

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 三年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 東京理科大学
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：

当研究班は、GMP の国際統合化に係る医薬品製造を取り巻く状況変化や 2015 年に国内で発生した不正製造問題を受け、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、医薬品品質システム (PQS^{※1}) を含む最新の国際標準を取り込んだ GMP 改正省令案及び施行通知案を策定し厚生労働省に提出した。さらに、改正省令の施行に伴い、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。具体的な活動として、当研究班は経営者の品質保証への関与及び責任を PQS として製造業者の実践レベルに広く確実に浸透させ、我が国に流通する医薬品の品質保証の確保に貢献することを目的に、下記の 4 つの項目を行うこととした。

- 実効的な PQS の評価手法に関する検討
- 知識管理の手法に係る参考資料の作成
- クオリティカルチャー醸成への取り組み状況の調査
- ワークショップによる教育活動 (PQS ワークショップ)

活動内容

- 1) 実効的な PQS の評価手法に関する検討：
「実効的な PQS」の条件とは、PQS の主軸となる 4 システム（製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング、是正措置及び予防措置、変更マネジメント、並びに品質マネジメントレビュー）が相乗効果を生み出しながら円滑に機能する論理を説明でき、さらに実際に工程及び品質が高水準で安定している又は日々向上している状態であることと考える。本検討では、医薬品製造所が自社の PQS の実効性を容易に評価し、さらに弱点を克服する際の手助けとなる活動を目指す。最終成果として、具体的なチェックポイントを提案することを目的とし、本年度は PQS の 4 システムに関する模擬事例案を作成した。
- 2) 知識管理の手法に係る参考資料の作成：
本年度は、知識管理の運用状況等を把握することを目的に、アンケートを実施した。
- 3) クオリティカルチャー醸成への取り組み状況の調査：
昨今後を絶たない医薬品の不正製造問題をみても、実効的な PQS の前提となるクオリティカルチャーの醸成が今、企業に求められている。そのため、その現状と課題を把握することを目的に、アンケートを実施した。
- 4) ワークショップによる教育活動 (PQS ワークショップ)
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、令和 3 年 2 月に、現地での討議及びウェブの併用によるハイブリッド方式にて、京都府にて開催することとなった。

2015 年度より継続して取り組んでいる PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン (Annex1) に関する研究については、今年度は WG からの意見照会等ではなく特段の活動

は行わなかった。なお現在、PIC/S 加盟当局内で議論が継続している。

(※¹) 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 OTC 医薬品協会）並びに東京都、大阪府及び京都府の薬務主管部署の方々、蛭田修氏（熊本保健科学大学）、東京理科大学 薬学部薬学科、PMDA 医薬品品質管理部

A. 研究目的

当研究班は、GMP の国際統合化に係る医薬品製造を取り巻く状況変化や 2015 年に発生した不正製造問題を受け、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、医薬品品質システム (PQS^{*1}) を含む最新の国際標準を取り込んだ GMP 改正省令案及び施行通知案を策定した (2018 年)。さらに改正省令の施行後を見据え、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¹²³⁴を作成し、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と考えられる。実際に、PMDA が実施している GMP 適合性調査での指導事例には製造所の PQS に起因する問題も散見される。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。

*¹PQS : Pharmaceutical Quality System の略。

A-1 実効的な PQS の評価手法に関する検討

GMP に関する業界全体の管理水準を底上げし、我が国に流通する医薬品の品質保証を確保するため、国内医薬品企業及び国内 GMP 調査員が活用可能となる PQS の弱点をより効率的に自覚し克服するための資料 (具体的には、医薬品製造所が自社の PQS の実行性を評価する際に用いるチェックポイント) を作成する。

A-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成

ICH Q10 ガイドライン PQS の「達成のための手法 (Enablers)」の一つである知識管理は、品質リスクマネジメントと並んで、PQS の 4 つのシステム (製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング、是正措置及び予防措置、変更マネジメント、マネジメントレビュー) を実践するにあたり活用されるべき概念である。2019 年度に研究班が行った PQS アンケート⁴では、知識管理の実施に課題を抱えている企業が多数あることが伺えた。研究班はこの結果を受け、国内の医薬品製造所に知識管理を浸透させ

ることを目的に、知識管理に関する解説書⁴を作成した。今年度以降は、国内の製薬企業における知識管理の具体的な実践例や課題をアンケートにより抽出し、製造所への知識管理の浸透に必要な情報を含む参考資料を作成することとした。

A-3 品質文化醸成の現状と課題の調査

昨今、国内において、医薬品の不正製造に関する問題が頻発している。そこで、研究班は、実効的な PQS の前提となるクオリティカルチャーの醸成が、重要であると考えた。今年度以降は、国内の製薬企業におけるクオリティカルチャー醸成への取り組み状況や具体的な課題をアンケートにより抽出し、把握することとした。

A-4 PQS ワークショップ

当研究班は 2019 年より、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) を国内各地で開催している。これまでの実績は以下のとおり。

- 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

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 (理科大、日本製薬団体連合会品質委員会、PMDA 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。

2020 年度は新型コロナウイルスの感染拡大により PQS ワークショップの開催を見送った。しかし、本ワークショップは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得る手段としても有効であることから、2021 度は現地の討議及びウ

ェブを併用したハイブリッドにて開催することを検討した。

A-5 その他活動

昨年度に続いて、講演会等を通じて、GMP 省令の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 実効的な PQS の評価手法に関する検討

当研究班は、2019 年度に、PQS の調査手法を整理・平準化することを目的に、PQS に関する調査事項を整理し、国内 GMP 調査員及び国内医薬品企業向けに「調査における PQS のチェックポイント」を作成した。このチェックポイントは、PQS を構築するための体制が整っているかどうかの確認項目（例えば、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、といった基礎項目）に係る事項が主なものであった。

その後、令和 3 年 8 月に改正 GMP 省令が施行され、各医薬品製造所では PQS が整備されてきているものの、PQS を効果的に機能させるためには、より深い知識や技術経験の蓄積が求められている。

上記を踏まえ、本研究班は、国内 GMP 調査員及び国内医薬品企業向けに、医薬品製造所における「PQS 実効性評価チェックポイント」を新たに検討することとした。

具体的には、以下に示す 3 ステップで検討を進めることとした。

(1) 模擬事例の作成

PQS の 4 つのシステムに関するチェックポイントの要素を抽出するにあたり、まずは、PMDA の GMP 調査等で見つかった不備事例を参考として、イメージ共有に効果的な具体的な問題を含む模擬事例の作成を行う。

模擬事例の作成に当たっては、再発防止策などをより効果的に考察できるよう、PQS に係る問題が発生した背景、直接的な原因、根本原因が明らかとなる事例を中心に検討を行う。

(2) 原因の整理・可視化

上記 (1) で作成した各模擬事例について、問題発生に至る根本原因を整理・考察するとともに、問題の発生に至るまでの各事象

の因果関係を可視化することにより、諸問題への対応方針が明らかとなるよう整理を行う。

(3) チェックポイントの作成

上記 (2) の整理結果を踏まえ、先述した「実効的な PQS の条件※」と照らし合わせながら、具体的なチェックポイントとして抽出・整理する。

※PQS の 4 つのシステムが相乗効果を生み出しながら円滑に機能する論理を説明でき、さらに実際に工程及び品質が高水準で安定している又は日々向上している状態。

B-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成

知識管理の浸透に必要な情報を含む参考資料を作成するために、国内製薬企業における知識管理の具体的な実践例や課題を抽出するためのアンケートを実施することとした。

【知識管理に関するアンケートの作成】

『ICH Q10 ガイドラインの知識管理に係る課題に関するアンケート』を、『クオリティカルチャー醸成への取り組み状況に関するアンケート』と併せて、3 部構成で作成した。第 1 部は、回答者の職務や製造所の企業の業態等の回答企業の背景情報の把握に関する『基礎データ』の質問とし、第 2 部は、昨年度の検討結果も踏まえ、知識管理の事例や課題に関する以下の質問とした。なお、第 3 部については、B-3 に記載する。

- ・知識として活用するための技術移転文書についての質問
- ・委託／受託製造時の技術移転に関する質問
- ・製造管理及び品質管理（逸脱管理、変更管理、バリデーション、品質情報等）に係る文書等の保管管理等に関する質問
- ・製品品質の照査に係る文書等に関する質問
- ・知識管理の実行における課題に関する質問
- ・知識管理の運用における成功事例・失敗事例に関する質問
- ・暗黙知・形式知に関する質問等

【知識管理に関するアンケートの実施】

研究班は、知識管理の運用状況等を把握することを目的に、国内において医薬品製造

販売業又は医薬品製造業許可を有する企業を対象とし、2021年9月13日～10月18日の期間に、アンケートを実施し、その回答結果を解析した。アンケートの内容は、知識管理に関する質問等に加え、本研究班が2019年度に作成した解説書についての質問や、本研究班の今後の活動に対する要望に関する回答を求めるものとした。回答方式としては、単一選択形式と複数選択形式、フリーテキストを用いた。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。

B-3 品質文化醸成の現状と課題の調査

クオリティカルチャー醸成の現状と課題を把握することを目的に、アンケートを実施した。

【クオリティカルチャーに関するアンケート作成】

『クオリティカルチャー醸成への取り組み状況に関するアンケート』を、『ICH Q10 ガイドラインの知識管理に係る課題に関するアンケート』と併せて、3部構成で作成した。第3部は、クオリティカルチャー醸成の取り組み状況に関する以下の質問とした。

- ・クオリティカルチャーの「あるべき姿」および取り組みに関する質問
 - ・クオリティカルチャーと企業リスクに関する質問
 - ・クオリティカルチャーとPQSに関する質問
 - ・クオリティカルチャーと上級経営陣の責任に関する質問
- 等

【クオリティカルチャーに関するアンケートの実施】

研究班は、企業でのクオリティカルチャー醸成への取り組み状況等を把握することを目的に、国内において医薬品製造販売業又は医薬品製造業許可を有する企業を対象とし、2021年9月13日～10月18日の期間に、アンケートを実施し、その回答結果を解析した。回答方式としては、単一選択形式と複数選択形式、フリーテキストを用いた。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。

B-4 PQS ワークショップ

PQS ワークショップは以下の方法で、2022年2月28日に京都府にて実施することとした。

- ①京都府・関西薬業協会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、理科大及び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（理科大、日本製薬団体連合会品質委員会、PMDAから派遣）が議論を適宜誘導、活性化する。
- ⑥ワークショップは対面だけでなくウェブを併用する。

B-5 その他活動

講演等で、GMP省令の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。

C. 研究結果

本年度の研究結果は、以下のとおり。

C-1 実効的なPQSの評価手法に関する検討

本年度は、「(1) 模擬事例の作成」に着手し、4つのシステムそれぞれについて、PMDAのGMP調査等で見られた不備事例を基に、問題が発生した背景、直接的な原因、根本原因、再発防止策などをより効果的に考察可能となるよう、以下の最終案を作成した。

システム	問題の概要
a. 品質マネジメントレビュー	GMP管理に必要な資源の配分が適切になされず、システムの悪循環から品質問題が悪化、増大した事例
b. モニタリング	安定性モニタリングの評価・解析の不備により、回収に発展した事例
c. 是正措	OOS発生後の原因究明が不十

置・予防措置	分であり、類似の OOS が再発した事例
d. 変更マネジメント	スケールアップに伴うプロセスバリデーションにおいて、評価が不十分であり、ロット内均一性を確保できていないことが判明した事例

C-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成

【知識管理に関するアンケートの結果】

(Part1 基礎データ)

アンケートの結果、395 件の回答が寄せられた（添付資料 1. アンケート結果まとめ）。

基礎データとして、製造販売業者及び製造業者ごとの業態について取りまとめた（表 1,2）。ただし、製造販売業者又は製造業者ごとに回答結果を評価する場合は、未回答及び不適切な回答を選択した 27 回答を無効回答とし、製造販売業者 118 回答、製造所 250 回答とした。

(Part2 ICH Q10 ガイドラインの知識管理に係る課題に関するアンケート)

ICHQ10 ガイドラインに、PQS 達成のための手法として「知識管理」が言及されていることを知っているかについての質問では、94%が「知っている」と回答した（図 1）。このことから、知識管理そのものについては理解が浸透してきていることが推察された。

知識として活用するための技術移転文書を作成しているかについて質問したところ、78%が「作成している」と回答した（図 2）。技術移転文書を作成するにあたり、留意したことについてフリーテキストで確認したところ、「技術移転文書と根拠となる資料（申請資料）のひもづけ」や「文書の有効活用ための電子化及び維持管理」、「守秘義務と必要な品質情報とのバランス」などといった回答があった。また、技術移転文書を、将来、知識として活用するためにアクセスしやすいよう管理しているか質問したところ、68%が「管理している」と回答（図 3）し、そのうちの 21%が、技術移転文書の保管形態や期間について「電子的な保管方法とし、自主的に長期保管を規定」と回答し、紙ベースでの保管が大半であった（図 4）。

技術移転に関する文書を作成し、アクセスしやすいように管理しているという回答が大半であったが、電子的な管理は進んでおらず、その実態については課題があることが推察される。

委託／受託製造時の技術移転に関して、技術移転先又は技術移転元が自社の場合と他社の場合で、共有する知識が同程度であるか異なるのかについて、自社製造所での製造と他社製造所での製造を行っている製造販売業者及び自社品の製造と受託製造の両方を行っている製造業者に対して質問したところ、「同じ」と回答したのは、42%であった（図 5）。業種ごとにみると、製造販売業者の 54%、製造業者の 34%が「同じ」と回答していた（図 6,7）。また、「受託製造」または「自社品（グループ会社の品目を含む）の製造+受託製造」を行っている製造業者に対し、受託製造品目の技術移転に係り、委託元から、製造条件だけでなく、知識に該当するような、開発時の情報（条件の設定根拠等の情報）が得られているか確認したところ、「得られている」31%、「得られているが十分でない」53%、「得られていない」13%となった（図 8）。「得られているが十分でない」または「得られていない」と回答したものに対して、技術移転時に、「知識に該当するような、開発時の情報（条件の設定根拠等の情報）」を十分に得られなかったがために発生した課題はあるか確認したところ、69%が「ある」と回答した（図 9）。その発生した課題について具体的な事例をフリーテキスト形式で確認したところ、「PQ、PV での逸脱」や「当局の査察等で、製造時の各工程のパラメータ設定の根拠や開発の経緯を問われても適切に回答できなかった」といったような回答がみられた。これらのことから、技術移転において、移転先と移転元では、共有する知識の範囲が異なることも多く、また、技術移転時に十分な情報が得られなかったがために課題が発生することも多くあり、技術移転における知識管理には課題があることが伺える結果となった。

製造管理及び品質管理に係る活動を通して、どのような情報を知識としてとらえて活用、保管しているか、複数選択形式で回答

を求めたところ、「ロットごとの製造記録（設備の稼働状況含む）」、「ロットごとの試験結果（工程内管理含）」、「バリデーション計画書・報告書」、「変更管理」、「逸脱管理」、「安定性モニタリング結果」、「苦情処理」、「CAPA」といった回答が多数みられた（図 10）。

製品品質の照査を通して、どのような情報を知識としてとらえて活用、保管しているか、複数選択方式で回答を求めたところ、「ロットごとの製造記録（設備の稼働状況含む）」、「ロットごとの試験結果（工程内管理含）」、「変更管理」、「逸脱管理」、「安定性モニタリング結果」、「苦情処理」といった回答が多数みられた（図 11）。

知識管理を実行するにあたって、解決できていない問題点について、複数選択形式で回答を求めたところ、「知識管理のあるべき姿がわからない」、「知識管理の実践方法がわからない」、「実効性のある手順書を作成することができない」、「業務負荷が大きく知識管理を実施できない」、「社内情報共有化と情報管理が難しい」といった回答が多数みられた（図 12）。

知識管理の成功事例、失敗事例に関して、フリーテキスト形式でそれぞれ確認したところ、成功事例としては、「データベースでの一元管理」などといった回答があった。失敗事例としては、「異動・退職などにより担当者が不在になった際、適切な対応ができなくなる。」や「異動等によりメンバーが変わった際の引継ぎが思うように行かない。」といったような属人的な意見が多くみられた。

暗黙知・形式知に関する質問では、個人が有している暗黙知を形式知化しているか確認したところ、62%が「確認していない」と回答した（図 13）。どのような方法で暗黙知を形式知化しているかを確認したところ、SOP の作成との回答が多かった。

【知識管理アンケート結果の総括】

知識管理アンケートの結果、知識管理そのものの考え方や目的に関して、理解が進んでいることが分かった。しかし、知識管理を実行するにあたって、知識管理のあるべき姿がわからないといったものや、実践方法がわからないといったもの、また、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回答も多くみられた。同時に、知識管理の事例の紹介や手順書の作成をしてほしいといった意見もみられた。

上記の結果を踏まえ、当研究班は、知識管理の運用に関して、成功事例・失敗事例等を含めた参考資料を作成することを検討している。

C-3 品質文化醸成の現状と課題の調査

【クオリティカルチャーアンケートの結果】
基礎データについては、C-2（Part1 基礎データ）を参照。

（Part 3 クオリティカルチャー醸成への取り組み状況に関するアンケート）

クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」について、当てはまると思うものを複数選択形式で回答を求めたところ、「コンプライアンスの徹底」「高い企業倫理」、「風通しの良い職場環境」、「医薬品品質の恒常性」を選択した回答は約 80～90%であったが、「指示系統が明確な組織管理体制」、「医薬品の安定供給」といった回答を選択したのは約 55%であった（図 14）。昨今の不正事例からも、クオリティカルチャーの醸成不足は「指示系統が明確な組織管理体制」や「医薬品の安定供給」への関連があることが明らかとなっているが、これらをクオリティカルチャーが醸成されたあるべき姿として認識していない傾向が伺える結果となった。

所属する企業において、クオリティカルチャーが醸成されていると思うか質問したところ、「思う」、「思わない」とも約半数であった（図 15）。業種ごとにみても、製造販売業者と製造業者での回答に差はみられなかった（図 16, 17）。

クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」になることを目指し、所属する企業で行ってきた取り組み又はこれから計画している取り組みについて、当てはまるものを複数選択形式で回答を求めたところ、「経営層からの啓発メッセージの発信」、「教育訓練や研修活動」、「定例会議等での意識づけ」といった回答が多数みられた（図 18）。従業員による自発的な活動というより

は、会社側から提供されるプッシュ型での取り組みが多いことが伺える結果となった。

クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」になることを目指す取り組みでの課題について、複数選択形式で回答を求めたところ、約80%が「リソース（人的及び／又は時間的）不足」に課題があると回答した（図19）。企業規模別でみてみると、全体の分布と変わらないため、企業規模に依存していないことがわかった（図20）。リソース不足が多くの企業で課題となっていることが推察される。

製薬企業におけるクオリティカルチャーの醸成が不十分である場合、企業リスクを誘発すると思うかの質問したところ、98%が「思う」と回答し、「思わない」と回答したのは2%（7社）であった（図21）。企業リスクを誘発すると回答した388社に対して、企業リスクとして当てはまるものを複数選択形式で回答を求めたところ、「製品品質の低下」、「不正の発生」、「不正や逸脱の隠蔽」については80%～90%が企業リスクとして選択した（図22）。一方、「企業業績低下」、「離職率の増加」といった回答を選択したのは約50%、「安定供給への影響」を選択したのは約60%と低い結果となった。さらに、これらの回答から、責任役員が回答者に含まれる回答（23社）を抽出し、比較したところ、「企業業績低下」、「製品品質の低下」、「不正の発生」、「不正や逸脱の隠蔽」において、全体の結果に比べて、責任役員が含まれる回答が、より低い結果となった（図23）。これらのことから、特に品質や不正に関して、経営陣と従業員の認識にギャップがあるのではないかと推察される。

所属する企業において、PQSを法令やガイドラインに従って構築すれば、クオリティカルチャーは醸成されると思うか質問したところ、90%が「思わない」と回答した（図24）。これらに対して、PQSを法令やガイドラインに従って構築することに加え、クオリティカルチャーの醸成にさらに必要なこととして当てはまるものを複数選択形式で回答を求めたところ、「リソースの拡充」、「コンプライアンス遵守の社内教育」といった回答が多数みられた（図25）。一方で、「適切な人事評価制度」、「トップダウンの

仕組み」、「ボトムアップの働きかけ」といった回答は少なかった。これらのことから、クオリティカルチャーの醸成のためには、適切に時間を確保する必要がある、また、クオリティカルチャー醸成の仕組みづくりへの認識は低いことが推察される。

所属する企業において、上級経営陣がGMPにどのように関与しているか／関与するかについて確認／検討をしたか、または、確認／検討する予定はあるかについて質問したところ、96%が「はい」と回答した（図26）。

「いいえ」と回答した4%（17社）に対して、確認／検討する必要がない理由を選択式で回答を求めたところ、「PQSの運用において、既に対応しているため」13社、「改正GMP省令において、PQSの内容が含まれたことを知らなかったため」0社、「その他」4社となった（図27）。

【クオリティカルチャーに関するアンケート結果の総括】

アンケートの結果、クオリティカルチャーの醸成の重要性については理解しているが、あるべき姿の認識に偏りがあることがわかった。その「あるべき姿」を目指して主体的に取り組んでいることも少ないことがわかった。一方で、クオリティカルチャーの醸成に取り組むためには、リソース不足が課題となっていることが明らかとなった。

また、昨今の不正製造問題においては、クオリティカルチャーの醸成が不十分であったために生じたと考えられているが、クオリティカルチャーの醸成に必要なこと／クオリティカルチャーの醸成が不十分であった場合の企業リスクについて、経営陣と従業員の認識にギャップがあることが明らかとなった。

上記の結果を踏まえ、当研究班は、クオリティカルチャーの醸成に関して、講演会等で周知していくことを検討している。

C-4 PQS ワークショップ

2月28日の京都での開催を念頭に準備を進めていたが、新型コロナウイルスの感染再拡大により、対面又は対面とウェブのハイブリット開催が不可能となった。そのため、感染収束が見込まれる来年度5月頃に

開催することとした。

C-5 その他活動

以下の講演会にて、GMP 省令の改正事項の考え方を周知した。参考までに添付資料 2、3 として富山県薬業連合会で実施した講演スライドを添付する(下記の 2)と 3))。

- 1) 「改正 GMP 省令について」安定性試験研究会 第 34 回例会、2021 年 5 月 28 日
- 2) 「改正 GMP 省令について～信頼ある薬づくりのために～」富山県薬業連合会研修会、2021 年 5 月 28 日
- 3) 「経営者に求められること～品質重視の文化へ～」富山県薬業連合会研修会、2021 年 6 月 18 日
- 4) 「GMP 省令改正の経緯について～改正 GMP 省令が求めること～」立命館大学製剤技術研究コンソーシアム第 1 回研究会、2021 年 6 月 25 日
- 5) 「GMP の継続的改善に向けて」、日本 QA 研究会、2021 年 8 月 23 日
- 6) (RS 学会学術大会)「品質文化の醸成」座長。2021 年 9 月 18 日。
- 7) 「GMP 省令、GCTP 省令の改正方向性」PDA・無菌委員会 9 月 29 日
- 8) 「経営者に求めること」広島県薬務課主催講演会、2021 年 11 月 19 日
- 9) 「改正 GMP 省令とその課題」、栃木県工業協会主催講演会、2021 年 11 月 24 日
- 10) 「改正 GMP 省令とその課題」製剤機械技術学会総会シンポジウム、2021 年 11 月 26 日

D. 考察

D-1 実効的 PQS の評価手法に関する検討

本年度は、「(1) 模擬事例の作成」に取り組み、PQS の 4 つのシステムごとにその最終案を作成した。各模擬事例はそれぞれ別の製造所で発生した不備事例を基に整理されたものである。各システムの目的を真に理解し、それぞれを効果的に機能させることが必要であることは当然であるが、PQS が 4 つのシステムという歯車の連動で動くものと捉えた場合、1 つの歯車の欠損によって他の歯車にも影響が波及し、PQS システム全体が破綻するおそれがあることに留意する必要がある。

最終年度となる令和 4 年度は、最終化した模擬事例について、「(2) 原因の整理・可視化」及び「(3) チェックポイントの作成」を完了させる予定である。

D-2 知識管理の手法に係る参考資料の作成

知識管理に係るアンケート結果を踏まえ、研究 3 年目は、下記の事項を含む参考資料の作成を検討する必要がある。作成した資料は、講演会等を通じて広く周知するほか、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。

- ・製造所が知識管理を実践する際の具体的な留意事項
- ・知識管理の成功事例（製造所が知識管理を行う動機付けになるような内容）
- ・知識管理の失敗事例（知識管理の不備により、製品品質に悪影響があった事例等）
- ・委託元が委託先に適切かつ十分な技術移転情報を提供する動機づけとなる情報等

D-3 品質文化醸成の現状と課題の調査

クオリティカルチャー醸成への取り組み状況に関するアンケートの結果を踏まえ、研究 3 年目は、下記の事項について講演会等を通じて広く周知することを検討する。

- ・クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」
- ・クオリティカルチャー醸成のための取り組み等

