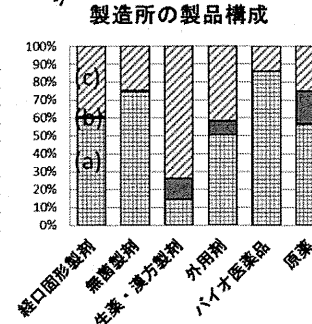
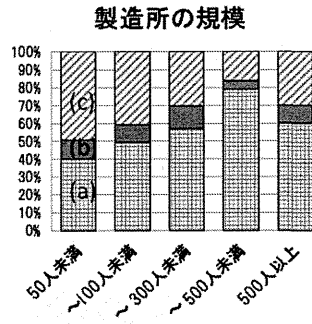
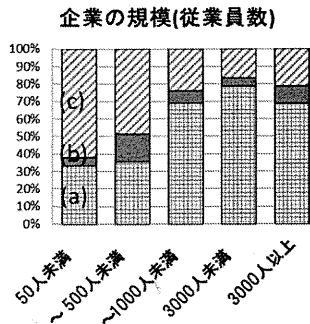
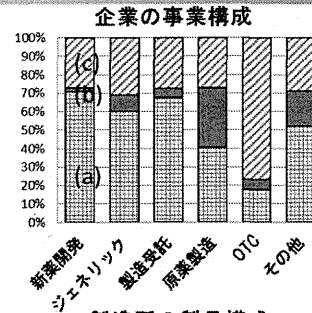
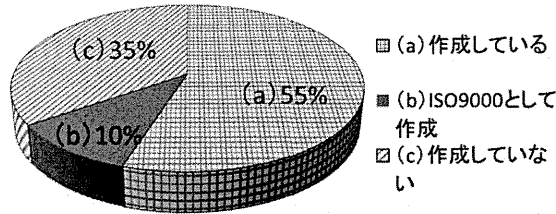
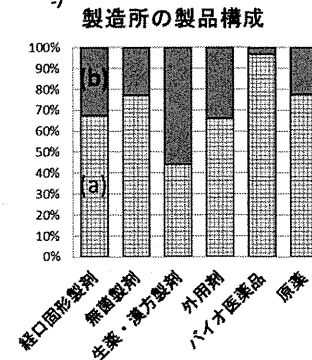
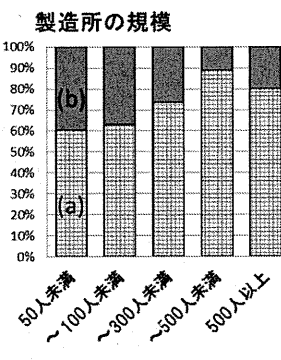
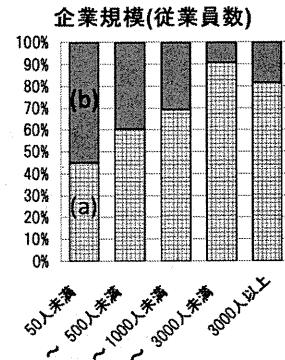
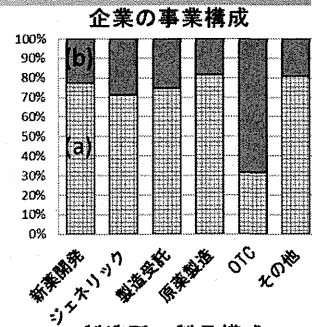
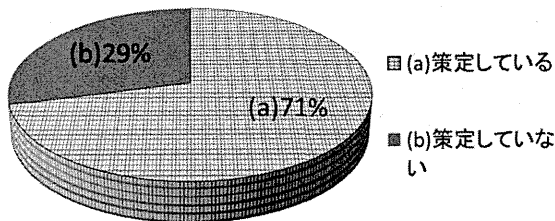


