

ICH Q9品質リスクマネジメントの運用と EMA査察での事例紹介

2012.09.18 東京会場

2012.09.21 大阪会場

アステラス ファーマ テック株式会社

富山技術センター GMP推進部 今村 俊孝



- 1. 弊社でのICH Q9品質リスクマネジメント導入の経緯**
- 2. 品質リスクマネジメントの適用事例とその効果**
- 3. EMAによるGMP査察で重視された品質リスクマネジメントのポイント、査察官からの指摘、質問に対する留意事項**

1. 弊社でのICH Q9品質リスクマネジメント導入の経緯

Quality Risk Management (Q9)導入目的



予防処置
の
促進

知識
の
共有化

利益/リスク/
資源の
最適化

コミュニケーション
の
活発化

潜在的リスクの低減

患者へのメリット

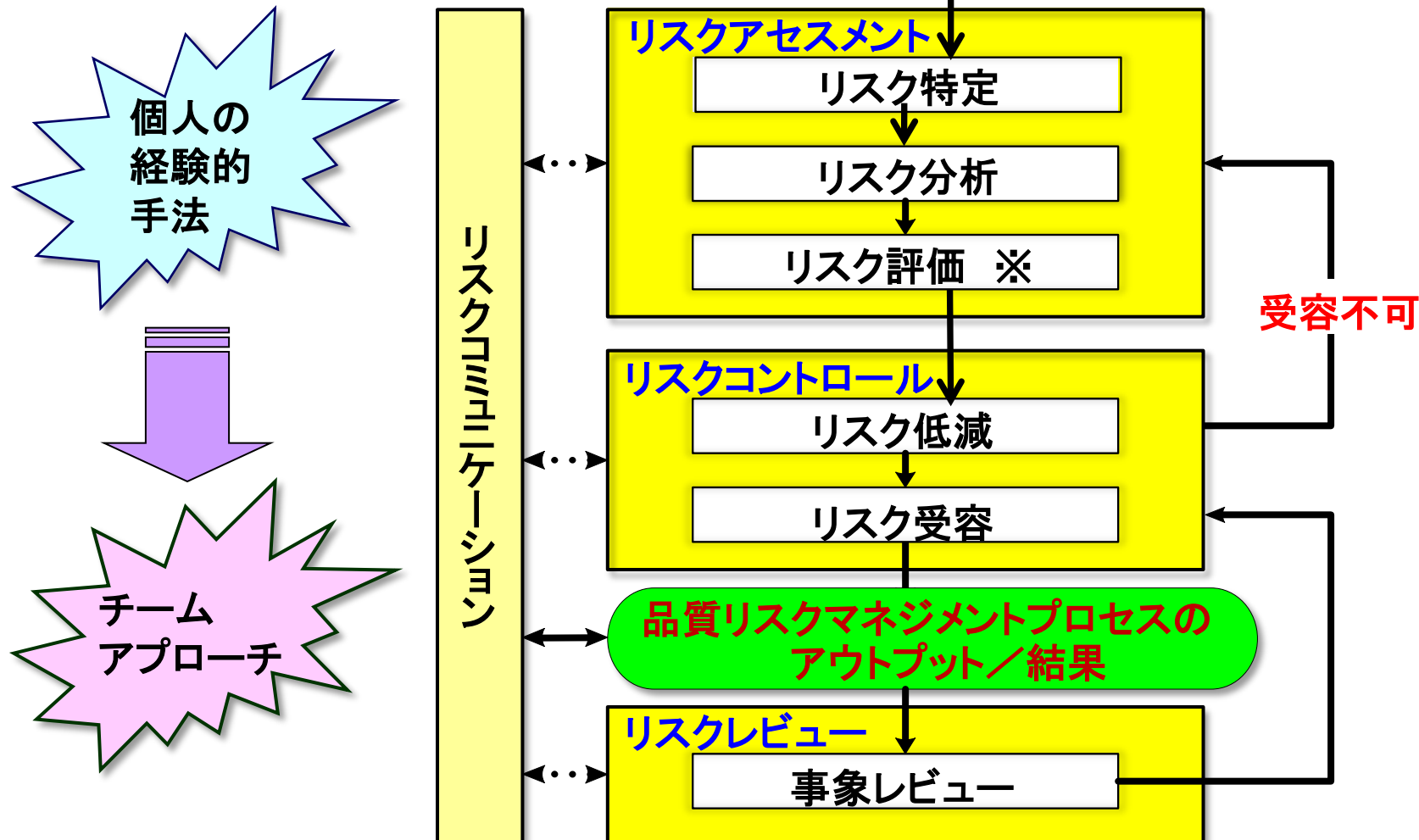
- ・安全な医薬品の提供
- ・安定した供給
- ・コミュニケーションと透明性を促進

