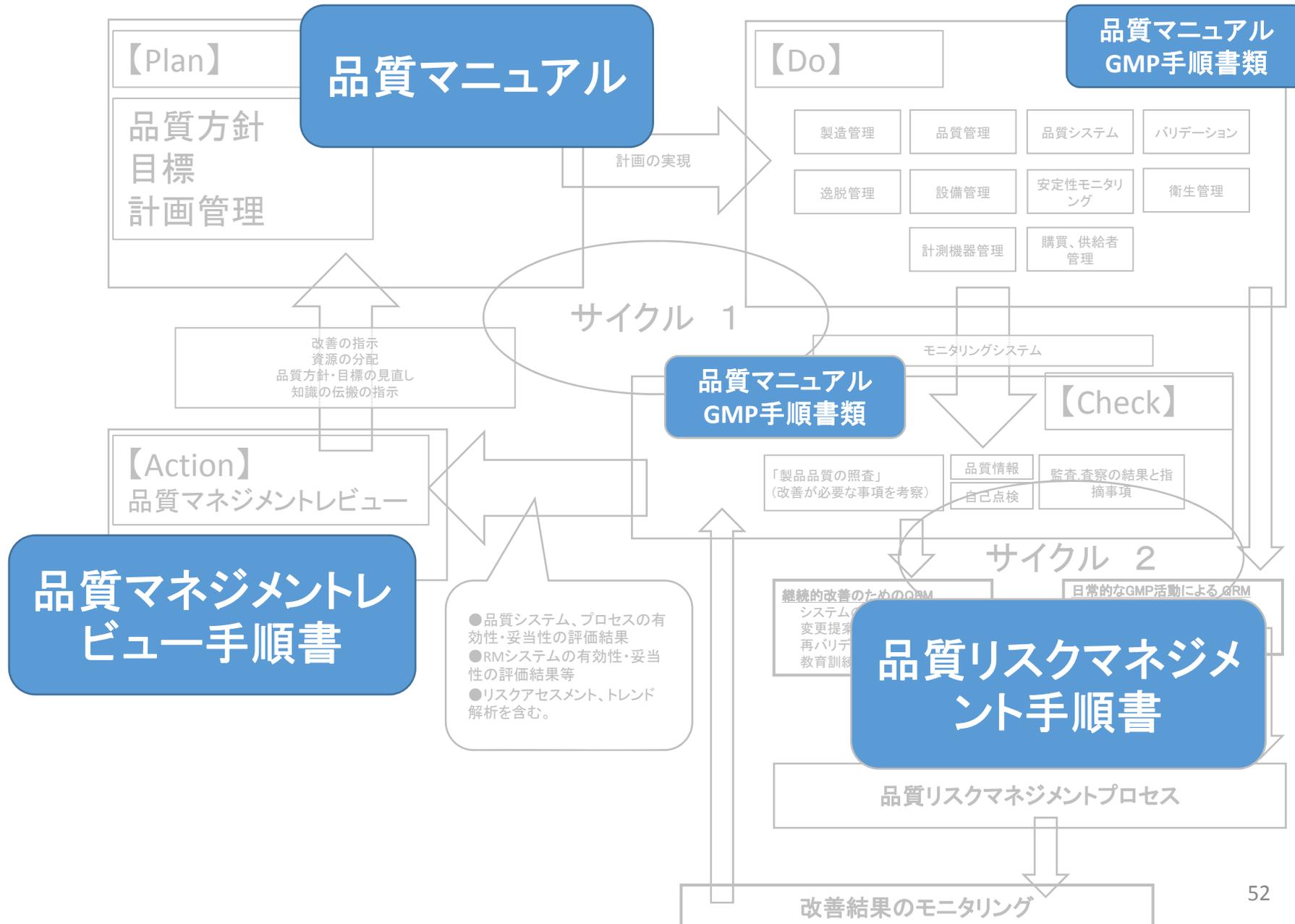
医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデル



医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデル

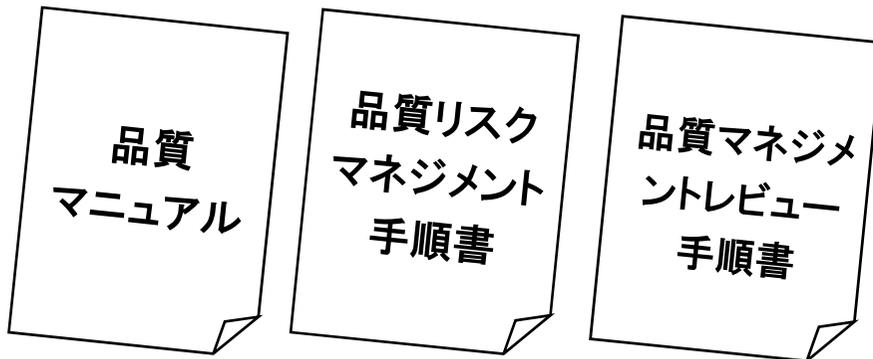


管理モデルを構成する主なツール

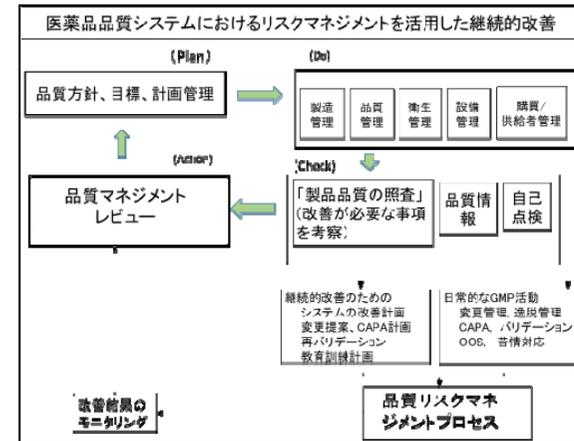


医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデルを構成する主なツール

品質システム手順書案

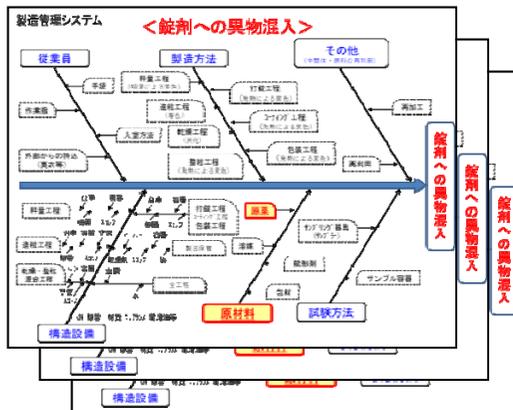


品質リスクマネジメント概念図



品質リスクマネジメント事例

リスクマネジメント対象



リスクアセスメント事例(リスクアセスメントシート)

品質リスクアセスメントシート (製品品質への影響, リスク低減策, 有効性評価)

<例: 原材料(既述由来の異物が混入する)>

リスクカテゴリ	発生	製品品質に与える影響 (リスク発生)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原料製品の外観品質	1	Aの品質に劣化する	Aの品質に劣化する	原料製品の外観品質の確認
	2	Aの品質に劣化する	Aの品質に劣化する	原料製品の外観品質の確認
	3	Aの品質に劣化する	Aの品質に劣化する	原料製品の外観品質の確認
	4	Aの品質に劣化する	Aの品質に劣化する	原料製品の外観品質の確認
	5	Aの品質に劣化する	Aの品質に劣化する	原料製品の外観品質の確認
錠剤の品質	1	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質の確認
	2	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質の確認
	3	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質の確認
	4	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質に劣化する	錠剤の品質の確認

これらのツールは、PMDAのホームページ上で公開されています。

品質マニュアルの構成例

1. 目的
2. 品質方針
3. 医薬品品質システムの適用範囲
4. 医薬品品質システムにおける経営陣の責任
 4. 1 上級経営陣の責務
 4. 2 経営陣の責務
5. 医薬品品質システム
 5. 1 品質目標の策定
 5. 2 目標達成のための各業務プロセスの実施
 5. 3 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
 5. 4 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
 5. 5 変更マネジメントシステム
 5. 6 外部委託作業及び購入原材料の管理
 5. 7 自己点検
 5. 8 教育訓練
 5. 9 品質マネジメントレビュー

医薬品品質システムにおける経営陣の責任

品質マニュアル

4. 医薬品品質システムにおける経営陣の責任

4. 1 **上級経営陣の責務**は以下の通りとする(本手順書において、上級経営陣は社長、生産本部長、信頼性保証本部長とする)。
- (1) 企業の品質に関する全体的な意図及び方向を記述する品質方針を確立すること
 - (2) 品質方針を実現するため必要とされる品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にすること
 - (3) 品質目標を達成するために、医薬品品質システムが有効に機能していること、また、役割、責任及び権限が規定されており、会社全体にわたり伝達され実施されていることを確実にすること
 - (4) 医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするため品質マネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムの統括管理をすること
 - (5) 継続的改善を推進させること
 - (6) 医薬品品質システムを実施し、維持し、及びその有効性を継続的に改善するための十分でかつ適切な資源(人的、財政的、物的、装置及び設備上のもの)を決定し提供すること

医薬品品質システムにおける経営陣の責任

品質マニュアル

4. 医薬品品質システムにおける経営陣の責任

4. 2 経営陣は以下の責務を負う(本手順書において経営陣は工場長とする)。

- (1) 医薬品品質システムの設計、実施、モニタリング及び維持に参画すること
- (2) 医薬品品質システムの組織全体における実施を確実にすること
- (3) 品質に関する、有効な情報伝達及び上申プロセスを維持すること
- (4) 医薬品品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任、権限及び相互関係を規定すること
- (5) 製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムに対する品質マネジメントレビューを実行し、レビュー結果を評価すること
- (6) 継続的改善を実行すること
- (7) 医薬品品質システムを実施し、維持し、及びその有効性を継続的に改善するために、十分でかつ適切な資源(人的、財政的、物的、装置及び設備上のもの)を有効に活用すること

品質マニュアル： 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

品質マニュアル

5.3 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

△△工場は、管理できた状態が維持されていることを確実にするために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするため、製品品質の照査を実施する。