D-4 PQS ワークショップ

2022 年度中に、京都にて PQS ワークショ

ップを行うこととする。

D-5 その他活動

なし

E. 結論

2021年8月1日に施行された改正GMP省令の重要な改正事項にはPQSの導入があり、製造業者等はこれを実効的に運用するとともに調査当局はその状況を効果的に監視指導する必要があるが生じている。PQSの導入はPIC/S GMPをはじめとするグローバルの規制への整合をねらいとした他、昨今の不正製造問題に対して企業のガバナンス強化をはかる意図もある。PQSの実効的な運用にはPQSの要素となる4つのシステムが機能する必要がある。更に、これらを機能させPQSの目的を達成するために知識管理体制の整備が求められるとともに、経営陣の責任で定義されるようなガバナンスが重要となる。本活動においてPQSの要素に対する実効性評価の具体例を示すとともに、アンケートにより知識管理及びガバナンスの基盤となる品質文化の醸成の現状と課題を浮き彫りにしたことで、これら成果がPQSの実効的運用に、ひいては製造業者等の更なるGMPレベルの向上及び調査当局による監視強化に資すると考える。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

○論文・著書等

1. “改正GMP省令・医薬品医療機器等法ポイントと課題” じほう (2021)
2. 「経営者に向けた医薬品品質システム講座 (その1)」, PHARM TECH JAPAN, Vo.35, No.5, pp.7-11, 2019年
3. 「経営者に向けた医薬品品質システム講座 (その2)」, PHARM TECH JAPAN, Vo.35, No.9, pp.7-12, 2019年

4. 「経営者に向けた医薬品品質システム講座 (その3)」, PHARM TECH JAPAN, Vo.36, No.4, pp.7-14, 2020年
5. “改正GMP省令の遵守を目指して” JAPIC 2020年2月号 最近の話題
6. “GMP違反問題に見る、メーカー・行政を含めた医薬品品質保証の在り方” PHARMA STAGE Vol.21, No.7, 2021
7. “経営者は改正GMP省令で求めるPQSを実践し、クオリティカルチャーの醸成に取り組むべき” PHARMA TECH JAPAN, 16-17, Vol.37, No.7(2021)
8. 「改正 GMP 省令と医薬品品質システム」, PHARM TECH JAPAN, Vo.37, No.10, pp66-92, 2021年
9. 「PIC/S データインTEGRITYガイダンスの発効について(1)」, PHARM TECH JAPAN, Vol.37, No.12, pp81-91, 2021年
10. 「PIC/S データインTEGRITYガイダンスの発効について(2)」, PHARM TECH JAPAN, Vol.37, No.13, pp33-58, 2021年
11. “経営者に求められること～コンプライアンスを越えた品質重視の文化へ～” 製剤機械技術学会、Vol.30, No.4 (2021)
12. “企業コンプライアンスとQuality Culture” レギュラトリーサイエンス財団、投稿中
13. “必携 経営層のためのGMP手帖” じほう (2021)

添付資料

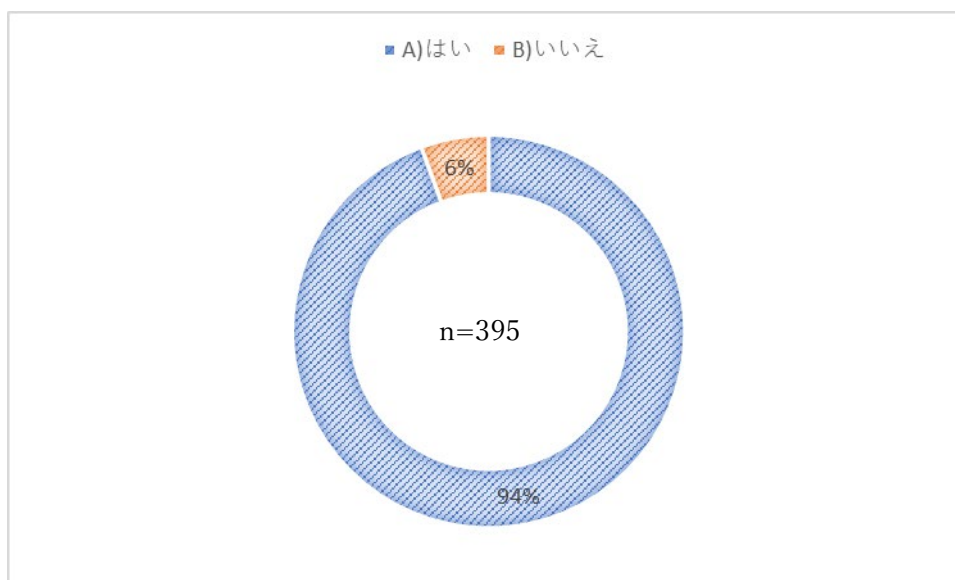
1. アンケート結果まとめ
2. 「改正GMP省令について～信頼ある薬づくりのために～」
3. 「経営者に求められること～品質重視の文化へ～」

以上

-
- 1 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 年度報告書
 - 2 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)
 - 3 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)
 - 4 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」2019 年度報告書 (H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪)

アンケート結果のまとめ

- (1) ICH Q10 ガイドラインに、ICH Q10 「医薬品品質システム」 達成のための手法として「知識管理（以下、「KM」）」が言及されていることを知っていますか。

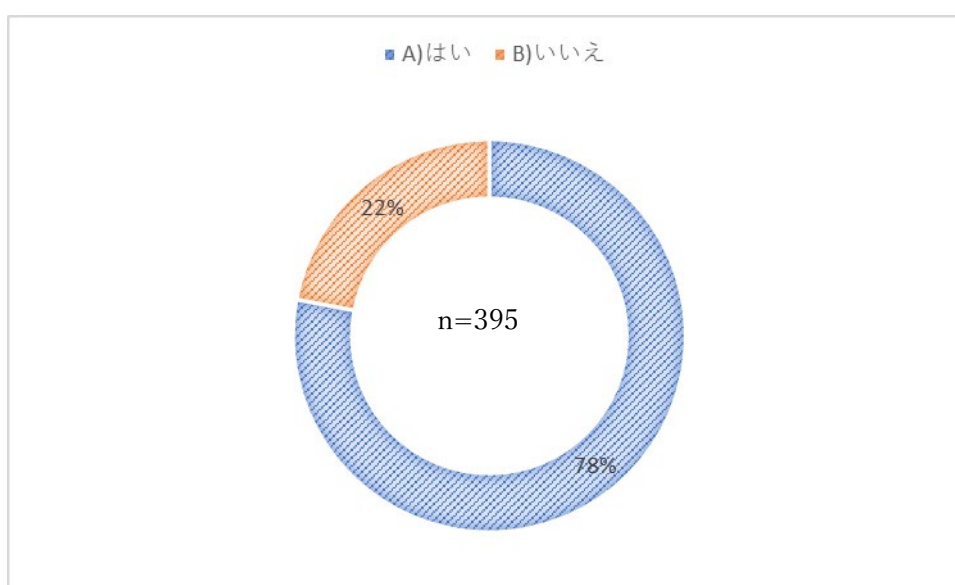


知識として活用するための技術移転文書（※）についての質問

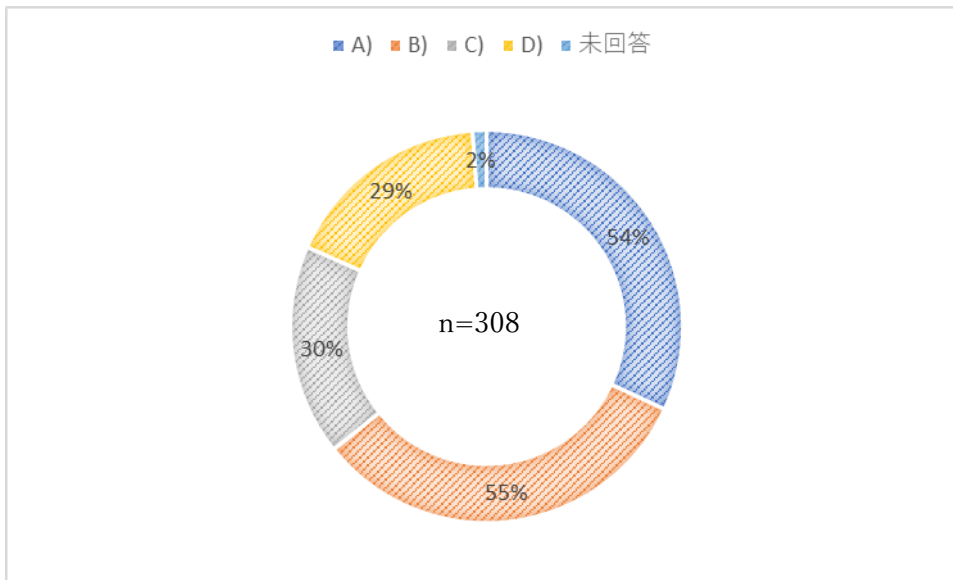
技術移転とは、研究開発部門(又は委託元)で得られた知識が製造法又は試験法の開発部門・設定部門又は委託先に移転されることを意味します。

(※) 技術移転文書とは、移転側と被移転側の双方に対して知識として活用するための技術移転の内容を示す書類の総称である。(例：製品仕様書、技術移転計画書・報告書、研究開発報告書、承認申請時のCTD（品質パート）など)

- 1) 知識として活用するための技術移転文書を作成していますか。



- 2) Part2 (2) 1)で、「A) はい」と回答した方に質問します。以下のどの状況(立場)で作成したのかを選択の上 (複数回答可)、技術移転文書を作成するにあたり、将来、知識として活用するために留意したことを下のフリーテキスト欄に記載してください。(複数の回答がある場合は該当する立場を選択しそれぞれ記載可)

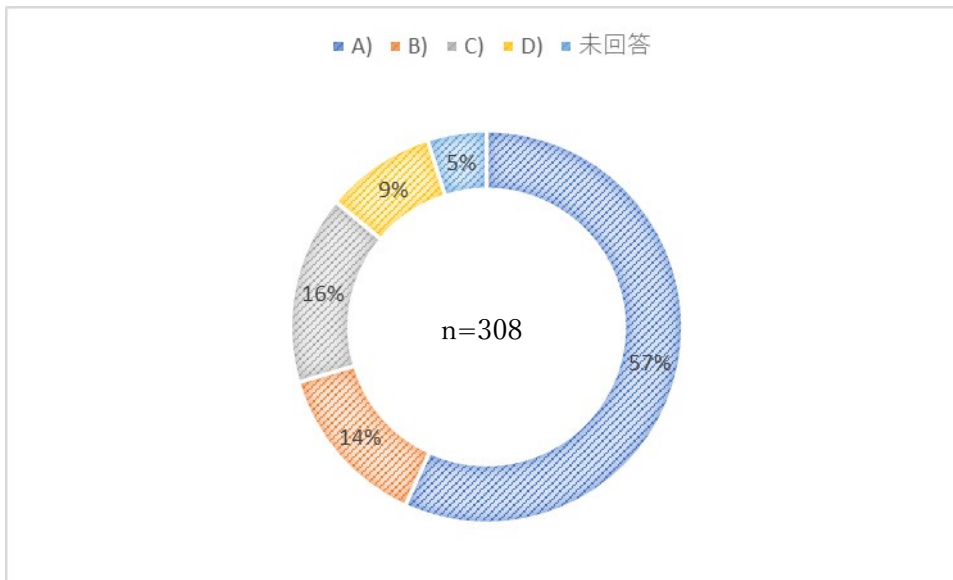


- A) 自社(グループ会社を含む)間の技術移転において移転元として
 B) 自社(グループ会社を含む)間の技術移転において移転先として
 C) 他社間の技術移転において移転元として
 D) 他社間の技術移転において移転先として

(フリーテキスト欄の回答)

- ・変更管理、逸脱管理の情報
 - ・技術移転した範囲、内容
 - ・守秘義務と必要な情報とのバランス
 - ・技術移転文書と根拠となる資料(申請資料)の紐づけ
 - ・文書の有効活用ための電子化及び維持管理
- など

- 3) Part2 (2) 1)で、「A) はい」と回答した方に質問します。知識として活用するための技術移転文書を作成するにあたり参考にした文書について当てはまるものを選択してください。

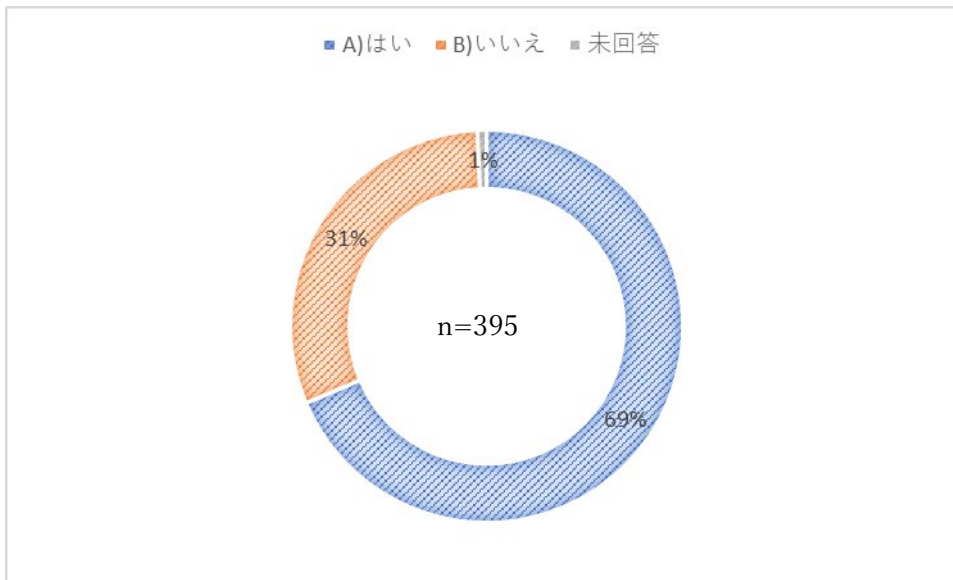


- A) 自社(グループ会社を含む)の技術移転に係る手順書
 B) 相手側の技術移転に係る手順書(例：委託先であれば委託元の手順書)
 C) ガイドライン(平成 16 年度厚生労働科学研究の研究報告書「技術移転ガイドライン」等)
 D) その他

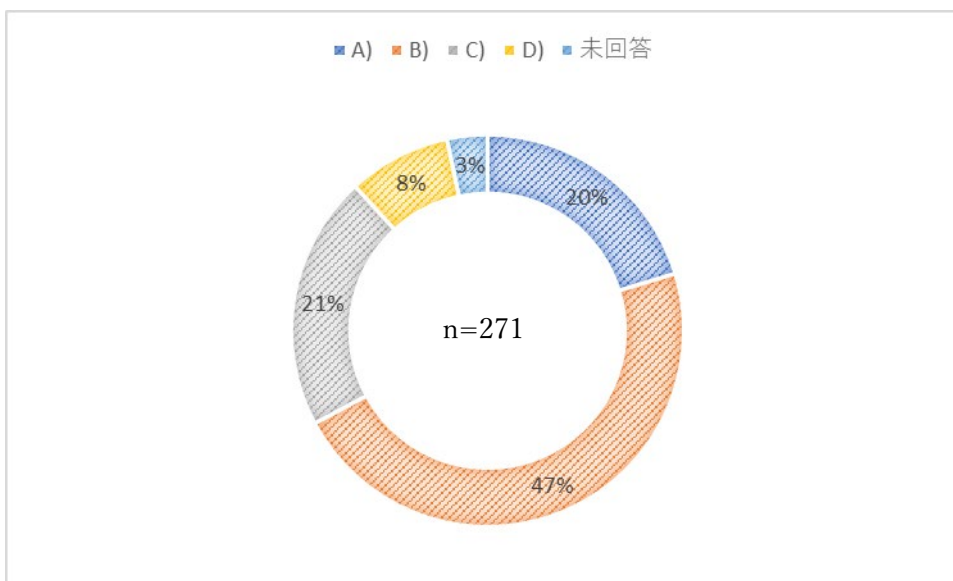
4) Part2 (2) 3)で、「D) その他」と回答した方に質問します。知識として活用するための技術移転文書を作成するにあたり参考にした文書について下のフリーテキスト欄に記載してください。

- (フリーテキスト欄の回答)
- ・社内規定
 - ・自社試験報告書
- など

5) 技術移転文書を、将来、知識として活用するためにアクセスしやすいよう管理していますか。



6) Part2 (2) 5)で「A) はい」と回答した方に質問します。技術移転文書の保管形態や期間について当てはまるものを選択してください。



- A) GMP 文書の一部として紙ベースで保管（省令第 20 条の保管期間に準ずる）
- B) GMP 文書の一部として紙ベースで保管（自主的に長期保管を規定）
- C) 電子的な保管方法とし，自主的に長期保管を規定
- D) その他

- 7) Part2(2)6で「C) 電子的な保管方法とし、自主的に長期保管を規定」又は「D) その他」と回答した方に質問します。手段について、又は具体的な保管方法を下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

C) 電子的な保管方法とし、自主的に長期保管を規定

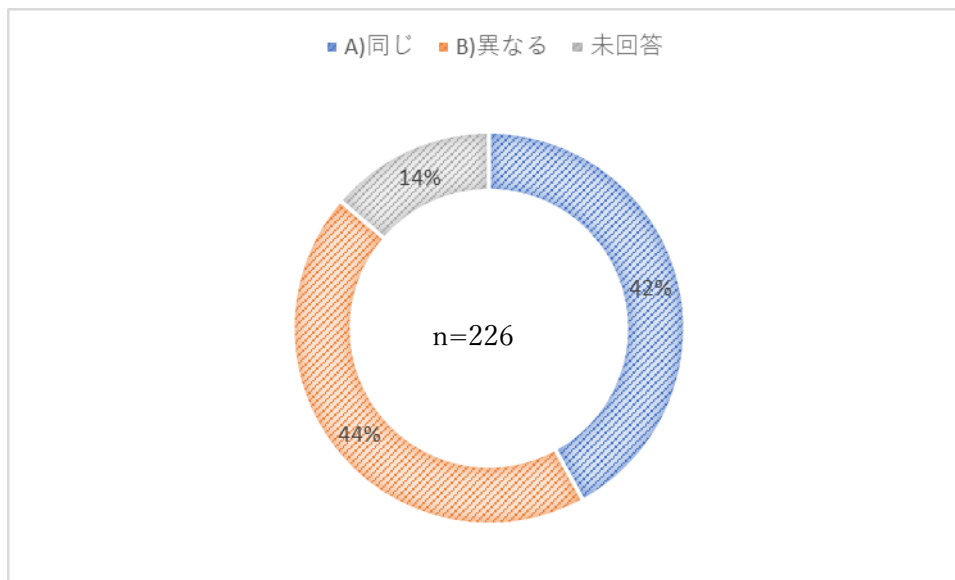
- ・文書管理システムを用いて電子的に管理している
 - ・PDF化しアクセス権限管理されたサーバー上で保管
- など

D) その他

- ・紙ベースの文書として保管しているが、GMP文書とはしていない。
- など

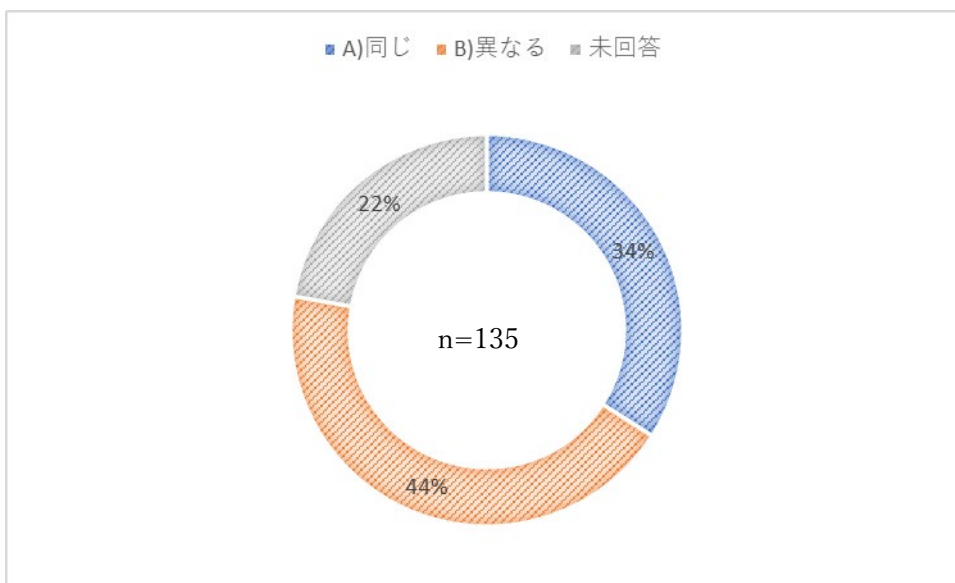
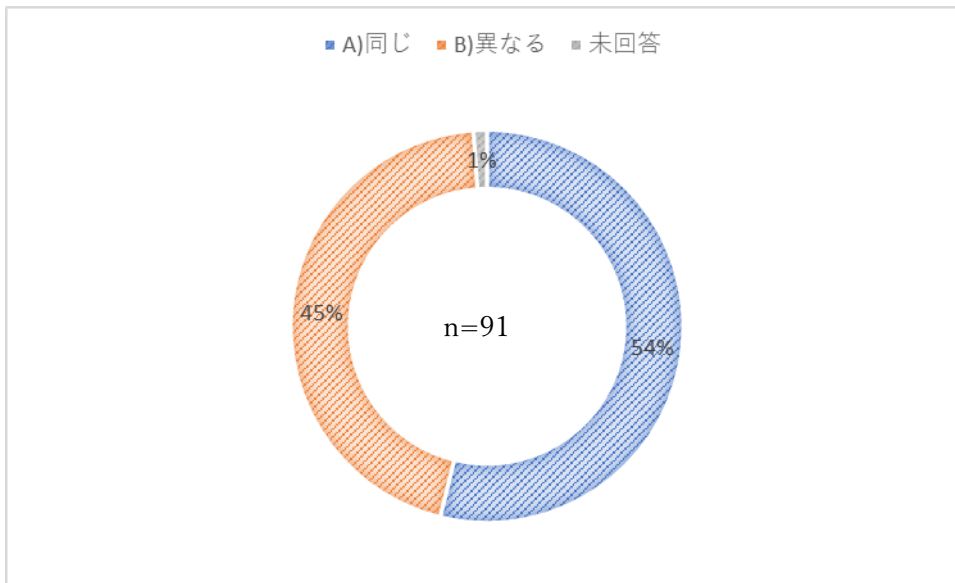
(2) 委託／受託製造時の技術移転に関する質問

- 1) Part1(5)1)製造販売業者の業態にて「C) 自社製造所（グループ会社の製造所を含む）での製造+他社製造所での委託製造」又は同(5)2)製造業者の業態にて「C) 自社品（グループ会社の品目を含む）の製造+受託製造」と回答した方に質問します。技術移転先又は技術移転元が自社の場合と他社の場合で、共有する知識の範囲は同程度ですか、異なりますか。



