

平成25年度医薬品等試験検査の品質マネジメントシステム運用事例 (試験検査と妥当性確認)

徳島県立保健製薬環境センター

浅川 和宏・豊成 美香*・佐々木 智理・中西 淳治・堤 泰造

Case study of the quality management system concerning examination and tests of medical supplies in the Fiscal Year 2013
(Validation and Testing)

Kazuhiro ASAKAWA, Mika TOYONARI, Tomori SASAKI, Junji NAKANISHI and Taizo TSUTSUMI

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

I はじめに

医薬品等の試験検査体制については、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）により、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することが要求されており、当センターでは、平成24年7月1日から実施している¹⁾。

平成25年度には、システム構築時、人員不足から懸念されていた問題点である①突発的依頼試験、②多項目試験対応、③多検体処理を経験し、システムの本格的な運用を試す良い機会となった。そこで、これらの事例及び今後の課題について紹介する。

II H25年度の組織

平成25年度の公的試験検査に係る組織図を図1に示す。試験検査業務部門は、実際に公的試験検査を実施する製薬衛生担当（製薬）の職員（臨時補助員2名を含む）5名であり、信頼性保証業務部門は、公的試験検査を実施しない製薬衛生担当（食品）の職員2名であった。

なお、職員数の関係から変更管理や逸脱管理、苦情処理、教育訓練、文書管理等、信頼性保証業務の一部を試験検査業務部門の者が兼務した。今後は、少ない職員数でいかに信頼性保証業務部門の者を増やし、チェック体制を強化するかが課題である。

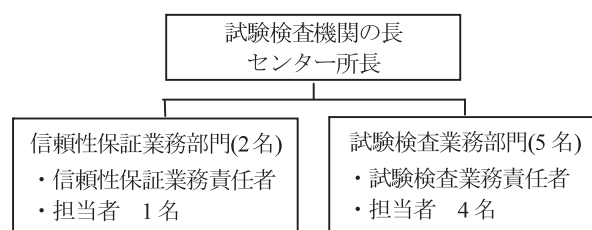


図1 平成25年度公的試験検査に係る組織図

III 試験検査の実施事例

試験検査実施の大まかな流れについては、図2のとおりである。詳細は、昨年度の年報¹⁾を参考されたい。

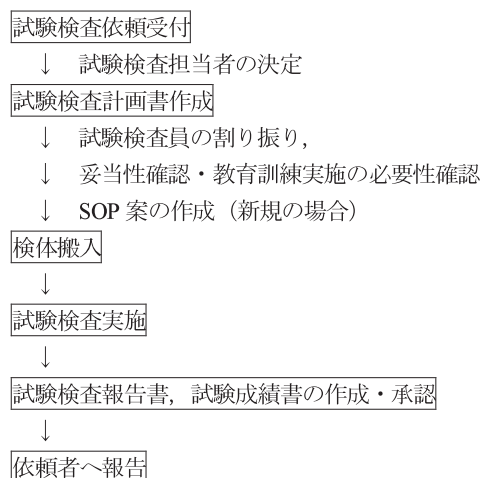


図2 公的試験検査の流れ

*現 東部保健福祉局

平成 25 年度の公的試験検査は、表 1 のとおりであり、3 種の試験検査を実施した。

表 1 平成 25 年度に実施した公的試験検査

品目	試験検査項目	検体数
固形製剤	純度試験	3
注射剤	無菌試験, エンドトキシン試験, 確認試験, 純度試験, 定量試験等	2
固形製剤	溶出試験	20

1 事例 1：固形製剤（純度試験）

この事例は、本県の薬務課（委託者）より緊急に連絡されたものである（突発的依頼試験）。公的認定試験検査機関の運用にあたっては、文書及び記録の作成に多大な労力が必要であるが、迅速性が求められるこの事例では、試験検査計画や各記録様式の作成を専任する試験検査担当者と試験操作の実施者との役割分担を明確化することで対応した。これにより、信頼性保証業務部門への立案と内容確認及び承認の手続きが遅延しないよう（あるいは事後承認に陥らないよう）配慮することができた。

