

特集：最近の薬事行政の話題と改正 GMP 省令について

<総説>

医薬品の品質保証と GMP

—GMP 省令における医薬品品質システム (PQS) の観点から—

小山靖人

小山ファーマコンサルティング

A perspective on quality assurance and GMP for the manufacture of medicinal products: from the viewpoint of implementation of pharmaceutical quality system based on GMP Ministerial Ordinance

KOYAMA Yasuto

KOYAMA Pharma Consulting

抄録

2021年4月に改正されたGMP省令では、医薬品品質システム (PQS) に関する規定が新たに加えられた。品質システムはISO9001が提示する考え方であり、製品そのものの品質だけでは品質を保証したことにはならず、その製造が品質システムに基づいて実施されたということが品質保証の考え方の要点なのである。このISO9001の考え方を医薬品の開発から製品の終結まで、すなわちライフサイクルに特化したものが医薬品品質システムのガイドライン (ICH Q10) である。グローバルのGMPであるPIC/S-GMPはQ10の考え方を取り込んでおり、今般のGMP省令の改正の骨子はこのPIC/S-GMPとQ10の考え方にある。従って、GMP省令におけるPQS規定は医薬品の品質保証の核心であるといえる。

GMP省令ではPQSは第3条の3に規定されており、その考え方をISO9001とQ10に即してまとめると次のとおりである。まず、省令における製造業者等という文言はQ10及びPIC/S-GMPにおける上級経営陣に相当する。上級経営陣並びに経営陣には医薬品の品質確保のための積極的な関与が求められており、昨今の製薬企業の品質に関わる不祥事で特に上級経営陣の責任が厳しく問われていることは周知のとおりである。次に、上級経営陣は品質方針を確立しなければならない。品質方針は従業員をはじめ社内外に周知徹底する必要がある。品質方針を達成するために、品質目標を規定し、経営陣が資源と訓練を提供し、品質目標に対して達成度を数値化した業績評価指標 (PI) を確立して運用することが求められる。複数のPIはQuality Metricsとして統合され、製造所のPQSの実効性の評価の指標となる。その評価は最終的に上級経営陣によって評価される。これがマネジメントレビューであり、その目的は、過去を振り返り、品質課題を抽出し、後の改善につなげてゆくことにある。PQSでは、品質方針の確立からGMP活動を経て、その評価、マネジメントレビューに至る一連の作業をPDCAサイクルとして理解することが重要であり、このサイクルを回すことによって継続的改善が達成される。こうした製造所におけるPQSのあり方の概要を示す文書が品質マニュアルである。

PQSがGMP省令に規定されたことによって、わが国の品質保証の体制は新たな段階に入ったといえる。より一層の医薬品品質保証の確立に向けて、今後の製薬企業の対応が期待される。

連絡先：小山靖人
〒664-0882 伊丹市鈴原町4丁目43の3
4-43-3, Suzuhara-cho, Itami, Hyogo 664-0882, Japan.
E-mail: koyamaryoza@arrow.ocn.ne.jp
[令和4年3月22日受理]

キーワード：GMP, 医薬品品質システム, 上級経営陣, 品質方針, 品質目標

Abstract

A revised version of the Japanese GMP Ministerial Ordinance was issued in April 2021, and the implementation of the Pharmaceutical Quality System (PQS) was added as a new requirement. The quality system originated in the ISO9001 standard; further, ISO9001 states that quality assurance of a product consists of the manufacturing process conducted under the quality system and the quality of the product itself. The Pharmaceutical Quality System Guideline—ICH Q10—is a specified guideline, according to the concept of ISO9001, for pharmaceutical manufacturing through the product life cycle, from development to product termination. Finally, the GMP Ministerial Ordinance was established by referring to Q10 and Q10 based PIC/S -GMP. Therefore, the PQS is regarded a core quality requirement in GMP Ministerial Ordinance.

Article 3-3 of the GMP Ministerial Ordinance defines the PQS. The essential points of this article from the perspectives of ISO9001 and Q10 are summarized as follows:

First, senior management is responsible for achieving the PQS and is asked to contribute adequately to product quality. It should be noted that the responsibility of senior management has been criticized for several quality and GMP noncompliance issues in the Japanese pharmaceutical industry. Next, senior management should establish a quality policy promoting awareness among people associated with the company. Senior management should then ensure quality objectives to implement the quality policy and provide appropriate resources and training to help the manufacturer achieve them. Performance indicators (PI) that measure progress against quality objectives should be established and integrated into quality metrics. Senior management should evaluate the effectiveness of the PQS using quality metrics comprising PI. This assessment process is conducted as a management review, as evidenced by the fact that a review of past activities of the PQS where quality issues are clarified encourages continual improvements. Finally, the entire PQS process from establishing the quality policy to the management review, including daily GMP activities and periodic checks for them, can be described as a PDCA cycle. Suitable application of the PDCA cycle to the PQS introduces continual improvements. The PQS structure described above was reviewed and documented as a quality manual at a production site.

