

医薬品等試験検査に係る品質マネジメントシステム構築について (公的認定試験検査機関としての対応)

徳島県立保健製薬環境センター

浅川 和宏

Construction of the quality management system concerning examination and tests of medical supplies
(Action as Official Medicines Control Laboratory)

Kazuhiro ASAKAWA

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

要 旨

医薬品等の試験検査体制について、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」（平成24年2月16日付薬食監麻発0216第7号）に基づき、試験検査の妥当性、信頼性等を担保するための品質マネジメントシステムを構築した。

Key words : 公的認定試験検査機関 Official Medicine Control Laboratory , 品質マネジメントシステム Quality management system, 医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)

I はじめに

厚生労働省は、医薬品及び医薬部外品（以下「医薬品等」という。）のGMP調査について、医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム（以下「PIC/S」という。）における調査協力等を見据え、GMP調査の国際整合性の一層の確保等の観点からGMP調査の体制や業務の要領を整理し、平成24年2月16日に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」（薬食監麻発0216第7号）を発出した。当該通知によりGMP調査当局（各都道府県の薬務主管課や独立行政法人医薬品医療機器総合機構）は、収去等した医薬品等の試験検査については、定められた要件を満たす試験検査機関を公的試験検査機関として認定した上で依頼するよう求められている。その認定に係る要件は、当該通知の別添2（以下「公的認定試験検査機関の要件」という。）に記載されており、その概要は表1のとおりである。

また、PIC/Sが加盟する調査当局に求める要件については、AUDIT CHECKLISTに記載されており、GMP調査当局は、必要な分析を実施できる能力がある試験検査機関を利用できることができ、承認された基準に従って認定することが求められている（Sub-component 9A Analytical capability - Access to laboratories (Indicator Number 73, 74) ¹⁾）。

さらに、このAUDIT CHECKLISTのうち試験検査機関に要求される項目を確認してみると、公的認定試験検査機関の要件に明記されていないものが存在する（表2）。

当センターの医薬品等の試験検査体制について、これら表1及び表2の要件を満たすべく、品質マネジメントシステムを構築したので報告する。

表1 公的認定試験検査機関の要件の概要

①適用範囲	⑪変更の管理
②定義	⑫逸脱の管理
③組織	⑬試験検査結果等の妥当性に関する情報及び不良等の処理
④職員	⑭自己点検
⑤構造設備	⑮教育訓練
⑥手順書等	⑯文書及び記録の管理
⑦取り決め	⑰監督
⑧試験検査	
⑨試験検査の成績書	
⑩試験方法の妥当性確認	

表2 AUDIT CHECKLIST による追加要件

() 内は Indicator Number を示す

(22)	職員は利益相反に関する方針を遵守することを宣誓しているか。
(86)	品質マネジメントシステムが実施され、遵守されているか。
(89)	マネジメントは、品質システムの能力について年次照査を行っているか。

II 品質マネジメントシステムの内容

1 品質マニュアル及び各文書

当センターが公的認定試験検査機関として実施する医薬品等の試験検査について、その品質マネジメントシステムを構築し、適正かつ円滑に実施し、さらに継続的に信頼性を向上させることを目的とし、品質マニュアルを作成した。この品質マニュアルを最上位（文書階層A）の文書としてその下位（文書階層B）に品質マネジメントシステム及び試験検査業務の運用及び管理を確実に実施するために必要な文書、さらにその下位（文書階層C）に各試験検査や試験機器の具体的な操作を記載したSOP等を作成した。文書体系及び作成文書一覧を表3に示す。AUDIT CHECKLISTによる追加要件で求められるマネジメントレビューや利益相反の確認に関する手順書についても作成している。なお、文書作成に当たっては、厚生労働科学研究「医薬品の品質ガイドラインの実施に係る品質試験及び試験実施機関の品質システム等に関する研究」の分担研究「公的試験機関における品質システム」で示された公的認定試験検査機関における手順書モデルやGMP調査当局の品質マニュアル及び共通の手順書²⁾ ³⁾等を参考にした。