当該事例の経過については、図 3 のとおりである。試験検査依頼受領後、試験検査担当者は、試験検査計画書を作成し、製造販売承認書の写し、製造業者の標準作業書（SOP）、日本薬局方等から当該試験検査方法を確認した後、妥当性確認を実施するためのバリデーション計画書及び SOP 案を作成に取りかかった。その間、試験検査員は、試薬等の確保や試験検査機器の調整等、試験検査の準備を実施した。バリデーション計画書及び SOP 案の承認後、試験検査担当者は、試験検査員に教育訓練を行い、試験検査を開始した。試験検査実

施中、試験検査担当者は、薬務課との連絡や業者に対する試験操作の細部の確認等を実施した。妥当性確認は同時的バリデーションにより実施し、試験検査員から報告される実施結果について試験検査担当者が取りまとめ、試験成績書等を作成し、各責任者の確認、承認を得て発行した。

その結果、計画どおり 5 日間で成績書発行することができた。

2 事例 2：注射剤（無菌試験等）

この事例は、県内で製造、流通している医薬品の品質確保対策として注射剤 2 検体について検査を実施したものである。当該 2 品目のうち一方は、有効成分数が多いため、定量試験や確認試験の項目数が非常に多く、延べ 71 項目の検査を実施した（少数検体一多項目試験）。

71 の試験検査項目は、それぞれ固有の試験検査方法が設定されているものがほとんどであり、様々な種類の分析機器を使用する必要があった。そこで、効率よく試験検査を実施していくため、試験検査計画書作成時には、まず、品目間の共通の項目をピックアップした。次に、各試験検査員間の業務状況を配慮しながら、担当する試験検査項目を分析機器ごとに割り振り、複数の試験検査項目を同時に併行して実施するよう計画した。計画の概要を表 2 に示す。再試験の可能性も考慮し、判定に時間のかかる無菌試験を最初に実施した。なお、妥当性確認のほとんどは、同時的バリデーションにより実施した。

試験検査項目数が多いため、項目ごとの SOP 案、試験検査記録、バリデーション記録の作成に膨大な労力と時間がかかった。なお、バリデーション計画書については、検体搬入前に予め薬務課を通じて製造販売承認書の写しを入手し、事