Establishing quality assurance in Japanese pharmaceutical companies advances to a new era with the PQS defined in the GMP Ministerial Ordinance. Further challenges for pharmaceutical companies are expected to ensure product quality.

keywords: GMP, Pharmaceutical quality system, Senior management, Quality policy, Quality objectives
(accepted for publication, March 22, 2022)

I. はじめに

GMP関連の業務を担当されGMPの世界に踏み出された方々、あるいは日々GMPに取り組んでおられる方々に、医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System, 以下PQS) という観点に基づいて、医薬品の品質保証とGMPを解説する。

筆者は外資系を含め長年製薬企業に勤務してきたが、ここ約20年間は主に品質保証関連の業務に取り組んできた。この間、製造の委受託、技術移転、及び監査を通じて国内外の多くの他社製造所を訪問する機会を得た。本論考ではこうした経験を生かして医薬品の品質保証に関わる考察を行い、皆様方に知見をご提供したい。

一般にGMPは守らねばならない基準として見なされる場合が多いように思われるが、そういう視点ではなく、筆者はGMPの根幹を医薬品の品質を保証するシステム

(PQS) であると見なすことが重要と考えている。PQSは決して新規の概念ではなく、製薬企業はかねてよりPQSの構築と維持に取り組んできたところであるが、今般改正されたGMP省令ではこのPQSが要件化され、製薬企業にとって改めて自社のPQSを見直す機会であると言える。

本論考では、PQSの根底となるISO9001[1]と医薬品品質システムのガイドライン (ICH Q10, 以下Q10) [2]の概要を説明し、その上でGMP省令[3]におけるPQSの要点を述べる。なお、以下の記述では特に断らない限り、GMP省令とは2021年4月に公布された、いわゆる改正GMP省令を指すこととする。

II. 品質保証における ISO9001 とその基本要件

製薬企業の製造所はGMP省令に対する適合性が製造

業の許可と新薬承認の要件となるため、ISO9001の承認を取得されている製造所は少ないと思われるが、産業界全体では、ビジネス上の必要性もありISO9001はよく知られており、製薬関連の原料や資材メーカーでは取得されている企業も少なくない。

ISO9001の基本要件は3つあり、①責任と権限 ②文書化 ③監査、である。この①から③を完備することによって、最終目的である顧客満足に至る、ということになる。これらの要件を医薬品の製造に照らし合わせると次のようになる。

①責任と権限

製造所には製造管理者、製造管理責任者、品質管理責任者、等の責任者が存在し、それぞれの権限によって責任を果たしている。

②文書化

あらゆる作業は文書化され、記録されねばならない、というのは言うまでもなくGMPの大原則である。製品標準書、製造指図書、製造記録、等々列挙に暇がない。①の責任と権限についても、職務要件書という形で責任者の責務が文書化される。また、文書化については、作業に対して計画書と報告書が必要であるところが肝要である。例えば、製造指図書→製造記録、バリデーション計画書→バリデーション報告書、等である。

③監査

製造所で実施する自己点検や製造販売業者による製造所監査等がこれにあたる。

このように、ISO9001の基本要件を医薬品の製造に落とし込むと、GMPがISO9001の品質保証の考え方にかかっているのか、ご理解いただけるであろう。①から③は品質システムを構成する要素の一部であるが、ISO9001は全体を通じて品質システムの考え方で一貫している。

そこで、①～③の要件を基本とするISO9001の考え方に基づいた品質システムをご理解いただけるよう、身近

な例に即して次項で考えたい。

III. 品質システムの考え方

それでは、ISO9001が提示する品質システムとはどういうものなのであろうか。「花瓶を作る」という作業を例に考えてみる。図1を参照されたい。

あるところに高名な花瓶職人さんがおり、その手によって芸術的な花瓶が完成したとする。すばらしい！工芸品の花瓶であればそれで十分であろう。しかし、言うまでもなく医薬品の製造は工芸品作りではない。医薬品の製造に即して花瓶作りを考察すると次のようになる。

- ①職人さんが使用する治具や設備（ろくろ、こて、加熱炉、等）が適切に作動することは確認したか（適格性の検証）？釉薬は受入れ試験に適合したものか？
- ②それらの治具の使用手順や花瓶作りの作業手順が文書化されており、それに従って作業を行ったか？
- ③職人さんは作業手順やその他の必要事項の教育訓練を受け、教育記録はあるか？
- ④花瓶作りを開始するにあたって、計画書があり、それは責任者によって承認されたか？
- ⑤作業中に発生したトラブル（逸脱）や計画書からの変更は記録され、必要な対処がなされたか？
- ⑦出来上がった花瓶の品質が出荷規格に照らして問題のないことを職人さんの所属とは別の部門（品質管理部門）が第三者の立場で確認したか？
- ⑥花瓶の完成後に報告書を作成し、それは責任者によって承認されたか？
- ⑦以上の作業工程全体に問題ないことを職人さんの所属とは別の部門（品質保証部門）が監査として確認したか？

というような具合である。少しでもGMPの心得のある方なら、すぐにご理解をいただけると思う。



図1 品質システムの考え方の例

この例で示した①から⑦のような手順が「品質システム」の一例なのである。つまり、「いいものができた!」, だけでは品質を保証したことにはならず, それ(物づくり)が「品質システム」の上で実施された, ということが品質保証の要点なのである。換言すれば, 出荷試験適合に代表される「製品そのものの品質」と前述の「品質システムが問題なく機能していること」が車の両輪のように結びついて, 初めて製品の品質が保証できるわけである。筆者はそれこそが品質保証であり, PQSとそれがかわるGMPの本質であると考えている。

製造現場では, 例えばプロセスバリデーションで逸脱が発生しバリデーションが不適合となっても, “出荷試験は適合で品質に問題がないのだから出荷しよう。”と短絡的な意見が聞かれることもあるかと思われる。しかし, 製品品質自体に問題がなくとも, バリデーションという品質システム上の重要事項に問題があれば品質は保証されたとは言えず, この見地から出荷はできないと考えるべきなのである。この件については, GMP省令に伴う公布通知[4]におけるバリデーション指針において, 「プロセスバリデーションで製造した製品を製造所から出荷する場合には, そのバリデーションの結果から当該工程が妥当なものである旨が検証されていることに加えて, GMP省令に規定する要求事項等に適合している必要があるものであること。(一部改変)」とあり, 同様の考え方が貫かれている。

