

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 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

令和 元年度
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 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

1. GMP 省令改正案の検討

現在の GMP 省令が 2005 年に施行されて以来、医薬品製造を取り巻く状況には様々な変化が起こり、課題も発生している。国際的な動きとしては、PIC/S を中心とした医薬品製造の国際的な監視体制の連携が進み、我が国の GMP 調査当局も 2014 年 7 月に PIC/S 加盟を果たしたことで、国内の医薬品製造所にも、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。また、国内事情としては、医薬品の不正製造に関する問題が発生したことは記憶に新しいところである。これらのことを踏まえて、本研究班では GMP の国際統合化と医薬品製造におけるさらなる品質保証の充実を図ることを目的として、GMP 省令¹の改正案及び GMP 施行通知²の逐条解説案の検討を行い、その最終案を 2018 年に厚生労働省に提出した^(※1)。さらに、改正 GMP 省令の施行後を見据え、医薬品製造所での医薬品品質システム (PQS^{※2}) の導入と運用がスムーズに行われるよう活動を行ってきた。当研究班が本年度に行った主な活動の概要は下記のとおり。

1. PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発

PQS の導入状況等に関するアンケート等を通じて、医薬品製造所が PQS の構築・運用に際して抱える課題を明らかにし、その課題解決のための参考資料の開発を検討した。具体的には、マネジメントレビューの実施や KPI の設定に関する参考資料及び知識管理の考え方に関する資料を作成した。

2. 「調査における PQS のチェックポイント」の作成

国内 GMP 調査当局にとって参考となる「調査における PQS のチェックポイント」を作成し、PQS の調査手法を整理・平準化することとした。

3. ディスカッション形式のワークショップ (PQS ワークショップ) の開催

実効的な PQS の理解と効果的な運用方法を国内の医薬品製造所に広く普及させるために、主に製薬企業の実務担当者を対象としたディスカッション形式のワークショップ (PQS ワークショップ) を、昨年の富山県に続いて、山口県及び栃木県で開催した。

(※1)本研究班が 2018 年に厚生労働省に提出した GMP 省令改正案を基にして、厚生労働省にて改正 GMP 省令の検討が進められている (2020 年 3 月時点)。

(※2) PQS : Pharmaceutical Quality System の略。

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 (東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品受託協会、全国配置薬協会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会) 並びに東京都及び大阪府の薬務主管部署の方々、PMDA 医薬品品質管理部

A. 研究目的

現在の GMP 省令が 2005 年に施行されて以来、医薬品製造を取り巻く状況には様々な変化が起こり、課題も発生している。国際的な動きとしては、PIC/S を中心とした医薬品製造の国際的な監視体制の連携が進み、我が国の GMP 調査当局も 2014 年 7 月に PIC/S 加盟を果たしたことで、国内の医薬品製造所にも、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。また、国内事情としては、医薬品の不正製造に関する問題が発生したことは記憶に新しいところである。これらのことを踏まえて、本研究班では GMP の国際整合化と医薬品製造におけるさらなる品質保証の充実を図ることを目的として、既に PIC/S GMP ガイドライン³ に導入されていた、ICH Q10 ガイドライン⁴ に示される医薬品品質システム（以下「PQS^{*1}」）を取り込んだ GMP 省令¹ の改正案及び GMP 施行通知² の逐条解説案の検討を行い、その最終案を 2018 年に厚生労働省に提出した（※²）。

近年では、PIC/S が、リスクベースの変更の管理に関してその企業での PQS の実効性を評価するための調査員向けのドラフトガイダンス（「How to Evaluate / Demonstrate the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to Risk-based Change Management」⁵）を公開し（2019 年 11 月）、加盟国/地域の当局に対して、半年間このドラフトドキュメントを試験的に運用することを推奨した。一方、ICH Q12 ガイドライン（2019 年 11 月に Step 4 に到達）⁶ には、実効的な PQS が承認後の変更管理を適切に実施するための重要なシステムであると明示された。このように、PQS の構築及び運用が世界規模で求められており、日本においても PQS の理解と効果的な運用方法を国内の医薬品製造所に広く普及させる必要に迫られている。

本研究班は、2015 年以降に、医薬品製造所が PQS を稼働させるために必要な手順書等の参考資料⁷⁸⁹を作成し、さらに講演会等を通して PQS の普及活動に努めてきた。その結果、国内の医薬品製造所における PQS の取り込みが幾分か促進されたものの、依然として実効的な運用方法が広まった、

と言える状況には至っていない。実際に、PMDA が実施している GMP 適合性調査での指導事例では製造所の PQS に起因するものも散見される。そのため、研究班は、医薬品製造所での PQS の導入と運用がスムーズに行われるよう以下の活動を行うこととした。

- ・ PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発
- ・ 調査における PQS のチェックポイントの作成
- ・ ディスカッション形式のワークショップ（PQS ワークショップ）の開催等

