

長崎県における医薬品等公的試験検査体制について

松永 尚子, 吉村 裕紀, 松尾 広伸, 山口 恵里果, 谷口 香織, 辻村 和也

System of Analytical Testing of Pharmaceutical Products in Nagasaki

Naoko MATSUNAGA, Hiroki YOSHIMURA, Hironobu MATSUO, Erika YAMAGUCHI,
Kaori TANIGUCHI and Kazunari TSUJIMURA

キーワード: 医薬品、公的認定試験検査機関、PIC/S

Key words: pharmaceutical products, Official Medicines Control Laboratories, PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

はじめに

当センターでは、県内で製造・流通する医薬品等の品質を確保するため、長崎県薬務行政室が収去した医薬品等について製造販売承認書等（以下、承認書等）の規格及び試験方法により、医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律（医薬品医療機器法）に基づく試験検査を実施している。医薬品流通の国際的な広がりに伴い国際調和された品質基準や品質システムが必須となり、2012年、日本はGMP査察の国際協調組織であるPIC/S（医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）の加盟申請を行った。厚生労働省は、PIC/S加盟申請にあたり、GMP調査体制の整備、国際基準を満たした公的認定試験検査機関の品質システム等の構築のため、「GMP調査要領の制定について」（2012年2月16日付薬食監麻発第0216第7号）¹⁾を発出した。当センターは、当該通知の別添2の公的試験検査機関としての要件である「品質管理監督システム」を整備・構築した上で、2013年8月に委託者である長崎県薬務行政室（調査当局）の確認を受け、医薬品等の試験検査を実施する公的認定試験検査機関として認定された。

本報告では、当センターにおける医薬品検査等の試験検査体制とその信頼性保証業務について報告する。

組織・体制

1 公的認定試験検査機関としての組織体制

当センターの公的認定試験検査機関の品質方針として、「公的試験検査機関として、確かな技術力の維持と時流に即応した試験検査体制の整備に努め、危機管理を伴う緊急時においても、関係機関と連携して試験検査業務を効率的、効果的に実施する。試験検査の結果並びに情報を迅速かつ的確に業務所管課に提供し、行政施策を科学的・技術的側面より支援する。」とし、継続して適切であるよう定期的にレビューしている。組織体制は、センター所長を公的試験検査機関の長とし、試験検査部門及び信頼性保証部門の他、必要な組織体制を図1のとおり定めている。試験検査部門は、試験検査業務全般を担当し、信頼性保証部門は、試験検査データの信頼性を確保するため試験検査部門とは独立し、品質管理監督システムの遵守・維持に対する責任を負う。

2 文書規定の整備

当センターの医薬品等の試験検査業務について、薬生監麻発0728第5号²⁾で示された品質管理監督システムに基づき図2の文書体系で定めている。「品質マニュアル」を最上位の文書とし、その下位に一連の試験検査業務にかかわる手順書等を位置づけし、さらにその下位に検体毎の手順書とその記録としている。手順書等として、「試験検査の委受託に関する取り決め事項」、「検体の受け入れに関する手順」等13項目の文書を整備している。

