



キッセイ版

医薬品品質システムの

構築事例について

キッセイ薬品工業株式会社

信頼性保証本部 品質保証部 竹内 巧



本日の内容

- プロジェクト発足の経緯
- プロジェクトの概要
- 医薬品品質システム(PQS)の各要素の概要
- 今後の課題



当社の概要

創業	昭和21年8月9日
事業内容	医療用医薬品の研究・開発・製造・販売、治療用特殊食品の開発・販売
本社	松本市、東京（日本橋、小石川）
研究所	安曇野市、上越市
工場	松本市、塩尻市



当社の概要

従業員 1,600名

単体売上高 610億9,000万円(2014年3月期)

経営理念

純良医薬品を通じて社会に貢献する
会社構成員を通じて社会に奉仕する

経営ビジョン

世界の人びとの健康に貢献できる
独創的な医薬品を開発し提供する
創薬研究開発型企业を目指す



プロジェクト発足の経緯

- 2010年2月 ICH Q10ガイドライン発出
- 2012年3月 日本の規制当局がPIC/Sに加盟申請(2014年7月加盟)
- 2012年9月 EU GMPガイドラインがPQSを取り込み(2013年1月発効)
- 他の国内企業でも、導入済み、導入中の動き

今後オプションではなく要件化へ？



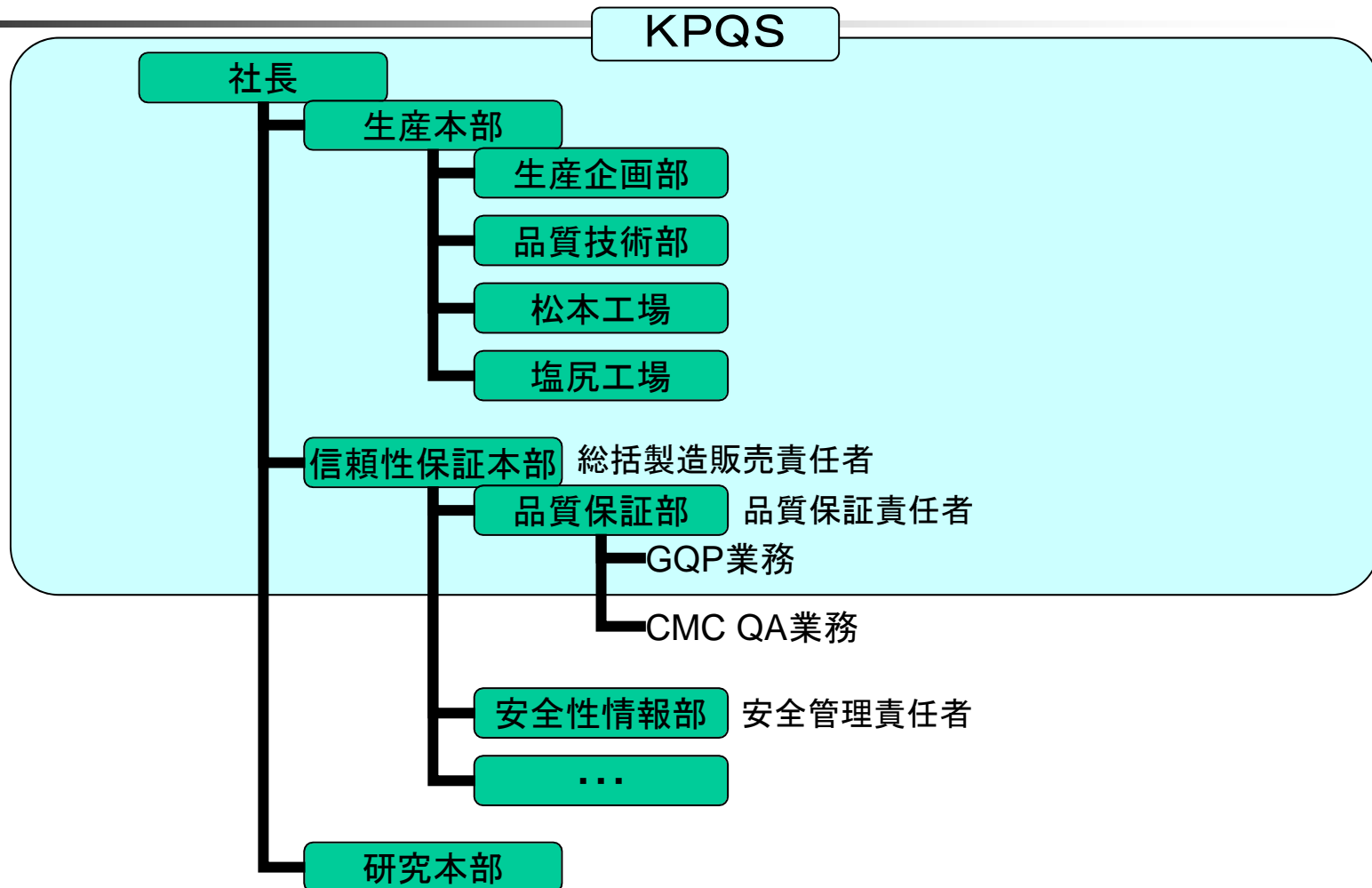
プロジェクト発足の経緯

- 2012年10月

医薬品品質システム構築プロジェクト発足

- 商業生産段階以降を対象
(技術移転については別途WGにて検討)
- 製品並びに仕入品(可能な範囲)を対象
- 商業生産段階におけるPQSシステムの構築、GQP、GMP運用へのPQS要素の取り込み

PQSに関する組織





プロジェクトチームの概要

- 信頼性保証本部品質保証部(GQP)、生産本部よりプロジェクトチームメンバーを選定(13名)
- 研究本部よりオブザーバー参加
- 全体会議と5つの分科会で検討を推進
 - 品質モニタリング
 - CAPAシステム
 - 変更管理システム
 - マネジメントレビュー
 - 品質リスクマネジメント

検討スケジュール