企業の利点

- ・異常・逸脱の未然防止による安定生産
- ・既存知識有効活用による
開発～上市期間短縮
- ・円滑な審査(査察)

品質リスクマネジメントのプロセス

品質リスクマネジメントプロセスの開始

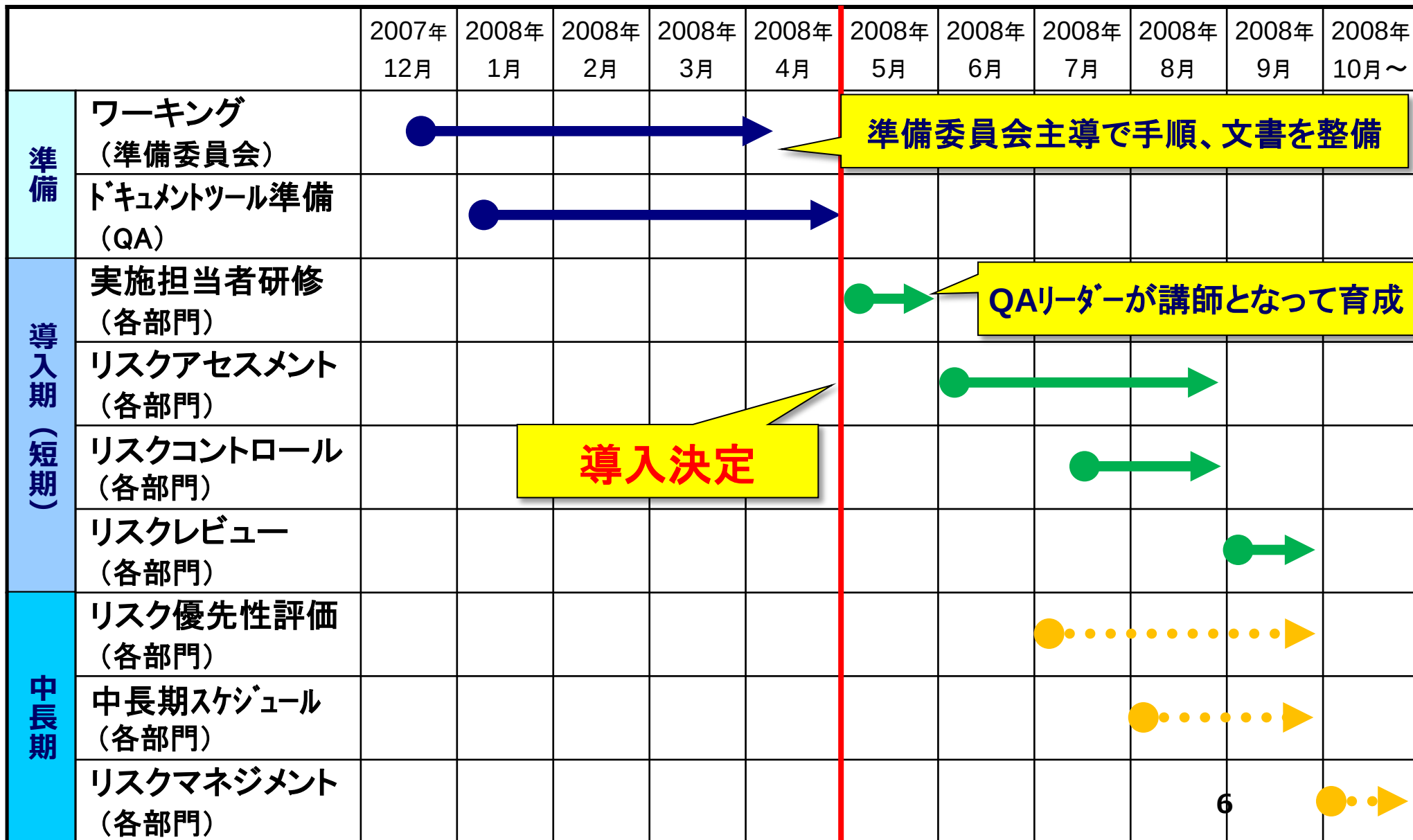


※リスク(RPN): 重大性 × 発生確率 × 検出性

品質リスクマネジメント導入意義（期待される効果）



品質リスクマネジメント導入までの流れ



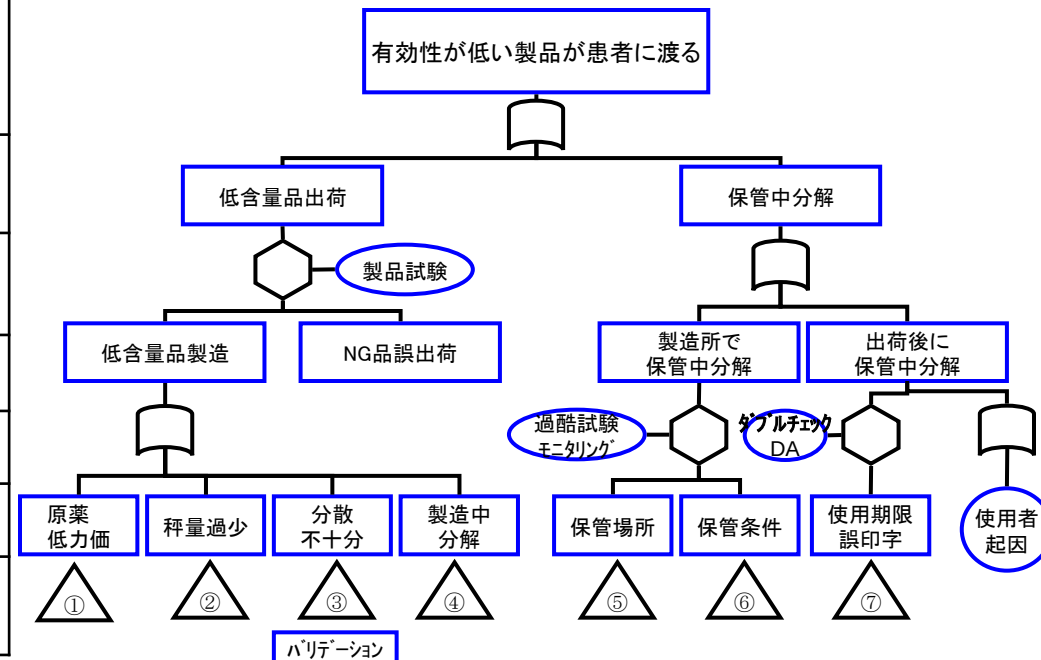
自部門・ケースに相応しい手法の選定

手法	メリット	デメリット	適用	アウトプット
FMEA 故障モード影響解析	ハード&ソフト対応可 定性的 対策の事前評価可能	製品&プロセス理解に依存 主観的 複合欠陥の評価不可	システム プロセス 製品	リスクコントロール モニタリング
FTA 故障の木解析	複数原因解明 定量的	事象毎に実施必要 人的ミス評価難 製品&プロセス理解に依存	逸脱(苦情)対策 対策評価	真因究明 誘発防止 FMEAの補助

FMEA（製薬用水製造設備の例）

部品名	機能	故障モード	故障原因	故障の影響	影響解析				是正策
					重大性	確率	検出性	RPN	
活性炭塔	塩素除去	塩素通過	経年劣化	RO膜劣化	6	1	4	24	日常点検 定期交換 逆洗
RO原水タンク	ろ過水一時貯水	貯水出来ない	ゆるみ	サージングによるROポンプ破損	5	1	1	5	
RO膜モジュール	逆浸透処理	水質低下	RO膜破損	水質低下	8	1	4	32	日常点検
		処理量低下	RO膜閉塞	供給不足	6	1	4	24	定期薬剤洗浄
精製水タンク	精製水貯水	貯水出来ない	ゆるみ	供給不足	6	1	1	6	
エア・ヘントフィルタ	タンク給気	異物通過	雰囲気悪化による閉塞	微生物汚染	6	1	6	36	定期交換 BP測定

FTA（有効性からの品質リスクマネジメント）



FMEAをメインにFTAを補足的に使用

2. 品質リスクマネジメントの適用事例とその効果

- 製造プロセス(手順、設備、Know-How)への適用
- 苦情、逸脱への適用
- バリデーションへの適用

製造工程

The diagram illustrates the components of a manufacturing process. It features a yellow cylindrical top labeled '製造工程' (Manufacturing Process). Below this top are three vertical pillars: a red pillar on the left labeled '設備' (Equipment), a blue pillar in the center labeled '作業手順' (Work Procedure), and a green pillar on the right labeled 'Know-How'. The pillars are slightly tilted and have a 3D effect.