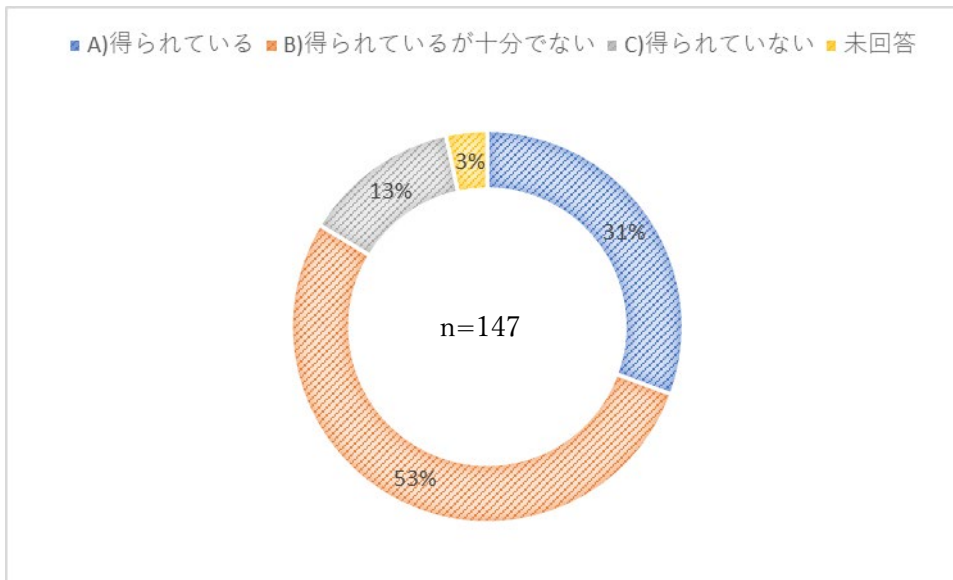
<内訳>

上：製造販売業者、下：製造業者

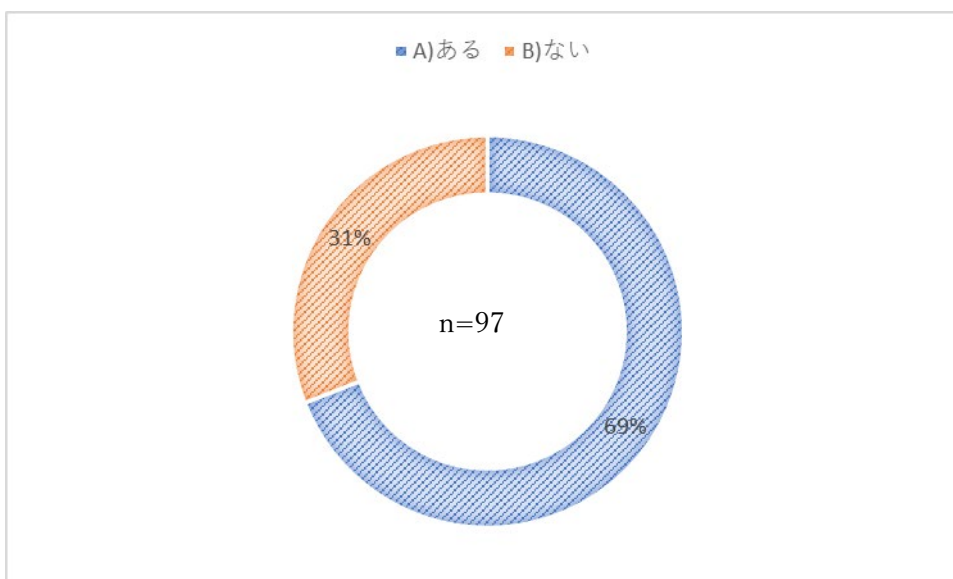


2) Part1 (5) 2)製造業者の業態にて、「B) 受託製造」または「C) 自社品（グループ会社の品目を含む）の製造+受託製造」と回答した方に質問します。

- ① 受託製造品目の技術移転に係り、委託元から、製造条件だけでなく、知識に該当するような、開発時の情報（条件の設定根拠等の情報）が得られていますか？



② Part2 (3) 2) ①で、「B) 得られているが十分でない」「C) 得られていない」と回答した方に質問します。技術移転時に、「知識に該当するような、開発時の情報（条件の設定根拠等の情報）」を十分に得られなかったがために発生した課題はありますか。



③ Part2 (3) 2) ②で、「A) ある」と回答した方に質問します。具体的な事例がある場合は、その内容を記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・PQ、PV での逸脱
- ・当局の査察等で、製造時の各工程のパラメータ設定の根拠や開発の経緯を問われても適

切に回答できなかった

・ OOS・逸脱が発生した際に、原因の究明のため自社の研究開発部門にて種々の検討が必要となった。

・ 打錠障害、調製時の混合均一性
など

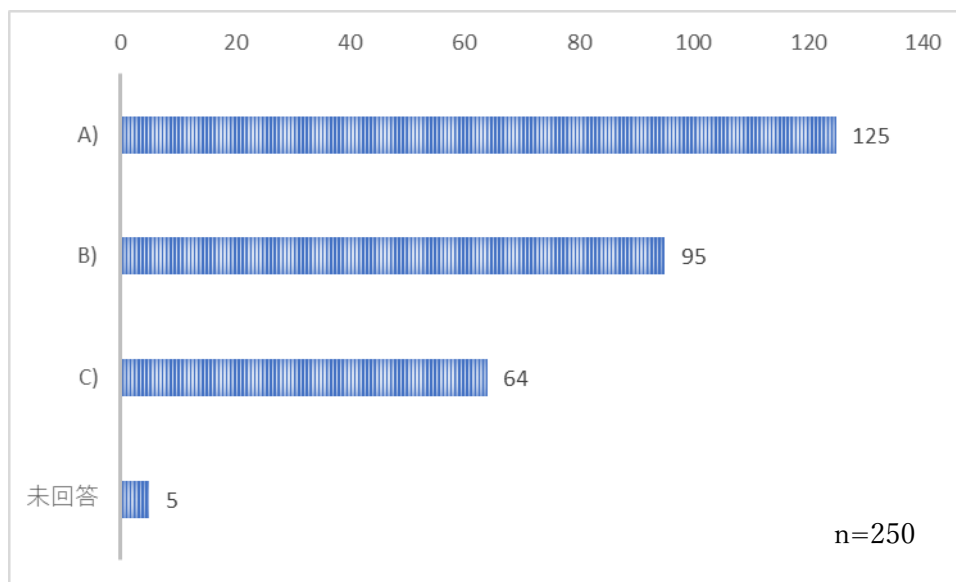
- ④ Part2(3)2)②で、「A) ある」と回答した方に質問します。どのような「知識に該当するような、開発時の情報(条件の設定根拠等の情報)」が得られれば、Part2(3)2)③の事例は回避できたと考えられますか。下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・ 開発担当者と薬事担当者の事前のコミュニケーション
 - ・ パラメータの設定根拠
 - ・ 安定性試験の結果詳細や、科学的根拠に基づく明確な考察
 - ・ 開発時における失敗事例を含めた基礎データ
- など

3) 本質問は、製造業者への質問です。

- ① 商業生産で得られた品目に係る知識を、開発部門や委託元にフィードバックしていますか？ (複数回答可)



- A) 開発部門にフィードバックしている
- B) 委託元にフィードバックしている
- C) どこにもフィードバックしていない

- ② (3)3) ①で A)「開発部門にフィードバックしている」又は/及び B)「委託元にフィードバックしている」と回答した方に質問します。フィードバックしている内容について具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・トラブルが発生した際の情報
 - ・開発部門から開示されたデータに基づいて実施した製造や分析の結果が、同等であったか、または異なる結果を示したか、その詳細についてレポートにて報告
 - ・技術移転内容以外に検出した変動要因
 - ・逸脱/変更などにあたって新たに得られた知見の共有
 - ・安定性モニタリング等の結果、考察
- など

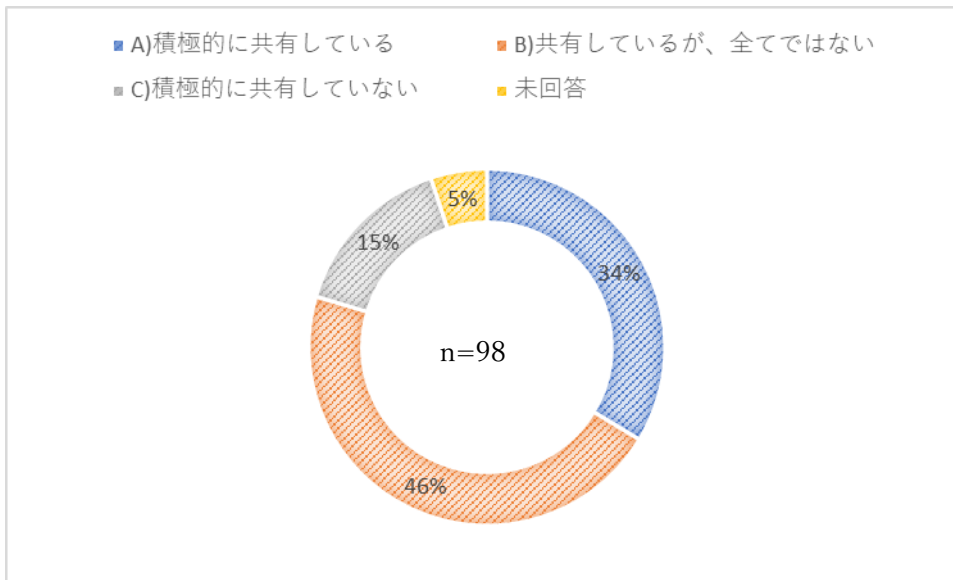
- ③ (3)3) ①で C)「どこにもフィードバックしていない」と回答した方に質問します。フィードバックしていない理由について具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

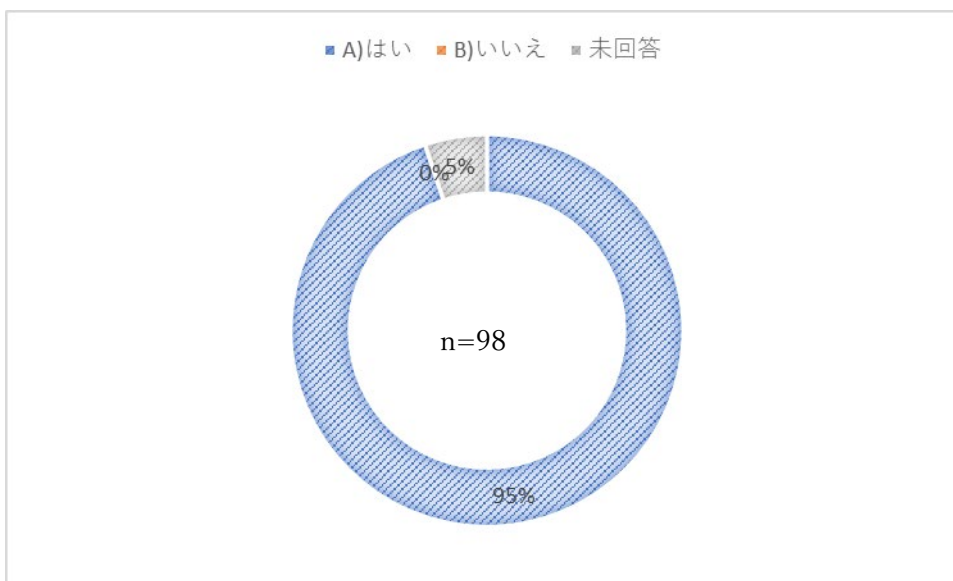
- ・必要性がないため
 - ・そのような仕組みがないため
 - ・手順化されていない
 - ・要求されていないため。ただし、要求された場合に対応可能
- など

- 4) Part1 (5) 1)製造販売業者の業態にて、「B) 他社製造所での委託製造」または「C) 自社製造所（グループ会社の製造所を含む）での製造+他社製造所での委託製造」と回答した方に質問します。

- ① 他社製造所での委託製造時の技術移転に係り、製造条件だけでなく、知識に該当するような、開発時に得られた情報（条件の設定根拠等の情報）を委託先に積極的に共有していますか？



② 他社製造所での委託製造時、委託先に対して適切に製造できているか確認していますか。



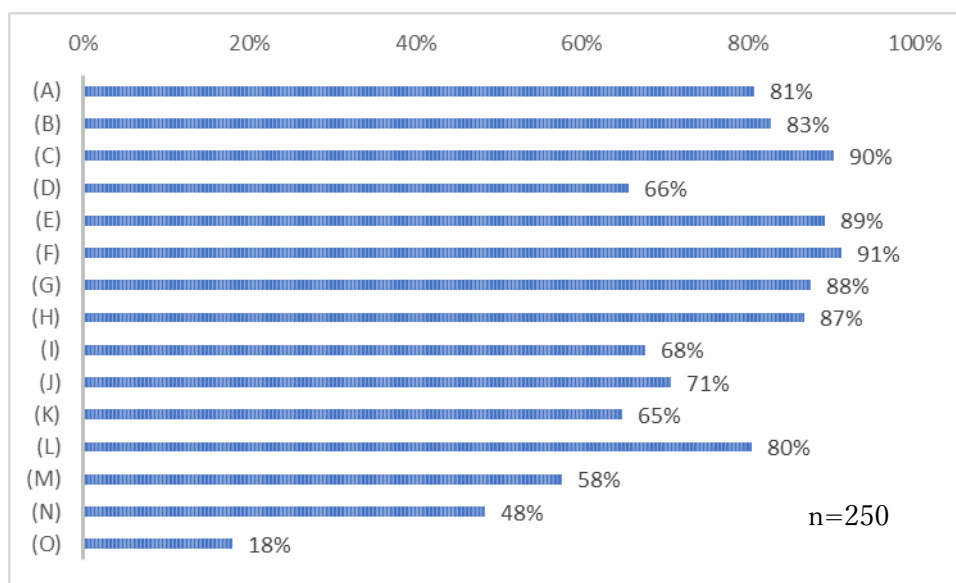
(4) 製造管理及び品質管理（逸脱管理、変更管理、バリデーション、品質情報等）に係る文書等の保管管理等に関する質問（本質問は、製造販売業者は回答不要）
ICH Q-IWG Q&A（※）では、製造所の商業生産における知識管理のための情報源の例について以下の製造・品質管理活動が挙げられています。

- プロセスバリデーション検討
- 製造経験（たとえば、内部監査及び供給元監査、原材料試験データ）

- 変更マネジメント活動
- 安定性試験報告書
- 製品品質レビュー／年次製品レビュー
- 苦情報告書
- 逸脱報告書
- 技術的検討及び/又は是正措置及び予防措置(CAPA)報告書
- 製品履歴・製造履歴、製造プロセス情報（トレンド等）

(※)『「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」、「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 22 年 9 月 17 日厚生労働省医薬食品局審査管理課、同監視指導・麻薬対策課事務連絡）』を引用・改変

- 1) 製造管理及び品質管理に係る活動を通して、どのような情報を知識としてとらえて、活用、保管しているか選んでください。（複数選択可）



- A) ロットごとの製造記録（設備の稼働状況含む）
 B) ロットごとの試験結果（工程内管理含む）
 C) バリデーション計画書・報告書
 D) 自己点検
 E) 変更管理
 F) 逸脱管理
 G) 安定性モニタリング結果
 H) 苦情処理
 I) 苦情以外の品質情報

- J) 原料等の供給者からの品質に関連する情報
- K) 回収処理
- L) CAPA
- M) 教育訓練
- N) 出荷管理
- O) その他

2) Part2(4)1)で「O) その他」と回答した企業の方は、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

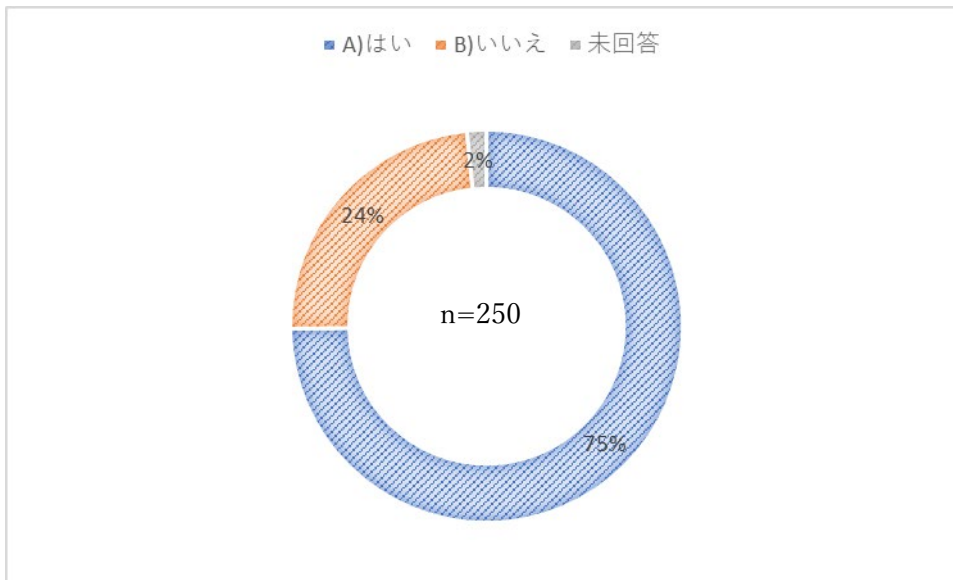
- ・リスクマネジメントに係る資料
 - ・技術移転情報
- など

3) 製造管理及び品質管理に係る文書等を知識として活用するにあたり、工夫した点、留意した点等、あれば記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・WGなどを立ち上げ、知識管理となる情報を選定
- ・データベースを活用して閲覧可能としている

4) 製造管理及び品質管理に係る文書等を、将来、知識として活用するためにアクセスしやすいよう管理していますか。



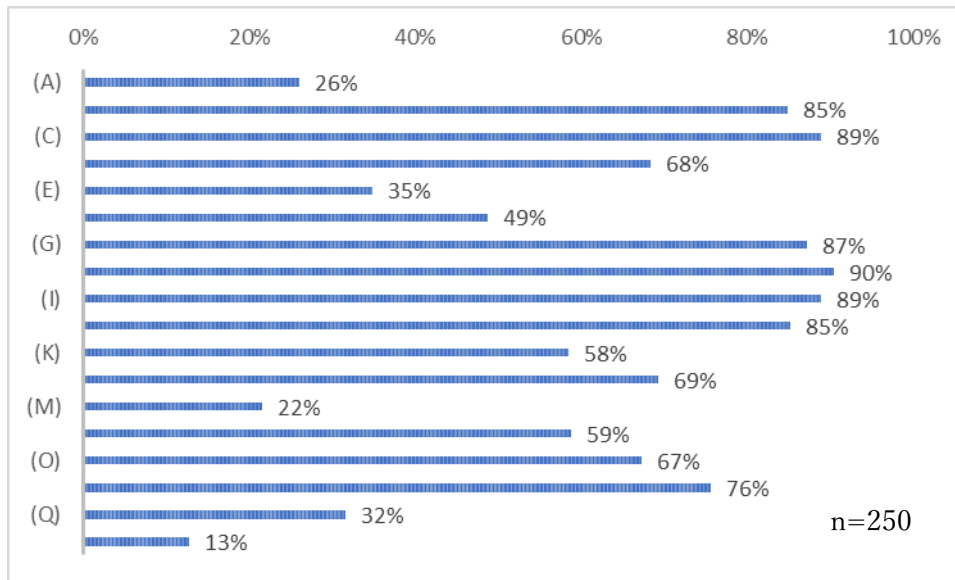
- 5) Part2(4)4で「A) はい」と回答した方に質問します。製造管理及び品質管理に係る文書等を、将来、知識として活用するためにアクセスしやすいよう管理する上で、どのような工夫をしていますか？下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・クラウドサーバーに文書を確認している。その際に項目や年ごとに分類することで検索性を高めている。
 - ・アクセス頻度が高い文書に関しては別途文書管理システムに登録することで誰でも、いつでも確認ができるようにしている。
 - ・保管するフォルダを定めて一元管理することで、情報が散逸することを防ぐ。
- など

- (5) 製品品質の照査に係る文書等に関する質問（本質問は、製造販売業者は回答不要）

- 1) 製品品質の照査を通して、どのような情報を知識としてとらえて、活用、保管しているか選んでください。（複数選択可）



- A) 技術移転（新規品目等）
- B) ロットごとの製造記録（設備の稼働状況含む）
- C) ロットごとの試験結果（工程内管理含む）
- D) バリデーション計画書・報告書
- E) 自己点検
- F) 委託元の監査や当局の査察結果
- G) 変更管理
- H) 逸脱管理
- I) 安定性モニタリング結果
- J) 苦情処理
- K) 苦情以外の品質情報
- L) 一部変更承認申請や軽微変更届などの製造販売業者による対応
- M) 製造販売業者からの安全性情報
- N) 原料等の供給者からの品質に関連する情報
- O) 回収処理
- P) CAPA
- Q) 薬機法など新規・改定された規制情報
- R) その他

2) Part2 (5) 1)で「R) その他」と回答した企業は、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

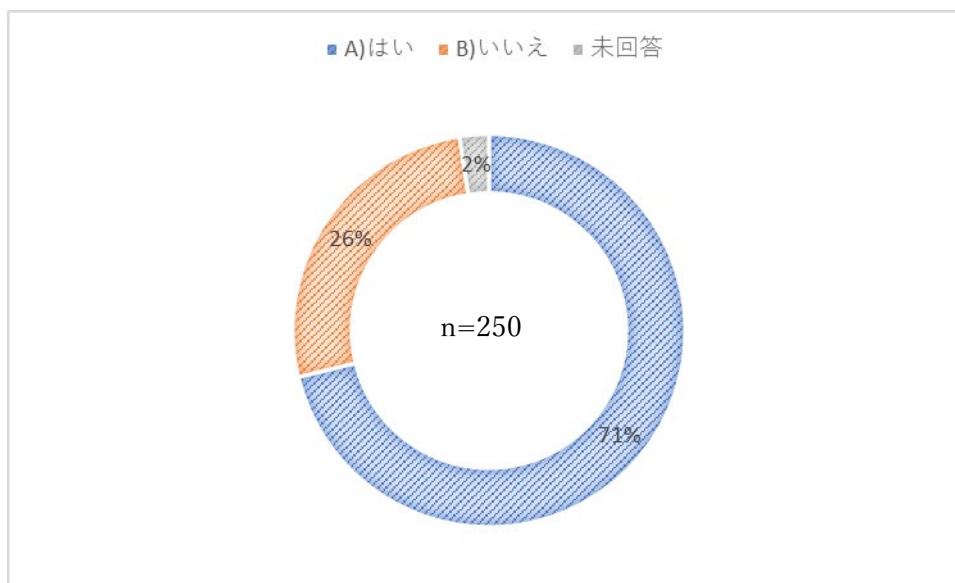
- ・関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
 - ・承認申請時のコミットメント
- など

- 3) 製品品質の照査を通して得られた知識を活用するにあたり、工夫した点、留意した点等、あれば記載ください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・電子システムで管理し、いつでも確認できるようにした
 - ・客観的な判断ができるように、数値化や統計学的な評価に留意した
- など

- 4) 製品品質の照査に係る文書等を、将来、知識として活用するためにアクセスしやすいよう管理していますか。



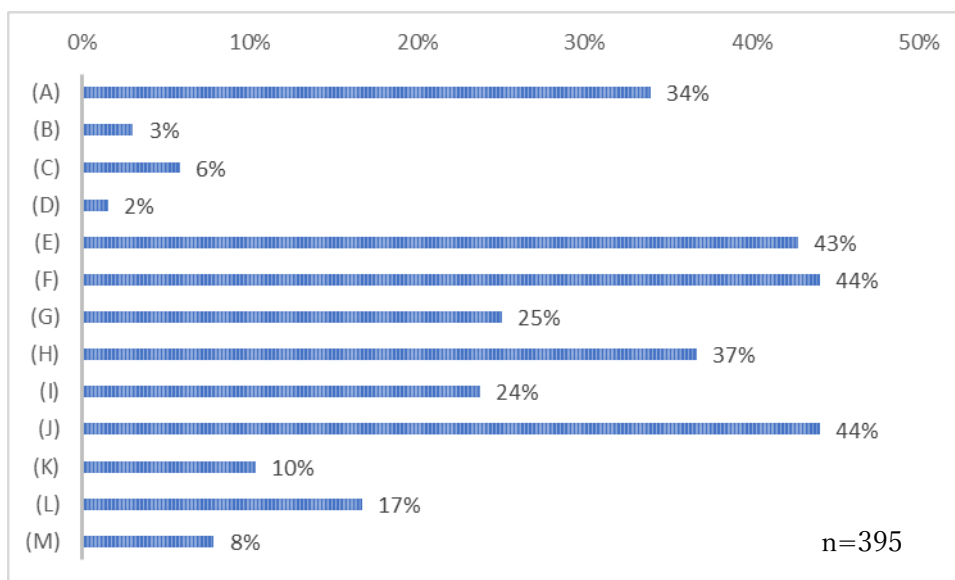
- 5) Part2 (5) 4)で「A) はい」と回答した方に質問します。製品品質の照査に係る文書等を、将来、知識として活用するためにアクセスしやすいよう管理する上で、どのような工夫をしていますか？下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・必要であれば、閲覧などにより情報にアクセスできる。
- ・クラウドサーバーに文書を管理するとともに、フォルダ分類などを設定し、検索性も向上させている点

(6) 知識管理の実行における課題に関する質問

- 1) 知識管理を実行するに当たって、解決できていない問題点について、当てはまるものを選択してください（複数選択可）。



- A) 知識管理のあるべき姿が解らない。
B) 知識管理について、責任役員の理解・協力を得られない。
C) 知識管理について、職員の理解・協力を得られない。
D) 知識管理の目的が分からない。
E) 知識管理の実践方法が分からない。
F) 実効性のある手順書を作成することができない。
G) 知識管理の概念・手順の教育活動を GMP 業務従事者に対して適切に行えない。
H) 業務の負荷が大きく知識管理を実施できない。
I) 製造所外の部署との連携が難しい。
J) 社内情報共有化と情報管理が難しい。
K) 製造管理・品質管理に係る技術的情報（承認事項など）を製造販売業者等から得られない。
L) 開発→商用の技術移転を適切に受けられていない。
M) その他

- 2) Part2 (6) 1)で「M) その他」と回答した企業は、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・どこまでを知識管理として保管すべきかが明確になっていない
- ・電子化が進んでいない