	2012年			2013年												2014年			
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
キックオフ	■																		
全体会議	■		■			■		■			■				■				
分科会	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ドラフト完成											■								
説明会											■								
意見募集											■	■	■						
最終化													■	■	■	■	■		
教育訓練																	■	■	
運用開始																			■

PQSの文書体系

医薬品品質システム管理規程

KGMP規程

製造販売業規程

品質マニュアル

KPQS文書管理手順書
KPQSリスクマネジメント実施手順書
KPQSマネジメントレビュー実施手順書

各種GMP文書

各種GQP文書



品質マニュアル

1. 目的

2. 適用範囲

製品ライフサイクルにおける「商業生産」から「製品の終結」

3. 役割、責任及び権限

上級経営陣の参画

- ・品質基本方針の制定
- ・品質に関する取り組みや方向性の提示
- ・資源の提供
- ・マネジメントレビュー

4. 医薬品品質システムの要求事項

...

4.2 医薬品品質システムの目的

- ・製品実現の達成
- ・管理できた状態の確立及び維持
- ・継続的改善の促進



品質マニュアル

...

4.4 品質基本方針

4.4.1 基本理念

キッセイ薬品は高い倫理観を持って構築した医薬品品質システムを積極的に運用し、継続的に改善した純良医薬品を提供することで、世界の人々の健康に貢献いたします。

4.4.2 基本方針

基本理念の下に、顧客満足、コンプライアンス、マネジメントレビュー等、6項目を規定

4.5 品質目標

品質基本方針の実現、PQSの有効性を示すために品質目標を設定して実行

可能な場合は測定可能な目標を設定

...

