

システム/機能の特定と品質リスクマネジメント(QRM)手法の考え方

サイエンス&テクノロジー社 2012/6

「3 極 GMP に対応した設備適格性評価と保守・点検管理」原稿抜粋

株式会社 イーズ

平澤 寛

はじめに

わが国では、バリデーションの施行に関する基準として「バリデーション基準」(2000 年6月 30 日、医薬発 660 号一部改正)が公布されている。

この基準におけるバリデーションの目的は、「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造できるようにすること。」とされている。

従って、手順・工程その他の製造管理および品質管理の方法(ソフト)と構造設備(ハード)がバリデーションの対象となる。

また、ICH(日・米・EU の医薬品規制調和国際会議)の「原薬 GMP ガイドライン」により、従来多様な解釈が行われてきたバリデーションの定義や GMP ハードに関する用語が明確になった。

原薬 GMP ガイドラインでは、「バリデーションは、原薬の品質及び純度に関して重要であると判断される作業に適用すること」と述べており、構造設備については「プロセスバリデーションの作業を始める前に、重要な装置及び付帯設備の適格性評価(Qualification)を完了すること」とし、「適格性評価は通常、設計時適格性評価(DQ)、据付時適格性評価(IQ)、運転時適格性評価(OQ)、性能適格性評価(PQ)を個々にまたは組み合わせて実施すること」と述べており、この定義は製剤に対しても適用される。

このように、バリデーション基準、原薬 GMP ガイドラインのいずれも、バリデーションは設備のソフトとハードを対象としている。

このようなバリデーション基準及び原薬 GMP ガイドラインを背景に、設備の供給業者(サプライヤ)と医薬品製造業者(ユーザー)との契約に基づく設備の品質保証(コミッショニング)が全てバリデーション・適格性評価であるという極端な考え方も一部みられるが、最近では ISPE が発行した「BASELINE Vol.5」(Commissioning and Qualification)の手法により、バリデーションの対象システム及び機能を抽出し、ICH Q9「品質リスクマネジメント(QRM)」によりリスクアセスメントを行い、FMEA(Failure Mode and Effects Analysis)によりリスク評価し適格性評価対象項目を抽出する、効率的かつ根拠のある手法が用いられている。

1. 範囲を特定する実施フロー

ISPE「BASELINE Vol.5」(Commissioning and Qualification)の手法により、インパクト・アセスメント(システム)を実施し、バリデーションの対象システム(2.)の特定を行う。

バリデーション対象システム以外のシステムは、コミッショニング対象システムとしてコミッショニング(契約に基づく設備の品質保証)を実施する。

次に、特定されたバリデーション対象システムに対し、インパクト・アセスメント(コンポーネント)を実施し、バリデーション対象機能の特定(3.)を行う。

バリデーション対象機能以外の機能は、コミッショニング対象機能としてコミッショニング(契約に基づく設備の品質保証)を実施する。

バリデーション対象機能が特定されたら、その機能に対し ICH Q9「品質リスクマネジメント(QRM)」の手法により品質リスクアセスメント(リスクの特定・リスクの分析・リスクの評価)を行う。

リスクの評価に関しては、FMEA(Failure Mode and Effects Analysis)によりリスク評価し、そのリスクを担保する適格性評価対象項目及び運用項目を抽出する。

抽出された適格性評価対象項目は適格性評価の定義により、IQ 項目と OQ 項目に分類し検査を実施する。

適格性評価対象項目以外の検査項目(FAT・SAT の検査項目)はコミッショニング項目として検査を実施する。図 1「システム/機能の特定と品質リスクマネジメント(QRM)実施フロー」参照。

コミッショニングは契約に基づく設備の品質保証であるため、バリデーション対象設備・機能を含む全ての範囲が対象となり、上乗せでバリデーション対象設備・機能を検証する。

勿論、コミッショニングの検証内容をバリデーション対象設備の適格性評価に引用する事が出来る。

図 1 システム/機能の特定と品質リスクマネジメント(QRM)実施フロー



2. バリデーション対象システムの特定

バリデーション対象システムの特定は、インパクト・アセスメント(システム)にて製品品質に対するシステムの影響度評価を行い、その影響度評価により適格性評価対象システムを特定する。

インパクト・アセスメント(Impact Assessment: 影響度評価)とは、医薬品の製品品質に影響を与えるシステムの各種状態(運転、制御、アラームや故障)のインパクトを評価する手順で以下の3種類に分類される。図 2「バリデーション対象システムの特定」参照

ダイレクト・インパクト・システム(Direct Impact System)