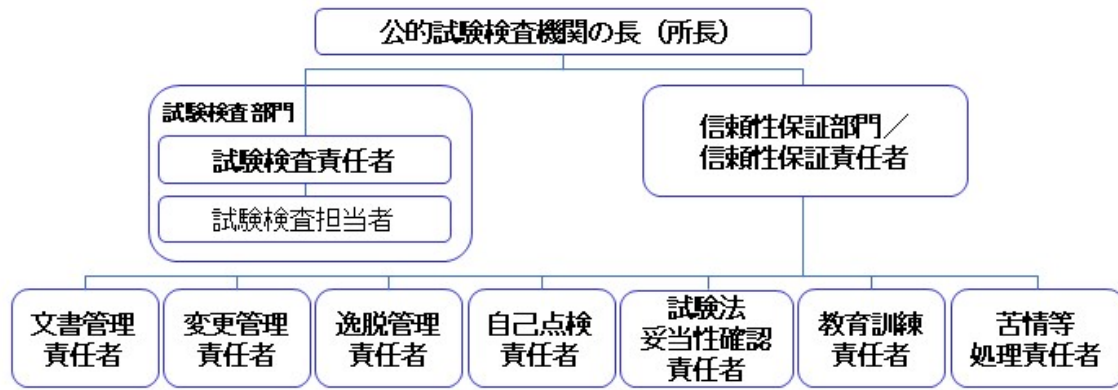


図1 当センターの公的認定試験検査機関の組織体制図

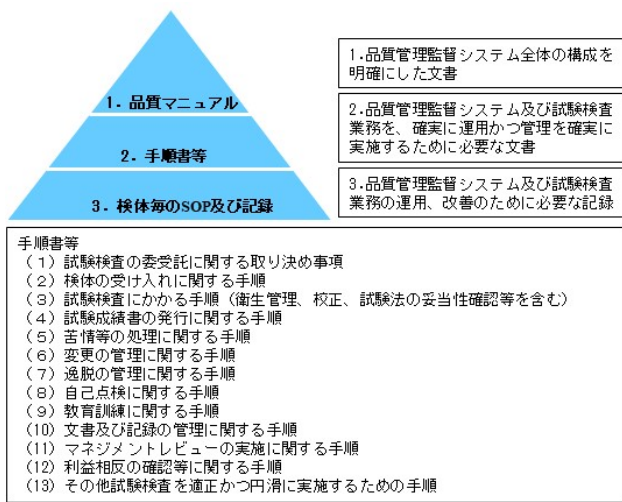


図2 当センターの品質管理監督システムの文書体系

3 取り決め

2013年8月に委託者と検体等の試験検査の受託に関し、検体の採取、搬送・受渡方法、認定要件の充足、調査当局による認定要件の確認、公的認定試験検査機関に対する改善指示、公的認定試験検査機関における文書の保存等について取り決め書を交わした。毎年、この取り決め書に基づき認定要件を満たしているかの確認調査を受けている。調査の結果、是正措置が必要な場合は、改善指示書を受領し、改善した上で改善報告書を調査当局に提出する必要がある。

試験検査業務

1 検体の受け入れ・管理

当センターの試験検査の検体は、委託者から依頼による医薬品と外部精度管理試験等によるものがある。検体を受け入れた際は、依頼書に記載された検体の名称及び検体番号、送付年月日及び依頼書番号、製造番号及び製造販売者氏名、数量、試験検査項目、試験検査委託者名を確認する。委託

者からの依頼書の写しに確認事項を記載し検体等管理簿を作成し、検体は温湿度管理された試験室内に保管する。

2 試験検査

試験検査責任者は、試験検査の実施にあたり委託者との事前協議により検体の搬入時期等について年間計画等を策定し、計画的かつ適切に実施する。

1) 試験検査方法

全ての試験検査において、検体毎あるいは試験検査項目毎に試験検査手順書(以下、手順書)を定める。その際の試験検査方法として、日本薬局方等の各条の試験方法、当該品目の承認書等の規格及び試験方法に基づく方法を、妥当性を確認した上で適用する。試験の実施においては、日本薬局方の通則、一般試験法等を必要に応じて参照し、試験検査を実施する。

妥当性確認試験は、日本薬局方参考情報「分析法バリデーション」³⁾に準じ、検体の種類及びその入手量を勘案して、可能な範囲で実施する。また、妥当性確認試験は 試験検査を新たに開始する場合、承認書の試験方法と異なる場合、試験検査手順が大きな変更があった場合に実施し、定期的に試験方法の妥当性を確認することとしている。

2) 試験検査の実施及び記録

全ての試験検査は、検体毎あるいは試験検査項目毎に定められた手順書に基づいて実施する。

試験検査担当者は、試験検査責任者が発行したワークシートに検体毎あるいは試験検査項目毎に試験結果、検体採取量、使用試薬及び調製試液等、試験操作、試験データ及び計算記録等の必要事項について記録を作成し、試験検査責任者の確認を得る。

