

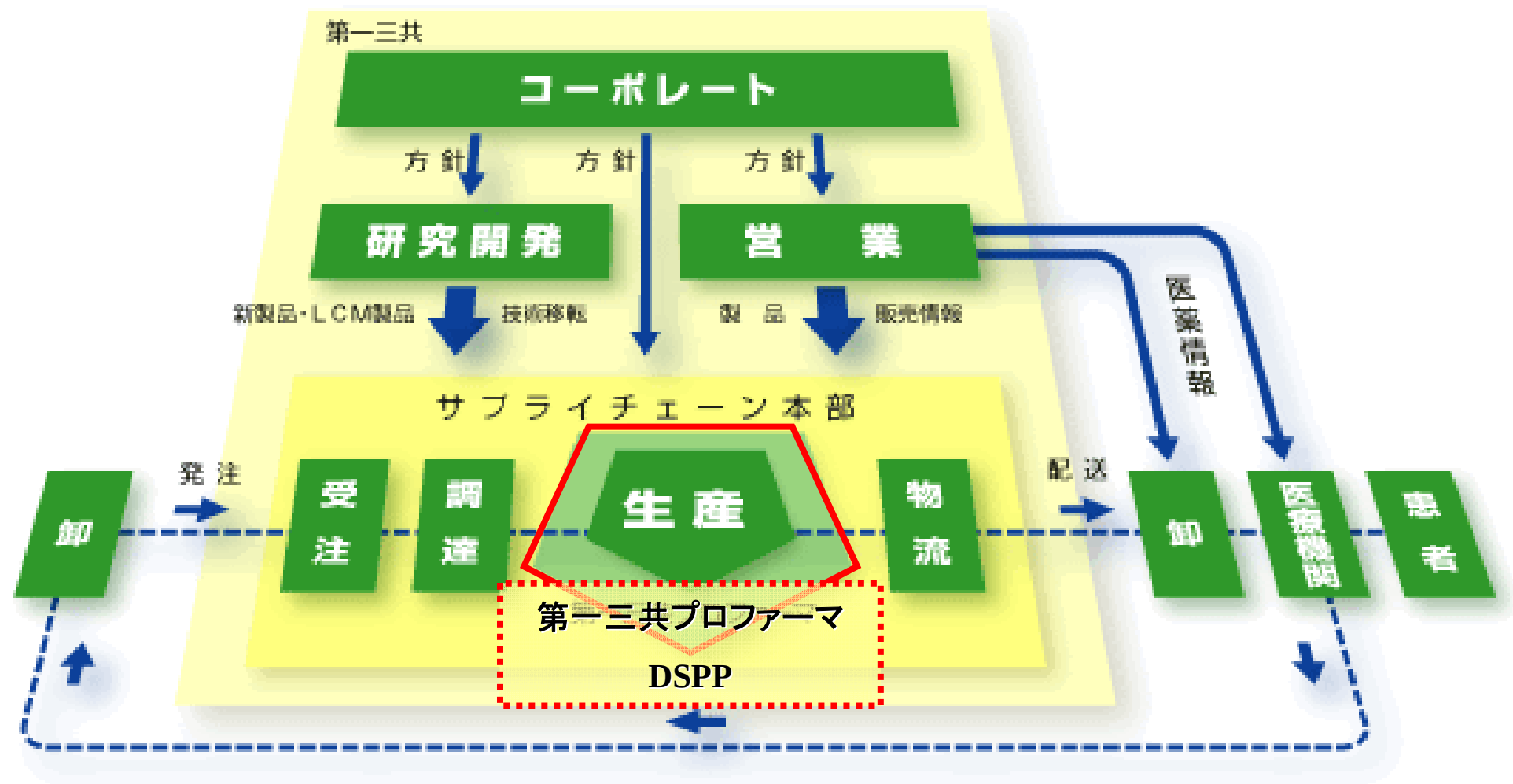
品質マネジメントシステムへの取り組み

第一三共プロファーマ株式会社
小田原工場 管理部
深田 能成



会社紹介

■ 第一三共グループにおける第一三共プロファーマの位置付け



1. 品質に関するICHガイドラインの動向
2. 新たな品質システムへのターニング・ポイント
3. 品質マネジメントシステムの新規構築

1. 品質に関するICHガイドラインの動向
2. 新たな品質システムへのターニング・ポイント
3. 品質マネジメントシステムの新規構築

1. 品質に関するICHガイドラインの動向

ICH (International Conference on Harmonization: 日米EU医薬品規制調和国際会議)

Quality 品質に関するガイドライン

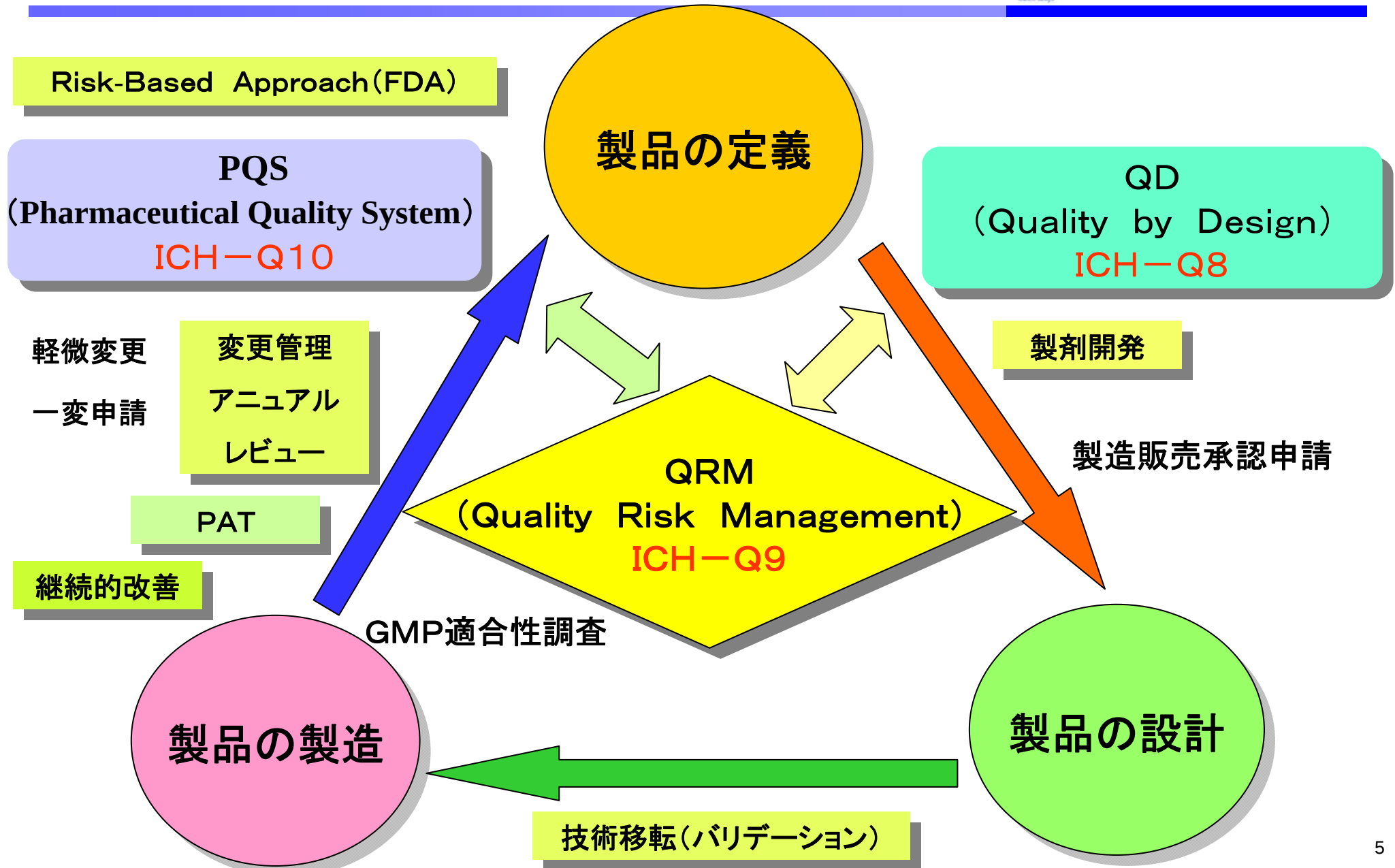
⊕ Q7	原薬GMPのガイドライン	《Step 5》 2001.11.02 (通知日)
⊕ Q8	製剤開発に関するガイドライン	《Step 5》 2006.09.01 (通知日)
⊕ Q8	製剤開発付属書(案)	《Step 3》 2008.03
⊕ Q9	品質リスクマネジメントに関するガイドライン	《Step 5》 2006.09.01 (通知日)
⊕ Q10	医薬品品質システム	《Step 4》 2008.06.04 (サインオフ)