医薬品の製品品質に直接の影響を及ぼすと予想されるシステム、適格性評価の対象となる。

インダイレクト・インパクト・システム(Indirect Impact System)

医薬品の製品品質において直接影響はないと予測できるが、ダイレクト・インパクト・システムに間接的に影響するシステム。

ノーインパクト・システム(No Impact System)

医薬品の製品品質に対し、直接的でも間接的でもなく、何の影響もないシステム。

実際の手順は、ISPE Baseline Vol.5 (Commissioning and Qualification 「2001」)に従い、システム評価項目に基づき実施する。

システムが以下の評価項目の1つでも該当する場合には、製品品質に直接影響する「ダイレクト・インパクト・システム」として、そのシステムをバリデーション対象とする。

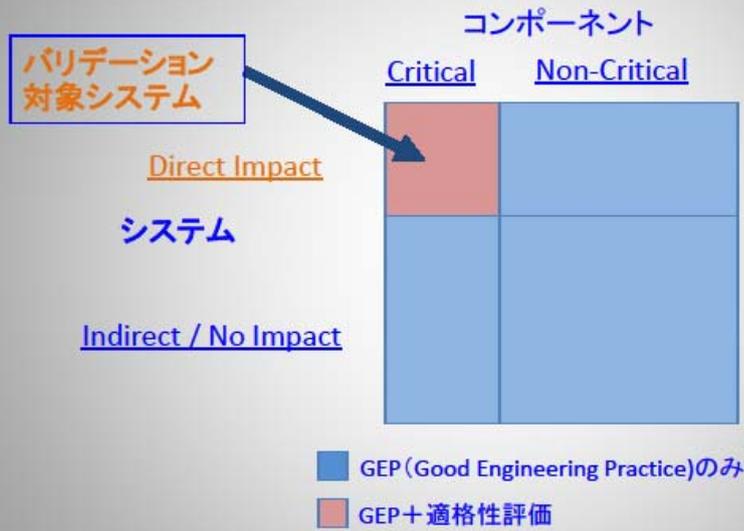
一方、システムが評価項目に該当しない場合で、製品品質に間接的に影響する「インダイレクト・インパクト・システム」は、そのシステムをバリデーション対象外とし、必要なコミッショニングを実施する。

【システム評価項目】

- ① システムが製品と直接接触している(たとえば、空気の品質・充填部)
- ② システムが賦形剤の供給、あるいは原薬または溶剤を生産する(たとえば、注射用水)
- ③ システムが洗浄あるいは滅菌に使用される(たとえば、クリーン・スチーム)
- ④ システムが製品の性状を保持する(たとえば、窒素・バリア性)
- ⑤ システムが製品の合格／廃棄の判定に利用されるデータを提供する(たとえば、電子バッチ・レコード・システムあるいは重要プロセスのパラメータ・チャート・レコーダ)
- ⑥ システムが製品品質に影響を与える可能性がある工程管理システム(たとえば、PLCやDCS)であり、制御システムの性能を自己診断するシステムが内蔵されていない
- ⑦ システムが製品の汚染防止または交差汚染防止およびミックスアップに寄与する。(追加項目)

システム評価項目の基本は 6 項目だが、システムの特性により追加が可能である。

図2 バリデーション対象システムの特定



参考文献: ISPE
第5巻 (Commissioning and Qualification 2001)

3. バリデーション対象機能の特定

バリデーション対象機能の特定は、バリデーション対象システムに対しインパクト・アセスメント(コンポーネント)にて製品品質に対する機能の影響度評価を行い、その影響度評価により適格性評価対象機能を特定する。

インパクト・アセスメント(Impact Assessment: 影響度評価)とは、医薬品の製品品質に影響を与える機能の各種状態(運転、制御、アラームや故障)のインパクトを評価する手順で以下の2種類に分類される。図 3「バリデーション対象機能の特定」参照

クリティカルコンポーネント(Critical Component)

医薬品の製品品質に直接の影響を及ぼすと予想される機能及びパラメータで、適格性評価の対象となる。

ノンクリティカルコンポーネント(Non-Critical Component)

医薬品の製品品質に対し、直接的でも間接的でもなく、何の影響もない機能及びパラメータ。

実際の手順は、ISPE Baseline Vol.5 (Commissioning and Qualification 「2001」)に従い、コンポーネント評価項目に基づき実施する。

コンポーネント(*1)が評価項目の1つでも該当する場合には、製品品質に直接影響するクリティカルコンポーネント(*2)として、そのコンポーネントをバリデーション対象とする。

一方、コンポーネントが評価項目に該当しない場合には、ノンクリティカルコンポーネントとして、そのシステムをバリデーション対象外とし、必要なコミッショニングを実施する。

