

工場における品質リスクマネジメントと 品質システムの統合

平成20年度 製薬協 GMP事例研究会
2008年9月17日・19日

アステラス富山(株)
高岡工場 品質管理部 海尾 千尋



目 次

1. アステラス富山 高岡工場の紹介
2. 工場でのリスクマネジメント
3. 工程でのリスクマネジメント
 - 製造工程
 - 品質試験
4. 変更管理でのリスクマネジメント
5. 逸脱管理でのリスクマネジメント
6. まとめ

高岡工場の歴史

1975年	旧藤沢薬品工業(株)の工場として設立
2003年10月	富山フジサワ(株)として、藤沢薬品工業(株) の生産の子会社化
2005年 4月	旧山之内製薬と旧藤沢薬品工業(株)が合併 アステラス製薬(株)
2005年10月	社名変更 アステラス富山(株)

高岡工場の特徴

合成原薬、固形製剤、無菌製剤を生産

原薬は、48か国に、製剤は、24か国に輸出している。

1985年より、米国FDA等の海外薬事当局の査察を受けている。

- 工場として、米国FDA6回、ヨーロッパ5回(英国、EMAなどの合計)、台湾1回の査察を経験している。
- 近年は、国内・海外の製薬会社の査察を、数回/年、受けている。

ステップ1 (– 2006年まで)

- リスク分析の手法の検討
- FMEA分析を無菌凍結乾燥製剤を対象にして実施

ステップ2 (2007年)

- 製造/品質各課の代表品目を選び、FMEA分析を実施、メンテナンスの関連も追加
- 合成、固形(細粒)製剤、無菌原薬、注射剤、包装、分析
- 品質システムへどのように統合するか検討開始

ステップ3 (2008年)

- 品質システムへリスクマネジメントを統合するため、試行錯誤を繰り返している。

ステップ4 (2009年以降)

- リスクマネジメントを品質システムへ正式なシステムとして統合

工場での品質リスクマネジメント(1)

工程のリスク分析

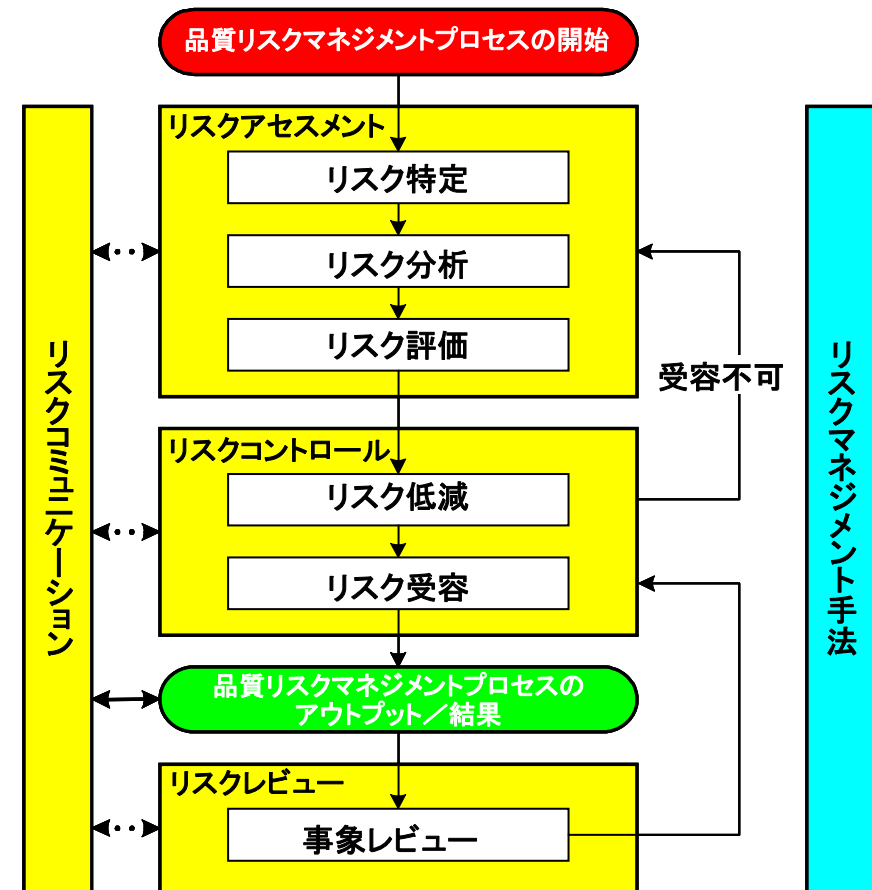
- 工程のリスク分析を行い、リスクの高い部分のリスクを発生する前に下げる。(未然防止)

変更管理でのリスク分析

- 変更前に変更によるリスクを評価し、変更の可否決定。必要に応じ追加調査を実施する。(未然防止)
- 変更後に不測の影響がないことを確認する。
- 変更後のリスクレビュー

逸脱管理でのリスク分析(是正処置)