※¹ PQS : Pharmaceutical Quality System の略。

※² 研究班が厚生労働省に提出した GMP 省令改正案を基にして、厚生労働省にて改正 GMP 省令の検討が進められている（2020 年 3 月時点）。

A-1 PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発

改正 GMP 省令の施行に伴い、医薬品製造業者は実効的な PQS を構築し、運用することが求められる。しかし、医薬品製造所において、PQS を導入するにあたって何らかの課題に直面していたり、あるいは具体的な運用面での悩みも多いのではないかと研究班は推察し、これら企業が抱えている課題を明らかにするとともに、その課題解決のための参考資料の開発等を検討することとした。

A-2 「調査における PQS のチェックポイント」の作成

改正 GMP 省令の施行後は、国内 GMP 調査当局は、医薬品製造所での PQS の構築及び運用状況について GMP 省令への適合状況を調査することが求められる。そのため、国内 GMP 調査当局にとって参考となる「調査における PQS のチェックポイント」を作成し、PQS の調査手法を整理・平準化することとした。

A-3 ディスカッション形式のワークショップ（PQS ワークショップ）の開催

PQS の運用形態は様々であることから、医薬品製造所等において品質保証業務を担

う実務担当者が、優れた PQS のイメージと運用方法及び規制要件のレベルを考慮した具体的な作業内容を把握できていない状況にあることが懸念される。そのため、これから新たに PQS を構築しようと考えている、あるいは PQS を構築したものの効果が得られずに苦労している医薬品製造所を始めとする製薬企業の実務担当者を対象に、ディスカッションを中心としたワークショップ（以下、PQS ワークショップ）を国内各地で開催することとした。PQS ワークショップの目的を以下に示す。

①参加者が、ファシリテータ（PMDA、日本製薬団体連合会品質委員会から派遣）との議論や参加者間の情報交換を通じて実効的な PQS を実現するための理解とヒントを得る。

②研究班が、参加者と直接対話することを通じて、PQS の浸透度や実際の運用状況に関する情報を得る。その情報を踏まえ、改正 GMP 省令の施行までの間に研究班として行うべき課題を抽出する。

A-4 その他活動

その他に、昨年度に続いて、講演会等を通じて、改正事項の考え方を周知する活動を実施することとした。

B. 研究方法

B-1 PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発

【PQS アンケートの実施】

研究班は、参考資料の開発の検討に先立ち、2019 年 4 月から同年 5 月にかけて、医薬品製造所における PQS の導入状況の変化を調査すると共に、PQS の構築・運用に際して医薬品製造所が抱える課題を明らかにするために、国内の医薬品製造所に対してアンケート（PQS アンケート）を実施し（添付資料 1）、その回答結果を解析した。

アンケートの内容は、PQS の導入状況や PQS の導入に際して抱えている課題に関する設問に加え、本研究班が過去に作成した品質マニュアルや品質マネジメントレビュー手順書等の参考資料⁷⁻⁹の活用状況や、本研究班が今後作成する参考資料に対する要望に関する回答を求めるものとした。回答方式はフリーテキストではなく、想定され

る回答を複数選択肢として列挙する選択形式として、アンケート回答の解析を速やかに完了し、参考資料の検討を開始できるようにした。回答は、日本製薬団体連合会の協力を賜り、PRAISE-NET を介して行う方式とした。

【PQS アンケートの結果】

（Part1 基礎データ）

アンケートの結果、320 件を超える回答が寄せられた。基礎データとして、回答した製造所の全体像を知るために、その製造所が属する企業の規模（従業員数）及び製造所の規模（従業員数）について取りまとめた。製造所が属する企業の規模は、1000 人未満が全体の 3 分の 1 を占めた（図 1）。製造所の規模については、100 人未満の企業が全体の半数程度を占めていた（図 2）。

（Part2 PQS の取り組み状況）

PQS の導入時期について確認したところ、ICHQ10 ガイドラインが発出された 2010 年以降、導入率は継続して上昇しており、2019 年までに 88%の製造所が導入する（予定を含む。）と回答した（図 3）。

製造所規模別に PQS の導入時期を見ると（表 1）、規模が比較的大きい製造所（500 人または 1000 人未満）では、導入時期が「2015 年以前」と回答した製造所が多いのに対して、比較的規模の小さい製造所（50 人または 100 人未満）は、「2019 年以降」に導入と回答した製造所が多く、PQS が盛り込まれた改正 GMP 省令の公布見込み時期^{*3}に合わせての導入を検討しているものと推察された。

^{*3} 当時は、2019 年度中の GMP 改正省令の公布が見込まれていた。

なお、この PQS 導入時期の設問に対して、「導入の予定はない。」と回答した 8 件の製造所についてその理由を確認したところ（図 4）、うち 5 件が「実効性のある手順書を作れない」、うち 7 件が「参考となる基準がない（さじ加減が不明、どこまでやれば良いか）」を選択（複数選択可）しており、PQS を導入していない製造所では、「手順書作り」や「どの程度まで実施すべき」といった、実際の運用に際して悩んでいることが伺える結果となった。