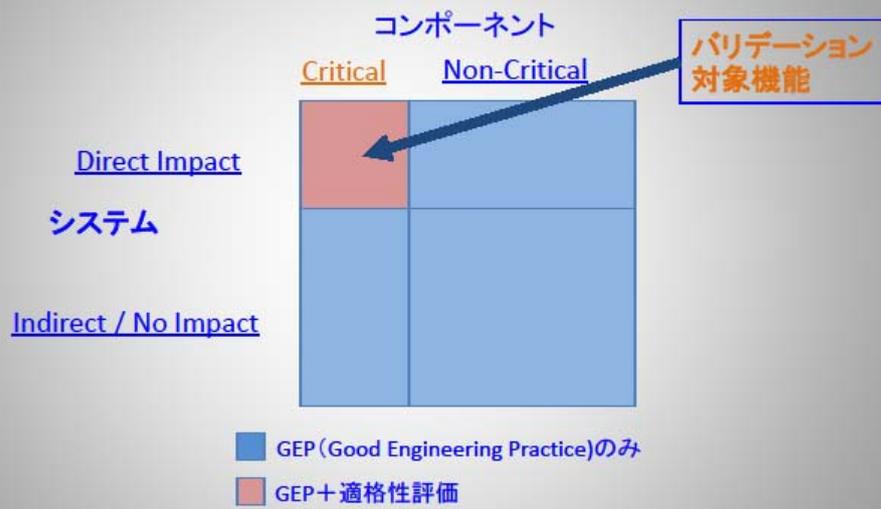
【コンポーネント評価項目】

- ① 登録された工程の遵守を示すために使用されている
- ② 通常の作動或いは制御が製品品質に直接影響している
- ③ 故障或いはアラームが製品の品質或いは効能に直接影響する
- ④ 出力情報がバッチ記録、ロット出荷許可データその他のGMP関連文書記録の一部をなしている
- ⑤ 製品或いは製品成分と直接接触する
- ⑥ 製品品質に影響あり得る重要工程要素を制御していて、制御システムの性能を単独に確認するものがない
- ⑦ システムの重要状況を創出し或いは保存するのに使用されている

(*1): コンポーネントとはハード及びソフトを含む機能を表わす。

(*2): クリティカルコンポーネントとは重要工程・重要機能を表わす。

図3 バリデーション対象機能の特定

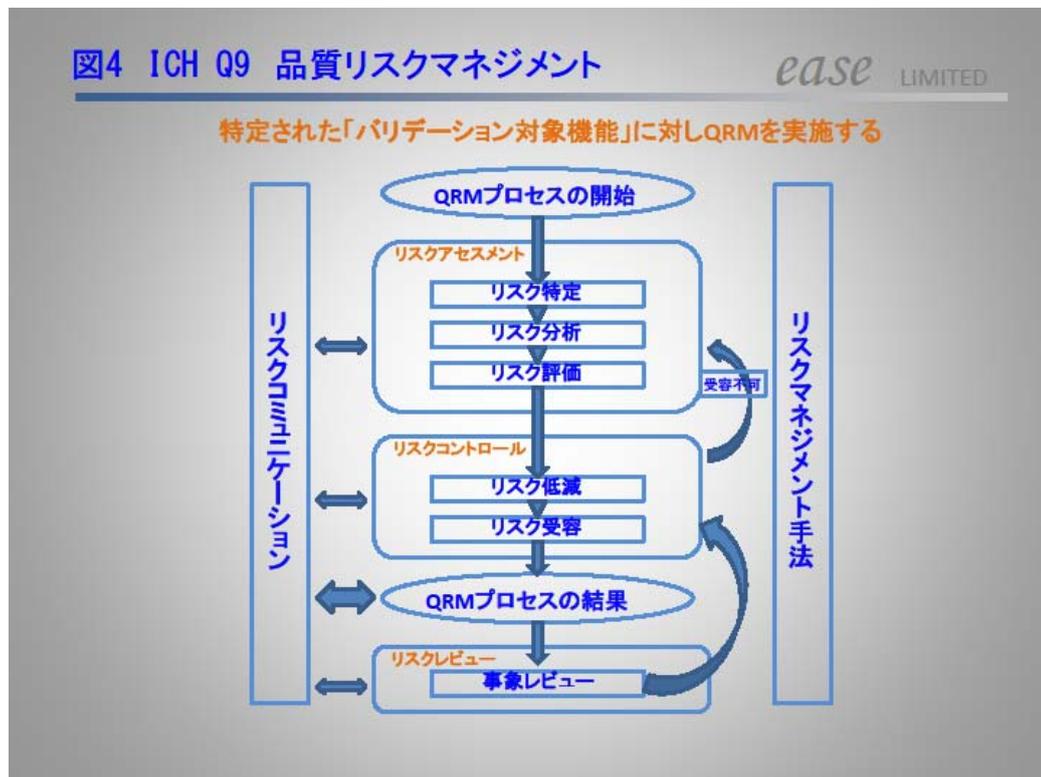


参照文献: ISPE
第5巻 (Commissioning and Qualification 2001)