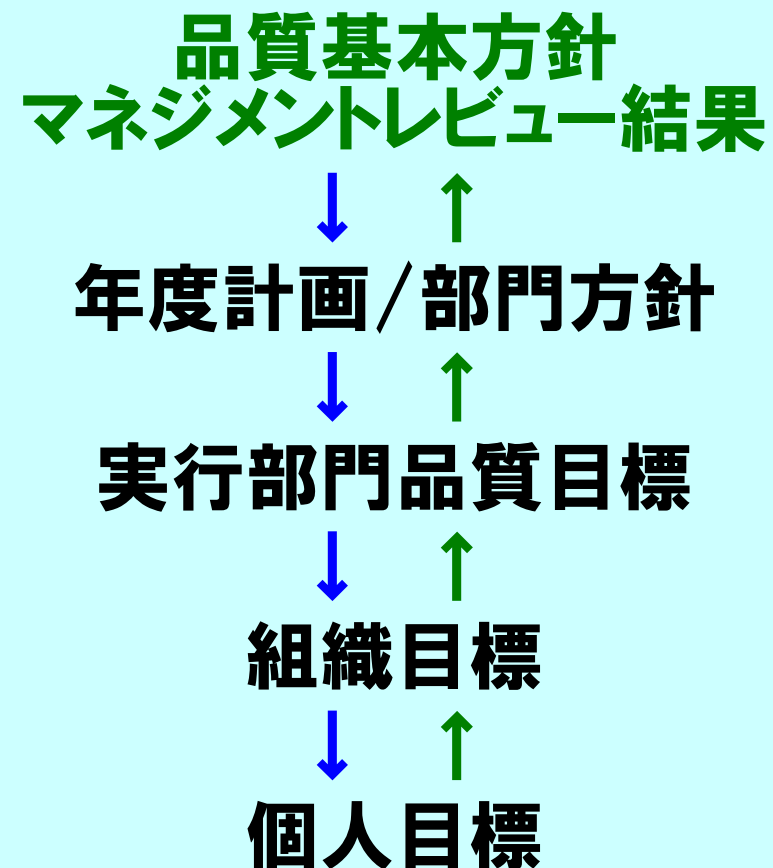


品質マニュアル

5. 資源の運用管理
人的資源、インフラストラクチャー、作業環境
6. 製品実現の達成
7. 医薬品品質システムの要素
品質モニタリング、CAPA、変更、マネジメントレビュー
8. 医薬品品質システム達成のための手法
知識管理、品質リスクマネジメント
9. 医薬品品質システムのプロセスの関連性及び相互依存の特定
10. 用語の定義

品質目標～個人目標への連動

- ◆ 会社の目標管理制度 (MBO) を活用して、品質目標を個人目標に展開
 - 従来より会社が用いている制度を利用することで、より実効性のある運用を実現
- ◆ 目標達成度、資源の運用状況を報告
必要に応じ品質基本方針の見直し





品質モニタリング

- 品質モニタリング管理基準書をGMP文書として新規に制定
 - 定期的な製品品質の照査を通じて管理された状態にあることを確認
 - 顕在化されたリスク(OOT等)等について、逸脱対応 → CAPA
 - 工場長、品質保証部への報告
→ マネジメントレビュー



品質モニタリング

- 品質モニタリング項目

 - 従来

 - バリデーション基準：工程管理の定期照査
 - 製剤GMP指針：製品品質の照査

 - 変更後

 - PIC/S GMP：製品品質の照査項目
 - Q10：監査及び当局の査察結果

- 報告スタイル

 - 製品／共通原材料／ユーティリティ／その他に分けて報告



CAPAシステム

逸脱	状況把握	分類	調査	ロット処置	是正措置	
自己点検	点検計画	点検実施	結果報告	改善計画	改善実施	改善報告
品質情報	情報入手	調査	報告	再発防止		
.....	○○	△△	是正措置 予防措置			



CAPAシステム

逸脱	状況把握	分類	調査	ロット処置
自己点検	点検計画	点検実施	結果報告	
品質情報	情報入手	調査	報告	
.....	○○		△△	

CAPA管理基準書
(新規制定)



CAPAシステム

➤ 適用範囲

- 1) 逸脱(OOSを含む) ← 逸脱管理基準書
- 2) 品質等に関する情報 ← 品質情報等処理基準書
- 3) 自己点検の結果 ← 自己点検管理基準書
- 4) 製品品質の照査の結果 ← 品質モニタリング管理基準書
- 5) 経営陣によるマネジメントレビューの結果
← マネジメントレビュー実施手順書
- 6) 規制当局によるGMP調査の結果 ← GMP調査対応手順書
- 7) 製造販売業者による定期的な確認の結果
← GMP調査対応手順書
- 8) 販売先等による監査の結果 ← GMP調査対応手順書
- 9) その他CAPAが必要であると認められたもの