さらに、PQS を取り入れ実行するにあたって解決できていない問題点について確認した。その結果、PQS 全般においては（図 5）、「PQS の目的が分からない」や「PQS について、上級経営陣・職員の理解を得られない」と回答した製造所は少数であったことから、医薬品製造所において、PQS そのものの考え方や目的に関する理解は進んでいることが分かった。他方で、運用面の課題、例えば「実効性のある手順書を作成することができない。」といった課題があると回答した医薬品製造所が多かった。

品質方針・品質目標の構築に関しては（図 6）、約半数の医薬品製造所が、「有効かつ効果的な業績評価指標（KPI）の設定方法が分からない」と回答した。

マネジメントレビューについては（図 7）、マネジメントレビューを実施する目的の理解は進んでいるが、下記のとおり、具体的な運用面で課題があると回答した製造所が多かった。

- ・ 限られた経営資源の中で、資源の配置優先順位の決定が難しい。
- ・ マネジメントレビューが実効的な改善に結びつけられていない。
- ・ マネジメントレビューにおける評価方法・判断方法が難しい。
- ・ マネジメントレビューの効果的で適切な運用方法が分からない。

上記に加え、「知識管理の実践方法が分からない。」また、「CAPA においてどこまで行えばいいのか決定できない。」と回答した製造所も多く見られた（図 8）。他方、内部の情報伝達、外部委託業者の管理、変更マネジメントに関しては、課題を抱えている製造所は多くないことが分かった（図 9）。

次に、角度を変えて、研究班の作成する参考資料に関する質問を行った。まず、「これまでに研究班が作成した参考資料（表 2）を活用したことがあるか。」といった問いに対し、約 70%の製造所が「活用した（している）」または「活用する予定」と回答した（図 10）。研究班がこれまでに作成した参考資料が、多くの製造所において活用されていることが伺える結果となった。

さらに、PQS の円滑な実施を目的として、研究班に今後作成して欲しいと考える有用な参考資料については、多くの医薬品製造

所が、「知識管理の考え方や実施例」及び「マネジメントレビュー実施例または実用的な実施手順書例」と回答した（図 11）。なお、多くの医薬品製造所が課題として挙げた CAPA に関する参考資料作成についての要望は多くはなかった。

【PQS アンケート結果の総括】

PQS アンケートの結果、PQS そのものの考え方や目的に関して、医薬品製造所での理解が進んでいることが分かった。しかし、有効・効果的な業績評価指標（KPI）の設定や知識管理の実践といった、PQS の具体的な運用面に関する課題を抱えている医薬品製造所が多く、同時に、これら課題解決のための参考資料は今後有用であると多くの医薬品製造所が回答した。

上記の結果を踏まえ、当研究班は、マネジメントレビュー及び KPI 並びに知識管理の運用に関して、医薬品製造所での実施事例や基本的考え方を示した参考資料を作成することとした。

【参考資料の検討】

1. マネジメントレビュー及び KPI に関する資料

PQS アンケートの結果、マネジメントレビューについて、具体的な運用面、特に、有効かつ効果的な業績評価指標（KPI）の設定方法について課題を抱えていると回答した製造所が多くあった。この結果を踏まえ、当研究班は、KPI を含むマネジメントレビューの実施事例を収集し参考資料として示すことが有用であると判断した。

そのために、医薬品企業に所属する研究協力者を中心に、レビューの実施事例を収集することとした。

資料のとりまとめにあたっては、下記事項に留意した。

- ・ レビューの内容は、レビュー結果が良好であったものだけでなく、良好でないレビュー結果に対して上級経営陣から指示があったもの等の多様な事例が掲載されるようにすること。
- ・ 企業が特定される情報は全て削除し、固有名詞等はアルファベット等に置き換えること。
- ・ 必要に応じて、製造工程（原薬かパイ

- ・ オカ、等) が分かるようにすること。
レビュー事例は、事例を提供した企業の実情に合わせて設定され、レビューされたものであるため、本資料で紹介される事例が必ずしも、どの企業にもそのまま当てはまるものではないということを含む留意事項を明記すること。

資料の構成は、ICHQ10 ガイドラインに示されているマネジメントレビューのインプット項目に沿って事例を列挙することとした。

2. 知識管理に関する資料

PQS アンケートの結果「知識管理の実践方法が分からない。」と回答した製造所が多数あり、さらに、多くの製造所から、「知識管理の考え方や実施例」に関する参考資料は有用との回答を得たため、研究班は、知識管理の考え方の解説及び具体的実践方法を含む参考資料を作成することとした。