【参考情報】

平成26年6月13日付 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」に、製品品質の照査報告書記載例が示されています。

初めて製品品質の照査を実施する製造業者等に対し、PIC/S GMP ガイドに掲げられた12項目に関する照査の報告書の記載の一例を示したものです。

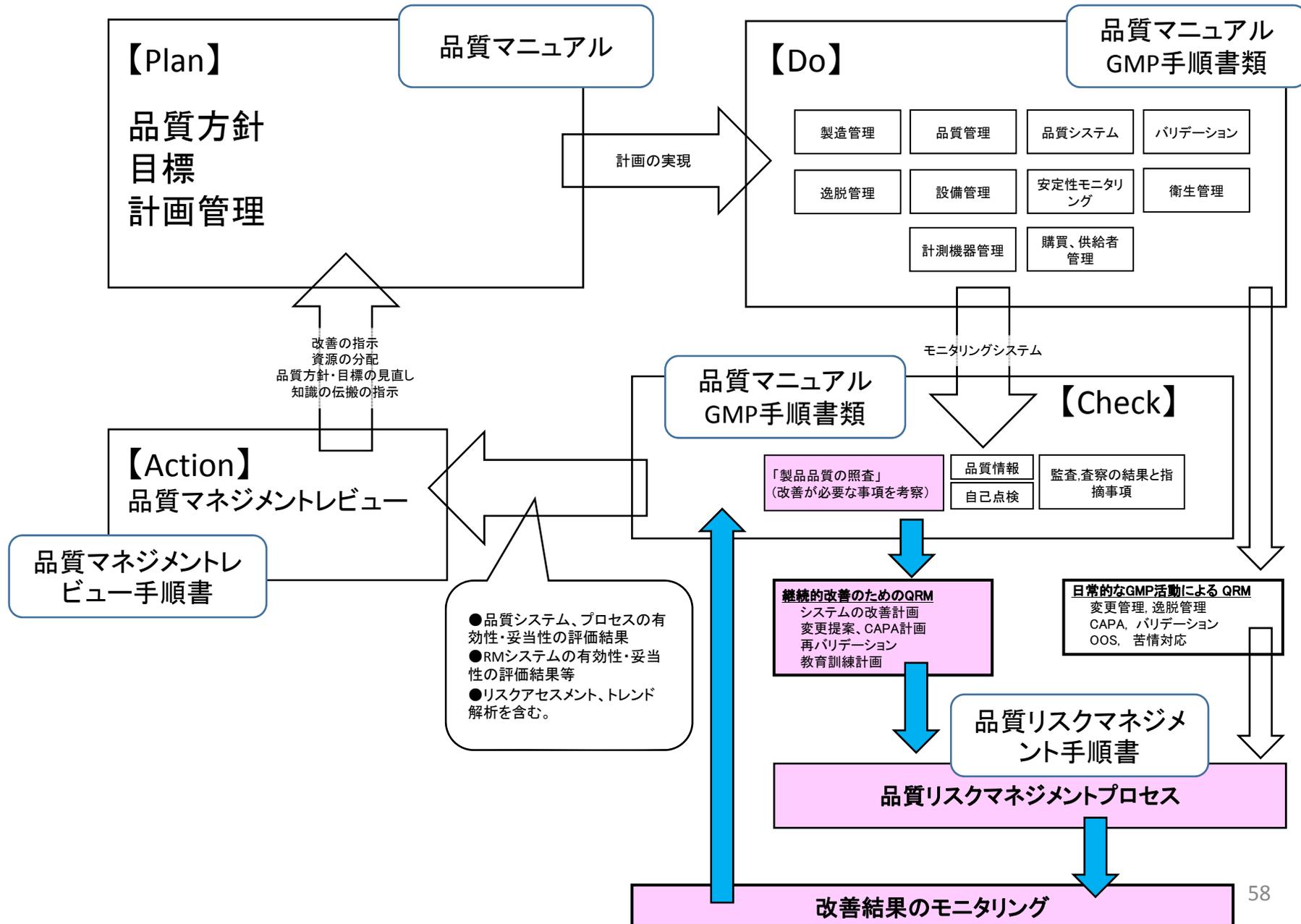
【留意事項】

照査の対象範囲、深さ、解析手法等は、個々の照査対象製品の態様等に応じて熟慮の上で決定されるべきものです。

製品品質照査に関する手順書を作成し、照査報告書を有効に活用していくことが求められます。

どのように熟慮すれば良い？

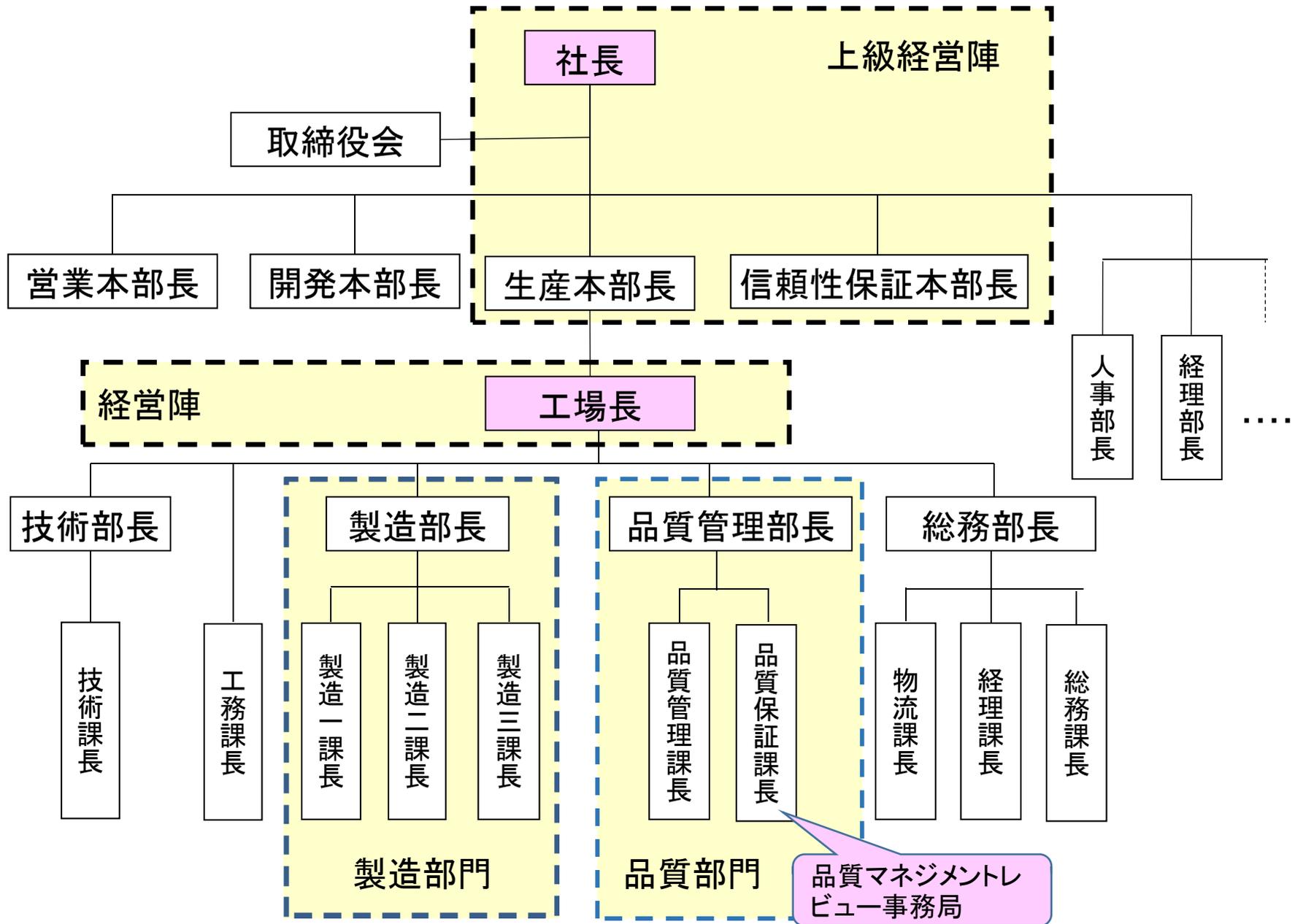
医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデル



品質マネジメントレビュー手順書の構成例

1. 目的
2. 適用範囲
3. 責任体制
 - (1) 社長
 - (2) 工場長
 - (3) 品質部門長
 - (4) 品質マネジメントレビュー事務局の設置
4. 品質マネジメントレビューの実施
5. 品質マネジメントレビューでの検討事項
6. 品質マネジメントレビューの実施手順
7. 品質目標の策定と継続的改善の推進

品質マネジメントレビュー手順書 3. 責任体制



品質マネジメントレビュー手順書 3. 責任体制

