

# 製品品質の照査等における 品質リスクマネジメントの取り組み

---

大正製薬株式会社  
品質管理部 グループマネージャー

三輪 明生

# 内容

---

1. はじめに
2. 製品品質の照査の取り組み
3. 製品品質の照査と変更管理等との連携
4. 今後の課題及びまとめ

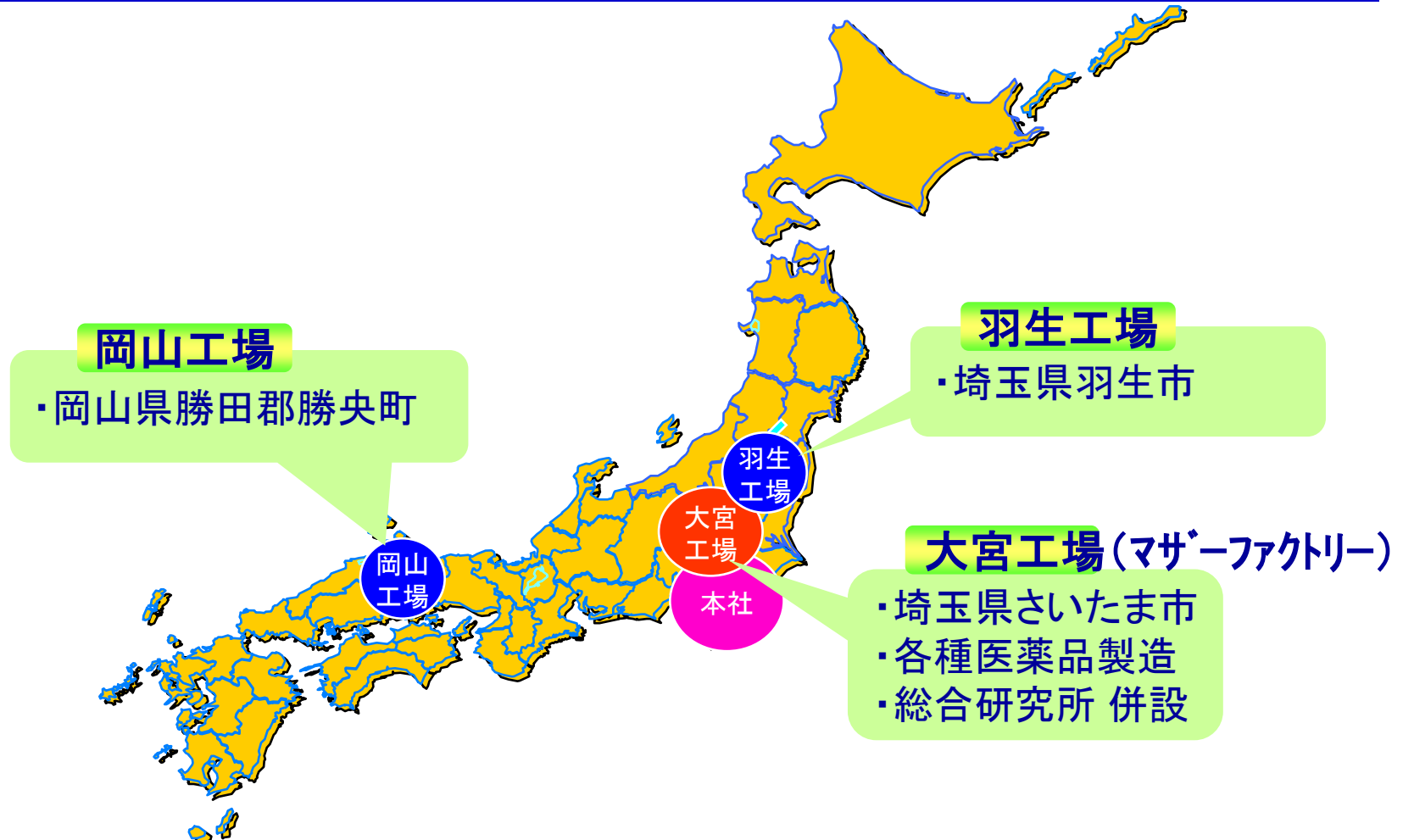
# 大正製薬製品群

一般用医薬品、  
部外品、化粧品  
食品

医療用医薬品  
(1種、2種)