など

(7) 知識管理の運用における成功事例・失敗事例に関する質問

- 1) 知識管理の導入・運用による成功事例があれば、その事例を具体的に、下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・変更管理や逸脱管理等の記録を PDF 化してデータベースで一元管理し、いつでも、誰でも、どこにいても情報にアクセスできるようにした
- ・開発から生産への円滑な技術移管が行われ、スムーズな生産導入が得られた
- ・試験結果をデータベース化することにより関連部門が必要情報を入手できるようになり業務の効率化が図られるようになった

など

- 2) 適切に知識管理を行っていなかったことによる失敗事例があれば、その事例を具体的に、下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

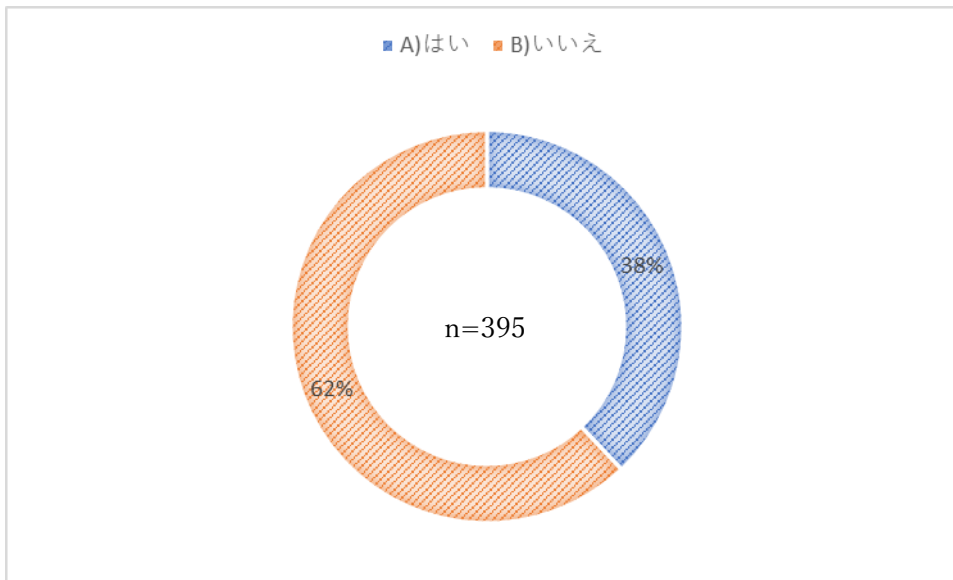
- ・異動・退職などにより担当者が不在になった際、適切な対応ができなくなる。
- ・異動等によりメンバーが変わった際の引継ぎが思うように行かない。
- ・円滑な技術移管が行われず、生産導入に時間を要した。
- ・過去データが少なく、再度実験検証が必要な場合がある。

など

(8) 暗黙知・形式知に関する質問

組織内での知識の共有化のために暗黙知から形式知へ転換することが重要であるといわれています。暗黙知とは、「経験や勘に基づく知識のことで、言葉などで表現が難しいもの」、形式知とは、「主に文章・図表・数式などによって説明・表現できる知識」を意味します。

- 1) 個人が有している暗黙知を形式知化していますか。

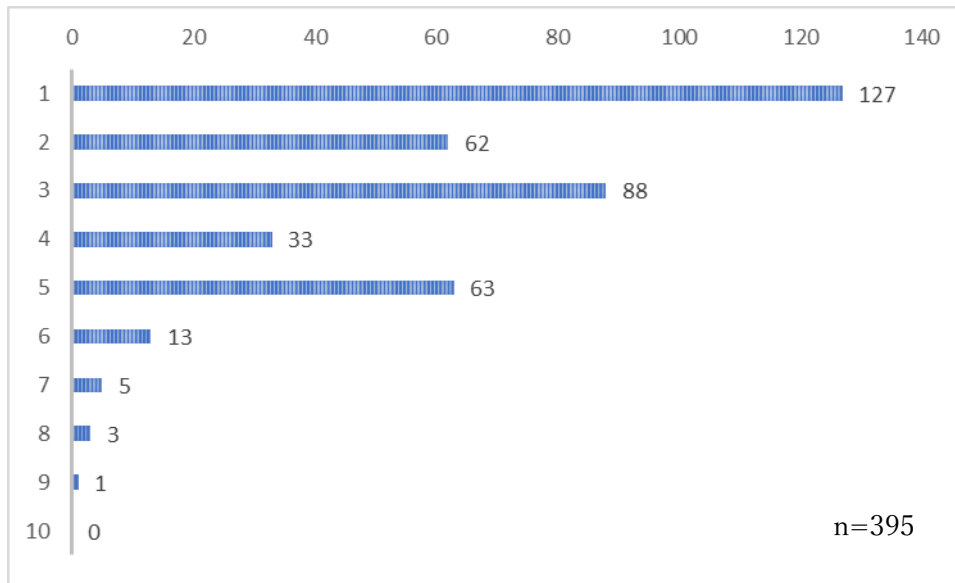


2) Part2(8)1)で「A) はい」と回答した方に質問します。どのような方法で、行っていますか。具体的に、下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・ SOP (詳細作業手順書) の作成
- ・ SOP 化して教育訓練を実施
- ・ 文章での説明に加え、イラスト、図、写真、動画、グラフを併用
など

(9) 所属する企業の「知識管理」の手法を社外に紹介して推奨したい程度はどのくらいですか？



推奨したくない

推奨したい

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

(10) 厚労科研が作成する事例または手順書見本に関する質問

- 1) 今後、研究班が、医薬品製造所における医薬品品質システムの円滑な実施を目的とした、手順書見本等を作成することに関する要望がありましたら、下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・階層別の知識管理のあるべき姿や工場の状態・レベルに合わせて、フェーズごとに必要とされる知識管理を手順
- ・作業レベルでも読みやすく理解しやすい手順書見本となることを希望
- ・より現場に則した活用方法
- ・知識とする情報の格納・保管方法についてのハード面のあり方、実際の運用面及び有効活用に向けたソフト面のあり方について実践的なアイデア事例を
など

- 2) 研究班は 2019 年度に知識管理の解説書を作成し公表しました (<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0010.html>)。本解説書について、ご質問があれば下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・知識管理とそれを使用する職員との関係をどのように構築していくか(教育訓練に如何

に効率的におこなっていくか) の情報も記載して頂きたい。

- ・技術移管後において研究開発部門と製造部門で知識共有を行う具体的な方策としてどのようなものがあるでしょうか (実施頻度、ナレッジの保管場所など)
など

3) 今回のテーマ「知識管理」に関して、研究班の活動に対する要望があれば記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・他社の具体的な事例を紹介いただきたい。
など

Part 3 クオリティカルチャー醸成への取り組み状況に関するアンケート

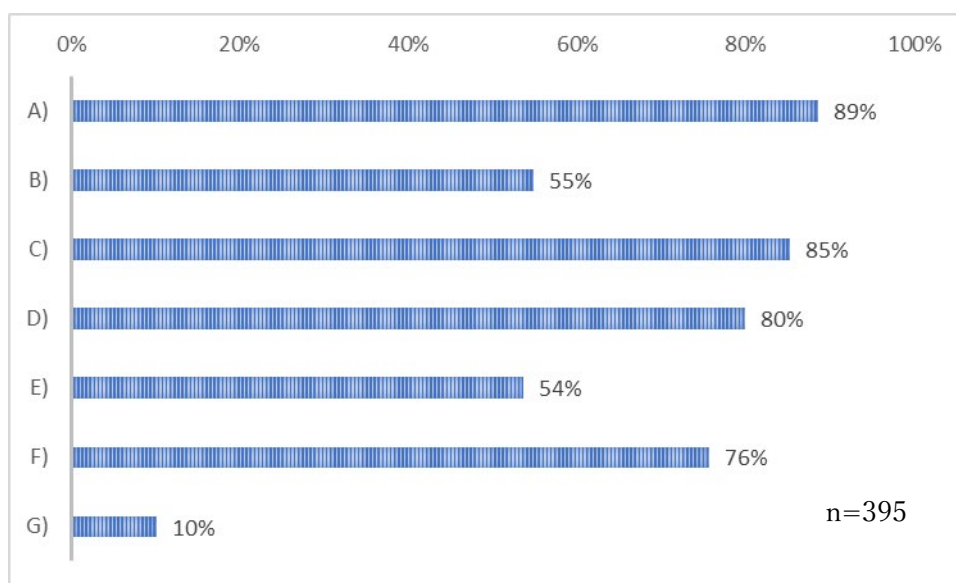
※アンケートの対象：製造販売業者及び製造業者

※製造販売業者又は製造所単位でご回答ください。(例えば、製造販売業者が2つの自社製造所をもつ場合は、製造販売業者、2つの製造所それぞれの立場で3回アンケートご回答ください。)

品質に関する企業文化(クオリティカルチャー)は、患者さんに高い品質の医薬品を提供することに関連する組織と個人の集団的な考え方、信念や行動を意味します。

(1) クオリティカルチャーのあるべき姿と取り組みに関する質問

1) クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」について、当てはまると思うものを選択してください。(複数選択可)



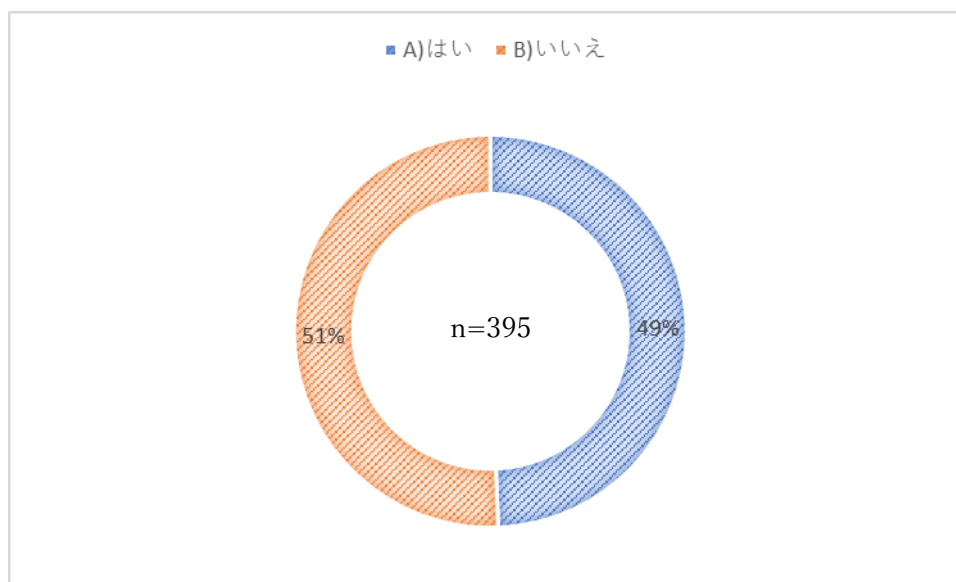
- A) コンプライアンスの徹底
- B) 指示系統が明確な組織管理体制
- C) 高い企業倫理
- D) 風通しの良い職場環境
- E) 医薬品の安定供給
- F) 医薬品品質の恒常性
- G) その他

2) Part3 (1) 1)において「G) その他」と回答した方へ質問です。クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」について、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

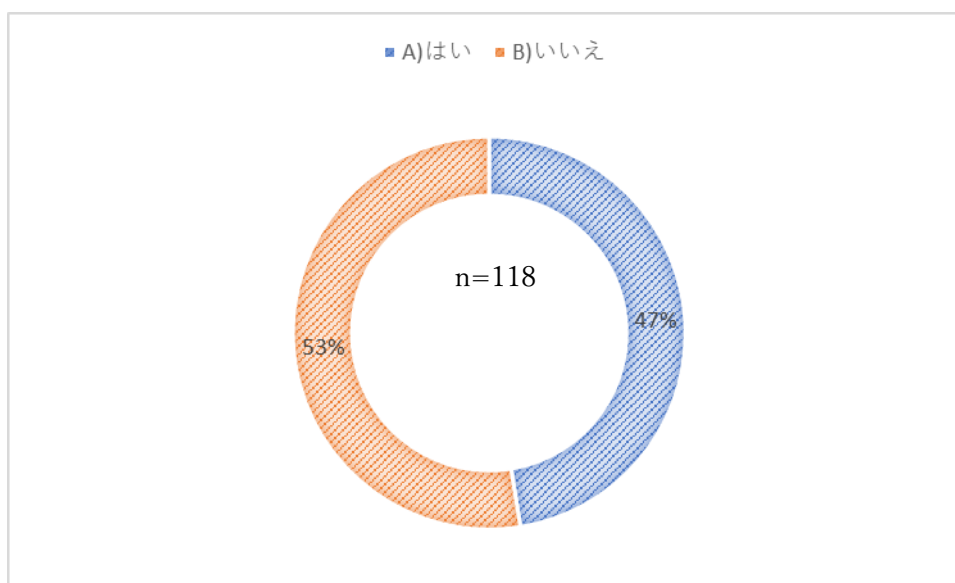
(フリーテキスト欄の回答)

- ・自ら学び向上する意欲のある姿
- ・従業員が、担当業務へのモチベーションおよび医療の担い手としての心構えを高く持ち、日々精進している状態
- ・従業員一人ひとりが高い倫理観を持って法令を遵守し、高品質な医薬品を安定的に提供できている状態。
- ・従業員の品質に対する意識の向上と、それに伴う法令順守、正しい振る舞い、不正の防止
- ・患者を第一優先とした品質の保証
- ・トップダウンで何をすべきかを示し、ボトムアップでどうやって実現するかを決めていくことで、全従事者が腹落ちして業務に取り組む状態
- ・人員確保と人材育成
- ・情報の透明化
- ・従業員全員が目指すべき品質を正しく認識し、それを達成するために各自が果たすべき役割と責任を理解し、実行されている状況。
- ・経営者の資質、経営層の積極的関与
など

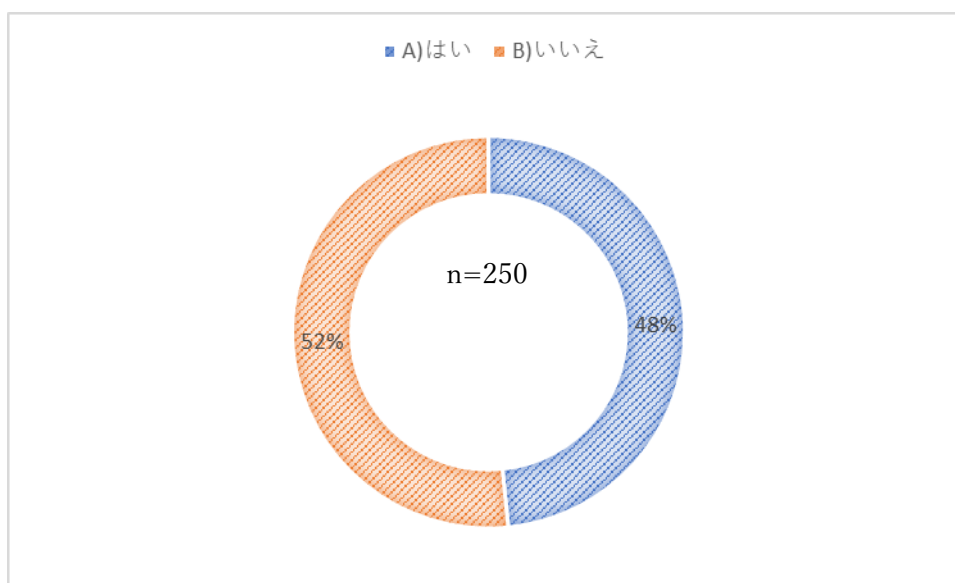
3) 所属する企業において、クオリティカルチャーが醸成されていると思いますか？



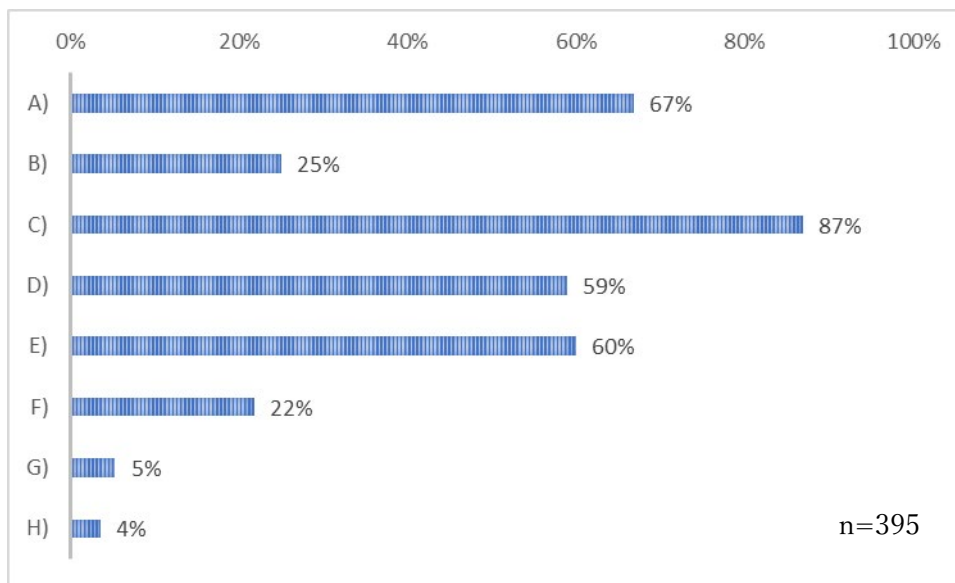
製販業者



製造業者



- 4) クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」になることを目指し、所属する企業で行なってきた取り組み又はこれから計画している取り組みについて、当てはまるものを選択してください。



- A) 経営層からの啓発メッセージの発信
 B) イベントやワークショップの開催
 C) 教育訓練や研修活動
 D) 改善活動
 E) 定例会議等での意識づけ
 F) 会社全体、部門間又は部署内等においてベストプラクティスの共有
 G) その他
 H) 取り組みを行っていない

- 5) Part3(1)4)において「G) その他」と回答した企業への質問です。クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」になることを目指し、所属する企業での取り組みについて、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・経営方針の中に「組織全体でクオリティカルチャーの醸成を目指す」ことを明記
- ・品質関連の広告用デジタルサイネージの導入、ポスター掲示
- ・コンプライアンス意識調査の実施
- ・コンサルタントを起用し、クオリティカルチャー醸成手段を学ぶ
- ・品質を題材とした啓発活動
- ・工場全体で複数のチームを編成し、対応する手順書類の読み合せを行って、手順の理解と遵守の意識向上を図っている。
- ・フラクな情報共有
- ・上層マネジメントによる Gemba walk (現場ウォーク)、関係部署の短時間ミーティング (Huddle)

など

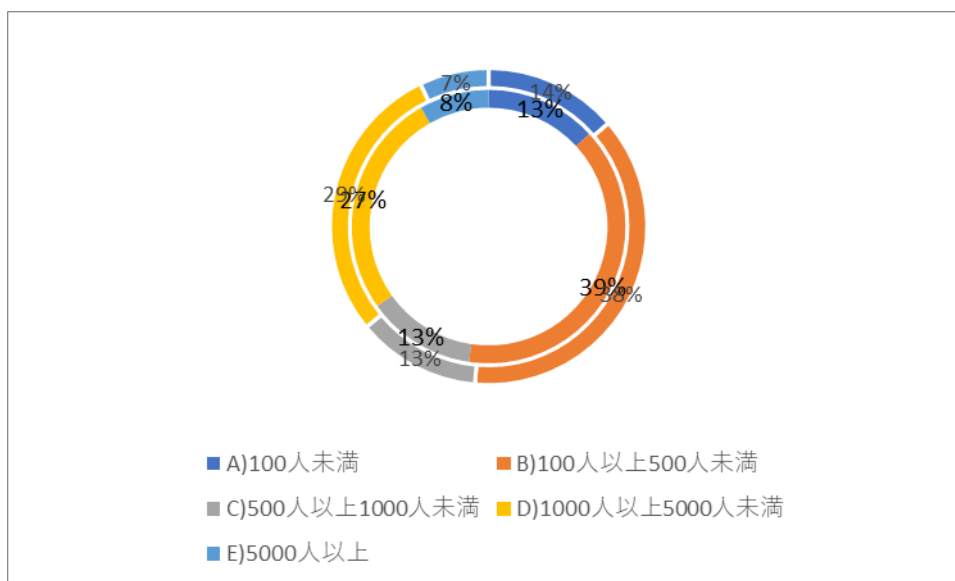
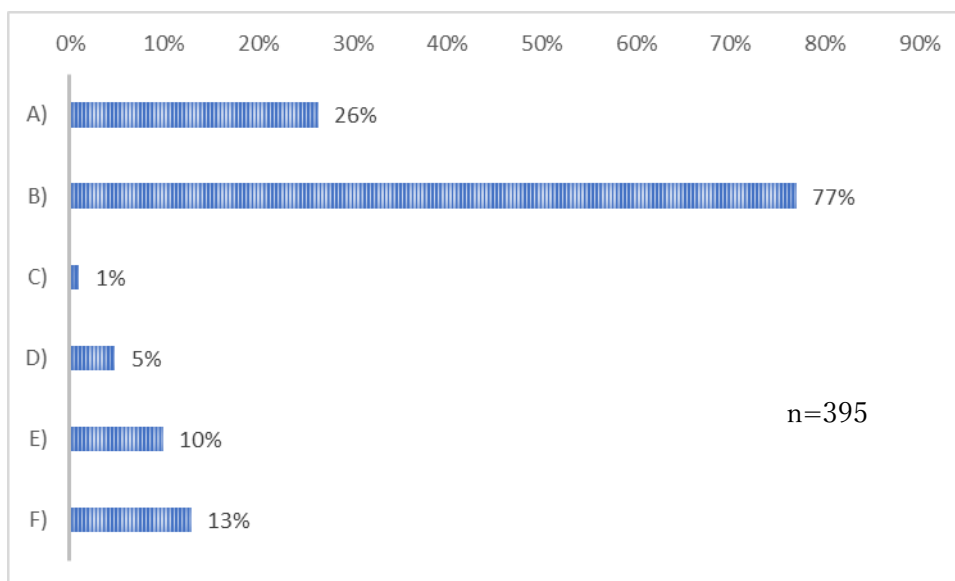
- 6) Part3 (1) 4)において「H) 取り組みを行なっていない」と回答した方への質問です。その理由を具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・何をすべきか検討中
- ・GMP や PQS 教育は実施しているが、クオリティカルチャー醸成の取り組みを行った場合の成果が見えないので、積極的に取り組んでいない。
- ・作業者は SOP 通りに作業できていて、コンプライアンス意識も高く、質の高い医薬品を供給する意識も高い
- ・クオリティカルチャー醸成の必要性は理解しますが、日本の製造所では成果が見えません。
- ・どのようなことを行えばよいかわからない
- ・どこまで取り組めばよいのか不明であり、また早急に導入する必要性も感じていないため。
- ・取り組み方法がわからない。リソース不足
- ・クオリティカルチャーに対する意識がまだ一部の従業員のみで、会社全体として醸成するための活動や仕組み作りが必要との認識はあります。
- ・クオリティカルチャーが周知されていないため
- ・知識やスキルを他者に与える企業習慣がそもそもない。

など

7) クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」になることを目指す取り組みでの課題について、当てはまるものを選択してください。



↑内側：(B)の回答の企業規模別割合(n=304)、外側：全体の企業規模別割合(n=395)

- A) 取り組み方法がわからない
- B) リソース（人的及び／又は時間的）不足
- C) 取り組みの必要性がわからない
- D) 経営層の理解が得られない
- E) 特に課題はない

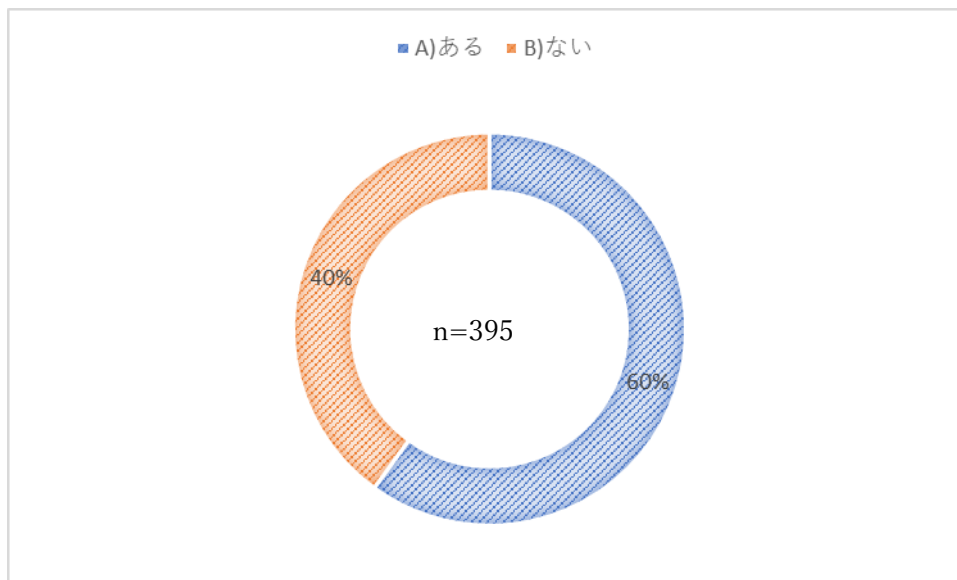
F) その他

- 8) Pat3 (1) 7)において「F) その他」と回答した方への質問です。クオリティカルチャーが醸成された「あるべき姿」になることを目指す取り組みでの課題について、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・自律的に考えて行動できる人財の育成と確保 (受け身からの脱却)
- ・継続的、繰り返しの取り組みが必要と考える。
- ・明確に確立された方法があるわけではないこと。
- ・従業員の意識、認識不足。
- ・必要性を理解していない従業員への意識付け (指示された通りに作業すればよいとの意識。手順の意味・目的を理解しようとしていない)
- ・転職者が多く、育成する意思がそもそも企業にない。
- ・経営層を含む組織体制の見直しが課題など