品質マネジメントレビュー手順書

3. 責任体制

(1) **上級経営陣**(本手順書において、上級経営陣は社長、生産本部長、信頼性保証本部長とする)
上級経営陣は、全社における「品質マネジメントレビュー」に責任を有し、工場における品質マネジメントレビューの結果報告を受けるとともに、必要に応じて改善を指示する。

(2) **工場長**

工場長は、△△工場の品質マネジメントレビューに責任を有し、工場内の品質マネジメントレビューの報告を受けるとともに、改善の指示を行う。

また、品質マネジメントレビューの結果(指示事項含む)を上級経営陣に報告するとともに、上級経営陣からの改善指示事項を確実に実行する。

(3) **品質マネジメントレビュー事務局**

① △△工場における、品質マネジメントレビュー事務局を品質管理部品質保証課におき、品質管理部長を品質マネジメントレビュー運営の責任者とする。

② 品質マネジメントレビュー事務局は工場各部署における品質マネジメントレビュー報告事項を取りまとめ、品質マネジメントレビューのための会議を開催する。また工場長及び上級経営陣からの指示事項を取りまとめ、工場内各部署に伝達する。

品質マネジメントレビュー手順書

5. 品質マネジメントレビューでの検討事項

①製品品質年次照査結果

製品品質に関する顧客満足度(苦情、回収等)

工程管理、製品品質管理(トレンド解析を含む)の結果と考察

変更の有効性評価の結果(CAPAの結果としての変更)