表3 文書体系及び作成文書一覧

A	・品質マニュアル	・品質方針	・組織図
B	・試験検査の受託に係る取り決めに関する手順書 ・検体等の受入・保管管理及び試験計画作成に関する手順書 ・試験検査に係る手順書 ・妥当確認手順書 ・試験機器の点検・校正手順書 ・器具・標準器管理手順書 ・試験成績書の発行に関する手順書 ・試験検査結果の妥当性に関する情報及び不良等の処理に関する手順書 ・変更の管理に関する手順書 ・異常・逸脱の管理に関する手順書 ・規格外試験検査結果(OOS)の処置に関する手順書 ・自己点検に関する手順書 ・教育訓練に関する手順書 ・文書及び記録の管理に関する手順書 ・マネジメントレビューに関する手順書 ・利益相反の確認等に関する手順書 ・外部精度管理の実施に関する手順書		
C	・各試験検査のSOP ・各試験機器・器具のSOP ・SOP作成要領 ・試験検査記録用紙管理SOP ・試験結果計算表管理SOP	・衛生管理のSOP ・標準品、試薬等のSOP	

2 組織・責務

当センターの公的試験検査に係る組織図を図1に示す。所長を最高責任者（トップマネジメント）とし、試験検査業務部門（試験検査業務を行う部門）と信頼性保証業務部門（試験検査の妥当性・信頼性を確保する業務を行う部門）を互いに独立して設置した（人員の関係から信頼性保証業務の一部を試験検査業務部門の者が兼務する場合はある）。また、各部門にはそれぞれ試験検査業務責任者と信頼性保証業務責任者を置き、所長は両部門を統括している。信頼性保証業務責任者は、実際に公的試験検査を実施していない者を指名し、独立性を確保している。

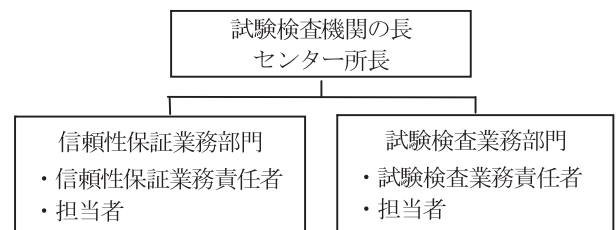


図1 公的試験検査に係る組織図

所長は、品質マニュアルの定めに基づいた品質マネジメントシステムを構築、文書化、実施し、その有効性の継続的な改善を確実にするため、品質方針の制定やマネジメントレビューを実施する。品質方針は、職員への周知を図るため関連部門の居室に掲示し、マネジメントレビューにおいて見直しを図っている。

また、所長は、品質マネジメントシステムの実施等のために必要な人員を有するよう配慮し、公的試験検査に関する業務に携わる全ての職員について適格性を満たすよう教育訓練を行う。

3 試験検査業務

(1) 試験検査方法の妥当性確認・SOPの作成

試験検査業務部門で試験検査を実施する際には、事前にあるいは、同時的に各試験検査方法の妥当性確認を実施する。妥当性確認を実施しようとする者（妥当性確認実施担当者）は、実施計画書を作成し、妥当性確認責任者に提出する。このとき、使用するSOPの案を添付するようにしている。妥当性確認責任者は、計画書の評価を行い、試験検査業務責任者の確認及び信頼性保証業務責任者の承認を得る。また、ある製品の試験検査全体の妥当性確認を行う場合など、個別の計画書が複数あるような妥当性確認を実施する際には、全体を統括して管理するためのマスタープランを作成することを推奨している。これにより各試験検査項目が計画的に実施でき、終了した際には、その結果の全体像を把握することが容易になる。

妥当性確認終了時には、妥当性確認担当者は、実施結果報告書を作成し、計画書と同様に妥当性確認責任者の評価、試験検査業務責任者の確認及び信頼性保証業務責任者の承認を得る。この時、妥当性確認実施時に発生した逸脱、計画からの変更等も記録として提出することとしている。

