

① 品質リスクマネジメントに関する研究部会
検討報告書

目 次

| | |
|------------------------------------|----|
| はじめに | 1 |
| 第1章 変更管理・逸脱管理における品質リスクマネジメント事例 | |
| 1 経緯 | 2 |
| 2 研究課題 | 2 |
| 3 変更管理 事例 | 2 |
| 4 逸脱管理 事例 | 10 |
| 第2章 試験検査における品質リスクマネジメント事例 | |
| 1 概要 | 16 |
| 2 FMEA リスク分析手法 | 16 |
| 3 リスクの抽出と評価 | 18 |
| 4 リスクへの対策 | 23 |
| 5 まとめ | 30 |
| 第3章 構造設備の設計・保全・校正における品質リスクマネジメント事例 | |
| 1 概要 | 31 |
| 2 リスクマネジメント方法について | 32 |
| 3 モデル機器 | 34 |
| 4 考察 | 46 |
| 第4章 製剤工程における品質リスクマネジメント事例 | |
| 1 概要 | 47 |
| 2 モデルケース | 47 |
| 3 リスク要素の特定 | 48 |
| 4 手法の選択 | 49 |
| 5 リスク評価基準の設定 | 51 |
| 6 リスク分析・評価 | 51 |
| 7 リスクコントロール | 56 |
| 8 まとめ | 59 |
| 参考資料 | 60 |

はじめに

愛知県医薬品 GXP 研究会では令和 3 年度の研究テーマとして「品質リスクマネジメント」をとりあげました。

製薬企業にとって、「取り扱いを誤れば毒になる医薬品」を扱うこと自体が一番のリスクであると考えられます。そのため、患者保護の視点を最優先すべきであり、また作業員への安全対策、外部環境への拡散防止に対しての資源投入を最重要課題にすべきであるとも言われています。

PIC/S GMP 第 1 章 品質マネジメントには、品質リスクの評価は科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきであり、品質リスクマネジメントプロセスでの労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきであるとされています。

こうした観点から、ICH Q9 は医薬品品質に特化したリスクマネジメントを対象にするとして「品質リスクマネジメント」と称しています。

品質リスクマネジメントに関しては「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」が平成 18 年 9 月 1 日付、その Q&A が平成 22 年 9 月 17 日付、さらに「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」が平成 27 年 7 月 7 日付けで発出されています。令和 3 年 8 月 1 日施行されました GMP 省令におきましても品質リスクマネジメントが組み込まれました。

適正な品質リスクマネジメントを実施することにより以下のメリットを享受できると言われています。

- 科学的／データに基づく議論ができる（主観を減らすことができる）
- リスクの優先付けを可能にする（資源をより良く活用できる）
- 透明性を確保できる（行政との信頼を構築できる、リスクの理解を共有できる）
- 製品ライフサイクルを通じた知識／情報の集積・共有化ができる
- 火消し作業（事後処理）から脱却できる可能性が高くなる

一方、品質リスクマネジメントを次のことには使用してはいけないと、言われています。

- リスクの隠蔽
- 製品品質や工程の粗悪さを正当化すること
- 規制に従う際に企業が負うべき義務から逃れること

品質リスクマネジメントは、医薬品品質システムを構成する要素であるとともに、製造所において、医薬品に係る製品の品質リスクを特定し、製造手順等に対する科学的な評価及び管理を確立するために、製造業者等が主体的に取り組むものと、公布通知にもあります。

そこで、本研究部会では、事例として、変更管理・逸脱管理、試験検査、構造設備及び製剤工程の 4 班に分かれて、品質リスクマネジメントをどのように実践していくかを研究することにしました。慣れない初めてのリモート会議での開催となり、十分な議論ができたか、不安な部分も存在しますが、皆様の今後の業務の一助とでもなれば幸いです。

第1章 変更管理・逸脱管理における品質リスクマネジメント事例

1 経緯

「品質リスクマネジメント」とは医薬品に係る製品について、品質に好ましくない影響を及ぼす事象及びその発生確率の特定、評価及び管理等を継続的に行うことをいうものです。この場合の継続的とは、医薬品に係る製品の商業生産を開始しようとするときから商業生産の終了まで継続するとの趣旨になります。改正 GMP 省令においても第3条の4で、製造業者等は品質リスクマネジメントを活用して医薬品品質システムを構築した上で、医薬品に係る製品について、製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならないとされています。そして第14条 変更の管理では製品品質への影響を評価することと記載されており、第15条 逸脱管理については所要の是正措置、予防措置を取ることが定められています。

令和3年度愛知県 GXP 研究部会・変更・逸脱管理班では、医薬品の製造管理及び品質管理に関する品質リスクマネジメント実施モデルとして、変更管理及び逸脱管理モデルを作成し、欠陥モード影響解析 (FMEA) を手段とした変更管理及び逸脱管理実施事例を作成しました。

2 研究課題

変更管理モデルでは「経口固形製剤の容器変更」、逸脱管理モデルでは「冷蔵庫の温度逸脱」について特性要因図及びリスク評価シートを用いたリスクマネジメント手法による検討事例を作成しました。検出されたリスクについては、いかに品質への影響を軽減できるか検討しました。なお、検討事例ではリスクマネジメントを実行する背景・前提を明確にしてリスクの分析・評価のイメージがしやすいように配慮しました。

3 変更管理 事例

「経口固形製剤の容器変更」

従来の透明ガラス瓶から乳白色のプラスチック製容器への変更モデルを設定しました。

錠剤の糖衣コーティングまでの工程に変更はなく、以降の工程に変更が発生します。容器が透明ではなくなるため充填後の外観確認ができなくなること、キャップの巻締、中栓の追加等、従来の機器で製造できなくなるため製造手順の変更が発生します。また変更された容器からの溶出物の有無、光、温度、湿度などが製品品質に及ぼす影響についてのリスクアセスメントを行いました。リスク評価シートの FMEA における重大性 (S)、発生確率 (P)、検出性 (D)、リスク優先度指数 ($RPN=S \times P \times D$) のスコアは以下のとおりです。(表 1-1 及び表 1-2 参照)

表 1-1 「変更管理」 重大性・発生確率・検出性の評価 *

| 重大性 (Severity) | | 発生確率 (Probability) | | 検出性 (Detectability) | |
|----------------------------------|----|--------------------|----|----------------------------------------|----|
| 重大性 | 得点 | 発生確率 | 得点 | 検出性 | 得点 |
| 品質への影響はな いか軽微 (品質は規格内) | 1 | 数十年に1度 | 1 | 機械による連続的 な検出で、確実に 排出できる | 1 |
| 品質に軽微な影響 (規格不適合、安 定性データあり) | 2 | 数年に1度 | 2 | 人による全数点 検・検査により検 出される | 2 |
| 品質に相当な影響 (規格不適合、安 定性データなし) | 3 | 数ヶ月に1度 | 3 | サンプリングによ る検査による検出 | 3 |
| 品質に重大な影響 | 4 | 数日に1度 | 4 | 検出できない(検 査していない、ま たは検査方法がな い) | 4 |
| | | 数時間に1度 | 5 | | |

表 1-2 FMEA スコア

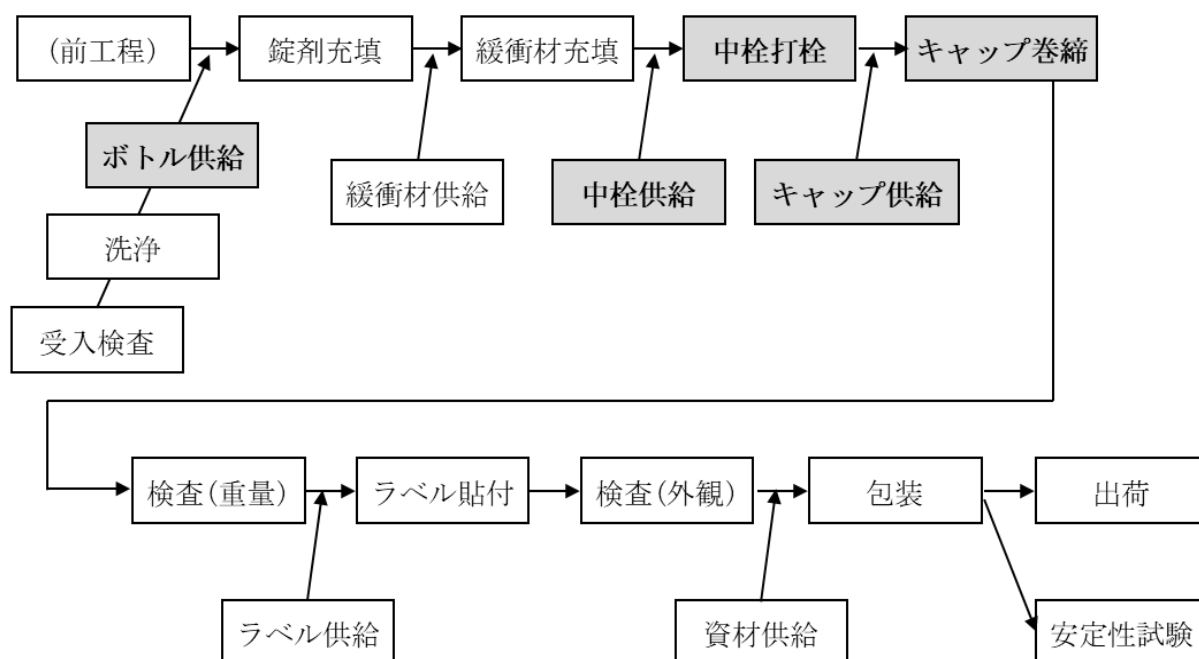
| | RPN (max 80) | ランク | 内容 | | |
|-------|--------------------|-----|-------|---|---------|
| S:1~4 | $RPN \geq 20$ | III | 致命的欠陥 | ⇒ | 至急対策が必要 |
| P:1~5 | $20 > RPN \geq 10$ | II | 中程度欠陥 | ⇒ | 対策必要 |
| D:1~4 | $10 > RPN$ | I | 微欠陥 | ⇒ | 無視できる |

変更管理のリスクを抽出するにあたっては、容器の仕様（素材、構成、サイズ等）の変更箇所を仮定し、変更のある項目を抽出してリスク評価を行うこととしました（表 1-3）。また、容器の変更に伴い必然的にハード（製造設備、治具等）の変更が必要な製造工程を特定し、その箇所についてはハードの変更を終えているという前提条件でリスク評価を行いました（図 1-1、図 1-2 及び表 1-4 参照）。

表 1-3 容器仕様の変更有無

| 仕様 | 変更前 | 変更後 |
|------|----------|----------------------------------|
| ボトル | ガラス瓶（透明） | プラスチック瓶（白色不透明） 外径・高さ変更なし・やや肉厚 |
| 中栓 | なし | あり（プラスチック） 変更あり |
| キャップ | アルミ | プラスチック 外径変更あり、高さ変更なし |
| 入数 | 60 錠 | 60 錠 変更なし |
| 緩衝材 | フィルム | フィルム 変更なし |

製造工程



網掛けの工程は、ハード(製造設備、治具を含む)の変更が必要とリスク評価以前から認識されている工程。

図1-1 製造工程概略

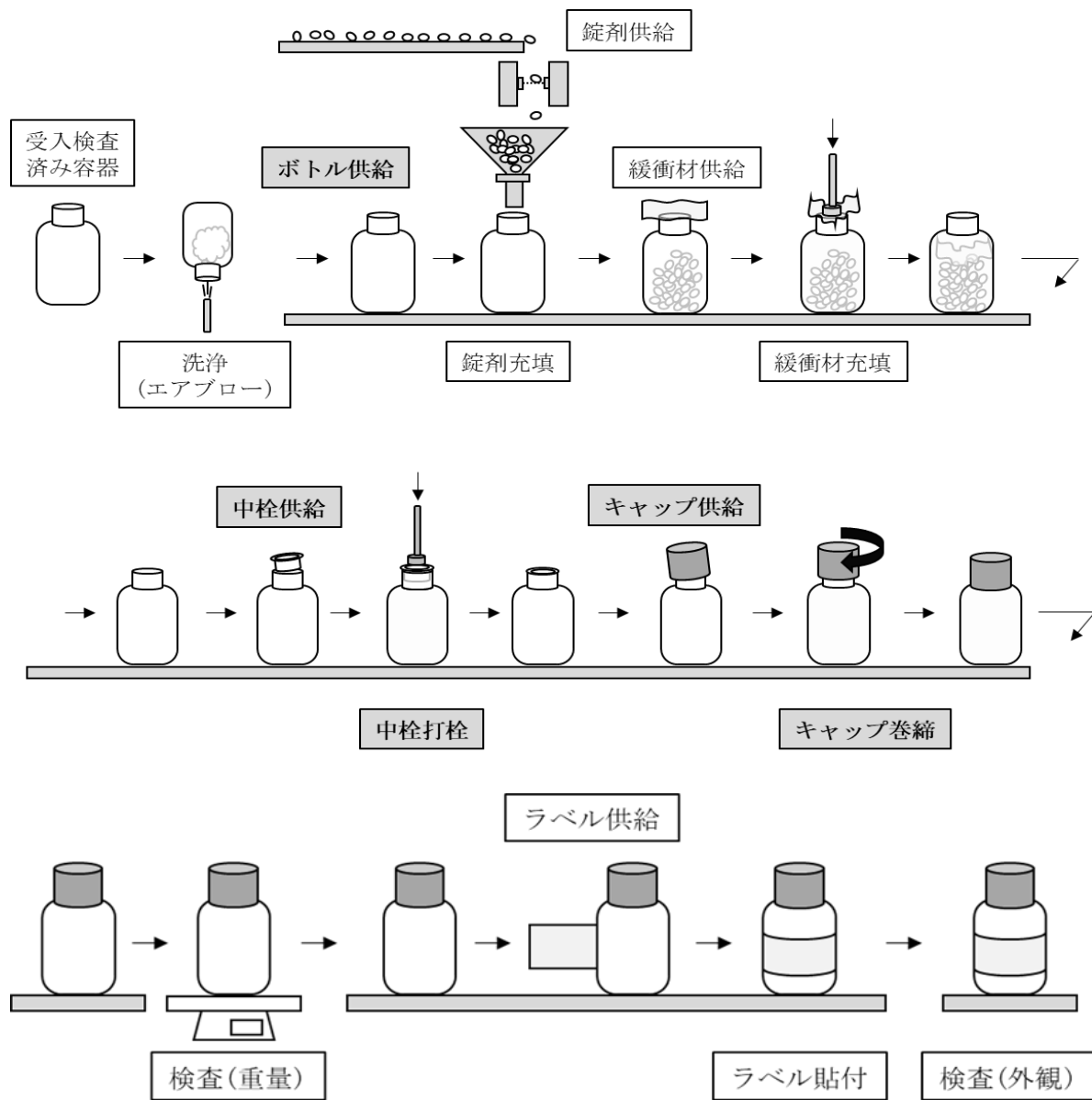
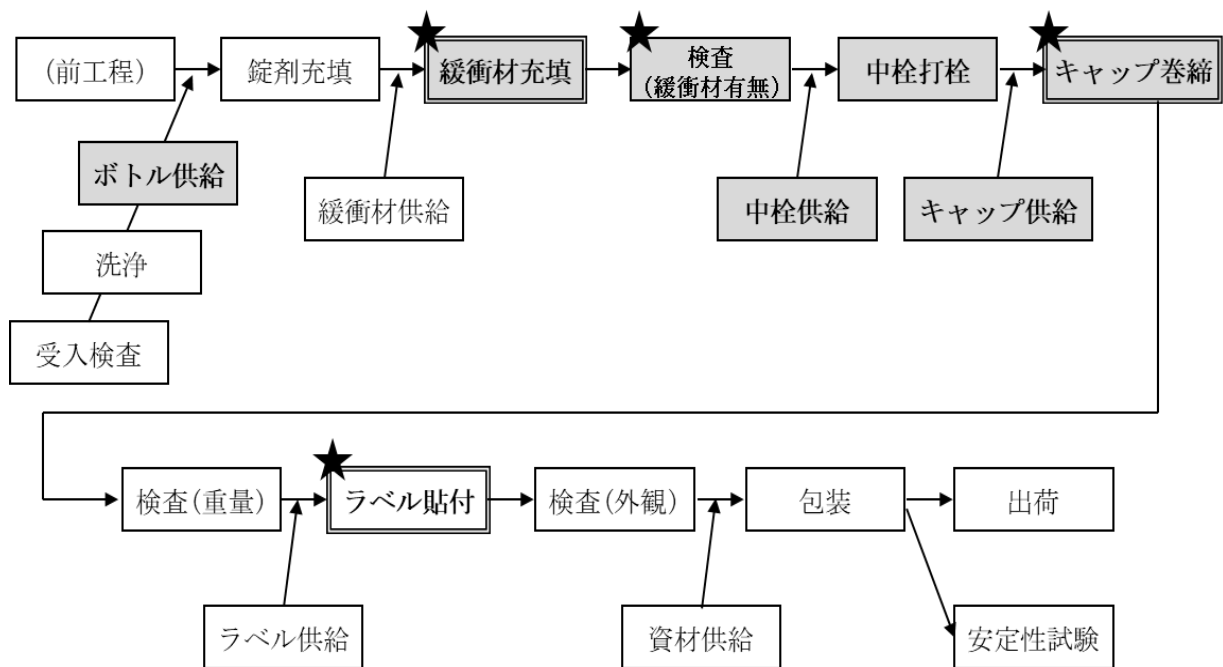