このようなISO9001の品質保証の考え方, つまり品質システムはグローバルで支持されている現代の品質保証の基本である。私見ながら, ISO9001の品質システムに関する考え方はヨーロッパが生み出した一つの社会科学のように思われる。

IV. 医薬品品質システムのガイドライン (ICH Q10)

わが国では, 2010年にQ10が厚労省より通知として発出された。この国際的なガイドラインもISO9001のコン

セプトに基づいている。Q10とは, PQSの構築と維持によって, ISO9001をベースに医薬品の開発から製造・品質管理全般を包括し, 継続的改善を推進する指針ということができる。ちなみにICHとは医薬品規制調和国際会議と訳される組織で, もともと医薬品の開発と承認申請の効率化, 国際調和を目的として, 日米欧の3極で設立された。現在は世界中の多くの国と機関が参加している。なお, Q10とは品質分野 (Quality) の10番目のガイドラインということになる。GMP関係では, 例えば7番目のQ7が「原薬GMPのガイドライン」として知られている。

Q10が制定された背景としては, 製造所のみを対象としたGMPだけでは医薬品の品質を保証できない, このため, 企業 (上級経営陣) としての責任や製品開発と生産工場間の技術や知識の共有など, これまでGMPに含まれていなかった観点が必要である, という考えがある。

Q10は製品のライフサイクル全体を対象としている。製品ライフサイクルとは, I 医薬品開発, II 技術移転, III 商業生産, IV 製品の終結, という4段階を意味する。いわば, 医薬品の揺り籠から墓場まで, ということである。対象がIIIの商業生産のみに限定されないことに留意されたい。この4段階, つまり製品ライフサイクルの全体を通して, PQSを構築し, 維持することで, Q10の目的が達成される。

それでは, Q10の目的とは何であろうか, それは, ① 製品実現の達成 ②管理できた状態の確立及び維持 ③ 継続的改善の促進, であるとされている。難解であるが, 読み替えれば, 過去と現在におけるPQSの構築と維持の状況を振り返り (②), 課題を抽出することによって未来に向けて改善を行い (③), そういう作業によって最終的に製品の品質を確保する (①) ということになる。

Q10には付属書2として, その梗概を示す図解が添付されている (図2)。ここでは, 製品ライフサイクルを通して, 経営陣の責任が求められ, PQSを構成する代表的な品質システム要素とPQSを達成するための手法が示されている。

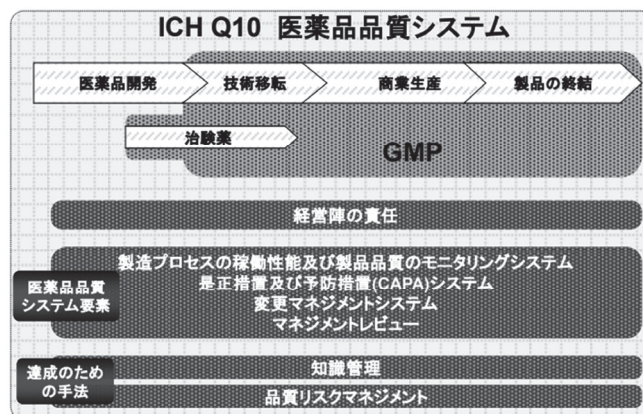


図2 医薬品品質システムモデルの図解

V. GMP 省令

今般のGMP省令の改正では、改正の主旨の一つとして、国際整合の観点から医薬品査察協定・医薬品査察共同スキーム (PIC/S) のGMPガイドライン (以下、PIC/S-GMP) [5]との整合化を図ることが挙げられている。このPIC/S-GMPはここ数年、Q10に基づく改訂が繰り返されており、公布通知においても随所でQ10が言及されている。なお、公布通知は逐条解説とも呼ばれ、GMP省令の各条項について考え方や運用を解説したものであり、GMP省令と同じく企業活動に対して拘束力があることに留意する必要がある。

品質システムの観点から、これまで述べてきた諸基準の構造を図3に示した。品質システムの考え方の基準はISO9001である。その医薬品版と言えるものがQ10である。Q10の考え方をGMPに敷衍したものがPIC/S-GMPであり、これに準拠する形でGMP省令が制定されている。ISO9001、Q10とPIC/S-GMPがグローバルの基準であるのに対して、GMP省令はわが国に特化した基準であると言える。

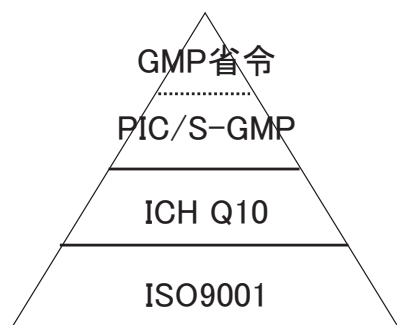


図3 品質システムの観点による諸基準の構造

以下、本論考では、品質システムに関するこうした諸基準の構造を念頭に置きながら、GMP省令におけるPQSの考え方をISO9001とQ10に即して展開する。PQSに直接関わるGMP省令の条文(第3条の3)を図4に示した。本項では、図4の条文中に太字下線で強調した、製造業者等・品質目標・品質方針・品質マニュアル、及びマネジメントレビューに着目し、また、PQSにおけるPDCAサイクルとプロセスマップ及び品質システム要素についても考察する。