などが実施・検討されている。

ICHガイドライン合意（調和）までのプロセス

Step 1	トピックの選定・問題点の分析、EWGの設置、ICH調和ガイドライン案の起草
Step 2	ICH調和ガイドライン案の決定・承認
Step 3	各極におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正
Step 4	ICH調和ガイドライン最終合意
Step 5	各極における国内規制への取り入れ

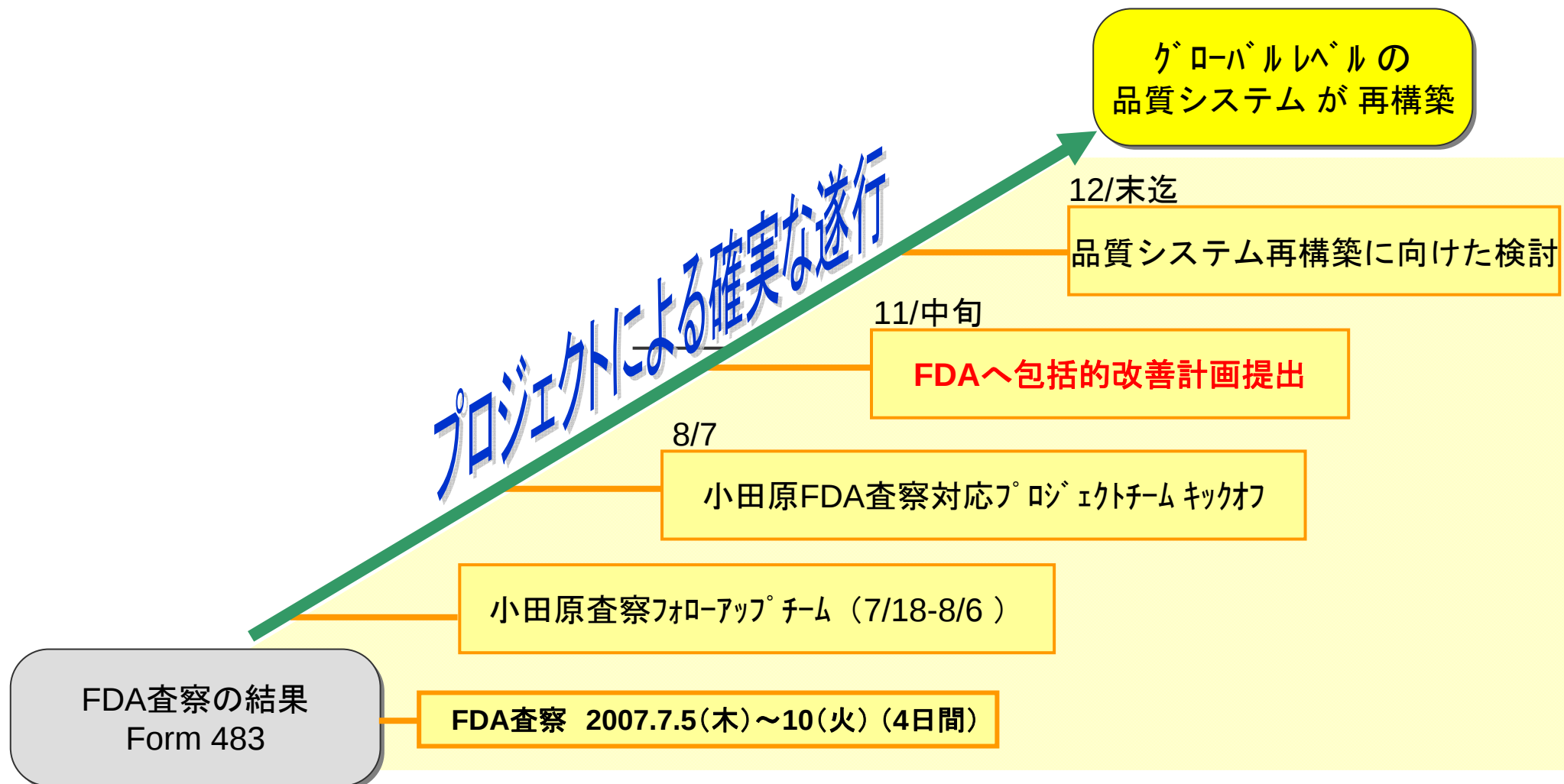
1-1. ICH Q8, Q9, Q10 の相関



1. 品質に関するICHガイドラインの動向
2. 新たな品質システムへのターニング・ポイント
3. 品質マネジメントシステムの新規構築

2. 新たな品質システムへのターニング・ポイント

《品質システム見直しの目的》



2-1. FDA査察の概要

- ▶ 査察 : 2007/7/5 ~ 7/10(4日間)
- ▶ Form 483 : 1件 (2007/7/10受領)
- ▶ 483の回答 : 2007/8/7
- ▶ 結果 : Approval (2007/9/26)
- ▶ EIR発行 : 2007/12/3
(Establishment Inspection Report)

2-2. 新たな品質システムへの変革(1/3)

FDAへの回答・小田原工場GMP管理 見直し方針

✓ 品質システムの新／再構築を検討すること

1. 小田原工場の品質システムに関する重要な指摘であることを認識。
2. ICH Q7, FDAガイダンス – 医薬品CGMP規則への品質システムからのアプローチ, ICH Q10, (医薬品品質システム)に基づき、包括的な品質システムを構築する。
3. 品質に関わる組織を増強し、品質ユニットの責任と義務を再定義する。
4. 上記ガイダンスに記載の要件を基準にして現行の品質システムを評価し改善するための包括的なプロジェクトを実行する。
5. 社外の独立したコンサルタント会社を活用する。
6. 『包括的な品質システムの評価と改善計画』を作成する。

2-2. 新たな品質システムへの変革(2/3)