- ✓ 「製造工程」は、FMEAの手法によりボトムアップで解析
- ✓ 「作業手順」「設備」「Know-How」の“効率的な運用”、“結果の共有”、“複合要因の評価”の3側面から評価
- ✓ ヒューマンエラーに注目し、重要な「作業手順」から開始
- ✓ 担当各部門で主体的に実施

作業手順の品質リスクマネジメント

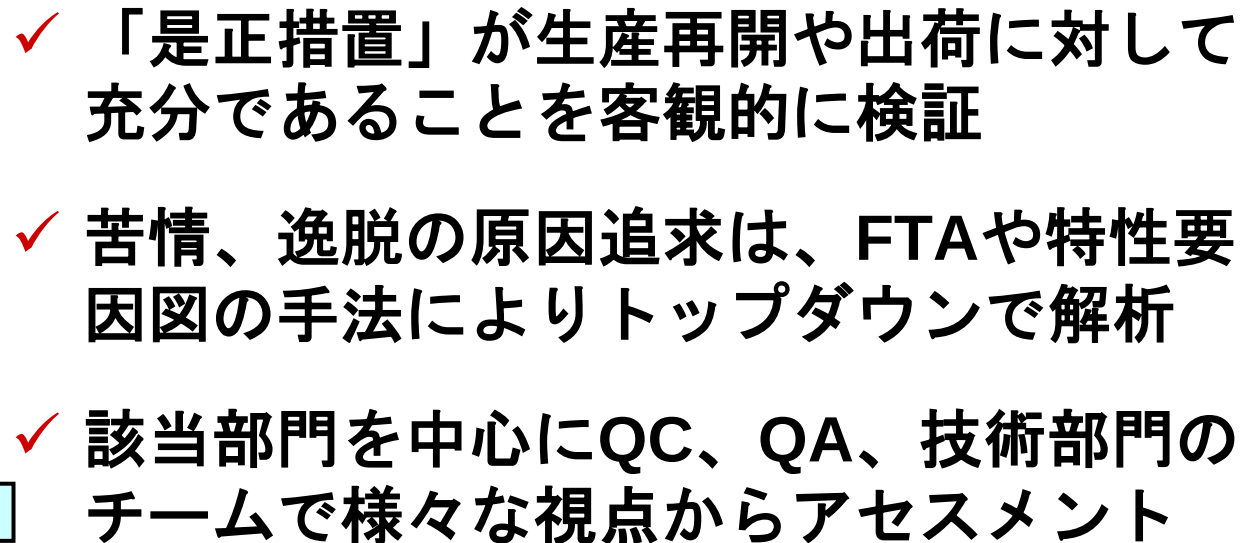
製造部門		無塵服更衣手順 例										
工程機能/要求		潜在的故障モード (エラー)	故障の潜在的原因/ 故障メカニズム	故障の潜在的な影響	予防・検出・ 低減	根拠	重大性	発生率	検出率	R P N	リスク コントロール	
更衣室 1	ヘアネット 着用	着用しない	うっかりミス、教育不足	毛髪付着	OJT、表示	衛生管理手順	7	2	2	28	受容	
		毛髪がはみ出す	教育不足、意識不足	毛髪付着	OJT、表示 相互確認		7	2	2	28	受容	
		紙ネットが破れる	取扱不備	毛髪付着			7	2	2	28	受容	
		布ネットがほつれる	経年劣化	繊維混入	洗濯後確認		7	2	4	56	受容	
	一般作業 服脱衣	脱衣しない	うっかりミス、教育不足	異物、虫、微 生物汚染 (持込)	OJT		7	2	2	28	受容	
		アンダーウェアが汚い	---				2	2	2	8	受容	
	更衣室2へ 入室	---	---	影響なし	---		-	-	-	-	---	
更衣室 2	2B服・帽子を 着用	着用前に手洗せず	うっかりミス、教育不足	2B服汚染	OJT	衛生管理手順	4	2	2	16	受容	
		着用せず	うっかりミス、教育不足	体毛落下⇒ 汚染 異物持込	OJT		7	2	2	28	受容	
		使用済みを再着用	うっかりミス、教育不足		OJT		2	2	2	8	受容	
		サイズが合わない	教育不足	素肌露出⇒ 異物落下	OJT、表示		10	2	2	40	受容	
	専用無塵 手袋着用	着用忘れ	うっかりミス、教育不足	製品汚染	OJT、作業 前確認		7	2	2	28	受容	
10												