品質マニュアルの作成



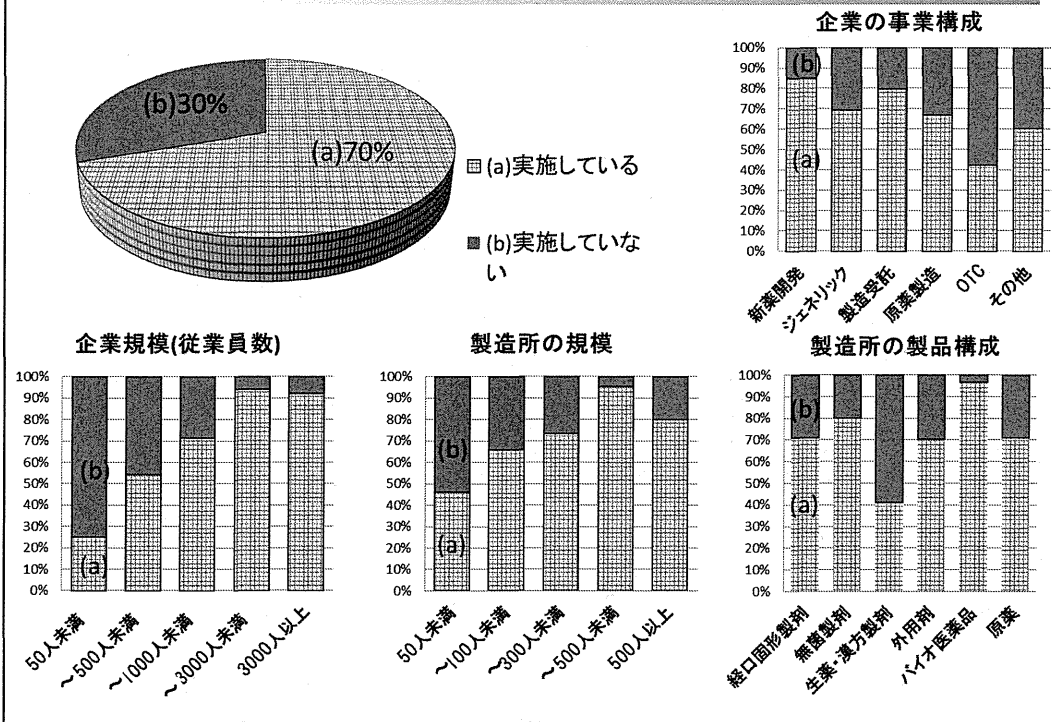
図表-23

品質目標の策定



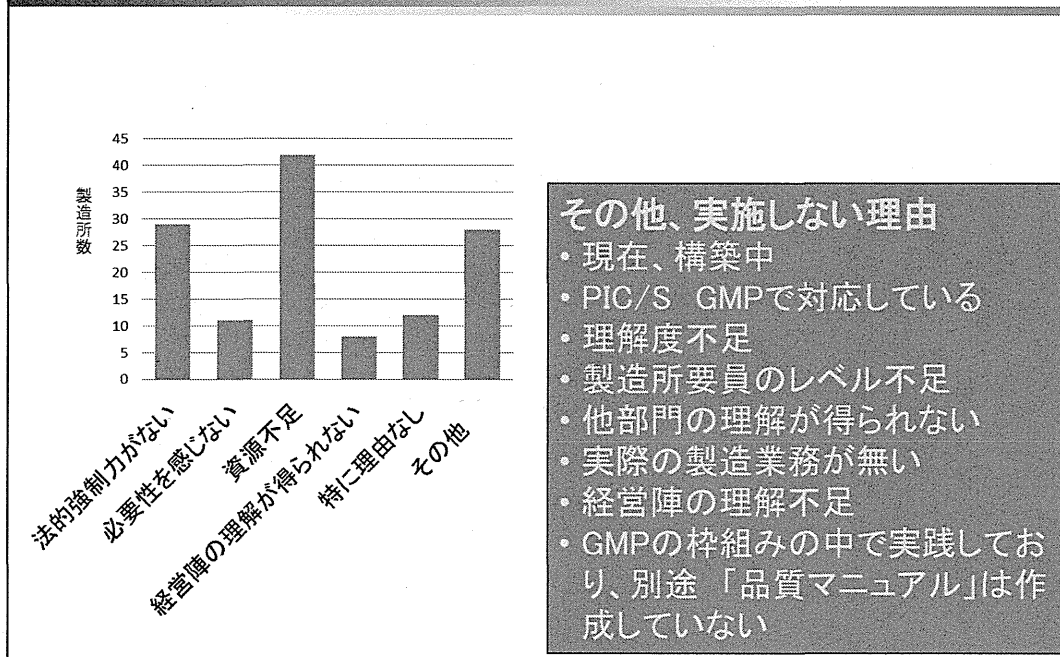
図表-24

医薬品品質システムの実施状況



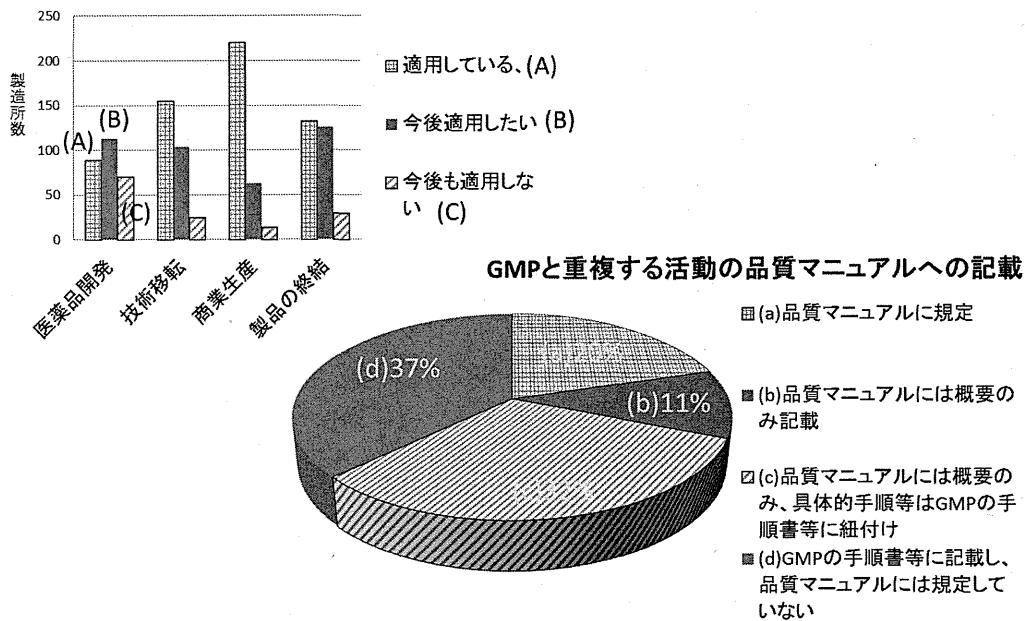
図表-25

医薬品品質システムを実施しない理由



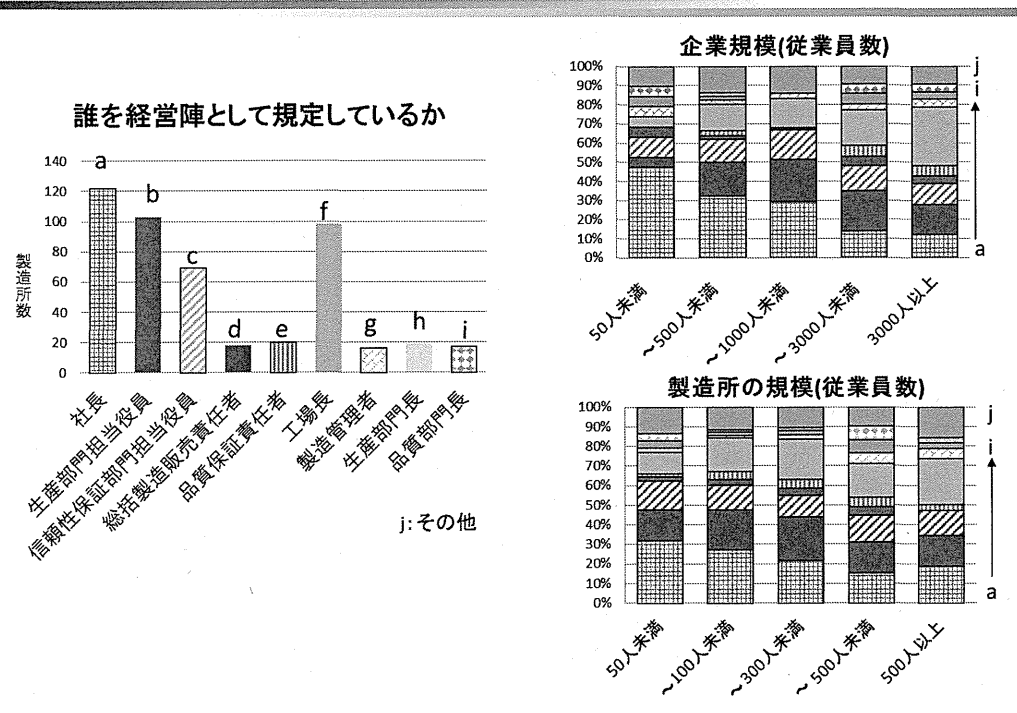
図表-26

医薬品品質システムの適用範囲



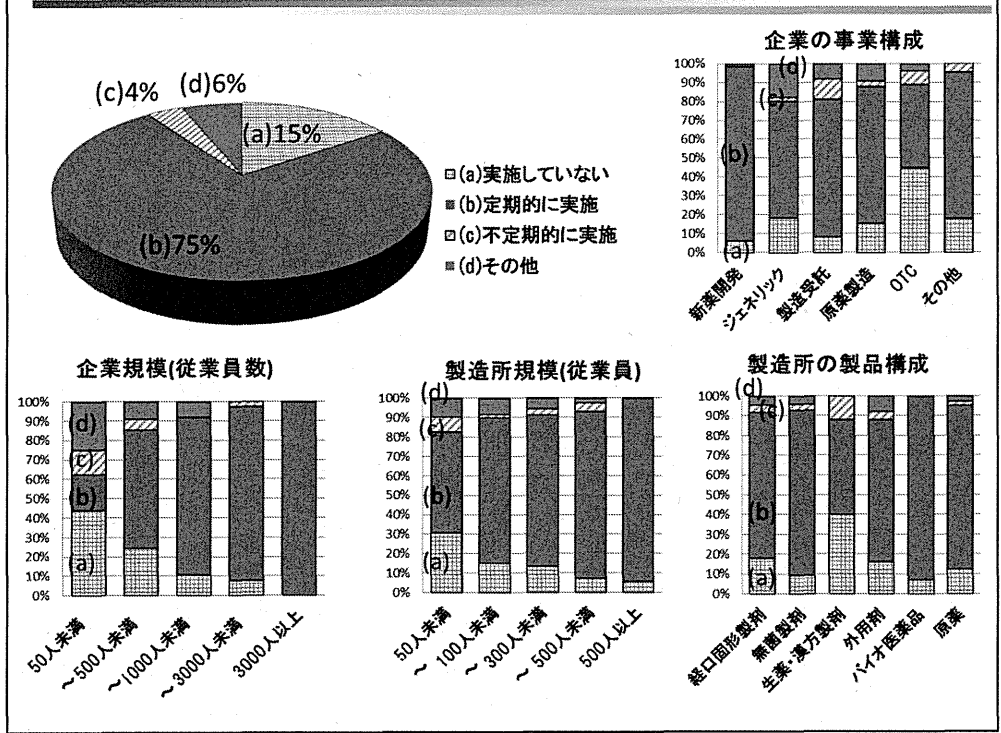
図表-27

品質マニュアルにおける経営陣の定義



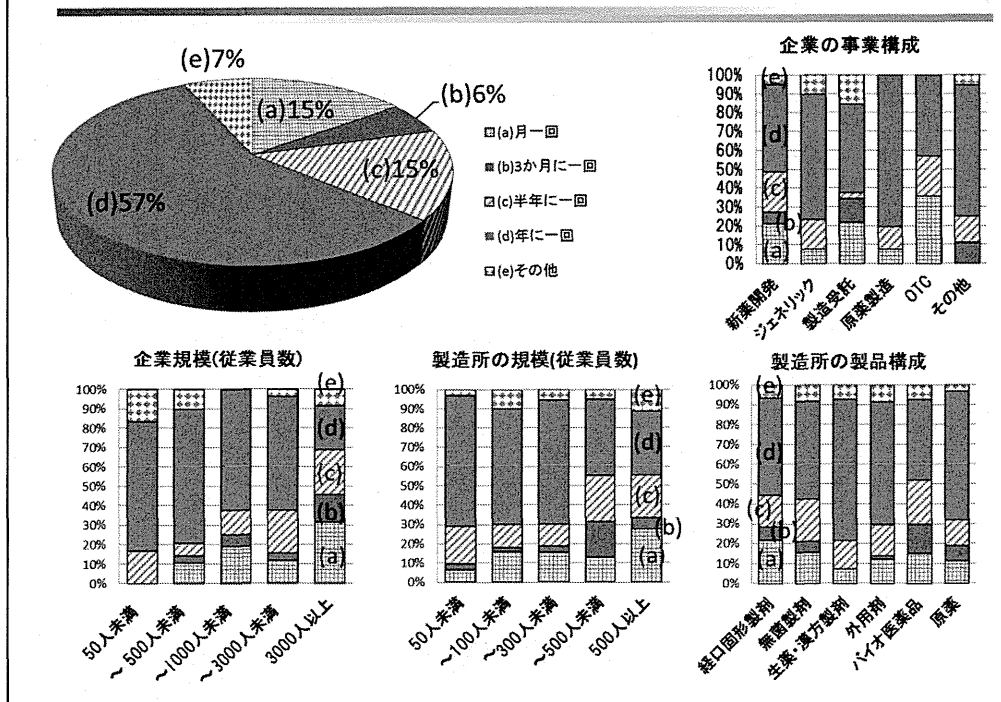
図表-28

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

