

品質リスクマネジメントに関する事例検討 ー注射剤の充てん工程でのアンプル、瓶の破損の例ー

品質リスクマネジメントについては、平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901004 号、薬食監麻発第 0901005 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長 監視指導・麻薬対策課長通知として「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」が発出されました。また、当該ガイドラインの理解を深めるために ICHQ9 ブリーフィング・パックも作成され、紹介されているところです。

しかし、品質リスクマネジメントの原則と重要性は理解されているものの、まだ、具体的に実践されていないのが実情と思われることから、東薬工品質委員会としては、平成 21 年度の分科会活動のテーマの 1 つに品質リスクマネジメントを取り上げました。

参加メンバーの研鑽として、品質リスクマネジメントの勉強会を開催し、またメンバーによる事例の紹介を行いました。具体的に品質リスクマネジメント手法を理解するために、注射剤、固形製剤、原薬の製造工程の不具合を想定し、その不具合が製品の品質欠陥として患者さんへ与える危険性を評価することとしました。

ここでは、注射剤の充てん工程を例に、リスク分析及びリスク評価の検討事例を紹介しします。

特性要因図を作成し、リスク分析及びリスク評価については、欠陥モード影響解析 (FMEA) を実施しました。更に、リスクが高いと評価されるものについては、改善策及び処置を検討しました。

以下に、具体的内容を示します。

1) 特性要因図

図 1 に「注射剤の充てん工程でのアンプル、瓶の破損」が発生することに関して作成した特性要因図を示す。特性要因図の大枝は、「人」、「モノ」、「設備」とした。このうち、「人」は、「作業方法、操作条件」として表した。ここでは「人」に依存した要因である「操作」は注射剤充てん工程における具体的な操作を考慮しなかったが、本来は特性要因図の作成に当たっては、手順書等に基づいた「操作」を加える必要がある。

また、特性要因図をサポートする手段として、幅広く、より深く、漏れが少ないように問題点が抽出できるように事前にプロセスマッピングの手法を取り入れることも一つの方法であると考えます。