# 各工場的位置付け



2013年度より品質リスクマネジメント(QRM)の  
取り組みの1つとして、製品品質の照査に着手

# 内容

---

1. はじめに
2. 製品品質の照査の取り組み
3. 製品品質の照査と変更管理等との連携
4. 今後の課題及びまとめ

# 背景

国際的な医薬品業界の流れの中、  
ICH Q9及びQ10の通知、日本のPIC/S正式加盟により、  
グローバル基準に適合した品質管理戦略構築の必要性が  
求められている。

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の  
取扱いについて（薬食監麻発0830第1号 平成25年8月30日）

GMP省令の実施において、国際化の整合性の観点で以下の項目が盛り込まれている

- ・品質リスクマネジメント
- ・製品品質の照査
- ・安定性モニタリング
- ・原料の参考品保管
- ・原料等の供給者管理
- ・バリデーション基準の改訂

# 大宮工場における品質管理方針

## 品質管理方針

生活者の安心・安全を第一に考えた製品を提供できる信頼性の高い生産体制を構築するとともに、その商品価値を高める品質管理を追求、実践する。

## 品質管理方針

リスクマネジメント規定

CAPAに関する規定

苦情処理

逸脱

変更管理

バリデーション

自己点検

各種実施細則、標準操作手順書

# 大宮工場の取り組み

---

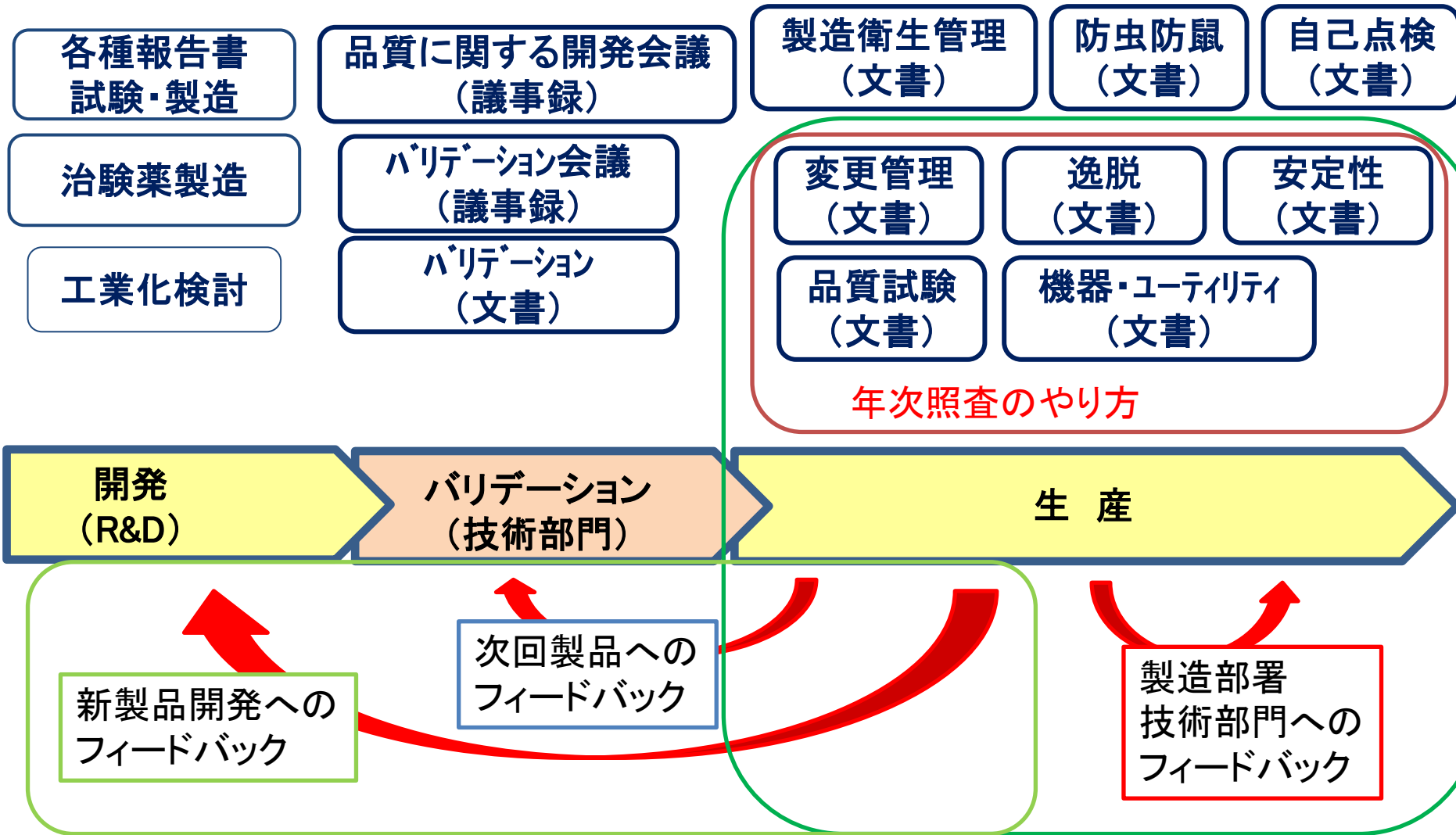
2013年度より品質リスクマネジメント(QRM)体制整備に着手

- ・製品品質の照査

- ・逸脱、変更管理、苦情における  
CAPAの推進・FMEA解析の導入  
など



# QRM全体像と製品品質の照査の位置付け



# 製品品質の照査の実施項目

毎年1回実施

実施計画書に従う（年間計画書、月別計画書）

## 品目毎に行う照査（製品ごと）

- (1) 工程検査及び工程管理の照査
- (2) 品質試験結果の照査
- (3) 不適合（規格不適）ロット（OOS）の照査及びその調査
- (4) 逸脱に関する照査
- (5) 変更管理に関する照査
- (6) 苦情に関する照査
- (7) 品質情報に関する照査
- (8) 回収に関する照査
- (9) 安定性に関する照査
- (10) 市販後コミットメント
- (11) 委託先に関する照査
- (12) 全体的な考察
- (13) 次年度への申し送り事項

## その他の照査

- (1) 原料受入試験に関する照査
- (2) 材料受入試験に関する照査
- (3) 設備、機器に関する照査
- (4) ユーティリティに関する照査
- (5) 委託先に関する照査
- (6) コンピュータ化システムに関する照査

大正特有の課題：対象品目が膨大！

# 製品品質の照査の実施方法

## 製品品質の照査数：製造品全数の照査

製品：約200  
原材料：約300  
