

## はじめに

本書は、Q10 医薬品品質マニュアル(以下、品質マニュアル)をまだ制定していない読者あるいはこれから制定しようと計画している読者を対象に、現在運用している GMP の基準書や手順書をどのようにこの品質マニュアルにつなげていくのか、あるいは品質マニュアルをどのように構築すればよいのかということを中心に、GMP 手順の作成と維持管理のポイントについて解説する。なお、本書は文書類の電子的管理(印刷物を使用しない管理)の方法については対象外としている。

解説に入る前に、文書と記録の違いあるいは SOP とマニュアルの違いについて整理しておく。表 1 に ISO や GMP ガイドラインを参考にこれらの定義をまとめた。

表 1 の「JISQ9000:2006 品質マネジメントシステム - 基本及び用語」は ISO9000:2005 を基に作成した日本工業規格であり、ISO と比較して内容の変更はない。ここでは、「文書とは情報およびそれを保持する媒体である」と定義されている。文書の例として記録が挙げられ、記録は文書類と呼ばれることが多いと記述している。さらに記録についての定義もあり、「記録とは達成した結果を記述した、または実施した活動の証拠を提供する文書」としている。

EU の GMP では「記録は、指図に従っていることを示すために実施した活動の証拠を示すもの」であり、ISO9000 と同様の定義をしている。ただし、EU の GMP では生データの重要性を論述している点に注意したい。文書についての定義は見当たらない。

次に、手順とマニュアルについての定義をみると、ISO9000 では「手順とは活動またはプロセスを実行するために規定された方法」であり、マニュアルの定義はなく、品質マニュアルとしてのみ使われている。品質マニュアルは「組織の品質マネジメントシステムを規定する文書」と定義している。

WHO の GMP では「SOP とは作業を実施する手法を記載した承認されたもの」で「製造指図記録原本を補完するものとして使用する場合もある」と記載され、また EU の GMP では「SOP とは実施すべき操作を書いたもの、そこには注意事項が記載され、医薬品の製造に関する直接的あるいは間接的に適用されるべき手法を記載したもの」との記述がある。このように定義部分だけを読むことによって SOP についての具体的なイメージづくりができる。

なお WHO, EU の各 GMP ともにマニュアルという用語の定義はないが、WHO の GMP を詳細に見ていくと、設備の保全や操作に関してはマニュアルという用語が部分的にはあるが使用されていることがわかる。

長年にわたって GMP 体制を構築してきた組織にとって、最もなじみのないのがこのマネジメントについての考え方であると思う。日本の GMP では、薬剤師を尊重し、総括製造販売責任者あるいは医薬品製造管理者という資格名を与えて管理運営してきた。マネジメントとはそのような資格から完全に離れた存在であり、組織全体を持続的成功へと導いていく強力なリーダーシップ能力を要求されている存在なのである。このことを理解すれば、マネジメントに求められる責任あるいはマネジメントレビューの重要性が納得できる。

次に品質マニュアルを構築する際の注意点を述べる。

### 1.1.1 品質システムの範囲

品質マニュアルを設計する際にまず必要となるのは、適用組織である。元来、Q10 も ISO 品質システムも、会社全体で取り組むべきものである。なぜなら、Q10 は製品ライフサイクル全期間にわたり適用することとされ、その目的は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からだ。また ISO 品質システムの目的とするところは、端的に言うとも顧客満足を得ることによる組織の持続的発展と成功である。すなわち、これらの目的を達成することは、会社の中にある小さな組織による取り組みでは到底できない。

しかしながら、大きな組織で一つの品質システムを確立することは、それほど簡単なことではない。各組織の業務分担の整理から始め、組織の隅々まで品質システムを徹底するにはかなりの時間を必要とする。そこで考えたのが、比較的小さい組織で品質システムを確立・運用し、うまく機能するようになってから全社で取り組むという方法である。あるいは、最初は各工場で品質システムをそれぞれ確立・運用し、最終的には研究開発、営業販売、人事、経理なども含めて全社で共通の品質システムとする方法である。将来像として海外の自社工場や自社販売店も含め、一つの品質システムで運営することをイメージして、まず最初の品質システム構築を行うのがよい。

ひとつの工場と言っても、数千人規模の工場もあれば数十人規模の工場もある。品質システムを初めて動かすのであれば、最初は数百名以下の組織人数で取り組む方がやりやすい。さらに、地理的に離れている組織をひとつの品質システムで動かすことについても、当初は避けた方がよい。品質システムを動かすということに慣れるまでは、意思の疎通が図られる環境下で品質システムを構築・運用するのが得策である。

