

2015年度GMP事例研究会

TORAY

Innovation by Chemistry

製造現場における品質リスクマネジメントへの 取り組み事例

東レ株式会社 医薬・医療品質保証部
医薬品質保証課長 品川 進

目次

1. 序論
 - 当社医薬・医療事業の概要
 - ICH Q9、Q10 および PIC/Sの動向
 - 品質リスクマネジメント(QRM)導入経緯
2. 三島製造所におけるQRM運用方法
3. 固形製剤包装工程へのQRM適用事例紹介
4. QRM適用における留意点(当社経験から)

当社医薬・医療事業の概要

- 医薬品、医療機器の製品系列紹介

医療用医薬品：錠剤、軟カプセル剤
注射剤（生物由来製品）
原薬

医療機器：透析関連機器（ダイアライザー、機器）
カテーテル
コンタクトレンズ
血液浄化器 等

- 医薬品製造所（三島）の特徴

錠剤、注射剤製造設備
細胞培養設備
包装設備
高活性原薬の合成設備

当社における医薬品GMP関連組織

医薬品 製造販売業

総括
製造販売
責任者

安全管理責任者
医薬・医療情報部
(安全管理統括部門)

品質保証責任者
医薬・医療
品質保証部
(品質保証部門)

三島工場 医薬品製造所GMP組織

経営者

製造
管理者

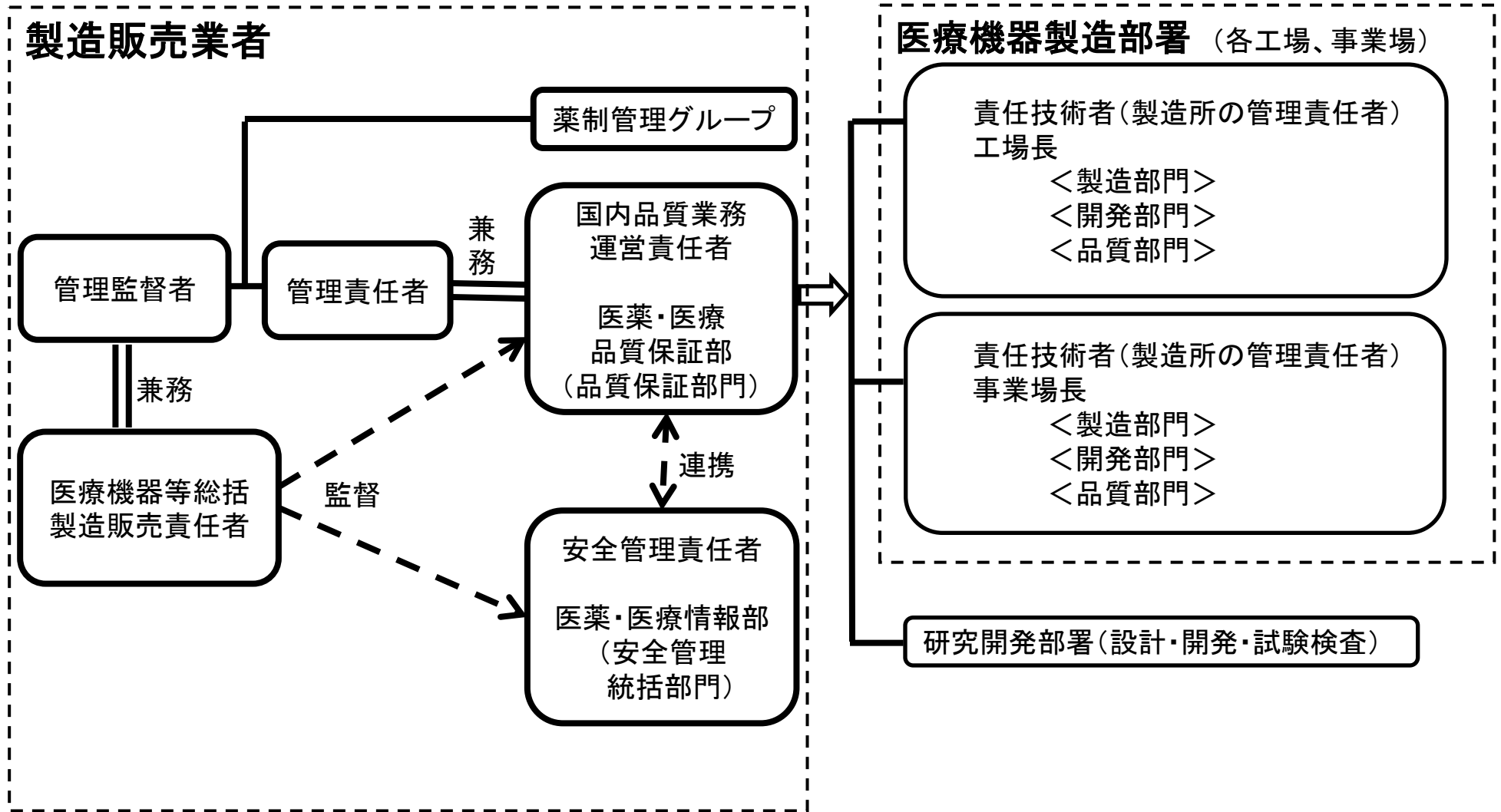
品質部門

製造部門(製剤)

製造部門(原薬)

技術部門

当社における医療機器QMS関連組織



ICH Q9、Q10 および PIC/Sの動向

ICHQ9:「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」
(2006年9月1日 監視指導・麻薬対策課長通知)

ICHQ10:「医薬品品質システムに関するガイドライン」
(2010年2月19日 監視指導・麻薬対策課長通知)

施行通知の改訂:

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(**GMP省令**)の取り扱いについて

(2013年8月30日 監視指導・麻薬対策課長通知)