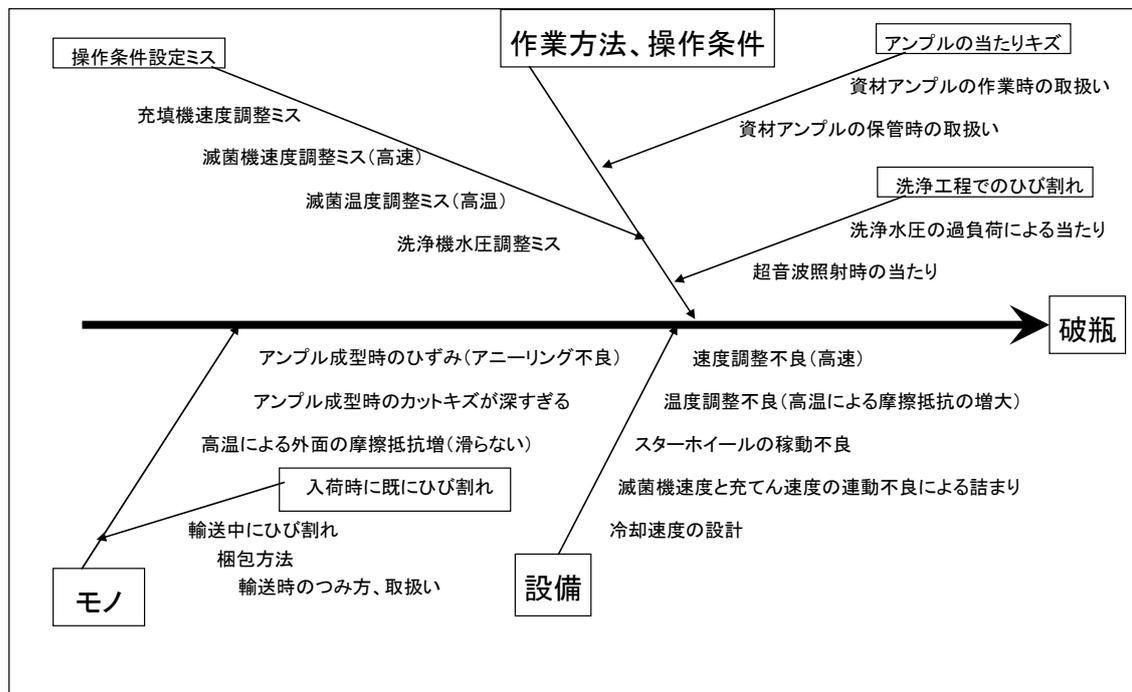


図1 特性要因図 注射剤の充てん工程でのアンブル、瓶の破損

2) 欠陥モード影響解析 (FMEA)

ここでは、「注射剤充てん工程でのアンブル、瓶の破損」の例について紹介する。表1に示した「リスク評価シート」はブリーフィング・パックの資料を参考に作成したものである。リスクの定量化に関しては、重大性（欠陥の結果：表2参照）、発生確率（欠陥が発生する可能性：表3参照）、検出性（欠陥を発見する能力：表4参照）について評価した。

表1 リスク評価シート

項目又は工程のステップ	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	重大性	潜在的な原因	発生確率	現行のコントロール	検出性	RPN	推奨される処置	責任部署及び目標期日	取られた処置「後」→	重大性	発生確率	検出性	RPN

RPN: 重大性×発生確率×検出性

表 2 重大性（欠陥の結果）

10	危険なほどに高い	欠陥は患者の死亡又は永久損傷につながる場合がある。
9	極度に高い	欠陥は顧客の損傷につながる場合がある。故障により、承認された規格の不遵守が生じる。欠陥により製品回収につながる可能性が高い。
8	非常に高い	欠陥により顧客に対する副作用（adverse reaction）につながる場合がある。 欠陥により GMP 規制及び製品承認条件の不遵守が生じる。
7	高い	欠陥により医療機関、患者による安全性の問題の認識につながる。欠陥により一部の製品、ロットが使用不可になる。製品回収につながる可能性がある。
6	中等度	欠陥により高度の顧客の不満足と無数の苦情が発生する。欠陥により製品回収につながる可能性は低い。
5	低い	欠陥は単発的な苦情につながる可能性がある。
4	非常に低い	欠陥は製剤自体に関係しない（軽微な包装に関する問題など）ものであり、顧客は容易に克服できる。
3	軽微	欠陥について顧客から通知されることが考えられるが、苦情になるほどのものとは認識されない。
2	きわめて軽微	
1	なし	

表 3 発生確率（欠陥が発生する可能性）

10	非常に高い：欠陥はほとんど回避不能	1日あたり1回以上
8	高い：反復性の欠陥	毎週1回発生確率
7		毎月1回の発生確率
4		1年に1回の発生確率
3	低い：比較的稀な欠陥	1～3年に1回の発生確率
2	低い	3～5年に1回の発生確率
1	ほとんどない：欠陥は考えられない	5年以上に1回の発生確率

表4 検出性（欠陥を発見する能力）

10	絶対的な不確実	製品が検査されないか、又は欠陥により引き起こされる不良が検出不可能
9	全く困難	製品がサンプリングされ、検査され、許容品質レベル（AQL）のサンプリング計画に基づいて出荷が許可される
8	きわめて困難	抜き取りサンプルに欠陥がなければ製品は合格とされる
7	非常に困難	製品は工程中に 100%人手により検査される
6	困難	製品は合否判定用又は他の不良品識別用ゲージを用いて 100%人手により検査される
5	やや困難	工程中に何らかの統計的プロセスコントロール（SPC）を使用し、製品は工程外で最終検査される
4	容易	SPC を使用し、規格外の条件に対して直ちに対応が図られる
3	比較的容易	効果的な SPC プログラムが適用され、工程能力指数（Cpk）は 1.33 超である
2	極めて容易	すべての製品が 100%自動的に検査される
1	ほぼ確実に検出	欠陥は明白であり、100%自動的に検査され、検査設備の定期的なキャリブレーションと予防保全が行われている