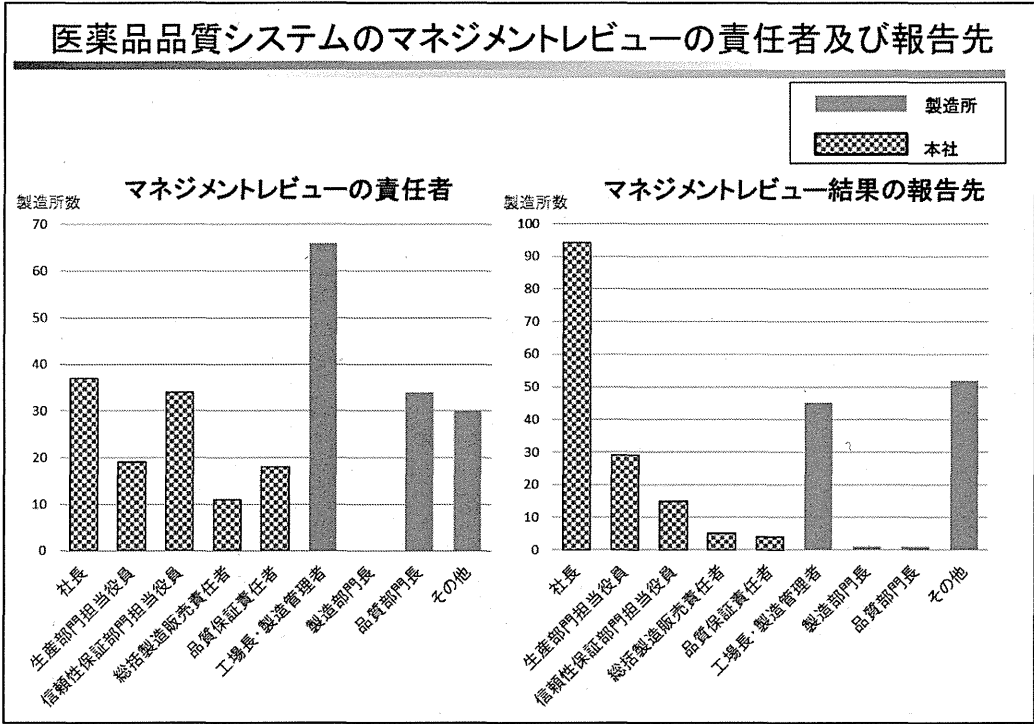


図表-29

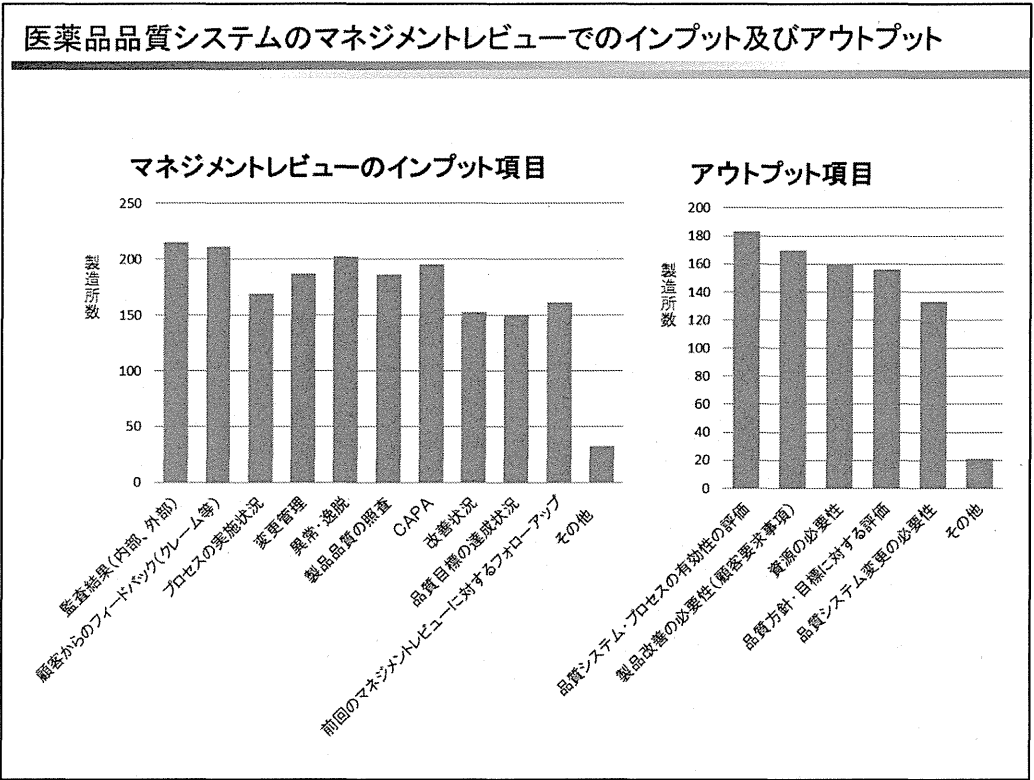
医薬品品質システムのマネジメントレビューの実施頻度



図表-30



図表-31



図表-32

「その他」のインプット・アウトプット事項

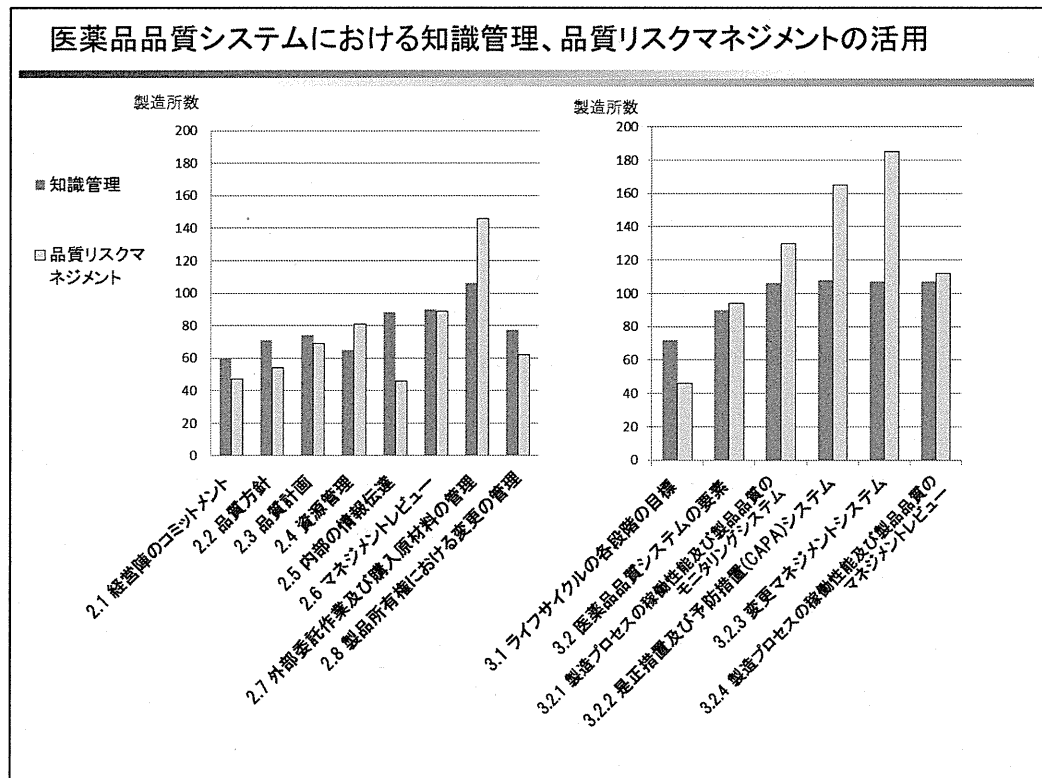
インプット

- ・ PQSに影響を及ぼす可能性のある変更
- ・ 改善提案
- ・ 制定または改正された規制事項
- ・ 教育訓練(教育の成果)
- ・ バリデーションの実施状況
- ・ 自己点検
- ・ 供給業者管理、委託業者管理
- ・ 外部への技術移管状況
- ・ 防虫管理
- ・ 契約書等
- ・ 物流管理
- ・ 知識管理
- ・ 機器設備
- ・ 品質リスクマネジメントの結果

