

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

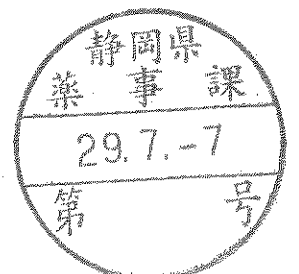
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

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統合化に関する研究」（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

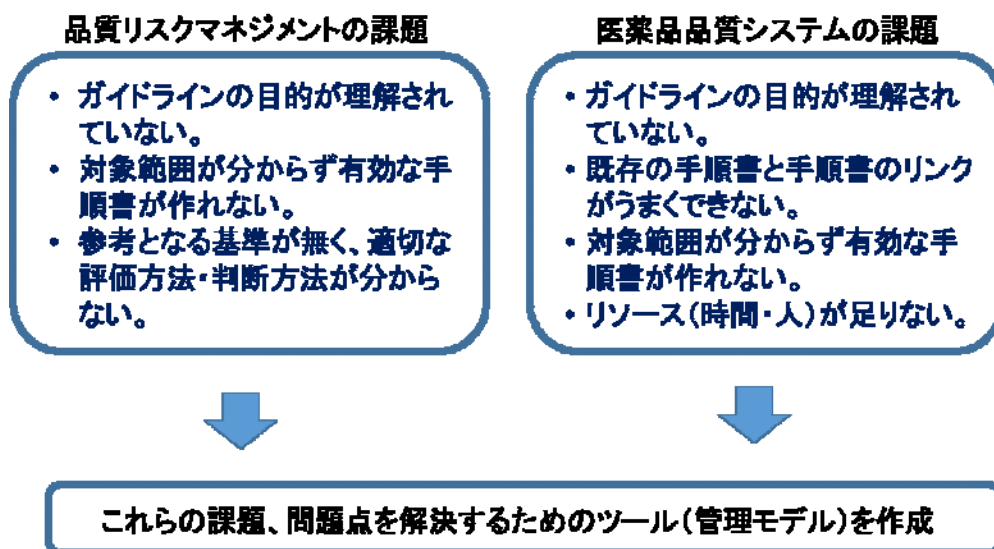
## A. 研究目的

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

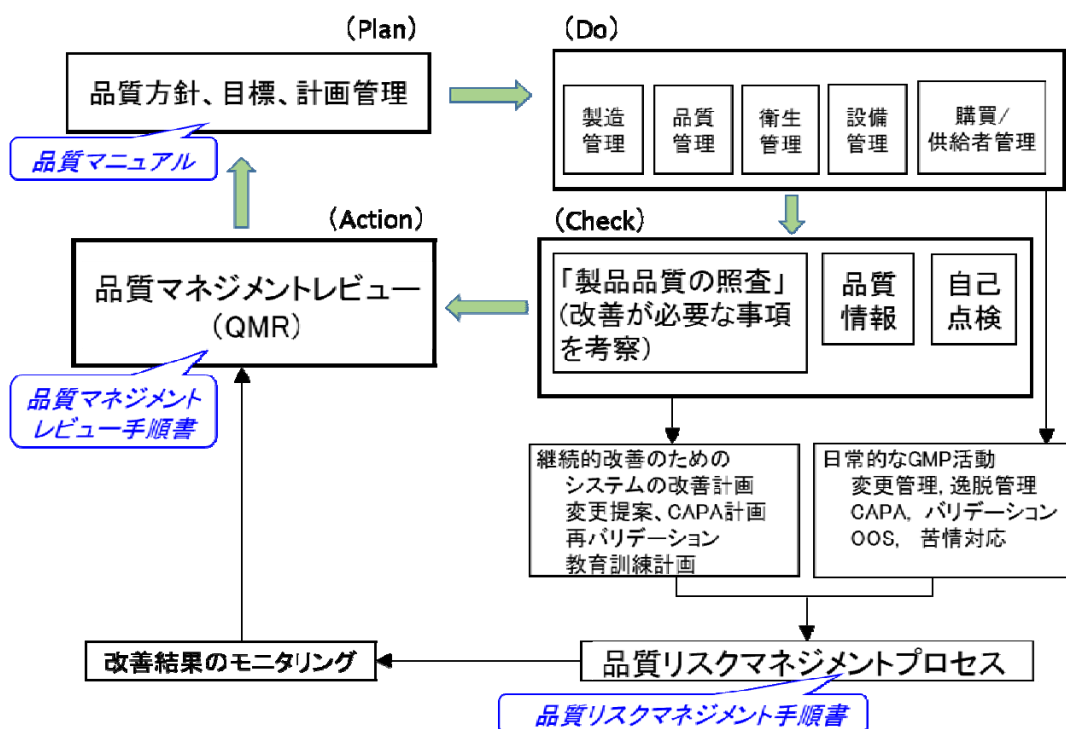
B-1 上述のように、これまでに実施したアンケートの解析結果から、品質リスクマネジメントを活用した医薬品品質システムの管理モデルを提供することが、国内に広く医薬品品質システムを普及するために有用であると判断した。しかし、ICH Q9 や Q10 をそのままモデル化することにより、全ての製造所活動を網羅することは困難であることから、製造所活動の継続的改善の鍵となる「製品品質の照査」を核とした管理モデルを提唱することとした。すなわち、図2に示すように、医薬品品質システムのモニタリングシステムとして「製品品質の照査」を活用し、製造所が既に運用している GMP システムと融合することを意図した管理モデ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