図1-2 製造工程イメージ図

表1-4 変更管理リスク評価表

| 対象：経口固形製剤 目的：容器材質変更に係る工程ごとのリスク要因を分析し、特に重要な工程の抽出とリスク低減を図る。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|-------|------|-----|-----|----|-----------------------------------|-----------|------|-----|-----|----|
| リスク特定 | | | | | | リスク分析 | | | | | 対策 | 対策後のリスク分析 | | | | |
| No | 項目 | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 潜在的な要因 | 現行のコントロール | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 |
| 1 | 容器/ メーカー選定 | 供給量不安定 | 供給量の不足 生産中止 | 自然災害等 原料樹脂等 高騰・品不足 | 供給体制国内外 2拠点 経営状態良好 | 2 | 1 | 1 | 2 | I | | | | | | |
| 2 | 容器/ メーカー選定 | 容器の 品質不良 | 製品不良 (キャップ無し) | 供給者管理の 不備 | 原料メーカー 取決め書 | 2 | 1 | 1 | 2 | I | | | | | | |
| 3 | 容器/ 材質受け入れ | 溶出物の検出 | 溶出物の混入 | 容器の溶出物特 性の変化 | 容器メーカー 評価実施試験 | 1 | 1 | 4 | 4 | I | | | | | | |
| 4 | 容器/ 材質受け入れ | 密閉・ 透湿の不良 | 製剤吸湿 成分分解 | 容器 ピンホール | 抜き取り検査で 外観確認 COA確認(全数エア リークテスト実施) | 2 | 1 | 3 | 6 | I | | | | | | |
| 5 | 容器/ 材質受け入れ | 耐熱性の不良 | 容器変形、 キャップ変形 による気密性 低下による製 剤吸湿 | 洗浄後の乾燥 温度が高い | 洗浄後の乾燥温度 と時間で設定検証 | 1 | 1 | 3 | 3 | I | | | | | | |
| 6 | 容器/ 材質受け入れ | 容器の変形・ 破損 | 工程支障・ 濁り・変色 | 容器製造変更の 情報共有不足 | 抜き取り検査で 外観確認 | 2 | 2 | 3 | 12 | II | 供給者との取決め締結 (変更についての事前連絡) | 2 | 1 | 3 | 6 | I |
| 7 | 工程/人 | 製品不良の 増加 | クレーム、 製品回収 | 作業員への教育 不足 | 作業員の再教育 | 3 | 1 | 1 | 3 | I | | | | | | |
| 8 | 工程/洗浄 | 容器の汚れ、 異物の混入 | 洗浄不足(エア ブロー) | 容器変更による 形状の変化 | 現行の洗浄方法(口 径変更がない為) | 2 | 1 | 1 | 2 | I | | | | | | |
| 9 | 工程/洗浄 | ライン上の 容器の落下 | 慢性的な 倒瓶・汚染 | 洗浄プロセスの 設定間違 | 製造指図書 | 1 | 5 | 1 | 5 | I | | | | | | |
| 10 | 工程/充填 | ボトル 運搬不良 | 慢性的な 倒瓶・汚染 | ラインガイド 調整不良 | 製造指図書 | 2 | 5 | 1 | 10 | II | ライン設定値の見直し 手順の変更・周知 製造記録の改訂 | 2 | 2 | 1 | 4 | I |

| リスク特定 | | | | | | リスク分析 | | | | | 対策 | 対策後のリスク分析 | | | | |
|-------|-----------------------|----------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|-------|------|-----|-----|-----|----------------------------------------|-----------|------|-----|-----|----|
| No | 項目 | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 潜在的な要因 | 現行のコントロール | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 |
| 11 | 工程/ フィルム緩衝材押込 | 容器口の内径が小さくなり、充填治具とボトル口との接触 | 容器破損・傷 (ボトル口に傷) | 押込治具の設計不良 | ガラス容器と同じ押込治具を利用 | 3 | 3 | 3 | 27 | III | プラ容器用治具の作成 型替え手順変更・周知 製造記録確認欄の追加 | 3 | 1 | 3 | 9 | I |
| 12 | 工程/ 容器搬送 | 容器運搬不良 | 容器破損・傷 | 搬送設定ミス | 製造指図書 | 4 | 2 | 1 | 8 | I | | | | | | |
| 13 | 工程/打栓 | 打栓不良 | 中栓の打栓不良 | 打栓圧調整間違い | 製造指図書 | 2 | 3 | 1 | 6 | I | | | | | | |
| 14 | 工程/閉塞 (キャップ) | 機械 (キャップ設置不良) | 製品不良 (キャップ無し) | 専用パーツ取付間違い | 製造指図書 | 4 | 2 | 1 | 8 | I | | | | | | |
| 15 | 工程/閉塞 (キャップ巻締) | 機械 (巻締不良) | 密閉不良による製剤の吸湿 | ガイド調整ミス | 製造指図書 | 3 | 3 | 1 | 9 | I | | | | | | |
| 16 | 工程/閉塞 (キャップ巻締) | 巻締不良 (巻締の不足、容器変形) | 密閉性低下による製剤の吸湿 | トルク条件設定が不適切 | 製造指図書(運転時にトルク調整) | 3 | 4 | 3 | 36 | III | 巻締トルクの検証・設定 製造記録への反映・周知 | 3 | 1 | 3 | 9 | I |
| 17 | 工程/ ラベル貼付 | ラベル貼付不良・表面の傷 | 製品外観不良 (表示不良) | ライン速度がガラス容器とプラスチック容器で異なっているため | 製造指図書 | 2 | 5 | 2 | 20 | III | ライン速度の検証・設定 製造記録への反映・周知 | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| 18 | 工程/ 検査(外観・緩衝材有無確認) | 不透明容器で緩衝材の有無の確認ができない | 輸送時の錠剤割れ | 不透明容器 | フィルム緩衝材押込工程で有無検査 | 2 | 1 | 3 | 6 | I | | | | | | |
| 19 | 製品/安定性 | 安定性悪化 | 製剤吸湿による安定性の変化 | 容器材質の透湿データの確認不足 | メーカー透湿データあり | 2 | 1 | 3 | 6 | I | | | | | | |



リスク評価後に対策が追加になった工程は★の箇所。
 網掛けの工程は、ハード(製造設備、治具を含む)の変更が必要、
 二重枠の工程は、ソフト(設定値等)の変更が必要と評価された工程。

図1-3 対策実施後の製造工程概略

以上のリスク評価と想定される対策を実施した場合、製造工程におけるハード及びソフトの変更箇所は図1-3のようになり、これらの工程では手順や教育などの整備が必要ということが明確になりました。

4 逸脱管理 事例

「冷蔵庫の温度逸脱」

原料保管の冷蔵庫の温度が上昇していたというモデルを設定しました。原因等を調査する為、特性要因図を用い「冷蔵庫の温度上昇」に関して、要因抽出し、リスク評価シートにてリスク分析を行いました。(図 1-4 及び表 1-6)

リスク評価シートにおける重大性 (S)、発生確率 (P)、検出性 (D) の評価は以下のとおりです (表 1-5)。FMEA スコアについては、表 1-2 を用いました。

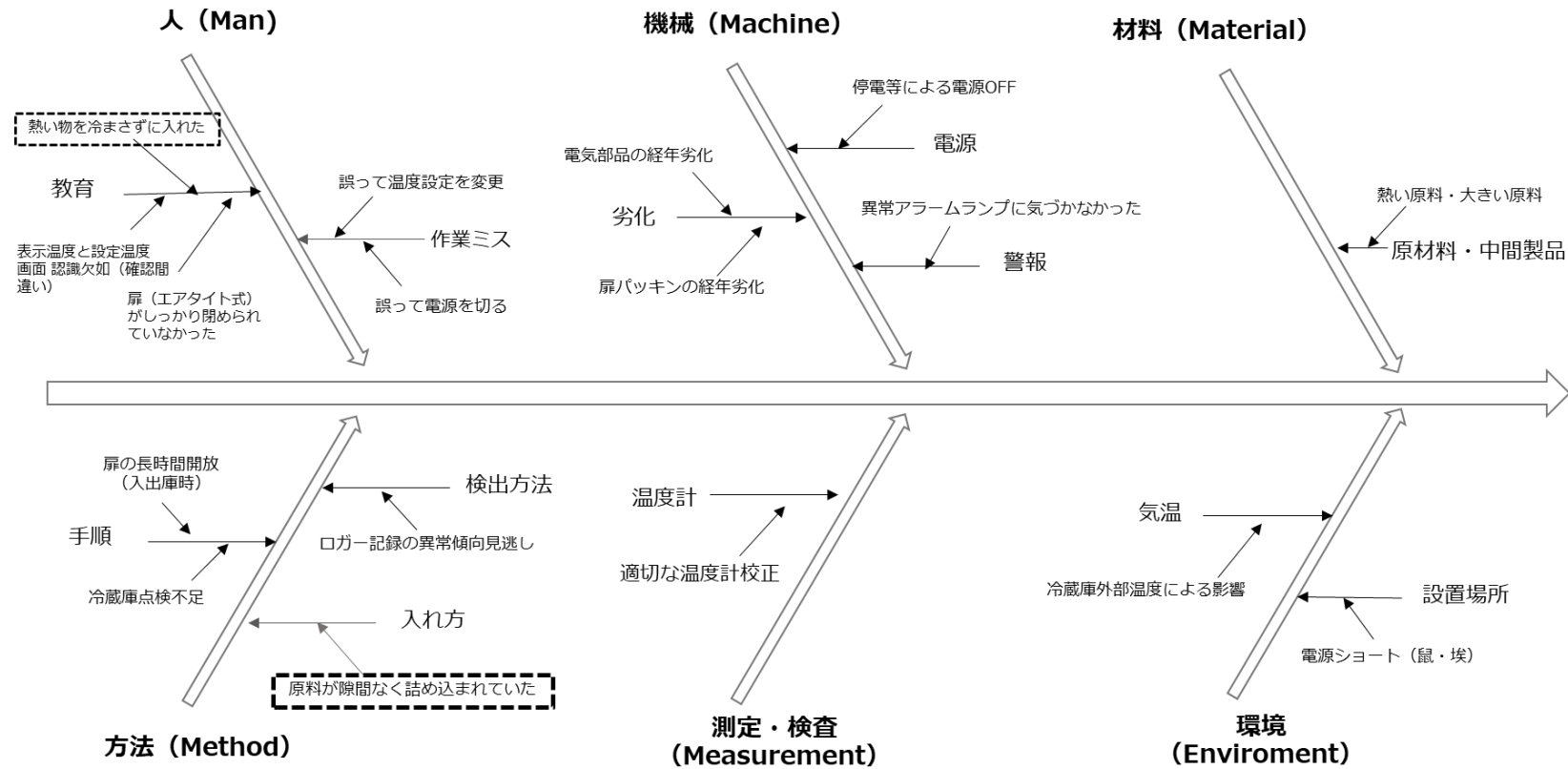
原因究明後は対策を考え再発防止につながるかを検討しました。

表 1-5 「逸脱管理」 重大性・発生確率・検出性の評価 *

| 重大性 (Severity) | | 発生確率 (Probability) | | 検出性 (Detectability) | |
|------------------------------|----|--------------------|----|-----------------------|----|
| 重大性 | 得点 | 発生確率 | 得点 | 検出性 | 得点 |
| 品質への影響はないか軽微 (品質は規格内) | 1 | 数十年に1度 | 1 | 温度管理の不備を容易に検出することができる | 1 |
| 品質に軽微な影響 (規格不適合、安定性データあり) | 2 | 数年に1度 | 2 | 通常、温度管理の不備は検出される | 2 |
| 品質に相当な影響 (規格不適合、安定性データなし) | 3 | 数ヶ月に1度 | 3 | 温度管理の不備を監視できる可能性はある | 3 |
| 品質に重大な影響 | 4 | 数日に1度 | 4 | 温度管理の不備の検出不能 | 4 |
| | | 数時間に1度 | 5 | | |