規格に適合しない試験検査結果を得た場合に

は、別に定める「規格外試験検査結果(OOS)の処置に関する手順」に基づき、その原因を調査し、記録する。試験手順からの逸脱が発生した場合は、別に定める「逸脱の管理に関する手順」に基づき、必要な措置を行い、記録する。

3) 試薬・試液及び培地、標準品等の管理

試薬・試液管理担当者は、全ての試薬・試液及び培地に、管理番号を付与し、管理台帳に購入・調製日、使用、廃棄の履歴を記録し、管理し、廃棄後は、試験検査責任者の確認を得る。試薬・試液管理担当者は、各試薬・試液及び培地の容器に、名称、管理番号、入手日(製造日)、使用期限及び保管場所等をラベル表示する。開封後の使用期限は、未開封時の使用期限よりも短い期間とし記載する。

4) 試験検査設備(機器)及び器具

当センターの試験検査設備として、高速液体クロマトグラフ、pH計、化学はかり、分銅、遠心分離機、振とう機がある。

試験検査責任者は、試験検査設備及び器具を統括的に管理し、機器管理担当者を指定し、各機器の管理標準作業書に従い担当機器の定期点検(外部委託による点検・校正を含む)、異常時対応等に係る管理業務を担当させる。機器管理担当者は点検の実施結果について、記録を行い試験検査責任者の確認及び信頼性保証責任者の承認を得る。各機器は公的試験検査機器であること、名称、管理番号、点検日、次回点検予定日を明示したラベルを表示する。

3 試験検査の成績書の発行

試験検査担当者は試験実施後、速やかに試験結果表を作成する。試験検査責任者は、生データ、ワークシートと照合し検査結果を評価し、記載内容について確認、記録後、試験検査担当者に試験検査成績書を作成させる。信頼性保証責任者は、検査結果及び試験検査成績書について照査し、試験検査成績書の発行の承認を行う。

試験検査成績書は、公的認定試験検査機関の長(所長)による承認後、委託者に発行する。

信頼性保証業務

1 変更の管理

公的試験検査に係る施設、設備、試験方法、手順書類、記録様式に関して変更する場合は、変更管理責任者は試験検査結果への影響についてランク付け及び妥当性確認の必要性の有無を判断し、

妥当性確認の必要性がある場合は「妥当性確認」の評価を実施した上で変更を行い、信頼性保証責任者の承認を得る。信頼性保証責任者は変更内容について必要に応じて教育訓練を実施させる。変更管理責任者はこれらの「変更管理記録」及び「妥当性確認記録」として、保管・管理する。

2 逸脱の管理

試験手順等や試験検査データの規格からの逸脱が生じた場合においては、逸脱の内容を記録し、重大な逸脱が生じた場合においては、逸脱による試験検査データへの影響を評価し、所要の措置を執る。評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、信頼性保証業務を担当する組織に対して文書により報告を行い、報告後の評価の結果及び措置について、信頼性保証業務を担当する組織の確認を受けることとしている。

3 苦情等の処理に関する手順

公的試験業務及び発行した試験検査成績書に関する委託者からの苦情等の対応に適用し、苦情等にかかる事項の原因を究明し、改善が必要な場合は改善措置を講ずること、苦情等の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、信頼性保証業務を担当する組織に対して文書により速やかに報告し、確認を得る。

4 自己点検

公的認定試験検査機関の試験検査業務全般について品質システムの要件及び手順書等を遵守しているか年に1回自己点検を実施し、自己点検の結果の記録を作成し、これを保管する。

5 教育訓練

信頼性保証や試験検査業務に従事する職員に対して、年度当初に必要な教育訓練の計画を立案し、計画に基づき実施する。対象者は研修記録を作成し、これを保管する。

6 文書及び記録の管理

文書を作成、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、承認、配布、保管等を行う。

手順書等を作成、又は改訂するときは、当該手順書等の日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管し、文書及び記録は、取り決めに従い保管する。