CAPAシステム

■ CAPA管理の要否

- 重大性／再発可能性／原因明確性から3段階で評価

■ 用語の定義

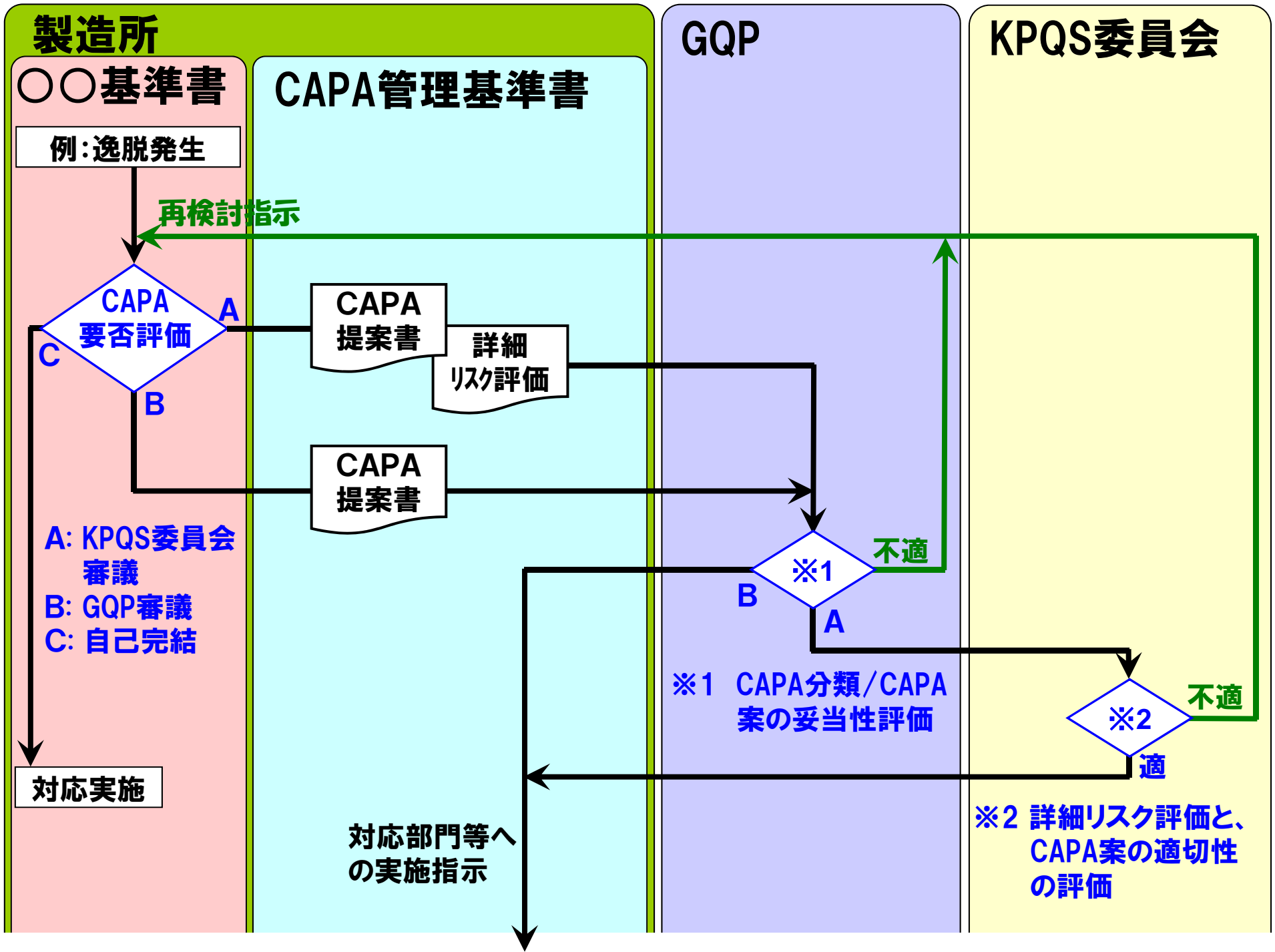
- 是正措置 (Corrective Action)
- 予防措置 (Preventive Action)
- 当座措置
 - 標準化を伴わない一時的な措置
- ロットの処置
 - 当該ロットの処置

