



医薬品品質システムの実装とマネジメントレビュー

武田薬品工業株式会社 大河内一宏

第20回医薬品品質フォーラムシンポジウム

日時：2018年9月11日（火）
場所：全電通労働会館

1. 医薬品品質システムの実装

2. マネジメントレビュー

Q 2 ICH Q10 に準拠した医薬品品質システム（PQS）を実施していることを、企業はどのようにして立証するのか。



A 2

- PQS 実施時には、企業は実効性のある PQS を使用していることを PQS の文 書化（方針、基準等）、プロセス、訓練／適格性評価、管理、継続的改善努力、及び所定の重要業績評価指標〔ICH Q10 用語集の「業績評価指標」の項参照〕に対する実績を通じて立証することとなる。製品ライフサイクルの全期間を通じて PQS がどのように機能するかを、経営陣、従業員及び規制当局の査察員にとって理解しやすい方法（品質マニュアル、文書、フローチャート、手順書等）により製造所内で示す仕組みを確立する必要がある。企業は、PQS が高水準で機能していることを保証するために定期的に社内で監査を行うプログラム（内部監査プログラム）を実施することができる。

ICH Q-IWG: Q&A

◆ 製品実現の達成

適切な品質特性を製品に提供する一群のプロセスを確立，実施，維持すること。

⇒ 顧客重視の明確化，継続性の重視

◆ 管理状態の確立および維持

プロセス稼動性能および製品品質についての実効的モニタリングおよび管理システムを開発および運用し，継続的にプロセスの適切性および稼動性能が保証されている状態を提供すること。