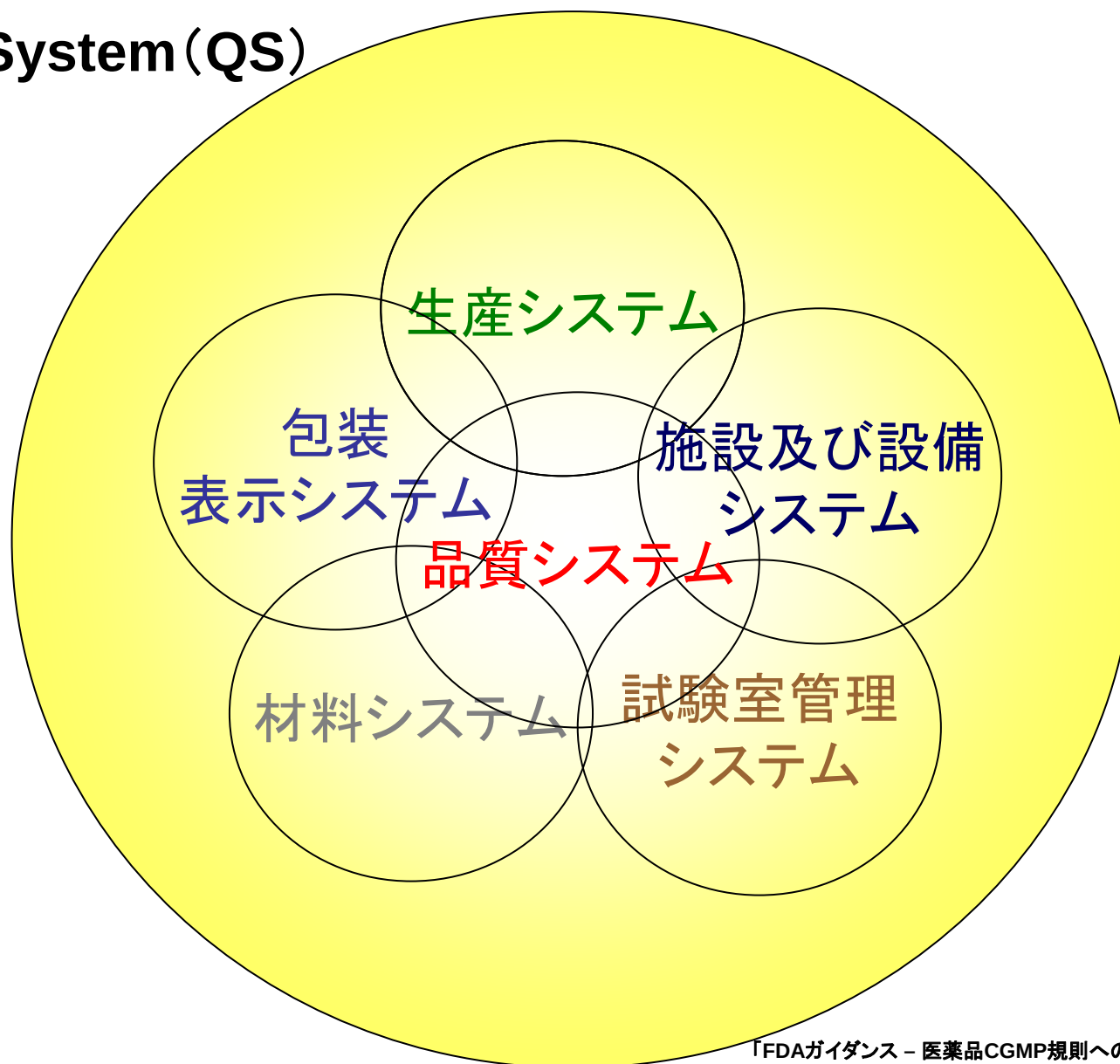
品質システム(QS)

優れた製造の実践(GMP)及び優れた事業の実践

- ・科学的根拠に基づいたアプローチ
- ・製品の使用目的を理解した上での判断
- ・プロセスの潜在的な弱点領域に対する適切なCAPAと管理
- ・タイムリーな救済に繋がる迅速な逸脱対応とCAPA
- ・リスク評価のための確実な手法の確立
- ・製品品質を入念に分析する為のシステム

2-2. 新たな品質システムへの変革(3/3)

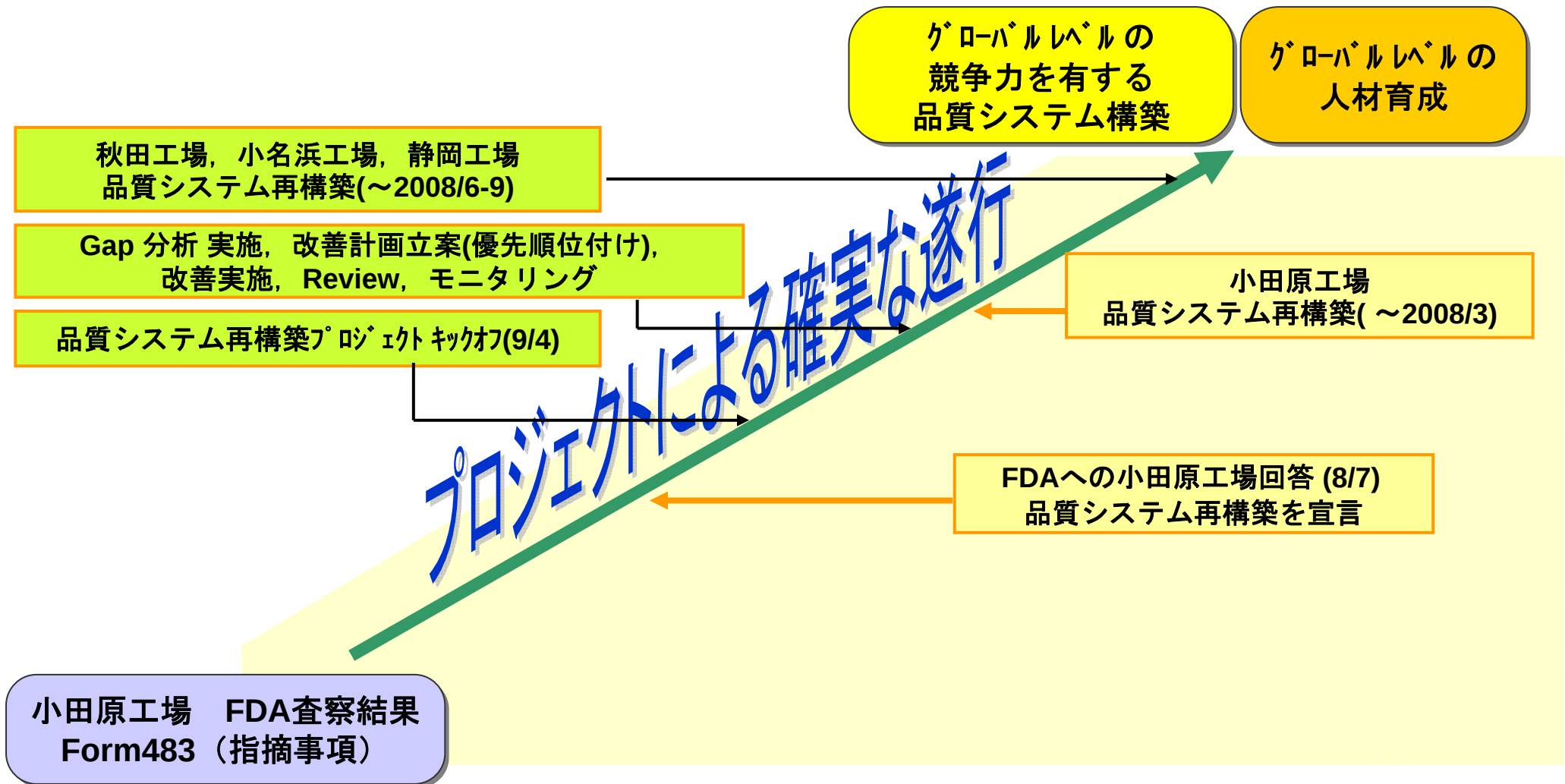
Quality System(QS)