設備の品質リスクマネジメント

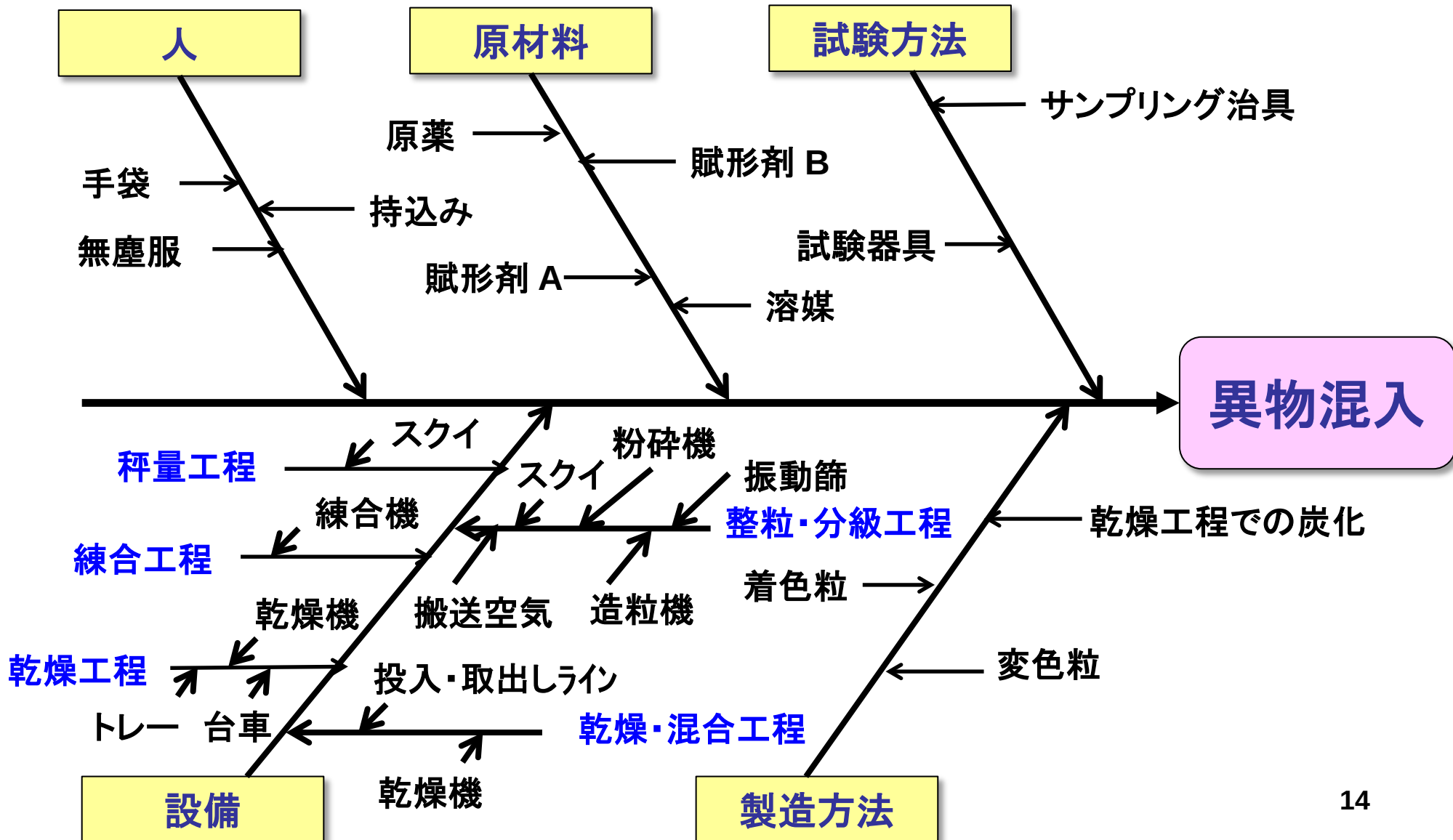
圧縮空気製造設備の例

項目／機能	潜在的故障モード	故障の潜在的原因	故障の潜在的な影響	現在の設備管理 (予防・検出・低減)	根拠	重大性	発生率	検出率	RPN	リスクコントロール
自動弁	動作不良	電圧不足	本体停止	工場警報システム 別コンプレッサー起動	運転操作手順書	2	2	4	16	受容
		固着	本体停止	工場警報システム 別コンプレッサー起動	運転操作手順書	2	2	4	16	受容
		故障	本体停止	工場警報システム 別コンプレッサー起動	運転操作手順書	2	2	4	16	受容
	漏れ	弁体不良	圧力上昇	安全弁動作、日常点検	設備管理手順	2	2	2	8	受容
		ボルト弛み	(冷却水)本体過熱	水漏れ、日常点検	設備管理手順	2	2	2	8	受容
	詰まり	汚れ	(冷却水)本体過熱	水漏れ、日常点検	設備管理手順	2	2	2	8	受容
手動弁	動作不良	固着	影響なし	日常点検(音)	設備管理手順	2	2	2	8	受容
	漏れ	弁体不良	影響なし	日常点検(音)	設備管理手順	2	2	2	8	受容
		ボルト弛み	(冷却水)本体過熱	水漏れ、日常点検	設備管理手順	2	2	2	8	受容
	詰まり	汚れ	(ドレン)影響なし	日常点検	設備管理手順	2	2	2	8	受容
表示器	圧力検出不良	エア圧力高	停止	工場警報システム 別コンプレッサー起動	運転操作手順書	2	2	2	8	受容
		エア圧力高	圧力上昇	安全弁動作、日常点検	設備管理手順	2	2	2	8	受容
		油・水圧力低	本体停止	工場警報システム 別コンプレッサー起動	運転操作手順書	2	2	2	8	受容
	温度検出不良	全温度高	本体停止	工場警報システム 別コンプレッサー起動	運転操作手順書	2	2	2	8	受容