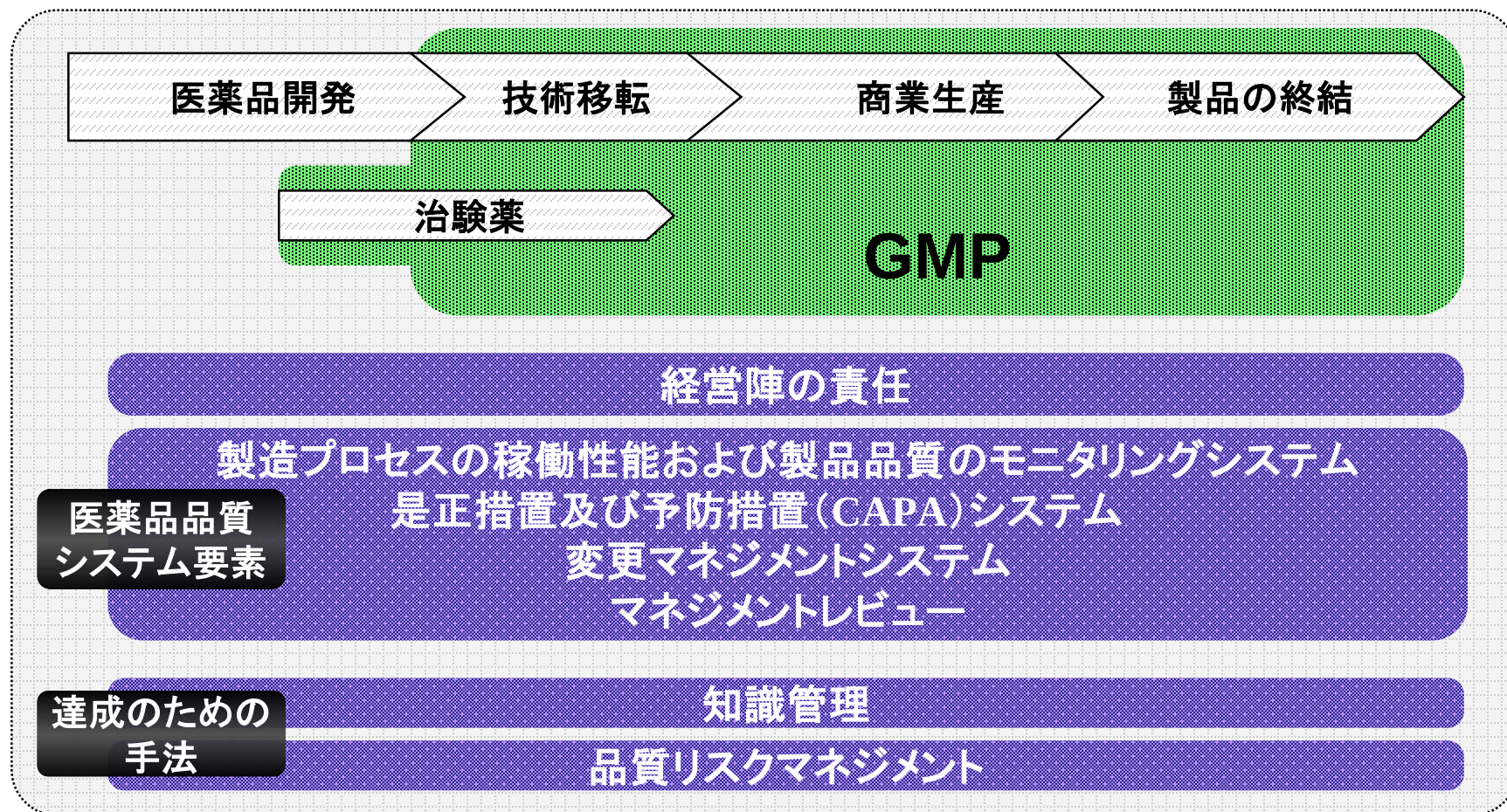
⇒ 常態化における経営陣の関与

◆ 継続的改善の促進

適切な製品品質の改善，プロセスの改善，変動の低減，イノベーションおよび品質の増強について実施内容を特定して実施し，品質ニーズを恒常的に満たす能力を増強すること。

⇒ マネジメントレビューの重視

医薬品品質システム - Q10



製造プロセスの稼働性能及び 製品品質のモニタリングシステム



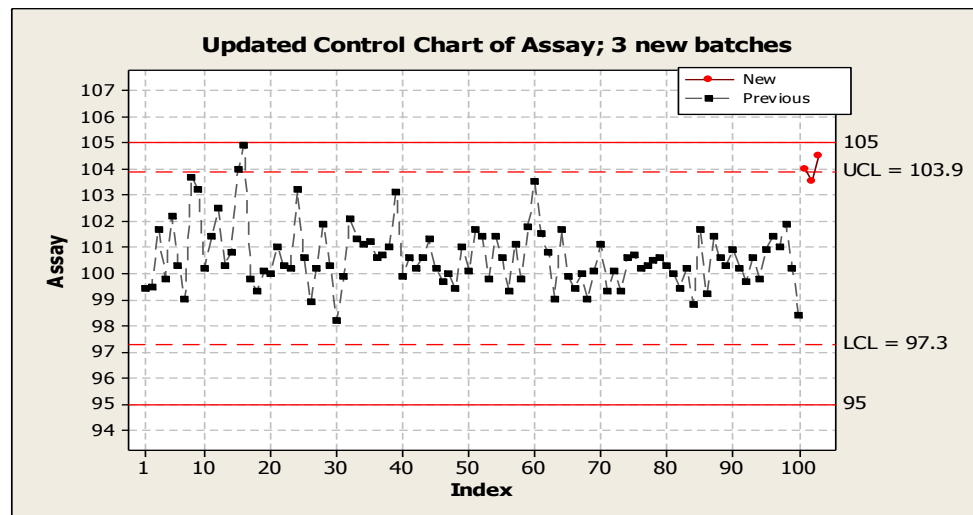
- 工程の追跡および
トレンド解析

- 統計的工程管理
- トレンドが問題になる前に
対処する