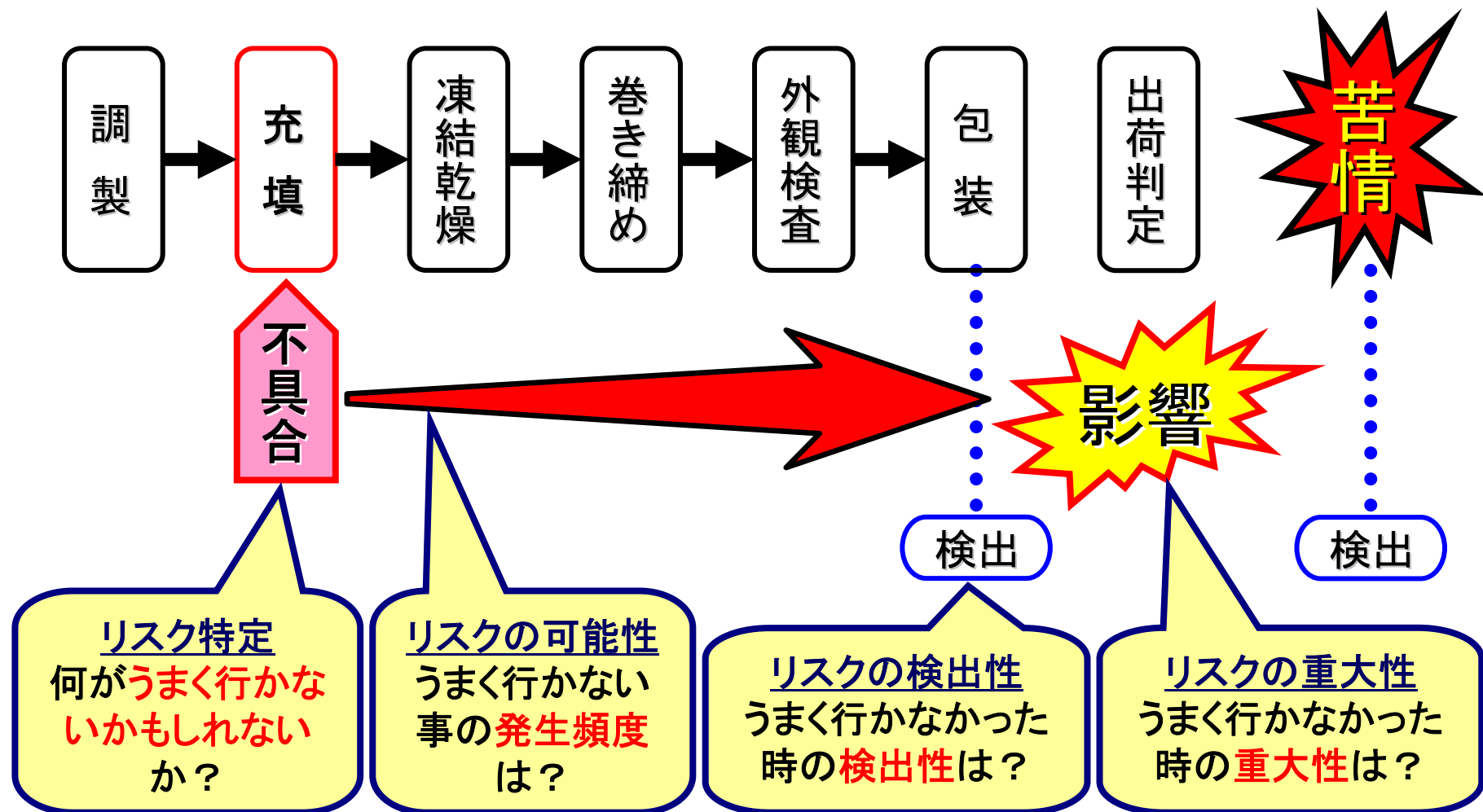
- 発生原因を科学的に究明・特定し、効果的な是正処置を取る。(再発防止)
- 関連ロットの品質リスク評価
- 早期発見、早期対応。
- 是正処理後のリスクレビュー



出典: ICHQ9 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

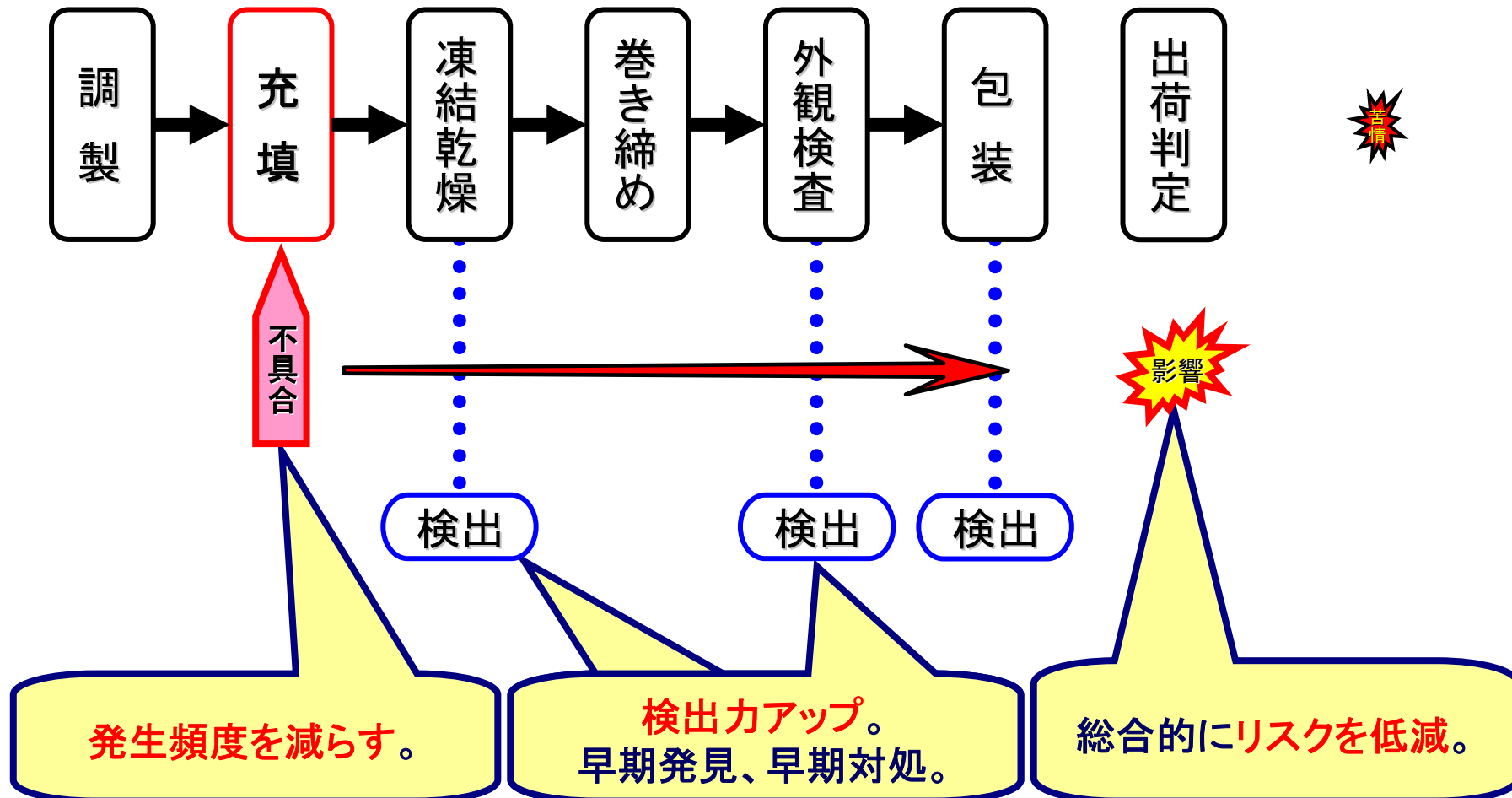
製造工程のリスクマネジメント(1)

＜凍結乾燥注射剤工程＞



製造工程のリスクマネジメント(2)

＜凍結乾燥注射剤工程＞



各製造工程のリスクアセスメント

- 多くのリスクを抽出、評価する
- FMEA (Failure Mode Effects Analysis)によるアセスメント



- 確実に実施するため、標準書、製造記録に沿って実施
- RPN (Risk Prioritization Number)にてリスク評価



- リスクを許容できない工程を改善

事例: リスク評価点数表 (FMEAの変法)