②医薬品品質システムの有効性評価

苦情管理、逸脱管理、CAPA及び変更管理の状況

外部委託作業の状況

品質リスクアセスメントの状況

③医薬品品質システムに影響を与える要因

新たな規制やガイドラインへの対応

品質問題(自社内、外部環境)の状況

ビジネス環境の変化

開発の状況、技術革新の状況

承継や特許、商標に関する課題

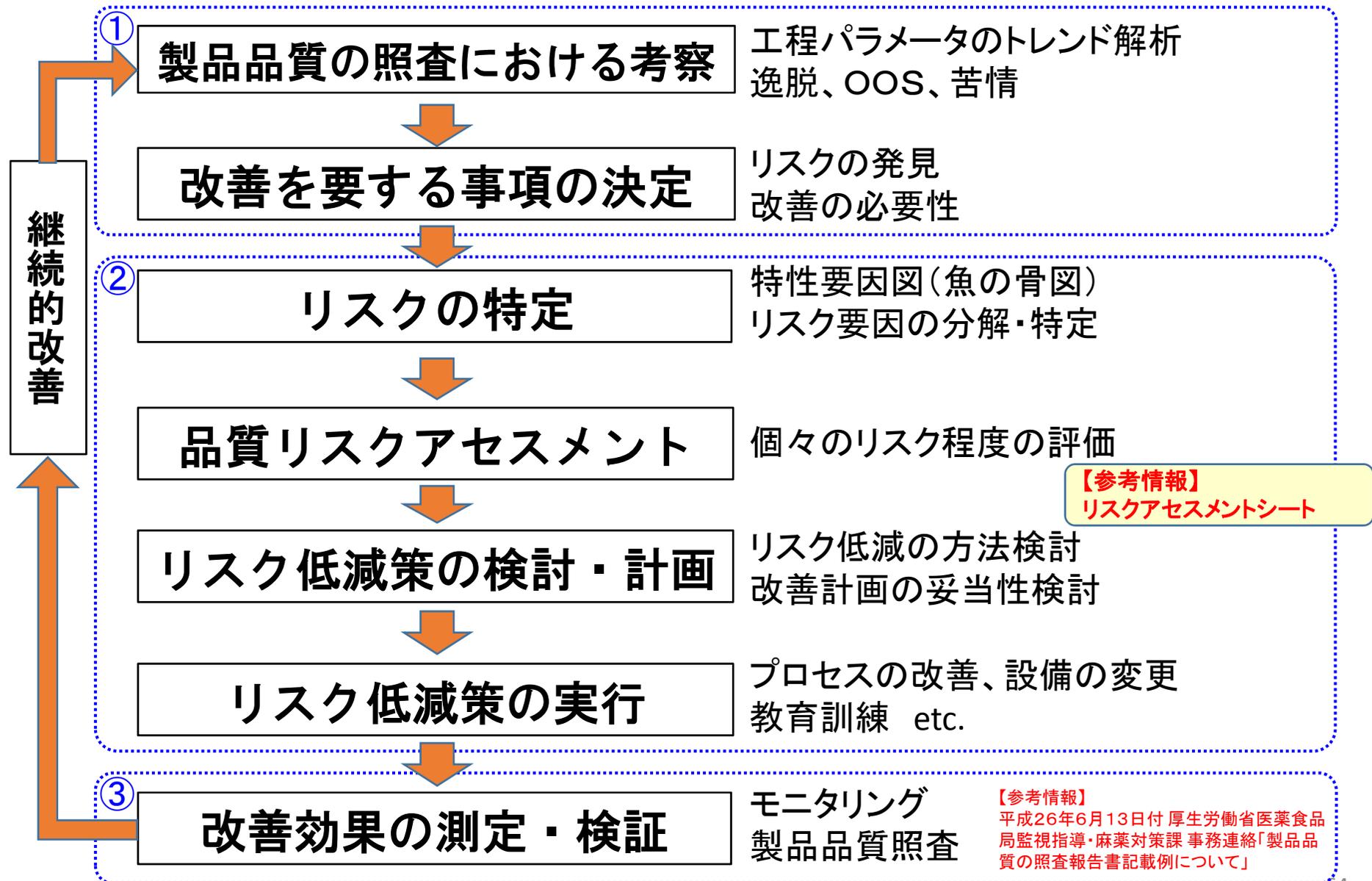