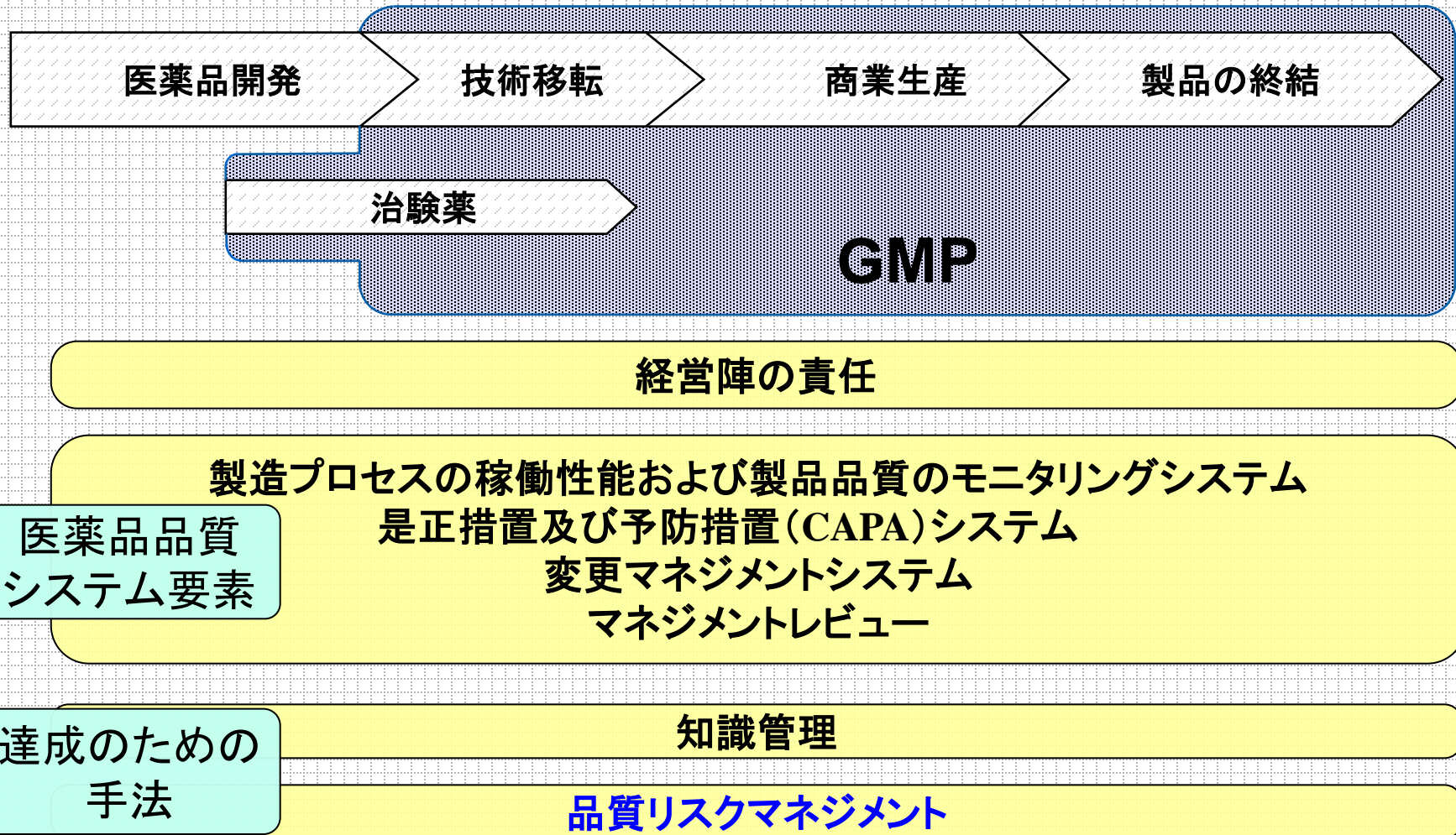
★品質リスクマネジメントの概念の取り込み

事例集の改訂:

GMP事例集(2013年版)について

(2013年12月19日 事務連絡)

ICH Q10 医薬品品質システム



出典：ICH Q10 医薬品品質システムに関するガイドライン

品質リスクマネジメント(QRM)導入経緯

- QRM以前(社内ルール):
製品安全性管理、プラント設計等でFMEA、HAZOP等のリスク分析手法を活用 (例: 精留塔の安全防災対策)
- 東レ医療機器QMS: 品質システムの運用では先行

医薬品・医療機器の開発・製造に関する品質方針

東レの医薬品及び医療機器の研究、開発、技術、製造、販売、信頼性保証等の業務に関わるすべての部署はお客様に提供する製品の品質、有効性及び安全性を最優先し、「お客様第一」の姿勢で品質保証に取り組めます。