【特性要因図】

真の原因 ⇨



なぜ、冷蔵庫の温度上昇したか？

図 1 - 4 「原料保管冷蔵庫」特性要因図

表 1 - 6 逸脱管理リスク評価表

| 対象：原料保管冷蔵庫 目的：原料保管の冷蔵庫の温度逸脱のリスク要因を分析し、リスク低減を図る。 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|------------|---------------------------------|-----------|-------|------|-----|-----|-----|---------------------------------------------------------|-----------|------|-----|-----|----|
| No | 項目 | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 潜在的な要因 | 現行のコントロール | リスク分析 | | | | | 対策 | 対策後のリスク分析 | | | | |
| | | | | | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 |
| 1 | 人／作業ミス | 誤って電源を切ってしまう、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 作業者が”電源ボタンと認識せずに”誤って電源ボタンを押す | 操作手順書 | 3 | 2 | 2 | 12 | II | 点検時に使用しないボタンについては無意識にボタンを押せないように、使用しないボタンには”スイッチカバー”を設置 | 3 | 1 | 2 | 6 | I |
| 2 | 人／作業ミス | 誤って温度設定を変えてしまい、冷蔵庫の管理温度逸脱 | 原材料品質不良 | 作業者が設定変更後の設定値の確認を怠る | 操作手順書 | 3 | 2 | 2 | 12 | II | 点検時に使用しないボタンについては無意識にボタンを押せないように、使用しないボタンには”スイッチカバー”を設置 | 3 | 1 | 2 | 6 | I |
| 3 | 人／教育 | 表示温度を確認する際、ボタンを間違えて、設定温度を確認し、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 作業者の計測表示値画面であることの認識欠如 | 操作手順書 | 3 | 2 | 2 | 12 | II | 点検時に使用しないボタンについては無意識にボタンを押せないように、使用しないボタンには”スイッチカバー”を設置 | 3 | 1 | 2 | 6 | I |
| 4 | 人／教育 | 熱い物を冷まさずに入れ、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 熱いものを入れることで庫内温度がどの程度上がるものかの認識不足 | 操作手順書 | 3 | 3 | 3 | 27 | III | 搬入時許容品温の検証・設定 許容品温の周知・掲示 搬入時品温の測定 | 3 | 2 | 3 | 18 | II |
| 5 | 人／教育 | エアタイト式の扉をしっかり閉めず、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | ドアをしっかり閉めないで庫内温度が上昇することの認識欠如 | 操作手順書 | 3 | 2 | 2 | 12 | II | (開放時間が長いと外気温度の影響をうけることを認識させる) 教育訓練実施 | 3 | 1 | 2 | 6 | I |

| リスク特定 | | | | | | リスク分析 | | | | | 対策 | 対策後のリスク分析 | | | | |
|-------|-------|--------------------------------------------------|------------|---------------------------------|-----------|-------|------|-----|-----|----|---------------------------------------|-----------|------|-----|-----|----|
| No | 項目 | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 潜在的な要因 | 現行のコントロール | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 |
| 6 | 機械／電源 | 停電等による電源OFFになり、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 電気の供給停止 | 緊急時対応手順 | 3 | 2 | 1 | 6 | I | | | | | | |
| 7 | 機械／劣化 | 電気部品の経年劣化により、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 保守管理者の冷蔵庫の温度制御部品の劣化未確認 | 点検手順書 | 3 | 2 | 2 | 12 | II | 消耗部品の交換頻度を設定し計画的保守管理 | 3 | 1 | 2 | 6 | I |
| 8 | 機械／劣化 | 冷蔵庫扉パッキンの経年劣化により、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 冷気を保持する密閉性の低下(パッキンの劣化)見落とし | 点検手順書 | 3 | 2 | 2 | 12 | II | 消耗部品の交換頻度を設定し計画的保守管理 | 3 | 1 | 2 | 6 | I |
| 9 | 機械／警報 | 冷蔵庫の異常アラームランプに気付かず、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 異常アラームに気づきにくい構造及び警報音のため見過ごす | 点検手順書 | 3 | 2 | 3 | 18 | II | 異常アラームをメール通知及び携帯への通知されるシステムに変更 | 3 | 1 | 1 | 3 | I |
| 10 | 方法／手順 | 入退室(大型の保冷库の場合)及び出入庫(小型の冷蔵庫の場合)の扉開放時間が長く、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 扉の開放状態により庫内温度が外気の影響を受けることの認識が薄い | 操作手順書 | 2 | 4 | 2 | 16 | II | (開放時間により庫内温度が外気の影響を受けることを認識させる)教育訓練実施 | 2 | 2 | 2 | 8 | I |

| リスク特定 | | | | | | リスク分析 | | | | | 対策 | 対策後のリスク分析 | | | | |
|-------|---------|------------------------------|------------|---------------------------------------------|-----------|-------|------|-----|-----|-----|------------------------------------------|-----------|------|-----|-----|----|
| No | 項目 | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 潜在的な要因 | 現行のコントロール | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | RPN | 評価 |
| 11 | 方法／手順 | 冷蔵庫の点検不足により、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 担当者毎の対象機器の点検リストがなかったため日常点検、保守、校正が正しく行われていない | 点検手順書 | 4 | 1 | 4 | 16 | II | 点検機器リスト一覧にて点検管理を実施 | 4 | 1 | 2 | 8 | I |
| 12 | 方法／検出方法 | ロガー記録の異常傾向の見逃し、冷蔵庫の温度上昇 | 原材料品質不良 | 異常傾向の判断基準がない | 点検手順書 | 2 | 3 | 2 | 12 | II | 異常傾向判断基準を設けて、判断方法の設定 手順変更の周知 | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| 13 | 方法／入れ方 | 原料を隙間なく詰め込み、庫内温度が均一でなくなる | 原材料品質不良 | 庫内に入れる量、入れる場所（積み方）により、冷風に循環が阻害される | 操作手順書 | 4 | 3 | 3 | 36 | III | 庫内保管方法の検証・設定 手順変更の周知・掲示 搬入時保管方法の確認 | 4 | 2 | 2 | 16 | II |
| 14 | 環境／気温 | 冷蔵庫外部の温度により影響を受け、庫内温度上昇 | 原材料品質不良 | 冷蔵庫を設置する場所が温度管理されていない | 空調管理手順書 | 2 | 2 | 2 | 8 | I | | | | | | |
| 15 | 環境／設置場所 | 鼠によるコードの破損のため、電源OFFによる庫内温度上昇 | 原材料品質不良 | 電源付近の環境を管理していない | 清掃手順書 | 3 | 1 | 2 | 6 | I | | | | | | |
| 16 | 環境／設置場所 | 埃がたまつたことによる電源ショートによる庫内温度上昇 | 原材料品質不良 | 電源付近の環境を管理していない | 清掃手順書 | 3 | 1 | 2 | 6 | I | | | | | | |

以上のリスク評価した結果から、初期のリスク評価時には”高リスク”と評価されたものに対して、潜在的な要因に対する対策を実施することで、ほとんどの項目では許容されるレベルとなり、リスクを低減できることが分かりました。

なお、対策後も“Ⅱ”となっている場合については、“Ⅱ”の状態を継続的に運用維持していくこと、さらに将来的に再対策の検討が必要と考えています。

第2章 試験検査における品質リスクマネジメント事例

1 概要

試験検査は製造した医薬品が規格に適合しているか確認するために必要で、正しく試験が行われないと、間違っ合否を出してしまうリスクがあります。そのため、リスクマネジメントを実施し、試験検査が正しく行われるよう管理する必要があります。

試験検査において発生リスクとして最も懸念される「不適合な製品が出荷されてしまう」というリスクをもとに、リスク内容の具体化をはかりました。また、HPLCを用いた試験時における「成分の不検出」と「正しい定量値が得られない」という事例について、予測されるリスクを挙げ、リスク評価を行いました。

2 FMEA リスク分析手法

試験検査時に予想されるリスクを考え、FMEA の手法を用いて評価項目の設定を行いました。

各リスクに対し、重大性 (S) (表 2-1)、発生確率 (P) (表 2-2)、検出性 (D) (表 2-3) に関して、FMEA スコア表 (表 2-4) を用いて、5段階で評価をしました。

RPN (リスク優先度指数) は、各ポイントを乗じ、算出しました。

$$RPN = S \times P \times D$$

表 2-1 重大性 (Severity) *

| 評価 (S) | レベル | 基準 |
|--------|-----|--------|
| 1 | 最小 | 逸脱 |
| 2 | 低 | 再試験 適 |
| 3 | 中 | バッチ 不適 |
| 4 | 高 | 製造停止 |
| 5 | 最大 | 回収 |

表 2-2 発生確率 (Probability) *

| 評価 (P) | レベル | 基準 |
|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | ほとんどない | <ul style="list-style-type: none"> ・数十年に1度 ・千人に1度 (操業停止) |
| 2 | 不定期 | <ul style="list-style-type: none"> ・数年に1度 ・百人に1度 (工程停止) |
| 3 | 反復的 | <ul style="list-style-type: none"> ・数ヶ月に1度 ・十人に1度 (設備停止) |
| 4 | 定期的 | <ul style="list-style-type: none"> ・数日に1度 ・数人に1度 (作業停止) |
| 5 | 頻繁 | <ul style="list-style-type: none"> ・数時間に1度 ・ほとんど全員 (休憩) |

表 2-3 検出性 (Detectability) *

| 評価 (D) | レベル | 基準 |
|--------|---------|----------------|
| 1 | 単位操作前 | 試験検査前に検出される |
| 2 | 単位操作中 | 試験検査中に検出される |
| 3 | 連続単位操作中 | 試験検査後に検出される |
| 4 | 最終製品試験 | 最終製品試験結果で検出される |
| 5 | 外部苦情 | 検出できずに出荷される |

表 2-4 FMEA スコア表

| RPN 評価 (MAX125) | ラ ン ク | 内 容 |
|---------------------------|------------|-----------------|
| $20 > \text{RPN}$ | I (低リスク) | 微欠陥 ⇒ 無視できる |
| $40 > \text{RPN} \geq 20$ | II (中リスク) | 中程度欠陥 ⇒ 対策必要 |
| $\text{RPN} \geq 40$ | III (高リスク) | 致命的欠陥 ⇒ 至急対策が必要 |

3 リスクの抽出と評価

図 2-1 及び表 2-5 で成分不検出についてのリスクの抽出及び評価を実施し、図 2-2 及び表 2-6 で定量値間違いについてのリスクの抽出及び評価を実施しました。

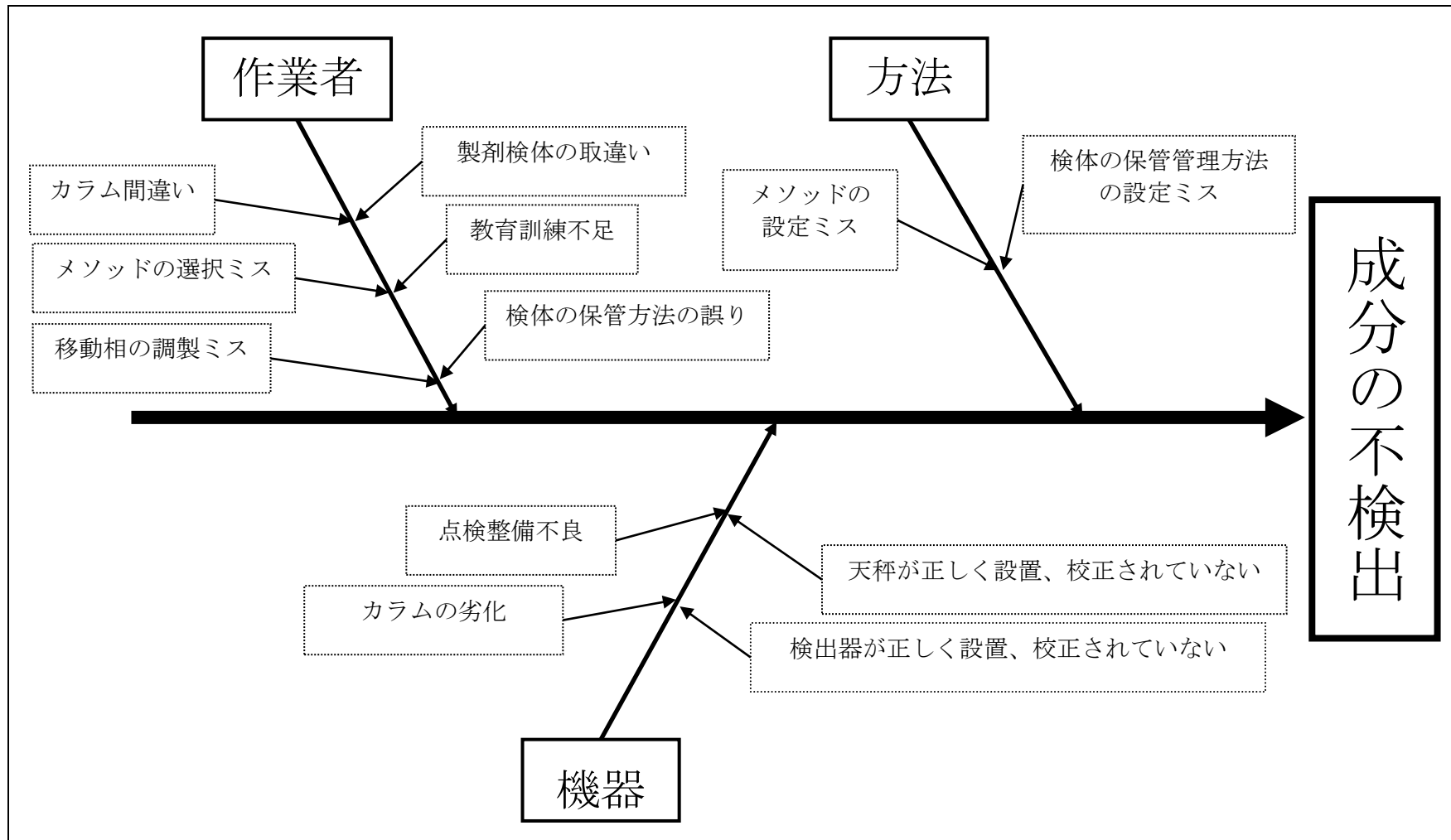


図 2 - 1 成分不検出の特性要因図

表 2-5 「成分不検出」の FMEA リスク分析結果

| 予測される欠陥の影響 | 項目 | | S | P | D | RPN (S*P*D) | ランク |
|------------|--------------|-------------------------------------------|-----|------|-----|----------------|-----|
| | | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | | |
| 成分の不検出 | 作業者 | カラム間違い | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 作業者 | メソッドの選択を間違える | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 作業者 | 移動相の調製ミス | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 作業者 | 検体の取違い（製剤の取違い） | 2 | 1 | 3 | 6 | I |
| | 作業者 | 検体の保管管理方法の誤り | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 作業者 | 教育訓練不足 | 2 | 2 | 3 | 12 | I |
| | 方法 | メソッドの設定が間違っている | 2 | 1 | 2 | 4 | I |
| | 方法 | 検体の保管管理方法の設定ミス | 2 | 1 | 4 | 8 | I |
| | 機器 | 点検整備不良 | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 機器 | カラムの劣化 | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 機器 (事例 1) | 検出器が正しく設置されているか (バリデートされているか・校正されているか) | 5 | 2 | 5 | 50 | III |
| | 機器 (事例 2) | 天秤が正しく設置されているか (校正されているか) | 5 | 2 | 2 | 20 | II |