(合計：約500)

医療用医薬品(PD)  
一般用医薬品  
医薬部外品に限定

処方・製法の類似性の観点等からリスクを考慮した  
グルーピングの考えを導入

リスク：PD > OTC

新製品 > 既存製品



PD(新製品、既存品)、OTC新製品：全品目全項目照査

OTC既存品：グルーピングを適用し、代表品目は全項目実施  
非代表品目は項目を絞って実施

# 製品品質の照査の実施方法

## グルーピング（OTC既存品に適用） （代表品目と非代表品目）

3年以上品質に影響する不適合、回収等の重大事象の発生がなく科学的な根拠がある場合に、リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化が可能。

ただし、照査期間内に回収等の重大事項が発生した場合、グルーピングを解除。

年間計画書には、グルーピングの根拠、省略する項目を記載

### ＜非代表品目の必須照査項目＞

逸脱：再発の有無。CAPAの有効性確認

変更：変更の有効性確認

苦情：再発の有無。CAPAの有効性確認

安定性モニタリング

# 製品品質の照査の実施内容

## OTC既存品(内服固形剤の例)

カゼ、解熱鎮痛薬	錠剤(製品A)
	分包(製品B)
胃腸薬 漢方	錠剤(製品C)
	分包(製品D)
保健薬	錠剤(製品E)
鼻炎薬	カプセル(製品F)



( )内の代表品目は  
全項目実施

内服固形剤(PD及びOTC)において、  
品目数 約90に対し、代表品目 約40、非代表品目 約50

# 内容

---

1. はじめに
2. 製品品質の照査の取り組み
3. 製品品質の照査と変更管理等との連携
4. 今後の課題及びまとめ

# 製品品質の照査と変更管理等との連携

## 製品品質の照査に求められていること

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の取扱いについて  
(薬食監麻発0830第1号)より。

### 第2 製造・品質管理業務について

「GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。  
製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、  
又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること」

## 2つの観点での照査

(さらに製造にかかわるシステム全体を確認)

# 製品品質の照査

## 2つの観点での照査

### ①製品が適切に管理された状態で製造されているか

- ・トレンドデータの工程能力指数等より、バラツキ確認（工程管理、製品試験、安定性試験）
- ・逸脱：再発の有無、CAPAの有効性確認。  
変更：変更の有効性確認。  
苦情：再発の有無、製造起因の有無、  
安全性関連の有無、CAPAの有効性確認。