1. 製造業者等とは? ~上級経営陣と経営陣の責務

GMP省令第3条の3の主体(主語)は「製造業者等」である。それでは製造業者等とは何であろうか。GMP事例集[6]によれば、「(外国)製造業の許可(認定)を受けた者(個人または法人)をいう。」とある。製造業の許可の対象は個々の製造所であることから、この場合、社長や役員などのいわゆる本社スタッフは含まれない。このため、2020年11月にGMP省令の改正案が公表された際に、省令案の「製造業者等」はQ10にいう本来PQSに責任を負うべき社長等の上級経営陣を除外することでその責任を免責しており、省令の規定として適切ではないのではないかという批判があった。しかしながら、公布通知で「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は、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおける上級経営陣(Senior Management)に相当し、実効性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関しても責任を負うものであること。」とされたことにより、「製造業者等」はQ10における上級経営陣と読み替えて運用する必要があることが明示された。

上級経営陣としては、「薬事に関する業務に責任を有する役員(薬機法における責任役員)」としての社長や生産あるいは品質保証を担当する役員に限定されず、製

第三条の三 **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等の構成要素を示すこと<←品質マニュアル>**。

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<←マネジメントレビュー>**、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。

図4 GMP省令 第3条の3

ただし、太字と下線、および< >内は筆者の追記

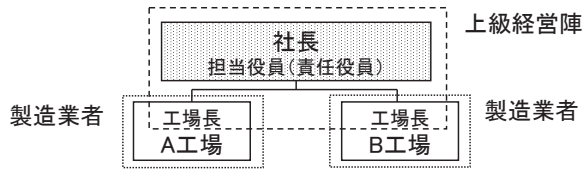


図5 上級経営陣の考え方(例)

造所におけるPQSの運用に責任を有する工場長等も含めてよいと考えられる。図5に本社スタッフと製造業者を併せた形で上級経営陣の考え方の例を示した。

PQSの構築と維持は上級経営陣のみに課せられるものではなく、経営陣も参画してなすべきものである。上級経営陣並びに経営陣の責務の要点はQ10に基づく次のようにまとめられる。

- ・品質方針の確立と周知
- ・品質方針に基づく品質目標の設定と周知
- ・適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供
- ・マネジメントレビューの実施と継続的改善
- ・情報伝達の仕組みの確立

要するに、上級経営陣並びに経営陣には医薬品の品質確保のための積極的な関与が求められているわけである。

筆者はこれまで製造販売業者として多数の製造所監査を実施してきたが、製造委託先の社長が監査のラップアップミーティングに参加されたり、あるいは現場確認に生産担当の役員が同行されているいろいろ説明されたり、という経験がある。やはり、このような上級経営陣が監査に同席されると、工場長以下の方々に適格な指示を与え、監査を有効なものとする事ができる。監査を例に挙げたが、PQSの対象に工場の責任者だけではなく上級経営陣を含めることは、製造所の品質確保の点で非常に効果があると考えられる。

他方、製造の受託を請け負うある製薬企業のWebサイトで社長メッセージを見ると、新規技術の開発や生産性の向上といった文言ばかりが目立ち、探さなければ品質という文字が見つからない。この企業の総括製造販売責任者の経験もある役員にその点を指摘したところ、「品質確保など、わざわざ言わなくても当然のことでしょう。」との回答で、品質に関する認識の低さに驚いたことがある。

昨今、遺憾にも製薬企業の品質/GMP問題にかかわる不祥事が多発している。こうした中で、上級経営陣の責任が厳しく問われていることを想起する必要がある。

例えば、爪水虫薬に睡眠薬が混入した小林化工株式会社の場合では、「本件事故が発生したのは、決して「ヒューマンエラー」などではない。代表取締役社長及び総括製造販売責任者を中心とする小林化工の経営陣が、製造現場において承認書と齟齬した製造がなされ、手順が管理されていない状態にあることを認識しつつ、それを解消するために直ちに抜本的な措置を講じることなく、放置していたことが根本的な原因と言うべきである。」とされている[7]。また、日医工株式会社のGMP違反の場合は、

「規格外となった製品の廃棄などの判断に関しては、工場長や生産本部長の承認を得る必要があったが、これらの関係者においてはGMPに関する理解が低く、製造した製品が廃棄となって大きな経済的損失が生じることを恐れていた。」という[8]。

上級経営陣並びに経営陣にあってはPQSの構築と維持に注力しつつ、患者さんの利益を第一に見据え、①品質の確保→②安定供給→③ビジネスの継続(収益確保)という優先度で経営判断すべきである。時として逆に、①ビジネスの継続(収益確保)→②安定供給→③品質の確保、というように優先度を錯誤することから、健康被害に至る可能性があるトラブルを惹起するのではなからうか。

なおここで、PQSに対してGMP省令に規定された製造管理者の責務について確認しておく。GMP省令(第5条)の要点として、製造管理者は、①品質方針と品質目標を達成するためにPQSの適切な運用を図るとともに、②PQSの運用状況を確認し、改善の必要性の有無を上級経営陣に報告すること、が新たに求められている。従って、今後、PQSの構築と維持に関わる製造所のキーパーソンとして、製造管理者の役割と責任が問われることになる。

2. 品質方針

品質方針とは、「上級経営陣により正式に表明された、品質に関する組織の全体的な意図及び方向である」(Q10)。品質方針の要件としては少なくとも、①品質面における企業活動の意図と方向性、②法令遵守、③継続的改善の促進、という3項が挙げられる。図6に、ある製薬企業(A社)のWebサイトに掲示されている品質方針を具体例として示した。ここでも、①~③の品質方針の要件が含まれていることがわかる。