1. 法令を遵守し、お客様の要望に応え満足いただける製品の提供を行う。
2. 品質第一の思想に徹し、製品の品質と信頼性を向上させる。
3. 品質は設計と開発の段階で確立し、製造工程で作り込む。
4. 品質保証体制を継続的に整備し、維持・向上させる。

リスクマネジメント基準 制定(2004)

ISO14971 「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」

品質リスクマネジメント(QRM)導入経緯

- 三島製造所GMP:
QRM導入以前は、変更管理において影響評価し、必要に応じてバリデーション等で検証

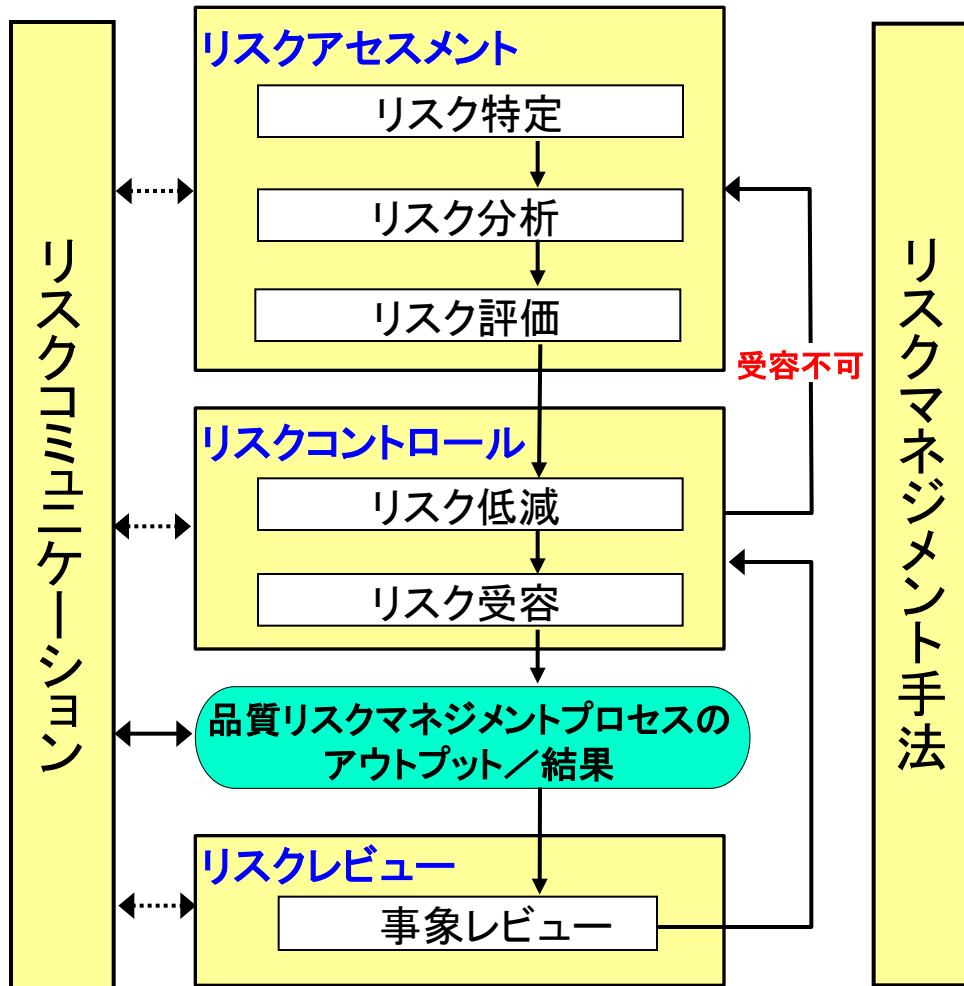
品質リスクマネジメントを手順化(2011～)