④当局の査察結果及び回答の状況、社外監査・自己点検の結果

⑤前回の品質マネジメントレビューからのフォローアップ措置

品質リスクマネジメント手順書の構成例

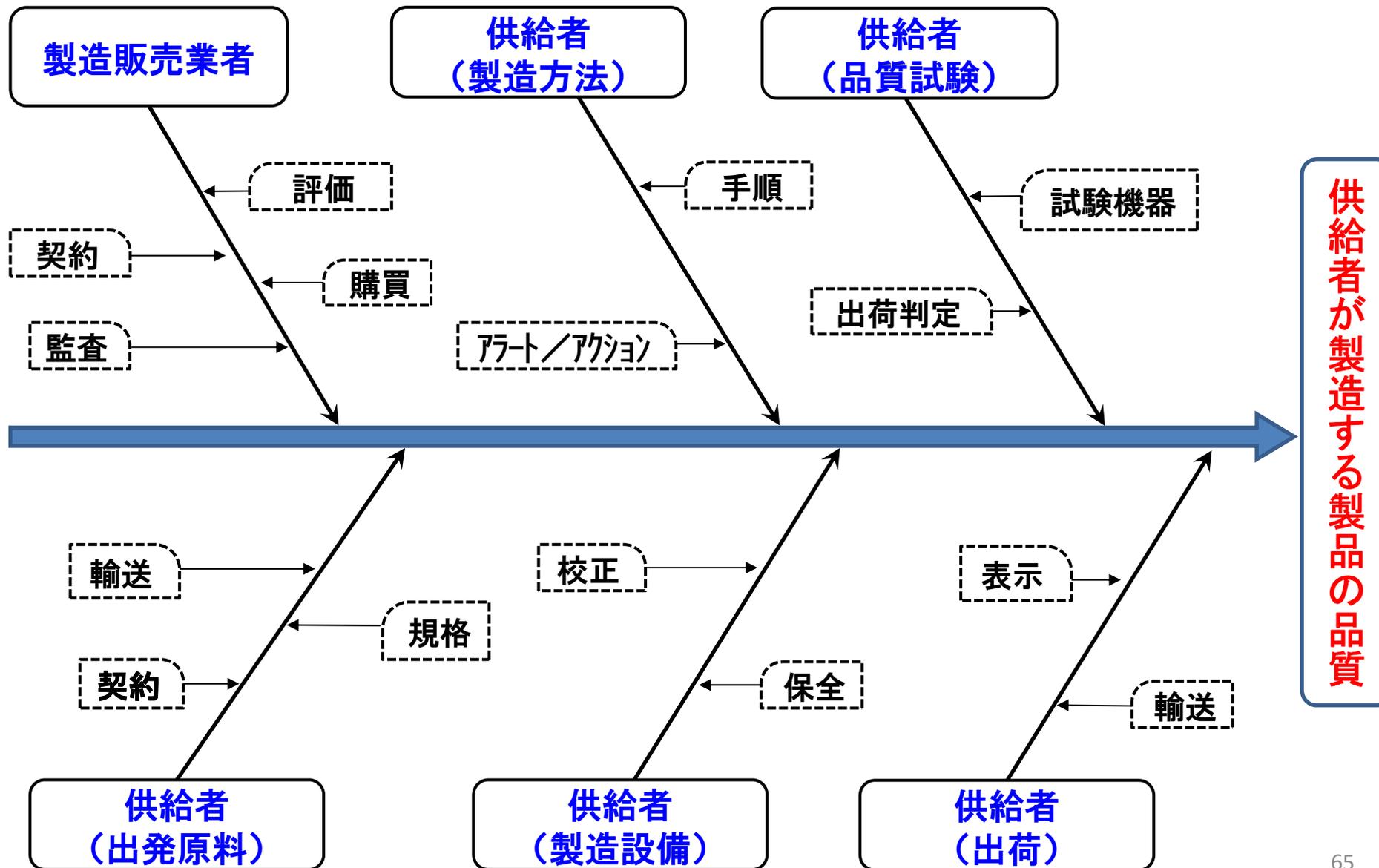
1. 目的
2. 責任
3. 品質リスクマネジメントの原則
4. 適用範囲
5. 方法
 - (1)品質リスクアセスメント
 - (2)リスクコントロール
 - (3)リスクコミュニケーション
 - (4)リスクレビュー