この参考資料は、知識管理の基本的考え方を示した第 1 章と、知識管理に係る具体的事例を示した第 2 章から構成するものとした。第 1 章の「1. 知識管理及びその体制について」では ICH ガイドラインに記される知識の由来から、製造所における日常の生産活動での知識管理実装のポイントの解説を行い、第 2 章「2. 知識管理に関するケーススタディ」にて、技術移転及び製品品質の照査に関する具体的な知識管理の事例を解説することとした。

B-2 「調査における PQS のチェックポイント」の作成

研究協力者からの情報共有及び会議等における意見交換を通じて、調査における PQS チェックポイントを検討することとした。チェックポイント項目は、PQS を実施するための体制が整っているかどうかの確認、例えば、PQS を実施するために必要な文書があるか？品質方針・品質目標が定められているか？上級経営陣にあたる役員が決まっているか？といった、PQS の構築に関する基礎項目に係る事項を中心とし、さらに、参考情報として ICHQ10 ガイドラインの該当箇所も盛り込むこととした。

B-3 ディスカッション形式のワークショップ (PQS ワークショップ) の開催

PQS ワークショップは以下の方法で実施した。

- ①製薬業界団体と協力して製薬企業より参加者を募集する (約 60 名)。
- ②参加者に事前アンケート (添付資料 4) を配布し、回収する。
- ③事前アンケートの結果を分析し、参加者のニーズを明確にする。
- ④参加者のニーズに応じたプログラム (添付資料 5) やグループディスカッションのテーマを決める。
- ⑤ワークショップ当日は、PMDA による PQS に係る基本の講義及びグループディスカッション並びに総合討論を行い、ファシリテータ (PMDA、日本製薬団体連合会品質委員会から派遣) が議論を適宜誘導、活性化する。
- ⑥ワークショップ参加者にアンケートを記載してもらい、それを回収する。
- ⑦アンケート結果を分析し、研究班としての課題を抽出する。

B-4 その他活動

日本製薬団体連合会主催の 2019 年度 GMP 事例研究会等で、本研究班が策定した GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案に関する解説の周知活動やそれに関連する指導事例並びに具体的運用に関する講演を実施することとした。さらに、PQS アンケート結果やそれを受けて研究班が策定する参考資料の紹介も行った。

C. 研究結果

本年度の研究結果は、以下のとおり。

C-1 PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発

1. マネジメントレビュー及び KPI に関する資料

KPI を含むマネジメントレビューの実施事例を収集し、参考資料 (添付資料 2) を作成した。

医薬品企業に所属する研究協力者を中心に収集したレビューの実施事例は、ICHQ10 ガイドラインの「3.2.4 製造プロセス

スの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー」及び「4.1 医薬品品質システムのマネジメントレビュー」に示されている各インプット項目に対応するよう分類した。その上で、「標題」、「業績評価指標（KPI）・評価項目」、「結果及び考察」「達成度」並びに「上級経営陣のコメント」といった要素に分けて簡潔に記載した。紹介する事例は、レビュー結果が良好であったものだけでなく、良好でないレビュー結果に対して上級経営陣から指示があった事例など、具体的かつ多様な事例が掲載されるようにした。

これらの事例は、実際に医薬品企業で行われたレビューの事例を収集して掲載したものであることから、評価結果や指示事項には個別の背景がある。また、KPI の目標値となる数値は、採用する各企業がその企業の実情に合わせて決めるものであり、本資料の事例が必ずしも全ての企業にそのまま当てはまるものではない。そのような背景を理解した上で、医薬品製造所が本資料を活用するよう、資料冒頭に、本資料を使用する上での留意事項を記載した。さらに、事例を掲載するのみでなく、KPI を設定する上での注意事項等の解説文を挿入するなどし、読者の理解の助けとなる情報を追加した。

2. 知識管理に関する資料

知識管理の基本的考え方を示した第 1 章と、知識管理に係る具体的事例を示した第 2 章とで構成される、知識管理に関する解説書（添付資料 3）を作成した。

まず、第 1 章の「1. 知識管理及びその体制について」では、ICH ガイドラインに記載される知識管理の由来から、製造所における日常の生産活動での知識管理実装のポイントを解説した。知識管理実装のポイントに関しては、本解説の趣旨である、「医薬品製造所での知識管理は新しい概念ではなく、製品ライフサイクルの商業生産において定められた GMP システム（例えば、技術移転、製品品質の照査、変更の管理、品質情報の処理、逸脱管理等）を堅実に運用すること自体を意味する。」ということが簡潔に伝わるよう、図表を使用し工夫して解説した。次に、第 2 章「2.知識管理に関するケーススタディ」では、技術移転と製品品質の照査で