品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するため、GMPの製造・品質管理を構成する要素として、「品質リスクマネジメント」の考え方を適用し、その手法を活用する。品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮し、活用の方針については品質リスクマネジメント実施細則に定める。

ICHQ9:「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」

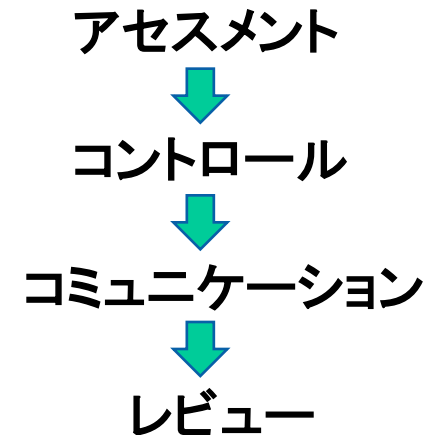
→GMP文書:「品質リスクマネジメント実施細則」

品質リスクマネジメントプロセスの開始



品質リスクマネジメント:

医薬品のライフサイクルを通じて、
医薬品の品質に係わるリスクにつ
いて



の系統だったプロセスを回して
リスクの低減をはかる

当社QMSとGMPにおけるリスクマネジメントの相違

	QMS(医療機器)	GMP(医薬品)
製品・プロセス	数えられる部品から構成 「一点一点を確実に製造」	バッチプロセス(培養、反応) 「一群のロットで保証」
品種の バリエーション	多い	少ない
開発期間	短い	長い
開発部署	品質システム内 (同一の品質マニュアル)	別組織 (CMC部門)
設計変更	頻繁	希れ
QRMの適用	設計開発段階を重視	主に商業生産段階 製造部署への技術移転時 市販品製造の変更管理 是正措置・予防措置(CAPA)

QRMの基本は共通であるが、それぞれに開発特徴・製品特徴

医薬品製造部署における主な品質リスクマネジメントの適用範囲

ライフサイクル 段階	リスクマネジメント 対象		実施 時期	事例／着眼点
技術移転	原料 製造工程 市販用設備 分析法		導入時	複数社購買 重要工程の管理指標 スケールアップ 室間再現性
	新製品		上市前 導出時	既存製品への影響 表示類に関する規制適合性
商業生産	変更管理 (是正措置・予 防処置(CAPA) 含む)	原料 製造工程 製造設備・機器 分析法	実施前	技術移転以降の情報確認
	逸脱管理	逸脱当該ロット	出荷判定前	品質影響の有無の確認
	品質情報 (苦情処理)	苦情当該ロット	調査実施時	安全性への懸念の有無 影響範囲の特定

品質リスクマネジメントの運用方法

リスクアセスメントの前提:

＜基礎的情報の準備＞

製品開発段階における原薬および製剤に関する情報

製品要求仕様

製造工程、品質管理に関する情報:

プロセスフローダイアグラム (PFD)

QC工程表

製造環境管理

製造設備、装置に関する情報:

エンジニアリングフローダイアグラム (EFD)

工事完成図書 (仕様、設備図面等)

★ 関係者が基礎的情報を共有し、正確に理解する

品質リスクマネジメントの運用方法

複数の専門分野からリスク評価参加者を選定 : 自由な発想
(開発、製造、技術、品質保証、工務など)

中間段階でもレビューし、追加・修正 : 漸進的に改善・蓄積
＜リスク特定＞

リスク特定のための問い

「何がうまくいかないかもしれないのか」

チェックリスト (製品群毎/プロセス毎)

トレンド管理(工程能力指数の低い工程)

過去の逸脱・品質情報

→ 品質影響の特定

＜リスク分析＞

各リスク項目について技術的に考察

因果関係の科学的考察、根本原因の追及

→ 影響の発生確率と重大性を推定

品質リスクマネジメントの運用方法

＜リスク評価＞

発生頻度と重大度からリスクレベルを評価
多くの場合、定性的、相対的な評価

＜リスクコントロール＞

リスク低減:

リスクが許容可能 (ACC) でない場合、リスク低減策を検討
根本原因を追求

リスク低減策によって新たなリスクが生じないか

リスク受容:

残留リスクの確認

技術移転審査会等による審査

責任者による承認 (意志決定)

品質リスクマネジメントの運用方法

リスクレビューの機会：

＜計画されたもの＞

- 技術移転審査会におけるレビュー
- 変更管理における影響評価結果のレビュー
- 月次のマネジメントレビュー：「GMP委員会」
- 年次のマネジメントレビュー
- 製品品質照査(PQR)