- ◆ 対策不十分な箇所を発見し、逸脱の未然防止に貢献
- ◆ 手順書と実作業との乖離を検知し、手順書を改訂できる。
- ◆ 製造工程のリスクが明確になり、変更管理が適切に実施できる。
- ◆ 教育訓練の有効な資料となり、技術伝承に活用
- ◆ リスクベースの考え方が製造所内に浸透

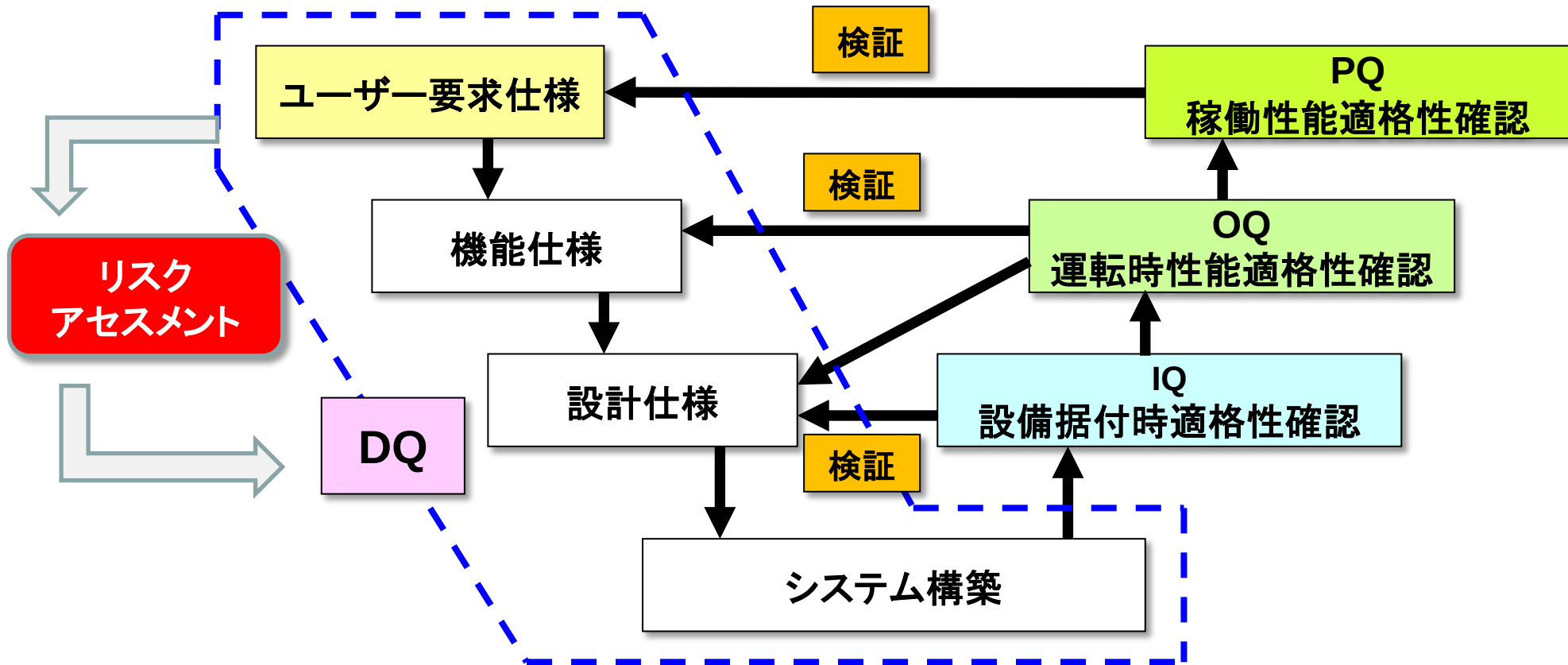


苦情、逸脱に対する品質リスクマネジメント



- ◆ 原因究明が適切・迅速に行なえる。
- ◆ 苦情、逸脱を再発防止できる。
- ◆ 是正措置の妥当性が検証できる。
- ◆ リスクマネジメント結果は、関連部門に水平展開できる。