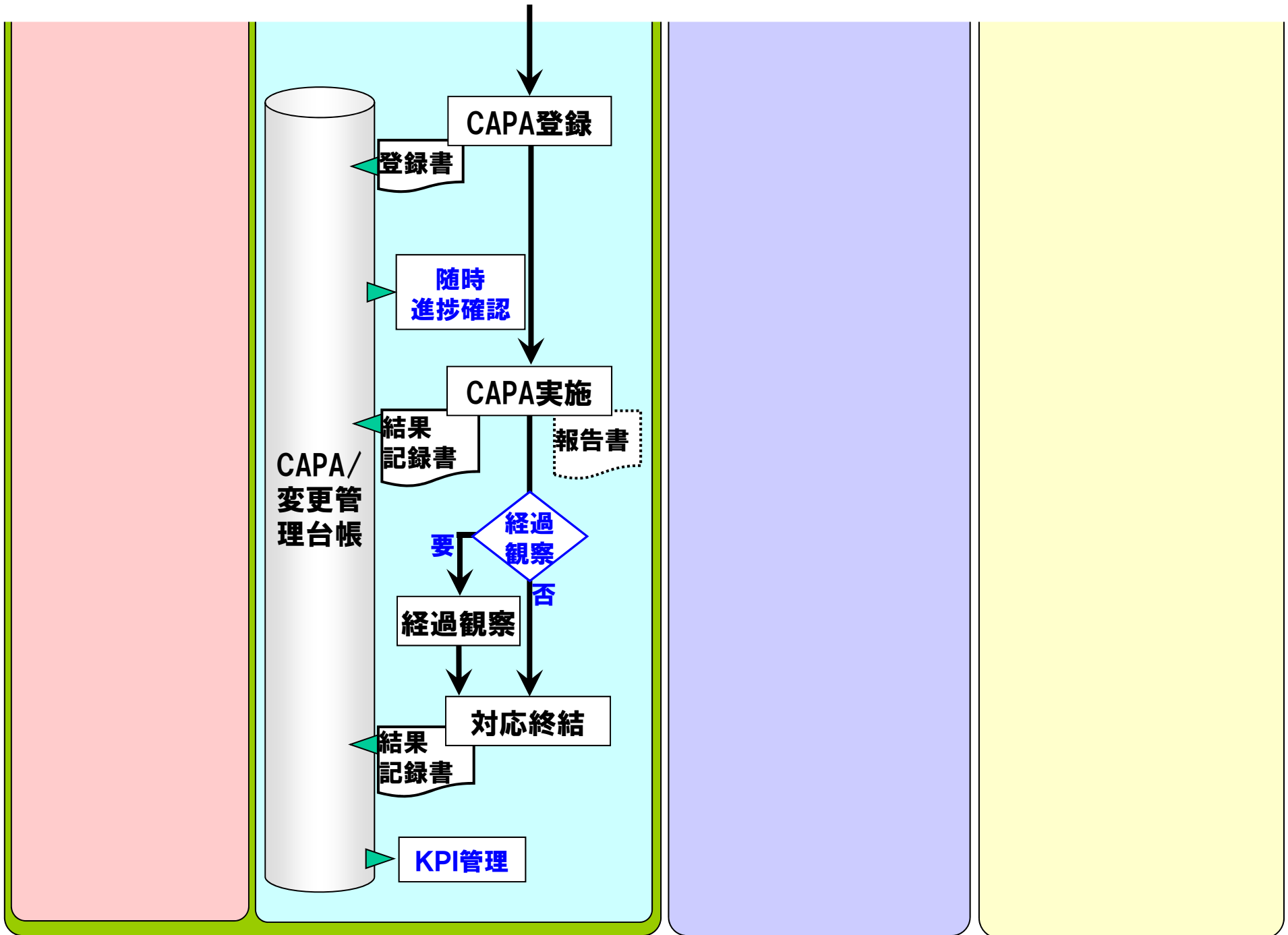
CAPA管理の要否分類

		再発可能性		
		高	中	低
重大性	大	A	A	B
	中	A	B	C
	小	B	C	C

原因明確性を加味して、CAPA管理の要否を最終判断







変更管理システム

- 従来の変更管理システムをベースにリスク評価を充実

① 変更提案 「提案時リスク評価」

② 変更計画

現状のリスクや変更後の予測リスクを評価

③ 変更検討結果報告 「変更後リスク評価」

変更によりリスクが低減しているかを評価
必要に応じて継続確認を指示

④ 文書制定・改訂

継続確認結果に基づく
最終リスク評価

⑤ 教育

⑥ 終了報告 「終了時リスク評価」



変更管理システム

変更レベル設定の例

変更レベル	リスクポイント	リスクポイント以外の該当項目
3	60以上	一変申請案件
2	40以上～ 60未満	軽微変更届け案件
1	20以上～ 40未満	届出なし
0	20未満 QRMツール 未使用	届出なしで、以下の提案時リスク評価不要項目に該当 ・承認事項や公定書等の改訂等による変更申請 ・製造販売業者からの情報連絡又は変更検討依頼による変更申請 ・その他