の知識管理事例を過去の厚労科研成果物（※4）を用いて解説した。

（※4）技術移転：品質に関する概括資料 P2 モックアップ（記載例）¹⁰
製品品質の照査：製品品質の照査報告書記載例⁷

C-2 「調査における医薬品品質システムのチェックポイント」の作成

本年度は、調査のための PQS チェックポイント（参考資料 6）を最終化した。このチェックポイントは、PQS の構築に関する基礎項目に係る事項を主なものとした。

C-3 ディスカッション形式のワークショップ（PQS ワークショップ）の開催

昨年度の出発研究報告書⁹にて報告した通り、2019年3月14日に、富山県で「第1回 医薬品品質システムの導入、構築及び運用に関するワークショップ（PQS ワークショップ）」を開催した。本年度も同様の方法を用いて、山口県及び栃木県で開催した。

第1回 PQS ワークショップ富山（開催日：2019年3月14日）参加者：57名
第2回 PQS ワークショップ山口（開催日：2019年6月28日）参加者：57名
第3回 PQS ワークショップ栃木（開催日：2019年12月6日）参加者：46名

全3回の当日アンケートの結果、講演、グループディスカッション及び総合討論の全てについて、参加者の大部分から【有益】又は【とても有益】との回答が得られた。また、アンケートにおいて、以下の声が寄せられた。参加者からのコメントに対する考察及び対応については、「D.考察」の項に記載する。

①ワークショップに参加したことによって解決できたこと

- ・ 他社の自己点検の進め方、マネジメントレビューの取り組み方は参考になった。
- ・ 根本原因を追究することの大切さを感じた。またグループディスカッションでは各品質システムについて（逸脱、変更）各社様々な方法で処理していることが分かり、今後の業務の参考になった

た。

②ワークショップに参加しても解決できなかったこと、スッキリしなかったこと

- ・ マネジメントレビューの KPI の設定方法について知りたかった。
- ・ マネジメントレビューを形骸化させず有用なものにしていくために、具体的に何から始めればよいか知りたい。
- ・ 上級経営陣へのマネジメントレビューに対する教育やフィードバックに対する考え方、伝え方については他社でも悩んでいることが分かった。具体的にどのように対応していけばよいか悩んでいる。
- ・ ICH Q10 で謳われている PQS を実行するにあたり、現場として何から始めたらよいか、誰を動かせばよいか分からない。結局は上級経営陣の理解がないと何も動かないため困っている。

③研究班に期待すること／ワークショップの感想・改善点／その他のコメント

- ・ ワークショップ形式がとても良かったため継続して実施してほしい。他社の良い取り組み、失敗事例を知って自らを考える良い機会であった。
- ・ 上級経営陣を PQS に関与させるための根本的な解決方法が分からなかった。行政の関与に期待したい。
- ・ 単なる Compliance としての PQS ではなく、自社をよくするための仕組みとしての PQS であることが理解できた。

C-4 その他の活動

以下の講演会にて、本研究班の策定した GMP 省令改正案並びに GMP 施行通知の改訂案等を紹介した。聴衆の理解を容易にするために、条文案だけでなく、関連する指摘事項例、実施フロー例及び模式図を用いて説明を行った。併せて、PQS アンケートの結果や PQS ワークショップの実施内容等も紹介した。添付資料 7 として、2019 年度 GMP 事例研究会の講演スライドを添付する。

- ・ 公益社団法人 福岡県製薬工業協会薬事講習会 (2019 年 5 月 23 日)
- ・ 2019 年度 GMP 事例研究会 (2019 年 9 月 9 日、9 月 13 日)

- ・ 日本 PDA 製薬学会第 10 回富山県 GMP 講演会 (2019 年 9 月 30 日)
- ・ 第 43 回日本血液事業学会総会 (2019 年 10 月 3 日)
- ・ 一般社団法人 日本ワクチン産業協会 (2019 年 10 月 10 日)
- ・ じほうファームテクジャパンセミナー「GDP ガイドラインの適正運用に向けて」(2019 年 10 月 18 日)
- ・ 第 39 回 医薬品 GQP・GMP 研究会 (2019 年 10 月 29 日、11 月 6 日、11 月 19 日)
- ・ 令和元年度 マスターファイル講習会 (2019 年 12 月 18 日)
- ・ 宮崎県医薬品 GMP 研修会 (2020 年 1 月 29 日)
- ・ インターフェックス Week 大阪 (2020 年 2 月 27 日)

D. 考察

D-1 PQS 運用の課題解決のための参考資料の開発

本研究班は、製造業者における品質保証体制の強化に資することを目的に、PQS を含む最新の国際標準を取り込んだ GMP 改正省令案及び逐条解説案を策定し、さらに改正省令の施行後を見据え、医薬品製造所での PQS の導入と運用がスムーズに行われるよう活動を行ってきた。