バリデーションへの適用



- ◆ ユーザー要求仕様書から設計仕様書を作成する段階でリスクを低減させることができる。
- ◆ コンピューター化システムについてはレガシーシステムの妥当性の検証を、リスクベースで実施できる。
- ◆ “設備の複雑さ” “実績” “品質への影響” によりバリデーション実施の範囲と深さを最適化することができる。

3. EMAによるGMP査察で重視された 品質リスクマネジメントのポイント、査察官 からの指摘、質問に対する留意事項

- ◆ 対象品目: EU圏出荷品目の原薬2品目
- ◆ 査察期間: 2011年10月24日(月)～10月28日(金)
査察時間は9:00～17:00で予定されたが、ほぼ毎日18:30頃まで延長。
- ◆ 査察官: 2名
IMB: Irish Medicines Boardからの査察官
AIFA: Italian Medicines Agencyからの査察官

オブザーバー参加 (目的: PIC/S加盟に向けた査察レベルの確認など)

10月27日～10月28日 医薬品医療機器総合機構より2名

10月25日 富山県厚生部より2名

EMAによる原薬査察のポイント

- ICH Q7及びEU GMPガイドラインPart -2が遵守されているかのGMP査察
- 出発原料以降のGMP要件の適合性
- 重要工程、重要パラメーター、工程管理項目の特定と定義、文書化及び管理状況、その妥当性の証明について、リスクアセスメントの実施状況も含めて調査
- プロセス/洗浄/分析法のバリデーション

ICH Q7における原薬GMPのポイント

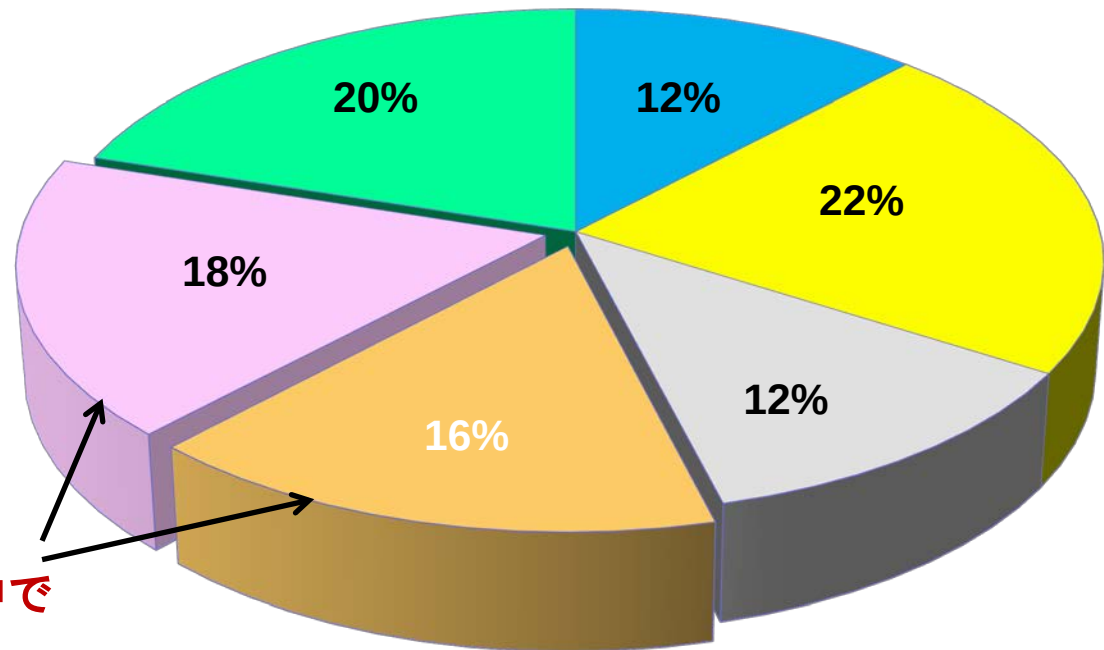
生産形態	形態ごとの生産工程の事例 (黄色部分がQ7ガイドライン適用工程)				
化学的合成による原薬	原薬出発物質の製造	原薬出発物質の工程への導入	中間体の製造	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
動物由来の原薬	器官、液体又は組織の収集	細断、混合及び初期加工処理	原薬出発物質の工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
植物由来の原薬	植物の収集	細断及び初期抽出	原薬出発物質の工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
原薬として使用する生薬抽出物	植物の収集	細断及び初期抽出		再抽出	物理的加工処理及び包装
粉碎又は粉末化した生薬で構成する原薬	植物の収集又は栽培及び収穫	細断/粉碎			物理的加工処理及び包装
バイオテクノロジー(発酵・細胞培養)を応用した原薬	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの確立	ワーキングセルバンク維持管理	細胞培養又は発酵	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
クラシカル発酵を応用した原薬	セルバンクの確立	セルバンクの維持管理	セルの発酵工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装