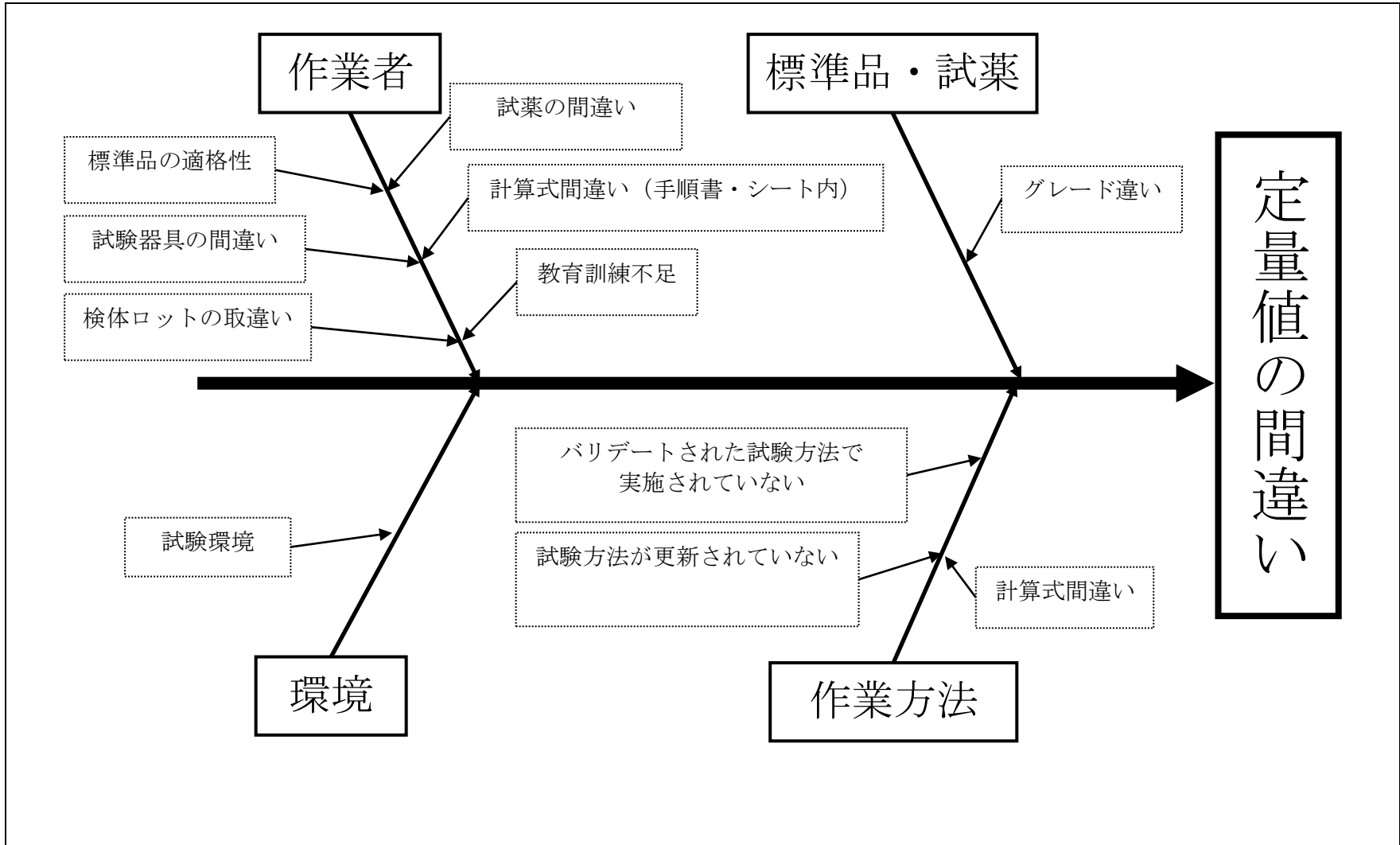


図 2 - 2 定量値間違いの特性要因図

表 2-6 「定量値間違い」の FMEA リスク分析結果

| 予測される欠陥の 影響 | 項 目 | | S | P | D | RPN (S*P*D) | ランク |
|----------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----|------|-----|-------------|-----|
| | | | 重大性 | 発生確率 | 検出性 | | |
| 定量値の間違い | 作業者 | 標準品の適格性 | 5 | 1 | 2 | 10 | I |
| | 作業者 | 試験器具 (ホールピペット・メス フラスコ等) の間違い | 2 | 3 | 3 | 18 | I |
| | 作業者 作業方法 (事例 3) | 計算式間違い (手順書記載の計算式、シート内 の計算式の違い) | 5 | 1 | 5 | 25 | II |
| | 作業者 | 試薬間違い | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 作業者 (事例 4) | 検体の取違い (ロットの取違い) | 5 | 1 | 4 | 20 | II |
| | 作業者 | 教育訓練不足 | 2 | 2 | 3 | 12 | I |
| | 標準品・試薬 | グレード違い | 2 | 2 | 3 | 12 | I |
| | 環境 | 試験環境 | 2 | 2 | 2 | 8 | I |
| | 作業方法 (事例 5) | バリデートされた試験方法で実 施されていない | 5 | 1 | 5 | 25 | II |
| | 作業方法 (事例 6) | 試験方法 (局方改定等で試験方法 に変更があったが変更していな い 等) | 5 | 2 | 5 | 50 | III |

4 リスクへの対策

RPN \geq 20 であった 6 項目に関して、今後の対策を検討し、再検証を行いました。

(1) 成分の不検出

事例 1. 検出器が正しく設置されているか

(バリデートされているか・校正されているか)

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験結果に与える影響 |
| <ul style="list-style-type: none">・間違った値が検出されてしまう。・校正期限が切れた機器を使うことで逸脱となってしまう。 |
| 潜在的な原因 |
| <ul style="list-style-type: none">・校正ラベルの非表示・OQ の実施不足・校正間隔が長すぎる |
| 現在の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・校正ラベルの表示・校正記録 (実施日・次回実施日)・校正実施月をまとめ一斉点検・年間計画による実施 |
| 今後の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・見やすい位置に校正ラベルを表示・試験記録への検出器の校正有効期限の記録・使用機器ごとにランク付けし校正間隔を設定 |
| 結果 |
| 見やすい位置への校正ラベルの表示や試験記録への検出器の校正有効期限の記録をすることで、試験操作前に気づくことができ、発生確率が下がり検出性が上がった。 |
| 対策前の RPN : 50 (Ⅲ) → 対策後の RPN : 5 (Ⅰ) |

事例 2. 天秤が正しく設置されているか (校正されているか)

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験結果に与える影響 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・間違った値が検出されてしまう。 ・校正期限が切れた機器を使うことで逸脱となってしまう。 |
| 潜在的な原因 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・校正ラベルの非表示 ・OQ の実施不足 ・校正間隔が長すぎる |
| 現在の対策 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・校正ラベルの表示 ・校正記録 (実施日・次回実施日) ・校正実施月をまとめ一斉点検 ・年間計画による実施 ・日常点検 |
| 今後の対策 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・見やすい位置に校正ラベルを表示 ・試験記録への検出器の校正有効期限の記録 |
| 結果 |
| 見やすい位置への校正ラベルの表示や試験記録への天秤の校正有効期限の記録をすることで、試験操作前に気づくことができ、発生確率が下がり検出性が上がった。 |
| 対策前の RPN : 20 (Ⅱ) → 対策後の RPN : 5 (Ⅰ) |

(2) 定量値の間違い

事例3. 計算式間違い

(手順書記載の計算式、シート内の計算式の違い)

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験結果に与える影響 |
| <ul style="list-style-type: none">・本来出る値とは違った値が出てしまう。 |
| 潜在的な原因 |
| <ul style="list-style-type: none">・標準が変わった際の秤取量やファクターの変更の反映ミス・誤ったセルの削除 |
| 現在の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・セル、シートの保護 |
| 今後の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・2次標準使用時、試験記録書への標準変更有無のチェック欄の作成・作成時のダブルチェック |
| 結果 |
| 標準変更有無のチェック欄を作成したり、シート作成時にダブルチェックを行うことで、試験操作前に気づくことができ検出性が上がった。 |
| 対策前の RPN : 25 (II) → 対策後の RPN : 5 (I) |

事例4. 検体の取違い（ロットの取違い）

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験結果に与える影響 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・本来出る値とは違った値が出てしまう。 |
| 潜在的な原因 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ロットの表示サイズ ・手書きやフォントによる読み間違い ・ロット番号の酷似 ・試験器具等との紐づけ |
| 現在の対策 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・チェック表による確認 ・検体の出納記録と現物の確認 ・試験指図書と現物の確認 |
| 今後の対策 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・見やすいフォントや印刷物の使用 ・試験器具番号を試験記録書に記録 ・間違いやすいアルファベットを使わない「例）I、O、Q、Zなど」 |
| 結果 |
| 見やすいフォントや印刷物の使用、試験器具番号を試験記録書に記録、間違いやすいアルファベットを使わないなどの対策を行うことで検出性が上がった。 |
| 対策前の RPN : 20 (II) → 対策後の RPN : 10 (I) |

事例5. バリデートされた試験方法で実施されていない

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験結果に与える影響 |
| <ul style="list-style-type: none">・本来出る値とは違った値が出てしまう。 |
| 潜在的な原因 |
| <ul style="list-style-type: none">・試験法の勝手な変更不可等の教育訓練不足 |
| 現在の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・HPLC アクセス権限の設定 |
| 今後の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・教育訓練の結果で確認・SOP に分析バリデーション番号を記載する |
| 結果 |
| SOP に分析バリデーション番号を記載することで試験操作前に気づくことができ検出性が上がった。 |
| 対策前の RPN : 25 (Ⅱ) → 対策後の RPN : 5 (Ⅰ) |

事例6. 試験方法

(局方改定等で試験方法に変更があったが変更していない 等)

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験結果に与える影響 |
| <ul style="list-style-type: none">・本来出る値とは違った値が出てしまう。 |
| 潜在的な原因 |
| <ul style="list-style-type: none">・情報収集不足・教育訓練不足 (周知不足) |
| 現在の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・文書管理 (手順書配付管理)・定期的に調査して確認した記録をつける |
| 今後の対策 |
| <ul style="list-style-type: none">・SOPの有効期限を記載する |
| 結果 |
| SOPの有効期限を記載することで試験操作前に気づくことができ検出性が上がった。 |
| 対策前のRPN: 50 (Ⅲ) → 対策後のRPN: 5 (Ⅰ) |

表 2-7 対策後の FMEA シート

| 予測される欠陥 の影響 | 項 目 | | | S 重大 性 | P 発 生 確 率 | D 検 出 性 | RPN (S*P*D) 検証後 | ラ ン ク |
|----------------|--------|----------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|------------------|--------------------|-------------|
| | 成分の不検出 | 事例 1 | 機器 | 検出器が正しく設置されているか (バリデートされているか・ 校正されているか) | 5 (5) | 1 (2) | 1 (5) | 5 (50) |
| 事例 2 | | 機器 | 天秤が正しく設置されているか (校正されているか) | 5 (5) | 1 (2) | 1 (2) | 5 (20) | I (Ⅱ) |
| 定量値の間違い | 事例 3 | 作業 者 | 計算式間違い (手順書記載の計算式、シー ト内の計算式の違い) | 5 (5) | 1 (1) | 1 (5) | 5 (25) | I (Ⅱ) |
| | 事例 4 | 作業 者 | 検体の取違い (ロットの取違 い) | 5 (5) | 1 (1) | 2 (4) | 10 (20) | I (Ⅱ) |
| | 事例 5 | 作業 方法 | バリデートされた試験方法で 実施されていない | 5 (5) | 1 (1) | 1 (5) | 5 (25) | I (Ⅱ) |
| | 事例 6 | 作業 方法 | 試験方法 (局方改定等で試験 方法に変更があったが変更し ていない等) | 5 (5) | 1 (2) | 1 (5) | 5 (50) | I (Ⅲ) |

() 内の数字は対策前の値

RPN \geq 20 であった 6 項目を再検証した結果、6 項目すべてが RPN \leq 10 となりました。

5 まとめ

リスクを抽出し、項目ごとに評価してリスクの分類分けを行いました。中・高リスクに該当する項目に関して、対策案を検討し、その対策を実務に落とし込むことにより、低リスクにすることができました。よって、リスクマネジメントを実施することで、不適合な製品の出荷リスクが軽減できることが立証できました。

第3章 構造設備の設計・保全・校正における

品質リスクマネジメント事例

1 概要

医薬品製造に係る機器や施設等の構造設備には、医薬品を製造する上でそれらが問題なく稼働し、不具合等により医薬品の品質に影響を及ぼさないことが求められています。そして、これを満たすため、設備に対し適切な点検頻度・項目を設定し、稼働性の確認を実施することが必須とされています。また、患者保護の観点から、昨今では医薬品品質の確保を目的とする科学的知見に基づいた品質リスク評価(品質リスクマネジメント)によって、構造設備の適格性を評価することが求められています。

今回、構造設備の設計・保全・校正における品質リスクマネジメントに関する研究班では、品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能と製品品質の継続的改善を促進する有効な評価方法となることを目指し、医薬品製造に係る構造設備を対象にしたリスク評価モデルを作成することを目的としました。具体的には、実際に発生した逸脱や機器の故障事例を元に FMEA によるアセスメントを行い、モデルとした構造設備の保全方法について事例研究を行いました。

今回作成したリスク評価モデルは、モデルとした構造設備の保全に関する活動成果であり、各社の事情及び製剤、設備の特性等によって合致しないケースもあるかと思いますが、構造設備の保全管理を行う際の一助となれば幸いです。

2 リスクマネジメント方法について

本研究班では医薬品製造に係る構造設備のリスク評価モデルを作成するにあたり、注射剤(アンプル注射剤)及び外用剤(貼付剤)に使用する構造設備を例とし、下表に示すリスク評価点数表(表 3-1、3-2、3-3)及びリスク評価表(表 3-4)によりリスクマネジメントを行いました。

STEP1

選定したモデル設備について、品質要因、予想される欠陥、欠陥の影響、潜在的な要因を抽出し、S(重大性)/P(発生確率)/D(検出性)の各 5 段階評価により算出した RPN(リスク優先度指数)から、リスクレベル(RL)を評価します。

STEP2

予想される欠陥について対策を講じ、再度リスク評価を実施します。

STEP3

予想される欠陥について実施する保全項目を選定し、STEP2 で評価した RL により、実施する保全頻度を決定します。

表 3-1 リスク評価点数表①

| | | |
|----------|-----|----------------------|
| 重大性 | S | Severity |
| 発生確率 | P | Probability |
| 検出性 | D | Detectability |
| リスク優先度指数 | RPN | Risk Priority Number |

表 3-2 リスク評価点数表②

| | RPN (Max:125) | RL | 内 容 |
|-------|---------------|----|----------------------|
| S:1~5 | RPN > 20 | Ⅲ | 致命的欠陥 ⇒ 至急対策が必要 |
| P:1~5 | 20 ≥ RPN > 5 | Ⅱ | 中程度欠陥 ⇒ 対策必要 (優先度 中) |
| D:1~5 | 5 ≥ RPN | 1 | 軽度欠陥 ⇒ 対策必要 (優先度 低) |

表 3-3 リスク評価点数表③ *

| S (重大性) | | P (発生確率) | | | D (検出性) | | |
|--------------|------|-----------------|-----------------------------------|------|----------|--------------------------------------------------|------|
| レベル | ポイント | レベル | 内容 | ポイント | レベル | 内容 | ポイント |
| 逸脱処理 | 1 | スポット的な 欠陥発生 | ・発生の可能性は低い ・1001～10000ロットに1回以上 | 1 | 100%近く検出 | ・欠陥が明白で100%検査可能 ・欠陥を容易に検出可能 ・次工程に行く前に排除できる | 1 |
| 出荷するためには検証必要 | 2 | 不定期的な 欠陥発生 | ・まれに欠陥発生 ・101～1000ロットに1回 | 2 | 検出可能 | ・次工程以降で検査可能 ・全数設備検査の実施 ・欠陥の検出可能 | 2 |
| 製品廃棄 | 3 | 反復的な 欠陥発生(少) | ・低頻度に欠陥発生 ・51～100ロットに1回 | 3 | 検出可能 | ・次工程以降で検査可能 ・全数目視検査の実施 ・欠陥の検出可能 | 3 |
| 製造長期停止 | 4 | 反復的な 欠陥発生(多) | ・中頻度に欠陥発生 ・11～50ロットに1回 | 4 | 検出可能性低い | ・QCで検出可能 ・欠陥監視 ・出荷可能 | 4 |
| 回収 | 5 | 定期的な 欠陥発生 | ・定期的に欠陥発生 ・10ロットに1回以上 | 5 | 検出不可能 | ・QCの検出不可 ・欠陥不良の検出不能 ・出荷不可 | 5 |