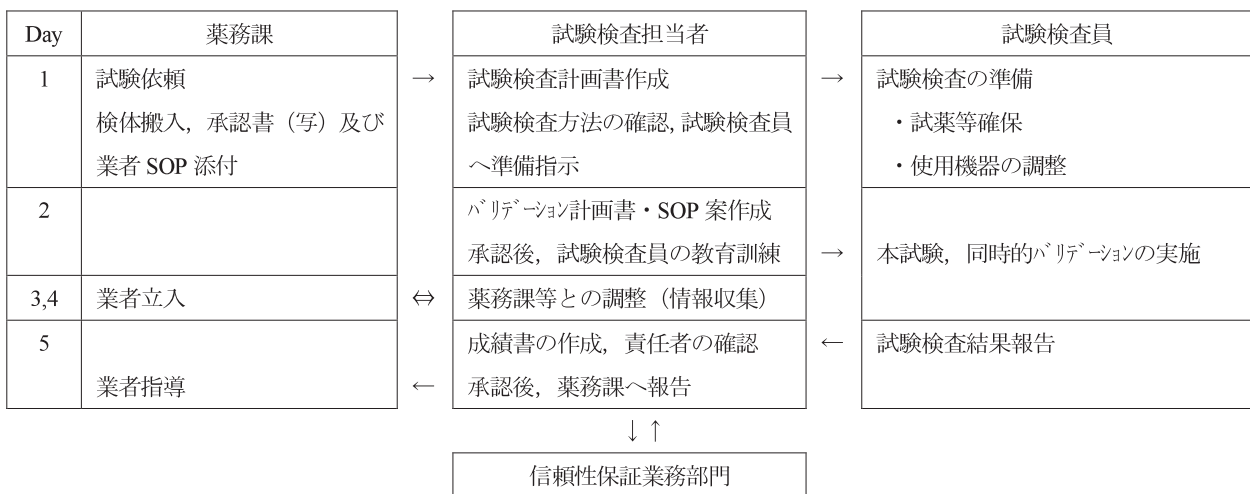


図 3 事例 1 の試験検査経過

表2 注射剤 A, B における試験検査計画

Day	試験検査担当者ア	試験検査員イ	試験検査員ウ	試験検査員エ
事前	バリデーション計画書作成	培地性能試験		培地性能試験
1	検体搬入・承認書再確認			
2	無菌試験 (清掃, 器具滅菌)	無菌試験 (清掃, 器具滅菌)		
3	【共通】無菌試験本試験	【共通】無菌試験本試験		
4	【共通】採取容量試験 【共通】pH 【共通】不溶性異物 【A】浸透圧 【B】定量法 (滴定)			【共通】採取容量試験 【共通】pH 【共通】不溶性異物
5	【共通】エンドトキシン試験	【共通】エンドトキシン試験		
6,7	休 日			
8	【A】機器準備 (IC)		【A】機器準備 (AAA)	
9	【A】定量 (IC①)		【A】定量・純度 (AAA)	
10	【A】定量 (IC①) 【A】IC測定モード変更		【A】定量・純度 (AAA)	
11	【A】定量 (IC②)		【A】定量・純度 (AAA)	
12	【A】定量 (IC②) 【A】IC測定モード変更			
13,14	休 日			
15	【A】定量 (IC③)			
16			【A】定量・純度 (UV) 【A】機器準備 (HPLC)	
17	【A】定量 (AA) 【共通】無菌試験判定日	【共通】無菌試験判定日	【A】定量 (HPLC①)	
18			【A】HPLC 検出器変更	
19			【A】確認試験 (HPLC)	
20,21	休 日			
22	確認試験用試薬調製			確認試験用試薬調製
23	【共通】確認試験①, 【共通】確認試験②, 【A】確認試験①, 【A】確認試験②			
24	【A】確認試験③, 【A】確認試験④, 【A】確認試験⑤, 【A】確認試験⑥, 【A】確認試験⑦, 【A】確認試験⑧, 【A】確認試験⑨, 【A】確認試験⑩, 【A】確認試験⑪			
25		【共通】純度試験①	【共通】純度試験①	
26		【共通】純度試験②	【共通】純度試験②	
27,28,29	休 日			
30	バリデーション結果報告書作成	試験・バリデーション結果報告	試験・バリデーション結果報告	
31	試験結果報告書作成			
32	試験成績書作成			

*表中 () 内は、分析機器の略であり、それぞれ次のとおりである。AAA：アミノ酸分析装置、IC：イオンクロマトグラフ、UV：紫外可視分光光度計、HPLC：高速液体クロマトグラフ、AA：原子吸光度計

前に作成した。正式に承認書の写しが搬入された場合は、事前に提出されたものと相違がないか確認した。バリデーションは、まず、試験全体を俯瞰し、タイムクロックを短縮できるようマスタープランを作成し、その下で各種計画、実施、報告を管理した。マスタープランを含め、作成した記録の数は、実に品目 A が 18 種類、品目 B が 11 種類にもなった。

また、試験検査期間中には、逸脱事例の発生や再バリデーションの実施もあり、計画していた成績書発行日を超過してしまった。今後は、妥当性確認を出来る限り事前に実施するなど、さらなる工夫が必要であると感じた。