アウトプット

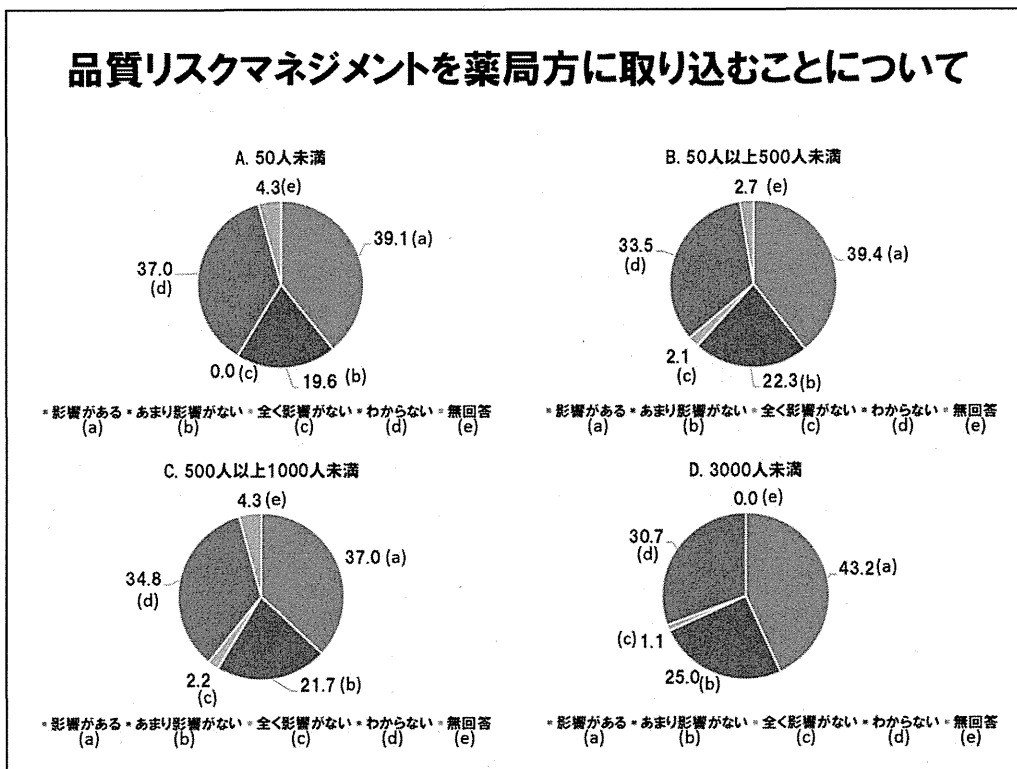
- ・ 指示事項へのフォローの必要性
- ・ 改善の機会を提案
- ・ 業績評価指標(PI)
- ・ 重要課題の特定
- ・ 変更管理の妥当性確認
- ・ 品質方針の変更の必要性

図表-33



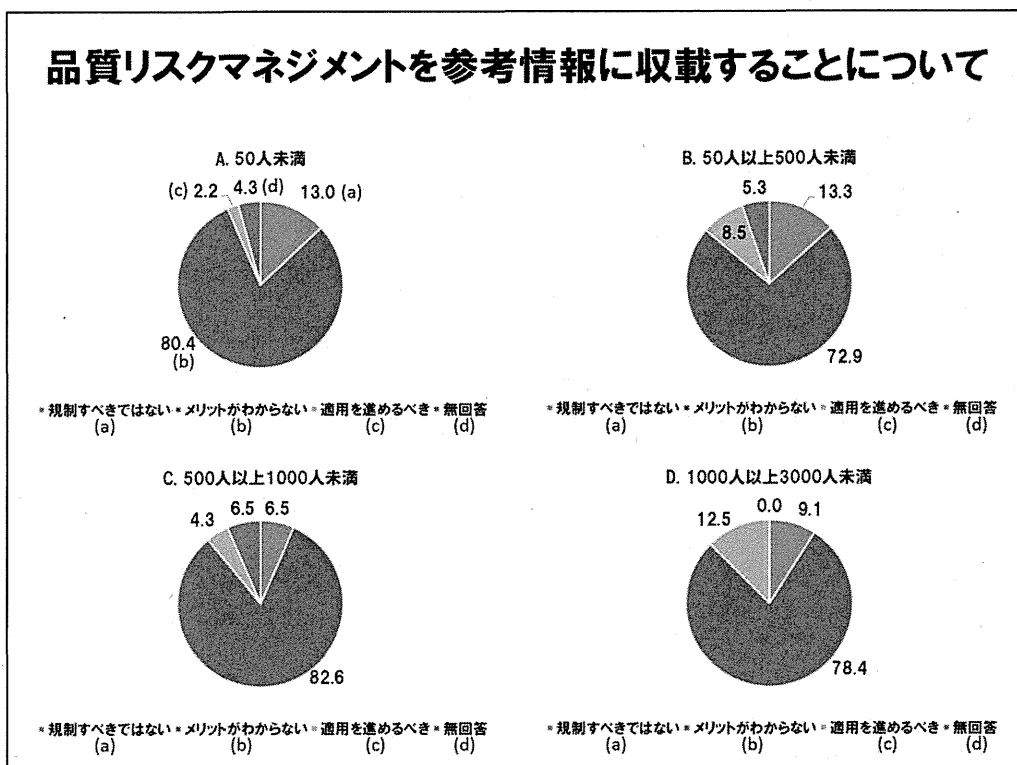
図表-34

品質リスクマネジメントを薬局方に取り込むことについて



図表-35

品質リスクマネジメントを参考情報に掲載することについて



図表-36

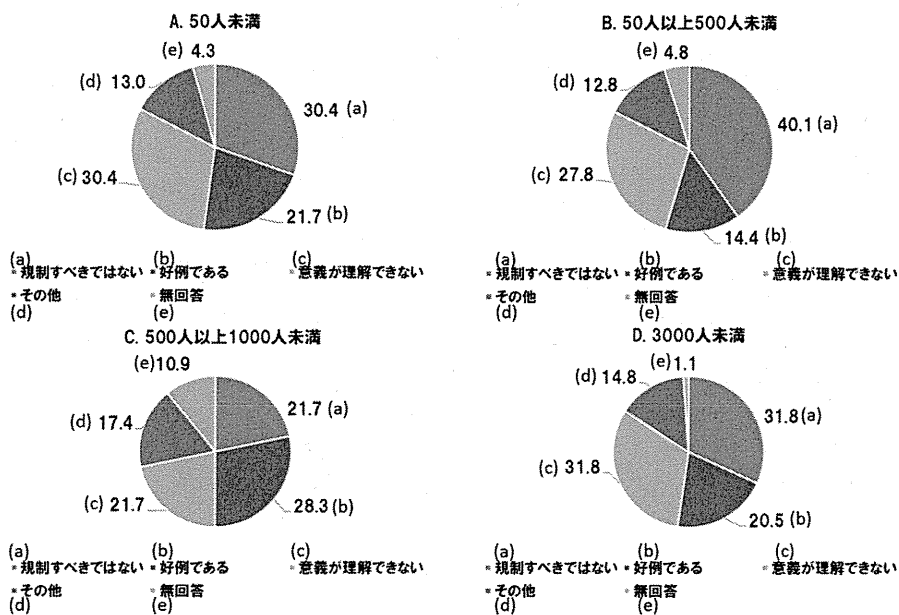
品質リスクマネジメントを薬局方に取り込むこと・参考情報に 掲載することについての個別回答

日局へのRMの適用を進めるべきであると回答した場合の具体例を示して欲しい

- ✓ 幅広い代替試験法の適用、無菌試験実施の必要性。
- ✓ 適用すべき項目を明確にして欲しい(例、残留溶媒等)。
- ✓ 日局を採用するにしても、その採用の妥当性を検証する必要がある。したがって、日局記載の試験は参考として、RMに基づく代替試験法の採用について柔軟な対応を進めるべき。
- ✓ 代替試験法の採用推進。一般試験法の柔軟な実施。
- ✓ RMは欧州規制との調和のために導入されている。局方も欧州規制と整合させる方向に進まないと、異なる規制下で異なる基準を設定しなければならず非効率。
- ✓ 画一的な日局に対して柔軟性を持たせる手法として有効。
- ✓ 現実的に製販業者から局方以上の規格を要求されることがある。ただ、RMが取り込まれても、どの程度まで緩和・修正が可能か自社評価を行うことは困難。