S: 重大性	評価
品質に重大な影響を及ぼす逸脱 医薬品の変質、異質、汚染に関わる秤量ミス、仕込みミス、異物・異種混入、微生物汚染 薬事法違反、回収に至る可能性がある逸脱 表示事項に関わる捺印なし、捺印ミス、使用期限入力ミス及び内容量の不足(空包装)	10
品質に影響を与えるような設備トラブル、ユーティリティー逸脱 収率等の工程管理値を外れるもので品質に与える影響が軽微なもの 直接包材に異物混入 ユーザーに著しく不快感を持たれ、商品価値を損なう不良	7
品質に影響を及ぼさないか、及ぼしたとしても極めて小さい逸脱。 センサーやチェッカーなどにより次工程以降で、当該逸脱により発生する可能性の不良品を確実に取り除くことができる場合を含む。包材汚れ、重量選別機設定変更	4
製造標準書、基準書、手順書に定められた基準がなく、通常起きない事象であるもの	2

P: 発生確率	評価	D: 検出性	評価
~1/週 5/10 ² 回	10	検出機会なし	10
~1/月 1/10 ² 回	7	定期VAL, CAL, 点検時に検出機会あり	8
~1/年 1/10 ⁵ 回	5	製品試験時に検出機会あり	6
~1/5年 2/10 ⁹ 回	3	工程内試験もしくは単位作業終了時に検出機会あり	4
~1/<5年 <2/10 ⁹ 回	1	常時モニタリング(進行中)時に検出機会あり	3
		手動的抜取りにより検出機会あり	3
		手動的全数検査により検出機会あり	2
		自動的全数検査により検出機会あり	1

事例：注射剤（製剤）のFMEA分析モデル

注射剤（製剤工程）のリスク分析

標準書	単位作業	工程管理項目 (潜在的故障モード)	原因 (潜在的故障影響)	品質リスク	関連設備	S	P	D	RPN
バイアル 洗浄滅菌	稼動確認 (滅菌機)	圧力	設定ミス、圧力設定器故障 冷却部ファン故障、 無菌室と洗浄室の室圧変化	0Pa以下になった場合、無菌 性保証に影響	-	7	1	4	28
ゴム栓 洗浄滅菌	実績確認	最大滅菌時間	スチーム故障 センサー故障 タイマー故障	品質保証に影響	スチーム製 造装置	7	1	4	28
アルミキャッ プ滅菌	端数処理	計数端数処理	人為的ミス(計算ミス)	滅菌負荷量に影響	-	7	5	4	140
原薬秤量	製造環境	温湿度管理	空気の流量不足 湿度計故障	原薬の類縁物質、純度への 影響	-	7	3	2	42
調製	充填送液	粗ろ過開始～無菌ろ過終 了までの所要時間超過	設備トラブル フィルター損傷	類縁物質増加 純度低下	充填機 整列機	7	3	4	84
充填	充填	充填量上下限值	充填制御システム故障 質量計故障	充填量保証に影響	-	10	5	3	150
	充填	充填機、搬送コンベアトラ ブルによる保全	充填機、搬送コンベア故障	グレードAへのインターベン ション 無菌性保証に影響	-	10	5	10	500
凍結乾燥	SIP	滅菌温度	温度センサー校正不良 温度センサー故障、設定ミス	無菌性保証に影響	スチーム製 造装置	4	5	4	80
巻締	巻締準備	アルミキャップの乾燥不良	放置時間の省略	無菌性保証に影響	高圧蒸気 滅菌機	7	1	4	28

S: 重大性、P: 発生頻度、D: 検出性、RPN: $S \times P \times D$

試験結果は検出(モニタリング)結果

- 試験結果は、モニタリングとしての結果。
- 試験は最終関門。適合すれば出荷できる。

試験結果の変化の原因

- 正しい結果が出ていないリスク→試験室での原因
- 通常と異なる結果が出た場合のリスク→製造での原因

事例：試験操作でのリスク評価（色調測定）

操作	要因（うまく行かないこと）
試験準備	検体間違い（品目・ロット） 調製容器の汚れ・汚染
秤量	採取量間違い 天秤のふらつきによる秤量違い 秤量前のゼロ補正忘れ 秤量されたものが正しく容器に入らない。（こぼし、入れ残り）
調製	溶解溶媒の調製違い（濃度、溶媒、溶質） 溶媒添加量間違い 溶解不十分（溶け残り、濁り など） 溶解時の環境による影響（時間、温度、光などによる変質・劣化）

試験操作上の注意点として研修、SOPに反映など
OOS/OOTの調査チェックシートへ活用

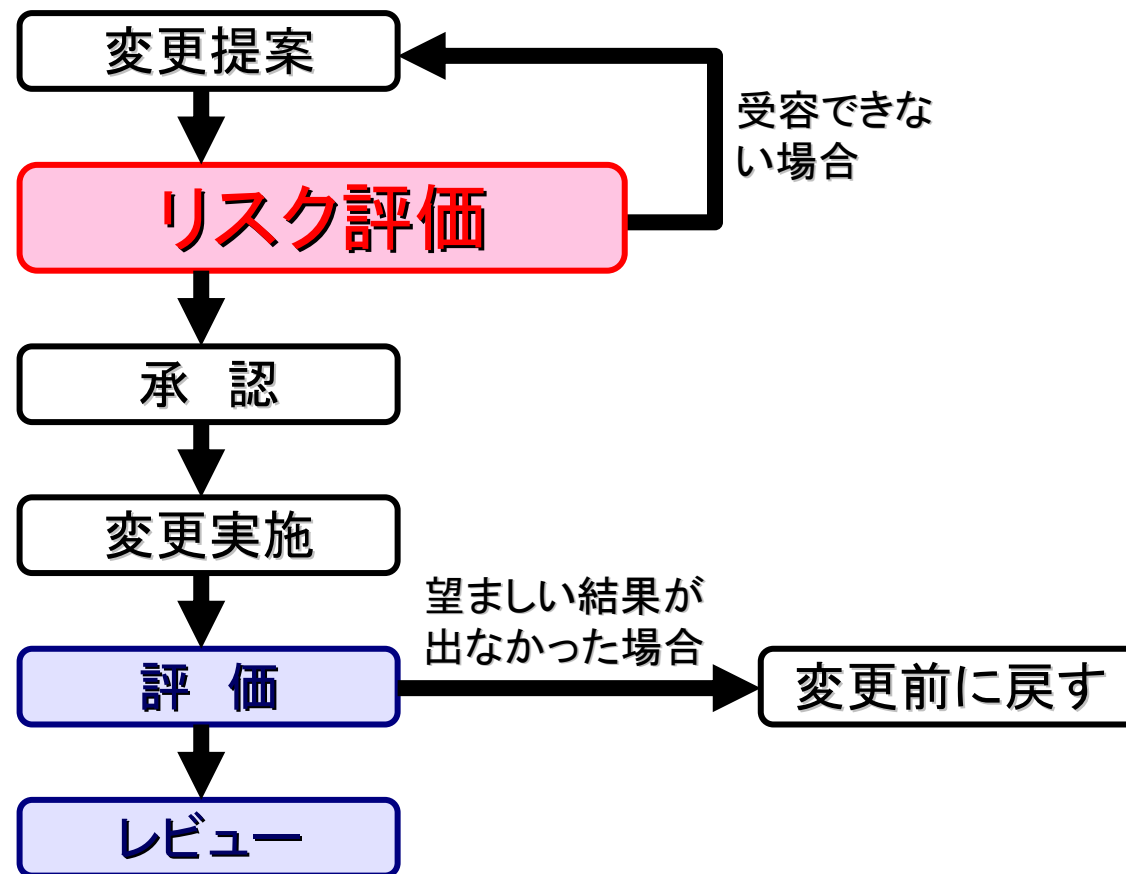
OOS: Out of Specification（基準値外） OOT: Out of Trend（トレンド異常）¹²