リスクポイント:FMEAを用いて算出したRisk Priority Number (RPN)



マネジメントレビュー

- 品質保証部
 - 製商品照査報告書(案)を作成
 - 各工場／委託先からの年次報告、品質情報、変更管理、逸脱管理、定期的確認の結果等から作成
- マネジメントレビュー事前検討会
 - 総括製造販売責任者を委員長とする検討会で評価
 - 製商品照査報告書を確定
- 上級経営陣への報告
 - 総括製造販売責任者より上級経営陣へ報告
- 各工場等へのフィードバック

マネジメントレビュー

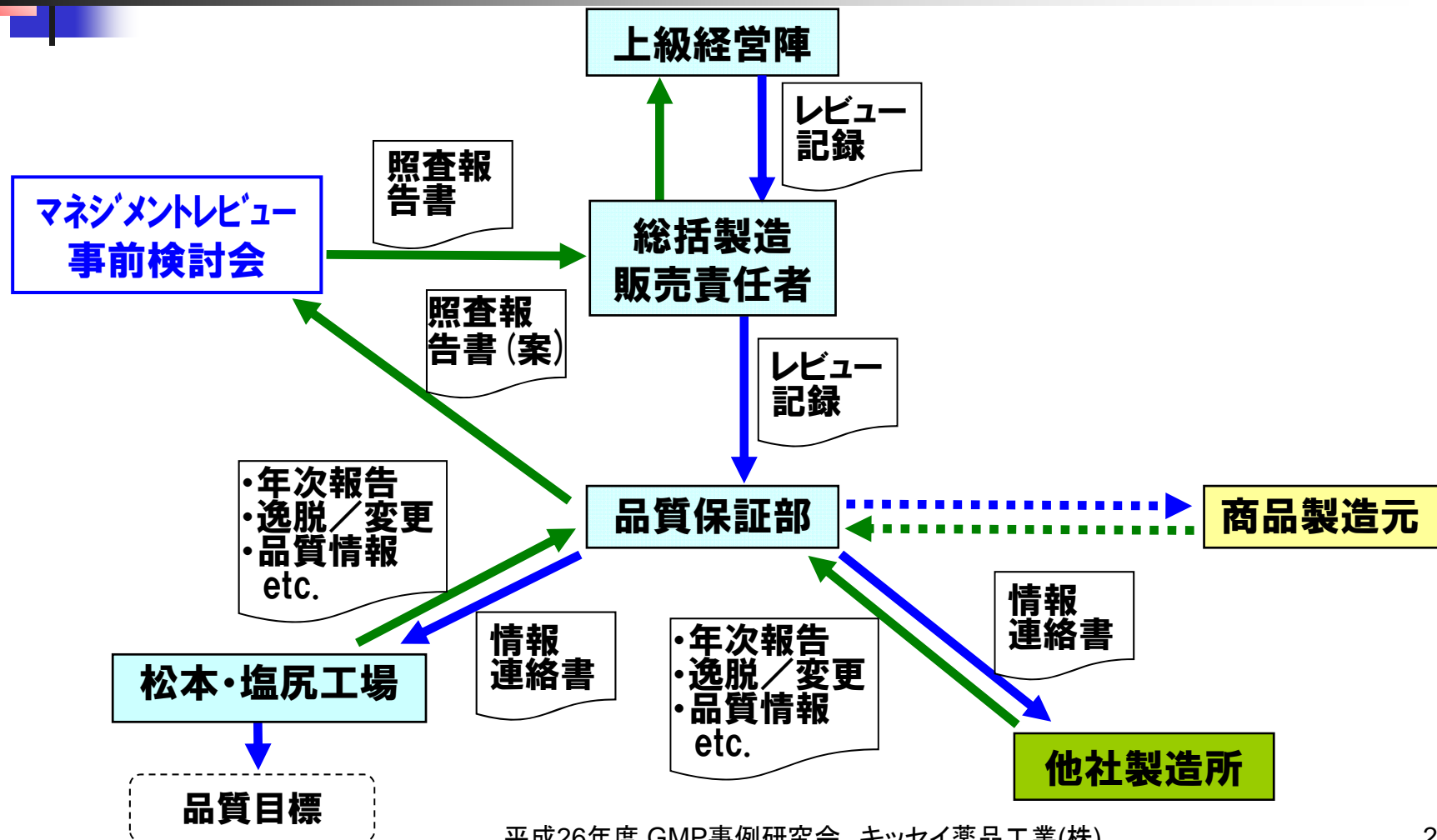
製商品照査報告書

1. 製品品質に関する品質情報、回収等の状況
2. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングの結果
3. 製造プロセス及び製品の変更の有効性
4. 規制当局の査察、製造販売業者の監査における指摘事項、並びに指摘事項に対する対応
5. 前回までの結果に対するフォローアップ
6. 医薬品品質システムの有効性

マネジメントレビュー記録

1. 製商品照査報告書のレビュー結果
2. 製商品照査報告の進め方等に対する指示
3. 医薬品品質システムに対する上級経営陣からの指示
4. 品質方針の変更の必要性
5. その他

マネジメントレビュー





品質リスクマネジメント

- 変更管理、逸脱、品質情報、レビュー結果・監査指摘に伴う措置等を利用
 - リスク特定： 特性要因図、RCA(根本原因分析、なぜなぜ分析)
 - リスク分析及び評価： FMEA
- リスクが大きい場合はKPQS委員会で評価
 - 品質保証部長(品責)を委員長とし、各部門代表者が出席して審議、決定
- 製造工程別品質重要パラメータ等一覧の作成
 - 自社製造工程に対して重要品質特性に影響するパラメータを見直し一覧化し、FMEA実施時の元データとして活用

品質リスクマネジメント

RCA(根本原因分析)実施シート

変更管理, 逸脱管理, CAPA, または品質情報番号:

件名:

品目名:

作成日:

作成部署, または作成者:

		出来事の流れ			
		逸脱等の事象	出来事1	出来事2	出来事3
なぜなぜ分析	1	なぜ			
		原因			
		対策			
	2	なぜ			
		原因			
		対策			
	3	なぜ			