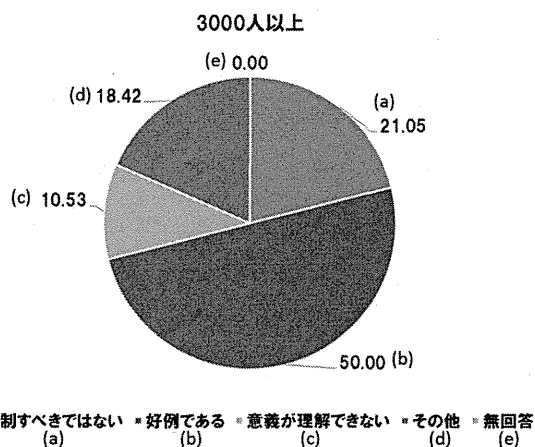
図表－ 3 7

「意図的な混入が報告されている有害物質について、必要に応じて、 医薬品各条に混入の有無の管理要件を示す…」という案文について



図表－ 3 8

「意図的な混入が報告されている有害物質について、必要に応じて、医薬品各条に混入の有無の管理要件を示す…」という案文について



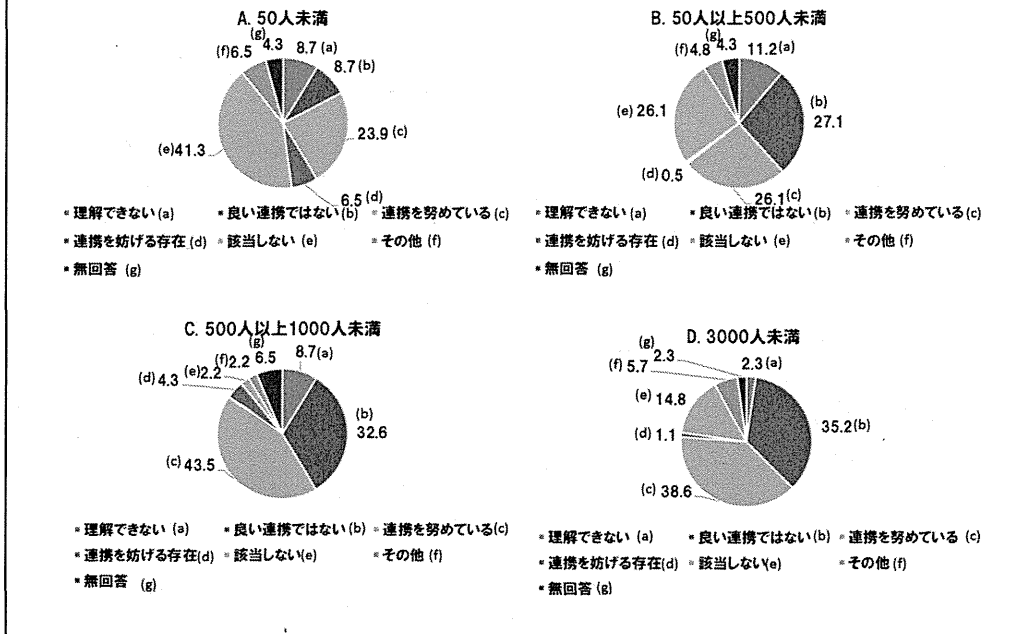
図表－39

「意図的な混入が報告されている有害物質について、必要に応じて、医薬品各条に混入の有無の管理要件を示す…」ことについての個別回答

- ✓ 混入の可能性は無数にあり、個別に管理法を規定するのは困難。
- ✓ 承認段階で押さえられるものである。今の企業の分析技術では日局に入れたからといって防げるものではなく、安易な対策。
- ✓ RMの考え方を実施に移したことは理解できるが、影響の範囲が広く想定され、判断に迷う。(本当に必要か疑問。)
- ✓ 意義はわかるが、海外サプライヤーに対する「有害物質への取り組み確認」は足枷になる。
- ✓ 各社のRMの考え方により、判断すべき。リスクゼロは理論上あり得ないので、文言を挿入しても何も変わらない。
- ✓ GMP管理で行うべきであり、日局の通則に盛り込む文章ではない。
- ✓ より具体的な表現にしたほうが良い。EUに準じてのことで致し方ない。
- ✓ 通則であり記載があっても良いが、なくても支障をきたすものではないのではないか。
- ✓ ヘパリン等のケースもあり、提案されることは止むを得ないが、純度試験との関連性を考慮して設定することが望ましい。

図表－40

三位一体原則に対する認識について



図表－4 1

三位一体原則に対する認識に関する個別回答

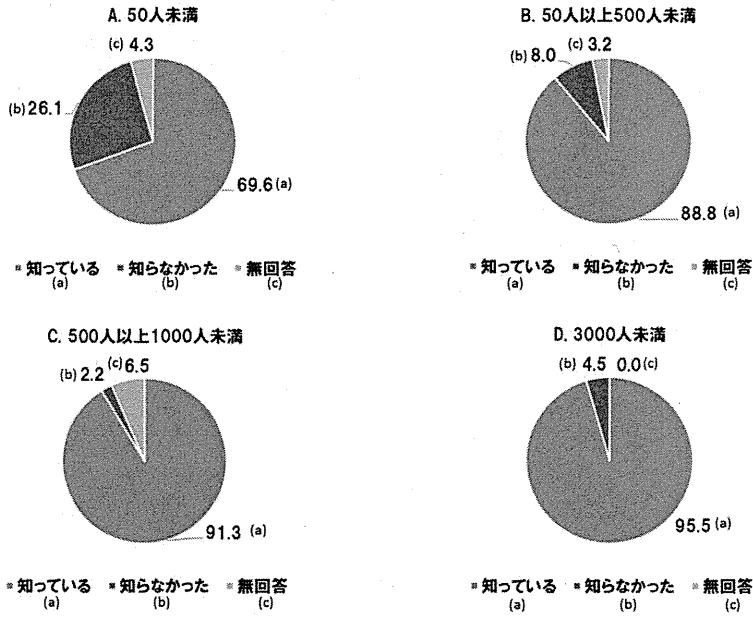
- ✓ 開発とGMPの連携は少し薄い。
- ✓ 今後の活動とする。
- ✓ 開発が他社の場合、連携具合は他社に影響される。
- ✓ 導入品が多く、開発部門では実質的なCMC業務ができていないため、製造部門と品質部門の連携がほとんどできていない。
- ✓ 意義を理解し、連携を進めているが、手順書等は整備されていない。
- ✓ 規格設定は顧客の要求が優先されており、三位一体とは言い難い。
- ✓ 意義は理解できるが、局方に記載する内容ではない。
- ✓ 承認基準内なので該当しないと感じる。

三位一体の原則に基づき社内で業務を行うように努めているが、薬事規制などによりその実行が妨げられているケースでの個別回答

- ✓ 国が異なるので、規制当局も異なる。
- ✓ 記載内容に関する要件の複雑さ。

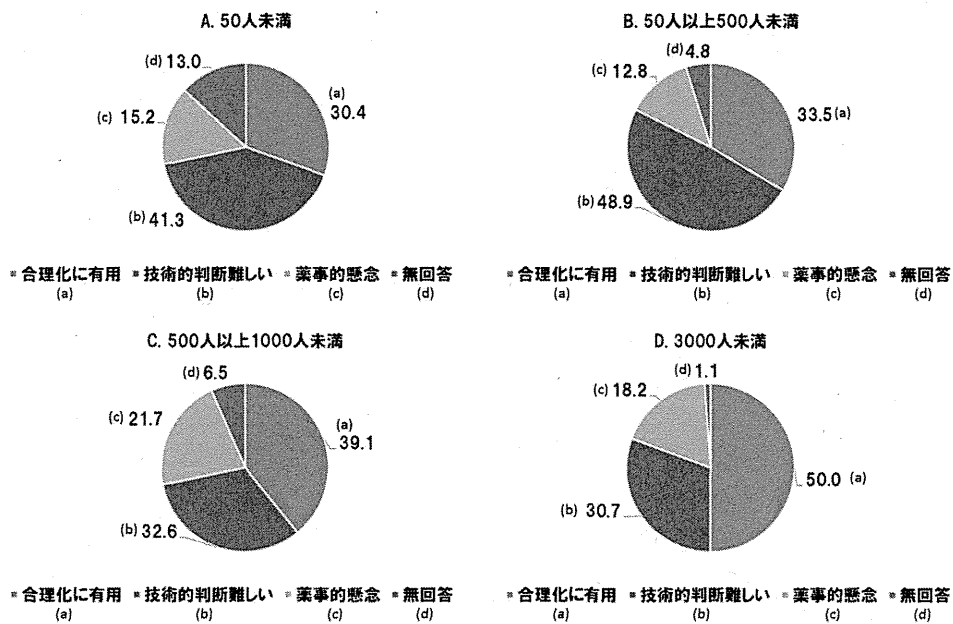
図表－4 2

代替試験に対する認識について



図表-43

代替試験活用の現状について



図表-44

代替試験の現状に関する個別回答

日局通則13代替試験の現状で技術的判断が難しいとするケースに関する個別回答

- ✓ 同等以上の判断が難しい。(95件/135件)
- ✓ 該当する事例がない。積極的に検討はしていない。
- ✓ 分析法バリデーションなどの検証の労力が甚大で現実的ではない。
- ✓ 中間工程管理に採用するが、最終製品試験に採用したことはない。
- ✓ 当局が代替案採用に否定的な傾向にあり、代替案提案のためのデータ/理論武装を強固にする必要があるため、メリットが減縮している。
- ✓ GMP調査当局からの指導。