7 マネジメントレビュー

公的認定試験検査機関の長(所長)は、手順書等に基づき、原則年1回マネジメントレビューを実施し、品質管理監督システムが維持されていることを確認

し、生じた問題に対して、改善を図らなければならない。信頼性保証責任者は、各責任者に前回のマネジメントレビューでの指示事項の実施状況、品質方針の見直し、公的試験検査における報告書発行期間の遵守状況、自己点検での指摘事項の改善状況、公的試験検査に係る改善提案について検証し、所長及び各部門責任者に報告する。このマネジメントレビューは、センターが発行する組織、業務等の概要を記した年報等と自己点検をもって代替措置とすることができる。

8 利益相反の確認等

試験検査データの信頼性を確保するために、職員等は、公的試験検査機関に規定されている倫理規定等を遵守し、利益相反に該当していないか原則毎年度ごとに利益相反自己申告書により宣誓し所長に提出する必要がある。

9 監督

公的認定試験検査機関である当センターは、委託者(当局)との取り決めで、毎年度、当局により要件に適合していることの確認を受けなければならない。

業務の現状

1 試験検査方法と妥当性確認

当センターでは、当局が収去した県内流通医薬品の試験検査について、GMP調査要領²⁾に示された公的認定試験検査機関の要件の一つとして、医薬品の試験方法の「妥当性確認」について手順書に明記し医薬品検査結果の信頼性を確保することが求められている。「妥当性確認」は、試験方法が確立している「製造業者」とは異なる試験環境である当センターにおいても試験検査を実施し結果が信頼できるものであることを確認するためのものであり、承認書等に規定された試験方法についてもその実施が求められる。2018年度及び2020年度、試験検査のための承認書等及び局方参考情報³⁾収載の「分析法バリデーション」に準じた「規格及び試験方法」について妥当性確認試験を実施した。

今後の課題として、新規医薬品の試験検査を効率的かつ試験の信頼性向上を目的とした「妥当性確認」の手順の明確化を図るため簡略化した最低限のバリデーション試験法について検討を図る必要がある。

2 自己点検

年に1回、内部点検を実施している。これまでの主

な指摘事項として機器の標準作業書や記録の不備、記載もれ等があり、これら指摘事項については手順書改訂等、是正措置を実施し信頼性保証責任者へ報告している。

3 外部監査

年に1回、調査当局より確認調査を受けている。これまで文書による改善措置はないが、標準品の受入時の重量確認、試験検査室の適切な温湿度確認と記録、分析機器における電子記録のセキュリティのための定期的なパスワード更新等の推奨があり、これらの事項については手順書改訂を行う等の改訂措置を行った。

また、2018年度に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)によるGMP調査体制及び調査方法についての査察があり、試験検査機器の使用記録の不備 重大な変更を行った場合の手順の不備 教育訓練の不備 マネジメントレビューの代替措置の場合の評価内容の乖離について指摘事項があり、手順書改訂を行う等の対応措置を行った。

4 マネジメントレビュー

品質方針等について、自己点検での指摘事項に対する改善実施、センターが発行する組織、業務等の概要を記した年報を実施した。

5 外部精度管理

2021年度、厚生労働省が登録検査機関に対して実施している外部精度管理に参加している。

まとめ

当センターは、2013年8月より医薬品の試験検査は公的認定試験検査機関として品質管理監督システムに基づいて実施している。今後も定期的な組織責任体制の整備、自己点検、所内・所外研修会等の教育訓練、マネジメントレビュー、当局による確認調査を通して定期的に見直しを図り、よりよい品質管理監督システムとなるよう医薬品検査の信頼性確保に努めたい。

参考文献

- 1) 薬食監麻発0216第7号 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知:「GMP調査要領の制定について」(2012年2月16日)。
- 2) 薬生監麻発0728第5号 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知:「GMP調査要領の制定について」(2021年7月28日)。

- 3) 厚生労働省告示第220号 第十八改正日本薬局方(2021年6月7日).