事例：品質試験のリスク評価（カプセル剤）

試験項目	試験目的	患者へのリスク	不適の原因	検出性 (均一性)	この試験以外での検出性
定量	有効成分が表示成分量含まれることを確認する	内容物含量が異なる(過多、不足)	仕込量違い	混合しているためほぼ均一	QC: 含均、溶出
			充填量不良(製造での設定ミス)	混合しているためほぼ均一	QC: 含均、溶出 製造: ウェイトチェッカー
			主薬不均一(混合不良・バルク偏析)	均一でない	QC: 含均、溶出
	成分以外物質の服用		劣化原末使用	混合しているためほぼ均一	QC: 含均、溶出、 類縁
			製造工程での劣化	局所劣化のため不均一	QC: 含均、溶出、 類縁

試験でのリスク分析を通して、試験実施者にリスク評価結果と共に、試験結果の意味、患者さんへのリスク、主な原因、試験での検出性、確認の方法を知っていただく意味も大きい。

変更処理の流れ

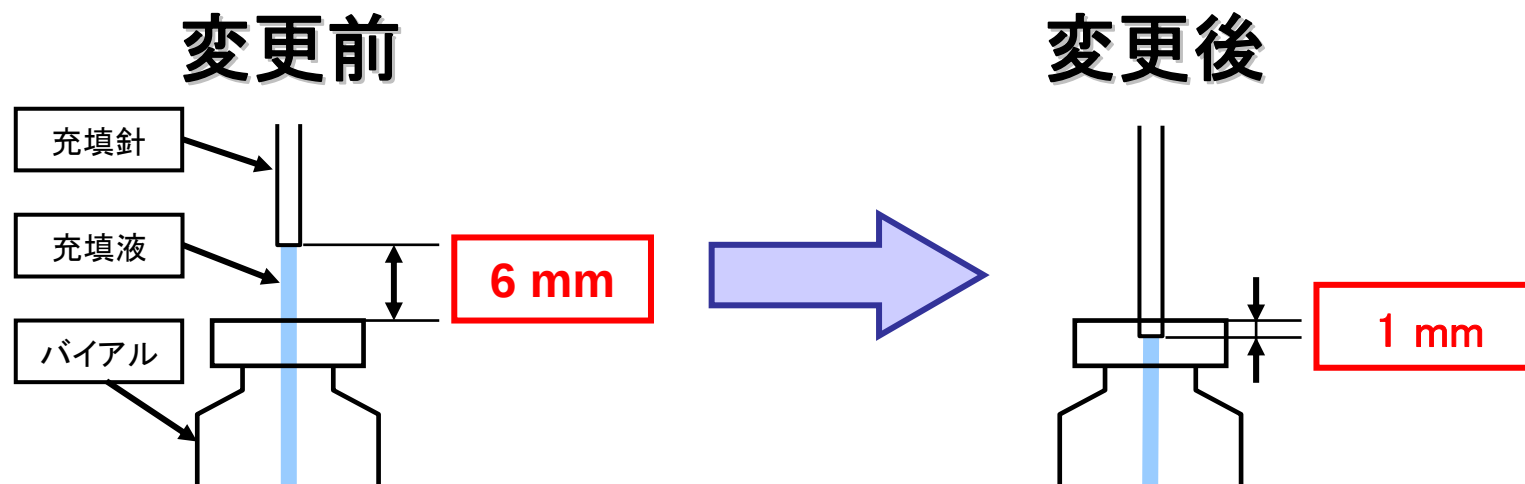


事例：バイアル充填時の充填針高さ変更