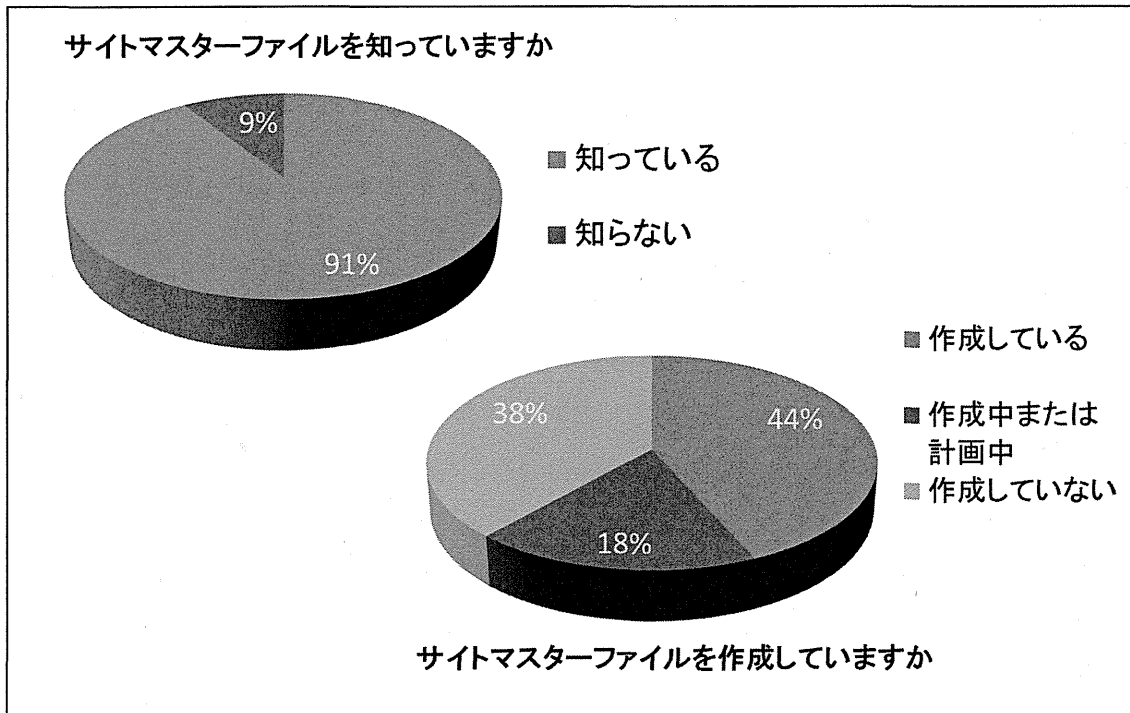
図表-45

代替試験の現状に関する個別回答

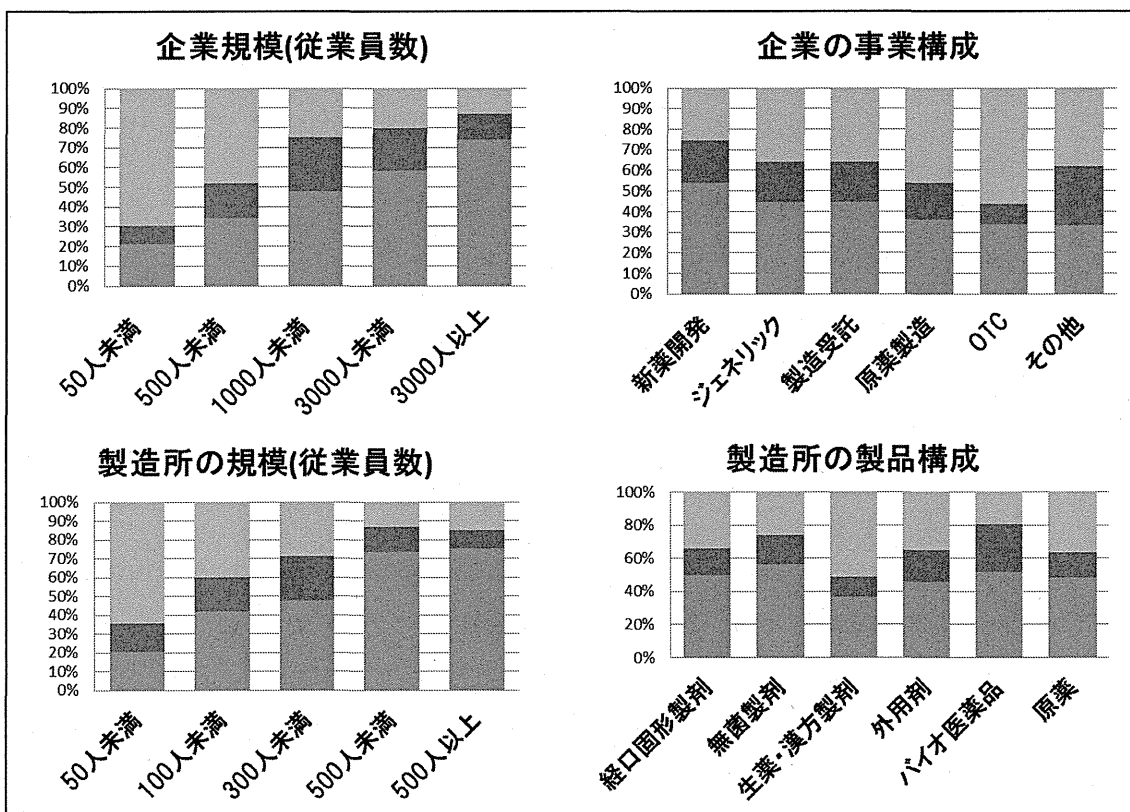
採用は薬事的懸念から実行が難しい、と回答したケースにおける具体的回答

- ✓ 承認書の一部変更申請(軽微変更では済まされない)が必要。
- ✓ 製販業者からの指導。
- ✓ GMP調査当局からの指導(PMDAからの指導に従っているとの回答もあり)。
- ✓ 当局の審査、監査業務上の「局方」至上主義を何度も経験。
- ✓ 最終製品試験は、承認書通りに実施することを指導されている。
- ✓ 同等以上であるとの判断を調査当局から得られることは困難。
- ✓ 委託先等から局方に準じた試験法が求められ、それに応じている方が無難。
- ✓ 根拠データを示しても当局担当官によって、代替試験を認めてくれない。
- ✓ 複数の製販業者を同じ代替試験で統一するのが困難。
- ✓ 実際に科学的根拠をもって代替試験を採用しているが、当局査察時に承認書記載からの齟齬と判断されて、指摘となる懸念を抱えている。行政が別法採用時の判断基準を的確に有していないように感じる。