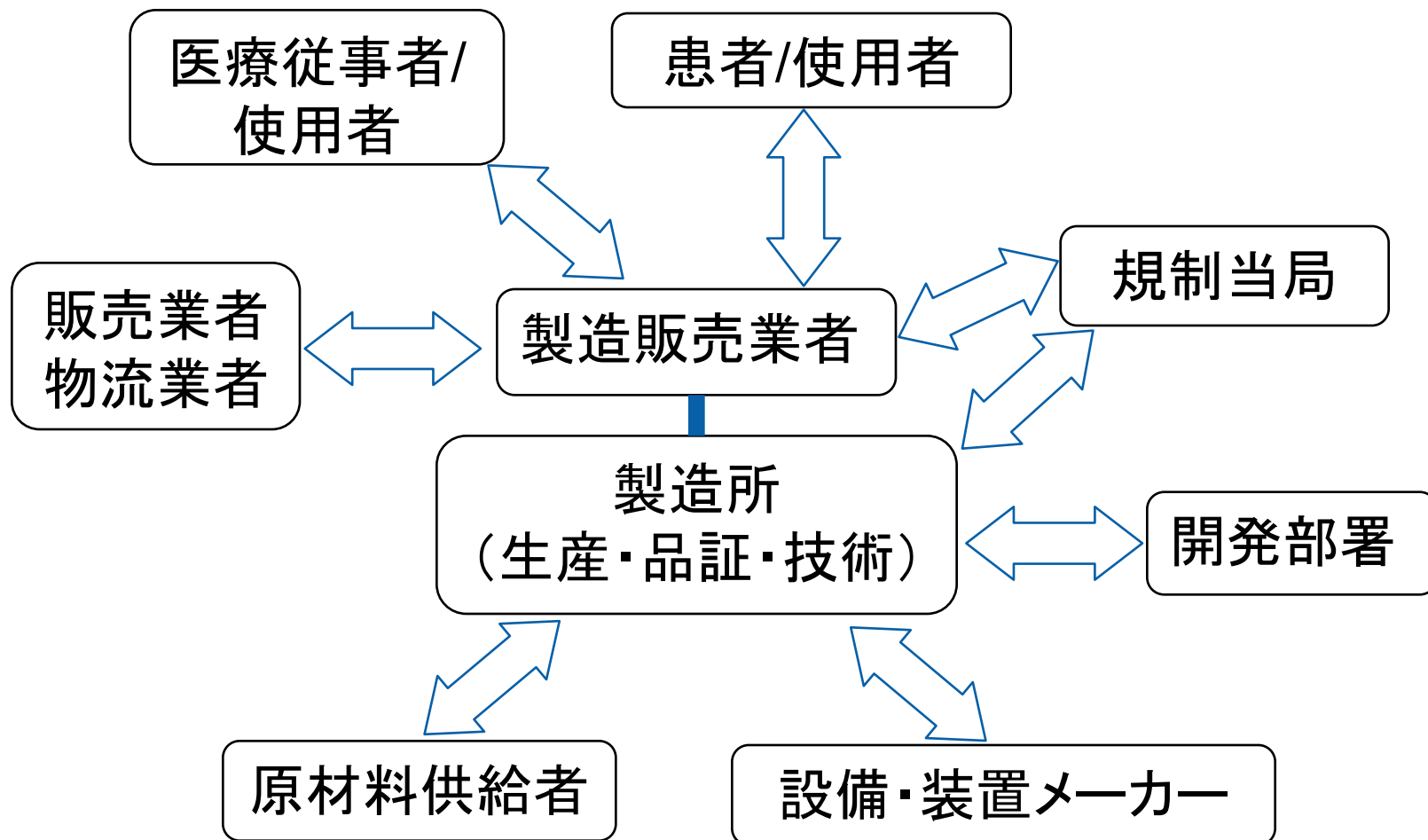
＜計画されていないもの＞

- 逸脱発生時の調査・対策会議
- 品質情報(苦情)に対する調査・対策検討会

★ 品質システムの一部(GMP手順)として運用

品質リスクマネジメントの運用方法

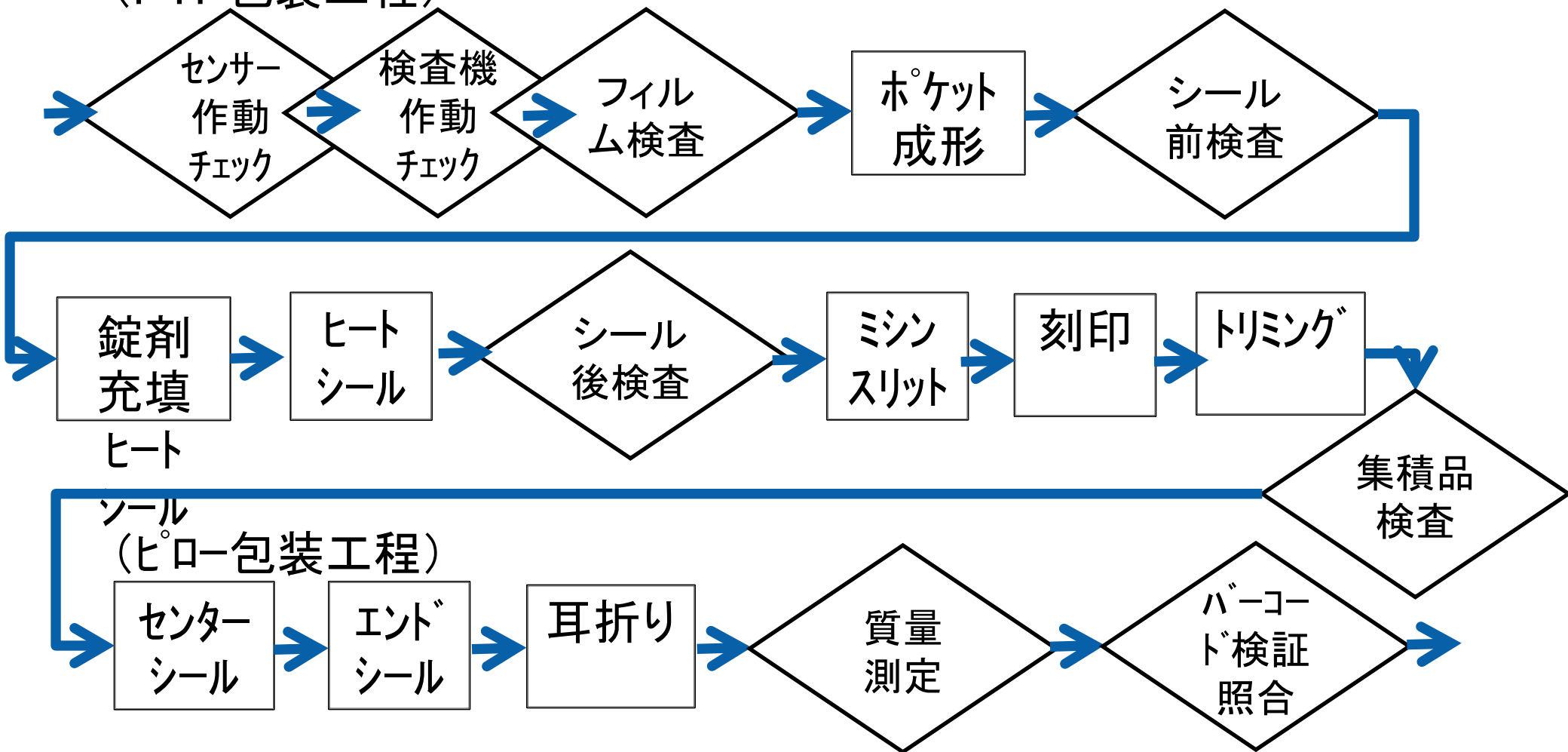
リスクコミュニケーションにおける利害関係者：



リスクアセスメントのための基礎的情報(例)

プロセス・フロー ダイアグラム(PFD): 包装工程の一部

(PTP包装工程)



リスクアセスメントのための基礎的情報(例)

QC工程表(抜粋)

工程		管理項目			品質特性		
作業名	使用機器	項目名	管理値	チェック頻度	特性名	基準値	測定器
PTP包装	PTP包装機	圧力	0.3MPa	1回/2時間			
		温度	220～ 240℃	1回/2時間			
					ミシンス リット	2回往復 で分離	—
					刻印	判読可能 指図通り	目視
ピロー包装	ピロー包装機	温度	110～ 130℃	1回/2時間			
					バーコード	グレードC 以上	検証・ 照合機

固形製剤 PTP包装工程のリスクアセスメント(例)

<リスク評価>

発生頻度と重大度からリスクレベルを評価

多くの場合、定性的、相対的な評価

固形製剤 PTP包装工程のリスクアセスメントにおけるリスクレベル(例)

			重大度				
			1	2	3	4	5
			無視可能	軽微	中程度	重大	破局的
発生頻度	6	ほとんど	ALARP	NACC	NACC	NACC	NACC
	5	多い	ALARP	ALARP	ALARP	NACC	NACC
	4	やや多い	ACC	ALARP	ALARP	ALARP	NACC