表 3-4 リスク評価表

| 要因 | 予想される欠陥 | 欠陥の影響 | 潜在的な要因 | S | P | D | RPN | RL |
|--------|---------------|-------------|-------------|------|----|---|-----|----|
| 対策 | S | P | D | RPN | RL | | | |
| 実施する保全 | 予防保全 (作業毎) | 予防保全 (月) | 予防保全 (年) | 事後保全 | 備考 | | | |

なお、リスクマネジメントを実施するに際し、以下の事柄を定めました。

- ・ 予想される欠陥：対象設備で発生し得る問題
- ・ 欠陥の影響：「予想される欠陥」により発生する影響
- ・ 潜在的な要因：「予想される欠陥」が発生する根本原因
- ・ 対策：「予想される欠陥」の発生を防止するための対策
- ・ 実施する保全：RL 再評価後に実施する保全内容
- ・ RPN により RL を決定した後、対策を実施し、再度 RPN を算出し最終的な RL を決定します。
- ・ RL 「Ⅲ」の場合、予防保全(作業毎)又は(月)で対応とします。
- ・ RL 「Ⅱ」の場合、予防保全(月)又は(年)で対応とします。
- ・ RL 「Ⅰ」の場合、予防保全(年)又は事後保全で対応とします。
- ・ 予防保全の周期は、対象設備の推奨点検期間、使用頻度、耐久性等を考慮し決定します。

3 モデル機器

(1) アンプル注射剤

ア 剤形概要

無色澄明の薬液をガラス容器であるアンプルに充填し、先端をバーナーで熔閉し封をします。

使用する際は、ワンポイント部から枝部を折り開封し、注射器にて薬液を採取します。

本製剤は、主薬の熱安定性により最終滅菌ができないため、無菌操作法により製造されます。

薬液は、メンブレンフィルターでろ過滅菌されたのち充填熔閉機に供給されます。また、充填環境はアイソレータシステムにより清浄度が保たれています。

容量：1mL

製造数量：60,000 本/ロット

年間製造数量：600,000 本 (10 ロット)

アンプル注射剤を図 3-1 に示します。



図 3-1 アンプル注射剤

イ 機器の概要

アンプル注射剤を製造する設備構成を表 3-5 に示します。

表 3-5 設備構成

| | |
|------|------------|
| 設備名称 | アンプル充填熔閉機 |
| 設備構成 | 液調タンク |
| | 送液ユニット |
| | 充填熔閉機 |
| | アイソレータシステム |
| 充填速度 | 300 本/分 |
| 充填方式 | 質量流量 |

ウ 製造フロー

液調タンクにて薬液の調製を行い、薬液は送液ユニットにて送液されます。この時薬液を 2 段の MF (メンブレンフィルター) でろ過滅菌します。

充填熔閉機はアイソレータ内に設置されており、質量流量方式にて薬液をアンプルに充填し、充填量は全数確認しています。薬液充填後は、枝部をバーナーで熔閉し封をします。設備模式図を図 3-2 に示します。

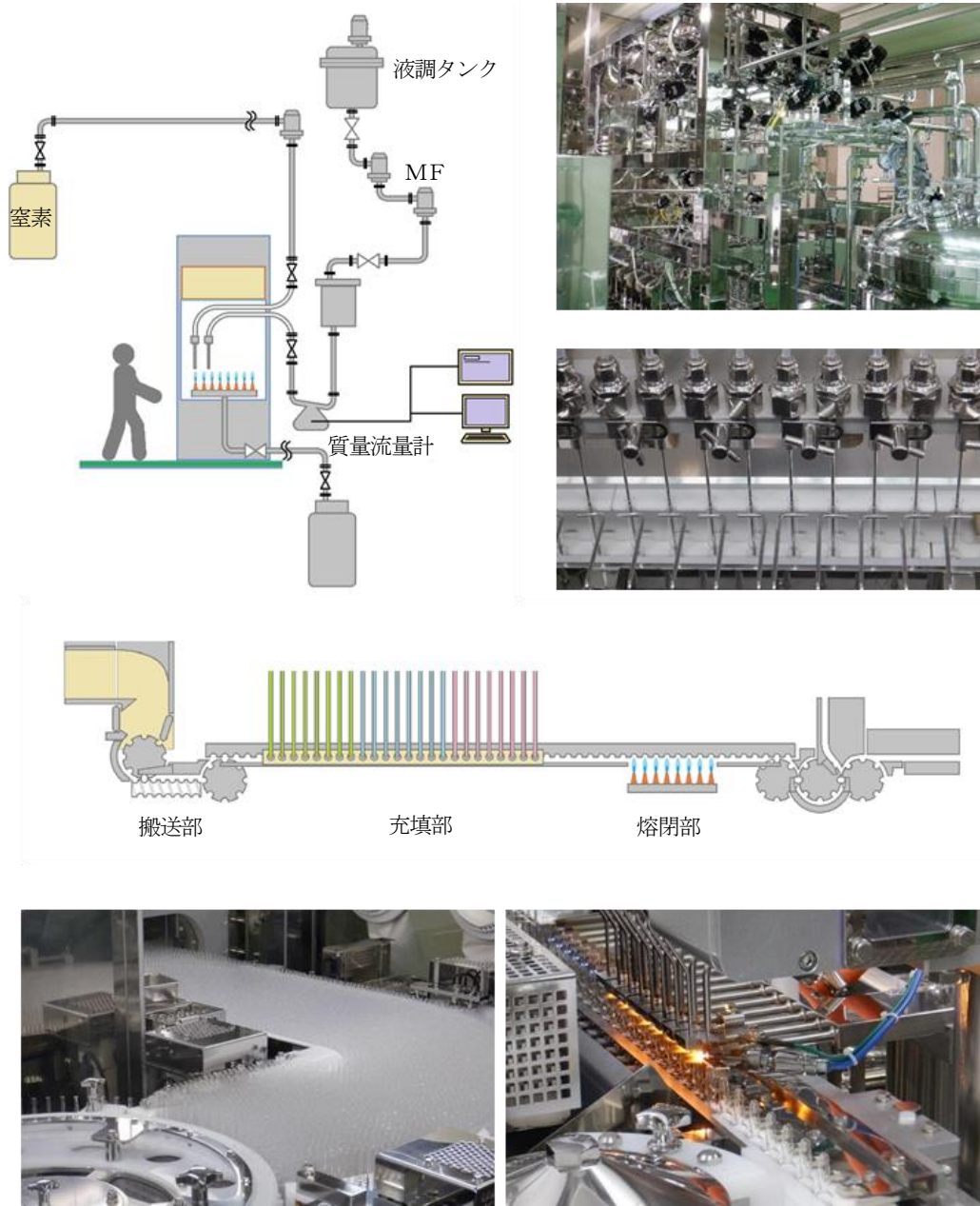


図 3-2 設備模式図

エ 品質リスクマネジメント結果

実施したリスク評価表を表 3-6～表 3-8 に示します。

表 3-6 充填機のリスクアセスメント

| No. | 要因 | 予想される欠陥 | 欠陥の影響 | 潜在的な要因 | S | P | D | RPN | RL |
|-----|----------|--------------------------|-----------------|----------------------|---|---|---|-----|-----|
| 1 | 異物 | 充填針の先端破損 | 破損品の混入 | 経年劣化 容器との接触 | 5 | 3 | 2 | 30 | III |
| 2 | 異物 | 配管パッキンの欠損・剥離 | 破損品の混入 | 経年劣化 | 5 | 2 | 2 | 20 | II |
| 3 | 異物 | HEPA フィルター破れ (アイソレータ) | 浮遊性微粒子の混入 | 経年劣化 | 5 | 1 | 2 | 10 | II |
| 4 | 異物 | HEPA フィルター破れ (アイソレータ) | 浮遊性微粒子の混入 | 経年劣化 | 5 | 1 | 2 | 10 | II |
| 5 | 異物 | 搬送時の容器破損 | 破損品の混入 | 搬送状態の不具合 | 5 | 4 | 2 | 40 | III |
| 6 | 異物 | 薬液ラインの ダイヤフラム弁膜破損 | 破損品の混入 | 経年劣化 | 5 | 2 | 2 | 20 | II |
| 7 | 異物 | コンベア駆動部摩耗による 発塵 | 発生した異物混入 | 可動部の不具合 経年劣化 | 5 | 1 | 2 | 10 | II |
| 8 | 異物 | コンベア駆動部摩耗による 発塵 | 発生した異物混入 | 可動部の不具合 経年劣化 | 5 | 1 | 2 | 10 | II |
| 9 | 充填量 | 送液ホース内の気泡発生 | 充填量バラツキ | 接続部のリークや ホースの経年劣化 | 3 | 1 | 1 | 3 | I |
| 10 | 充填量 | レギュレータ故障による送 液圧力不足 | 充填量バラツキ | 経年劣化 | 3 | 1 | 1 | 3 | I |
| 11 | 充填量 | 質量流量計故障 | 充填量過不足品混 入 | 経年劣化や 設置環境変化 | 4 | 1 | 4 | 16 | II |
| 12 | 栓 | プロパンガス流量不足 | 熔閉不良 | 流量計不具合やリー ク | 5 | 1 | 1 | 5 | I |
| 13 | 栓 | 溶閉用回転ローラ不具合 | 熔閉不良 | メンテナンス不足や 経年劣化 | 5 | 1 | 1 | 5 | I |
| 14 | 窒素 置換 | 窒素ラインからの漏れ | 窒素封入不足 | 接続部のリークや ホース経年劣化 | 3 | 1 | 5 | 15 | II |
| 15 | 無菌性 | 充填機 SIP 時の 電磁弁動作不良 | 製品の微生物汚染 | 経年劣化 | 5 | 2 | 5 | 50 | III |
| 16 | 搬送 | 振分スターホイール不具合 | 容器破損による汚 れ付着 | 真空ホースつまり | 3 | 2 | 1 | 6 | II |

表 3-7 充填機のリスクコントロール

| No. | 対策 | S | P | D | RPN | RL (対策後) | 実施する保全 |
|-----|------------------------------|---|---|---|-----|-------------|----------------|
| 1 | 作業前の充填針の目視確認 作業中の充填針の経時確認 | 5 | 3 | 1 | 15 | II | 充填針の交換 |
| 2 | パッキン素材変更 | 5 | 1 | 2 | 10 | II | 配管パッキンの交換 |
| 3 | 微粒子モニタリング | 5 | 1 | 1 | 5 | I | HEPA フィルター性能確認 |
| 4 | 微粒子モニタリング | 5 | 1 | 1 | 5 | I | HEPA フィルターの交換 |
| 5 | 破損時の周辺容器廃棄 | 5 | 4 | 1 | 20 | II | 搬送ガイドの交換 |
| 6 | なし | 5 | 2 | 2 | 20 | II | ダイヤフラム弁膜の交換 |
| 7 | 異音確認 | 5 | 1 | 1 | 5 | I | コンベアの点検 |
| 8 | 微粒子モニタリング | 5 | 1 | 1 | 5 | I | 搬送ラインの定期点検 |
| 9 | 目視による経時確認 | 3 | 1 | 1 | 3 | I | 送液ホースの交換 |
| 10 | 圧力の経時確認 | 3 | 1 | 1 | 3 | I | レギュレータの定期点検 |
| 11 | 充填量の経時確認 | 4 | 1 | 1 | 4 | I | 質量流量計の定期点検 |
| 12 | 流量の経時確認 | 5 | 1 | 1 | 5 | I | 流量計の定期点検 |
| 13 | なし | 5 | 1 | 1 | 5 | I | 溶閉用回転ローラ交換 |
| 14 | 流量の経時確認 | 3 | 1 | 1 | 3 | I | ホースの交換 |
| 15 | 稼働データ確認 | 5 | 2 | 1 | 10 | II | 電磁弁の更新 |
| 16 | なし | 3 | 2 | 1 | 6 | II | 真空ホースの交換 |

表 3-8 充填機の設備保全

| No. | 実施する保全 | RL 対策 後 | 予防 保全 (作業毎) | 予防 保全 (月) | 予防 保全 (年) | 事後 保全 | 備考 |
|-----|--------------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------|------------------------|
| 1 | 充填針の交換 | II | --- | --- | 3 | --- | — |
| 2 | 配管パッキンの 交換 | II | --- | --- | 2 | --- | — |
| 3 | HEPA フィルタ ー性能確認 | I | --- | --- | --- | ● | レギュレーション対応： 2回/年の実施 |
| 4 | HEPA フィルタ ーの交換 | I | --- | --- | 7 | --- | — |
| 5 | 搬送ガイドの交 換 | II | --- | --- | 3 | --- | — |
| 6 | ダイヤフラム弁 膜の交換 | II | --- | --- | 5 | --- | — |
| 7 | コンベアの点検 | I | --- | --- | 1 | --- | — |
| 8 | 搬送ラインの定 期点検 | I | --- | --- | 3 | --- | — |
| 9 | 送液ホースの交 換 | I | --- | --- | 3 | --- | — |
| 10 | レギュレータの 定期点検 | I | --- | --- | 1 | --- | — |
| 11 | 質量流量計の定 期点検 | I | --- | --- | 5 | --- | — |
| 12 | 流量計の定期点 検 | I | --- | --- | 1 | --- | — |
| 13 | 溶閉用回転ロー ラ交換 | I | --- | --- | 1 | --- | — |
| 14 | ホースの交換 | I | --- | --- | 1 | --- | — |
| 15 | 電磁弁の更新 | II | --- | --- | 3 | --- | — |
| 16 | 真空ホースの交 換 | II | --- | --- | 1 | --- | — |

オ まとめ（充填機）

注射剤で重要な品質となる無菌性や異物混入を中心に評価しました。

予想される欠陥に対し対策を講じることでRLはⅠ～Ⅱに軽減され、実施する保全の頻度は1～7年周期となりました。

(2) 外用剤（貼付剤）

ア 剤形の概要

布やプラスチックフィルムに有効成分と基剤（高分子化合物）の混合物を薄く延ばして成型された製剤で、皮膚に適用して、皮膚表面の患部または皮膚を通して局所患部へ有効成分を到達させます。また、製剤に放出調節膜等を用いることで皮膚を通して全身血流へ有効成分を到達させることを目的とした貼付剤は経皮吸収型製剤と呼ばれます。一般に、パップ剤とテープ剤に分類され、パップ剤は水を含む基剤を用いる貼付剤であり、テープ剤は水を含まない基剤を用いる貼付剤でプラスタ一剤及び硬膏剤等も含まれます。