こうして、その妥当性が評価された試験検査方法についてSOPを作成し、それに基づきルーチンの試験検査を行う。SOPには、妥当性確認の際に得た知見（試験結果に影響を与える操作における注意点、試験機器の設定パラメーター等）について写真を交えて記載するなどし、試験実施者が異なっても同様の操作が行えるようにしている。

(2) 試験検査の実施

試験依頼者より試験依頼の連絡があった場合は、試験検査業務責任者が当該試験の実施を担当する試験検査担当者を指名する。試験検査担当者は、事前に当該試験検査に係るSOPの有無、妥当性確認の必要性、試験実施者の教育訓練の必要性、標準品や試薬、試験機器の確認等を含めた試験検査計画書を作成する。検体が搬入された際には、検体ごとに検体管理記録を作成し、保管管理及び出納管理等を実施する。

試験検査は、各SOPに基づき実施し、その結果はSOPに定められた試験検査記録に記録する。試験記録は、通常、フローシート形式で作成しており、各操作結果の他、使用した試薬のロット及び使用期限や試験検査機器の管理番号等を記載し、問題があった場合に追跡調査できるようにしている。試験検査記録の様式は、通常、電子ファイル化されているが、試験検査業務責任者がパスワード保護しており、試験検査実施の際に試験検査業務責任者から直接手渡しすることで発行管理をしている。また、試験検査で得られた数値を表計算ソフトの関数等を利用して計算等する場合は、事前に表計算ソフトを利用した結果と手計算の結果が一致することを確認した上で試験検査業務責任者が数値入力部以外に保護をかけ、関数等が変更できないようにしている。

計画された試験検査が終了した際には、試験検査担当者は、試験結果報告書を作成し、試験検査業務責任者の確認を受ける。試験結果報告書には、各試験結果の他、逸脱の有無、規格外試験結果及び異常値の有無、試験検査期間における変更の有無等を含めて記載し、実施された試験検査の全体を確認するようにしている。試験検査業務責任者は、試験結果を総合判定し、試験成績書を作成する。信頼性保証業務責任者は、試験結果を照査し、判定の妥当性を確認した上で試験成績書を承認する。

(3) 試験機器の管理

公的試験検査に使用する機器の適格性を確保するため、試験機器管理責任者を指定し、以下の業務を行わせている。

- ア 試験機器の把握と台帳作成
- イ 試験機器のSOP及び使用点検記録の作成
- ウ 日常点検結果の定期的な報告
- エ 定期点検の計画及び実施報告

また、試験機器には、機器名称、管理番号、定期点検実施日、次回点検日を記載したラベルを貼付し、管理状況を明確にしている。

定期点検を外部業者に委託する場合は、その際には、点検内容が当センターの意図するものであるか事前に確認し、終了した際には、その報告書を試験機器管理責任者が確認するようにしている。

(4) 衛生管理

通常の理化学試験を実施する際の衛生管理の他、無菌試験、エンドトキシン試験、培地性能試験等、衛生管理が試験検査結果に大きな影響を及ぼす可能性のある試験については、入退室、更衣、清掃手順を定めた個別の衛生管理SOPを作成している。

4 信頼性保証業務

(1) 妥当性確認

所長は、公的試験検査の信頼性や精度に影響するおそれがある項目について、手法の適格性確認や試験精度の検証等の実施を行い、信頼できる結果が出せるよう試験方法や試験機器に応じて妥当性確認責任者に妥当性確認を行わせる。

その内容は、3 試験検査業務の(1)で記載したとおりであり、試験検査業務部門で実施された妥当性確認の結果について、妥当性確認責任者の評価及び信頼性保証業務責任者の承認を受けるようにしている。

(2) 変更管理

所長は、試験検査に係る設備・機器、手順等について試験検査結果や試験検査業務の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合には、変更管理責任者に次の業務を行わせる。