こうした品質方針については、すべての従業員の理解と実践が必要である。ある製薬企業の従業員の方は、「品質方針が一斉メールでいきなり送られてきたのみで、説明も何も一切なかった。」と嘆息しておられたが、こういうことでは品質方針の周知と徹底は困難であろう。欧米の製薬企業を訪問すると、玄関ロビーに品質方針が大きな額縁で掲げられていたり、会議室や社員食堂(カフェテリア)での品質方針のパネルの掲示を目にする機会が多く、社内外に品質方針をアピールする姿勢が顕著である。他方、こうした光景は国内の製薬企業ではあまり見

- ・基準と法規制を遵守します。
- ・グローバルな基準と要件を満たす品質保証体制を維持します。
- ・品質を最優先する環境を維持します。
- ・全従業員に対し必要な教育を継続的に実施します。
- ・供給業者、委託製造業者の品質システムを監視し、改善を推進します。

図6 A社の品質方針

かけないが、品質方針の周知と徹底という観点から一考に値すると思われる。

品質方針は実現の仕組みがなければ、ただの願望に過ぎない。品質方針について、上級経営陣はどのような取り組みをしているのか、実施状況と成果及び課題を社内だけでなく、株主や社会等、ステークホルダーに示すことが必要である。「方針倒れ」では、従業員のみならず、消費者や社会に対して不誠実であることを上級経営陣は認識すべきである。

3. 品質目標～PIとQuality Metrics

品質目標は「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段」である (Q10)。Q10では品質計画というコンセプトがあり、それは品質目標を規定することによって、経営陣が資源と訓練を社内 (製造所) に提供し、品質目標に対して達成度を測る業績評価指標 (Performance Indicators, 以下PI) を確立して運用することで品質方針の達成に導く、という内容である。ここでのポイントはPIであり、PIを設定することが「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換する」ことに他ならない。なお、PIに加えて特にKPI (重要業績評価指標, Key Performance Indicators) という用語も使用される。

仮に、逸脱発生後、品質保証部門への報告が2労働日以内という手順 (目標) があるとすると、この場合に、(2労働日以内に品質保証部門に報告された逸脱の数/逸脱の総数) X 100 (%) を評価するとすれば、例えば、PI ≥ 95% というように指標を設定することで、実際の状況を対比し、「逸脱の報告」というシステムの適切性について評価できる。

品質目標として製造所で設定するPIでは次のような事項における件数や発生頻度が挙げられる。例えば、出荷不適ロット、出荷日の遅れ、重大な逸脱、OOS (試験規格からの逸脱)、苦情、回収、監査や自己点検における重大な指摘事項、等である。

従って、PI評価による品質目標の達成度の評価は単に一つのPIだけではなく、複数のPIによってなされるのが通常である。表1では複数のPIによる評価の様相を模式的に示したが、このようにPIを2次元的に展開する

表1 品質目標～PI (業績評価指標) とQuality Metrics

PI		時間(月)						
項目	目標値	1	2	3	4	5	...	12
A	X件以下						..	
B	Y件以上						..	
C	Z%以下						..	
.				
.				
.				

達成
 不十分な達成
 達成できず

ことをQuality Metricsという。製薬業界におけるQuality Metricsの概念は製造所の品質システムの実効性の評価の指標として米国FDA (食品医薬品局) が提唱したものであり、ガイダンス (案) も発出されている[9]。

Quality Metrics におけるPI評価では、時系列におけるトレンドを把握することが重要である。表1では例として月ごと (四半期ごと、等でもよい) の評価を「達成/不十分な達成/達成できず」として示した。PIによって重要な品質事項を客観的に数値化することができ、各時点におけるPIのモニタリングとトレンド分析を実施することによって、品質課題に関して「見える化」による気づきが促進できる。こうした作業を通じて、過去から現在に至る品質システムのパフォーマンス評価を把握することにより、品質目標の達成度の評価が可能となる。さらには、潜在的なリスクの抽出とトラブルの未然防止、すなわち将来的な継続的改善にも展開できる。

なお、PIの陥穽 (落とし穴) について一言。例えば、出荷不適ロットの発生件数が0件、というPIがあったとする。PIを達成するため品質に問題のあるロットであっても、患者さんの健康被害の可能性を失念し、強引に出荷しようとしないうかが。あるいは、逸脱件数のPIがあれば、逸脱を増やさないように逸脱を隠蔽しないであろうか。このような不正と言えらる行為につながるように、PIの運用にあたっては十分な注意が必要であり、経営陣は品質目標とPIの持つ意味について従業員を教育しなければならない。

4. マネジメントレビュー

GMP省令第3条の3 (図4) における「定期的に医薬品品質システムを照査」する作業はマネジメントレビューと呼ばれ、その目的は、「上級経営陣の責任としてPQSの継続する適切性及び実効性を確実にする」ことにある (Q10)。

マネジメントレビューの構造を図7に示した。比較的大きな事業体の例であるが、マネジメントレビューを3段階で実施する。まず第1層として各部局 (製造所等) で実施し、次に複数の部局を統括する部門で実施 (第2層)、最終的に社長を含む上級経営陣が実施する (第3層) というイメージである。小規模な事業体ならば第3層に相当するトップマネジメントレビューのみでよいであろう。

それでは、マネジメントレビューでPQSの実効性を評価するためにレビュー (照査) すべき対象は何であろうか。Q10では表2に示す18項目が示されている。この中では第2～4項が「定期的な品質レビュー」であり、これはGMP省令における「製品品質の照査」に対応する。また、第7～10項では「KPI評価」が求められている点が目される。なお、個々のマネジメントレビューで常にこれらの18項目をすべてレビューする必要はなく、必要な項目を選択することでもよい。