### ②改善の余地があるか

照査内容から、リスク抽出。



# 製品品質の照査と変更管理等との連携

## 製品品質の照査

- ・逸脱等のCAPAの有効性確認
- ・変更の有効性確認

- ・リスクの顕在化
- ・逸脱の未然の回避

RCA, CAPA

逸脱管理  
品質情報(苦情)  
回収

RCA, CAPA

会議: 品質部門、製造部門、試験部門、技術部門

照査からのリスク抽出(RCA, CAPA)

変更管理の必要性

(管理水準、製造条件、処方製法)

再CAPA、再バリデーションの必要性

## 変更管理

RCA: Root Cause Analysis

CAPA: Corrective Action and Preventive Action

# 製品品質の照査からのリスク抽出

現象	RCA	CAPA
<品質試験> 定量値が高値、低値	製造ロス(複数造粒物、添加成分の配合比率)	原薬配合量の調整、添加成分の配合比率調整
溶出が高値、低値	添加剤メーカー等による溶出の差	添加剤の選定
標準収率低下傾向	製造ロス工程	製造方法改善
<工程管理試験> 造粒顆粒物性変化	造粒条件、原料物性	造粒条件の最適化、原料物性の最適化
<安定性試験> 定量値の低下 類縁物質の増加	処方・製法、試験法、原料	製法、処方の改良 原料の選択
定量値のバラつき	製法、試験法	製法の改良、試験法の改良
溶出の遅延	処方・製法、試験法	処方・製法、試験法の改良
<苦情> 錠剤われ、かけ	製法、検査方法	製法、検査方法の改良

# 製品品質の照査から変更管理

---

## 製品品質の照査での発見（照査でのリスク抽出）

製品品質の照査の中で、見つかった事象について、CAPAを立てる。



## 変更管理でのQRM（FMEA解析）

照査で提案されたCAPAについて、**変更管理を実施する**（FMEA解析使用）。

# 製品品質の照査から変更管理

製品品質の照査の結果、製品Aにおいて、定量値の低値傾向が認められた。含量が低下する工程の特定を行ったところ、製錠工程で約2%の含量低下を確認した。製造割増として2%を設定した。

## 各工程におけるリスクアセスメント(1軽微～5重篤)

	リスクの大きさ	発生頻度	検出性	合計	事象
混合	1	1	1	1	処理量に対して、0.1%未満の原薬の増量であり、混合機への仕込率及び粉碎への影響はない。
造粒	1	1	1	1	処理量に対して、0.1%未満の原薬の増量であり、造粒への影響はない。
篩過、混合	1	1	1	1	処理量に対して、0.1%未満の原薬の増量であり、篩過、混合への影響はない。
製錠	5	3	2	30	処理量に対して、0.1%未満の原薬の増量であり、打錠への影響はないが、2%の製造割増による定量値が規格上限(107.0%)を超えるリスクがある。
検査	1	1	1	1	原薬の増量による錠剤検査への影響はない。

# 製品品質の照査から変更管理

## CAPA実施時のリスク

項目	調査方法及び評価基準
錠	製品試験(定量)結果を確認し、割増を行った2%が全くロスしなかった場合においても定量値の規格上限を超えないことを確認する。

2012年～2015年の21ロットにつき、

定量値 平均：97.6%、最大：99.3%、最小：96.0%、平均+3σ：100.8%

質量管理：100±0.5mgで管理

⇒ 製造割増分の2%が全くロスしなかった場合においても、上限規格の107.0%を超えない。

当初見積もっていたリスクが以下の通り、軽減した。

	リスクの大きさ	発生頻度	検出性	合計	CAPAの効果
錠	5 ⇒ 5	3 ⇒ 1	2 ⇒ 2	30 ⇒ 10	規格上限を超えることなく、有効な対策となった。

# 内容

---

1. はじめに
2. 製品品質の照査の取り組み
3. 製品品質の照査と変更管理等との連携
4. 今後の課題及びまとめ

# 今後の課題

---

OTC製品の多い、大正製薬として、品質及びコストに見合うシステム作りを考える必要がある。



# まとめ

- ・製品品質の照査結果からの、潜在リスクの抽出、CAPA立案、変更管理への効果的な対応
- ・効率的に変更管理、再バリデーション、製剤設計等につなげる、システムの構築

