

シンポジウム 4

品質システム導入による血液事業の改善

シンポジウム4

医薬品品質システムの概要について

三嶋克彦(独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部)

厚生労働省はGMPの国際整合化を鑑み、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」(以下、「GMP施行通知」という。)を発出した。このGMP施行通知の改訂により、品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査、製品以外の参考品・保存品の保管、安定性モニタリングの実施および原料等の供給者管理について示され、バリデーション基準が全面的に改訂された。その後、我が国も平成26年にPIC/S加盟を果たし、継続的に国際基準のGMPを国内製造所にも定着させる段階になった。さらに、平成29年1月1日にPIC/Sガイドラインパート1が改定され、医薬品品質システムの原則が導入された。それに伴い、平成29年8月9日付けで事務連絡「PIC/S GMPガイドラインの活用する際の考え方について」が一部改定された。

本講演では、医薬品の品質保証をより強化するために、GMPを補強する医薬品品質システムの考え方を解説するとともに、厚生労働科学研究「GMP、QMS、GTPおよび医薬品添加剤のガイド

ラインの国際整合化に関する研究」の中でとりまとめられた、「医薬品品質システムおよび品質リスクマネジメントの管理モデル(以下、「管理モデル」という。)」の内容についても紹介する。

医薬品品質システムはICH Q10において、品質に関して製薬企業を指揮および管理するマネジメントシステムと定義されている。そのICH Q10とは製品ライフサイクルに渡り、知識管理と品質リスクマネジメントを駆使することにより、開発と製造の連携強化により、イノベーションと継続的改善を促進する実効的な品質マネジメントシステムのモデルとして示されたものである。ICH Q10の目的として、次の3点の達成が挙げられている(図1)。

ICH Q10について、開発部門と製造部門の活動の例を模式的に示したのが図2である。ここでは、CAPAや苦情によって製造部門で得られ、蓄積した知識を、開発部門に伝達、改善に向けた技術が技術移転により、知識として製造部門に伝達されることを示している。

次に、製造部門での知識の蓄積による継続的改善の例を示したのが図3である。改善は、変更管理、

ICH Q10の目的

- ・製品実現のためのシステム
 - ーニーズに適合する製品
 - ー適切な品質特性を有する製品
- ・管理できた状態の確立および維持
 - ーモニタリングおよび管理システムによる保証
 - ・製造プロセスの稼動性能
 - ・製品品質
- ・継続的改善の促進
 - ー品質改善/製造プロセス改善/変動の低減
 - ー品質ニーズを恒常的に満たす能力

図1 ICH Q10の目的

ICH Q10の活動(1)

技術移転：改良した技術、新しい技術の導入

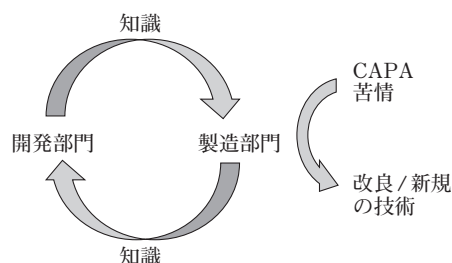


図2 ICH Q10の活動(1)

逸脱/OOS管理により実施され、後者の場合にはCAPAを伴う。また、苦情から得られた知識も、変更管理、逸脱/OOS管理と相まって、生産活動の改善に継続的に寄与するものと考えられる。

さらに、GMP施行通知で示された品質リスクマネジメントおよび製品品質照査を医薬品品質システムで活用した場合の例を図4で示す。ここでは、生産活動で得られた経験を製品品質照査として取りまとめ、リスク評価を経て知識として集積し、それらをフィードバックすることでより実効性のある継続的改善が可能となることが考えられる。

次に、厚生労働科学研究の研究内容の紹介を行

いたい。

厚生労働科学研究「GMP, QMS, GCTPおよび医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究について」において、管理モデルの作成を行った。

管理モデルは、「品質システム手順書案」、「品質リスクマネジメント概念図」および「品質リスクマネジメント事例」から構成されている。本研究の成果物については、PMDAのHPに掲載しているので、是非参照されたい。

(<http://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>)