且つ実地的な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」とした。

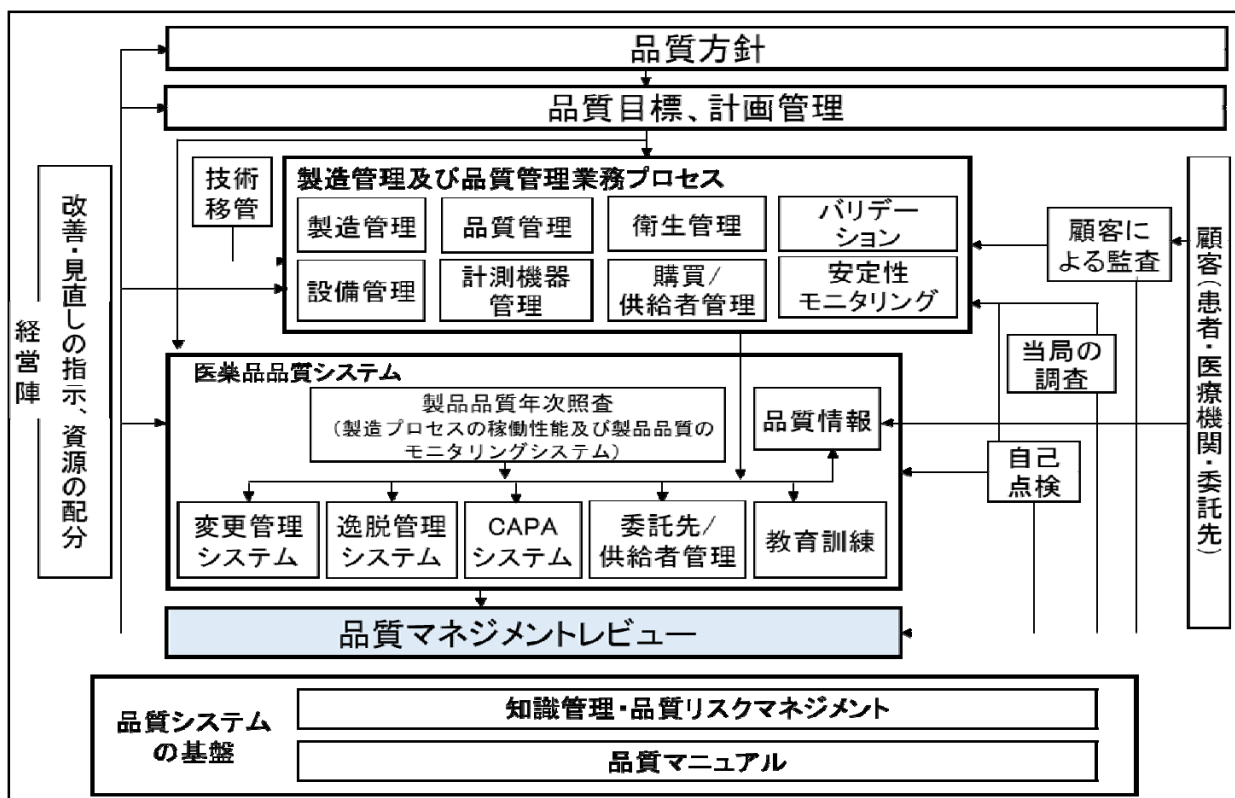
さらに、本管理モデルを運用するために必要な「品質マネジメントレビュー手順書」と「品質リスクマネジメント手順書」を品質マニュアルの下位基準として制定し、具体的な手順については別途規