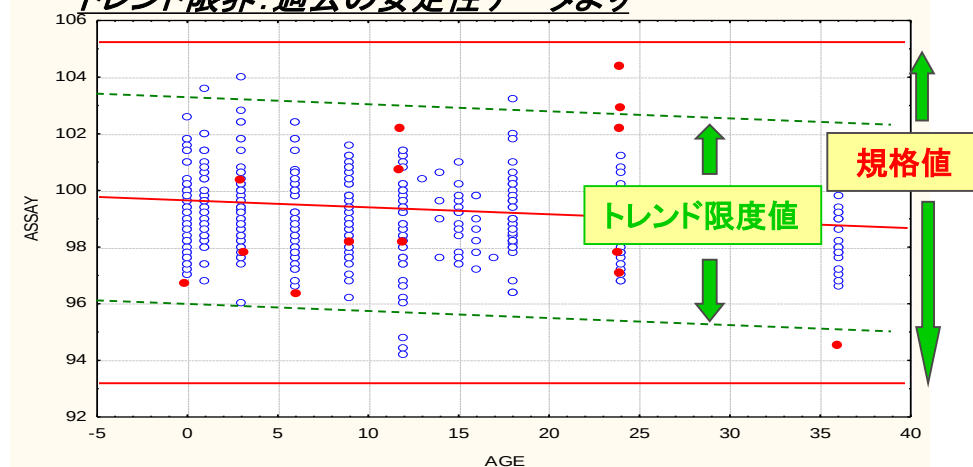
- 製品品質モニタリング

- 管理戦略でのパラメータおよび
特性を分析
- 変動要因を低減

管理限界: 過去の出荷データより



トレンド限界: 過去の安定性データより



是正措置及び予防措置(CAPA)システム

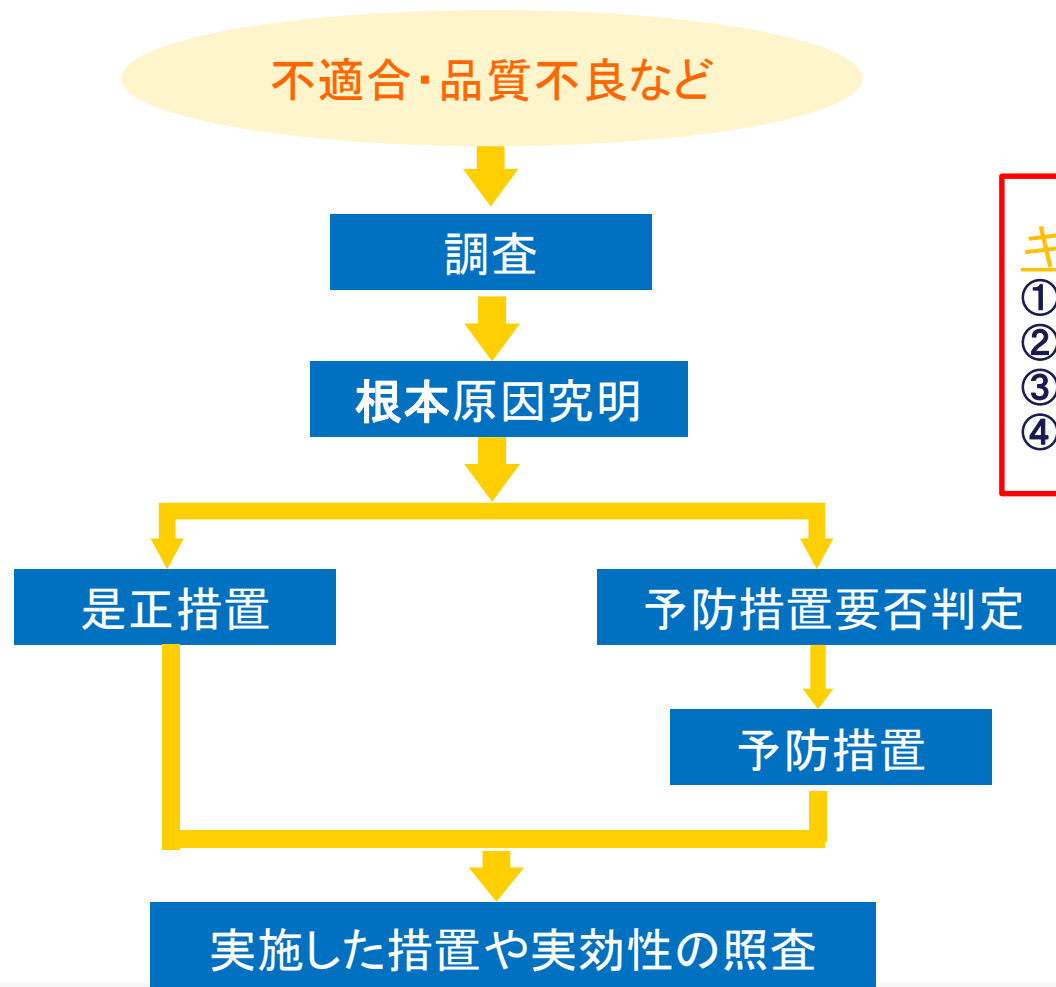
用語の定義

- 是正措置(Corrective Action):
検知された不適合又は他の望ましくない状況の原因を除去する措置。
- 予防措置(Preventive Action):
起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置。