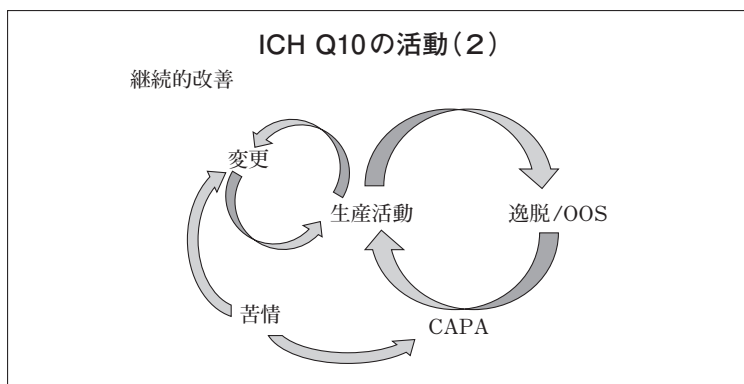


図3 ICH Q10の活動(2)

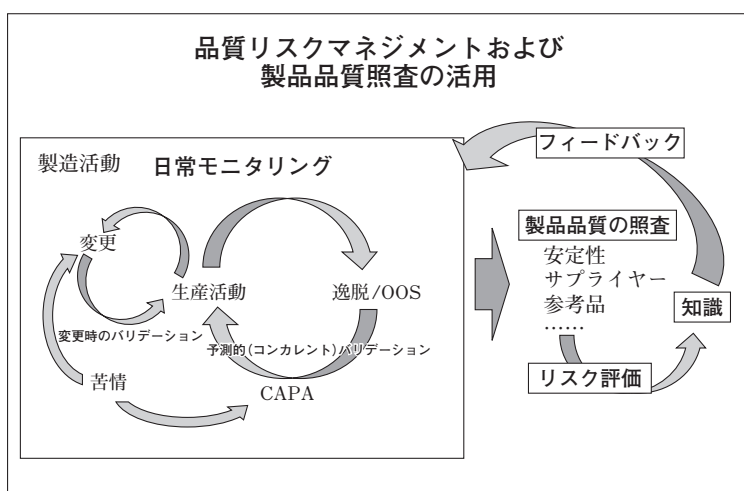


図4 品質リスクマネジメントおよび製品品質照査の活用

シンポジウム4

医薬品品質システム導入に係る製造所の対応と運用状況について

粟木原修治¹⁾、中橋祥隆¹⁾、大熊重則¹⁾、本田豊彦^{1), 2)}、椿 和央¹⁾
 (日本赤十字社中四国ブロック血液センター¹⁾、香川県赤十字血液センター²⁾)

【はじめに】

平成27年度に実施された洗浄血小板製剤の製造販売承認申請に伴う医薬品適合性調査の結果、日本赤十字社は医薬品品質システム(以下、品質システム)に重要な要素である品質リスクマネジメントの未導入等の指導を受け、それらに対応するための文書を平成28年4月1日より施行した。しかし、当製造所においては、初期レベルからの導入であったため、独自に知識向上を図らねばならなかった。そこで、我々は、独自に品質システムに係る事柄について研修会を開催し、知識を習得しつつ

品質システムの運用に努めることとした。

【開催した研修会について】

実施した研修会を表1に表す。平成28年度の研修会の開催目的は2点あり、一つは、品質リスクマネジメントを適切に実施すること、もう一つは、製造業に所属する職員のGMPに対する基礎的知識の向上させることであった。品質リスクマネジメントについての研修会は、製剤課、検査課および品質保証課を対象に、用語、要因の特定方法等を解説し、その後、ブレインストーミングにより特

表1 医薬品品質システム導入に対する対応

実施年度	勉強会名	内容	対象
平成28年度	リスクアセスメントに係る研修会(リスク特定編)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 用語の解説(リスクアセスメント, ハザード, リスク, 等) ✓ 要因の特定方法(なぜなぜ分析, 特性要因図, 等) ✓ 特性要因図の作成方法 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 例示による注意点(危害の設定時の注意点, 真の要因の確認方法, 等) ▶ ブレインストーミング ▶ ファシリテーター 	製剤課 検査課 品質保証課
	リスクアセスメントに係る研修会(リスク分析・評価編)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 演習問題 ✓ 用語の解説(欠陥モード, リスクコントロール, 等) ✓ リスク分析・評価 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 例示によるリスク分析・評価の様式への記載方法および注意点 	製剤課 検査課 品質保証課
	「図解で学ぶPIC/S GMPガイド」についての勉強会	「図解で学ぶPIC/S GMPガイド」(じほう 榊原俊之著)を章ごとに担当した品質保証課職員が、勉強し課内で解説する。	品質保証課
平成29年度	「GMP逸脱管理―事例から学ぶ逸脱防止―」についての勉強会	「GMP逸脱管理―事例から学ぶ逸脱防止―」(じほう 日本PDA製薬学会関西勉強会著)の内容についての解説。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 逸脱とは ✓ 逸脱の発生要因 ✓ 逸脱防止の活動 ✓ 逸脱発生事例と改善方法(陥り易い改善策) 	製剤課 検査課 品質保証課
	実際に発生した逸脱事例に対する要因の洗い出しと改善方法の策定	当製造所等で発生した過去の逸脱事例に対し、関係職員を交えてブレインストーミングにより発生要因を洗い出し、改善策を策定する。	品質保証課 他