貼付剤は、支持体、膏体（粘着剤）、剥離フィルム（ライナー）による3層の構造になっています。

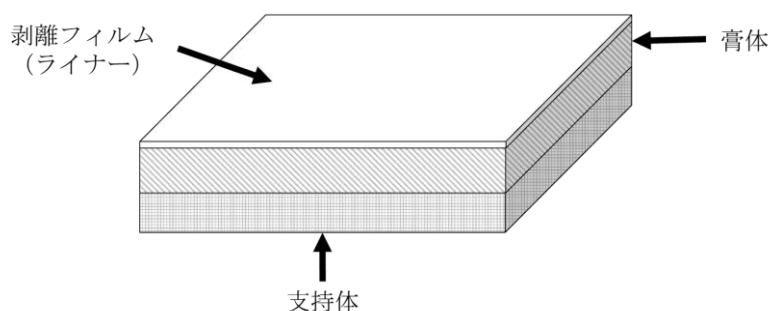


図 3-3 貼付剤の模式図

- ・支持体には、不織布、ニット、プラスチックフィルム等が用いられています。
- ・膏体（粘着剤）は、有効成分と基剤（高分子化合物）の混合物のことで薬効及び粘着力を有する主要構成部分です。
- ・剥離フィルム（ライナー）は使用前まで膏体面を保護する被覆物で、ポリプロピレン、ポリエチレン、セロファン、ポリエステル、剥離紙等が用いられています。

◇パップ剤

水溶性高分子を主たる基剤構成成分とし、水分の配合量が多いことが特徴です。膏体が厚く含水量が多いので湿布効果が期待できます。

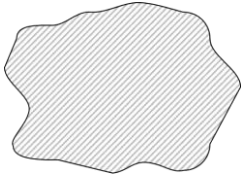
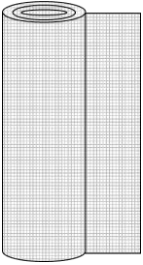
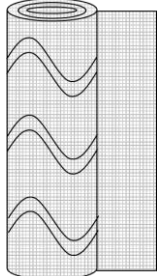
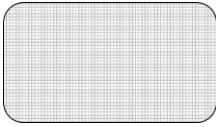
◇テープ剤

親油性高分子を主たる基剤構成成分とすることが多いです。可動部位の貼付に適します。

イ 機器の概要

貼付剤は、基本的に4つの工程で製造されます。

表 3-9 貼付剤の基本製造

| 工程 | ① | ② | ③ | ④ |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 実施事項 | 有効成分と基剤を混ぜ合わせます。 | 膏体を支持体に塗布し、乾燥させ、ライナーを貼り合わせます。 | ロール状の製剤を切断し、ライナーに切れ目を入れます。 | 適切な大きさに裁断し、包装します。 |
| | 膏体  | ロール状の製剤  | 切れ目が入ったロール状の製剤  | 製剤  |

今回品質リスクマネジメントの対象とした機械は、上記の②の工程で使用されている塗工機です。塗工機は膏体を均一の厚さで膏体をつくる攪拌機とパイプでつながっており、攪拌機でつくられた膏体が塗工機に供給され、塗工機のコーターと呼ばれる箇所から一定の厚さで支持体に塗布した後、乾燥機で乾燥させライナーと貼り合わせます。厚みについては膜厚計と呼ばれる計測器で測定し、コーターから吐出される膏体の量を調整しています。

塗工機は各社一般化された機器を採用しているというよりは、会社ごと工場ごとにパーソナライズされたものが多いため、下記の設備を例とし評価しました。

表 3-10 塗工機の構成

| | |
|------|--------|
| 設備名称 | 塗工機 |
| 設備構成 | コーター |
| | 膜厚計 |
| | 乾燥機 |
| | ロール |
| 塗工速度 | 40 m/分 |

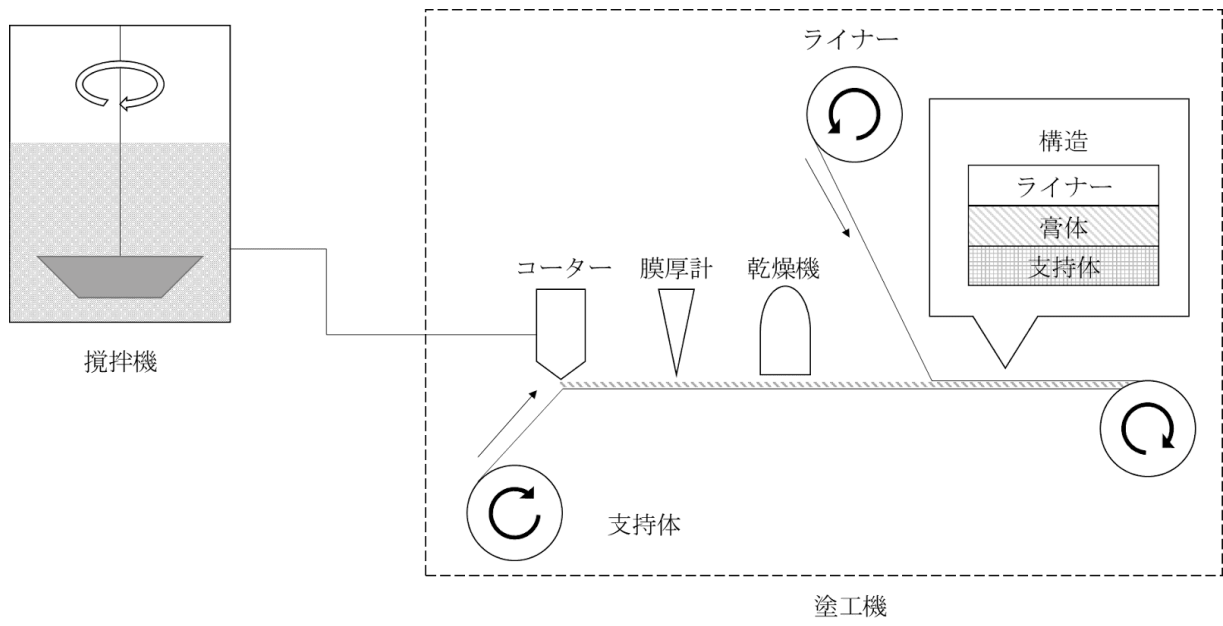


図 3-4 設備模式図

ウ 品質リスクマネジメント結果

実施したリスク評価表を表 3-11～表 3-13 に示します。

表 3-11 塗工機のリスクアセスメント

| No | 要因 | 予想される欠陥 | 欠陥の影響 | 潜在的な要因 | S | P | D | RPN | RL |
|----|------|--------------------------|-------------------------------------|------------------|---|---|---|-----|-----|
| 1 | 品質不良 | 膏体の厚さが規格を外れる、ばらつく | 成分含有量が規格を外れる、ばらつく | 塗工厚さを測定する膜厚計の異常 | 5 | 1 | 3 | 15 | II |
| 2 | 品質不良 | 膏体の厚さが規格を外れる、ばらつく | 製剤の成分含有量が規格を外れる、ばらつく | 塗工厚さを調整する間隙の異常 | 5 | 2 | 3 | 30 | III |
| 3 | 品質不良 | 単位当たり面積の膏体の量が規格を外れる、ばらつく | 製剤の成分含有量が規格を外れる、ばらつく | 塗布量を管理する秤の故障 | 5 | 2 | 2 | 20 | II |
| 4 | 品質不良 | 膏体の厚さが規格を外れる、ばらつく | 製剤の成分含有量が規格を外れる、ばらつく | 塗工機のモニターの異常 | 4 | 2 | 3 | 24 | III |
| 5 | 異物 | 機械（攪拌機・塗工機）の金属部が破損する | 製剤に金属片が混入する | 機械（攪拌機・塗工機）の経年劣化 | 4 | 2 | 3 | 24 | III |
| 6 | 異物 | 布の繊維が空中に拡散する | 製剤に微小な埃・糸が混入する | 塗工後の膏体面が曝露されること | 4 | 3 | 2 | 24 | III |
| 7 | 異物 | 攪拌機で発生する膏体の焦げが塗工機に流れる | 製剤に焦げが混入する | 焦げを除去するフィルターの異常 | 4 | 3 | 2 | 24 | III |
| 8 | 品質不良 | 塗工後の溶媒の乾燥不足・過乾燥 | 製剤が乾燥せず、キャリアフィルムに張り付く。乾燥のし過ぎで割れが生じる | 乾燥機の故障 | 4 | 2 | 2 | 16 | II |

表 3-12 塗工機のリスクコントロール

| No | 対策 | S | P | D | RPN | RL (対策後) |
|----|----------------------------------------|---|---|---|-----|-------------|
| 1 | 使用前の確認 センサーの確認 | 5 | 1 | 2 | 10 | II |
| 2 | 使用前の確認 | 5 | 1 | 2 | 10 | II |
| 3 | 使用前の確認 (分銅を用いる) | 5 | 2 | 1 | 10 | II |
| 4 | 電気系統の確認 | 4 | 2 | 2 | 16 | II |
| 5 | 配管内部にねじなどが無い設計 清掃時は傷つけないよう柔らかい素材を使用 | 4 | 2 | 2 | 16 | II |
| 6 | 暴露部にカバーをする | 4 | 2 | 2 | 16 | II |
| 7 | フィルターの状態 (根詰まり、汚れ) の確認 | 4 | 2 | 2 | 16 | II |
| 8 | 吸排気の点検・確認 | 4 | 2 | 1 | 8 | II |

表 3-13 塗工機の設備保全

| No | 実施する保全 | RL 対策 後 | 予防 保全 (作業毎) | 予防 保全 (月) | 予防 保全 (年) | 事後 保全 |
|----|----------------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------|
| 1 | センサーの交換 | II | --- | --- | 5 | ● |
| 2 | 部品の交換 | II | --- | --- | 5 | ● |
| 3 | 秤の点検 分銅の定期校正 | II | --- | --- | 1 | ● |
| 4 | 電気系統の部品交換 | II | --- | --- | 5 | ● |
| 5 | 使用前の摩耗具合の確認 | II | ● | --- | --- | ● |
| | 配管・供給装置の全交換 | II | --- | --- | 5 | ● |
| 6 | カバーの定期的な掃除 | II | ● | --- | --- | ● |
| 7 | フィルターを定期的に交換 | II | --- | --- | 1 | ● |
| 8 | 乾燥機の定期点検 乾燥機の部品交換 | II | --- | 1 | --- | ● |

エ まとめ（塗工機）

貼付剤は皮膚に使用するため、無菌性の担保をリスクから除外し、成分含量に関する事項を最もリスクがある項目として評価しました。リスクコントロールを実施した結果、RPN が低減しリスクレベルがⅢであるものが無くなったため、リスクコントロールで挙げた項目については機能するものであると判断しました（表 3-12 参照）。ただ RPN が低減したとはいえリスクが存在することは事実であるため、リスクレベルに応じて保全事項を作成しました（表 3-13 参照）。

4 考察

FMEA におけるリスク評価はどの機器の保全における点検や頻度の根拠とすることができ、各施設で使用される様々な機器へ使用することができると思われます。今回は充填機と塗工機について検討しましたが、共通のアンプルや剤型が多いため、他の医薬品製造業にも広く応用できればよいと思います。

今回の成果物としては、品質リスクマネジメントプロセスのうちリスクアセスメント及びリスクコントロールが主軸でしたが、立場が異なる班員同士での議論によってリスクへの考え方が深まっていくことを実感し、コミュニケーションの重要性を改めて認識しました。

最後に、構造設備の保全に対するリスクマネジメントを行なうにあたり、リスクレベルに基づいた保全の実行が基本と考えます。今回作成したリスク評価モデルが、リスクレベル以外の要因も考慮した構造設備の適格性評価、ひいては各社が保有する構造設備の保全管理の一助になれば幸いです。

第4章 製剤工程における品質リスクマネジメント事例

1 概要

製剤工程班では、医薬品製造において各製品・製剤で共通して問題・課題となる「製剤工程における異物混入・汚染」をテーマとして、製剤工程における品質リスクマネジメントの手法を用いた異物混入・汚染管理戦略の事例研究を行いました。

医薬品の製造工程により異物混入・汚染リスクが異なる部分があることから、今回の事例研究では非無菌固形製剤及び無菌製剤を対象に、各製剤において一般的な医薬品であるフィルムコーティング錠、注射剤をモデル製剤として検討を進めました。リスクアセスメントにおいては、特性要因図を用いて異物混入及び製品汚染を引き起こす要因を抽出し、各リスク要因に対し欠陥モード影響解析（FMEA）の手法を用いてリスク分析・評価を行いました。また、リスク評価結果に基づくリスク低減策の立案、リスク低減策を講じた後のリスク再評価を実施し、リスクコントロールについても検討を行いました。本事例研究の内容について、以下に記載します。なお、リスクマネジメントの実施においては、その前提・背景によって検討結果が異なるため、以下に示す内容はあくまで当班の検討例であることにご留意ください。

2 モデルケース

製剤工程におけるリスク分析を進めるにあたり、非無菌固形製剤及び無菌製剤のモデル製剤として、フィルムコーティング錠及び注射剤を設定し、検討を進めることとしました。本事例研究で検討した各モデル製剤の製造工程及び使用設備を表4-1及び表4-2に示します。

(1) 非無菌固形製剤（フィルムコーティング錠）

表4-1 製造工程及び使用設備のモデル（非無菌固形製剤）

| 製造工程・操作 | 使用設備 |
|----------|-------------|
| 開梱 | — |
| 秤量 | 秤量機器 |
| 原料投入 | — |
| 混合・練合・造粒 | 高速攪拌造粒機 |
| 乾燥 | 流動層乾燥機 |
| 整粒 | 整粒機 |
| 滑沢剤混合 | 容器回転型混合器 |
| 打錠 | ロータリー打錠機 |
| コーティング | ドラム式コーティング機 |
| 選別 | 錠剤外観検査機 |
| PTP 充填 | PTP 包装機 |

(2) 無菌製剤（注射剤）

表 4-2 製造工程及び使用設備のモデル（無菌製剤）

| 製造工程・操作 | 使用設備 |
|------------------|---------------------------------------|
| 開梱 | — |
| 秤量 | 秤量機器 |
| 原料投入 | — |
| 調液（溶解） | 調液装置 |
| 無菌ろ過 | 無菌ろ過装置 （無菌フィルター） |
| 充填・密封 | 充填機 |
| 滅菌 | 高圧蒸気滅菌機 |
| その他 （機器・資材滅菌） | 充填パーツ，フィルター：高圧蒸気滅菌機 アンプル：アンプル洗浄滅菌機 |

3 リスク要素の特定

モデル製剤における異物混入及び製品汚染（無菌性の破綻）のリスク要素を特定するため、特性要因図を用いて関連するリスク要素の抽出を行いました。非無菌固形製剤及び無菌製剤の各モデル製剤について、作業環境、構造設備、作業者、原材料・資材、製造工程・操作の5つの要因から、それぞれに関連するリスク要素を抽出しました。非無菌固形製剤、無菌製剤の特性要因図を図4-1、図4-2に示します。