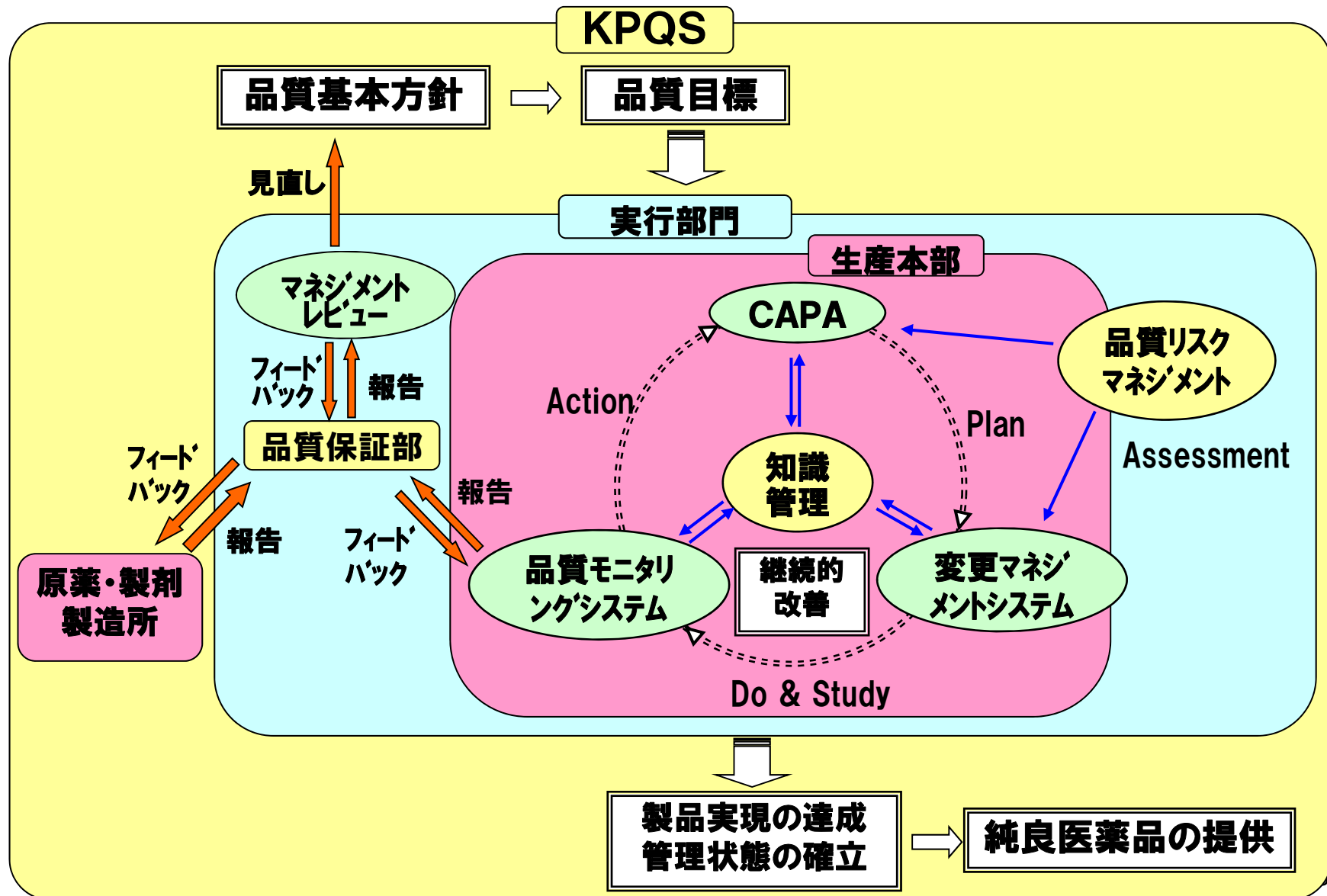
品質リスクマネジメント

- ・工程管理値
- ・使用設備
- ・パラメータ(承認書、製品標準書)、etc.

〇〇錠 製造工程別品質重要パラメータ等一覧

原材料 中間製品 製品	工程	製剤 重要品 質特性	中間体 重要品 質特性	重 大 性	理由	リスクコントロール
〇〇打錠 用混合物	混合	含量均 一性	滑沢剤 混合度	2	滑沢剤混合 度は含量均 一性に影響 する。	PPでコントロール、かつ、混合 後の工程管理項目 粒度及び 見掛密度で管理する。
		溶出性	滑沢剤 混合度	3	滑沢剤混合 度は溶出性 に影響する。	PPでコントロール、かつ、混合 後の工程管理項目 粒度及び 見掛密度で管理する。

医薬品品質システムの関連性





PQSの文書の取り込み

医薬品品質システム管理規程

PQS文書

品質マニュアル

KPQS文書管理手順書
KPQSリスクマネジメント実施手順書
KPQSマネジメントレビュー実施手順書



PQSの文書の取り込み

GQP文書

製造販売業規程

製造販売業業務手順書

CAPA管理手順書
GQP品質リスクマネジメント手順書
適正な製造管理及び品質管理の確保に
関する手順書