注: 是正措置は再発を防止するために講じられるのに対し、予防措置は発生を防止するために講じられる。(ISO 9000:2005)

CAPA の一般的な手順

適用範囲: 逸脱、OOS、監査(外部・内部監査)、自己点検、バリデーション、アニュアルレビュー、苦情・回収 など



キーコンセプト

- ① 根本原因究明
- ② 再発防止のための是正措置
- ③ 予防措置
- ④ 実効性検証

CAPA : 根本原因の特定

5 Whys? なぜなぜ分析

WHY?

↳ WHY?

↳ WHY?

↳ WHY?

↳ WHY?
Real solution is found here

Move from
"Fire Fighting"
to
"Preventive Actions"

Is - Is not分析

問題	そうである	そうではない	相違点
何が起こったか、何に影響が及ぶか?			
いつその問題が起こったか?			
どこでその問題が起こったか?			
誰が関係しているか?			
どの程度その問題が拡大するか?			

- 変更は、製品ライフサイクルを通じて発生する
 - プロアクティブに、ビジネス的または技術的理由により発生するもの
 - 継続的な改善のイニシアチブの一環として
 - 例：新しいサプライヤー，バッチサイズの変更，新規設備
 - リアクティブに、CAPAの一部として発生するもの
 - 逸脱，OOS，不合格バッチの発生による
- PQSは頑健な変更マネジメントシステムを含んでいなければならない
 - 知識と品質リスクマネジメントの活用
- 継続的改善は日常活動の一部でなければならない
 - データによって補足される（例：傾向データ，統計的工程管理）
 - 人によって推進される - 文化の一部として！

1. 医薬品品質システムの実装

2. マネジメントレビュー

(目的) 継続的改善

- ✓ 回収
- ✓ 苦情
- ✓ バッチ直行率
- ✓ リジェクトされたバッチ数 → Focus on Trend
- ✓ OOS 発生率
- ✓ CAPA 有効性
- ✓ APQR 期限内の完了率
- ✓ 当局による査察結果

製造プロセスの稼働性能及び 製品品質のモニタリングシステム



- 品質メトリックス Quality Metrics

- ✓ メトリックスは直接的な比較よりもむしろ**傾向にフォーカスする**
- ✓ メトリックスは社内で継続的な改善を進めることに活用

- 製品ごとの傾向メトリックス

- ✓ **製品ごとのバッチ不適発生率**
- ✓ **製品ごとの確認されたOOS発生率**（原薬 & 製剤）

- サイトごとの傾向メトリックス

- ✓ **サイトごとの確認されたOOS率(原薬 & 製剤)**
- ✓ **サイトごとのバッチ不適発生率**

製造プロセスの稼働性能及び 製品品質のマネジメントレビュー



品質への悪影響を防ぐために、「シグナル（兆候）を同定し、予防する」ことが必要。予防には統計に基づくサンプリング計画、操作管理、異常を逸脱として記録することが大切。

•シグナルの特定

- 医薬品の品質結果が出る前に内部のシグナルを特定する（QC/QA）
- 外部（消費者の声）のシグナル、特に苦情、をモニターする

•予防

- 生産作業全体を通してアウトプットをモニターし、堅牢な統計に基づくサンプリング計画、作業管理、異常を逸脱として記録することで、上流からのプロセス管理を実施する。
- このようなQuality Cultureにより、QCの最終段階に行く前に、製造段階で問題を特定することができる

•重要な製造における問題が浮上・発生した場合

- マネジメントへのエスカレーション⇒タイムリーなコミュニケーションを確実にする
- 予防・是正措置によって、根本原因究明のための人員及び設備への再投資が必要となることもある