性要因図を作成した。ただ、当初から実際に特性要因図を作成する計画だったため、限定的な人数での開催になった。また、GMPの基礎的知識の向上についても、実施方法(品質保証課職員による報告形式)により、品質保証課のみの実施となった。平成29年度は、品質リスクマネジメントの重要工程であるリスク特定手法の向上、および改善措置の策定に力を入れ計画した。

【逸脱管理運用状況】

検査課

平成28年度に発生した逸脱件数は571件であり、その多くがクラス4で、システム(機器)エラー・故障が要因であった。また、対応として「受容」が最も多く、是正は12件のみであった。その中には、「自動核酸抽出増幅装置PANTHER4号機における陽性検体の多発」事例があった。当事例は、サンプルシールドの歪みが直接的な原因であり、当原因に対しリスクアセスメントおよびコントロールを実施した結果、変更管理によりサンプルシールドの取り扱いに関する規定と、修正によるサンプルシールドの交換を計画し実施した。また、受容した事例の中に繰り返し発生していたPANTHERの機器エラー(エラーコード:IC low, PCL1, ML2)については、トレンドの管理値を設定し、製品品質照査により管理することとした。

製剤課

製剤課は、平成28年度には67件の逸脱事例が発生し、クラス3が1/3、残り2/3がクラス4であった。要因別では、検査課と異なり、人・手順の割合が高くなっていた。その中には、少し処理に困窮する事例があった。内容は、血液事業情報システムによる原料血液受入時に、受入記録上受け取ったはずの原料血液がないというものであった。調査の結果、搬送元に返却した輸送容器内で原料血液を発見した。リスクアセスメントの結果、「人」、「確認手順」に要因があり、是正措置で対応した。是正措置の内容は、受入時の確認手順の追加と、それに伴う様式の改訂であった。当事例は、モニタリング中に同様な状況が発生したが、原因を調査すると、別の要因、すなわち搬出元の搬送忘れであった。要因は、当製造所発でないことは明らかであったが、モニタリング項目の一つに「血液バックと搬送伝票の数量の一致確認が適切に実施さ

れていること」とあるので、当モニタリング項目は、“不適”と判定された。ここで、当事例はモニタリングを中止し、再度、是正措置を計画すべきなのかという疑問が生じたが、結果的には、該当職員に対し再度、教育訓練を実施した後、モニタリングを継続し、当事象を終了させた。

【変更管理運用状況】

平成28年度の変更管理状況は、品質保証、検査および製剤課でそれぞれ、9件、29件、30件であった。製造所独自の変更管理であるクラス3の件数は、そのうち4件、17件、23件であった。製剤課においてモニタリング結果不適となった1例以外は、適切に変更管理が終了していた。不適となった1例は、自己点検の指摘事項に対する改善措置の変更管理であったが、リスク分析およびそれに対する対応が不十分であった。発生した危害に対する要因は、比較的洗い出し易く、対応も的確に策定できるが、予想される危害に対する要因の洗い出しには、経験が必要であり、見過ごしやすいと思われる。その内容は以下のとおりである。

発端は、平成28年度の製剤課の自己点検の指摘事項(「逸脱が発生した場合、「製造管理に関する記録の確認表」(様式-M4D131-01)の備考欄に詳細を記入し、製造責任者が記録承認する手順となっていたが、現場への周知が不十分である。逸脱処理の進捗状況を示す資料を添付する等、現場への周知を徹底するよう措置を講ずること。))であった。この指摘に対し製剤課では、最初に「逸脱が発生した場合、現場への周知が不十分」という危害に対し、要因を洗い出し(以下、リスク分析①)、改善措置計画案を策定した後、その計画案に対するリスク分析(以下、リスク分析②)を行い改善した。そのモニタリング中に「逸脱に関する記録は手順どおりに周知していたが、製造責任者が、製品の血液事業情報システム記録承認時に“逸脱なし”と登録した」および「逸脱事例の措置としてシステム修正を依頼していたが、システム修正完了前に出荷前製品登録および記録承認を行った」という逸脱が連続して発生した。その要因は、リスク分析②で洗い出していた「逸脱対象品の区分保管表示が不明確」および「ステータスの認識欠如」であった。なお、当逸脱発生前の改善はリスク分析①のみの対応であった。