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ことを期待できる。

#### （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。

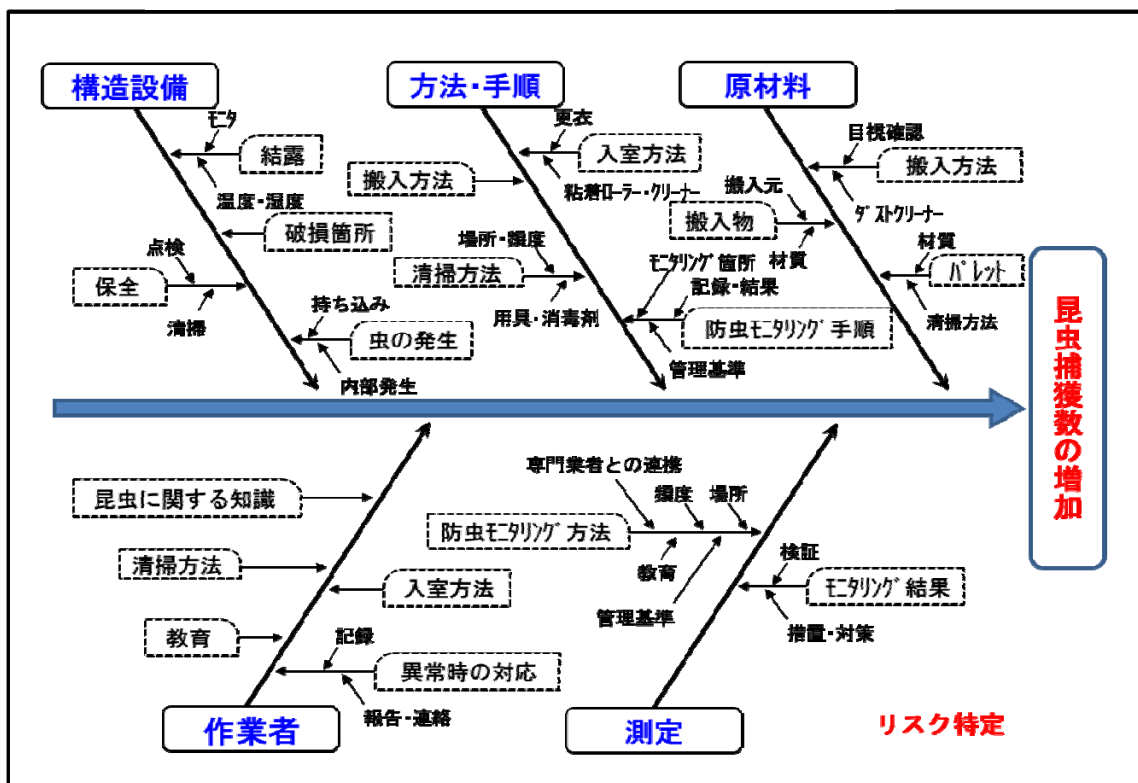
リスクカテゴリー及び要因は、リスクを特定するために用いた特性要因図から抽出したリスク因子をリスクアセスメン

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>

表 2 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート ②>





