3 事例 3：固形製剤（溶出試験）

この事例は、国が実施する後発医薬品品質確保対策事業として、同一有効成分で同一含量の固形製剤の溶出試験を 20 検体（先発品及び後発品）について実施したものである。当該品目は、日本薬局方収載品であり、試験方法は同一であった（多検体同一試験）。

当該試験では、溶出試験器と分光光度計を使用した。それぞれ 1 台しか所有していない。また、事前の妥当性確認において、試験液を脱気する必要があることが分かったため、脱気時間も考慮すると 1 日の処理能力としては、2 検体が限度であった。試験検査計画の際には、2 検体をスムーズに検査するための 1 日のタイムスケジュール（図 4）を作成し、それに沿って実施した結果、複数の検査員が同じように検査を処理することができた。

時刻	第 1 クール	第 2 クール	その他の作業
～10:30	試験液の充填	試験液の充填	月曜：標準溶液調製 恒温槽注水
10:30	試験液加温開始		溶出試験器 起動 分光光度計 起動 天秤の点検
11:00	4 5℃到達予定 (2 時間脱気)		
11:30			
12:00			
12:30			
13:00	ベッセルに試験液採取 (37℃安定待ち)	試験液加温開始	
13:30	試験開始	4 5℃到達予定 (2 時間脱気)	
14:00	試験液サブリング 試験液希釈		第 1 クールのベッセル、 バドルの洗浄
14:30	吸光度測定		
15:00	結果判定		
15:30	第 2 クール内容の判断 同品目 2 回目か別品目か	ベッセルに試験液採取 (37℃安定待ち)	
16:00		試験開始	
16:30		試験液サブリング 試験液希釈	第 2 クールのベッセル、 バドルの洗浄
17:00		吸光度測定	
17:30		結果判定	金曜：恒温槽排水

図 4 1 日のタイムスケジュール例（溶出試験）

IV 妥当性確認の実施事例

妥当性確認については、日本薬局方等の公定書や製造販売承認書（以下「薬局方等」という。）の方法を用いる場合は、当センターにおいて適切に再現できるかどうかを検証することとしており、当センター独自の方法を実施する場合は、日本薬局方の参考情報「分析法バリデーション」を参照して検証項目を設定することとしている。

平成 25 年度に自ら実施した妥当性確認の評価項目を表 3 に例示する（製造業者から情報を得て省略した項目を除く）。実際は、薬局方等の方法を用いる場合がほとんどであり、「適切に再現できるかどうかを検証する」こととなるが、薬局方等の本文には詳しく記載されていない部分があり、これらによって試験検査結果に与える影響の度合いは異なるが、次の 4 例を示す。①確認試験（定性反応）における試薬の添加量については、理論上の反応式からおおよその添加量を算出し検証した。②定量試験における試料溶液調製時の超音波処理条件については、数種類の時間を検証したり、医薬品インタビューフォームの物性情報から原薬の溶解性を確認し、試験検査結果への影響を評価した。③無菌試験の発育阻害因子の情報やエンドトキシン試験の反応干渉因子の情報を自ら検証することは、困難な場合が多いため、可能な限り取去時に製造業者から情報を得るようにした。④高速液体クロマトグラフ（HPLC）等を使用する試験検査では、システム適合性の溶出順序を確認するため、単独成分の溶液を測定してピークを同定したり、試料溶液を測定した際、次試料測定時に有効成分以外の成分がキャリーオーバーしないよう、ポストランタイムの設定についても検証した。

表 3 平成 25 年度に実施した妥当性評価項目の例示

対象試験検査	評価項目例
確認試験 (定性反応)	試薬の添加量 特異性 (ブランクとの比較)
純度試験 (重金属, ヒ素)	添加回収試験
定量試験等 (HPLC 等)	単独成分溶液によるピークの同定 流量, 注入量, 分析時間の決定 試料溶液の前処理方法 (超音波処理 時間, 遠心分離条件等)
溶出試験	有効成分のフィルターへの吸着の有無 試験液の脱気による影響 等
その他一般	標準溶液の安定性 (保存して使用する 場合)