1. 品質に関するICHガイドラインの動向
2. 新たな品質システムへのターニング・ポイント
3. **品質マネジメントシステムの新規構築**

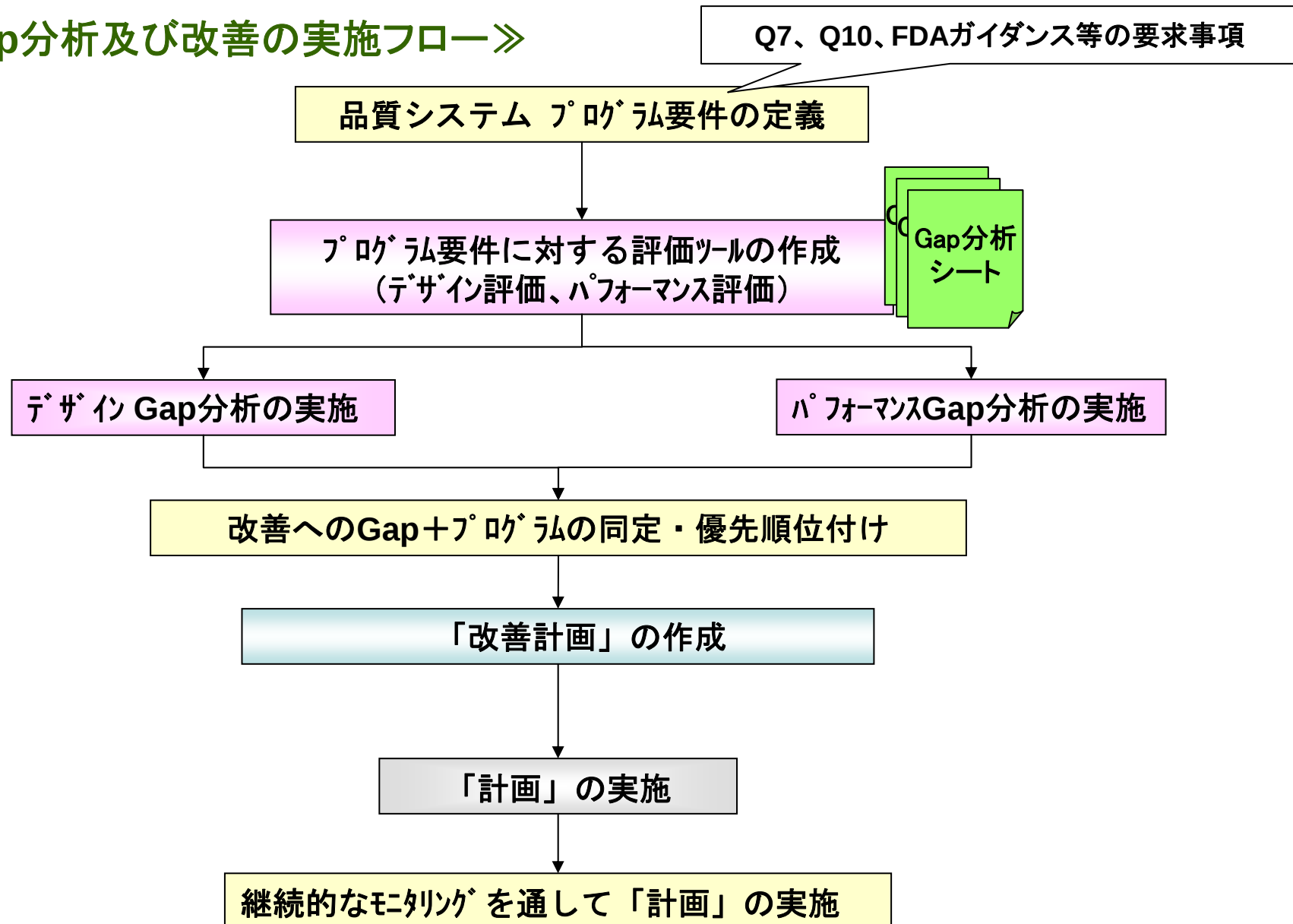
3.品質システムの新/再構築

「品質システム再構築プロジェクト」:目的



3-1. 品質システムのGap分析

《Gap分析及び改善の実施フロー》



3-2. 品質システム プログラムの定義

品質システムのGapを評価し易くするため、Q7の章立てと小田原工場の文書体系より分類を行った。

Program	
1. Quality management	品質マネジメント
2. Change Control	変更管理
3. Deviation, OOS, Rejection Management	逸脱、OOS、リジェクトマネジメント
4. Product Release	製造所からの出荷
5. Self Inspection	自己点検
6. Product Quality Review	アニュアルレビュー
7. Training & Education	教育訓練
8. Documentation & Record Control	文書、記録管理
9. Buildings, Facilities, Equipment Calibration/maintenance	構造、設備、装置、キャリブレーション及びメンテナンス
10. Materials Management	原材料等の管理
11. Production & In-process controls	製造及び工程内管理
12. Hygiene Control, Water, HVAC	衛生管理、製造支援システム(製造用水、HVAC)
13. Quality Control Lab Operations	品質管理、試験室管理
14. Validation/Qualification	バリデーション
15. Complaint Handling & Recall	苦情、回収
16. Storage & Distribution	保管及び出荷(流通)
17. CAPA	CAPA(是正措置、予防措置)
18. Reprocessing/reworking	再加工、再処理

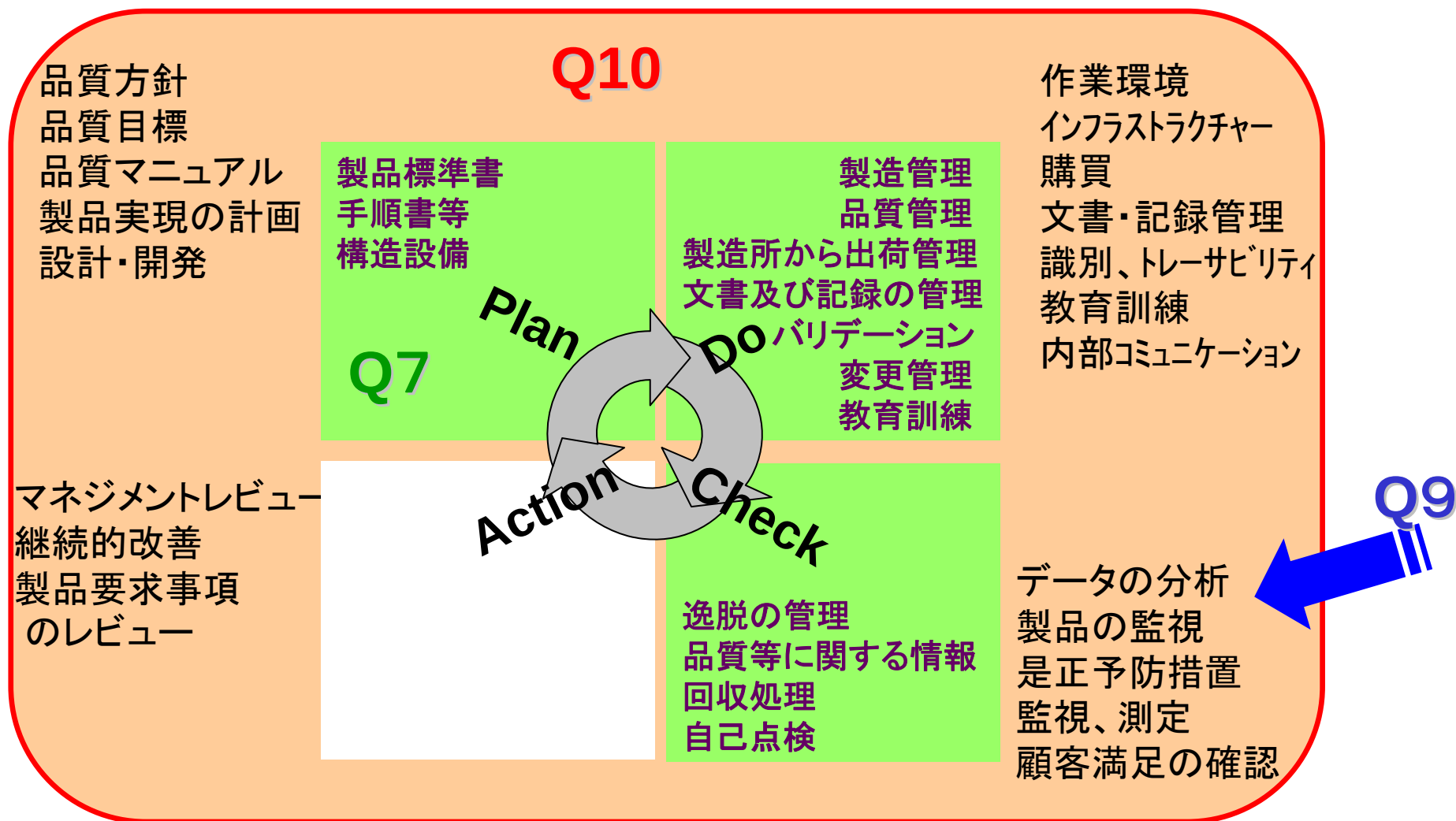
3-3. Gapアセスメントの実施

➡ GAP 分析結果に基づき、改善期限設定。

Program #	評価結果	2007-2008年				
		08-09月	10-11月	12-01月	02-03月	
1. Quality management 他 2 Programs	High	Gap Analysis	設計	改善		
2. Change Control 他 11 Programs	Medium					
13. Quality Control Lab Operations 他 2 Programs	Low			設計	改善	