	3	普通	ACC	ACC	ALARP	ALARP	NACC
	2	少ない	ACC	ACC	ACC	ALARP	NACC
	1	考えられない	ACC	ACC	ACC	ACC	ALARP

ACC:リスクは許容可能、 ALARP:総合的に判断、 NACC:許容不可

固形製剤 PTP包装工程のリスクアセスメント(例)

影響の重大度

カテゴリー	重大度 と 補足説明	
1	無視可能	工程、中間製品への影響はほとんど無い
2	軽微	最終製品の品質に影響は無い
3	中程度	顧客からの苦情に繋がる恐れあり
4	重大	重大な逸脱(出荷不可、生産継続不可)
5	破局的	回収に繋がるような品質の欠陥

発生頻度

カテゴリー	発生頻度	
1	考えられない	年間 1件未満
2	少ない	年間 1件以上～5件未満
3	普通	年間 5件以上～10件未満
4	やや多い	年間 10件以上～30件未満
5	多い	年間 30件以上～50件未満
6	ほとんど	年間 50件以上

固形製剤 PTP包装工程のリスクアセスメント(例)

リスク評価表抜粋(対策内容まで)

工程	項目	予想される障害	潜在的な原因	評価(pre)			対策内容
				重大度	発生頻度	リスクレベル	
PTP包装	PTPシート品質に関するリスク	気密性の不良	アルミ箔厚みの変化	4	2	ALARP	納入仕様書締結、資材メーカー監査、工程管理(減圧試験)
			塩ビフィルム厚みの変化	4	2	ALARP	
			シール温度の変化	4	2	ALARP	生産中のモニタリング、工程管理(減圧試験)
			シール圧力の変動	4	2	ALARP	
			シールドラムの傷・変形	4	2	ALARP	

固形製剤 PTP包装工程のリスクアセスメント(例)

リスク評価表抜粋(対策後)