変更概要

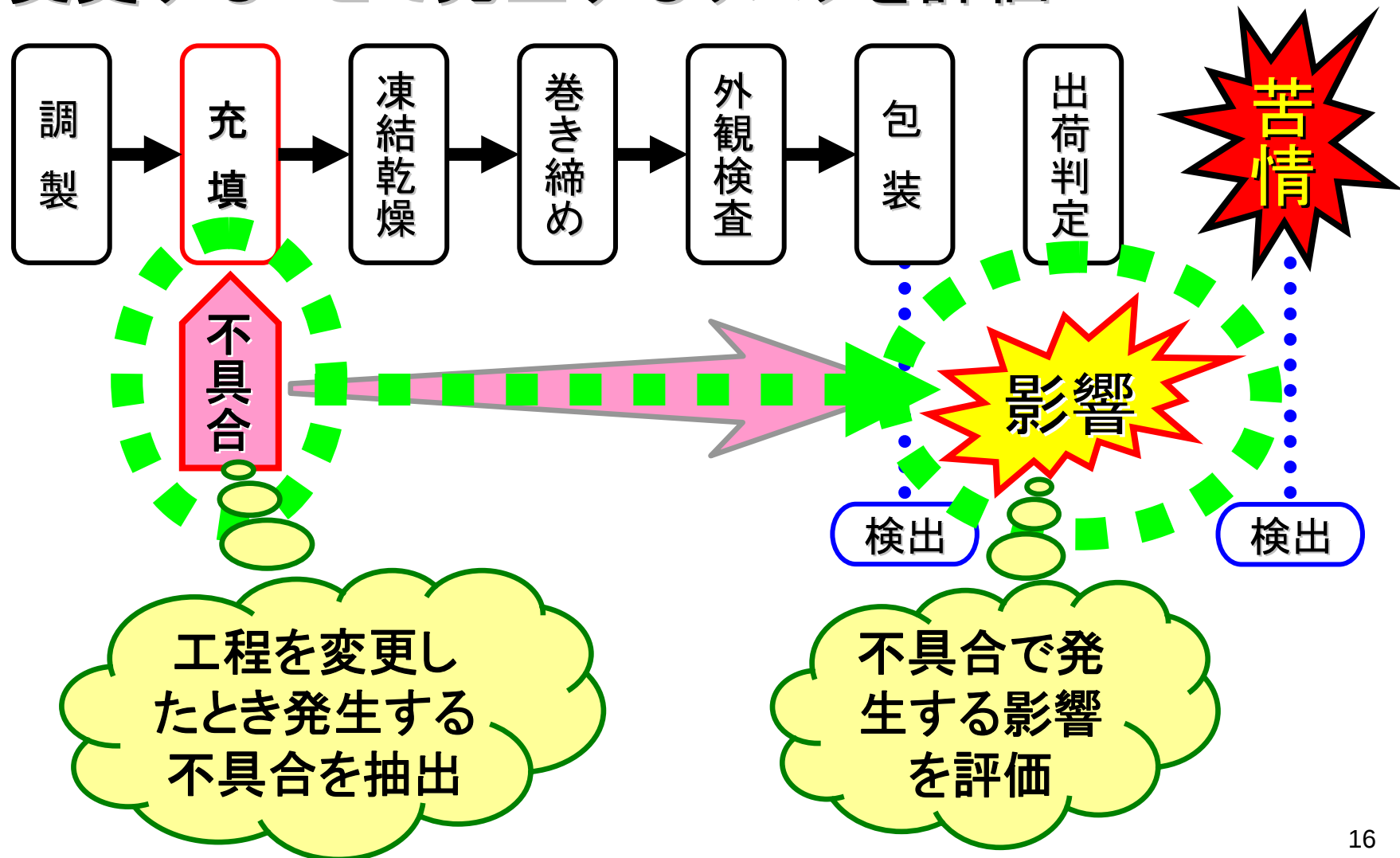
状況

- バイアル外面に液ダレしたものが数十本/ロット発生している。
充填時の**充填針高さを下げる**ことで液ダレを防ぐ。



変更管理でのリスクマネジメント(2)

変更することで発生するリスクを評価



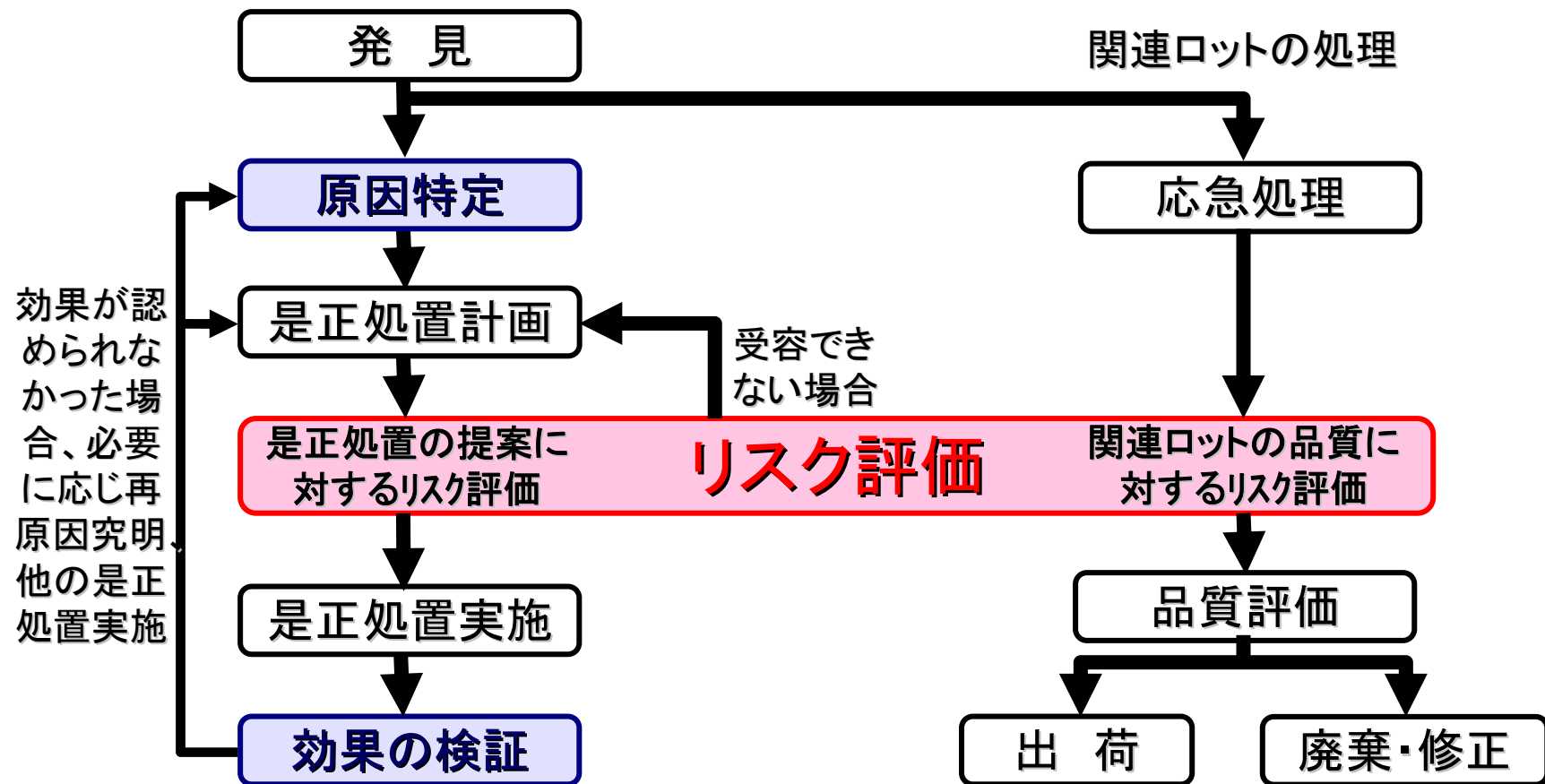
事例：バイアル充填時の充填針高さ変更

変更することで発生するリスクを評価

No.	リスク	リスクの分析	評価	リスクの受容
1	充填量基準値外	テスト充填で変更前と同等の充填量結果で基準値外となる可能性は極めて低い。	リスク低い	○
2	液ダレによる外観不良品の発生	テスト充填において目視検査を実施したが、液ダレの発生はなく、外観不良発生の可能性は極めて低い。	リスク低い	○
3	バイアル接触等による異物混入	テスト充填時に充填針のバイアルへの接触がないことを確認した。異物混入の可能性は極めて低い。	リスク低い	○