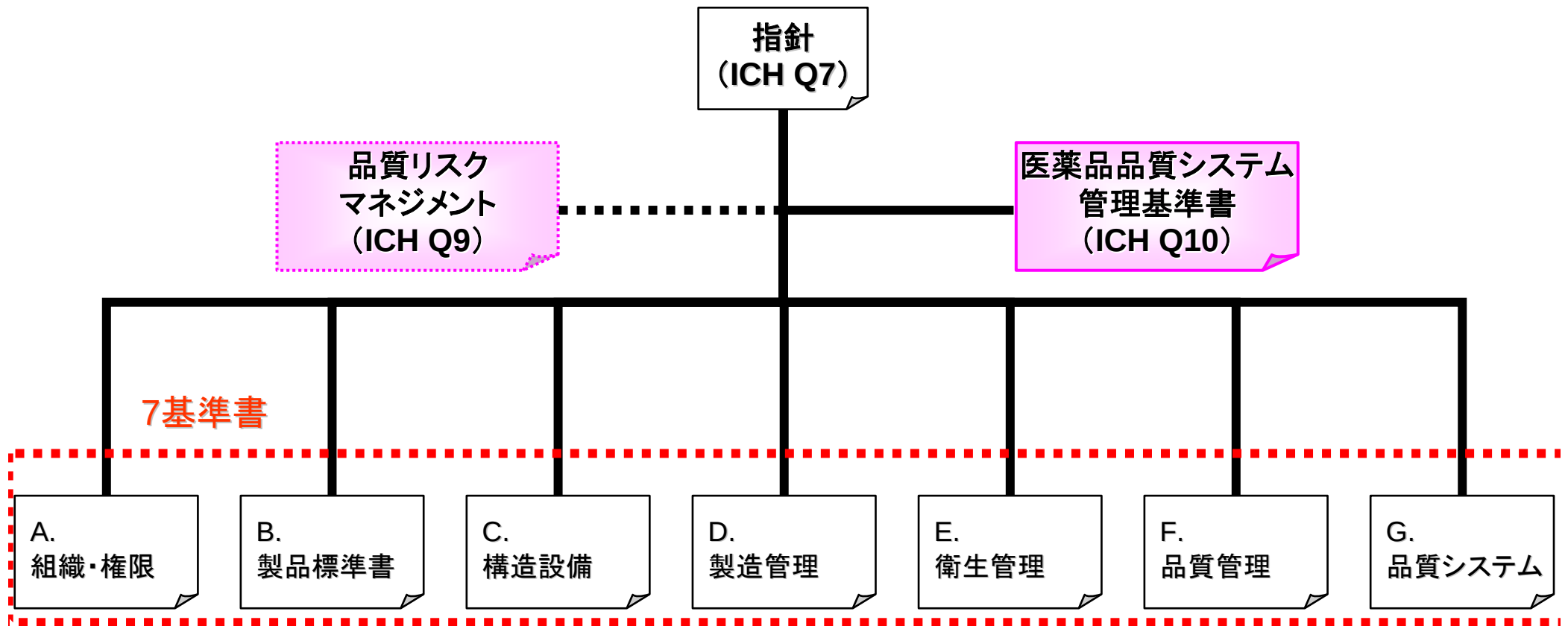
3-4. 品質システムへのQ10概念の導入(1/3)

Q10 の関連図 《Q9、Q7》



3-4. 品質システムへのQ10概念の導入(2/3)

医薬品品質システム管理基準書の位置付け



3-4. 品質システムへのQ10概念の導入(3/3)

医薬品品質システム管理基準書 章立

1.目的

2.適用範囲

3.役割と責任

4.用語の定義

5.ICHQ10ガイダンスの目的

各極のGMP要件、Q7との関連
薬事的アプローチとの関連

6.QMS(品質マネジメントシステム)

7.医薬品品質システム運用手順

7.1経営者の責任

7.2品質方針

7.3医薬品品質システムフロー

7.4マネジメントレビュー対象

7.5マネジメントレビュー

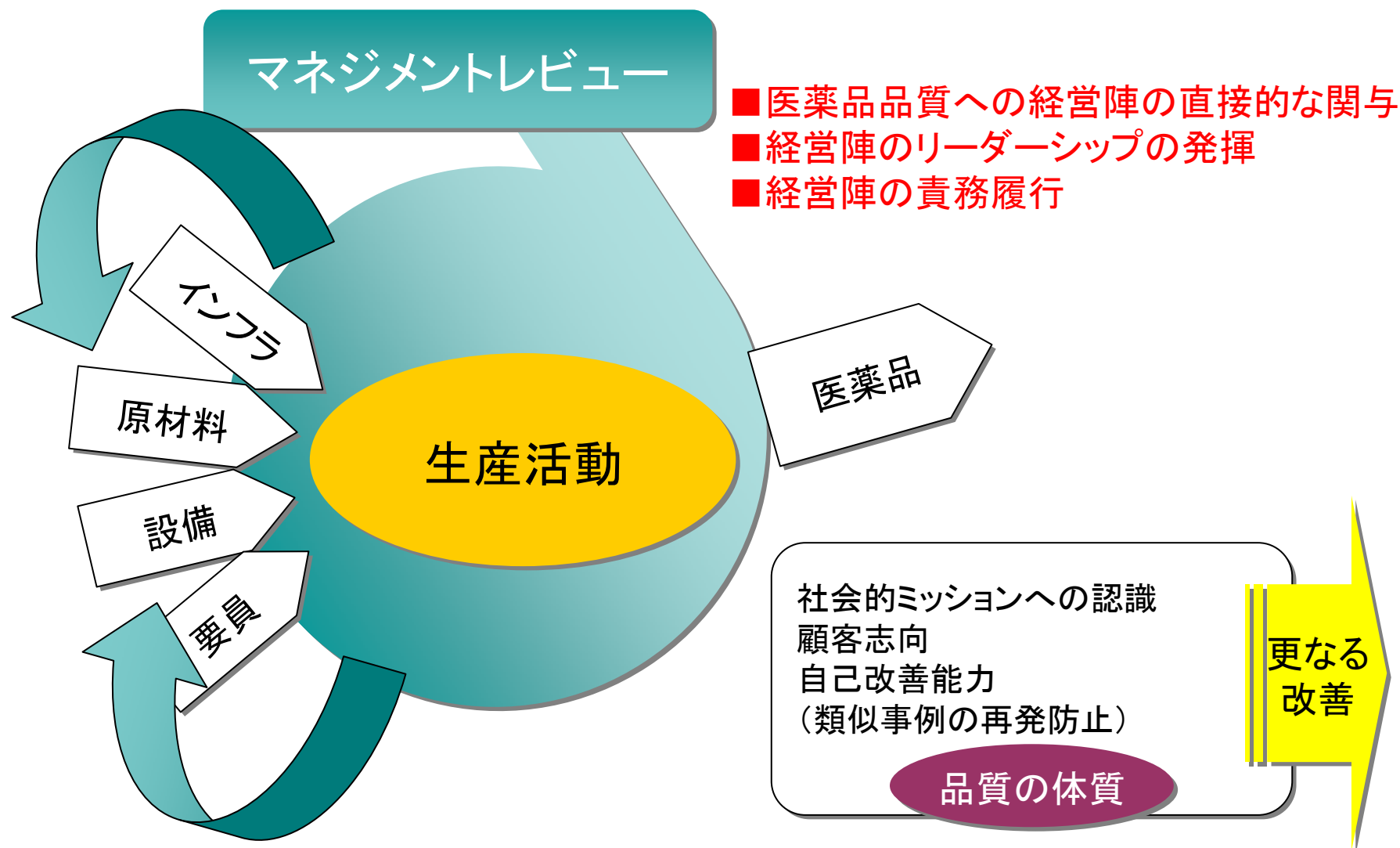
別紙 1 「品質方針」

別紙 2 「品質システム管理シート」

3-5. 品質マネジメントシステムの新規導入(1/7)