マネジメントレビューは通常は半年あるいは1年ごと

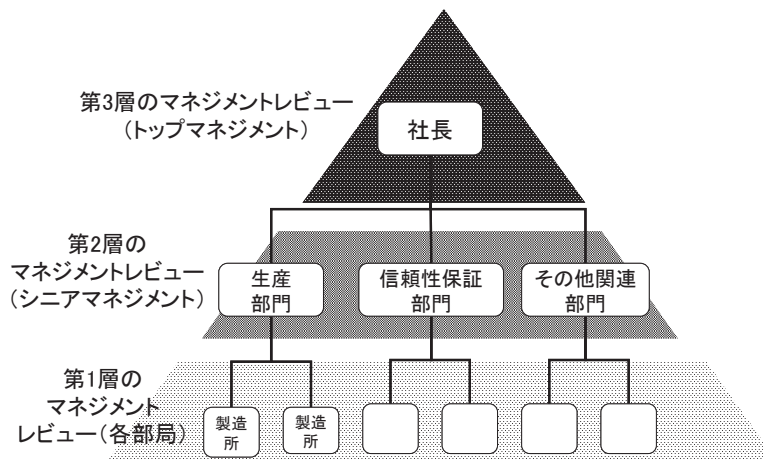


図7 マネジメントレビューの構造

表2 マネジメントレビューの要件

No.	中項目	小項目
1	3.2.4	(1) 当局の査察および指摘事項， 監査並びに他の評価の結果， 規制当局に対して行われたコミットメント
2	製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー	(2)(i)<定期的な品質レビュー> 製品品質に関する苦情及び回収のような顧客満足度の計測
3		(2)(ii)<定期的な品質レビュー> 製造プロセスの稼働性能及び品質のモニタリングの結論
4		(2)(iii)<定期的な品質レビュー> 是正措置及び予防措置から生じる変更を含む， 製造プロセス及び製品の変更とその有効性
5		(3) 前回のマネジメントレビューからのあらゆるフォローアップ措置
6	4.1 医薬品品質システムのマネジメントレビュー	(a) 医薬品品質システムの目的の達成に関する評価
7		(b)(1)<KPI評価> 苦情， 逸脱， CAPA及び変更マネジメントプロセス
8		(b)(2)<KPI評価> 外部委託作業のフィードバック
9		(b)(3)<KPI評価> リスクアセスメント， トレンド解析及び監査を含む自己評価プロセス
10		(b)(4)<KPI評価> 当局の査察及び指摘事項並びに顧客監査などの外部の評価
11	4.2 医薬品品質システムに影響を与える内的及び外的要因のモニタリング	(a) 医薬品品質システムに影響を与える規制， ガイダンス及び品質問題の出現
12		(b) 医薬品品質システムを増強するイノベーション
13		(c) ビジネス環境及び目的の変更
14		(d) 製品所有権の変更
15	4.3 マネジメントレビュー及びモニタリングの成果	(a) 医薬品品質システム及び関連するプロセスへの改善
16		(b) 資源の配分若しくは再配置及び/又は人員の訓練
17		(c) 品質方針及び品質目標の改訂
18		(d) 適切な問題を上級経営陣へ上申することを含む， マネジメントレビューの結果及び措置に関する文書記録並びに適時で実効的な情報伝達

に実施される。これについて，“製造所内で重大な品質問題が発生すれば，直ちに上級経営陣に報告している。年にわずか1, 2回のマネジメントレビューで報告する意味はあるのでしょうか。”とのご質問をしばしばいただく。ここで考えるべきことは，マネジメントレビューの目的は，過去半年や1年を振り返り（レビュー），品質課題を抽出し，上級経営陣の理解及び指示を得て，後の改善につなげてゆくこと，すなわち継続的改善であるということである。マネジメントレビューはトラブル対策会議ではないのである。また，上級経営陣に報告する

ということ，いい事ばかりを上申する傾向があるかも知れないが，それでは上級経営陣も指示のしようがなく，継続的改善も不可能である。マネジメントレビューが成果報告会とならないように留意する必要がある。

5. PQSにおけるPDCAサイクルとプロセスマップ，及び品質システム要素

ここでPQSにおけるPDCAサイクルについて考察する。品質システムの考え方のベースとなるISO9001では，PDCAサイクルによって品質システムを運用することを

求めている。ISO9001に従ってPDCAサイクルを説明すると、次のようになる。

- ・ Plan：システム及びそのプロセスの目標を設定し、顧客要求事項及び組織の方針に沿った結果を出すために必要な資源を用意し、リスク及び機会を特定し、かつ、それらに取り組む。
- ・ Do：計画されたことを実行する。
- ・ Check：方針、目標、要求事項及び計画した活動に照らして、プロセス並びにその結果としての製品及びサービスを監視し、(該当する場合には、必ず)測定し、その結果を報告する。
- ・ Act：必要に応じて、パフォーマンスを改善するための処置をとる。

PDCAとは以上の項目の頭文字を採ったものである。

このPDCAサイクルをPQSに展開したものの概念図を図8に示した。このような図をPQSのプロセスマップという。

PQSの要素をPDCAサイクルに当てはめると、

- ・ Plan：品質方針と品質目標
- ・ Do：製造管理、品質管理、設備管理や供給者管理等の日常的なGMP活動
- ・ Check：製品品質の照査、自己点検、品質情報、等
- ・ Act：マネジメントレビュー

ということになる。

PDCAサイクルでは、マネジメントレビュー (Act)の結果を受けて、品質方針と品質目標の適格性が再検討され、必要に応じて改訂されることで、さらにDo以後のサイクルが再び回る、ということになる。サイクルの全体は品質リスクマネジメントの原則が適用される。こうしたPDCAサイクルを適切に運用することによって、PQSの構築と維持が可能となり、継続的改善が達成可能となる。