【まとめ】

平成28年度より導入された品質システムは、当製造所に定着し、少しずつでもその内容が向上していると思われる。逸脱事例およびリスク分析を検討したところ、教育訓練の重要性をあらためて考えさせられた（とくに、臨時、パート職員に対す

る教育訓練資料あるいは担当者の教え方等）。逸脱事例において、モニタリング中に“不適”となった事例はその1例と思われる。変更事例では、予想される危害に対するリスクの洗い出しを向上させる必要がある。

シンポジウム 4

輸血用血液製剤の品質システムの方向性

三谷孝子(日本赤十字社血液事業本部)

【はじめに】

日本赤十字社は、輸血用血液製剤の採血から製造・検査、供給までの全期間を通して、製品の安全性、有効性および品質を保証し、患者様にお届けする責務がある。ICH Q10医薬品品質システムモデル(以下「品質システム」という。)は、医薬品開発から製品の終結までの製品ライフサイクル全期間を通し、知識管理およびリスクマネジメントを基盤とした、モニタリング、是正措置および予防措置(以下「CAPA」という。)、変更管理のサイクルを機能化することにより患者様のニーズに応じた製品品質を実現し、製品品質等の継続的改善を促進するシステムであり、患者様に対する責任を果たすためにも品質システムの確立が望まれている。

【品質システムの構築の始まり】

日本赤十字社における品質システム構築への取り組みは、平成24年度より開始した。

輸血用血液製剤の製造においては、採血から検査・製造、販売まで一貫した管理が求められるため、製品ライフサイクルの内、採血から販売までの「商業生産」を適用範囲として、ブロック血液センター

に品質保証課を設置し、血液事業本部品質保証課と連携し、第三者的立場で啓蒙活動およびモニタリングを中心に品質システムの構築を目指した(図1)。

しかし、品質システム構築を目指し3年が経過した平成27年において品質システムの実効性は認められなかった。その理由は、①品質システムをマネジメントする品質保証課をGMP組織外に設置したため、GMP組織との連携が希薄になったこと。②製品ライフサイクルの内、商業生産段階に焦点を絞ったため、医薬品の開発および技術移転が適切に運用できなかったこと。③リスクマネジメントを運用していなかったため、リスクに基づく改善が行えなかったことである。このような状況下で、洗浄血小板の製造販売承認申請に伴う医薬品医療機器総合機構(以下「Pmda」という。)のGMP適合性調査が行われた。その結果、Pmdaより厳しい指摘を受け、最も厳しい指摘は、「調査対象品目の導入について、変更管理およびバリデーションマスタープランもなく、製品品質を保証する上で必要な項目が整備されていない状態で製品の製造が開始される恐れがあった。」であり、新医薬品である洗浄血小板の製造において患者様への責任を果

平成24年度から取り組みを開始

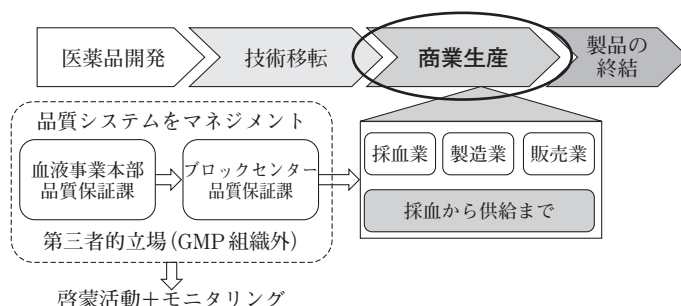


図1 日本赤十字社における品質システム構築への取り組み

たしていないと指摘されたものであった。その他多くの指摘を受けたが、Pmdaからの指摘は、品質システムに対する意識と仕組みの改善へと繋がり、新たな品質システムの構築へとスピードアップが図られた。

【新たな品質システムの構築】

Pmdaの指摘を受け、図2に示す新たな品質システムの構築を目指した。

新たな品質システムは、GMP組織外に設置されていた品質保証課をGMP組織内にQA部門として設置し、品質システムをマネジメントする役割に変更した。また、適用範囲を商業生産段階から製品ライフサイクル全期間とし、品質システムの達成の手法であるリスクマネジメントを基盤とした。医薬品開発段階には製剤開発要綱、技術移転段階には技術移転要綱、バリデーション手順書および変更管理手順書を制定し、バリデーションマスタープランに基づく予測的バリデーションの実施と開発段階および技術移転段階での変更マネジメントを可能にし、開発段階、技術移転段階の知識を次のステージに移転できるようにした。