- 9) クオリティカルチャーの醸成に向けて、主導的に取り組みを行なっている組織がありますか？

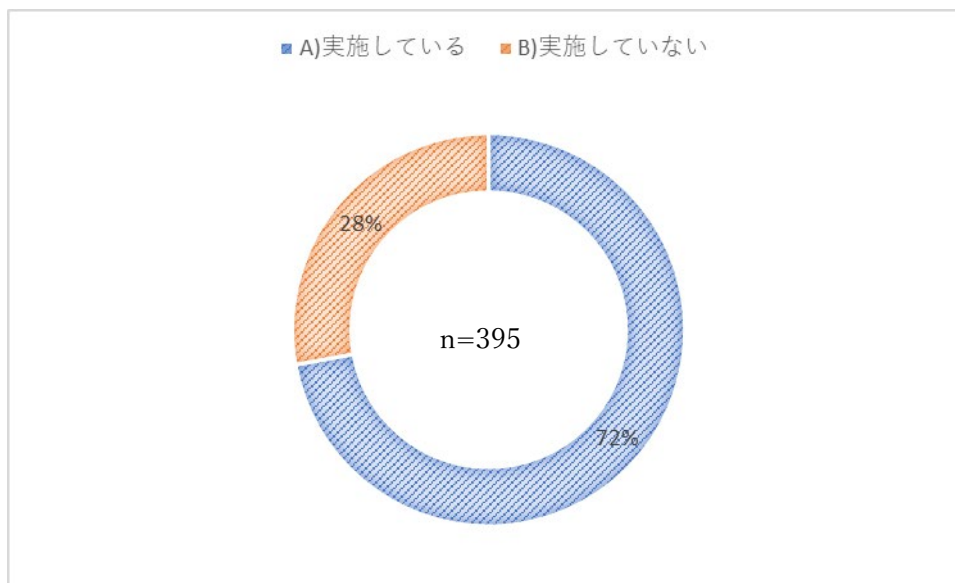


- 10) クオリティカルチャーの醸成に向けて主導的に取り組む組織や部門があれば記載してください。(専任又は兼任については、問いません。)

(フリーテキスト欄の回答)

- ・品質保証部門（サイト／本社）
 - ・信頼性保証部門
 - ・コンプライアンス関連部署または推進室、委員会
 - ・品質管理部門
 - ・マネジメントオフィス部（内部統制部、総務部、人事部、経営戦略室）
 - ・工場QA課を主体とした全課での取り組み
 - ・品質委員会
 - ・GQP部門
 - ・薬事
 - ・GMP推進部
 - ・品質担当の責任役員
- など

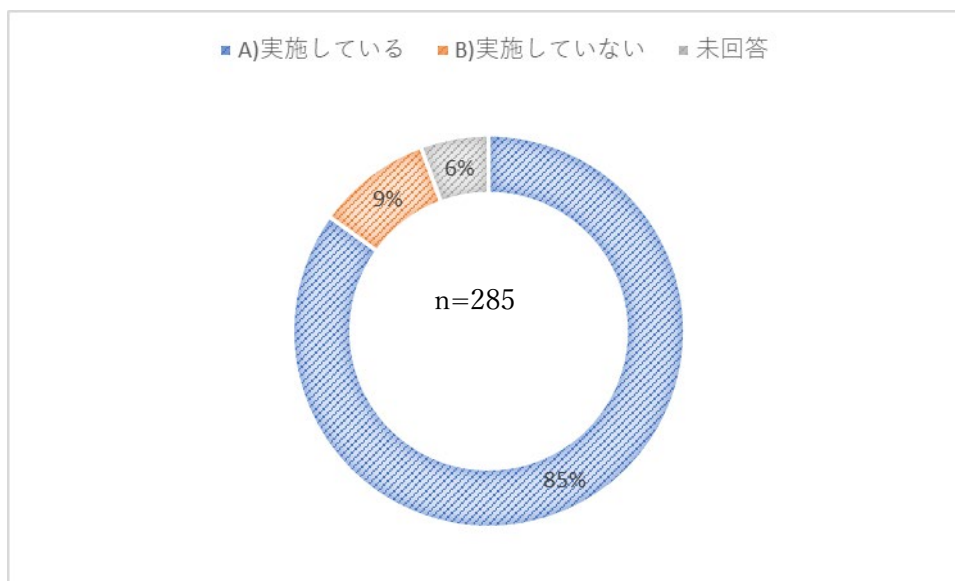
11) 所属する企業において、定期的な従業員エンゲージメント*調査（上司との個別面談、満足度の調査等を含む）を実施していますか？



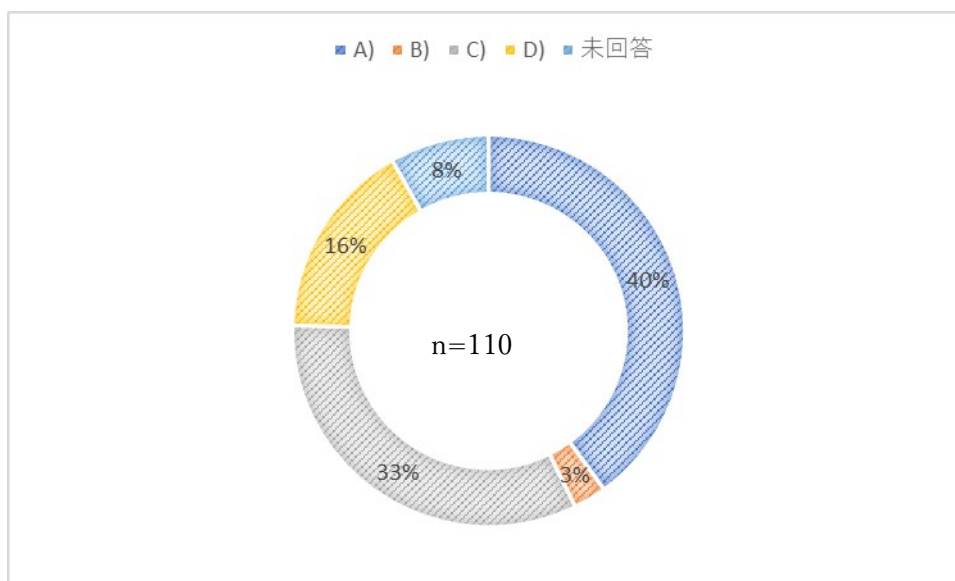
*：従業員の会社に対する思い入れを示す言葉であり、企業と従業員とが相互に影響し合い、共に必要な存在として絆を深めながら共に成長できるような関係を築いていくこと。社員ひとりひとりが企業戦略や企業目標を適切に判断し、自発的に自分の力を発揮する意欲のこと。

12) Part3 (1) 11)において「A) 実施している」と回答した方への質問です。調査結果のフィードバック（従業員への結果の共有、強みをさらに伸ばす、改善活動等）を実施して

いますか？



13) Part3 (1) 11)又は12)において「B) 実施していない」と回答した方への質問です。実施していない理由として当てはまるものを選択してください。



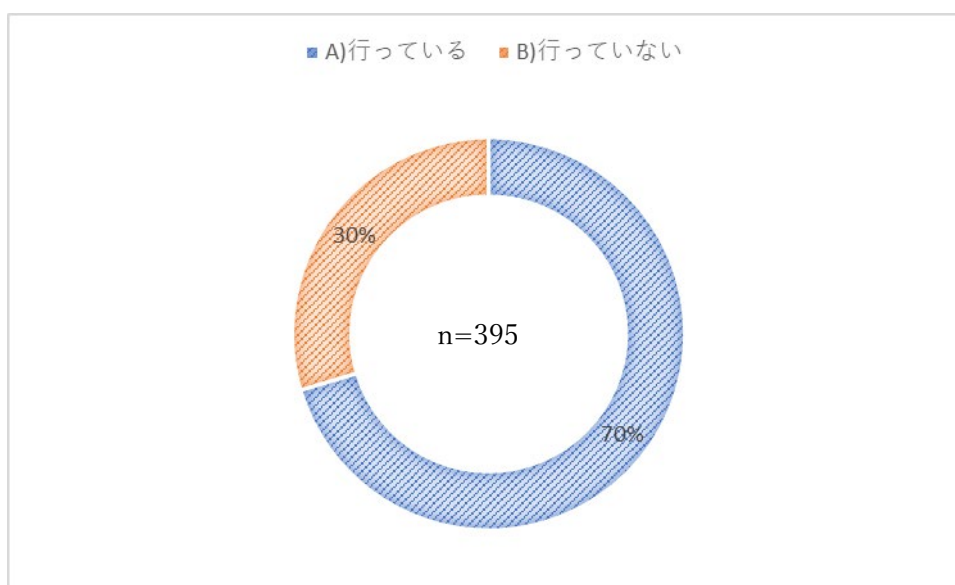
- A) リソース（人的及び／又は時間的等）不足
- B) 実施する必要がない
- C) 実施方法がわからない
- D) その他

14) Part3 (1) 13)において「D) その他」と回答した方への質問です。実施していない理由について、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

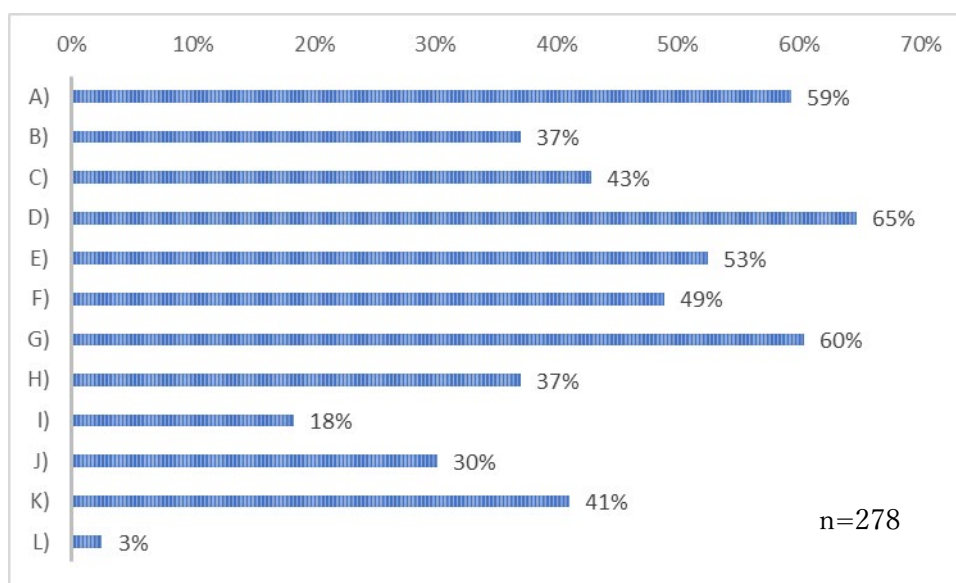
(フリーテキスト欄の回答)

- ・取り組み始めたばかりで定期には行っていない
 - ・現在、実施にむけて試行中。
 - ・実施しているか不明
 - ・会社側に意識がない
- など

15) 所属する企業において、エンゲージメントを高める施策を行なっていますか？



16) Part3 (1) 15)において「A) 行なっている」と回答した企業への質問です。エンゲージメントを高める施策として当てはまるものを選択してください。(複数回答可)



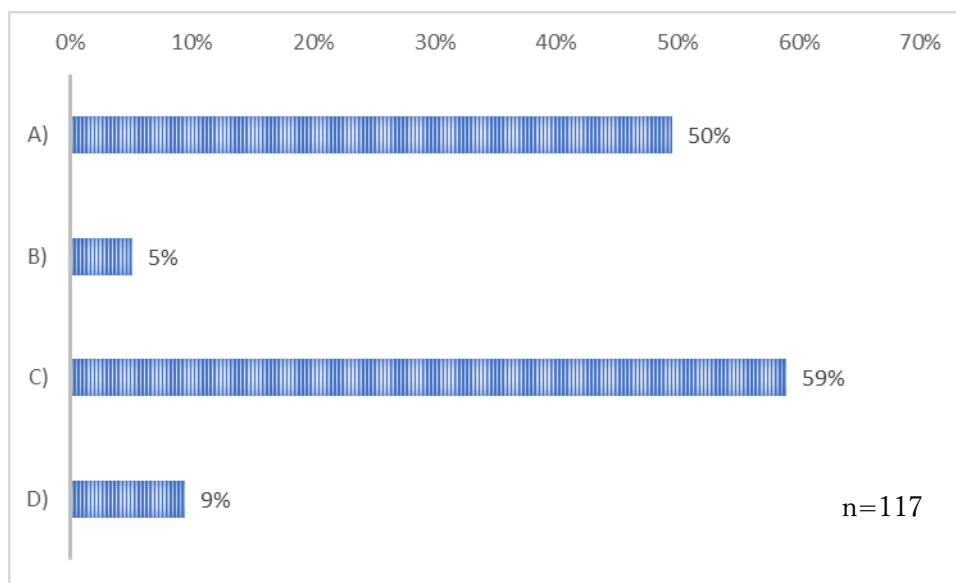
- A) マネジメント層の教育
- B) 他人と異なる意見を尊重
- C) よい仕事の成果を褒める等の認め合う習慣を推進
- D) 会社と従業員の価値観の方向性確認
- E) 部門間、上司と部下、同僚間等のコミュニケーションの図り方の工夫
- F) 人事評価や福利厚生 of 社内制度の充実化
- G) 人材育成の強化
- H) リーダーシップの推奨
- I) 仕事に対するオーナーシップの推奨
- J) 適材適所の人材配置
- K) ワークライフバランス重視
- L) その他

17) Part3 (1) 16)において「L) その他」と回答した企業への質問です。エンゲージメントを高める施策について、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・個人ごとの目標設定
 - ・施策は各部門の管理者にゆだねられている。
 - ・経営層との対話の場の設定
- など

18) Part3 (1) 15)において「B) 行っていない」と回答した企業への質問です。エンゲージメントを高める施策を行っていない理由について、当てはまるものを選択してください。(複数回答可)



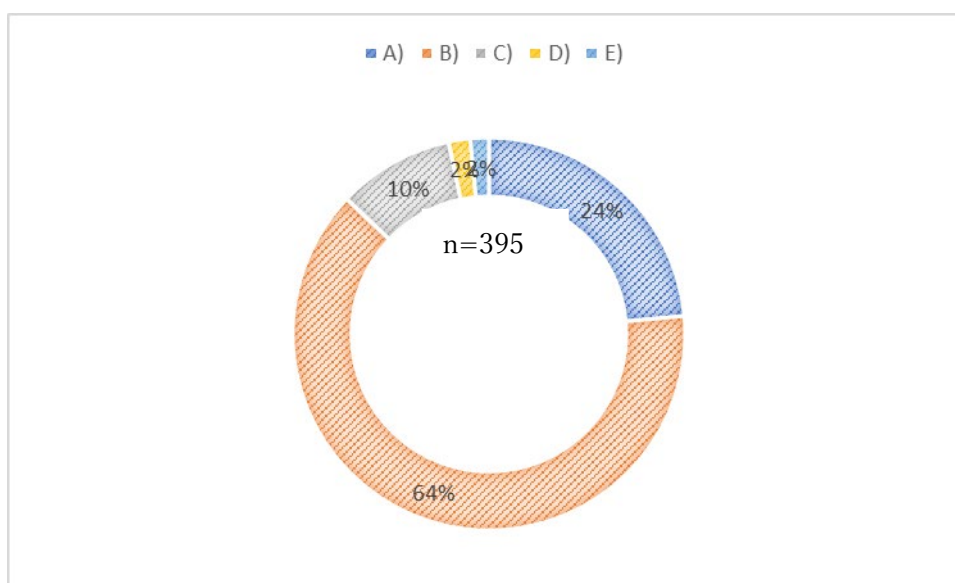
- A) 方法がわからない
- B) 必要性がない
- C) リソース（人的及び／又は時間的）不足
- D) その他

19) Part3 (1) 18)において「D) その他」と回答した企業への質問です。エンゲージメントを高める施策を行っていない理由について、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください

(フリーテキスト欄の回答)

- ・会社全体としてそのような取り組みを進めようとしていることから、しばらくはその状況を見極めつつ製造所でも対応を考えていくことになると思う
 - ・エンゲージメントを高める施策を行うという事についての知識が不足していた
 - ・現在初回の調査を実施中です。
- など

20) 所属する企業において、共通目標を達成するために部門間の連携について当てはまるものを選択してください。



- A) 全部門が一堂に会し、連携できる仕組みがある
- B) 関連する部門間において、定期的な会議等を開催
- C) 部門間での連携はなく、部門内での連携を重視
- D) 共通目標が存在しない
- E) その他

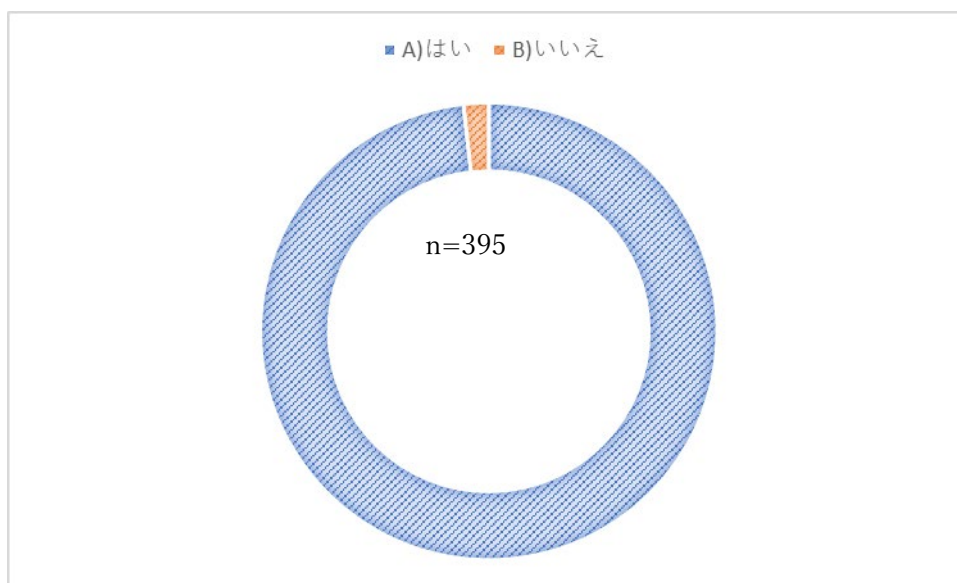
21) Part3 (1) 20)において「E) その他」と回答した企業への質問です。共通目標を達成するために部門間の連携について、具体的に下のフリーテキスト欄に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

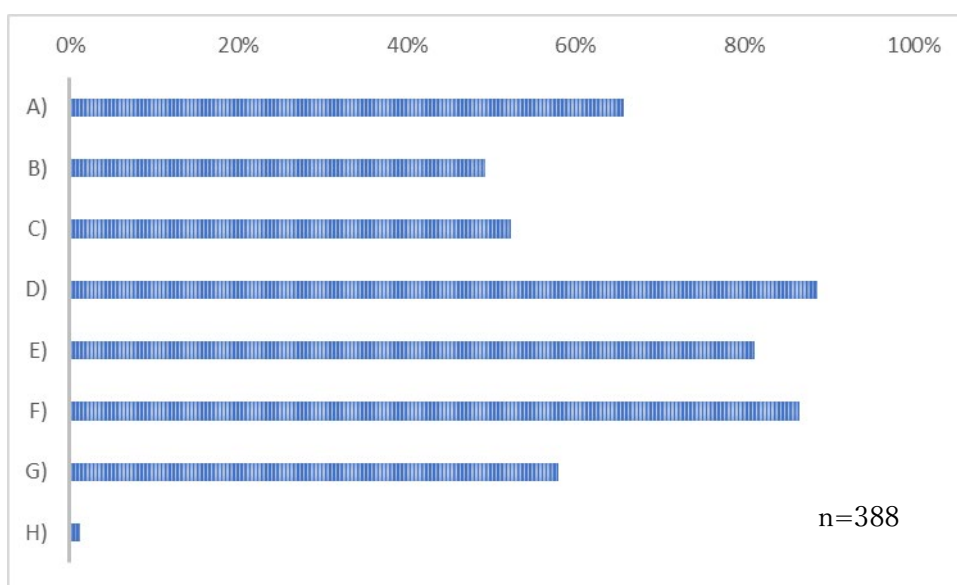
- ・関連する部門間において、不定期に会議等を開催
 - ・必要に応じて適時、関係部門との連携を行っている
 - ・製造所内で定期的に従業員全員を対象とする会合を開催し、品質目標を含めた製造所目標に対する進捗や改善状況を共有している
- など

(2) クオリティカルチャーと企業リスクに関する質問

- 1) 製薬企業におけるクオリティカルチャーの醸成が不十分である場合、企業リスクを誘発すると思いませんか？



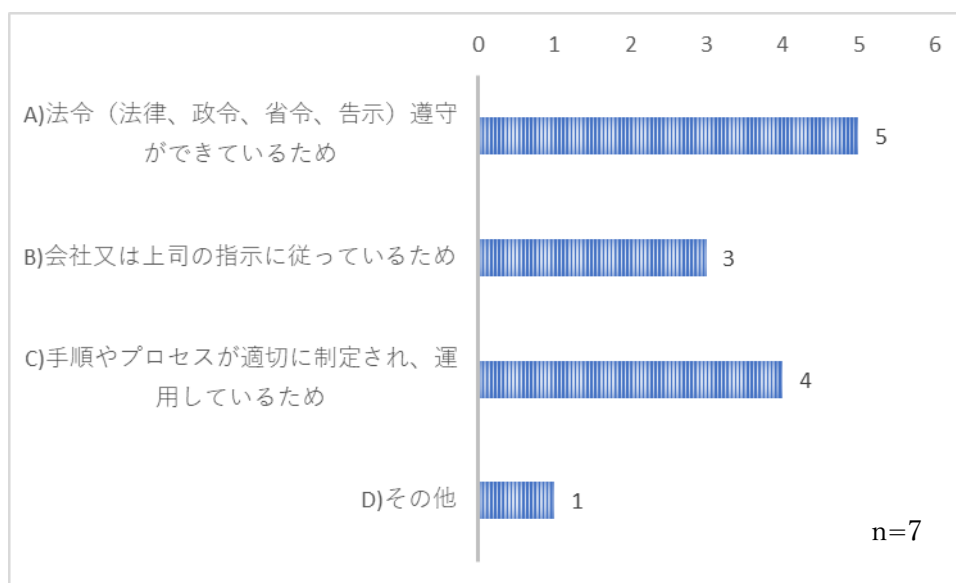
- 2) Part3 (2) 1)において「A) はい」と回答した企業への質問です。企業リスクとして当てはまるものを選択してください。(複数回答可)



- A) 従業員のエンゲージメント低下
B) 企業業績低下
C) 離職率の増加
D) 製品品質の低下

- E) 不正の発生
- F) 不正や逸脱の隠蔽
- G) 安定供給への影響
- H) その他

3) Part3 (2) 1)において「B) いいえ」と回答した企業への質問です。クオリティカルチャーの醸成が不十分である場合、企業リスクを誘発しない理由として当てはまるものを選択してください。



4) Part3 (2) 2) 又は 3) において、「H)又はD) その他」と回答した企業への質問です。フリーテキスト欄に具体的に記載してください。

(フリーテキスト欄の回答)

- ・製品品質の低下：例：自発的改善なサイクルが回らないことに起因するもの
- ・PQS が適切に運用されていること
- ・顧客満足度の低下、製品回収リスクの増大
- ・逸脱の発生、苦情の発生、回収の発生、行政処分、司法処分、製造業の廃業、等
など