ア 変更起案について当該変更が試験検査結果へ及ぼす影響を評価し、その評価結果をもとに変更検討を行うことについて信頼性保証業務責任者の承認を受ける。

イ 変更に係る妥当性確認、関連する文書の改訂、職員の教育訓練、その他所要の措置を講じ、その結果が適切であることを信頼性保証業務責任者の承認を受けてから変更を行う。

また、変更を行う場合は、そのレベルに応じて委託者の取決めに従い、連絡を行う。

(3) 逸脱管理

所長は、試験検査手順等からの逸脱や規格外試験検査結果等が生じた場合においては、逸脱管理責任者に次の業務を行わせる。

ア 逸脱における試験検査結果への影響を評価し、原因究明、再発防止措置等の所要の措置を講じる。

イ 評価結果及び措置結果を信頼性保証業務責任者に報告し、承認を得る。

特に規格外試験検査結果が生じた場合は、チェックリストを用いて試験エラーの有無を調査する、あるいは逸脱管理会議を開いて試験工程の評価を行い、試験エラーやSOPの作成ミス、検体の不備等を入念にチェックすることとしている。試験エラーがない場合は、繰り返し試験の実施や、試験者を変えた比較試験を実施し、最終判定をするために妥当な試験回数を得られ、同じ結果が得られていることを確認することとしている。

なお、逸脱が生じた場合についても、変更と同様にそのレベルに応じて委託者の取決めに従い、連絡を行う。

(4) 試験検査結果等の妥当性に関する情報、不良等の処理

所長は、発行した試験成績書や公的試験検査業務に関する苦情等の情報を受けた場合、苦情処理責任者に次の業務を行

わせる。

ア 当該情報に係る原因を究明し、試験検査業務に関して改善が必要な場合においては、所要の措置を講じる。

イ 情報の内容、原因究明の結果、改善措置の結果を速やかに信頼性保証業務責任者に報告し、確認を受ける。

ウ 委託者の取決めに従い、関連する報告を行う。

(5) 自己点検

所長は、公的試験検査機関としての業務が品質マネジメントシステムの要件及び手順書等を遵守しているか確認するため、自己点検責任者に次の業務を行わせる。

ア 毎年度、計画を立て、自己点検を実施する。

イ 自己点検での指摘事項等については、該当する業務の責任者、信頼性保証業務責任者及び所長に報告する。

ウ 指摘事項に対する改善状況を信頼性保証業務責任者及び所長に報告する。

自己点検を実施する際は、実施者として通常、試験検査業務部門と信頼性保証業務部門からそれぞれ1名ずつ指名し、お互いの業務をチェックし合うようにしている。また、自己点検は、試験現場及び文書・記録をチェックリストで確認することとし、確認した記録や指摘事項をチェックリストに記載できるようにしている。