品質情報等処理手順書
etc.



PQSの文書の取り込み

KGMP規程

GMP文書

GMP運用基準書
GMP調査対応手順書

CAPA管理基準書
GMP品質リスクマネジメント基準書
品質モニタリング管理基準書
変更管理基準書
逸脱管理基準書
品質情報処理基準書
etc.



運用を開始して(2014年4月～)

- 逸脱管理～CAPA
 - 原因究明の為、特性要因図、なぜなぜ分析を行って原因を特定
是正措置等についてFMEAを用いてリスク低減を確認
 - 工場間に跨る問題、重大性の高い案件についてKPOS委員会にてCAPA案を審議
- 変更管理
 - 変更提案・審議過程でのリスク評価により、よりの確で漏れの無い対応となりつつある

実際にPOSのメリットが感じられるのはこれからか

運用する中で細かな不具合が顕在化、今後改善が必要



今後の課題

- 運用を通じて顕在化してくる不具合の解消
 - 各要素間の連携
 - リソースの再配分
- 適用範囲の拡大
 - 研究開発段階PQS(検討中)との連携



キッセイ薬品

「薬」を生みだす。

ご清聴ありがとうございました

明日の健康を見つめる



キッセイ薬品工業株式会社

平成26年度 GMP事例研究会 キッセイ薬品工業(株)