- リスクに応じ初期ロットで調査を実施。
- 年次レビュー等でその後の経緯を確認。

逸脱処理の流れ



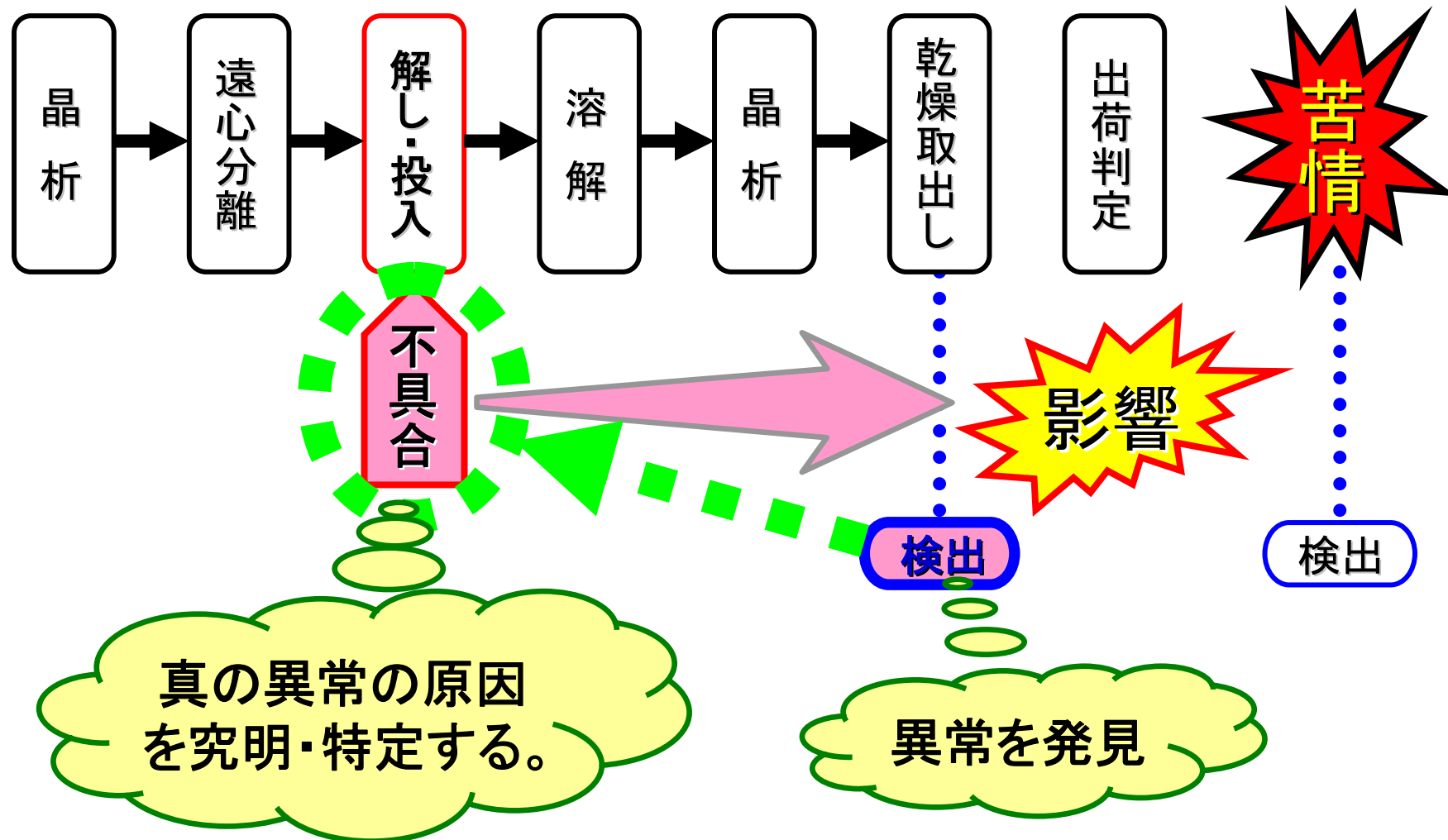
逸脱概要

状況

- ・ 懸濁槽の**攪拌機の故障**を発見したため、使用せずに、**手作業により次工程のタンクへ投入**した。
- ・ 懸濁槽ではWet結晶を懸濁し、攪拌することで結晶を細かくし、次工程での溶解を促進していた。
- ・ 手作業では、Wet結晶を手で解し、次工程タンクへ投入した。この際、SUS製の容器等を使用。
- ・ 品質試験の結果、出荷判定基準には全て適合していたが、**420nmの色調が通常より低下**した。

逸脱管理でのリスクマネジメント(2)