予想される障害	潜在的な原因	対策内容	評価(post)			残留リスク	残留リスク対策
			重大度	発生頻度	リスクレベル		
気密性の不良	アルミ箔厚みの変化	納入仕様書締結、 資材メーカー監査、 工程管理(減圧試験)	4	1	ACC	許容可能	—
	塩ビフィルム厚みの変化		4	1	ACC	許容可能	—
	シール温度の変化	生産中のモニタリング、 工程管理(減圧試験)	4	1	ACC	許容可能	—
	シール圧力の変動		4	1	ACC	許容可能	—
	シールドラムの傷・変形	生産前後の確認、ドラム取扱い方法を手順化・教育	4	1	ACC	許容可能	—

リスク評価表に挙げる項目の再検討(例)

初期のリスク評価後、
予期せぬ工程異常
が発生

リスク評価の見直し

- 工程を細分化
- 具備すべき品質特性は何？
- どの工程で保証しているか？
- もし発生したら検出可能か？

再検討前の項目	再検討後の項目
工程、項目	工程
予想される障害	予想される欠陥モード
	品質異常・品質不良
	予想される品質影響
潜在的な原因	潜在的な原因
	現行のコントロール
評価(重大度、発生頻度、リスクレベル)	評価(重大度、発生頻度、 検出性 、リスクレベル)
対策内容	対策内容、計画、担当部署、期限
	対策の効果
評価(重大度、発生頻度、リスクレベル)	評価(重大度、発生頻度、検出性、リスクレベル)
残留リスク	残留リスク
残留リスク評価	残留リスク評価

包装設備の設計仕様に関する審査会での指摘事項(例)

- 糊(ホットメルト)塗布後の圧着と製函に問題無いこと、特に**封緘の状態監視**を確認しておくこと。
- 装置稼働時に**塵埃が発生しない**ことを要求仕様に盛り込むこと。
- **運転速度を変えても問題ない**ことを確認しておくこと。
- ラインの非常停止等によって包装機内の製品を手作業で抜いた場合でも、人が介在した範囲を特定できる手順を定め、投入した製品、添付文書、Labeling事項の印刷済みについて、装置のカウント数と最終製品数までにおよぶ**実数の確認がとれる**ようにすること。
- (コンピュータ)**システムの検証内容と保証範囲**をメーカーに事前確認しておくこと。

→ お客様要求事項を漏れなく反映し、バリデーションを計画実生産段階でのトラブル未然防止が望ましい

品質リスクマネジメントにおける留意点（当社経験から）

技術移転：

- 製品設計、工程設計の根拠を漏れなく伝達
- 品質上の重要工程・管理項目について移転先が正確に理解
- 工務・保全部署との連携

変更管理：

- 変更起案のできるだけ早期にリスクを評価
- ワーストケースを想定
- 変更後の影響/効果の確認

逸脱・品質情報（苦情）対応：

- 根本原因を追求し、科学的にリスクを評価
- 正確かつ迅速に影響範囲を特定、伝達

品質リスクマネジメントにおける留意点（当社経験から）

- リスクアセスメントにおいて、参加者が基礎的情報を共有
 - 製品の特性、プロセスフロー（PFD）、QC工程表 等
- リスクマネジメントの結果は技術情報として蓄積・保存
 - リスク評価表は継続的に見直し、更新
 - 変更管理、逸脱処理、品質情報関連記録との相互参照
 - 新たな設計への活用
- 科学的根拠・考察に基づいた一貫性のあるコミュニケーション
 - 組織内で知識を共有

まとめ

- ICH Q9、Q10の考え方を当社医薬品製造所のGMPに取り込んで、運用
 - 品質に対する潜在リスクを特定し、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を行うことで、プロセスの確実性を高め、患者/医療従事者へのリスクの更なる低減を図る
- 当社医薬品製造所においては主に商業生産段階の製造プロセスの稼働性能、製品品質の継続的改善を図ってきた
 - 医療機器関連部署におけるリスクマネジメントも参考
 - リスクアセスメントの前段階の情報整理
 - リスクアセスメントの方法により、抜け・漏れが起こりうる
 - 運用方法自体も継続的に改善
 - 工程/設備設計段階からのリスクアセスメントにより、バリデーションを適切に計画し、実生産でのトラブル発生を未然防止することが望ましい

ご清聴有り難うございました。