(6) 教育訓練

所長は、職員の適格性を満たすため、教育訓練責任者に次の業務を行わせる。

ア 職員の適格性を満たすための教育訓練プログラムを定める。

イ 各職員の能力・技能(資格、職歴、検査実施歴等)を把握し、教育訓練プログラムに従い年間計画を立てる。

ウ 各教育訓練の実施結果を作成させ、実施状況及び結果を確認する。

エ 年間通じて行われた全ての教育訓練結果を確認し、教育訓練プログラムの評価、見直しを行い、信頼性保証業務責任者に報告する。

(7) 文書及び記録の管理

所長は、公的試験検査に使用する文書及び記録を適正に管理するため文書管理責任者に次の業務を行わせる。

ア 文書管理台帳を作成し、作成、改訂された文書を登録し、原本、副本の所在、部数を管理する。

イ 記録管理台帳を作成し、記録の所在を管理する。

ウ 掲示物管理表を作成し、所在、部数を管理する。

エ 電子ファイル化された文書を管理する(印刷制限、アクセス制限等)。

オ 文書及び記録の保管管理をし、適切に廃棄する。

なお、紙文書の原本、副本及び旧版を識別するため、それ

ぞれ「原本」、「副本」、「旧版」の印を全ページに押印している。また、これらの印は、文書管理責任者が管理している。

(8) マネジメントレビュー

所長は、品質マネジメントシステムが適切かつ有効に機能し、継続的な改善が図られるよう、年1回、マネジメントレビューを行う（臨時に実施する場合もある）。レビューに際しては、通常、所長、信頼性保証業務責任者、試験検査業務責任者、各責任者等が出席する公的試験検査品質管理会議を行い、品質方針の達成状況・見直し、試験検査の実施状況、自己点検結果、異常・逸脱及び苦情等の状況、教育訓練の実施状況、委託者からの指摘事項等及びその改善状況、前回のマネジメントレビューでの指示事項に対するフォローアップ状況等をインプットする。これらの項目をレビューし、アウトプットとして、品質マネジメントシステムの妥当性、有効性及び実効性の維持・向上のために必要な改善、資源の確保等を行う。

(9) 利益相反の確認

所長は、公的試験検査に関する業務の透明性を確保するため、各責任者に次の業務を行わせる。

ア 教育訓練責任者は、教育訓練の実施を通じ、職員のコンプライアンスを徹底する。

イ 職員は、利益相反のないことの宣誓を行うとともに信頼性保証業務責任者は、利益相反に該当していないかの確認を行う。

ウ 信頼性保証業務責任者は、試験検査業務責任者と連携し、業務の実施に当たって、職員が業務の質に好ましくない影響を与える可能性のある商業的、政治的、財政的、あるいはその他のいかなる圧力からも影響を受けないよう対応する。

信頼性保証業務責任者が、職員の利益相反等のコンプライアンス違反を確認した場合は、該当する業務への影響を評価し、所長に報告することとしている。

5 取決め

公的試験検査の委受託に関し、委託者の長と所長との取り決め事項に関しては、原則、次の事項を含むものとし、委託者と協議の上、決定することとしている。

- ア 委託者による認定に関する事項
- イ 検体及び試験結果の授受
- ウ 逸脱及び変更の取り扱い等
- エ 文書の保管
- オ 委託者による立入検査
- カ 業務改善等の指示
- キ その他必要となる事項

6 その他

当センターは、薬事法施行規則第12条第1項に規定する試験検査機関（登録試験検査機関）でもあり、毎年度実施される登録試験検査機関における外部精度管理に参加するようにしている。この結果は、公的試験検査体制に影響を与えることから、当該外部精度管理も品質マネジメントシステムに取り込み、技能試験の結果を確認し、問題のある場合には原因究明、改善措置等を実施するようにしている。

Ⅲ H24年度の運用結果

当センターにおける品質マネジメントシステムは、平成24年7月1日から運用を開始し、試験委託者である徳島県保健福祉部薬務課との取決めを同年8月30日に交わしている。その他、主な運用状況は表4のとおりである。

表4 H24年度の主な運用結果

年月日	内容
H24.7.1	品質マネジメントシステム運用開始
H24.8.3	品質マネジメントシステムの導入教育訓練
H24.8.24	薬務課（委託者）認定確認調査
H24.8.30	薬務課との取決め締結、 試験検査機関認定調査結果通知書の受理
H24.9.3	（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）による品質マネジメントシステムの点検
H25.2.19	自己点検実施
H25.3.19	マネジメントレビュー実施

Ⅳ まとめ

この品質マネジメントシステムを導入することにより、組織全体で公的試験検査の品質を担保する体制を確保することができた。今後は、当該システムを用いてPlan（計画）、Do（実行）、Check（評価）、Act（改善）を繰り返すことにより、継続的な改善を実施し、公的試験検査の品質のより一層の向上を図るよう努める。

参考文献

- 1) Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) : AUDIT CHECKLIST PS/W 1/2005 (Rev.), 13 December 2007
- 2) 厚生労働省通知：「品質マニュアル」の配布について、薬食監麻発0330第1号、平成24年3月30日
- 3) 厚生労働省通知：「GMP調査当局共通の手順書」の配布について、薬食監麻発0330第3号、平成24年3月30日