ところで、プロセスマップ (図8) でPDCAサイクルの見地からPQSの概要を示したが、それではPQSを構成する個々の主要な品質システム要素とは何であろうか。

GMP省令第8条 (手順書等)を見ると、「製造業者等は、(中略)次に掲げる手順について記載した文書 (以下「手順書」という。)を作成し、…」とある。「次に掲げる手順」を要約して示すと、表3に掲げる16項目となる (GMP省令では加えて「その他」がある.)。

これらの項目の多くでは、「責任者が〇〇を指示すること.」、あるいは「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なわせなければならない。」と規定されている。つまり、これらの16項目の事項に関しては、製造所でそれぞれの手順書を整備し、責任者を置いて、適切に管理せよ、ということなのである。従って、これらの事項はGMP省令における品質システムの主要な要素、いわば核心であるといえることができる。製薬企業はこれらの品質システム要素を中心としてPQSを構築し維持する必要がある。

6. 品質マニュアル

GMP省令第3条の3 (図4) では、「(品質方針)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等の構成要素を示すこと」とあり、この文書が品質マニュアルである (Q10)。要するに、品質マニュアルとは製

表3 GMP省令における品質システム要素

1	衛生管理
2	製造管理
3	試験検査管理
4	安定性モニタリング
5	製品品質の照査
6	原料等の供給者管理
7	外部委託業者の管理
8	出荷管理
9	バリデーション
10	変更管理
11	逸脱管理
12	品質情報と品質不良
13	回収処理
14	自己点検
15	教育訓練
16	文書管理

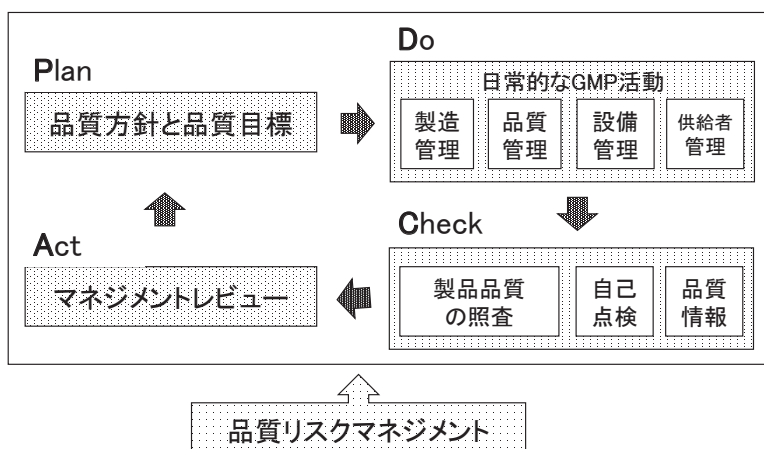


図8 PQSのプロセスマップと継続的改善

造所におけるPQSのあり方の梗概を示す文書と言える。このため、品質マニュアルの内容を製造所内に周知させる必要があるが、品質マニュアルを上級経営陣がPQSを理解するための教育ツールの一つとして捉えている企業もある。

Q10によれば、品質マニュアルに記載すべき要件として次の4項目が示されている。

- ①品質方針
- ②PQSの適用範囲
- ③PQSのプロセス並びにそれらの順序、関連性及び相互依存性の特定（プロセスマップ等）
- ④PQSにおける経営陣の責任

品質マニュアルの作成については製薬企業ごとに様々なアプローチが考えられ、次のような事例がある。

- ・プロセスマップを中心とした記述。当該の製造所におけるプロセスマップに従い、その構成要素の詳細を文書化したもの。
- ・文書体系を中心とした記述。プロセスマップの構成要素のそれぞれには表3に挙げた主要な品質システム要素に関する手順書をはじめとする、業務に対応した多くの手順書が付随する。プロセスマップはこれらの文書体系の観点から記述することができる。
- ・当該製造所のPQSをQ10の体裁に落とし込んで記述したもの。PMDAのWebサイトに品質マニュアルの事例が掲載されており[10]、このタイプである。なお、PMDAのこの事例はあくまで品質マニュアルのひな形であるので、品質マニュアル作成の実際にあたっては、これをコピー・アンド・ペーストすることなく、製造所の実態に即した内容の記述が必要である。

GMP省令で新規に規定されるよりも以前から品質マニュアルを制定している国内の製造所も数多くあるが、筆者の監査経験では10~20ページ程度の文書とする場合が多いようである。海外製造所の監査では、100ページ近い品質マニュアルを見せられたことがあり、この場合、逸脱管理や変更管理等の個々の品質システム要素が欧米のGMPを統合して自社のGMPとして詳細に記述されており、印象に残っている。

品質マニュアルは製造所ごとに制定する必要があると考えられるが、さらに、製薬企業全体を対象とした全社的なPQSに関わる文書として制定することも考えられてよい。この場合、商業生産（製造所）のみを対象とするのではなく、医薬品開発と技術移転、及び製品の終結という製品ライフサイクル（Q10、図2）の全般を視野に入れたプロセスマップを考察し、品質マニュアルとすることになる。

VI. おわりに～品質確保に関わる PQS の意義

今回の改正でPQSが要件化されたGMP省令について、次のような意見がある。

- ・海外企業やグローバル化を目指す国内大手企業であ

れば、PQSを軸としたGMPも理解し、運用可能であろうが、現場からの積み重ねにより成長した、たつき上げの国内企業にあっては受入れのハードルが高いように思われる。

- ・今回の改正では、視線が明らかに大企業に向いているとしか思えない。中小企業に対しては、負担をかける割には効果が薄いのではないか。品質トラブルが減少すると言うよりは、まっとうな中小企業を疲弊させるだけの気もする。