本年度は、PQS の導入に際して医薬品製造所が抱えている課題を PQS アンケートにより明らかにし、その解決のための参考資料として、「マネジメントレビュー及び KPI に関する資料」並びに「知識管理に関する資料」を作成した。来年度は、これらの参考資料が医薬品製造所に広く活用されるよう、PMDA の HP に掲載するとともに、講演会等にて参考資料を広く周知したり、PQS ワークショップの題材として用いることとする。さらに、国内のみならず、海外製造所等への PQS の導入を促進するために、本研究班の成果物（知識管理及びマネジメントレビューに関する資料）を英訳し、PMDA の HP で公開することとする。

上記に加え、各参考資料に関する考察を以下に記す。

1. マネジメントレビュー及び KPI に関する

る資料

本資料は、医薬品製造所のマネジメントレビュー事例を収集して掲載した資料であることから、評価結果や指示事項には個別の背景がある。そのため、本資料の活用促進のための周知活動では、本資料を使用することにあたっての留意事項も併せて紹介することが重要である。また、KPI の目標値となる数値については、採用する各企業が実情に合わせて決めるものであり、本資料の事例が必ずしも正解ではないということが正しく理解されるよう配慮する必要がある。

2. 知識管理に関する資料

本年度は、知識管理に関する考え方並びに実施事例に関する参考資料を作成した。本資料を通じて、知識管理が新たな概念ではなく、日常の製造所における製造及び品質管理に係る活動の一部であるということが読者に理解されるものと思われる。しかしながら、知識管理における「情報の管理」ノウハウは各社様々で、多くの場合、担当する「人」に依存しているというのが実情である。それ故に、担当者が変わると蓄積された情報も容易に取り出せず、類似の検討を繰り返すといった問題が発生しているというのが現状である。このような現状の課題を踏まえ、来年度以降は、この知識管理における「情報の管理」の在り方に関する研究を行い、医薬品製造所の実務担当者にとって参考となる資料を提供したいと考えている。そのために、まずは、医薬品製造業者向けに、知識管理における「情報の管理」に関するアンケートを行い、知識管理の実践例や課題を抽出し、参考資料の検討を行うこととする。この参考資料は、PMDA の HP や講演会で周知する他、PQS ワークショップでの題材として活用し、医薬品製造所における PQS の適切な運用の促進に、継続して貢献することとする。

D-2 「調査における医薬品品質システムのチェックポイント」の作成

本年度は、PQS に関する調査事項を整理し、国内GMP調査員向けに「調査におけるPQSのチェックポイント」を作成した。今後、厚生労働省における改正GMP省令の準備状況を踏まえ、PMDAでの教育活動や当局会議等を通じて、本資料を国内GMP調査

員に周知することとする。

今回作成したチェックポイントは、PQSの構築に係る基礎事項を中心としたものであったが、改正省令の浸透とともに、GMP調査員は、医薬品製造所におけるPQSの実効性を適正に評価する必要がある。そのために、医薬品製造所におけるPQSの実効性に関する評価手法のポイントを検討することとする。まず初めに、PIC/Sや海外当局が発信している情報から、PQSの運用の実効性の評価手法や評価指標を検討する。その後、業界向けにアンケートを行い、実効的なPQSを実現するための取り組みに関する実態把握を行い、参考資料を作成するとともに、その資料を活用したPQSワークショップを開催することとする。

D-3 ディスカッション形式のワークショップ (PQS ワークショップ) の開催

全 3 回分の当日アンケートの結果から、本ワークショップを通じて、参加者間で活発かつ有益な議論が行われ、PQS の理解の促進・浸透につながったことが示唆された。一方で、マネジメントレビューに関する理解と運用方法が十分に浸透していないという新たな課題も抽出された。特に、上級経営陣にマネジメントレビューの重要性を理解させ、必要な資源の投入等の経営判断をアウトプットとして引き出すことに苦労している様子であった。マネジメントレビューは改正 GMP 省令に新しく取り込まれ、今後規制要件となる見込みである。こうした実態を解消するため、研究班は、マネジメントレビューのインプット項目、業績評価指標 (KPI) 等をまとめた参考資料を作成し、公表することとした (添付資料 2)。これらのマテリアルの活用により、医薬品製造所において実効的なマネジメントレビューが実施され、GMP 管理上の問題の改善の一助となることを期待する。

また、PQS の構築・運用を開始するにあたり、現場として何から始めたらよいのか、誰を動かせばよいのか分からないという声も多く寄せられた。PQS には決まった形式が存在しないため、基本的には製造所が独自の仕組みを構築、運用することにより、適切な製造管理及び品質管理を実現すればよいものである。そのような不安の声の大元

には、GMP 省令改正の意図や期待されるレベルが把握しづらい、といった問題もあるのかもしれない。こうした実情を改善するため、研究班は、GMP 調査員が PQS を調査する際のチェックポイントを作成し、公表することとした（添付資料 6）。このチェックポイントを公表することにより、GMP 調査当局が調査で最低限確認する事項を製造所側でも把握することが可能となる。医薬品製造所としては、まずは、そうした基本的な要求事項から運用状況を整備していくことが可能となる。