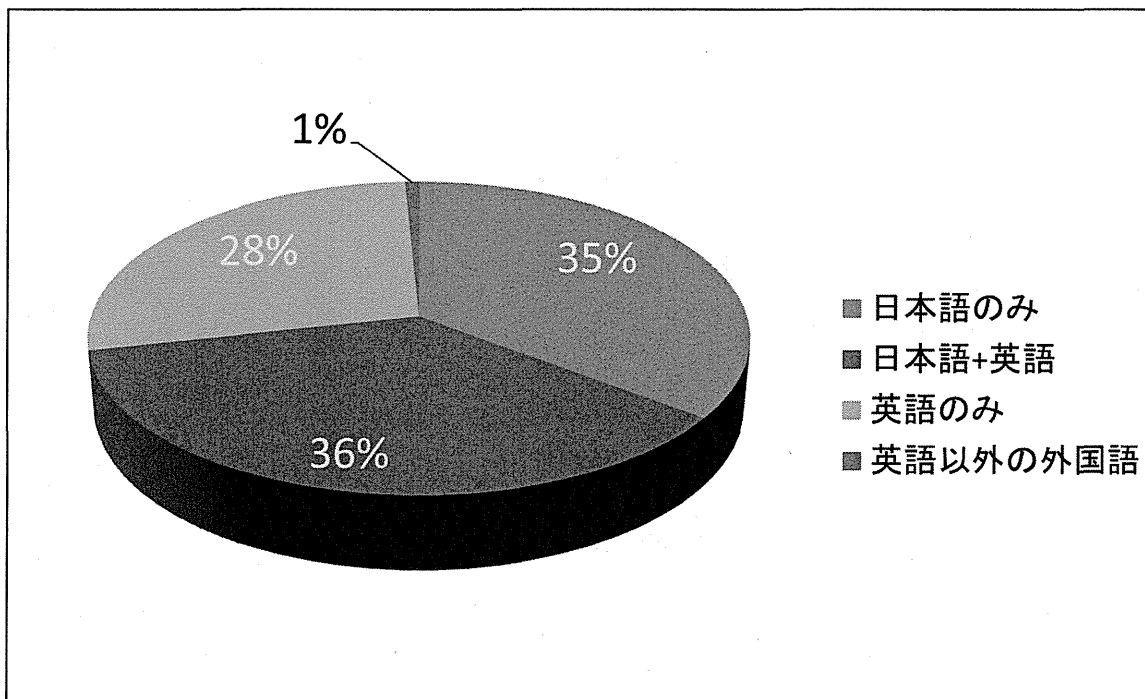
図表-46



図表-47



図表-48



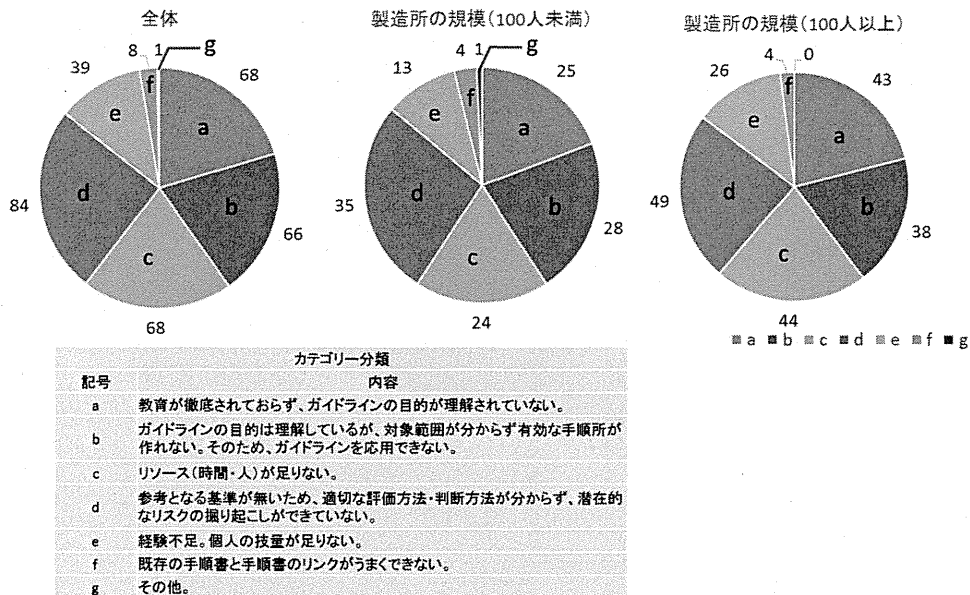
図表－４９

コメントの分類表

記号	分類
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場合、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。

図表－５０

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



図表-5 1

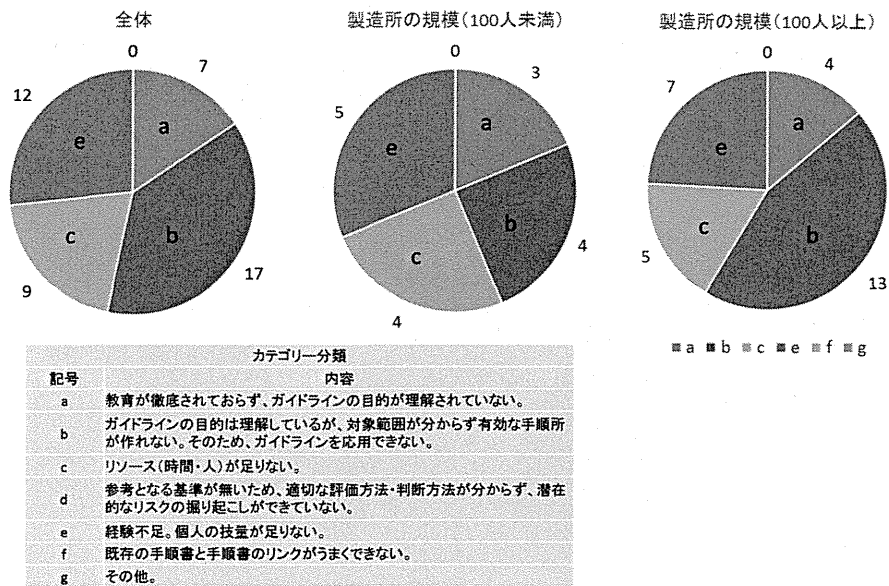
品質リスクマネジメント：「d」に分類されたコメントの実例

(原文のまま記載)

- 有効性のあるリスク評価方法の設定が難しい。リスクを全て洗い出さず、逸脱が発生するケースも稀に存在する。
- 頻度、重大性、検出性の評価方法(どの頻度、重大性までを許容するか？また、リスク低減を実施するか)の線引きがなかなか困難である。
- リスク評価をスコアリングする場合の点数算出基準にばらつきがあり、一貫性のある評価を行うのが難しい。
- 実生産が立上って発生したトラブルを解析すると、実は研究開発段階で経験があった事例であることがありました。研究開発から実生産に移る技術移転で行うリスクアセスメントは実生産を行う部門が主体となるため、研究開発段階で蓄積された情報を見逃すことに問題があるように思います。また、研究開発を行う部門と実生産を行う部門が別になっていることでリスクの取り方(コンセプト)が異なることに問題があります。リスクアセスメントで対策を行ったことが実生産で機能しなかったり、リスクアセスメントで抽出しなかったことが実生産で頻発することがあります。リスクアセスメントでどのように本質的なリスクを特定するかが問題点です。

図表-5 2

品質リスクマネジメント：「d」とコメントした製造所が抱える「d以外」の問題点の内訳



図表－5 3

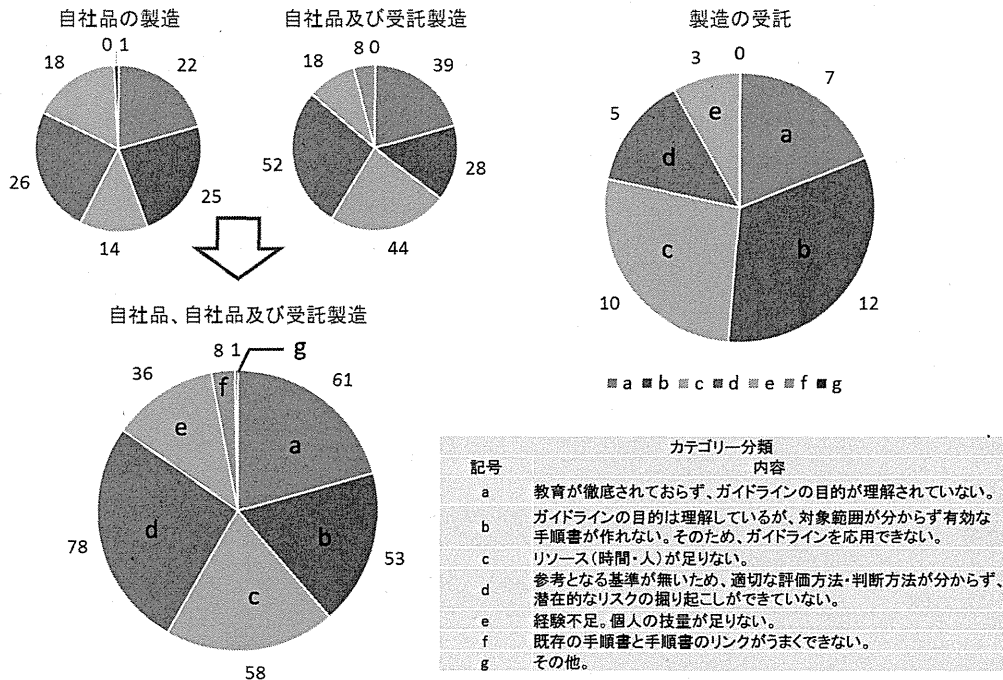
品質リスクマネジメント：「b」に分類されたコメントの実例

(原文のまま記載)

1. リスク分析ツールの運用・活用が十分でないため、洗い出しのモレ、文書化のモレによりリスクの見落としが生じることがある。
2. 領域によって、例えば逸脱と苦情では、リスク項目、重みづけが異なり、リスク評価表の基本設計に時間を要する。また、同じ領域であっても、案件によって、そのリスク評価表が合う合わないがあり、万能ではない。
3. 各部門にてリスクを分析することは出来たのですが、その結果を文書化することが取り組む中で最も難解な作業でした。列挙された問題点についてリスクレベルをどう評価するかについては、現在も議論となるところです。また、リスク評価を行う上で、その項目毎に手法を取り入れる必要があり、フォーマットが定まらない事も課題です。