これらの意見について、PQSの重要性の観点から私見を述べたい。

これまで、わが国の製薬企業では「品質は人が作る」という思想のもとづいて、ものづくりが進められてきたと言ってよい。Japan Qualityという言葉は過剰品質という好ましくない意味で使われることもあるが、その思想の結果としてよい意味でのJapan Qualityが達成されてきたと思われる。にもかかわらず、GMP違反や品質問題が無くならない現状がある。

「品質は人が作る」という場合、「人」は経営陣よりもむしろ現場の作業者を指す意味合いが強いが、属人性を強調しすぎると、品質問題を回避する要件として作業者の倫理性や教育訓練という視点に留まってしまう。品質保証のための作業者の倫理性や教育訓練の重要性は言うまでもなく、過去から繰り返し強調され、製薬企業もそれらの対応に努めてきたはずである。しかし、GMP違反や品質問題はなくなる。

この状況を乗り越えるにはPQSを適切に運用するしかない、というのが筆者の考えである。先述のISO9001の説明の中で、「製品そのものの品質」と「品質システムが問題なく機能していること」が車の両輪のように結びついて初めて製品の品質が保証できる、という考え方を示した。この考え方を展開すれば、品質保証のためには「人」だけでは不十分であり、加えて「PQSというシステム」が機能することによって、この双方で品質保証が達成できると考えるべきである。

なお、Q10では、「(PQSの運用では)当該企業の活動の規模及び複雑さが考慮に入れられなければならない。」とされている。従って、大企業であると否にかかわらず、GMP違反や品質問題を防ぎ、品質を確保するためのPQSの重要性と必要性をよく理解し、企業内でPQSを構築し維持すべきである。

PQSはわが国の製薬企業では必ずしも明確に認識されず運用されてこなかった経緯があると思われるが、GMP省令に規定されたことによってPQSがGMPの要件となった。品質保証に「人」だけでなく「PQSというシステム」が明確に加わったことで、わが国の品質保証の体制が新たな段階に入ったことは間違いない。今後の製薬企業の対応が期待されるところである。

以上、本論考では、今般のGMP省令により要件化されたPQSについて、背景となるISO9001とQ10の理解を前提として、その要点をGMP省令第3条の3に基づいて解

説した。医薬品の品質保証とGMPに関心を持たれている方々の品質に関する議論の一助となれば幸いである。

引用文献

- [1] ISO9001:2015. Quality management systems-Requirements. International Organization for Standardization. (日本語版) 日本工業規格. JIS Q9001:2015. 品質マネジメントシステム—要求事項.
- [2] 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 監視指導・麻薬対策課長. 医薬品品質システムに関するガイドラインについて. 薬食審査発0219第1号・薬食監麻発0219第1号. 平成22年2月19日. Chief of Pharmaceutical Evaluation Division / Chief of Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iyakuhin hinshitsu system ni kansuru guideline ni tsuite.] Yakushoku shinsa hatsu 0219 dai 1 go / yakushoku kanma hatsu dai 1 go. Heisei 2 nen 2 gatsu 19 nichi: ICH. Pharmaceutical Quality System Q10. 4 June 2008. https://www.japal.org/wp-content/uploads/mt/pdf/notice/20100219_0219-1_0219-1.pdf (in Japanese) (accessed 2022-03-02)
- [3] 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. 厚生労働省令第90号. 令和3年4月28日. Ministry of Health, Labour and Welfare. GMP (Good Manufacturing Practice) Ministerial Ordinance. 28 April 2021. (in Japanese)
- [4] 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長. 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改正について. 薬生監麻発0428第2号. 令和3年4月28日. Chief of Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [GMP ni kansuru shorei no ichibukaisei ni tsuite.] 28 April 2021. https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5900&dataType=1&page-No=1 (in Japanese) (accessed 2022-03-02)
- [5] PIC/S PE009-16. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products; 1 February 2022 (最新版).
- [6] 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課. GMP事例集(2013年版)について. 平成25年12月19日. Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [GMP jireishu ni tsuite (2013 ban).] 19 December 2013. <https://www.pmda.go.jp/files/000209158.pdf> (in Japanese) (accessed 2022-03-02)
- [7] 小林化工株式会社宛, 第三者委員会の調査報告書. 2021年4月16日. Third Party Committee for Kobayashi kako kabushiki gaisha. [chosa hokokusho.] 16 April 2021. (in Japanese)
- [8] 富山県薬事審議会医薬品製造・品質管理専門部会. 医薬品の不正製造事例の再発防止及び富山県の医薬品産業に対する信頼回復の方策についてのとりまとめ. 2021年7月13日. Iyakuhin Seizo / Hinsitsu Kanri Senmon Bukai, Yakuji Shingikai, Toyama Prefecture. [Iyakuhin no fusei seizo jirei no saihatsu boshi oyobi Toyamaken no iyakuhin sangyo ni taisuru shinrai kaifuku no hosaku ni tsuite no torimatome.] 13 July 2021. (in Japanese)
- [9] FDA Draft Guidance for Industry. Submission of Quality Metrics Data. November 2016.
- [10] PMDA. 医薬品製造所における品質マネジメントシステムの活用及び医薬品品質システムの取り組みに関する研究(2018年度). PMDA. [Iyakuhin seizosho ni okeru hinshitsu management system no katsuyo oyobi iyakuhin hinshitsu system no torikumi ni kansuru kenkyu (2018 nendo).] <https://www.pmda.go.jp/files/000218596.pdf> (in Japanese) (accessed 2022-03-02)