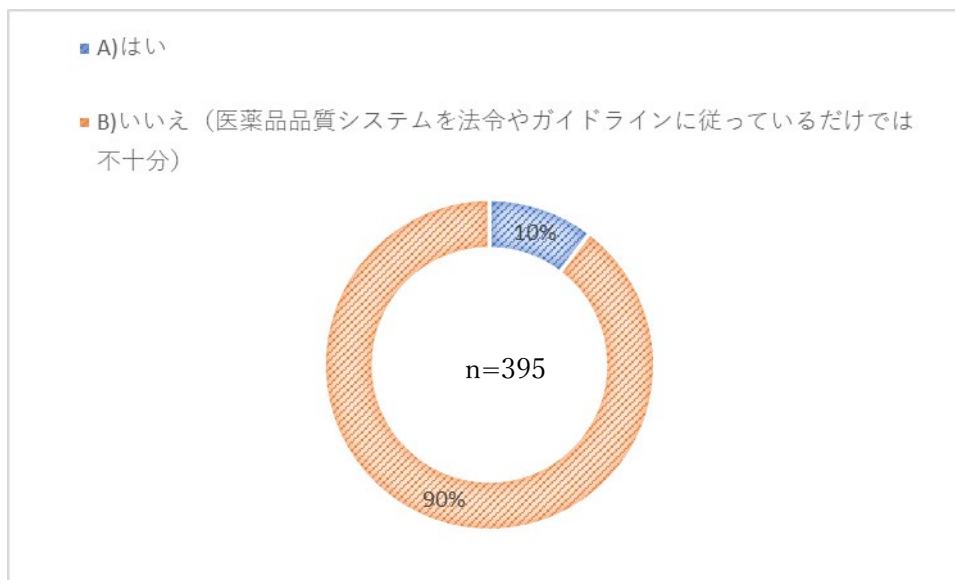
(3) クオリティカルチャーと PQS に関する質問

医薬品品質システム (PQS) ガイドラインの別添 2 に PQS モデルの図解が以下のように図示されており、PQS を実効的に運用するためには「経営陣の責任」「PQS の要素 (モニタリングシステム、CAPA、変更マネジメント及びマネジメントレビュー)」「達成のための手法 (知識管理及び品質リスクマネジメント)」が医薬品のライフサイクルを通じて機能するこ

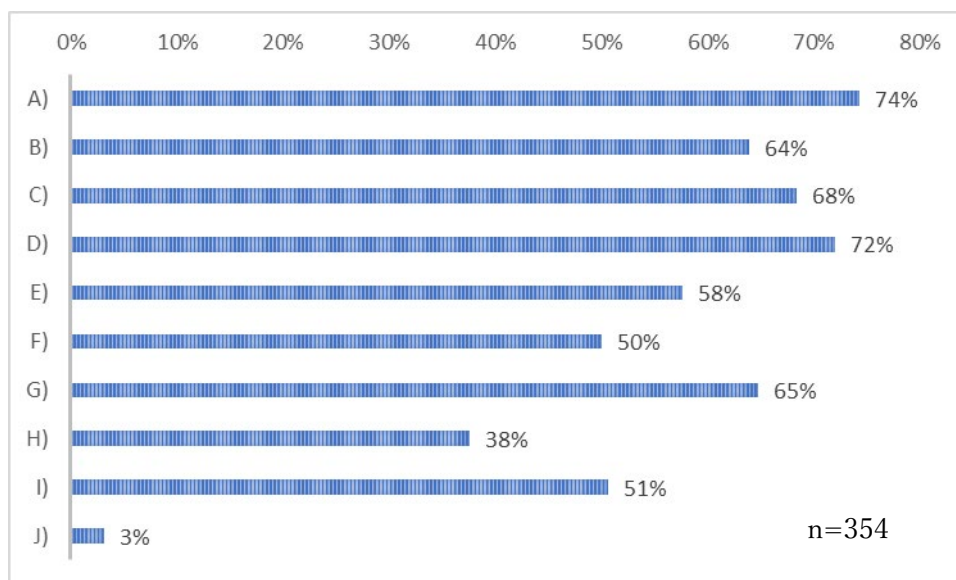
とが重要であることを示しています。



1) 所属する企業において、PQS を法令やガイドラインに従って構築すれば、クオリティカルチャーは醸成されると思いますか？



- 2) Part3 (3) 1)において「B) いいえ」と回答した企業に質問です。PQSを法令やガイドラインに加え、クオリティカルチャーの醸成に更に必要なこととして当てはまるものを選択してください。(複数回答可)



- A) リソース（設備・人材）の拡充
 B) 教育システム（ツール）の拡充
 C) 高い倫理観
 D) コンプライアンス遵守の社内教育
 E) 職場環境の整備
 F) 適切な人事評価制度
 G) 経営者の認識
 H) トップダウンの仕組み
 I) ボトムアップの働きかけ
 J) その他

- 3) Part3 (3) 2)において「J その他」と回答した企業に質問です。フリーテキスト欄に具体的に記載してください。

- (フリーテキスト欄の回答)
- ・スピークアップの風土
 - ・継続的改善
 - ・品質を重視するマインド
 - ・トップダウンで押し付けない
 - ・従業員の自主性／能動的な意識改善
 - ・中身のある教育訓練

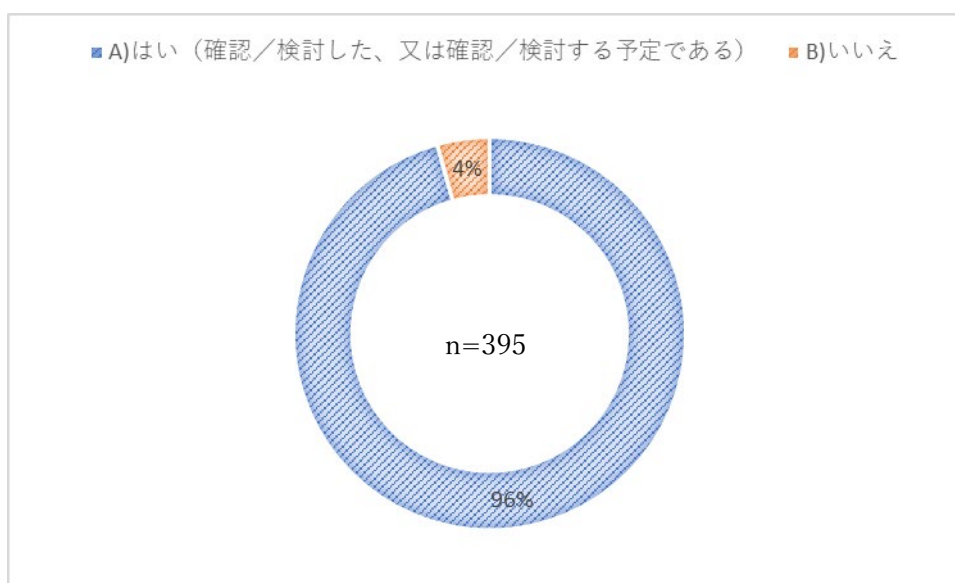
・ 部署間の相互理解
など

(4) クオリティカルチャーと上級経営陣（※）の責任に関する質問

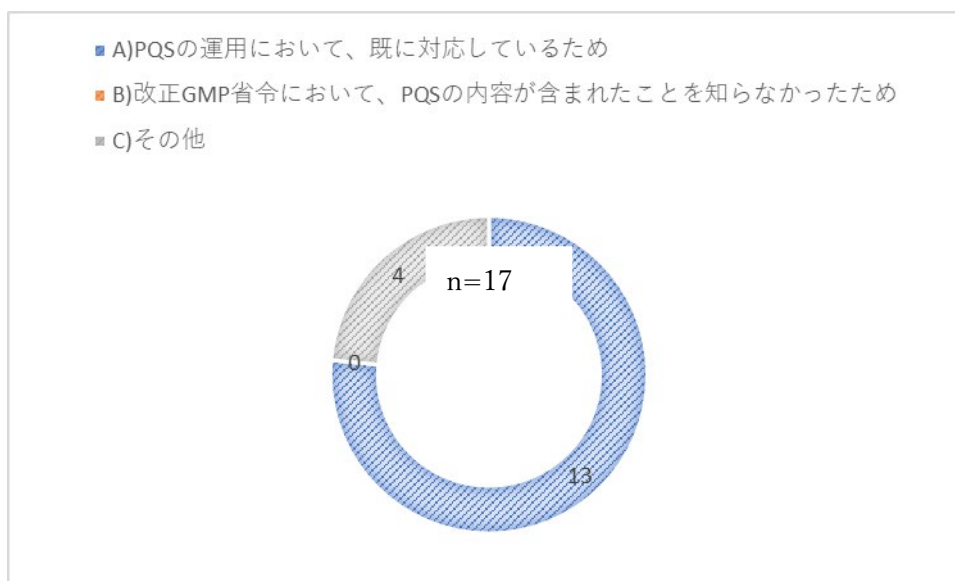
令和3年4月28日付 厚生労働省第90号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部を改正する省令（以下、改正 GMP 省令）」が発出され、同年8月1日より施行された。

（※）法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員が相当する。

1) 改正 GMP 省令には「医薬品品質システム（PQS）」の条文が含まれ、上級経営陣の責任について言及しています。この改正 GMP 省令の施行に伴い、製造業者の範囲において上級経営陣を定義することが基本的に求められていますが、所属する企業において、上級経営陣が GMP にどのように関与しているか／関与するかについて確認／検討されましたか？または、確認／検討する予定はありますか？



2) Part3 (4) 1)において「B) いいえ」と回答した企業への質問です。確認／検討する必要がない理由について、当てはまるものを選択してください。

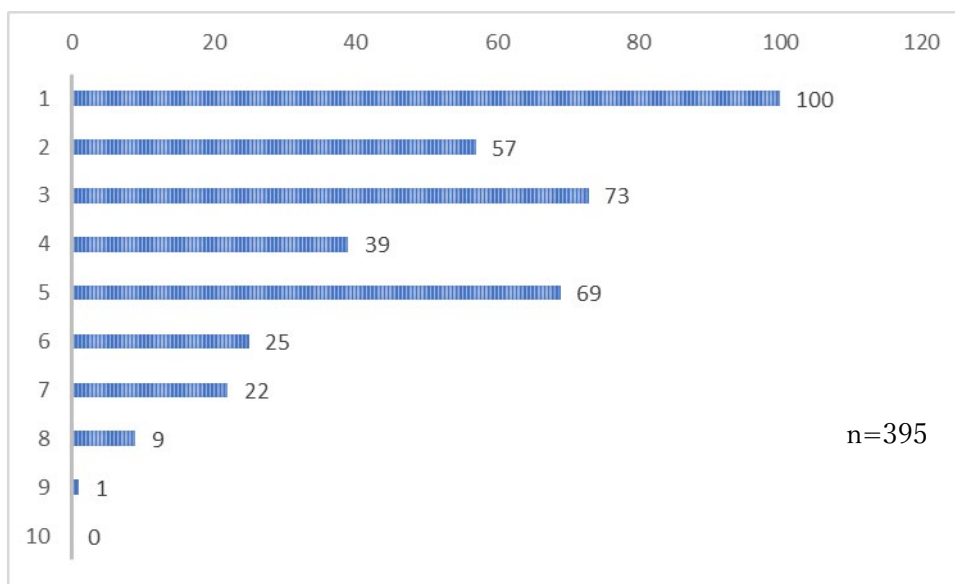


3) Part3 (4) 2) において「C) その他」と回答した企業への質問です。フリーテキスト欄に具体的に記載してください

(フリーテキスト欄の回答)

- ・ 自社では製造業を有していない
- ・ 製販業者であるため適用外
- ・ 製造業を所持していないため
- ・ これらは上級経営陣が自ら確認／検討することであり、製造管理者から、関与を求めることではないと考えている。

(5) 所属する企業のクオリティカルチャーを社外に紹介して推奨したい程度はどのくらいですか？



推奨したくない


推奨したい

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

以上

改正GMP省令について ～信頼ある薬づくりのために～

2021年5月28日（金）
東京理科大学 薬学部
教授 櫻井信豪

おことわり：  入りのスライドは日本PDA製薬学会から
許可を得て一部改変して使用させて頂いています。

また、本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織
の公式な見解ではないことをご留意ください。

1

本日の話

1. はじめに（自己紹介、理科大GMP講座について）
2. GMP違反、品質、製造販売承認書
3. 改正GMP省令のポイント
4. 承認書との不整合、知識管理、医薬品品質システム
5. 品質文化
6. 教育の重要性
7. まとめ

2

◆東京理科大学 薬学部 大学院 卒業

◆産： 約19年間

◆官（PMDA）： 約16年間

◆学：

東京理科大学薬学部薬学科 教授（2020年7月～）

千葉大学 客員教授、熊本保健科学大学 客員教授

慶應大学薬学部 非常勤講師

『医薬品等品質・GMP講座』



（その他）

・医薬品添加剤GMP自主基準適合審査会 委員長（2020年4月～）

・国立感染症研究所 研究評価委員、山口県GMPカレッジ委員

・日本PDA製薬学会 理事（2020年4月～）

・製剤機械技術学会GMP委員会特別委員

●厚労科研「GMP, QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究」（研究代表者）

●AMED研究「ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」（研究代表者：大阪大学・紀ノ岡正博）

●AMED研究「新規なバイオ製造法を伴うワクチン等の高度生産技術等に関わる人材育成プログラムの開発」（研究代表者：BCRET・豊島總）

講座設立の背景：医薬品製造・品質管理の変化

- 医薬品の製造・流通のグローバル化
→ 製造管理・品質管理の基準の国際統合化
- 製造のアウトソーシング化
→ 品質に責任を負うべき製造販売企業は監査のノウハウがない
- 革新的な医薬品等の製造管理・品質管理技術の導入
→ 旧来の職人技では対応できない



医薬品の品質管理・製造管理（※）の研究・教育が強く求められている。

※GMP（Good Manufacturing Practice）：医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準

東京理科大学・社会連携講座 医薬品等品質・GMP講座（櫻井研究室）

講座の目的

医薬品等の品質・GMPに関する**教育及び研究活動**を通じて産・官の連携強化のサポートを行ない、以下に貢献する

- 高品質の医薬品等の流通
- 効率的な革新的生産技術等の適用
- 適切かつ効率的な品質関連規制の運用



東京理科大学「医薬品等品質・GMP講座」が目指す産官学連携



最近のGMP違反事例(1)

ジェネリック医薬品企業である福井県の小林化工(株)の抗真菌薬への睡眠薬誤混入事件による多数の健康被害者と死亡者の発生した問題で、福井県は2021年2月9日、医薬品医療機器等法に基づき、小林化工(株)に対して過去最長となる116日の業務停止命令と業務改善命令を出した。承認されていない手順での製造や立入調査を欺く隠蔽行為が長年にわたり続けられ、経営者が把握しながら黙認していた。さらには、安定性試験の日付改ざんやGCP省令違反等で12品目の承認取り消しも。

最近のGMP違反事例(2)

- 富山県のジェネリック医薬品企業の大手である日医工(株)も、2020年4月から2021年1月にかけて合せて75品目の製品の自主回収を繰り返し、富山県は会社の製造や品質管理体制に問題があるとして、2021年3月3日に、日医工(株)に対し、医薬品医療機器等法に基づき、3月5日から製造業として32日間、製造販売業として24日間の業務停止命令を命じた。同社の富山第一工場で、品質試験不適合品について、製造販売承認書と異なる製造方法で製造し、適合品となるよう処理していた。

なぜ、このようなGMP違反が 起こってしまったか？

改正GMP省令で求めること

9

医薬品の品質とは？



この錠剤の中に有効成分
が入っていない錠剤があ
るか、わかりますか？

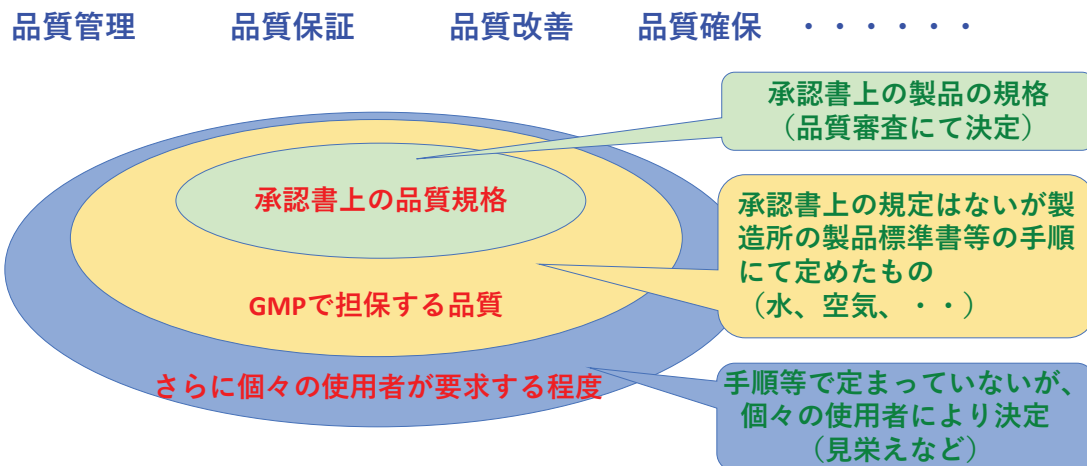
- ✓ 消費者は通常、使用する医薬品が安全であるか、それが機能するかどうかを（臭いを嗅ぐ、触る、または目視によって）検出することはできない。
- ✓ ほとんどの場合、試験はバッチの少量サンプルで行われる（試験だけでは品質を保証するには不十分）。
- ✓ 品質があらゆる製造プロセスで組み込まれ、構築されるために、GMPで要求される条件の下で医薬品を製造することが重要。

10

品質とは

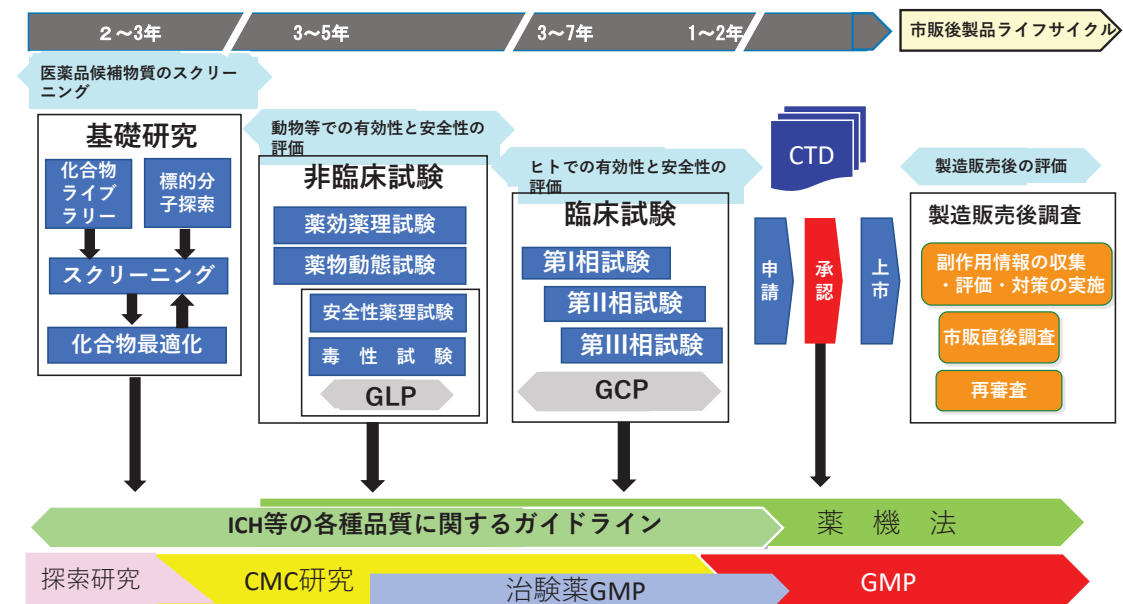
○品質（ひんしつ、クオリティ = Quality）は、工場で生産された製品や、サービス業が提供するサービスの有する特性、もしくは属性をいう。（Wikipediaより）

○本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度（ISO9000）



11

医薬品の開発から製品化・販売後の流れ



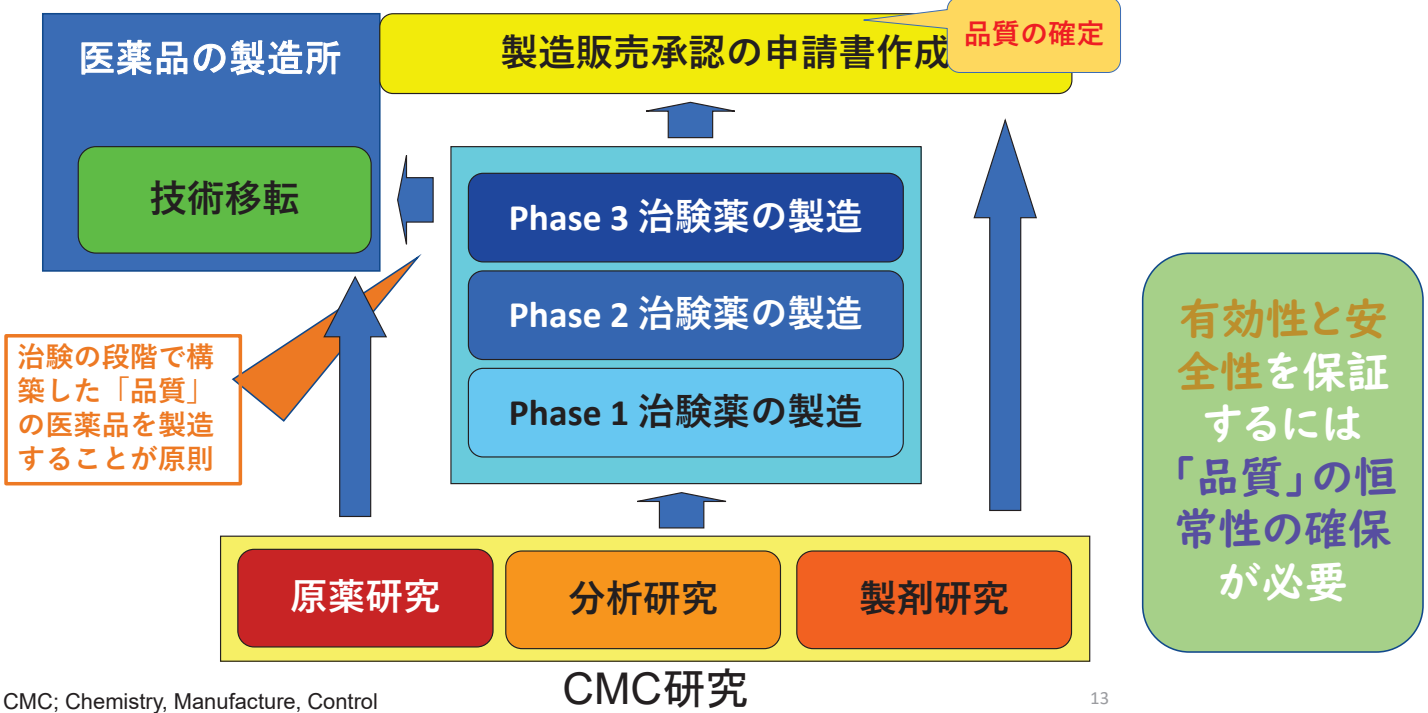
GLP: Good Laboratory Practice
 (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令)

GCP: Good Clinical Practice
 (医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)

CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) 研究
 ・原薬の合成・物性分析研究、製剤処方開発、プロセス研究/原薬及び製剤の規格及び試験法の検討、安定性試験 等