妥当性確認の結果、得られた知見については、SOPに記載した。特に確認試験（定性反応）の呈色状況や滴定終点の色の判別等においては、バリデーション時に写真撮影を行い、それを掲載することが有効であり、教育訓練時においても、説明が容易に行えた。また、日本薬局方解説書等に記載されている試験検査の原理や注意点、医薬品インタビューフォームの物性（原薬の溶解性等）等、試験検査を行う上で有用となる情報についても記載するようにした。そして、それらは文書の本文及び試験検査現場に持ち込むことが確実な試験検査記録用紙にも記載することで、実際の操作を行いながら確認できるようにした。

V 試験検査と文書管理

今年度の品質マネジメントシステムの運用で負担が大きかった業務の1つとして文書管理が挙げられる。

今年度、新規に作成した文書及び改訂した文書の数を表4に、主な記録の作成件数を表5に示す。新規作成文書は、新しく実施した試験検査SOPや新規に導入した機器のSOPである。規定や手順は、実際に運用して初めて改善すべき点がある場合が多く、単なる台帳の更新も含め、48の文書改定があった。

表4 平成25年度の文書作成・改訂数

文書階層	新規作成数	改定数
A	0	4
B	0	5
C	8	39

表5 平成25年度の主な記録作成件数

記録の種類	作成件数
試験検査	3
機器定期点検	33
バリデーション	42
変更管理	6
逸脱管理	5
自己点検	1
教育訓練	108
マネジメントレビュー	1
外部精度管理	1

また、当センターでは文書の原本の作成の他、作成後の作業である「副本の配付・差換え」、「管理台帳の更新」、「電子ファイルの更新」等は、文書管理責任者が行っており、1人にかかる負担は大きかった。しかし、これらの作業をおろ

そかにすると、改訂前の旧版を使用してしまうことで、誤った試験検査を行う恐れがある。今後は、管理台帳の運用方法や副本の配付数の見直し等により業務量削減を考える必要がある。

VI まとめ

今回、妥当性確認を含む試験検査の事例を紹介した。試験検査計画においては、迅速性を有するものか、少数検体で多項目実施するものか、同一の試験検査を多検体に実施するものか等、試験検査の内容に応じた計画が重要であり、効率的に実施するための人員配分やタイムスケジュールの作成等が有効であった。

妥当性確認の評価項目については、人員及び処理期間の制約から必要最低限の項目に設定した。全ての評価項目について十分な妥当性確認を実施するのが理想的ではあるが、国民の健康被害を防止するために迅速に結果を出さなければならぬ場面もある。重要なのは、試験検査結果の信頼性をどのように担保するかであり、個々の試験検査の内容に応じた妥当性確認の評価項目を決定すればいいのではないだろうか。そのためには、職員が試験検査の目的や原理を理解することが非常に重要であり、試験検査におけるクリティカルなポイントを押さえることができるようになる訓練が必要不可欠である。そして、それらをSOPとして文書化することで教育訓練の充実に寄与すると考える。

また、品質システムの運用全体での課題といえば、やはり、マンパワーの問題である。職員数が少ない上、他の業務を兼務しているのが実情であり、さらに職員の定期的な人事異動もある。限られた人員で信頼性保証業務部門の充実を図ること、突発的な試験依頼に対応する方法を常に考えることやSOP、記録に撮影写真を活用した可視性（Visibility）と理解容易性（intelligibility）を高めることが重要であり、また、他の公的試験検査機関との連携あるいは情報交換も重要であると思われる。

平成26年7月1日、日本は医薬品査定協定・医薬品査察協同スキーム（PIC/S）に加盟を果たしたが、これからがスタートである。教育訓練や自己点検、マネジメントレビューを有効活用し、品質マネジメントシステムを継続的に改善し、試験検査の信頼性向上に努めていきたい。

参考文献

- 1) 浅川和宏：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年報第3号、24-28（2013）