品質マネジメントシステムの新規導入

GMPsへの付加部分

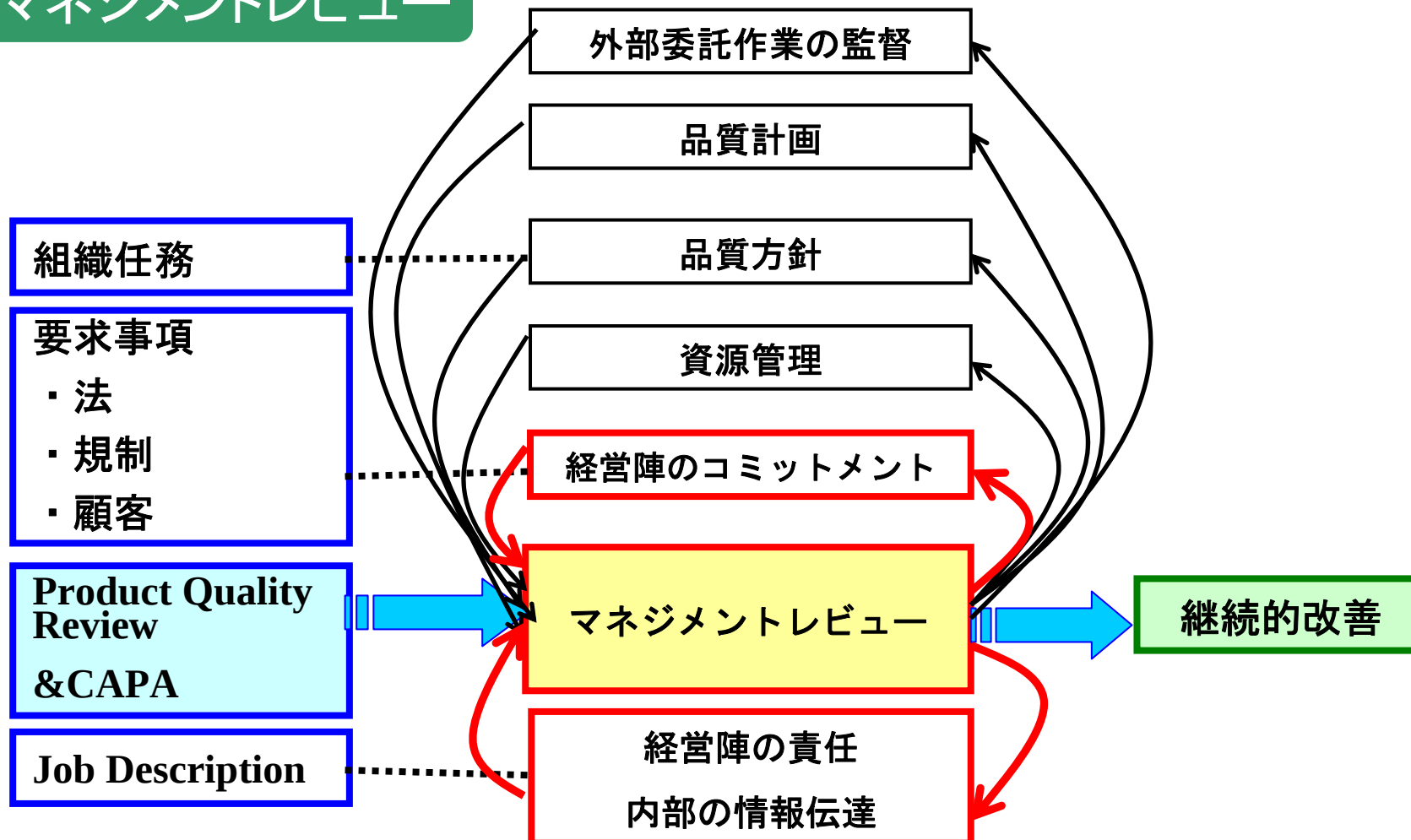


3-5. 品質マネジメントシステムの新規導入(2/7)

経営者の責任

品質マネジメントシステム の中核

マネジメントレビュー



3-5. 品質マネジメントシステムの新規導入(3/7)

品質マネジメントシステムの運用

①マネジメントレビュー《工場長によるGMP業務のチェック》

【方法】 GMP委員会での各責任者による報告 【時期】 2月

【項目】 プロセス稼動性能及び製品品質モニタリング、CAPA、変更マネジメントを主とした1年間の医薬品製造に関わる全ての活動

②プロセス稼動性能及び製品品質モニタリング

製品の年次照査（期間：1～12月）

品質システム管理シート及び CAPAシート

③CAPA CAPAシート

④変更マネジメント 変更管理シート

〔用語の解説〕

製品の年次照査： Product Quality Review ⇒ Program No.6

品質システム管理シート：GMPの品質システム*の回転状況を監視するスプレッドシート。

従業員の日々の着実な業務の積み重ねを反映。 *:教育訓練、原材料管理、設備管理などのシステム
各品質システム内で、PDCAを行う場合は同様なシートを利用する 例：変更管理案件

CAPA: Failureを起源とする是正と予防を必須とする活動 対象：逸脱、苦情・回収、査察・監査指摘等
⇒ Program No.17

QS(Quality System) sheet for Review

System 対象システム	Title 課題	内容	Plan 計画	Do 実行	Check チェック	Action 改善	Person 担当	Status 状況

CAPAシート項目

CAPAsheet for Review

Source			API	Lot	System	Date	Problem	Class	Classification
起源	管理番号	補完情報	製品名	ロット番号	対象システム	発生日	発見した不具合	クラス	原因(推定可)

CA(Corrective Action)				PA(Preventive	Responsible person
是正・応急・復旧処置	完了日付	品質影響	根本原因 (再発防止の視点)	予防的処置	主対応部署

Status	Follow up		Verification		
状況	第3者チェック	終結確認日	検証要否	検証期間	検証結果

3-5. 品質マネジメントシステムの新規導入(4/7)

製品ライフサイクル



3-5. 品質マネジメントシステムの新規導入(5/7)

マネジメントレビュー

≠ 年次品質レビュー

経営陣はシステムが機能しているかをレビュー

Product Quality Review、品質システム管理シート及びCAPAシート、GMP委員会、GMPレビュー会議事録等

レビュー内容

- ◆ 医薬品品質システムの目的の達成についての測定
⇒ あらかじめ設定した品質システムの目的がどの程度達成されたか？
- ◆ 医薬品品質システム内におけるプロセスの有効性モニターに用いられる
重要業績評価指標の評価
⇒ 苦情、逸脱、CAPA及び変更マネジメントプロセス