CTD (Common Technical Document)
 ・ICH M4で示された医薬品の承認申請のための資料作成に係る共通様式。

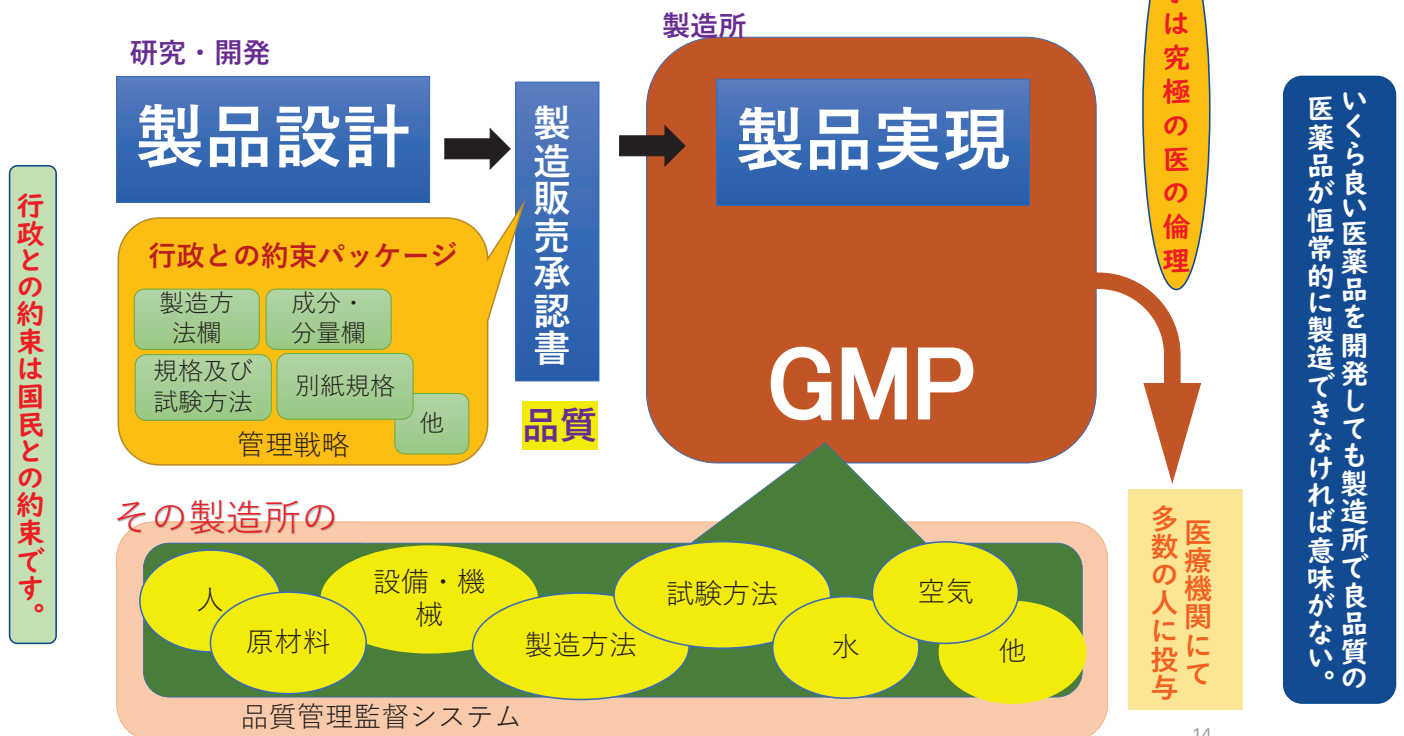
品質を上げるプロセス



製品設計から製品実現

高品質の医薬品を実現させる仕組み

近藤達也氏



GMPの3つの基本要件

- 品質の良い優れた製品を製造するために原料の受け入れから最終製品の出荷にいたる全工程について必要な要件をまとめたもの

基本要件

1. 人為的な誤りを最小限にする。
2. 汚染及び品質低下を防止する。
3. より高度な品質を保証するシステムの設計する。

消費者に不良医薬品が渡ることを防止する

15

日本の医薬品製造に係る法体系



GMP: Good Manufacturing Practice,
GQP: Good Quality Practice, GCP: Good Clinical Practice

QMS: Quality Management System
GDP: Good Distribution Practice

16

製薬企業の課題

- (1) 不正問題、多発するGMP違反
- (2) 改正GMP省令が求めるもの
- (3) Data Integrity、Quality Culture
- (4) GMP教育の必要性

GMPに関連した業務改善命令

	企業名	業務改善命令の要因
2010年3月	大洋薬品工業	「ガスポートD錠20mg」の2ロットの有効成分含量が、承認規格外のまま逸脱が判明することなく、市場へ出荷 出荷判定時試験には、他ロットのサンプルを意図的に提出
2010年4月	田辺三菱製薬	品質試験の一部を実施しないで注射薬を出荷
2013年2月	日本製薬	医療用注射剤「アリナミンF5注」のテスト用アンプルとして製造された「限度見本」を誤って包装出荷
2016年1月	化学及血清療法研究所	国の承認と異なる方法で血漿分画製剤を製造、当局の査察に対して不正な製造記録を作って組織ぐるみで隠ぺい。この事件で無通告立入検査通知発出。
2016年4月	日本ビーシージー	国への届出エリア外でBCG菌を培養、承認書と異なる製造方法
2017年6月	山本化学	原薬等登録原簿（MF）と異なる製造方法 製造指図書や出荷判定記録書の作成を行わず 立入検査において、事実と異なる製造記録を提示、報告 無通告立入検査通知改訂
2019年8月	松浦薬業	承認内容と異なる製造方法で葛根湯エキスなど117品目（医療用26品目、一般用91品目）の漢方製剤を製造、さらに製造記録を偽造
2019年12月	協和発酵バイオ	承認内容と異なる方法で医薬品原薬や添加剤など18品目を製造

熊本保健科学大学・蛭田修特命教授資料から引用

相次ぐ後発医薬品のGMP違反/自主回収

	企業名	主なGMP違反
2020年7月～	共和クリティケア	ソフトバッグの製造ラインの微粒子モニタリングで、測定機器による生データではなく人為的に作られた数値で記録を作成。基準値外の実測値も基準値内に収まるように操作。その後、実際の測定も行われなくなった。品質管理部門は人為的に作られた数値を生データと認識していた。微生物モニタリングにおいても、浮遊菌サンプリングが行われていなかったり、規定外の場所のHEPAフィルター直下の清浄空気を吸引。
2020年12月～	小林化工	抗真菌薬の製造工程で承認されていない原料の継ぎ足しを行い、誤って睡眠薬を投入して死亡例を含む200例以上の健康被害が発生。その後の調査で他の成分でも承認された手順と実態に齟齬が判明。また県の立ち入り調査に虚偽の記録（二重帳簿）を作成し提示。出荷前の試験を未実施や監督責任者が問題を認識していたのに適切な対応を行わず、問題のある製品を販売した。業務停止命令116日間の最長（2021年2月） 無通告査察の徹底
2020年2月～	日医工	製品出荷後一定期間ごとに行う安定性試験で不適合が発覚しながら回収の対応などを取らなかった。出荷試験で品質が不適合となった錠剤を砕き再形成して規格に適合させたり、サンプリング試験で不適合になった場合にその試験結果を棄却して別のサンプルで試験を行って適合させるなど、製造工程において承認書で認められていない試験体制が一部で取られていたなどのGMP違反。業務停止命令（2021年3月）

医薬品製造を取り巻く問題

- 不正製造
(承認書と異なる方法、試験未実施など)
- 虚偽記録
(データ偽造、データ信頼性の欠陥など)
- 会社ぐるみ
(組織的隠ぺい)

GMP以前の問題になっている

課題解決に向けて（行政側の対応）

医薬品医療機器等法（薬機法） 2019年12月公布

- ◆ 国民・患者から信頼されるための組織的な取り組みを義務付け
- ◆ 企業のガバナンス強化、法令遵守体制の整備
- ◆ 薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）の設置し、許可申請書に記載

改正GMP省令の施行 2021年4月公布、8月施行

- ◆ 承認事項の徹底遵守
- ◆ 医薬品品質システムの導入
- ◆ データの信頼性（完全性）の確保

無通告立入検査の徹底 2021年2月9日監麻課通知

- ◆ 無通告による立入検査（法第69条調査）を徹底強化
- ◆ 医薬品取扱事業者の高い倫理観を求める（法令遵守体制の整備）
- ◆ 原料の取違が検知できること（製造管理体制の整備）

改正薬機法と改正GMP省令で対応

改正薬機法『ガバナンス強化・法令遵守の徹底』

不正 ←→ 不備

意図的、組織的なデータの偽造等

- 企業の**経営陣**が主導するコンプライアンス遵守、手順の整備等を通して、不正の動機を与えない。
- 真実を明らかにするためには、捜査機関による**捜査**を行うしかない。

データの信頼性を揺るがす不備

- 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）

PIC/S Data Integrity (DI)ガイドライン（案3）

- GMP調査では不備を指摘し、GMP省令に基づき科学的な観点から改善を要求している。

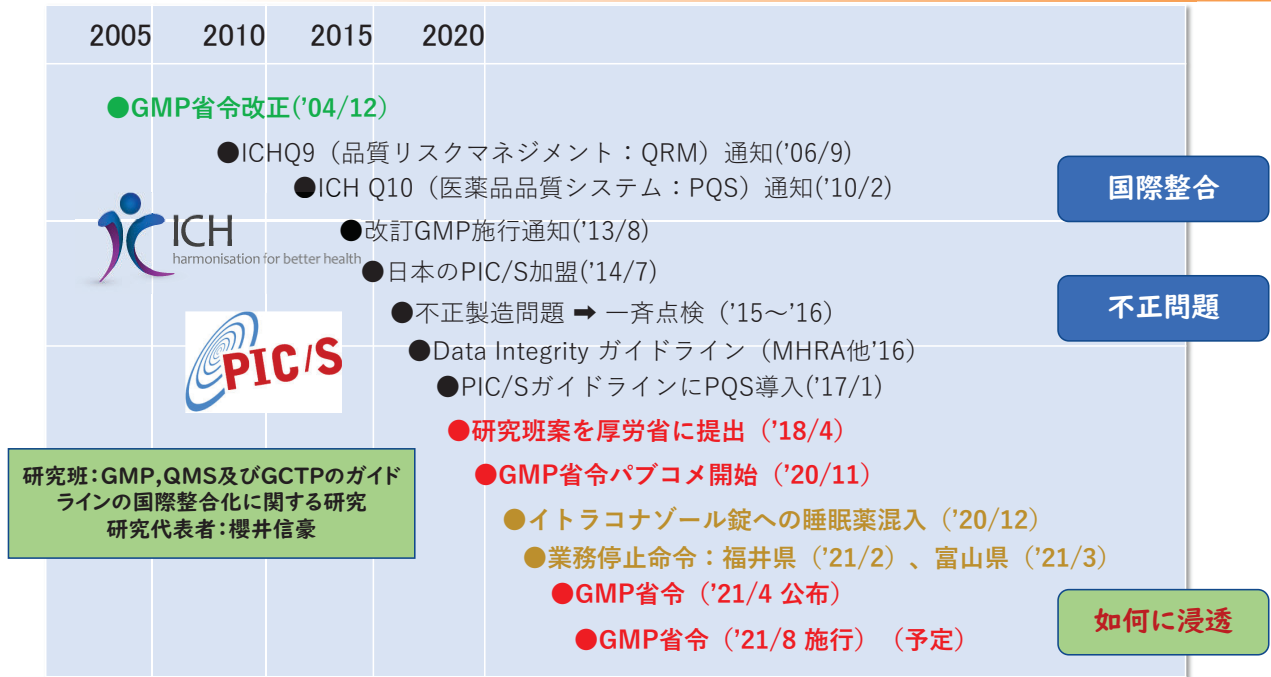
責任役員
の設置へ

コンプライアンス上の
問題

GMP上の問題

改正GMP省令対応の経緯

これまでの歩み



PMDA講演スライド (令和3年2月22日、NPO-QAセンター創立17周年セミナー) を一部改変

23

改正GMP省令の構成

第一章 総則

- 第一条 趣旨
- 第二条 定義
- 第三条 適用の範囲
- 第三条の二 承認事項の遵守

第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

第一節 通則

- 第三条の三 医薬品品質システム
- 第三条の四 品質リスクマネジメント
- 第四条 製造部門及び品質部門
- 第五条 製造管理者
- 第六条 職員
- 第七条 医薬品製品標準書
- 第八条 手順書等
- 第八条の二 交叉汚染の防止
- 第九条 構造設備
- 第十条 製造管理
- 第十一条 品質管理
- 第十一条の二 安定性モニタリング
- 第十一条の三 製品品質の照査

- 第十一条の四 原料等の供給者の管理
- 第十一条の五 外部委託業者の管理
- 第十二条 製造所からの出荷の管理
- 第十三条 バリデーション
- 第十四条 変更の管理
- 第十五条 逸脱の管理
- 第十六条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
- 第十七条 回収等の処理
- 第十八条 自己点検
- 第十九条 教育訓練
- 第二十条 文書及び記録の管理

第二節 原薬たる医薬品の製造管理及び品質管理

第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理

第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理

第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

附則

24

改正GMP省令で追加された主な事項

- ICH Q10に示される経営陣（→製造業者等）の責任や医薬品品質システム
- 品質部門→「品質保証に係る業務を担当する組織」と「試験検査に係る業務を担当する組織」
- GMP施行通知改訂時（2013/8）の追加6項目
 1. 品質リスクマネジメント
 2. 製品品質の照査
 3. 安定性モニタリング
 4. 原料の参考品保管
 5. 原料等の供給者管理
 6. バリデーション基準改訂関連事項
- 製造業者から製造販売業者への連絡(変更、逸脱)
- 外部委託業者の管理
- 承認書遵守の徹底
- データ完全性の確保
- 設備共用に関する規定
- 医薬部外品GMPの新設(第33条～第53条)

25
熊保大・蛭田修特命教授資料を一部改変

改正GMP省令における重要課題

- ◆ 承認書との不整合
- ◆ 安定性モニタリング
- ◆ 医薬品品質システム
- ◆ 品質文化の醸成

第3条の2 承認事項の遵守

第3条の2（承認事項の遵守）

法第14条第1項に規定する**医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を**法第14条第1項若しくは同条第15項（法第19条の2第5項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。）又は法第19条の2第1項の承認を受けた事項（以下単に「**承認事項**」という。）**に従って製造しなければならない。**ただし、法第14条第15項の軽微な変更を行う場合においては、同条第16項（法第19条の2第5項において準用する場合を含む。）の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。

熊保大・蛭田修特命教授資料参照

製造販売業者との連携強化

研究班案

背景・コンセプト

- 製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検
厚生労働大臣により承認を得た医薬品の内、**約7割において相違。**
(2016/6)
 - 法令上の規定
製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きは、製販業者が主体だが、**製造業者が製造・試験方法の変更を製販へ適切に連絡することが不可欠。**
 - 製造拠点のグローバル化
製販業者→製造業者（GQP省令）
- 「製造業者－製販の連携・情報共有」及び「製造販売承認事項の遵守」における、**製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示。**

製販への連絡・製販との連携

◆ 製造販売業者との取決め

GQP省令第7条（製造業者との取決め）を、GMP省令要求事項としても明記。

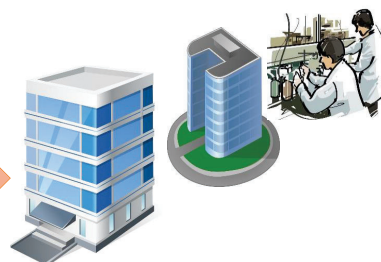
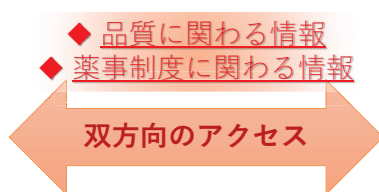
◆ 取決めに基づいた連絡・連携の実施

● 品質に影響するおそれのある事案の発見・情報入手

- ✓ 安定性モニタリング結果の異常値
- ✓ 重大な逸脱
- ✓ 品質・承認書に影響のある変更
- ✓ 品質情報



製造業者／製造所



製造販売業者

PMDA講演資料を一部改変

29

製造販売業者への報告が規定された条文

第11条の2（安定性モニタリング）

第2項 最終製品の製造業者等は、安定性モニタリングの結果、規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合は、当該医薬品に係る**製造販売業者**に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとること。

第14条（変更の管理）

第1項第2号 変更の評価の結果から、当該変更が製品品質もしくは承認事項に影響を及ぼす場合、またはおそれがある場合には、関連する**製造販売業者等に連絡**し、確認を受けること。

第2項第2号 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、当該製品に係る製造販売業者及び法第19条の2第1項の承認を受けた者に対して連絡すること。

第15条（逸脱の管理）

第1項第2号 重大な逸脱が生じた場合は、当該逸脱に関連する製品に係る**製造販売業者**に対して速やかに連絡すること。

第16条（品質等に関する情報及び品質不良等の処理）

第2項 製造業者等は、品質不良又はそのおそれが判明した場合には、当該品質情報に関連する製品に係る**製造販売業者**に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとること。

熊保大・蛭田修特命教授資料を一部改変

30

安定性モニタリングに関する不備事例

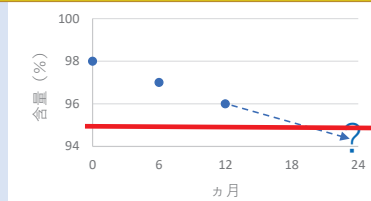
● OOTへの対応が不適切であった事例

- 含量に低下傾向が認められた。12か月経過品の含量試験の結果から、12か月以降も同様のペースで低下した場合、製剤の有効期限である24か月時点で規格下限値に達する恐れがあった。
- しかし、市場流通ロットの品質影響について評価を行っていなかった。
- 安定性試験手順書では、各試験時点で結果が得られた際に、規格への適合性を確認することは定めていたが、有効期限内の品質が確保されるかどうかの評価を行うことは定めていなかった。

【安定性モニタリングの目的】

「流通品の品質確保」

有効期限内にわたって製品が規格内に留り、また留まり続けることが期待できるかを評価すること。



第17回NPO-QAセンター講演会 PMDA 原賢太郎 講演資料から

31

改正GMP省令 安定性モニタリング

(安定性モニタリング)

第十一条の二 最終製品たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品について、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

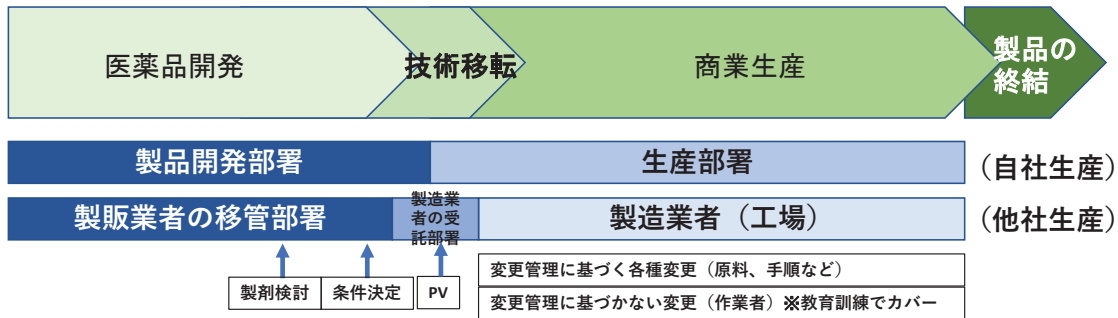
- 一. 品質リスクを特定し、評価を行った結果に基づいて、安定性モニタリングを行う医薬品を適切に選定し、必要量の検体を採取すること。
- 二. 当該医薬品の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び適合しない場合に当該医薬品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること。
- 三. 第一号の検体を保管し、前号の項目について、適切な間隔で試験検査を行うこと。
- 四. 前号の試験検査の結果に基づき、当該医薬品の品質への影響を評価すること。
- 五. 前四号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

2 製造業者等は、前項第四号の評価の結果から、当該医薬品の規格に適合しない場合又はそのおそれがある場合においては、当該医薬品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

PMDA講演資料を一部改変

32

承認書の不整合と安定性モニタリングの不具合

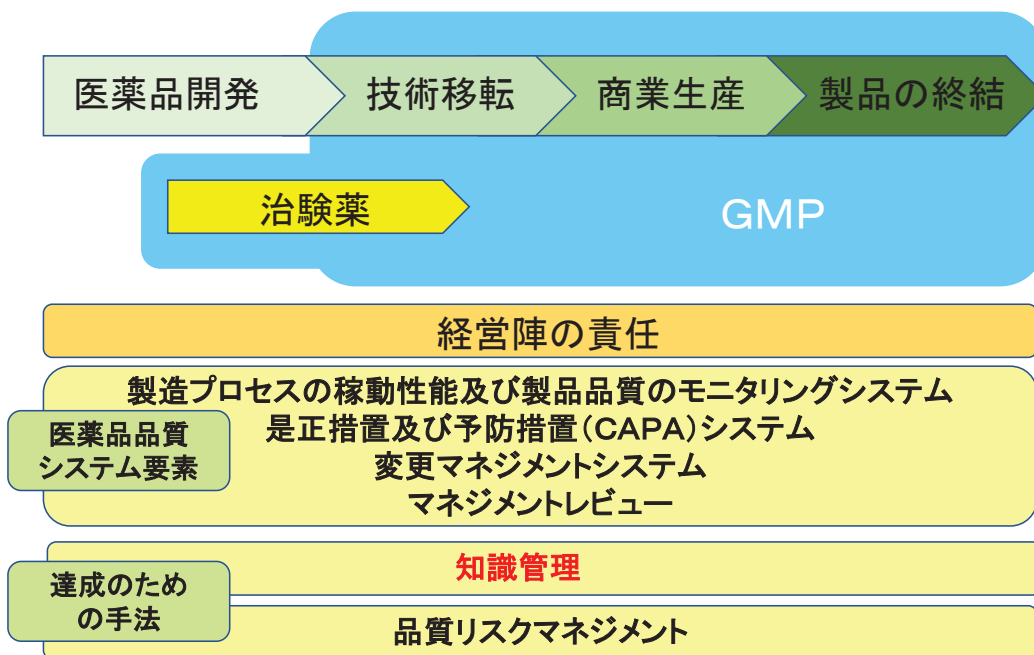


- ・ 開発部門と生産部門との連携の悪さ (直ぐに聞けない、聞かない)
- ・ 製販業者と製造業者との連携の悪さ (知識、情報量の乏しい)
- ・ プロセスバリデーション実施時の考察が甘い
- ・ 生産サイドで品質規格に合致させるため、小手先の改善が仇に。
- ・ 変更管理の詰めの甘さ など

特に後発品は開発期間が短く、要注意



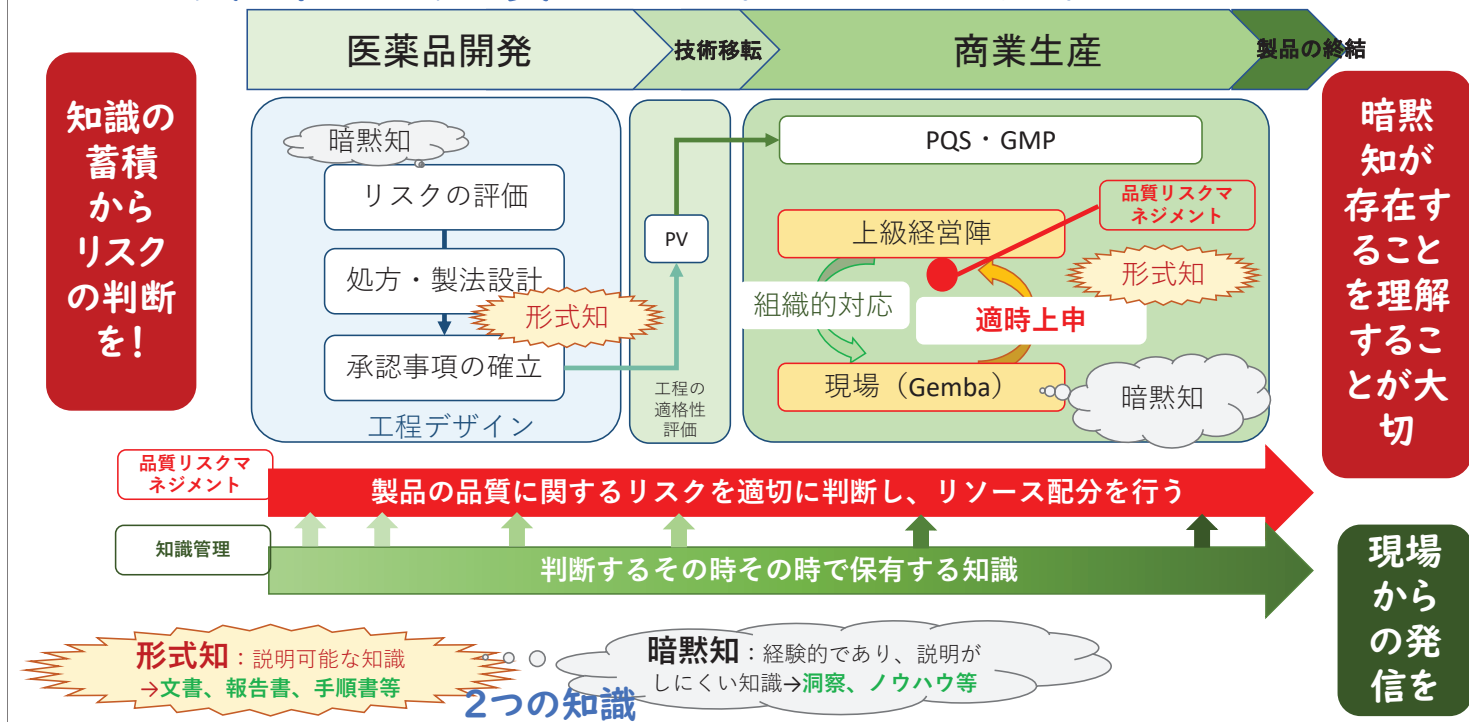
製品のライフサイクル (ICH Q10の概念)



「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日付け課長通知)