品質リスクマネジメントを運用するツール



【参考情報】 供給者が製造する製品の品質： 特性要因図

<特性要因図>



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 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	
方法、手順 (Method)	供給者の適 格性	安定供給が可能であり、必要とする規格(仕様)、品質等の原材料等を供給できる供給者を選定できていない		供給者の評価方法を手順化する。	製品品質年次照査等で、定期的に再評価する。	
				選定(評価)記録の様式を作成し、項目漏れがないように標準化する	製品品質年次照査等で、定期的に再評価する。	
				選定された供給者はベンダーリストにより最新情報を管理する	製品品質年次照査等で、定期的に再評価する。	
		適切に書面調査/実地調査が実施できず、供給者の要改善点を適切に指摘できず、また改善が講じられない。		監査手順を作成し、定期的な実地監査を行い、改善事項をフォローアップする。	改善事項を実地(又は書面)により確認する。	
			供給者の再評価手順がなく、適切な頻度で評価されることなく、適切な供給業者に置き換えることができない。		評価結果により供給者を見直す手順を文書化する。	供給業者の再評価手順が成文化されていることを確認する。
					再評価用の供給業者リスクアセスメント記録の様式を作成し、定期的に担当部門が各担当項目について評価し、総合評価として適切性を評価する。	定期的に再評価の記録を確認する。
	供給者の再評価手順がなく、適切な頻度で評価されることなく、適切な供給業者に置き換えることができない。		期間中に供給された原材料の品質だけでなく、取決め事項の遵守状況や納期に関する事項、品質改善等の取り組み姿勢など幅広く評価する手順を作成する。	評価手順書の見直しと評価結果を確認する。		
		供給者が当局査察(FDA,PMDA)等で不適合を受ける。		定期的にGMP監査を実施し、GMPコンプライアンスレベルを監視する。必要な場合は改善指導を行う。	定期的なGMP監査で改善状況を監視する。	
			承認ベンダーリストがなく、規格・品質・安定供給に問題がある供給者に注文してしまう。		承認リストを作成し、購買部門に配布する。	網羅した承認ベンダーリストになっているか、必要な部署に配布されているかを確認する。
	仕様書(仕様、規格、試験法、製造法、荷姿、輸送条件等)が文書化されておらず、受入れのときに仕様、規格、試験法、製造法、荷姿、輸送条件等を確認できない。			仕様書を作成し、受入部門に配布する。	必要な項目が規定されていることを確認する。	
		重要な原料資材が特定されておらず、重要な原料資材の特別な管理法が考慮されず品質に問題があるものが入荷する恐れがある。			重要な原料資材を特定し、文書化する。	製品のCQAに影響を与える原料資材を特定しているか、文書として管理されているかを確認する。
	供給者管理 手順		取決め書を締結しておらず、供給者が仕様、規格、試験方法、製造方法、荷姿、輸送条件を変えたものが入荷される。		取決めを締結する。	必要な項目及び関連する事項が規定されていることを確認する。
				取決めを締結する。	再委託に関する制限事項を含んでいることを確認する。	
		品質契約が締結されておらず、仕様、規格、試験方法、製造方法、荷姿、輸送条件、変更管理、逸脱管理及び監査がきさいされていない。		品質契約を締結する。	全ての供給業者に対して定期的に確認する。	
			GQPIに準じた取決めを締結していないため、品質情報等の連携が図れない。		GQPに準じた取決めを締結する。	GQPIに準じた項目の取決めを締結し、品質情報の連絡体制が明確になっていることを確認する。
		GQPIに準じた取決めを締結していないため、供給者の工場の実地確認を拒否され、実態を把握できない。			実地監査を拒否する供給業者をベンダーリストから排除する。	取決め書に実地監査ができる条項が入っていることを確認する。
				書面監査による実態調査を行う。	供給業者との調整により実地監査を拒否される場合においては、書面による実態調査を行うことができる取決め書を締結し、その実効性を確認する。	
		取決めを締結しておらず、実地確認を拒否される。		取決めを締結する。	定期的な監査の実施をする条項があることを確認する。	
				取決めを締結する。	監査を受入れ、指摘事項を改善することが規定されていることを確認する。	
		取決めを締結しておらず、不具合や苦情・回収の原因追及ができない。		取決めを締結する。	不具合や苦情・回収の連絡窓口と責任は明確になっていることを確認する。	
			連絡体制が確立しておらず、文書化もしていない。又、問題が発生したときに速やかに連絡することができない		連絡体制を確立し、文書化する。	(変更・逸脱等を含む)連絡する項目が、明文化されていることを確認する。
		連絡体制を確立し、文書化する。		項目ごとの、部署、氏名、連絡様式は定まっていることを確認する		
	供給者監査	監査を行なっておらず、供給者が仕様書を遵守しなくても分からない		定期的に監査を行う。	知識のある監査者が定期的に監査を実施する手順になっていることを確認する。	
				定期的に監査を行う。	監査者に対する教育訓練が実施されていることを確認する。	
監査報告書がなく、供給者の実態を社内共有していない。			監査報告書を作成する。	報告様式が規定しており、その項目、報告期限は適切であることを確認する。		
			監査報告書を作成する。	報告書作成者に対する作成手順教育が実施されていることを確認する。		
監査報告書が保管されておらず、問題が発生した時に速やかに原因究明することができない。		監査報告書を保管する。	参照可能な保管方法であることを確認する。			
サンプリング	原材料をサンプリングする手順(数量、方法)が明確でないため、サンプルがそのロットを代表するものとして認められない。		統計的に決定し、サンプリング計画を策定する。	原料の性質、供給者の知識などを考慮したサンプリング方法になっていることを確認する。		
		包材のサンプリング計画が策定されていない。		受取り数量、必要とする品質、包材の性質、製造方法、監査に基づく包材製造業者の品質保証システムを考慮してサンプル数を統計的に決定する。	包材の使用実態と製造業者の監査結果等を確認し適切なサンプル数であることを確認する。	
	サンプル採取者が認証されていない。			サンプリング方法、装置、採取量及び原材料の汚染防止又は品質における劣化を防止するための遵守事項を含めた手順書を作成する。	自己点検での確認	

製造販売業者の責務

- GQP省令は製造販売業の許可要件である。
- 製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と取り決めを締結しておく必要がある。