①製造起因の苦情件数、②逸脱発生件数、③CAPAの適用状況やその効果、
④変更マネジメントプロセスが目的通りに機能しているか

⇒ 監査を含む自己評価プロセス

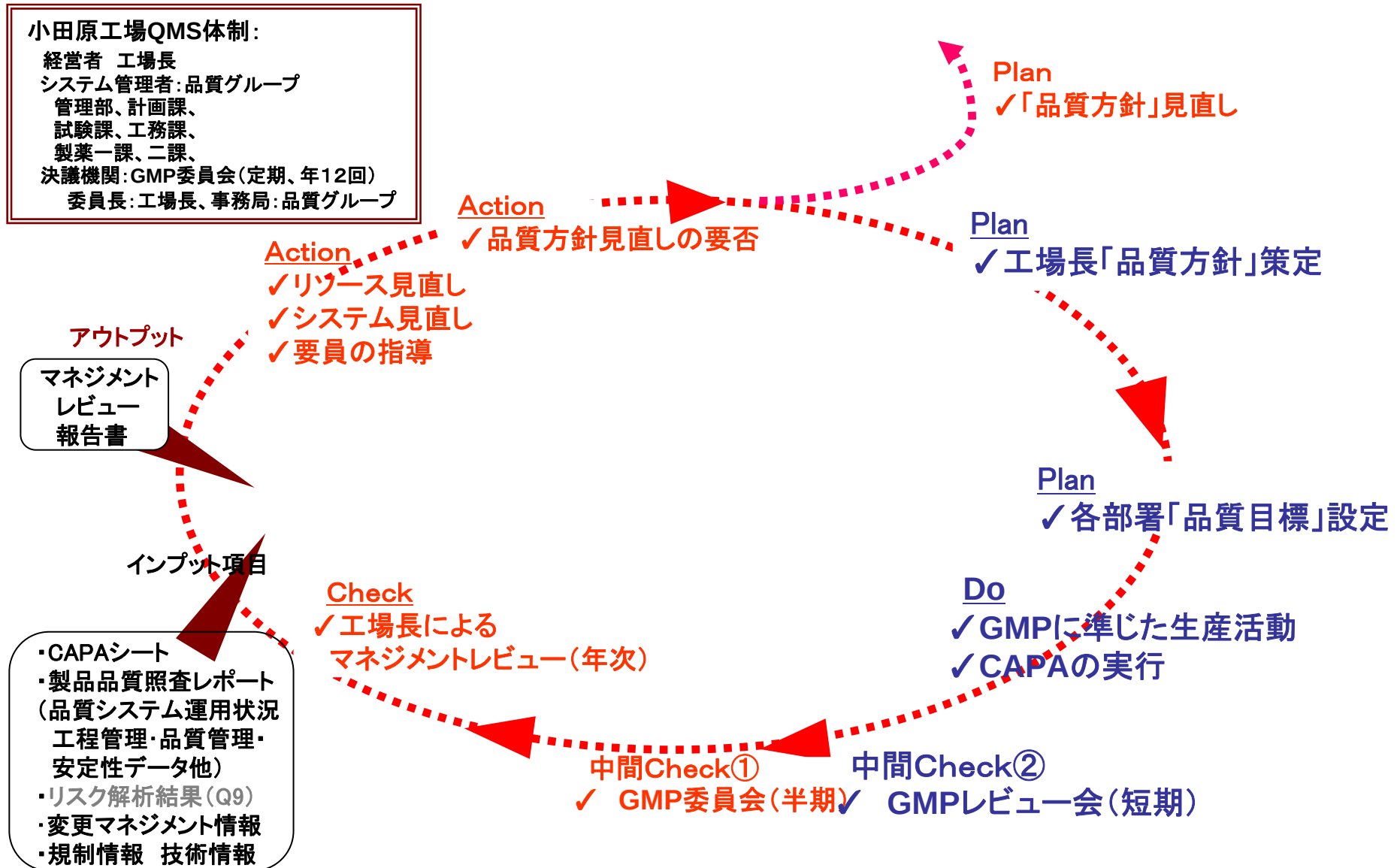
自己点検の指摘内容や改善状況、システムへの適用状況

⇒ 当局の査察と指摘事項及び顧客監査などの外部の評価

総合機構や地方庁査察、海外当局の査察及び顧客から受ける監査等の指摘事項と対応状況

3-5. 品質マネジメントシステムの新規導入(6/7)

品質マネジメントシステム(QMS)の運用サイクル 《現在の進捗》



3-5. 品質マネジメントシステムの新規導入(7/7)

品質方針

小田原工場は、全世界に高品質な医薬品を提供することにより、世界中の人々の健康で豊かな生活に貢献します。

1. 国際標準に適合する品質保証体制を構築・維持し、法律と規制要求事項を遵守し、適切な製造管理と品質管理を実践します。
2. 適切な製品知識管理と高い生産技術力を維持し、高品質な医薬品を安定的に供給します。
3. 本方針に基づき、工場組織目標に品質に関する具体的な取り組みを明示し全従業員へ周知し理解を得て、実践展開します。
4. 定期的に品質監査とマネジメントレビューを行い、医薬品品質システムの改善を継続的に実現します。
5. 教育・訓練により、従業員のスキルアップを図ります。

第一三共プロファーマ株式会社

小田原工場 工場長

3-6. 品質システム新/再構築の今後

1. 品質システム再構築 : Closing Meeting (2008.07.04)

- 1) 進捗状況概要 : 各工場
- 2) 主要プログラム(Quality Management, CAPA, Deviation, Change Control, Product Quality Review等)の概要 : 各工場
- 3) 今後の予定

2. 品質リスクマネジメントシステム導入 : Kick Off Meeting (2008.07.04)

- 1) ICH Q9 の概要、ICH Q10 との関連説明 : DSPP信頼性保証部
- 2) DSPP原薬4工場への展開 : DSPP信頼性保証部
- 3) 今後の予定、DSPP信頼性保証部の係り方 : DSPP信頼性保証部

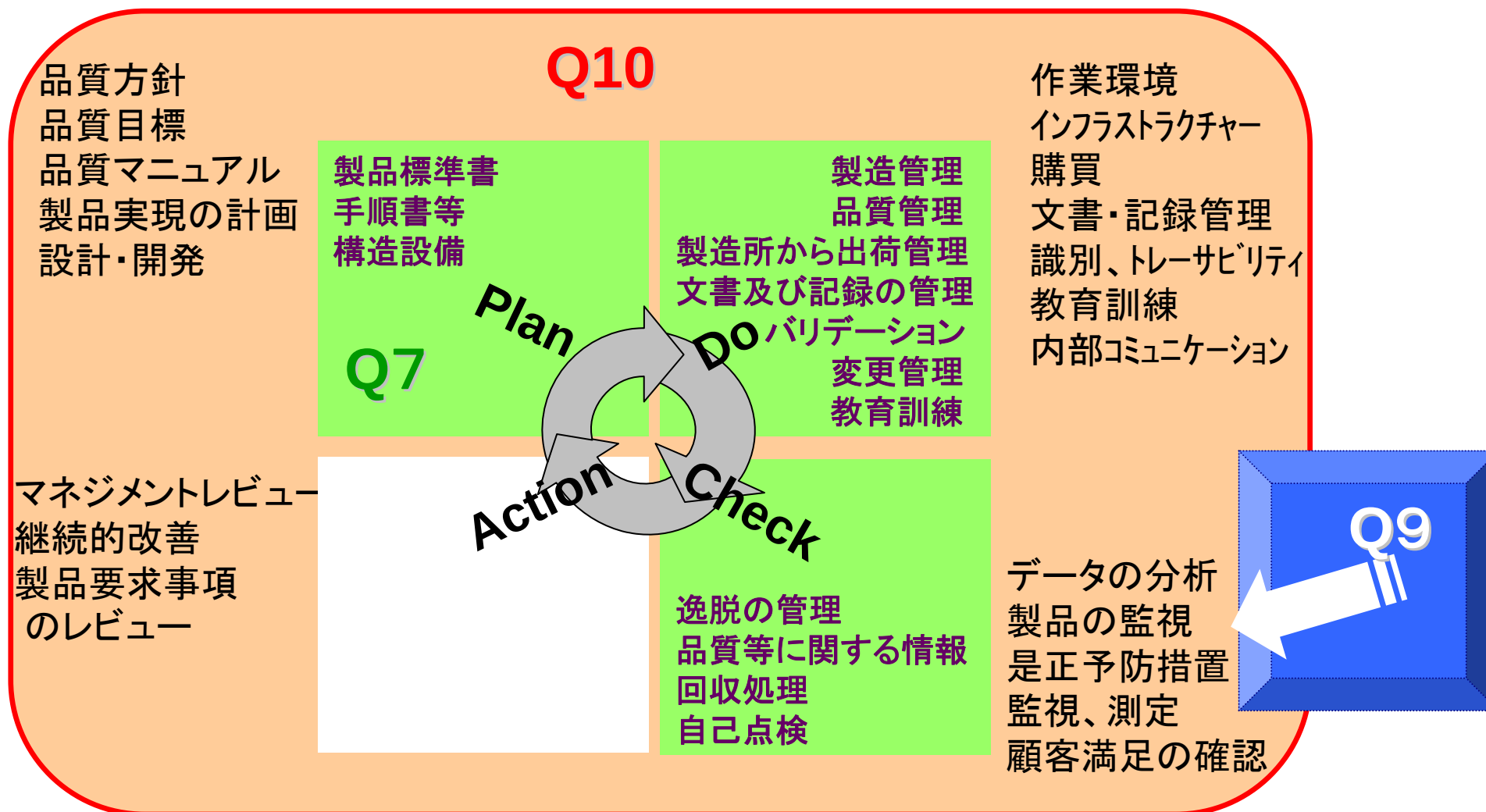
3-7. 品質システムの継続的改善

プログラム	ターゲット	取り組み内容
QMS	GAP分析手法	FDA対応手法の見直し後標準化し、定期的チェック体制を整える
QMS	運用初年度立ち上げ	部署品質目標の設定、品質目標の課・G内展開ライン構築
QMS	ICH Q9	ブリーフィングパックを利用した学習(2010年本格利用に向け)
変更管理	品質影響アセス能力	事前の影響アセスメントの質向上、失敗回避
バリデーション	日常的品質照査	新規開始にあたり関連手順整備とその工場内展開
出荷	QAレビュー	レビュー担当バックアップ
自己点検	新システム(手順)	新システムの確実な運用
外部査察・監査	フォロー	改善計画、その実行のスピードアップ
製品品質照査	レポート	完成度のアップ、完成時期(2009年01月内)
教育訓練	全従業員	GMP基礎教育強化 定期的2箇月毎、QA主管
教育訓練	資格化(責任者)	責任者の要件の定義
文書管理	記録	保管管理の見直し
設備、キャリブ	SDM立ち上げ	トラブル事例の解析の反映
原材料	原料メーカー管理業務	本社からの移管
製造管理	製造管理パラメータ	目標値と許容範囲の再定義、一元管理
製造支援システム	環境測定システム	定期モニタリングとアラート管理を開始
試験室管理	規格	複雑な規格体系を見直し1元化
防虫管理	管理指標・レベル・範囲	見直し、防鼠管理の要否判断
保管、流通	新システム(手順)	新システムの確実な運用
再加工、再処理	新システム(手順)	新システムの確実な運用
CAPA	シート	シートの有効利用とCAPA能力の可視化