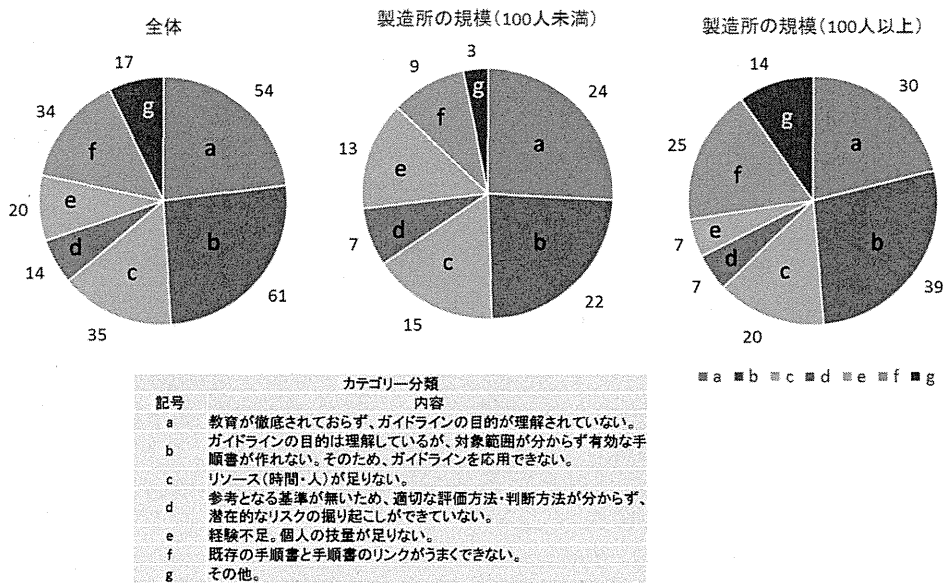
図表－5 4

品質リスクマネジメント： 製造所の業態に依存する傾向



図表-55

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



図表-56

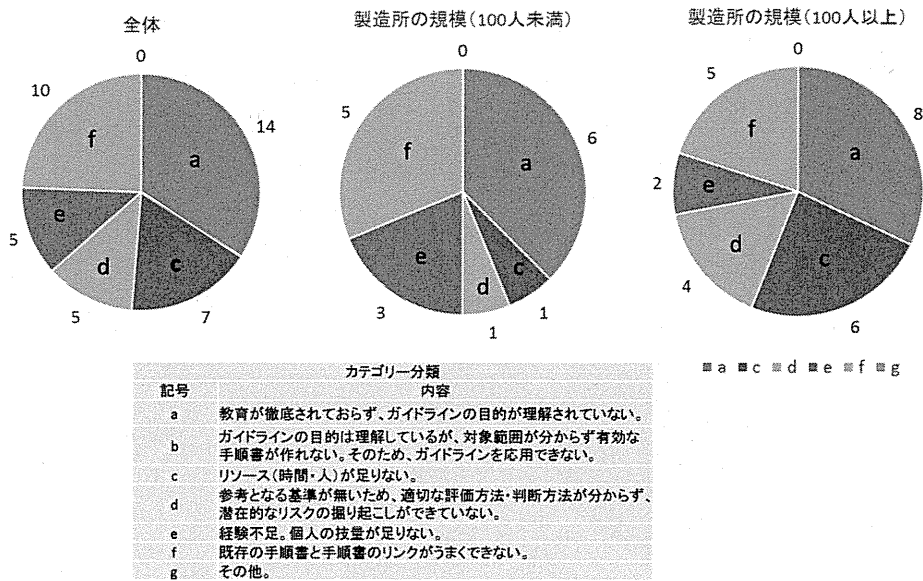
医薬品品質システム：「b」に分類されたコメントの実例

(原文のまま記載)

1. 製品ライフサイクルの全ての段階に対する活動を、既存製品に対して当てはめていくことが難しい。既存製品の中には、ライフサイクルの初期の活動やその記録が十分とは言えないものもあり、再構築に多大な労力を要する。
2. インプットが状況の報告資料にとどまり、マネジメントレビューから継続的改善につながった事例が乏しい。インプット内容について改善の余地がある。経営陣、上級経営陣に対する教育については取り組みを開始した。
3. 製品品質の照査及びマネジメントレビューの結果を次年度へのアクション(予算への展開)につなげるためには、レビューの実施(完了)時期から十分な期間が考慮されていない。
4. CAPAについて、完結までのフォローや妥当性評価はその根本原因を十分に理解できていないと確実なものにできないため、人の経験や知識に左右されるため、人材育成、知識管理が重要となる。
5. 技術移転では、特にネガティブ情報など、細かな技術情報が品質を確保する上で非常に重要なファクターとなっていることがあり、トラブルの引き金となることもある。

図表－57

医薬品品質システム：「b」とコメントした製造所が抱える「b以外」の問題点の内訳



図表－58

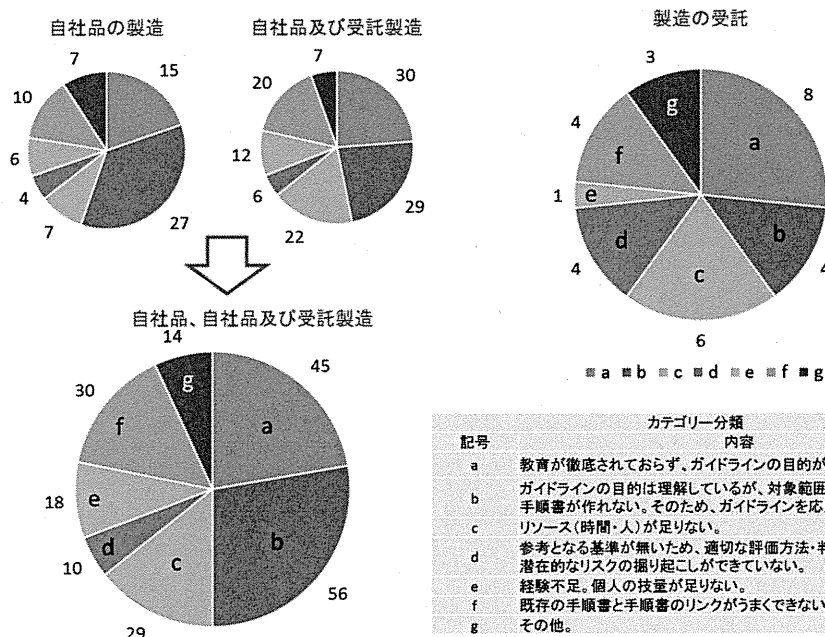
医薬品品質システム：「a」に分類されたコメントの実例

(原文のまま記載)

1. 「品質システム」に関する文書を作成し周知したものの、その重要性の捉え方は、経営陣だけでなくGMP業務従事者の間でも温度差があることは否めない。リスクマネジメントは理解しにくいいため、GMP従事者全員の理解がなかなか進まず、まだ実務でうまく活用できていない。
2. 「医薬品品質システム」を取り入れたことにより得られる効果・有効性がわかりにくく、職員の理解度が低い。
3. GMP管理基準書を作成していたため周知させやすい面はあるが、一般従業員に「医薬品品質システム」の用語になじんでもらうのが難しく、なかなか周知できない。ICH Q10のPQSの導入とは別に年次照査等を導入していたこともあり、PQSで導入された手順やシステムが明確でないため、PQSのイメージが明確になり難い。マネジメントレビューに該当すると考えられる報告は従来から複数存在していた。ICH Q10を踏まえどれをマネジメントレビューとするかなど位置付けの整理ができていないため中途半端な状態になっている。今回のアンケートでもそれを感じた。

図表-59

医薬品品質システム：製造所の業態に依存する傾向



図表-60

第8 1回欧州 GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議参加報告

参加者：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 藪木真美、眞鍋周二、青山惇

日程：平成28年2月2日～2月4日

場所：欧州医薬品庁（European Medicines Agency）

概要：

メンバーは欧州各国、オブザーバーとして EDQM 及び日本が参加した。今年度も、オブザーバーとして会議に参加し、GMP/GDP に関する EMA 及び欧州各国の活動及び関心事項について学ぶことができた。EU 内で行われている各種ガイドラインの作成及び改定作業の最新動向を知ることができ、日本の GMP 調査方法等への応用を検討するのに有用な情報であった。また、PIC/S の動向や EMA 以外の当局の情報収集もできた。本会議への参加は、国際整合性を確保するために必要不可欠な活動の一つであり、今後も継続して参加することが望まれる。

主な議題及び内容は以下のとおり。

- European Commission からの最新情報
 - ✓ EMA の SANTE と呼ばれる Health and Food Safety 部門の組織改編があった。
 - ✓ Falsified Medicines Implementation についての IWG が立ち上がっている。
 - ✓ 2月9日に制定：Delegation Act for falsified medicine
 - ✓ Delegated act on GMP for IMP（以下記載されている内容）
 - 5年の文書保管
 - 輸入される IMP については、COA は必須ではない。
 - 参考品は不要
 - 原料の参考品の保管期間
 - サンプルのコンディションについて
 - ✓ Implementing Directives on GMP for finished products：2016年3月にレビューが入り、再度改訂する予定。

- Action plan for other GMP related-impacts of the Clinical Trials Regulation
 - ✓ “Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use”から“Compilation of Community Procedure on Inspections and exchange of information”に変更するにあたり、変更のインパクトを評価した。

- Guideline on GMP for IMPs
 - ✓ 2016年5月 GMDP IWG で Sign Off