PQS ワークショップについて、医薬品製造所における PQS の適切な導入・運用に寄与するものであり、医薬品製造所における PQS の浸透度や実際の運用状況に関する多くの情報を研究班として得る手段としても有効であることが確認されたことから、今後も継続的に開催していく予定である。

D-4 その他の活動

研究班が厚生労働省に提出した GMP 省令の改正案を基にして、現在、厚生労働省にて改正 GMP 省令の検討が進められている（2020 年 3 月時点）。今後は、講演活動を

通じて、厚生労働省が公布する改正 GMP 省令に関する、実践的な解説や不備事例の紹介に関する活動を継続して行う必要がある。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

なし

添付資料

1. ICH Q10 ガイドライン 医薬品品質システムに係る課題に関するアンケート
2. マネジメントレビューに関する資料
3. 知識管理に関する資料
4. PQS ワークショップの事前アンケート
5. ワークショップのプログラム資料
6. 調査における PQS のチェックポイント
7. 講演会資料(第 46 回 2019 年度 GMP 事例研究会)

以上

¹医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(2004 年 12 月 24 日 厚生労働省令第 179 号)

²薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について (2005 年 3 月 30 日 薬食監麻発第 0330001 号)

³GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I (2017/1/1 PE 009-13 (Part I))

⁴医薬品品質システムに関するガイドラインについて(2010 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 1 号 薬食監麻発 0219 第 1 号)

⁵RECOMMENDATION 「How to Evaluate / Demonstrate the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to Risk-based Change Management (PI 054-1 (Draft 1) 28 November 2019)」

⁶ ICH HARMONISED GUIDELINE 「TECHNICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS FOR PHARMACEUTICAL PRODUCT LIFECYCLE MANAGEMENT Q12」 Final version Adopted on 20 November 2019

⁷厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業 「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」 2013 年度

⁸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」 2016 年度報告書 (H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪)

⁹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」 2018 年度報告書 (H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪)

¹⁰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総合研究事業 「医薬品製造開発・承認審査の迅速かつ効率的なプロセス構築に関する研究重要工程におけるデザインスペースの設定及び Control Strategy としての Real Time Release 等の研究」 2008 年度

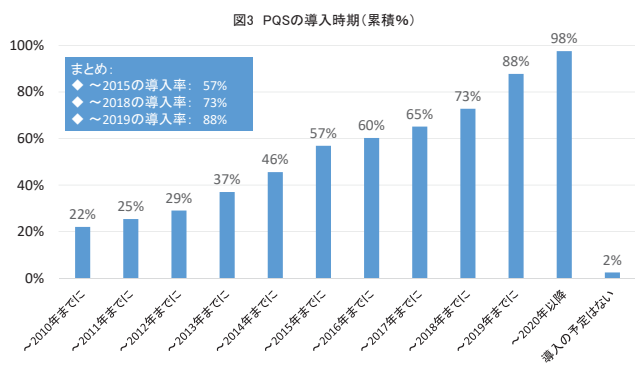
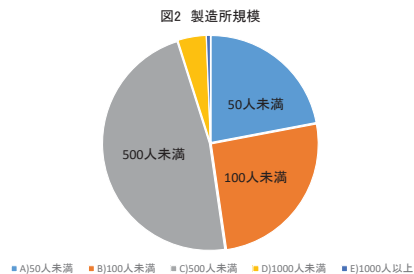
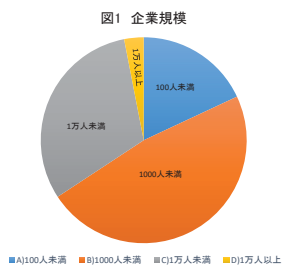


表1 製造所規模とPQSの導入時期

導入時期	50人未満		100人未満		500人未満		1000人未満		1000人以上		合計
	回答数(件)	(%)	回答数(件)	(%)	回答数(件)	(%)	回答数(件)	(%)	回答数(件)	(%)	
2010年以前	7	10	12	14	45	29	8	57	0	0	72
2011年	2	3	5	6	4	3	0	0	0	0	11
2012年	2	3	4	5	6	4	0	0	0	0	12
2013年	2	3	3	4	20	13	1	7	0	0	26
2014年	2	3	9	11	15	10	1	7	1	50	28
2015年	7	10	10	12	18	12	2	14	0	0	37
2016年	3	4	3	4	4	3	1	7	0	0	11
2017年	4	6	2	2	9	6	1	7	0	0	16
2018年	8	11	6	7	10	6	0	0	1	50	25
2019年(導入予定を含む)	12	17	23	27	14	9	0	0	0	0	49
2020年以降に予定	19	26	6	7	7	5	0	0	0	0	32
導入の予定はない	4	6	1	1	3	2	0	0	0	0	8
合計	72	100	84	100	155	100	14	100	2	100	327