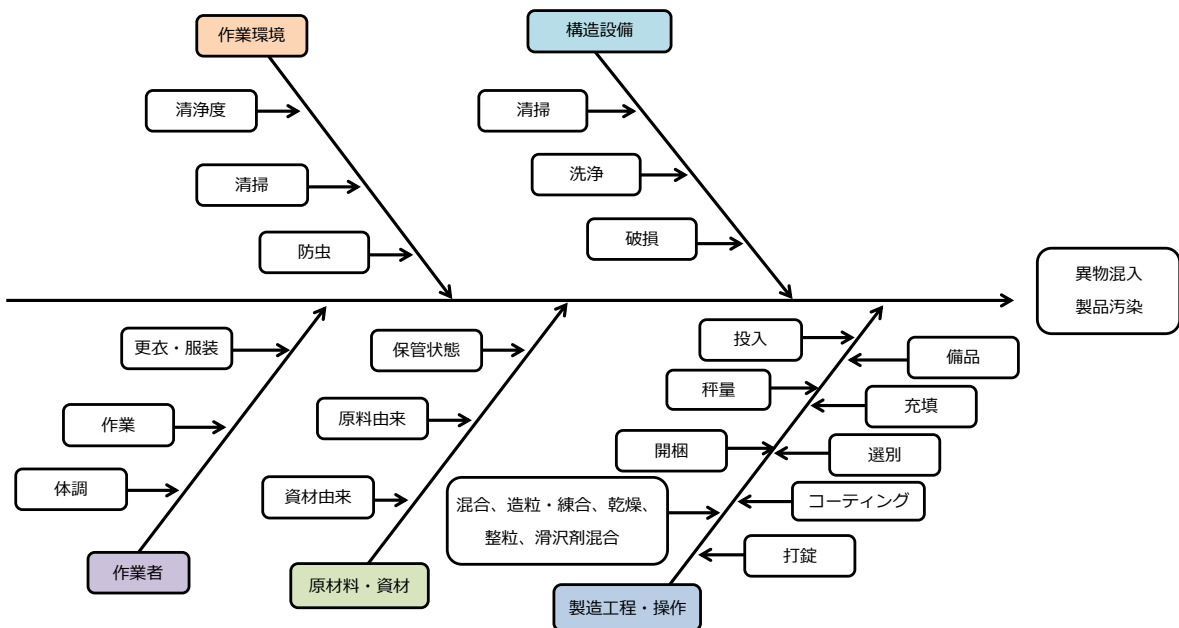


図 4-1 特性要因図（非無菌固形製剤）

表 4-4 重大性(S) *

| 重大性 (S) | | | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|
| 順位 | 内容 | | ポイント |
| 小 | <ul style="list-style-type: none"> 中間製品及び製品の品質に軽微な影響 | <ul style="list-style-type: none"> 顧客が容易に克服できる問題 | 1 |
| 中 | <ul style="list-style-type: none"> 中間製品及び製品の品質に影響 規格外製品 | <ul style="list-style-type: none"> 顧客の不満足及び苦情 回収はない | 3 |
| 大 | <ul style="list-style-type: none"> 中間製品及び製品の品質に相当な影響 規格外製品 | <ul style="list-style-type: none"> 副作用につながる場合 回収につながる場合 | 7 |
| 最大 | <ul style="list-style-type: none"> 中間製品及び製品の品質に重大な影響 規格外製品 | <ul style="list-style-type: none"> 顧客の死亡 永久損傷 | 10 |

表 4-5 発生確率(P) *

| 発生確率 (P) | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 順位 | 内容 | ポイント |
| 考えられない | <ul style="list-style-type: none"> 発生の可能性は低い 1001～10000 ロットに1回以上 | 1 |
| 不定期な欠陥 | <ul style="list-style-type: none"> まれに欠陥発生 101～1000 ロットに1回 | 2 |
| 反復的な欠陥 | <ul style="list-style-type: none"> 低頻度に欠陥発生 11～100 ロットに1回 | 3 |
| 定期的な欠陥 | <ul style="list-style-type: none"> 定期的に欠陥発生 10 ロットに1回以上 | 4 |

表 4-6 検出性(D) *

| 検出性 (D) | | | |
|---------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------|
| 順位 | 内容 | | ポイント |
| 常時検出 | <ul style="list-style-type: none"> 欠陥が明白で 100%検査される | <ul style="list-style-type: none"> 欠陥を容易に検出することができる | 1 |
| 定期的検出 | <ul style="list-style-type: none"> 製品は 100%人の手により検査される | <ul style="list-style-type: none"> 通常、欠陥は検出される | 2 |
| 検出可能性低 | <ul style="list-style-type: none"> 抜き取りサンプリングで欠陥がなければ製品は合格 | <ul style="list-style-type: none"> 欠陥を監視できる可能性はある | 3 |
| 通常検出不可 | <ul style="list-style-type: none"> 製品が検査されない | <ul style="list-style-type: none"> 欠陥不良の検出不能 | 4 |

5 リスク評価基準の設定

リスク分析の結果得られたリスク優先指数 (RPN) からリスク分類を行うため、リスク評価基準を設定しました。表 4-7 のリスク評価基準を基に、各リスクシナリオを I～IV の 4 段階に分類し、 $RPN \leq 42$ のリスクを許容可能、 $RPN \geq 43$ のリスクをリスク低減措置が必要なリスクとしました。

表 4-7 リスク評価基準

| 評価基準 | | RPN | 品質への影響及びリスク低減措置 |
|------|-------|--------|----------------------------------------------------------------|
| IV | 重大欠陥 | 85～160 | 製品品質に重大な影響を及ぼす可能性がある。 至急リスク低減措置を講じる。(優先度 高) |
| III | 中程度欠陥 | 43～84 | 製品品質に影響を及ぼす可能性がある。 リスク低減措置を講じる。(優先度 中) |
| II | 軽度欠陥 | 21～42 | 製品品質に影響を及ぼす可能性は低い。 リスクは許容できるが、必要に応じリスク低減措置 を検討する。(優先度 低) |
| I | 無視できる | 1～20 | 製品品質に影響を及ぼす可能性は極めて低い。 リスクが受容できる。 |

6 リスク分析・評価

上記のリスク分析の手法及びリスク評価基準に従い、非無菌固形製剤工程及び無菌製剤工程における異物混入・製品汚染のリスク分析・評価を行いました。非無菌固形製剤工程のリスク分析・評価結果を表 4-8 に、無菌製剤工程のリスク分析結果を表 4-9 に示します。

表 4-8 リスク分析・評価結果（非無菌固形製剤工程）

| リスク特定 | | | | | リスク分析・評価 | | | | | | |
|-------|-----------------|-----------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|---------|-----|----|-----|-------|
| 項目 | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 潜在的な原因 | 現行のコントロール | 重大性 (S) | 発生確率 (P) | 検出性 (D) | RPN | 評価 | | |
| 1 | 原材料・資材/ 保管状態 | 保管中の原料の変質（吸湿、分解） | 含量低下、分解物の発生 | 保管室の温度異状が検知されない | 発報システムによる温度異状の検知 空調システムによる保管室内の温度管理(23℃±2)の実施 1回/1日の温度確認(記録の作成) | 7 | 2 | 2 | 28 | II | 軽度欠陥 |
| 2 | 原材料・資材/ 保管状態 | 保管中の原料の変質（吸湿、分解） | 含量低下、分解物の発生 | 保管状態による原料の変質リスクを特定できていない | 開封後は袋を SUS 容器に入れ保管 | 7 | 3 | 3 | 63 | III | 中程度欠陥 |
| 3 | 原材料・資材/ 原料由来 | 原料自体への異物混入 | 異物の混入（繊維等） | 供給者の過失 | 供給者との取り決め締結(各原料について製造条件、保管条件、梱包資材等) 不具合を発見次第、供給者への報告 定期的な監査 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 4 | 原材料・資材/ 資材由来 | 資材自体への異物付着、混入 | 異物の混入（繊維等） | 供給者の過失 | 不具合を発見次第、供給者への報告 定期的な監査 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 5 | 作業環境/ 清浄度 | 空調設備の異常により清浄度異状 | 異物の混入（埃等） | 空調設備の管理方法 | 定期的（1回/年）な清浄度調査 | 3 | 2 | 4 | 24 | II | 軽度欠陥 |
| 6 | 作業環境/ 清浄度 | 空調設備の異常により差圧異状 | クロスコンタミネーション | 空調設備の管理方法 | 作業前の差圧確認 定期的（1回/年）な差圧確認 | 7 | 2 | 4 | 56 | III | 中程度欠陥 |
| 7 | 作業環境/ 防虫 | 作業室に侵入した虫が製品に混入 | 異物の混入（虫体片） | 虫の侵入経路を特定できていない | 1回/月の委託業者によるモニタリング 定期的(1回/週)なトラップ確認 | 7 | 1 | 3 | 21 | II | 軽度欠陥 |
| 8 | 作業環境/ 清掃 | 作業室の汚染による異物混入 | クロスコンタミネーション | 清掃不足 | あらかじめ定めた清掃手順に基づく定期的な清掃 使用前の清浄状態確認 | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 9 | 作業環境/ 清掃 | 作業室の汚染による異物混入 | 異物の混入（埃等） | 清掃不足 | あらかじめ定めた清掃手順に基づく定期的な清掃 使用前の清浄状態確認 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 10 | 構造設備/ 洗浄 | 秤量器具に残存した原料のコンタミ | クロスコンタミネーション | 洗浄手順が不適切 | 手順に基づく洗浄の実施 使用前の清浄状態確認 | 10 | 2 | 3 | 60 | III | 中程度欠陥 |
| 11 | 構造設備/ 洗浄 | 製造設備・充填設備の洗浄不足によるコンタミ | クロスコンタミネーション | 洗浄手順が不適切 | 手順に基づく洗浄の実施 使用前の清浄状態確認 | 10 | 2 | 3 | 60 | III | 中程度欠陥 |
| 12 | 構造設備/ 破損 | 製造設備の破損による金属異物の発生 | 異物の混入（金属） | 製造機器の保守・点検不足 | 日常点検(使用前)の実施 | 7 | 2 | 2 | 28 | II | 軽度欠陥 |
| 13 | 構造設備/ 清掃 | 製造設備表面に残留した異物（埃）の混入 | 異物の混入（埃等） | 清掃不足 | あらかじめ定めた清掃手順に基づく定期的な清掃 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 14 | 製造工程・操作/ 開梱 | 表示の誤りによる別原料との取り違え | クロスコンタミネーション | 作業員の確認不足 | ダブルチェックの実施 | 10 | 1 | 1 | 10 | I | 無視できる |
| 15 | 製造工程・操作/ 開梱 | 梱包資材(ビニールや紙袋)の混入 | 異物の混入（PE・紙破片） | 作業員の過失 | 作業手順に従い開梱を実施 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 16 | 製造工程・操作/ 秤量 | 他原料との取り違え | クロスコンタミネーション | 作業員の過失 | ダブルチェックの実施 | 10 | 1 | 1 | 10 | I | 無視できる |

| リスク特定 | | | | | | リスク分析・評価 | | | | | |
|-------|------------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------|------------------------------------------|------------|-------------|------------|-----|-----|-------|
| 項目 | | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 潜在的な原因 | 現行のコントロール | 重大性 (S) | 発生確率 (P) | 検出性 (D) | RPN | 評価 | |
| 17 | 製造工程・操作/ 投入 | 他原料との取り違い | クロスコンタミネーション | 作業員の過失 | ダブルチェックの実施 | 10 | 1 | 1 | 10 | I | 無視できる |
| 18 | 製造工程・操作/ 混合、造粒、練合、 乾燥、整粒、滑沢剤 混合 | エア由来の異物混入、汚染 | 異物の混入（埃等） | 清掃・点検が不適切 | 定期的な清掃・点検の実施 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 19 | 製造工程・操作/ 打錠 | 機械油由来の異物が打ち込まれる | 異物の混入 | 清掃手順が不適切 | 打錠開始時の錠剤外観の確認 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 20 | 製造工程・操作/ コーティング | パン内部に残存し変性したコート液が混入 | 異物の混入 | 洗浄手順が不適切 | 使用前の清浄状態確認 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 21 | 製造工程・操作/ 選別 | 選別機の不具合による不良錠の未排出 | 異物の混入 | 製造機器の保守・点検不足 | 日常点検(使用前)の実施 5年に1度のメーカー点検・校正の実施 | 3 | 2 | 4 | 24 | II | 軽度欠陥 |
| 22 | 製造工程・操作/ 選別 | 排除対象となる異物が選別機で排除できない | 異物の混入 | 不良錠の判別基準不適切によるばらつき | 品目ごとに選別条件を設定 生産前後でのテストピースを用いた排出確認 | 3 | 2 | 4 | 24 | II | 軽度欠陥 |
| 23 | 製造工程・操作/ 選別 | 目視選別時の異物の見逃し | 異物の混入 | 作業員の理解不足 | 1回/年の目視検査員認定 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 24 | 製造工程・操作/ 選別 | ラインクリアランス不足による異種錠混入 | 異種錠の混入 | 切替手順の不備 | 品種切替手順に従い切り替え作業を実施 | 10 | 2 | 3 | 60 | III | 中程度欠陥 |
| 25 | 製造工程・操作/ 充填 | ライン上で破損した資材の混入 | 異物の混入（繊維等） | 切替手順の不備 | 品目ごとに設定条件を規定した切替手順の作成 | 3 | 2 | 4 | 24 | II | 軽度欠陥 |
| 26 | 製造工程・操作/ 充填 | ラインクリアランス不足による異物混入 | 異物の混入（埃等） | 清掃頻度・手順が不適切 | 清掃頻度・手順の整備 | 3 | 2 | 4 | 24 | II | 軽度欠陥 |
| 27 | 製造工程・操作/ 充填 | ラインクリアランス不足による異種錠混入 | 異種錠の混入 | 切替手順の不備 | 品種切替手順に従い切り替え作業を実施 | 10 | 2 | 3 | 60 | III | 中程度欠陥 |
| 28 | 製造工程・操作/ 備品 | 洗浄器具由来の異物 | 異物の混入（繊維等） | 洗浄器具の管理方法 | 使用前後の外観確認 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 29 | 製造工程・操作/ 備品 | 破損した手袋片の混入 | 異物の混入（繊維等） | 作業者の過失 手袋の素材 | 破損後、ただちに交換する | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 30 | 作業者/ 更衣・服装 | 作業由来(皮膚片や毛髪)の異物が混入 | 異物の混入（生体由来） | 入室手順・服装が不適切 | エアシャワーによる衣服表面のゴミの除去 粘着ローラーによる微細なゴミの除去 | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 31 | 作業者/ 更衣・服装 | 無塵衣に付着した異物(繊維や埃等)が混入 | 異物の混入（繊維等） | 無塵衣の管理方法 | 無塵衣の洗濯方法、洗濯回数、交換頻度を定め、機能低下の予防を実施 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 32 | 作業者/ 作業 | 無塵衣に付着した他原料が混入 | クロスコンタミネーション | 作業手順の不備 | 作業ごとに無塵衣の洗濯を行う | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 33 | 作業者/ 体調 | 体調不良の作業者から発生した生体由来の異物(汗や痰等)が混入 | 異物の混入（生体由来） | 作業者の過失 | 作業前に作業者の健康状態をチェック 正常者のみ作業にあたる | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |

表 4-9 リスク分析・評価結果（無菌製剤工程）

| リスク特定 | | | | | | リスク分析・評価 | | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|-----|----|-------|
| 項目 | | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 根本原因 | 現行のコントロール | 重大性 (S) | 発生確率 (P) | 検出性 (D) | RPN | 評価 | |
| 1 | 作業環境/ 空調設備 | 清浄度の低下 | 無菌性の破綻 | 空調設備の保守・点検不足 | 定期的な空調設備の保守・点検 中央監視システムによる管理 定期的な再クオリフィケーション | 10 | 2 | 1 | 20 | II | 軽度欠陥 |
| 2 | 作業環境/ 室内清掃 | 清掃不足 | 異物混入 無菌性の破綻 | 洗浄手順の不備 | 洗浄手順の整備 洗浄バリデーションの実施 | 7 | 2 | 2 | 28 | II | 軽度欠陥 |
| 3 | 作業環境/ 清浄度管理 | 清浄度の低下 | 異物混入 無菌性の破綻 | 製造エリアの内装、製造設備の劣化 | 気流の確保 浮遊微粒子モニタリング (ガイドラインや無菌指針に基づ) | 10 | 2 | 2 | 40 | II | 軽度欠陥 |
| 4 | 作業環境/ 室内除染 | 除染不足による清浄度の低下 | 無菌性の破綻 | 除染装置の不具合、過酸化水素水の劣化、温湿度管理不足 | 定期的な再クオリフィケーション（除染性能の確認-BI、CIの設置） 除染パラメータ確認/過酸化水素水の消費量確認 室内の温湿度管理 | 10 | 3 | 3 | 90 | IV | 重大欠陥 |
| 5 | 構造設備/ 機器の稼働性能 | 機器の不具合による汚染 | 異物混入 無菌性の破綻 | 製造機器の調整不備 | 製造機器のパラメータ確認 | 10 | 2 | 2 | 40 | II | 軽度欠陥 |
| 6 | 構造設備/ 機器の破損 | 機器の破損による異物発生 | 異物混入 | 機器の保守・点検不足 | 使用前確認の徹底 機器の点検項目の設定 | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 7 | 作業員/ 健康管理 | 判断力の低下 作業エリアへの菌の持ち込み | 異物混入 無菌性の破綻 | 作業員の監督不足 | 作業員の健康管理 (身体症状：発熱、皮膚損傷、風邪、下痢等の有無) | 10 | 2 | 2 | 40 | II | 軽度欠陥 |
| 8 | 作業員/ 作業操作 | 不適切な作業操作の実施 (気流の乱れ、パーティクルの発報、菌の持ち込み) 無菌作業に関する知識の欠如 | 異物混入 無菌性の破綻 | 作業操作手順の不備 教育訓練の不足 作業員の理解度不足 | 定期的な操作手順書のレビューの実施 入社時の教育訓練の実施 定期教育訓練の実施 | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 9 | 作業員/ 更衣 | 作業員由来（皮膚片、毛髪、菌）の異物持ち込み 無塵衣由来（埃、塵、菌）の持ち込み | 異物混入 無菌性の破綻 | 教育訓練の不足 | 入社時の教育訓練の実施 定期教育訓練の実施 定期的な作業衣のクリーニング | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 10 | 原料・資材/ 原料・資材由来 | 原料・資材からの異物混入 | 異物混入 | 供給者の管理不足 | 供給者との取り決め締結 供給者への報告・監査 使用前確認の徹底 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 11 | 原料・資材/ 保管条件・保管形態 | 資材の破損、劣化 | 異物混入 | 保管条件の不備 | 受入試験の実施 使用前確認の徹底 保管手順の整備 | 3 | 2 | 3 | 18 | I | 無視できる |
| 12 | 製造工程・操作/ 秤量 | 秤量関連機器の清掃・洗浄不足 (秤量容器、秤量治具、天秤) | 異物混入 | 洗浄手順の不備 | 洗浄手順の整備 洗浄バリデーションの実施 | 7 | 2 | 2 | 28 | II | 軽度欠陥 |

| リスク特定 | | | | | | リスク分析・評価 | | | | | |
|-------|--------------------|---------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-----|----|-----|-------|
| 項目 | 予想される欠陥モード | 予想される欠陥の影響 | 根本原因 | 現行のコントロール | 重大性 (S) | 発生確率 (P) | 検出性 (D) | RPN | 評価 | | |
| 13 | 製造工程・操作/ 調液（溶解） | 調製装置の洗浄不足 （自動洗浄・滅菌） | 異物混入 無菌性の破綻 | 製造機器の調整不備 | 製造機器のパラメータ確認 | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 14 | 製造工程・操作/ 無菌ろ過 | フィルターの滅菌不足 | 無菌性の破綻 | 滅菌機の不具合 滅菌条件の不備 | 使用前の日常点検 パラメータ設定値の確認 滅菌温度・圧力・時間の確認 滅菌工程の定期的な再クオリフィケーション | 10 | 2 | 2 | 40 | II | 軽度欠陥 |
| 15 | 製造工程・操作/ 無菌ろ過 | フィルターの破損 | 異物混入 無菌性の破綻 | フィルターの管理不足 | 完全性試験(使用前後)の実施 各ロットごとの交換 フィルター供給業者の監査実施 | 10 | 2 | 1 | 20 | I | 無視できる |
| 16 | 製造工程・操作/ 充填・密封 | アンプルの滅菌不足 （エンドキシンの不活化） | 無菌性の破綻 | 滅菌機の不具合 滅菌条件の不備 | 使用前の日常点検 パラメータ設定値の確認 滅菌温度・圧力・時間の確認 滅菌工程の定期的な再クオリフィケーション | 10 | 2 | 2 | 40 | II | 軽度欠陥 |
| 17 | 製造工程・操作/ 充填・密封 | 充填機の洗浄不足 （自動洗浄・滅菌） | 異物混入 無菌性の破綻 | 製造機器の調整不備 | 製造機器のパラメータ確認 | 7 | 2 | 3 | 42 | II | 軽度欠陥 |
| 18 | 製造工程・操作/ 充填・密封 | 充填パーツの滅菌不足 | 無菌性の破綻 | 滅菌機の不具合 滅菌条件の不備 | 使用前の日常点検 パラメータ設定値の確認 滅菌温度・圧力・時間の確認 滅菌工程の定期的な再クオリフィケーション | 10 | 2 | 2 | 40 | II | 軽度欠陥 |
| 19 | 製造工程・操作/ 充填・密封 | アンプルの熔閉不良 | 異物混入 無菌性の破綻 | 検査体制の不備 ※検出性をコントロール | 使用前の日常点検 パラメータ設定値の確認 アンプル枝先検査機/ピンホール検査機にて全数検査 | 3 | 2 | 2 | 12 | I | 無視できる |
| 20 | 製造工程・操作/ 充填・密封 | 介入作業による汚染 | 無菌性の破綻 | 充填機動作不良によるライン上 のアンプル位置のスレ （転倒、破損） 充填中のエア・噴み パーティクル発報 | スモークテストにて当該介入作業を評価 培地充填試験にて当該介入作業を評価 作業エリアの環境測定（微生物・微粒子） | 10 | 2 | 4 | 80 | III | 中程度欠陥 |
| 21 | 製造工程・操作/ 滅菌 | フレーズの発生 （ガラス内の表面剥離） | 異物混入 | 検査体制の不備 ※検出性をコントロール | 滅菌後の検液（全数検査） | 3 | 2 | 2 | 12 | I | 無視できる |
| 22 | 製造工程・操作/ 滅菌 | 製品の滅菌不足 | 無菌性の破綻 | 滅菌機の不具合 滅菌条件の不備 | 使用前の日常点検 パラメータ設定値の確認 滅菌温度・圧力・時間の確認 滅菌工程の定期的な再クオリフィケーション | 10 | 2 | 2 | 40 | II | 軽度欠陥 |

7 リスクコントロール

リスク分析・評価の結果、 $RPN \geq 43$ となったリスクシナリオ（重大欠陥（Ⅳ）あるいは中程度欠陥（Ⅲ））を対象に、 RPN が許容レベルとなるようなリスク低減策の策定を行いました。また、リスク低減策を講じることで見込まれる効果をレビューし、リスク低減策を講じた後のリスク再評価を実施しました。各モデル製剤における、リスク低減策及びリスク再評価結果を表 4-10、表 4-11 に示します。

表4-10 リスク低減策及びリスク再評価（非無菌固形製剤）

| 特定されたリスク | | リスク低減策 | | リスク再評価 (<> : リスク低減前のスコア) | | | | | | |
|----------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------|-------|
| 項目 | 予想される欠陥モード | リスク低減策 | 期待される効果 | 重大性 (S) | 発生確率 (P) | 検出性 (D) | RPN | 評価 | | |
| 2 | 原材料・資材/ 保管状態 | 保管中の原料の変質 (吸湿、分解) | <p>① 使用する全ての原料のうち、変質リスクのある原料を特定し、特性に応じた保管状態（以下に例を示す）を維持する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・湿気に弱い原料：保存容器中に乾燥剤(シリカゲル等)入れ密閉。 ・光により分解されやすい原料：遮光性のある蓋つき容器を用い密閉。 ・風解性のある原料：乾燥した空間を避けて保管。 ・高温に弱い原料：冷蔵庫内にて保管。 <p>② 変質リスクのある原料の保管容器は専用化し、あらかじめ保管する原料名と保管方法を容器に表示しておく。</p> | <p>変質リスクのある原料を明確にし、特性に応じた適切な保管状態を維持することで、発生確率の低下が見込まれる。</p> <p>保管方法が専用の保管容器に表示されることで、保管方法の誤りによる欠陥モードの発生確率の低下が見込まれる。</p> | 7 <7> | 1 <3> | 3 <3> | 21 <63> | II | 軽度欠陥 |
| 6 | 作業環境/ 清浄度 | 空調設備の異常による差圧 異状 | <p>① 作業前後で室間差圧の確認を行う。</p> <p>② 空調設備の点検内容を検証し、検証結果に基づき手順を定める。 例)フィルターの目詰まりは給気量の減少(室圧の低下)を引き起こすため、1回/週にてフィルタ圧損(Pa)を記録し、清掃が必要になるまでの期間を検証する。この結果に基づき、フィルタ清掃を定期的に実施する。</p> <p>③ 高リスクとなる作業室においては、差圧基準を一定時間下回った際に検知できるよう、発報装置を設置する。</p> | <p>室間差圧の確認頻度を増やしたことにより、空調設備に異常が生じた場合に作業者による検出性の向上が見込まれる。</p> <p>空調設備の適切な点検内容を検証し、根拠データに基づいた点検手順を整備することで、不具合の発生確率の低下が見込まれる。</p> <p>差圧異状を検知する発報装置を設置することで、作業者による検出性の向上が見込まれる。</p> | 7 <7> | 1 <2> | 2 <4> | 14 <56> | I | 無視できる |
| 10 | 構造設備/ 洗浄 | 秤量器具に残存した原料の コンタミ | 秤量器具の管理方法の明確化(秤量器具の専用化)を行う。 | 10 <10> | 1 <2> | 3 <3> | 30 <60> | II | 軽度欠陥 | |
| 11 | 構造設備/ 洗浄 | 製造設備・充填設備の洗浄 不足によるコンタミ | 定期的に洗浄方法の検証を実施する。 | 10 <10> | 1 <2> | 3 <3> | 30 <60> | II | 軽度欠陥 | |
| 24 | 製造工程・操作/ 選別 | ラインクリアランス不足による 異種錠混入 | 錠剤残留リスクの高い箇所を切替手順に写真と共に明記し、切替記録にチェック項目を設ける。 | 10 <10> | 1 <2> | 3 <3> | 30 <60> | II | 軽度欠陥 | |
| 27 | 製造工程・操作/ 充填 | ラインクリアランス不足による 異種錠混入 | 錠剤残留リスクの高い箇所を切替手順に写真と共に明記し、切替記録にチェック項目を設ける。 | 10 <10> | 1 <2> | 3 <3> | 30 <60> | II | 軽度欠陥 | |

表 4-1 1 リスク低減策及びリスク再評価（無菌製剤）

| リスク特定 | | リスク低減策 | | | リスク再評価 (<> : リスク低減前のスコア) | | | | | |
|-------|----------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|----------|------------|----|------|
| 項目 | 予想される欠陥モード | リスク低減策 | 期待される効果 | 重大性 (S) | 発生確率 (P) | 検出性 (D) | RPN | 評価 | | |
| 4 | 作業環境/ 室内除染 | 製造エリアの除染不足により、清浄度レベルが低下してしまう | ① 現行通り 再クオリフィケーションにて期待される結果が得られない場合は、除染パラメータ設定値の見直し ② 過酸化水素水の使用期限の設定 ③ 除染実施直前の環境確認を行う 標準的な作業手順書の整備を行う | 過酸化水素水の管理及び作業環境の管理の厳重化により、安定的に除染性能が得られるようになり、発生確率の低減が見込まれる。 | 10 <10> | 1 <3> | 3 <3> | 30 <90> | II | 軽度欠陥 |
| 20 | 製造工程/ 充填・密封 | 充填中の不適切な介入操作により、製品の無菌性が破綻してしまう | ① 作業エリアの環境測定ポイントの追加及び測定頻度の見直し ② 定期的な培地充填試験にて不適合となった場合は、介入操作の見直しを行った上で、初期評価（3回）に準じて試験を実施する | 作業エリアの環境測定ポイントの追加及び測定頻度の見直しにより、製品の無菌性に対するリスクの検出性を高めることが見込まれる。 介入操作の見直しを行う事で発生確率の低減が見込まれる。 | 10 <10> | 1 <2> | 3 <4> | 30 <80> | II | 軽度欠陥 |

8 まとめ

製剤工程における品質リスクマネジメントの活用事例として、リスクマネジメント手法を用いた異物混入・汚染管理戦略の事例研究を行いました。非無菌固形製剤としてフィルムコーティング錠、無菌製剤として注射剤をモデル製剤とし、各製剤工程における異物混入・製品汚染リスクについて、考えられるリスク要因の抽出、FMEA手法を用いたリスク評価を行いました。また、リスク評価結果に基づき、重大欠陥あるいは中程度欠陥と判断されたリスクに対しリスク低減策を講じることで、異物混入・製品汚染リスクを許容可能なレベルに低減しました。

* : 参考資料内の表をそのまま又は一部加筆・修正を加えて引用しています。

参考資料

現場で直ぐ役に立つ PIC/S GMPを踏まえた実務者のための
品質リスクマネジメント手法

編集・監修 特定非営利活動法人 医薬品・食品品質保証支援センター
＜略称：NPO-QA センター＞
発行 株式会社ハイサム技研

品質リスクマネジメント研究部会 参加者一覧

| | | |
|-----|-----------------------|-------|
| 部会長 | 株式会社アラクス | 山本昭夫 |
| 班長 | フタムラ化学株式会社 | 菰田好弘 |
| | 日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター | 長濱佐恵子 |
| | フタムラ化学株式会社 | 柴田辰美 |
| | 株式会社メニコネクト | 大橋弘稔 |
| | 株式会社 日本点眼薬研究所 | 大橋千絵理 |
| | 日医工株式会社 | 平工達也 |
| 班長 | 山本漢方製薬株式会社 | 岩城圭一郎 |
| | 物産フードサイエンス株式会社 | 式守智規 |
| | フタムラ化学株式会社 | 小林大祐 |
| | 日本マイクロバイオファーマ株式会社 | 清水理江 |
| | 株式会社タカミツ | 工藤めぐみ |
| 班長 | 旭化成ファーマ株式会社 | 原尚利 |
| | 日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター | 山田裕貴 |
| | フタムラ化学株式会社 | 藤森美季 |
| | ニチバン株式会社 | 久保山航 |
| | 中北薬品株式会社 | 石川智也 |
| 班長 | 興和株式会社 名古屋工場 | 七瀨浩志 |
| | 日本製薬工業株式会社 | 石川竜一 |
| | ファイザー・ファーマ株式会社 | 北原一樹 |
| | 株式会社アラクス | 堀田しおり |
| | 日医工株式会社 | 棚瀬将太 |