GMP要求事項の増大

査察ポイントの内訳

- 逸脱管理
- バリデーション
- その他、品質システム
- 設備（洗浄など）
- 製造手順
- 試験室管理

質問事項の多くで品質リスクアセスメントの実施の有無を確認された。



設備・製造手順におけるコメント中で
品質リスクアセスメントに
関する事項： 約 12%

査察官によるレビュー(事例)

1. 原薬の取り出し室において、原薬を乾燥器から取出してサンプリングする際、製品に接する容器の蓋を外して、クーンルーム内の作業台に一時的に置く場合、蓋部品を汚染する可能性がないか品質リスクアセスメントの評価を行なうこと。

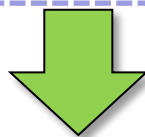
*Ref. Part II of the EC Guide to GMP, Section 4.71, 5.10, 5.15, 5.21, 5.22, 5.26
18.14, 18.15*



- ✓ 汚染の可能性について、作業のSOPのステップ毎にどのようなリスクが存在するか、また、汚染防止のハード的な対策や手順が行なわれていることを、品質リスクアセスメントを行なって確認。

2. 種培養の培養液を次工程培養槽に移送する工程及び設備の設計について、微生物等の汚染リスクに関する品質リスクアセスメントの内容を確認。

Ref. Part II of the EC Guide to GMP, Section 2.21, 4.42, 5.10, 5.11, 5.21, 18.13, 18.14, 18.15, 18.16, 18.31



- ✓ 汚染の可能性について、作業のSOPのステップ毎にどのようなリスクが存在するか、特に、洗浄・滅菌手順について再度品質リスクアセスメントを行ない回答。

⇒ 重要工程、手作業やリスクが高い工程ではリスク特定に注意が必要。

3. 滅菌装置による培養液容器の滅菌が失敗するリスクに関する品質リスクアセスメントの故障モードにおける評価スコアの妥当性についてのコメントがあった。

Ref. Part II of the EC Guide to GMP, Section 2.21, 4.42, 5.10, 5.11, 5.21, 18.13, 18.14, 18.15, 18.16, 18.31



- ✓ 滅菌が失敗する可能性について、故障モードのリスクアセスメントの再評価を実施。滅菌の検証方法/結果や工程管理による雑菌汚染確認やその他パラメーターでの異常検出方法も説明。
- ✓ 過剰な滅菌が生産菌株の生育不良を引き起こすリスクについても検証。

1. 品質リスクマネジメントは品質システム全般、特に苦情、逸脱、変更管理、バリデーションにおいて、どのように適用しているか監査される。
2. 重要工程、設備の滅菌・洗浄プロセスについては、品質リスクアセスメントの結果を要求された。
3. 重要工程パラメーターの設定根拠の論理的説明に品質リスクマネジメントを利用することは非常に有効である。
4. 品質リスクアセスメントの評価結果の内容についてもレビューされ、評価が十分でない箇所は指摘事項となる。

- ◆ 品質リスクマネジメントは潜在的リスク低減により異常・逸脱の未然防止を図ることができ、一定の品質の医薬品の安定供給という点で顧客からの信頼獲得に重要である。
- ◆ 改善や効率化においても、品質リスクマネジメントの結果は活用できる。
- ◆ 品質リスクマネジメント活動で得た知識の共有化は人材育成に有効である。
- ◆ 品質リスクの特定～評価の過程では、客観的、科学的なアプローチによって適切なアセスメントが要求される。品質リスクアセスメントを「不十分な製造管理や品質管理を正当化」する言い訳に使ってはいけない。
- ◆ 日本のPIC/S加盟に向けた対応が加速される中で、国際的基準での品質リスクマネジメント導入の重要性は更に高まると予想され、各重要工程、作業については全てのリスクを特定して評価することが望ましいと考える。
- ◆ 品質リスクアセスメント結果については、変更時や定期的に内容の検証を行ない、評価結果の妥当性を見直しを行なうことで、異常・逸脱の再発防止や当局査察での対応に有効と考えられる。

ご清聴、ありがとうございました。