原因究明・特定



事例：合成工程の懸濁槽故障による色調低下

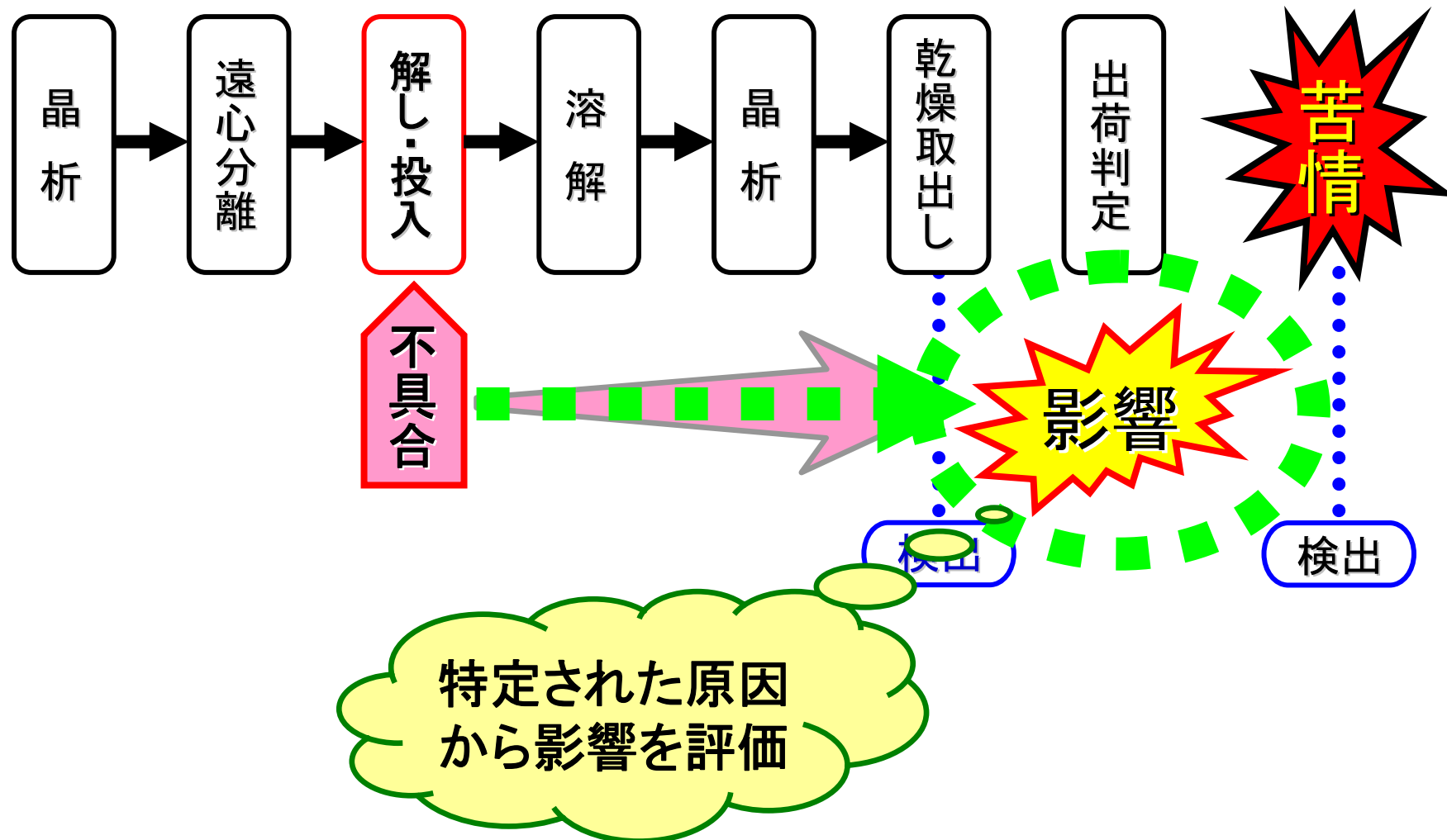
原因究明・特定

No.	推定原因	検証項目	検証結果	原因
1	常温で長時間処理による分解物の増加。	検討データより今回の程度で分解する可能性なし	熱分解物の増加なし	×
2	手篩過時の空气中酸素による酸化、光による分解。	検討データより酸素による酸化分解なし。 光分解もごく僅か。	光分解物微量増加（品質に問題なし）	△
3	低pHのWet結晶受け容器にSUS製品使用で鉄イオンの溶出・混入。	鉄イオンでの着色データあり。	鉄イオン含量増加確認。 色調低下あり	◎
4	結晶粒が大きく溶解に時間がかかり、高pHの時間が長いため、分解物の増加。	高pHでの分解はあるが、この溶解条件でのpH、時間による分解は僅か。	高pHでの分解物微量増加（品質に問題なし）	△

- 原因を科学的に解明、検証する。（原因の特定）
- 必要に応じ裏づけデータの確認。

逸脱管理でのリスクマネジメント(3)

当該ロットの品質に対するリスク評価



事例：合成工程の懸濁槽故障による色調低下

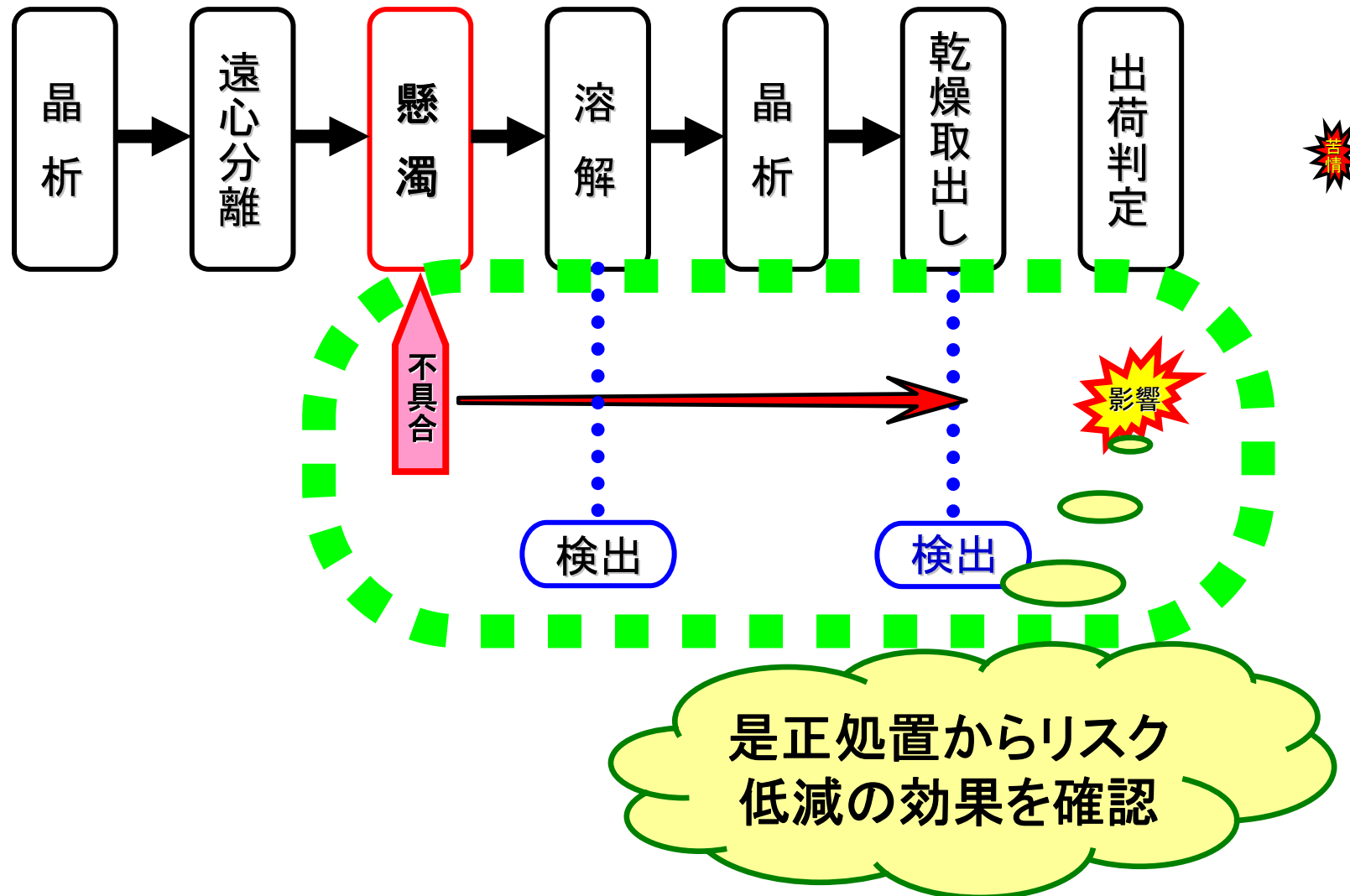
当該ロットの品質に対するリスク評価

No.	リスク	リスクの分析	評価	リスクの受容
1	鉄イオンの混入による影響で、更なる色調低下。	今回と同レベルの鉄イオン混入は経験あり(問題なし)	リスク低い	○
2	安定性への影響	同レベルの鉄イオン混入ロットでの安定性に問題なし	リスク低い	○
3	鉄イオン以外の原因による異常 (原因が異なる可能性)	以前の鉄含量と色調の関係と今回の相関が一致すること、その他の原因の可能性は低いことから原因は鉄イオン混入の可能性が極めて高い。	リスク低い	○