3) 注射剤の充てん工程でのアンプル、瓶の破損に関するリスク評価

(1) リスク評価

注射剤は、製造方法や剤形が多種多様である。ここでは、ガラス製のアンプル又は瓶が充てん工程で発生する破損を例にとり FMEA を実施した（表 5）。

予想される欠陥の影響は、製品不良やアンプル又は瓶の破損によるガラス片等の異物混入について、重大性（欠陥の結果）を評価した。評価点に関しては製品や製造設備に対する考え方から、「7」とした。

各社で実際にリスク評価を行う場合においても、編成されたチームメンバーの業務範囲、知識、能力等により評価が異なることが予想されるが、可能な限り情報や認識を共有する必要があると思われる。また、対策のため経営資源の投資が必要なケースが発生することを想定し、リスク評価の開始前に、リスク評価の実施について経営層の承認を得ておくことも重要である。

発生確率（欠陥が発生する可能性）は、特性要因図に基づき潜在的な原因を評価した。発生確率は、重大性と比較しても評価点で大きく意見が異なることはなかった。また、検出性も現行のコントロール状況を事前に協議して設定したことから評価点で意見が異なることはなかった。重大性、発生確率、検出性の評価点を乗じることによって求めた RPN から、最も高いリスクとしてあげられたのは、充てん機の設定を行う場合の人為的ミスで

あった。

(2) リスクの低減

リスクアセスメントの結果について、「推奨される処置」を協議した。

リスク低減のために投資が発生するものについては、推定される投資金額を記載することとした。この投資金額の情報は、経営層がリスク評価の結果報告を受け対応方法を決定するために重要であると考えられる。

立案したリスク低減策の中で設備の投資が必要な事項は、リスクの大きさによって判断が異なる。今回の事例ではRPN値の比較的高かった充てん機の設計不良の場合は、評価結果は「63」であり、実際には緊急に費用の投資をせず、次期に予算計上と判断されることも考えられる。そこで、「取られた処置」に関しては、「未実施」として、「カメラを設置する予算化を行った」とした。リスクを評価して、低減策を立案しても直ちに実施できない課題については進捗管理を行うなどにより適切なフォローが重要であると考えられる。

表5 リスク評価及びリスク低減の結果

項目又は工程のステップ	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	重大性	潜在的な原因	発生確率	現行のコントロール	検出性	RPN	推奨される処置	取られた処置「後」→	重大性	発生確率	検出性	RPN
充填工程	アンブル、瓶破損	製品不良	7	充填機の設定ミス(充填針、スターホイール、コンペアー)	4	作業員の能力、経験に依存している	3	84	設定ミス防止策、手順の改訂、ダブルチェック方法の導入	設定ミスの防止を手順に反映させ、教育訓練を行った	7	3	3	63
			7	充填機的设计不良	3	作業員による監視	3	63	設備改造、カメラ等の設置(2000万円程度)	未実施:カメラを設置する予算化を行った	7	3	2	42
			7	異種アンブル、瓶の混入	3	作業員による監視	3	63	異種品混入防止の業者指導	業者指導を行った	7	2	3	42
			7	設備の経年劣化、老朽化	3	故障するまで使用するものがある	3	63	リスクの大きさに見合った点検整備の実施	点検整備基準を変更し、材質の変更を行った	7	2	3	42
	異物混入	7	対応方法の不備(手順)ガラス片の飛散への対応が不明確	3	検査機または人により混入した異物を排除する	3	63	異物の混入を防止する手順の明確化	アンブル、瓶破損時のガラス片飛散範囲を特定して、処置手順を改訂した	7	3	2	42	
		7	手順の不遵守による対応方法の不備	3	アンブル、瓶破損が発生した場合の処置方法の教育訓練が不十分でその結果も不明確	3	63	教育訓練及び指図記録書の作成	職員へのアンブル、瓶破損時の処置手順の教育訓練を行い、また、発生した場合の指図記録書を作成した	7	3	2	42	

(東薬工 品質委員会)