4. 品質リスクアセスメント

特定されたクリティカルコンポーネント(重要工程「機能」)のクリティカルパラメータ(直接要因)を抽出し、ICH Q9(QRM)の手法を用いクリティカルパラメータ(直接要因)に対して品質リスクアセスメントを実施し、リスクの特定・リスクの分析・リスクの評価を行う。

図 4「ICH Q9 品質リスクマネジメント」参照



5. リスク特定

リスクの特定はクリティカルコンポーネント(重要工程「機能」)に係る影響要因を特定する事である。

たとえば、ブリストア包装機のポケット成形の影響要因はバリア性(成形性)で、バリア性(成形性)を担保する要求仕様及び設計要求の項目(ポケット肉厚)が適格性評価の項目となる。

このようにリスクの特定に係る項目を事前にユーザーとサプライヤ間で協議し、要求仕様書に反映する事が重要である。表 1「リスク特定の例」参照。

表 1「リスク特定の例」

クリティカルコンポーネント (重要工程「機能」)	影響要因	URS (要求仕様書)	設計要求 (仕様書・図面等)
ポケット成形	バリア性(成形性)	50 μ 以上のポケット肉厚	50 μ 以上のポケット肉厚

6. リスク分析

リスク分析はクリティカルコンポーネント(重要工程「機能」)に係るクリティカルパラメータ(直接要因)を特定し、そのリスク(事象:トラブル)内容を抽出する事である。

たとえば、ブリスター包装機のポケット成形のクリティカルパラメータ(直接要因)は成形性(温度・エア圧)となり、そのリスク(事象:トラブル)は温度不良・エア圧不良となる。

表 2「リスク分析の例」参照

表 2「リスク分析の例」

クリティカルコンポーネント (重要工程「機能」)	クリティカルパラメータ (直接要因)	リスク(事象)
ポケット成形	成形性 (温度・エア圧)	温度不良 エア圧不良

7. リスク評価

リスクの評価は欠陥モード影響解析(FMEA:Failure Mode and Effects Analysis) を用い重大性(S)・発生頻度(P)・検出性(D)の結果からそれぞれを乗じリスク係数(RPN)を算出し実施する。

たとえば、ブリスター包装機のポケット成形の重大性(S)「影響」はポケット不良・発生頻度(P)「原因」はヒーター断線/エア圧低下/制御不良・検出性(D)「検出方法」は警報・表示となる。

リスク係数(RPN)のスコアは重大性(S)=8・発生頻度(P)=1・検出性(D)=1 で8となる。リスク係数(RPN)のスコアにより、機能及びパラメータを担保するための適格性評価対象項目の内容及び運用方法などが決定される。表 3「リスク評価の例」参照

7.1 リスク評価が低い場合は、適格性評価のみで機能及びパラメータを担保する、この場合適格性評価対象項目の内容は浅くて良い。(例:温度 150°C 1 点 1 回の測定)

7.2 リスク評価が中の場合は、適格性評価と運用で機能及びパラメータを担保する、この場合適格性評価対象項目の内容は通常対応となる。(例:温度 150°Cと±5°Cの 3 点各 1 回測定)