このように品質マニュアルの設計においては、最初はどのような組織範囲で構築していくか、さらにどのように発展させていくのか、将来的にはどのようなかたちにするのかなどの展望を描きながら進めるのがよい。

次にマネジメントを誰にするか、どのような職種の人を指名するかについて述べる。

表3 マネジメントレビューのインプット、アウトプット項目

<p>インプット項目</p>	<p>品質マネジメントシステム(品質方針を含む)          監査の結果(査察、内部監査、自己点検を含む)          苦情及び回収などの顧客満足度          プロセスの実施状況及び製品品質のモニタリング結果          (製品品質及び工程管理値の照査、安定性試験の照査を含む)          是正措置及び予防措置の状況(実施状況と効果確認)          プロセス及び製品の変更についての有効性          前回のマネジメントレビューで出された指示事項に対するフォローアップ          品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更          改善のための提案          新しい又は改正された規制要求事項</p>
<p>アウトプット項目</p>	<p>品質マネジメントシステム及びそのプロセスの有効性の維持のために必要な改善          製造プロセス及び製品に対する改善          資源の提供、訓練及び／又は再配置          知識の獲得及び伝播</p>

マネジメントレビューは継続的改善の機会である。組織に見合った方法で、企業を取り巻く変わりゆく環境をも考慮に入れながら、自らの品質システムの適切性、妥当性、有効性及び効率を体系的に評価しよう。そのために、いつどのような事項をレビューするのか具体的な手順が必要である。次に一つの例を示す。

#### (1) マネジメントレビューの機会と時期

多くの組織では月に一回程度、品質会議あるいは GMP 委員会などをすでに実施している。これをマネジメントレビューとして機能させるのがよい。ただし、レビュー内容については、表3と対比させ足りない部分を追加する。

また、製品品質についての照査については、年度のマネジメントレビューを利用して評価の結果をまとめるのがよい。すなわち、マネジメントレビューを毎月と年度の二本立てで実施する。年度のマネジメントレビューについては、その実施時期を5月か6月にすれば前年度の製品品質データもまとめることができる。

#### (2) マネジメントレビューの項目

表4に、毎月実施するマネジメントレビューのインプット項目と年度のそれをまとめた。またそれぞれのインプット項目に対するアウトプット項目についても示している。このマネジメントレビューの実施が継続的改善活動の一つとなる。

ここでの品目は製品名であり、略称名の規定を上位文書でしておけば製品名は略称でよい。また、機番は機器番号であり、上位文書である機器リストと関連付けをしておけばよい。なお、類似の機器については点検記録を共通化するのが通常である。このような場合には、機器番号ではなく秤量 1、秤量 2、造粒 1、造粒 2 などとするとよい。

なお、制改訂日は文書番号とは別に記載する。文書番号のすぐ下側に記載するとわかりやすい。図 4 に文書番号の付け方を示す。

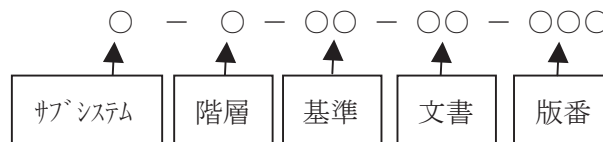


図 4 文書番号の付与例(その 2)

- 品質システムのサブシステムについては、表 7 にひとつの例を示した。表 7 には関係する基準名の例も挙げているが、これらは必ずしもそのサブシステムにのみ関係するものではない。サブシステム自体が相互に関係しているためである。

表 7 サブシステム基準と関係する基準

番号	サブシステム基準	関係する基準名の例
1	マネジメントにかかわる事項	マネジメントレビュー基準、CAPA 基準、人財育成基準
2	製造に関する事項	製造管理基準、衛生管理基準、劇物毒物管理基準
3	包装・表示に関する事項	包装表示作業管理基準、ラインクリアランスに関する基準
4	原料・資材に関する事項	外注先監査認定基準、受入・保管基準、使用期限設定基準
5	設備に関する事項	設備機器保全基準、機器点検基準、機器校正基準
6	試験検査に関する事項	試験検査基準、試験検査指図書基準、試験検査者認定基準
7	コンピュータに関する事項	コンピュータ管理基準、コンピュータ運用管理基準
8	開発・設計に関する事項	バリデーション基準、リスクマネジメント基準

- 文書の階層については「1.2.1 文書の階層化」で示した番号を使用する。
- 基準名については 2 桁の数値で番号付けを行う。順番は任意でよい。
- 文書名についても 2 桁の数値で番号付けを行う。順番もまた任意でよい。
- 版番号は制定時には 000 を付与し、1 回の改訂ごとに数値を増やす。