* 一部改変

PQSを回すために大切なこと 知識を管理し、品質リスクマネジメントに活用する



新GMP省令:第3条の三 医薬品品質システム

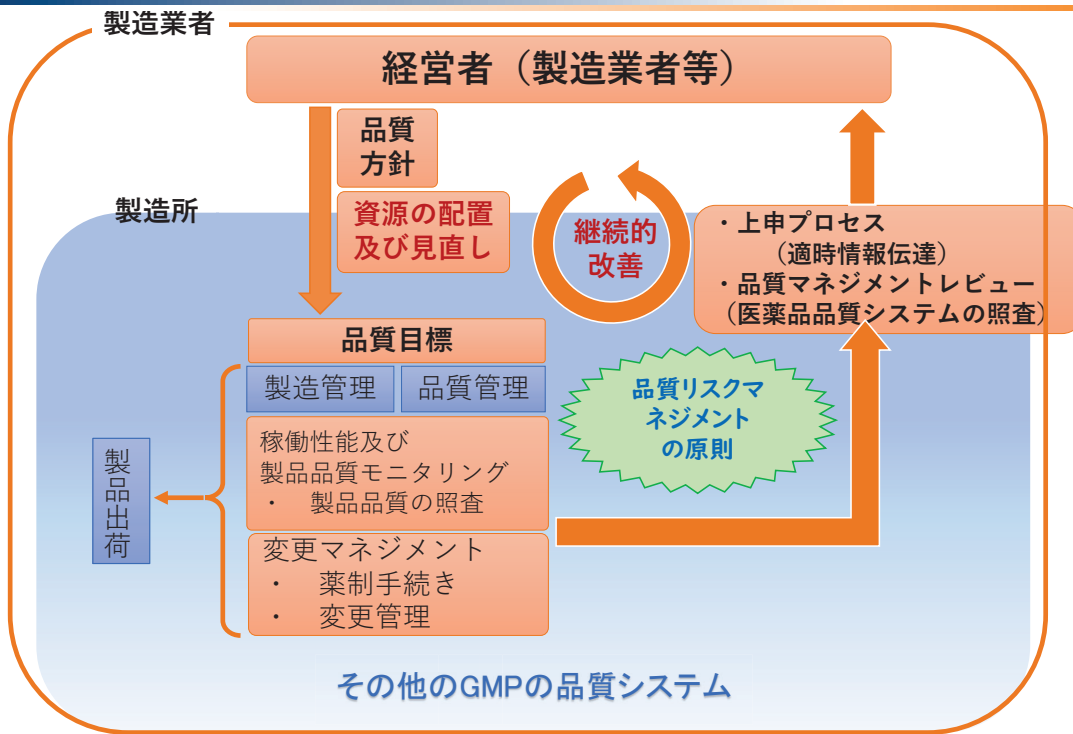
経営者:
必要な資源
の配分が出
来る方

- 製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。
- 一 製品品質を確保するための基本的な方針（以下「品質方針」という。）を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示すこと。
 - 二 法第十七条第六項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品の製造を管理する者（外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者）（以下「製造管理者」と総称する。）又は第四条第三項第一号に規定する品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。
 - 三 製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員に対し、品質方針及び品質目標を周知すること。
 - 四 品質方針及び品質目標を達成するため、必要な資源（個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理及び品質管理に活用される資源をいう。）を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。
 - 五 前二号の業務に係る記録を、あらかじめ指定した者に作成させ、これを保管させること。

医薬品品質システム (PQS) について

省令に新規追加。

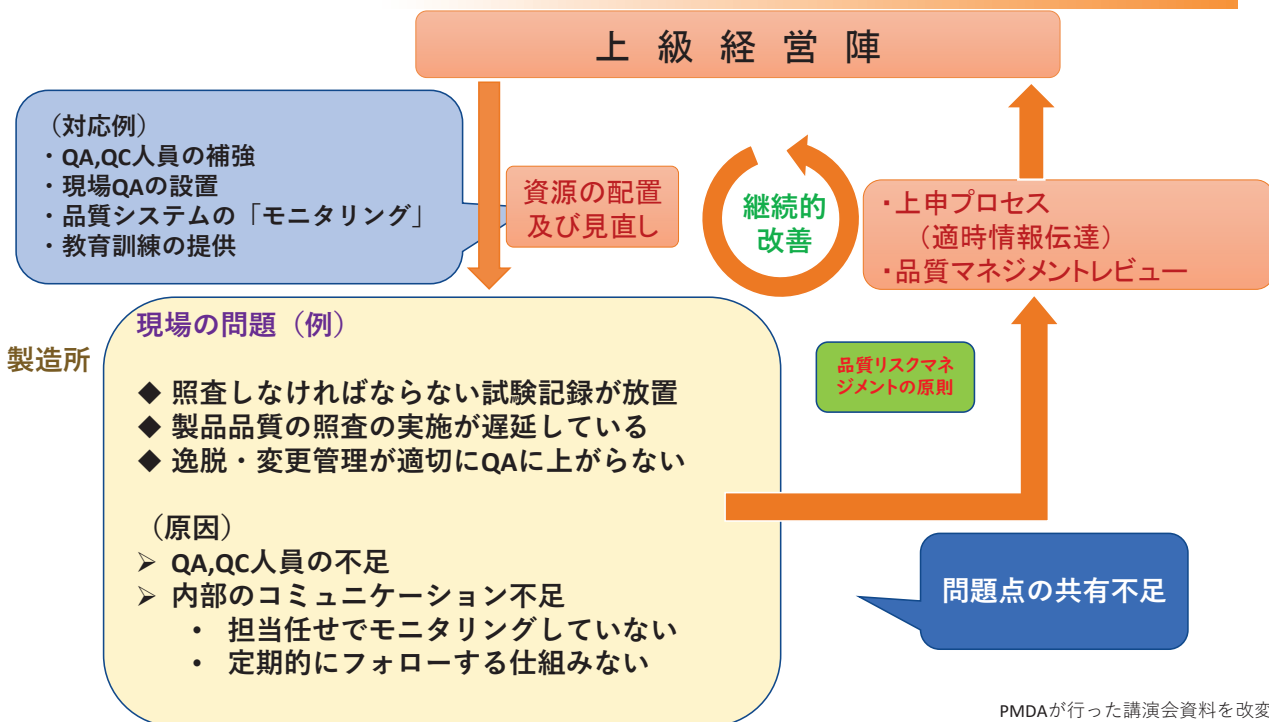
PQSを回さなければ省令違反になります！



PMDAが行った講演会資料を改変

37

医薬品品質システムの運用 (例)

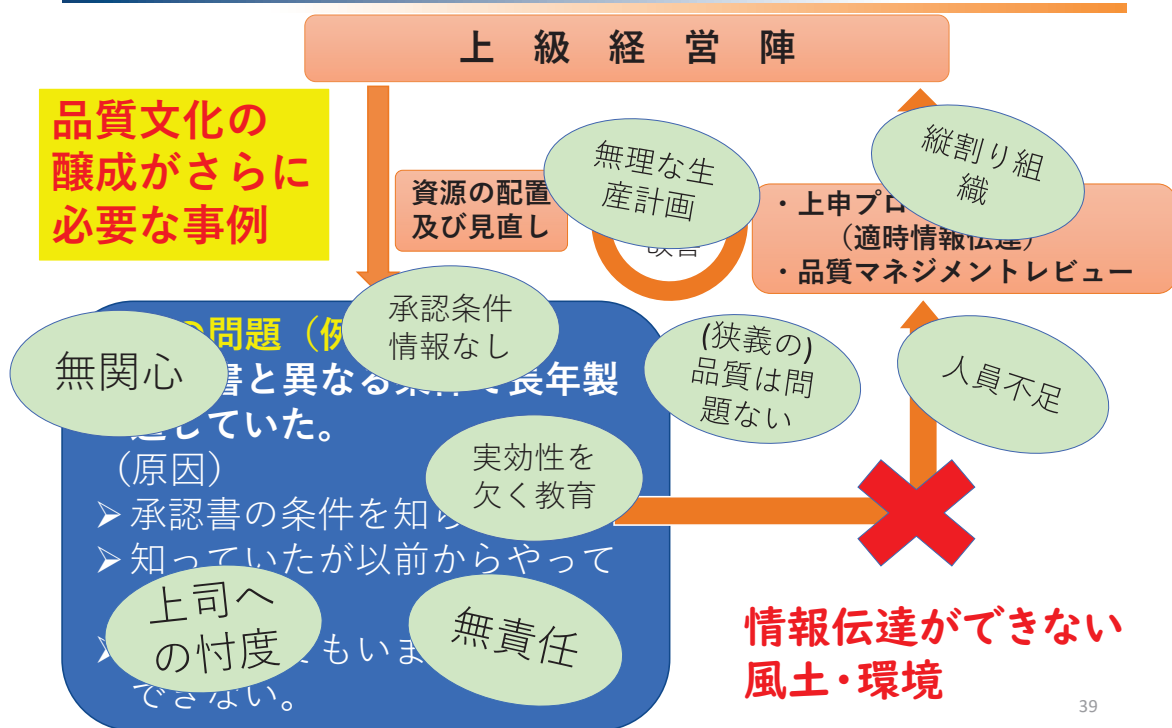


課題：本システムが適切に回せるか

PMDAが行った講演会資料を改変

38

PQSの破綻例（上申プロセスの欠陥）



39

PMDAが行った講演会資料から

FDAの考えに学ぶ: Beyond Compliance



FDAのビジョン（21世紀の医薬品品質システムイニシアティブ）^{1), 2)}

- 「広範な行政監視なく、高品質の医薬品を確実に製造できる、最大限に効果的で、機敏で、柔軟な製薬企業」
"A maximally efficient, agile, flexible pharmaceutical manufacturing sector that reliably produces high quality drugs **without extensive regulatory oversight**"

ビジョン実現のために³⁾

- 「**Culture of Quality beyond Compliance**」(コンプライアンスを超えた、品質重視の文化へ)

FDAは、ビジョン達成に向けてQuality Culture を強調している

1) Pharmaceutical Quality Assessment Workshop, Oct 2005.

2) <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm128080.htm>

"Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach Progress Report" (May 2007)

3) PDA/FDA Joint Regulatory Conference, Sep 2014.

品質文化 (Quality Culture) とは



PIC/S DIガイドライン(案3)→

6. Organisational Influences on Successful Data Integrity Management

6.3 Quality Culture

6.3.1 Management should aim to create a work environment (i.e. **quality culture**) that is transparent and open, one in which personnel are encouraged to freely communicate failures and mistakes, including potential data reliability issues, so that corrective and preventive actions can be taken. Organisational reporting structure should permit the information flow between personnel at all levels.

信頼性確保に品質文化が土台となる。

訳：問題が発生した際に適切な是正措置及び予防措置を取ることができるように、職員が失敗や誤りについて潜在的なデータ信頼性の問題も含めて、自由にコミュニケーションを取ることができる透明性が高いオープンな職場環境（品質文化）を作ることが経営陣の目標としなければならない。

WHO:

Annex 5 Guideline on good data and record management practices (June 2016)

組織の透明性を確保することは品質文化の重要な要素である。

訳：経営陣は、正確にリスクを把握し、必要なリソースを投入して、目標達成及びデータ品質基準を達成することができるようにするため、職員が失敗についてありのままに報告することができる品質文化を社内で作ること。

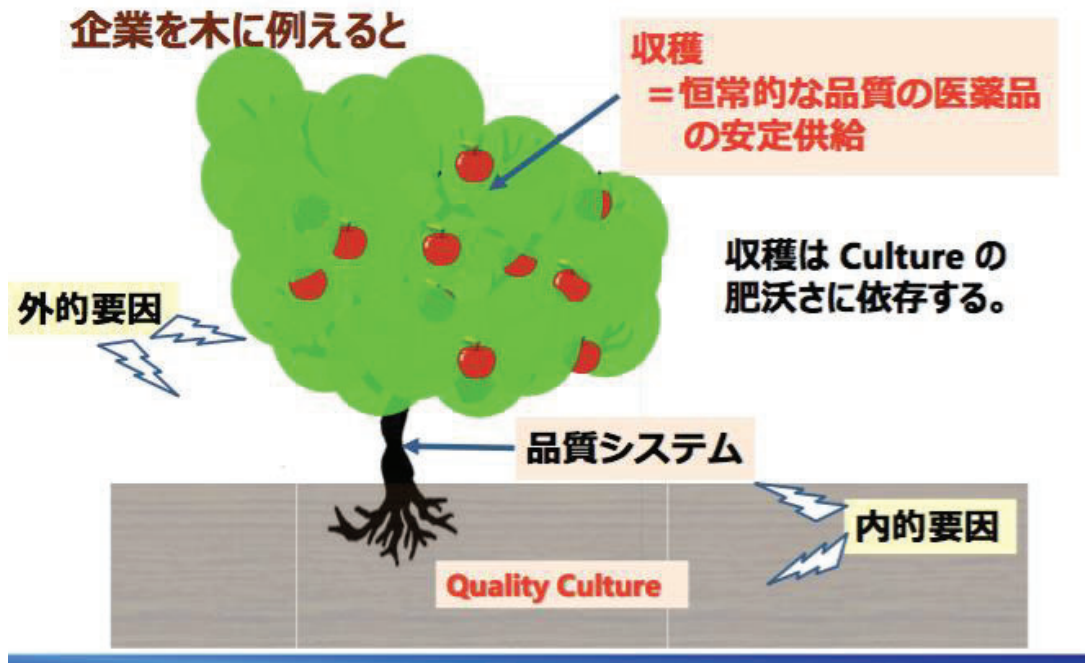
FDA:

Data Integrity and Compliance With Drug cGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry (Dec 2018)

DIを重視する品質文化をcreateすることはManagementの役割、責任である。

訳：経営陣の最も重要な役割は、データ完全性が企業の根幹となる価値であり、データ完全性の問題を明らかにし速やかに報告することが職員に求められていることを職員がきちんと理解している品質文化を作ることである。経営陣による品質文化のサポートがない場合、品質システムが崩壊し、cGMP遵守違反につながる場合がある。

「品質文化」のイメージ



品質文化の醸成のための努力



品質文化の醸成に失敗すると・・・



課題：経営者、従業員ともに適切な教育・訓練が大切である。

“実効性のある教育”の重要性

改正GMP省令 第十九条（教育訓練）

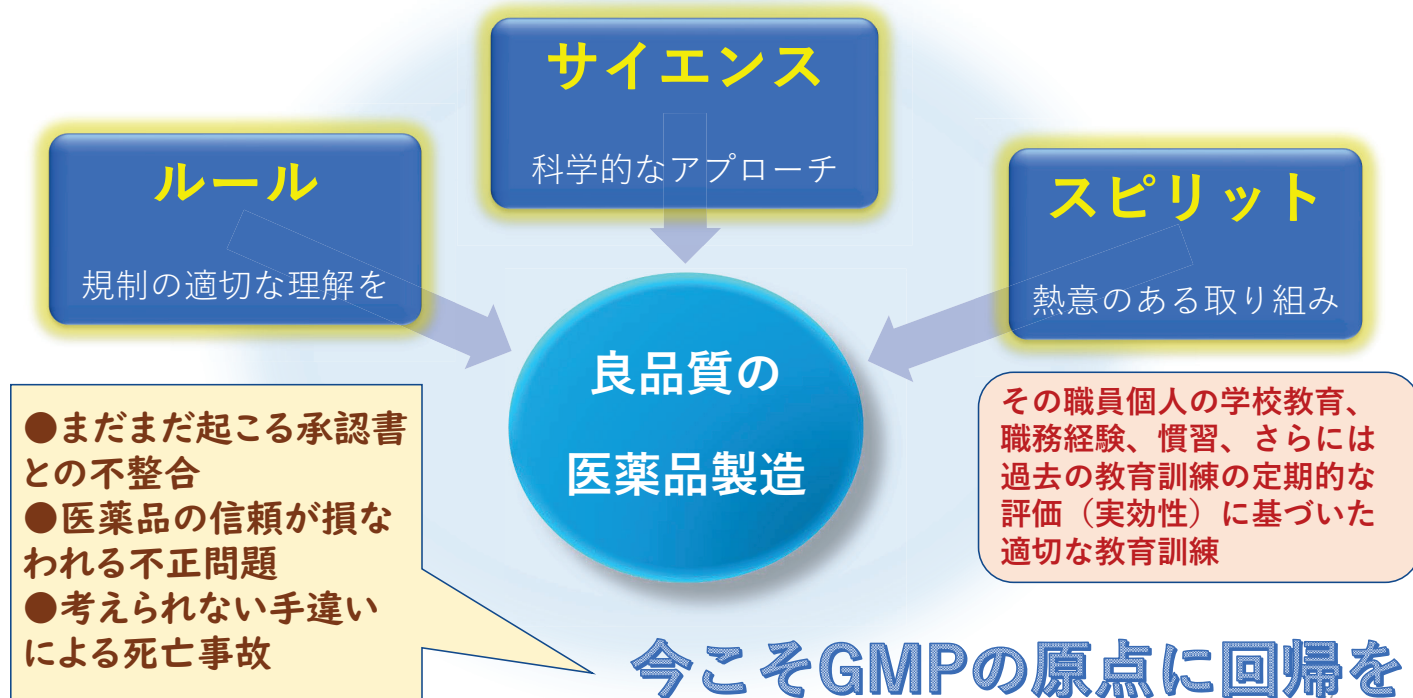
製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。
- 四 **教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。**

あなたの職場の教育訓練は形骸化していませんか？

- ・参加することに意義があるのだ（×）
- ・教育記録の残し、GMP査察時に見せられればいいのだ（×）

適切なGMPの運用を目指す効果的なトレーニングを



配信予定のe-ラーニングについて

コンセプト


- ルール、サイエンス、スピリットの3つを意識した構成
- 対象者別に4クラスを作成（クラス1：オペレータ/パート社員、クラス2：現場責任者、クラス3：GMP上の責任者、クラス4：経営者等）
- 基礎（共通）コースのほか、分野別（原薬、無菌、生物、再生、包装、QA、QC）を設定
- 携帯等で見ることが出来、試験を入れても20分程度で完了するコンテンツ
- 各製造所でそのまま活用可能なもので、教育訓練責任者等へ受講情報を送信

配信予定のe-ラーニングについて

クラス分類

クラス 1  現場で働くオペレーター、パート社員向け
 (→) **現場レベルでの基本的なGMP等の浸透**

クラス 2  現場の監督やオペレーター等を指導する立場の方向け
 (→) **現場での適時・適切な対応を促せるような知識**

クラス 3  製造所の（GMP上の）責任者向け
 (→) **責任者レベルでの適切な対応を促せる知識**

クラス 4  経営者向け
 (→) **コンプライアンス、品質文化など**

コンテンツのコンセプト一例（ルール、サイエンス、スピリット）

クラス 1


 現場オペレーター、
 パート社員

✓ ルール	製薬に関する規制
	GMPとは
	製造販売承認書
	手順書の重要性
	記録の重要性
	日本薬局方とは
	製品標準書とは
	サンプリング
	防虫防鼠管理
	原材料の受け入れ
✓ サイエンス	衛生管理（手洗い、清掃、消毒、更衣）
	バリデーションとは
	キャリブレーションとは
	微生物の汚染、増殖
✓ スピリット	品質の重要性
	過去の薬害、事件
	不正問題（不正行為の事例）
	異常、逸脱の察知、報告の重要性
	データインテグリティとは

コンテンツのコンセプト一例

クラス別の例：微生物の汚染、増殖

クラス 1



現場オペレーター、
パート社員



微生物はいたるところにいる

クラス 2



現場指導者



微生物汚染は絶対に避けること

クラス 3



GMP責任者



微生物汚染は工場にとって致命的
(製品回収の可能性)

コンテンツのコンセプト一例

クラス別の例：微生物の汚染、増殖

クラス 1



現場オペレーター、
パート社員



微生物はいたるところにいる


- 設備表面、空気、水、手指、衣服などなどすべてのものに付着している。
- 微生物というものには、細菌、真菌、ウイルスなどがある。
- 環境モニタリングは細菌と真菌をモニタリングする。
- 真菌が検出された場合は大問題。
- 工場では、決められた薬剤しか使用できません。
- 決められた方法で手指の洗浄、消毒を徹底。

コンテンツのコンセプト一例

クラス別の例：微生物の汚染、増殖

クラス2


現場指導者


微生物汚染は絶対に避けること


- 原則、作業実施時にモニターし、作業が適切に実施されていることを確認する。
- 培地成分が残存しないようにサンプリング表面はふつうは消毒する。
- 作業実施中に起こったイベントについては、事細かく記録を取るようオペレーターに指示。
- 他ロットへの影響
- 環境モニタリングはトレンド解析を行う。

コンテンツのコンセプト一例

クラス別の例：微生物の汚染、増殖

クラス3


GMP責任者


微生物汚染は工場にとって致命的
(製品回収の可能性)

- 環境モニタリングで逸脱が発生した際、逸脱管理責任者は徹底的に調査
- 原因究明
- 製品の品質にどのように影響するかを評価
- 他ロットへの影響評価
- 製販業者、マネジメントに対し、タイムリーに報告

配信予定のeラーニングについて

●コンテンツ作成者（敬称略）：

佐々木次雄、蛭田修、水谷学、青木登、今井良則、大久保孝樹、奥川隆政、
小山靖人、庄司和壽、添田慎介、鷺見裕、高平正行、辻博昭、中山昭一、
長江晴男、長嶋孝司、真野栄一、美濃屋雅宏、人見英明、萬弘太郎

●監修：東京理科大学薬学部医療薬学教育研究支援センター
「医薬品等品質・GMP講座」

●配信：株式会社 じほう

●時期：2021年10月1日配信開始予定

●クラス0（初めて製薬工場で働く方に）作成

5月現在、
約150コンテンツ
作成に着手

55

櫻井信豪 編・著
「ゼロから学ぶGMP」

定価4000円（税別）



購入方法：[Amazon.co.jp](https://www.amazon.co.jp/ゼロから学ぶgmp)：ゼロから学ぶgmp

- 第1章 医薬品とは
- 第2章 医薬品の品質とは
- 第3章 GMPとは
- 第4章 医薬品医療機器等法とGMP
- 第5章 GQP省令とGMP
- 第6章 GMP省令
- 第7章 変更の管理
- 第8章 逸脱の管理
- 第9章 バリデーション
- 第10章 製薬用水
- 第11章 空調システム
- 第12章 GMPの国際連携
- 第13章 再生医療等製品の品質確保
- 第14章 GDP
- 第15章 信頼を得ること

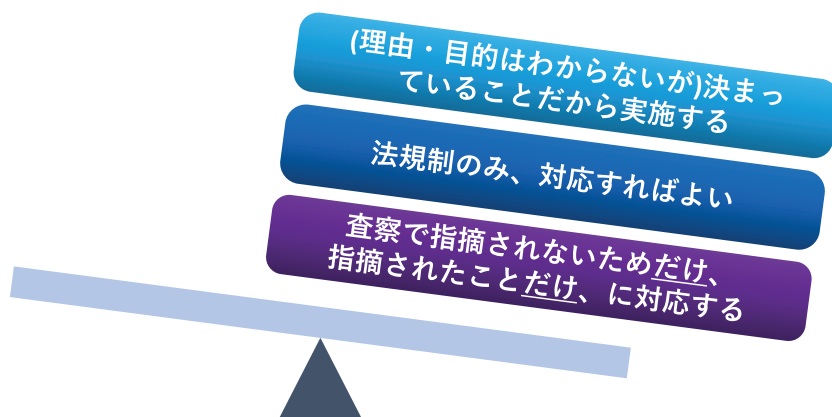
Blind Complianceの懸念 1)

“Blind Compliance”

『見かけ上の、魂が入っていないコンプライアンス』

科学的な理解やリスク
に基づく判断の欠如

魂が入らない
見かけ上の
PQS運用は
逆にリスクが
高い。



1) 2012 PDA/FDA PQS Workshop, Baltimore

2019.10.24 日本PDA製薬学会 QAQC委員会 「Quality Cultureセミナー：理論と実践」資料を改変

人間は過ちを犯すもの、でもそれを是正できるのも人間です。

- 何か不正、おかしいことを見つけたら発信する勇気（職員）
- 社会的問題になることを恐れると長期に不正が続く（経営者）
- 起こってしまっていた「負の遺産」を解消するには、多くの犠牲（社会的信頼、時間、コストなど）を払わなければならない。
- それを乗り越えるのが経営者の仕事。
- 「職場を守り、働く仲間を守り、その家族を守る」覚悟。
- そして良品質の医薬品を提供し、「使用者（患者さん）の安心・安全」を守る。（企業の責任）

まとめ

- ❖GMP：Rule, Science, Spirit
- ❖人が作る品質文化
PQS, 信頼あるものづくり

約50年前にFDAが作ったGMP啓発ビデオに出てくる「慎重な配慮」

[GMPコンプライアンスに関するビデオ](#) | [品質委員会](#) | [日本製薬工業協会 \(jpma.or.jp\)](#)

あなたが製造した医薬品をあなた自身やあなたの家族に自信を持って使用することができますか？

ご清聴ありがとうございました。

本日の講義で参考にした資料、情報等

- ・PMDAが使用した各種講演会からの情報、資料
- ・日本PDA製薬学会 QAQC委員会発表資料
- ・熊本保健科学大学・蛭田修教授（共同研究者）の資料
- ・「ゼロから学ぶGMP」（編著：櫻井信豪）

sakurai-shingou@rs.tus.ac.jp TEL:03-5228-8239

神楽坂校舎 3号館 7F 医薬品等品質・GMP講座
(櫻井研究室)