今になっても、製造実態と承認事項との相違が次々に出てきます。

製造販売業者は、製造業者の適正なGMP管理実態を確保できているか？

MF国内管理人に任せきりで、製造所の実態を全く把握できていません。

製造業者が、GMP適合性調査(更新調査)を受けないと断っており、困っています。

FDAのWLが出て、ずさんなデータ管理の実態が初めて分かりました。

PMDAによるGMP実地調査を通して、調査対象原薬が、工業用化学合成品と同じ製造ラインで製造されていることを初めて知りました。

今まで、一度も訪問したことがありません。

委託先(原薬の製造所)管理の留意点①

様々なリスクが存在することを前提に、委託先管理を行うことが重要です。

製造所の リスク

- 品質管理監督システムは機能しているか。
- 放置されている逸脱事例は無いか。
- データの信頼性は確保されているか。

製品の リスク

- ペニシリン、βラクタム等、他の製品と設備を共用していないか。
- 封じ込め対策は十分なものか。
- 交叉汚染防止対策は十分なものか。

プロセスの リスク

- 技術移管の過程で必要な検討がされているか。
- PVは成立しているか。
- PV中に発生した逸脱事例が適切に改善されているか。

委託先(原薬の製造所)管理の留意点②

交叉汚染対策が十分であるかどうかを評価するために、
①事実を正確に把握し、②交叉汚染のリスクを適切に抽出し、③製品品質への影響を評価することが必要です。

①【事実】 何を、どこで製造／保管しているか？

- ・どのような物質と、どの設備を共有しているか。
- ・粉体が作業室に拡散する可能性があるか。
- ・ヒト、モノの導線が交叉する可能性があるか。

②【リスク】 交叉汚染が起こる要因は何か？

- ・製造設備からの交叉汚染
- ・原材料からの交叉汚染
- ・作業員からの交叉汚染

③【製品品質への影響】

- 更衣手順は適切であるか。

③【製品品質への影響】

- 洗浄バリデーションはワーストケースを想定して実施されているか。
- 分析方法は適切であるか。

③【製品品質への影響】

- サンプリングの方法は適切であるか。
- 原材料の保管状況は適切であるか。

研究のまとめ

- アンケートにより、日本の医薬品製造所における医薬品品質システムの導入状況、品質リスクマネジメントの実施状況を明らかにした。

→12%の製造所が、品質リスクマネジメントを実施していなかった。

→30%の製造所が、医薬品品質システムを導入していなかった。

- 製造所が抱えている問題点を踏まえ、医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善モデルを作成した。

1. これから、医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用しようとする製造所が、“すぐに”使用できるツールを示した。
2. 参考となる基準を明確化した。
3. 手順書の対象範囲を明確化した。

本研究で提案したツールを利用し、医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントを活用した継続的改善を実施してください。

謝辞： 研究費

本研究は、以下の研究費補助金によって実施しました。

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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
(H26-地球規模-A-指定-004)
研究代表者 櫻井信豪

謝辞： 研究班メンバー

メンバー名	ご所属等
池松 康之	エーザイ株式会社
海渡 健裕	大日本住友製薬株式会社
藤井 博史	共和クリティケア株式会社
布施 貴史	クラシエ製薬株式会社
松本 欣也	アステラス製薬株式会社
大久保 恒夫	塩野義製薬株式会社
岸本 誠	ゼリア新薬工業株式会社
蛭田 修	Meiji Seika ファルマ株式会社
富塚 弘之	株式会社ツムラ
檜山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所
坂本 知昭	国立医薬品食品衛生研究所
櫻井 信豪	PMDA品質管理部 部長（研究代表者）
森末 政利	PMDA品質管理部 医薬品品質管理課 調査役（現・ジェネリック医薬品等審査部 審査役）
鳴瀬 諒子	PMDA品質管理部 医薬品品質管理課 課長
原 賢太郎	PMDA品質管理部 医薬品品質管理課 主任専門員
青山 惇	PMDA品質管理部 医薬品品質管理課 調査専門員（現・新薬審査第3部 審査専門員）

本日の講演内容

1.PMDAのGMP調査状況

2.PIC/S加盟当局としてのPMDAの活動

➤ Annex 1 改訂 WG

➤ データの完全性 WG

3.Data Integrityに関する指摘事項例

4.医薬品製造所における品質リスクマネジメントの活用及び医薬品品質システムの取り込みに関する研究報告

5.まとめ

これからのGMPの方向性

● GMP省令改正

1) 品質リスクマネジメント →品質リスクの洗い出し、文書化

2) 製品品質照査 →定期的に必ず実施

3) 安定性モニタリング

4) 原料の参考品保管

5) 供給者管理 →リスクに応じた定期的な確認を

6) バリデーション基準関連

- 経営者の関与(マネジメントレビュー等)
- 製品品質システム(PQS)の導入
- サイトマスターファイル
- その他

● その他(データの信頼性の確保など)

GMP調査の課題

- データの完全性、信頼性の確認（不正？誤り？）
- “不正”に対応する方策は？そもそもの企業風土？
 - 風土・文化の改善は経営者の責務
- 承認事項と製造実態の“相違”の確認。
 - 製造販売業者の責務
- 国内製造所に対する調査を充実させる。
- 調査申請数に対する実地調査数の割合を向上させる。
 - 制度上の問題も。品目確認よりシステム確認へ。

ご清聴ありがとうございました。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

TEL: 03-3506-9446 FAX: 03-3506-9465

ホームページ: <http://www.pmda.go.jp/>