2008年度
18プログラムの改善計画

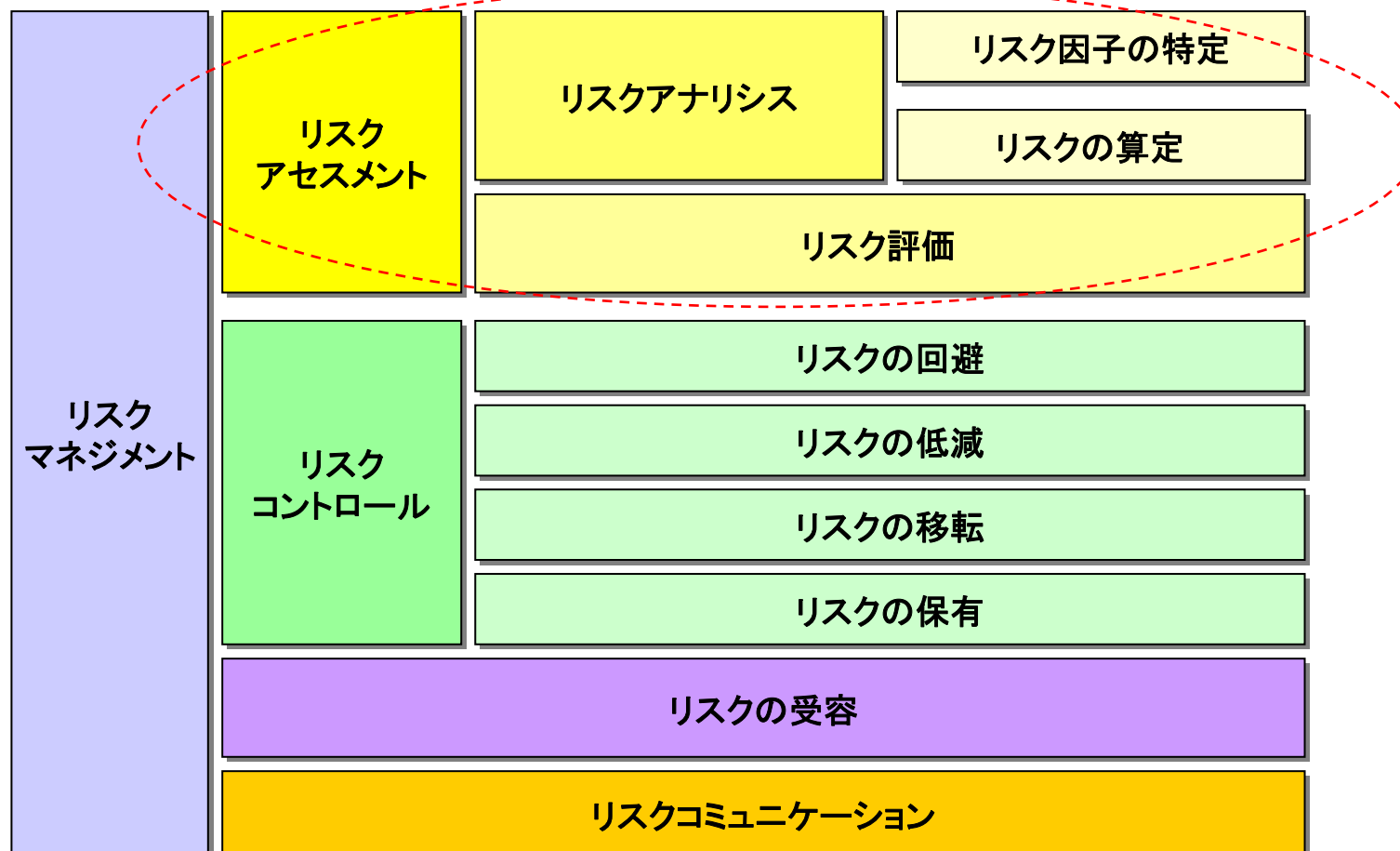
3-8. 品質システムへのQ9概念の導入

Q9の連関図 《Q7、Q10》



3-9. 品質リスクマネジメントシステムの導入

リスクマネジメント 全体構図



Q9導入～リスク評価(FMEA)準備の例～

プロセス 乾燥工程 小分工程	リスク 特定	リスク 分析	リスクアセスメント(リスク評価) リスクスコア100以上で改善措置実施				CAPA 是正措置 予防措置	CAPA後リスクアセスメント(リスク評価)			
			重篤性 重大性 (S)	発生頻度・ 確率 (P)	検出感度・ 原因究明 度 (DC)	リスク スコア 改善前		重篤性 重大性	発生頻度・ 確率	検出感度・ 原因究明 度	リスク スコア 改善後
作業環境	異物混入 生体由来	作業者の 着衣不良	7	5	6	210 【1】	手袋二重 ゴーグル	7	2	6	84 【1】
作業環境	微生物 汚染	室内清浄化 不良	7	4	4	112 【4】	洗浄頻度 変更	7	2	4	56 【2】
空調設備	交叉汚染	HEPA劣化 破損	7	3	6	126 【2】	差圧モニタ リング強化	7	3	2	42 【3】
収量収率	標準超過 逸脱発生	原因不明 効率向上	3	5	8	120 【3】	標準書改 定(収量収 率幅拡大)	3	1	8	24 【4】
乾燥時間	IPC水分 不適 分解物 増加 逸脱発生	乾燥時間 延長 温度分布不 均一	5	4	4	100 【5】	水分測定 装置更新 加熱ジャ ケット更新	5	2	2	20 【5】

重篤性・重大性		発生頻度・確率		検出感度・発見率	
10	回収	5	頻繁 毎月以上	8	困難 <10%
7	重大	4	時々 半年毎	6	やや困難 10~50%
5	中程度	3	稀 1年毎	4	普通 50~70%
3	軽微	2	僅か 3年毎	2	やや容易 70~90%
1	影響無し	1	殆ど無し 5年毎	1	容易 90~100%



「どんな薬か」だけでなく、
「どこの薬か」を考えたことが
ありますか。

世界には、まだ治すことができない病気がたくさんある。
それは、製薬会社が挑み、克服すべき広大なフィールド。
医療の現場へ画期的新薬を届けることは、
私たちの大きな使命なのです。

たとえば、
高コレステロール血症治療剤、高血圧症治療剤、
広範囲経口抗重製剤、頭炎鎮痛剤など。

第一三共の研究開発力が新薬として結実し、
世界中で服用されている例は、数多く存在します。
10年、ときには20年におよぶ新薬開発。
何万回もの挫折と挑戦をくり返す日々。
その中で培われた多くの実績、新技術。そして情熱が、
薬のひと粒ひと粒に込められているのです。

どこにも負けない先進の力で、
いち早く有効な新薬を届けていく。

薬を手にするすべての人に、ふたたび大きな笑顔を。
そんな、いのちのすこやかさを、めざして。

つくっているのは、希望です。
第一三共株式会社



つくっているのは、希望です。



ご静聴
ありがとうございました