商業生産段階においては、製品品質照査による製造プロセス稼働性能および製品品質モニタリング、CAPAおよび変更マネジメントのサイクルを機能的に運用できるよう手順書を全面改訂または制定し、製品品質の継続的改善の促進と商業生産段階の知識を医薬品の開発段階に移転することを

可能とした。

その後、さらに以下の品質システムの改善を重ね、現在に至っている。

①原料等供給者管理システムの変更

輸血用血液の原料・資材は全国共通であるため、供給者の管理は製造販売業者が行い、その結果を製造所が確認する運用としていたが、製造所の関与が希薄であったため、製造所独自に供給者の立入調査等が行える運用に変更した。また、原料血液の供給者である採血業の管理が行われていなかったため、製造業が採血業を管理する手順を導入した。

②製品品質照査の評価方法の変更と対象の拡大

従来の製造工程における不適格の評価から工程パラメータや工程管理値等のトレンド分析による製造工程稼働性能の評価へと移行した。

原料血液の供給者および外部試験機関等を照査対象とし、供給者の適格性評価を追加した。

③日常的工程確認の導入

製品品質の改善のため、過去の開発時のデータから管理戦略を設定し、ongoing process verificationを実施し、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造していることを評価する手順を導入した。

これらのシステムの改善により、個々の製造所の改善が促進され、同時に製造販売業者による製造所の製造工程稼働性能や製品品質の評価結果から全社的なCAPAの運用を可能とした。

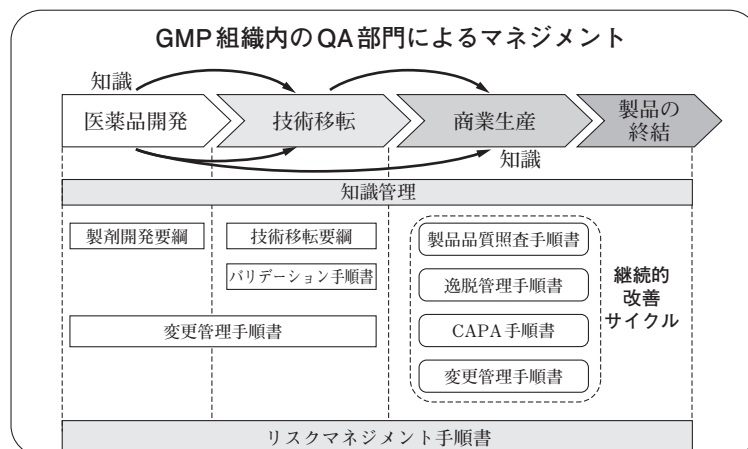


図2 日本赤十字社における新たな品質システム

【品質システムの今後】

- ①原料血液の採血から製造・検査、販売までの輸血用血液製剤のサプライチェーンを製造所が適切に管理する必要がある。管理するためには、採血業および卸売販売業においてもリスクマネジメントを基盤としたPDCAサイクル(品質改善, 変更, モニタリング)を機能的に運用すること。そして、それらの結果を製造所へ報告することにより、製造所で結果の評価を行い、リスクに応じ改善のための指摘を行うシステム等、採血から販売までの品質システムを構築する必要がある。
- ②製造業においてリスクマネジメントを導入して1年半が経過するが、まだ適正運用には至っていないのが現状である。多くは、リスクを洗い出すのではなく、あらかじめリスクを特定して分析し、リスクコントロールが「受容」になるケースも散見され、原因に対する改善が行われていない状況にある。平成29年7月に厚生労働省より発出された「医薬品品質システムにおける品

質リスクマネジメントの活用について」の事務連絡等を参考に、業務を取り巻く品質リスク、感染リスク、費用リスク、作業リスク等、考えられるリスクを洗い出し、特定されたリスクに対し改善措置を講じる必要がある。

- ③最後に製造所の独立性で、血液事業本部に依存する体質から、自ら考え、自らリスク分析し、製品品質の継続的改善を促進する必要がある。その手始めとして、平成30年度には製造業の社内統一版SOPを廃止し、製造所独自のマニュアルで業務を行うこととした。

【おわりに】

品質システムは患者様のニーズに応じた製品品質を実現し、継続的改善を促進する。運用が定着していない現状においては、職員には業務量増大や時間的負荷をかけるが、品質システムを確固たるものにするため努力を続ける必要がある。そのためには、職員一人一人の努力も必要となるが、経営陣によるリソースの支援も重要となる。