- 真の原因から、リスクの広がりを評価する。必要に応じ、追加試験、安定性試験などで品質を確認。

逸脱管理でのリスクマネジメント(4)

是正処置に対するリスク評価



事例：合成工程の懸濁槽故障による色調低下

是正処置に対するリスク評価

No.	リスク	リスクの分析	評価	リスクの受容
1	攪拌翼破損による軸のけずれからの鉄イオンの混入、修理による生産停止。	● <u>使用前の異音、振動チェック、定期的なタンク内でのボルト等交換、異常チェック(キズなど)し、事前の交換。</u> 予防による発生頻度低減。 ● <u>修理部品予備パーツの確保</u> により停止期間短縮。	リスク低い	○
2	軸受け部破損による鉄イオンの混入、修理による生産停止。		リスク低い	○
3	品質試験での色調変化のOOT管理	● <u>早期発見</u> による未然防止	リスク低い	○

- リスク低減の可能な是正処置案を作成。
- 是正処置実施後効果を再検証する。

逸脱管理でのリスクマネジメント(5)

リスクの広がり

- 発見が遅ければ、影響が広がり、リスクが大きくなる。
- 出荷前に発見すれば患者さんへのリスクは減少。

リスクの最小化

- 早期に異常(Unusual events)を**発見**する。
- 早期に**正しい原因を特定**する。
- **リスクを評価**する。
- 是正処置を確実に実施し、**再発を防止**する。

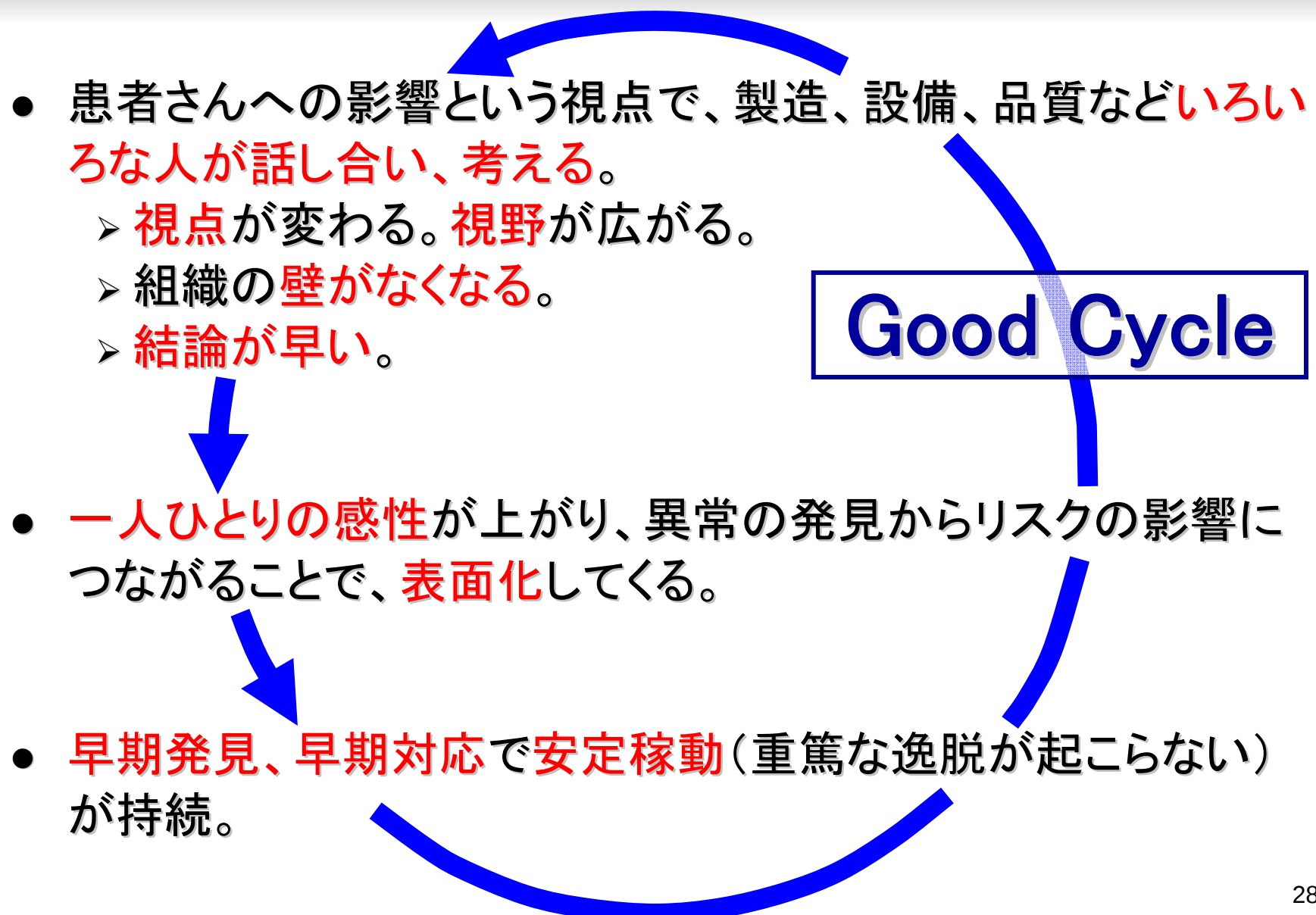
ヒント

- 逸脱の発生前に、メッセージを出している場合が多い。
- このメッセージを検出し、リスクの大きさ(逸脱に繋がる)をリスク評価する。必要に応じ予防処置。

リスクを低減することで安定生産を達成。

- 工程のリスク分析を行い、高いリスクの工程はリスク低減処置を実施する。
- 更なるリスク低減のため、変化の検出性向上、早期発見、必要に応じ早期対処できるようにする。
- 発生した逸脱は、科学的に真の原因を究明し、確実に再発防止処置を実施する。
- 逸脱・変更などリスクベースでの判断手順を作成する。

感想 ―工場でリスクマネジメントを進めて―

- 
- 患者さんへの影響という視点で、製造、設備、品質などいろいろな人が話し合い、考える。
 - 視点が変わる。視野が広がる。
 - 組織の壁がなくなる。
 - 結論が早い。
 - 一人ひとりの感性が上がり、異常の発見からリスクの影響につながることで、表面化してくる。
 - 早期発見、早期対応で安定稼動（重篤な逸脱が起こらない）が持続。

ご清聴ありがとうございました。