図4 PQSを導入しない理由(複数回答可, 8製造所) 単位:件

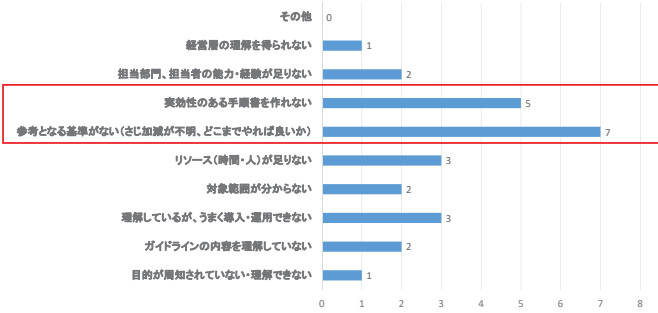


図5【医薬品質システム】(複数回答可、%)

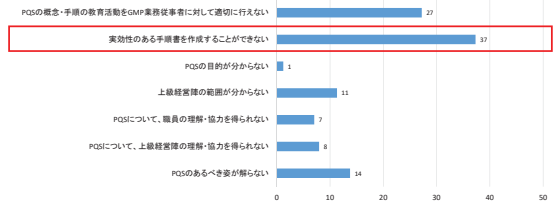


図6【品質方針・品質目標の構築】(複数回答可、%)

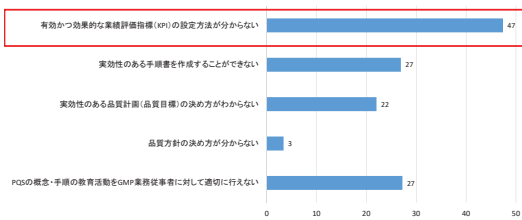
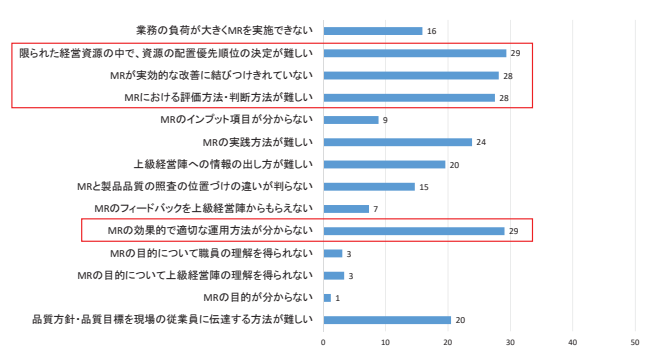


図7【マネジメントレビュー】(複数回答可、%)



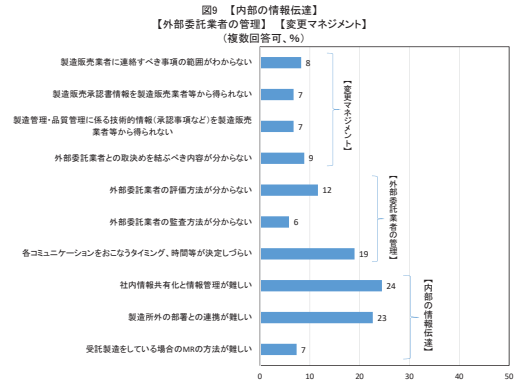
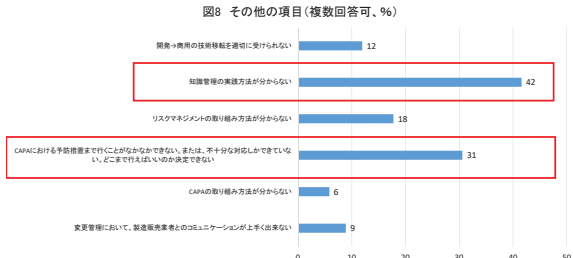


表2 本研究班が作成した事例または手順書見本

参考資料名	関連する研究	PMDA HP掲載場所
■ 製品品質の照査の事例	厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業「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」2013年度	http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf
■ 医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビューの手順書見本	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整合化に関する研究」2016年度	https://www.pmda.go.jp/reviw-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html
■ サイトマスターファイル事例	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整合化に関する研究」2018年度	https://www.pmda.go.jp/files/000224441.pdf

図10 厚生科研の事例または手順書見本を活用したことがありますか？

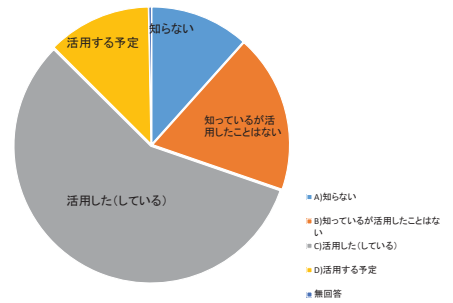


図11 有用性が高いと思われる手順書見本等(複数回答可,%)