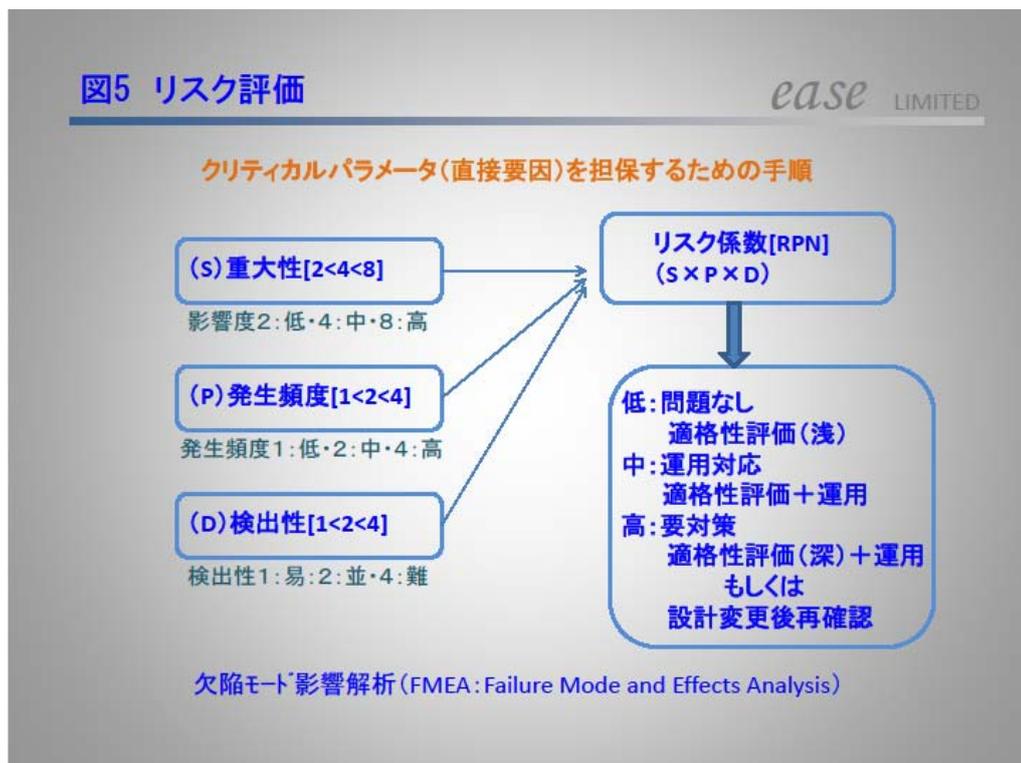
7.3 リスク評価が高い場合は、適格性評価と運用で機能及びパラメータを担保する、この場合適格性評価対象項目の内容は深くする。(例:温度 150°Cと±5°Cの 3 点各 3 回測定)

また、適格性評価と運用で対応出来ない場合は、設計変更をし、再度品質リスクアセスメントを実施する。

リスク評価に用いる数値は特に定めは無く、中間点の数値を持たない設定とし、リスクの低・中高のリスク係数の決定はシンメトリーになるようにする。図 5「リスク評価」

表 3「リスク評価の例」

クリティカルコンポーネント (重要工程「機能」)	影響度	S	原因	P	検出方法	D	リスク 係数 (RPN)
ポケット成形	ポケット不良	8	ヒーター断線 エア圧低下 制御不良	1	警報 表示	1	8



重大性スコア(S)

- 2(低)…影響度小、長期的悪影響無し
- 4(中)…影響度中、短中期的悪影響有り
- 8(高)…影響度大、長期にわたる重大な悪影響または致命的

発生頻度スコア(P)

- 1(低)…稀なケース、1～3年に1回程度(設備機故障)
- 2(中)…低頻度に出現、6ヶ月に1回程度(操作ミス)
- 4(高)…定期的に出現、1週間に1回以上

検出性スコア(D)

- 1(易)…常に検出される(常時モニタリング)
- 2(並)…検出されない可能性がある
- 4(難)…通常は検出できない

リスク係数(RPN)

重大性 × 発生可能性 × 検出可能性 = リスク係数(RPN)

2～8: 適格性評価対応(浅)

16: 適格性評価対応(中)及び運用対応

32～128: 適格性評価対応(深)及び運用対応もしくは設計対応(変更)

リスク評価の原因を担保するための適格性評価対象項目決定し、クリティカルパラメータ(直接要因)の分類の定義に基づき IQ/OQ に分類する。

おわりに

海外では、システム/機能の特定と品質リスクマネジメント(QRM)の手法で、以前からバリデーション及び適格性評価を実施しているが、我が国ではまだ事例は少ない。

2012年4月から施行の日本のCSV新ガイドラインにより、品質リスクマネジメント(QRM)の考え方が表面化し、浸透しつつある状況である。

一見複雑に見え、対応手順・内容も不明な部分が多々あるとの声も聞くが、手順を踏んで遂行すれば、多少の時間はかかるが決して難しいことではなく、逆にバリデーション項目が絞れるので、回顧的バリデーション・再バリデーションの負担が少なくなる。

また、FMEA(Failure Mode and Effects Analysis)によるリスク評価を行い適格性評価対象項目の抽出をする事により、効率的かつ根拠のある手法であると考えられる、本書が皆様方のお役にたてば光栄である。

引用文献①: ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering GUIDE Vol. 5
Commissioning and Qualification (2001)

引用文献②: ICH Q9 - 日米 EU 医薬品規制調和国際会議品質に関するガイドライン -
品質リスクマネジメント(2007)