•CAPAプログラムの効果的な活用

- 品質の問題における先行となる指標を内部で見つけ出し、外部の問題となることを避けるために早急に対処する。（例：苦情、FARS/BPDR, リコール）

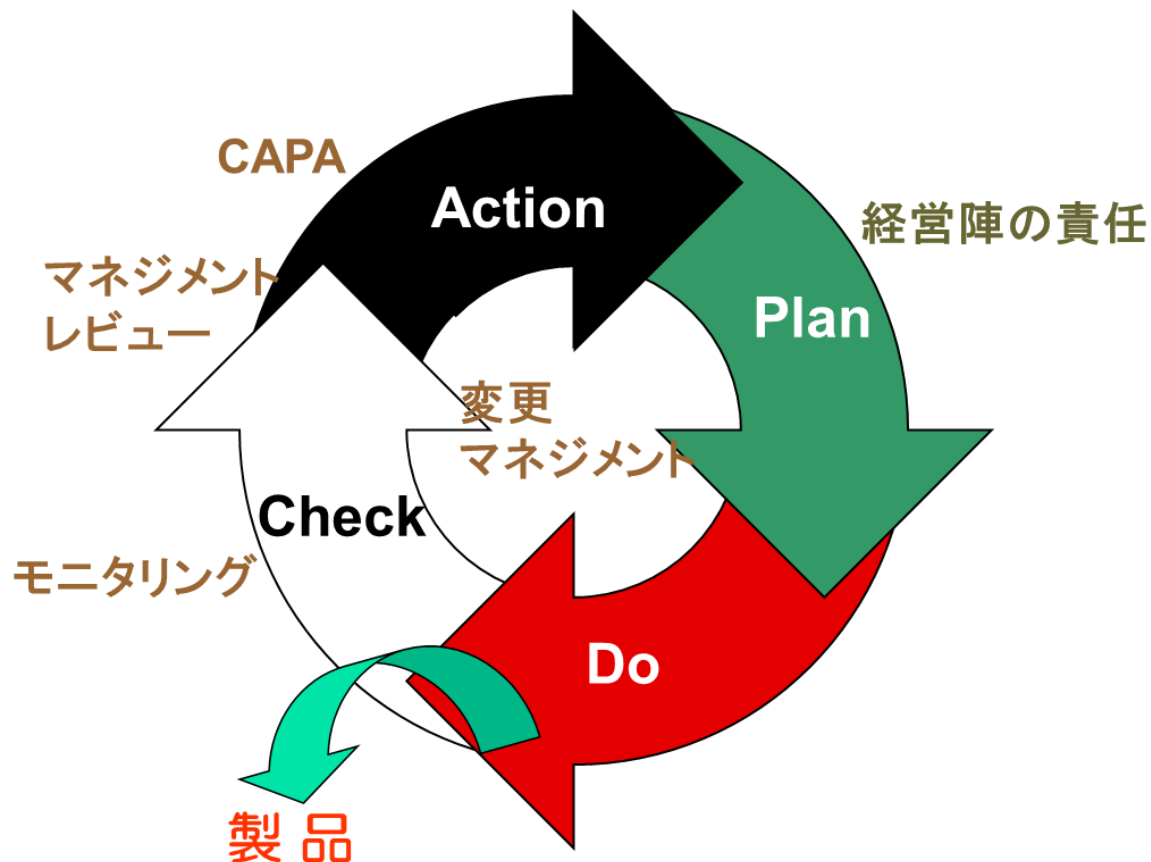
- (a) 経営陣は組織内において、適切な情報伝達プロセスが確立され実施されることを確実にする。
- (b) 情報伝達プロセスは、企業の全階層間での適切な情報の流れを確保
- (c) 情報伝達プロセスは、製品品質及び医薬品品質システムのある種の問題が、適切かつ適時に上申されることを確実にする。

適切な意思決定、優先順位の設定、リソースの調達、効果的な対策

品質システムの運用、コンプライアンスを満たすため、Key Performance Indicator (KPI) を評価する

ICH Q10に則ったマネジメントレビューの要求事項を満たすための活動を行う

- 新しい医薬品品質管理アプローチを実現するためのシステムに関するガイドライン（ISO9001と医薬品GMPの橋渡しの役割）
- 品質の継続的な改善のために経営陣の責任について記載



品質システムは、GMP、社内手順および規格等全体に対するコンプライアンスを担保するものである

- マネジメントが認識し、新たな問題をレビューする
- 開発部門と市販品製造部門との間で、知識の適切な移管がなされている
- 適切な変更管理プロセス
- 製造工程は管理された状態にある
- 工程パフォーマンスは、定期的にモニタリングする必要がある
- 問題に対して対処的とはしない