## 2. 文書の制定及び改訂

各組織では、すでに GMP 体制を構築しているので GMP に必要な文書類は存在している。しかし、品質マニュアル、CAPA システム、マネジメントレビューあるいはリスクマネジメントについては、まだこれからのところが多いと思われる。

### 2.1 具備すべき文書とその内容

日本、米国 FDA 及び PIC/S の GMP 要求事項を表 10 にまとめた。PIC/S の GMP を取り上げた理由は、欧州の GMP と PIC/S の GMP はほとんど同じであること、日本も PIC/S に加盟申請したので許可されるのは時間の問題となっていること、PIC/S 加盟国が今後も増大し海外展開を考えている企業にとっても PIC/S の GMP は無視できない存在であることなどである。

表 10 においては、日本の GMP 省令の各条別に米国 FDA 21CFR 210, 211 と PIC/S の GMP ガイドラインを整理した。表 10 中の「文書のキーワード」は、それぞれの GMP 規定の中に網羅すべき内容を抜粋したものである。正確にはそれぞれの原文を見て確認いただきたい。また、表 10 中の赤色字で示した部分は特別な規定あるいは特に気をつけたいポイントである。

GMP 文書で重要なのは文書名ではなく、その中に記載されている内容である。GMP 省令やガイドラインに規定している内容と、それぞれの組織で使用している GMP 基準あるいは手順を対比させて確認していただきたい。次に、各 GMP についての主な特徴点を述べる。

表 13 GMP 文書変更申請 & 指示書

申請番号 12-06-35

稟議項目	品目	共通		分類
	文書番号	2-2-20-15		
改訂記号	文書名	文書及び記録の管理に関する手順		<input checked="" type="checkbox"/> 品質システムに関するもの <input type="checkbox"/> 構造設備に関するもの <input type="checkbox"/> 製品・原料・資材に関するもの <input type="checkbox"/> 製造に関するもの <input type="checkbox"/> 試験検査に関するもの <input type="checkbox"/> 包装・表示に関するもの
	申請年月日	006 2012年6月29日		
申請者	情報太郎			
回議者(必要者に●印)	日付け	承認or確認	却下の場合の理由(承認までの経緯)	
● 製造管理者	2012/7/5	確認		
● 品質部門長	2012/7/7	承認		
○ 製造管理者				
● 副製造部門責任者	2012/7/5	確認		
● 文書管理責任者	2012/7/8	確認		
変更・新規の内容		変更・新規の理由		
(できる限り詳細に記載する) 文書の配布についての手順を、フロー図化した。内容的には変化しないが、手順がわかるように変更した。		(できる限り詳細に記載する) 文書の作成時には文書管理者に相談することによって、 unnecessary 文書作成をなくし、システムを機能的にすることができる		
確認事項(有りの場合はその内容を記載する)		有り、なしのどちらかに申請者が○印をつける		
A. 法・承認事項への影響	(有り、 <input checked="" type="radio"/> なし)			
B. 製造販売業の品質保証責任者への連絡	(有り、 <input checked="" type="radio"/> なし)	有りの場合は実施日		実施者
C. 現場への適用上の問題点	(有り、 <input checked="" type="radio"/> なし)			
D. 製品の安全性・有効性	( <input checked="" type="radio"/> 有り、なし)			
E. 工程適用に対して実施すべき事項	(有り、 <input checked="" type="radio"/> なし)	有りの場合:		
F. 関連する文書の変更	(有り、 <input checked="" type="radio"/> なし)	有りの場合:		
G. 他への連絡の必要性	(有り、 <input checked="" type="radio"/> なし)	連絡する部門名(実施後は○印をつける)		
H. 教育の必要性	( <input checked="" type="radio"/> 有り、なし)	有りの場合は実施日	実施者	確認者
I. 旧品の廃棄必要性	(有り、 <input checked="" type="radio"/> なし)	有りの場合は廃棄日	実施者	確認者
			廃棄者	確認者
稟議実施作業	実施日	実施者	確認者	備考
A. 原本・原本データ改訂				
B. 文書の配布				
変更発効予定日または変更予定ロット		2012年7月15日 発効予定		
変更発効日または変更ロット				
変更に対する指示事項(下に詳細を記載。必要な場合は添付する)				

注) A~I は文書管理責任者が確認する  
 すぐに実施できない場合には、GMP委員会で課題として取り上げ分担を決めて、終結するまでフォローし続ける  
 原本データは電子データを意味する