

資 料

岐阜県における医薬品等試験検査体制について

筑本貴郎, 多田裕之, 永井宏幸, 神山恵理奈, 亀山芳彦, 村瀬真子, 伊藤哲朗

要 旨

当所の医薬品等の試験検査については、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日付薬食監麻発第0216第7号）に基づき、平成24年度から品質管理監督システムを構築して運用している。公的認定試験検査機関として体制を維持し、さらなる試験検査成績の信頼性保証の向上を目指して、マネジメントレビュー、自己点検、教育訓練、岐阜県健康福祉部薬務水道課による認定要件の確認等によって品質管理監督システムの見直しに取り組み、より良いシステムとなるよう改善している。

キーワード：医薬品、公的認定試験検査機関、品質管理監督システム、PIC/S

1 はじめに

医薬品の申請、製造、流通に関する国際化は、すでに顕著な流れとなっている。GMP 調査の国際協働が進む中、厚生労働省は、平成24年3月にGMP 査察の国際的協調の枠組みである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。）に加盟申請を行った。PIC/Sには、欧州を中心に米国を含めた各国が加盟しており、日本は平成26年7月に厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び各都道府県薬務主管課がPIC/Sの45番目の調査当局となった¹⁾。

厚生労働省は、PIC/S加盟申請にあたり、医薬品及び医薬部外品（以下「医薬品等」という。）のGMP 調査の体制や業務要領を整理し、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日付薬食監麻発第0216第7号）を発出した。GMP 調査当局は、当該通知の別添2に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、収去した医薬品等の試験検査を依頼するよう求められている。その認定に係る要件の概要は、表1のとおりである。

当所では、公的試験検査機関の要件を満たすため、平成24年8月に品質管理監督システムを構築し、委託者である岐阜県健康福祉部薬務水道課（以下「薬務水道課」という。）の確認を受けるとともに、同課と取り決め書を交わし、医薬品等の公的試験検査業務を開始した。その後は、取り決めに基づき、毎年度薬務水道課の認定要件の確認を受けている。

本報告では、岐阜県における医薬品等試験検査体制の確保の状況について報告する。

表1 公的認定試験検査機関の要件

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 試験検査の成績書の発行	
10 試験方法の妥当性確認	

2 品質管理監督システム

2.1 品質管理監督システムの概要

2.1.1 品質マニュアル及び文書体系

当所では、公的認定試験検査機関として行う医薬品等の試験検査に係る品質管理監督システムを構築し、適正かつ円滑に実施し、さらに継続的に試験検査の信頼性を向上させることを目的として品質マニュアルを作成した。品質方針を「国民の命と健康を守るという絶対的な使命感に基づき、純良な医薬品の流通を目指して、判断の遅延なく、高い透明性の下で業務を遂行する。」と定めて定期的にレビューしている。

当所の品質管理監督システムは、図1に示す文書体系で構成される。第1階層の品質マニュアルは、品質管理監督システム全体の構成を明確にした文書である。第2階層の手順書等は、公的試験検査業務について、確実に運用かつ管理する手順を明確にした文書である。第3階層の収去品毎の標準業務手順書及び記録は、公的試験検査業務の運用・管理に係る詳細な手順書とその結果に関する記録の文書である。



図1 岐阜県保健環境研究所の品質管理監督システムの文書体系

文書を作成する際には、厚生労働省科学研究「医薬品の品質ガイドラインの実施に係る品質試験及び検査実施機関の品質システム等に関する研究」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、GMP調査当局の品質マニュアル、共通の手順書等を参考にした²³⁾。

なお、薬務水道課の認定要件の確認、他県からの情報収集等により文書改訂を行い、現在、品質マニュアルは第5版、改訂が多い手順書で第6版となっており、品質管理監督システムの継続的な改善に努めている。

2.1.2 組織

当所は、総務課、疫学情報部、保健科学部、生活科学部、環境科学部、食品安全検査センターから組織される。公的試験検査業務を適正かつ円滑に実施するために、医薬品等の検査を担当してきた生活科学部を中心に、岐阜県保健環境研究所長（以下「所長」という。）を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を図2のとおり定めた。

試験検査部門は、品質管理監督システムに基づく公的試験検査の業務全般を担当する。生活科学部長を試験検査責任者とし、理化学検査を実施する生活科学部員及び微生物学検査を実施する保健科学部員を試験検査担当者としている。

信頼性保証部門は、試験検査結果の信頼性を確保するため、試験検査部門から独立した組織とし、品質管理監督システムの遵守・維持に関する業務を担当する。疫学情報部長を信頼性保証責任者とし、試験検査部門以外の生活科学部員を信頼性保証担当者としている。

信頼性保証責任者及び信頼性保証担当者は、実際に公的試験検査業務を実施しない者とし、独立性を確保している。

その他、文書管理、変更管理、逸脱管理、自己点検、試験方法の妥当性確認、教育訓練、苦情等処理の責任者を年度当初に定めている。

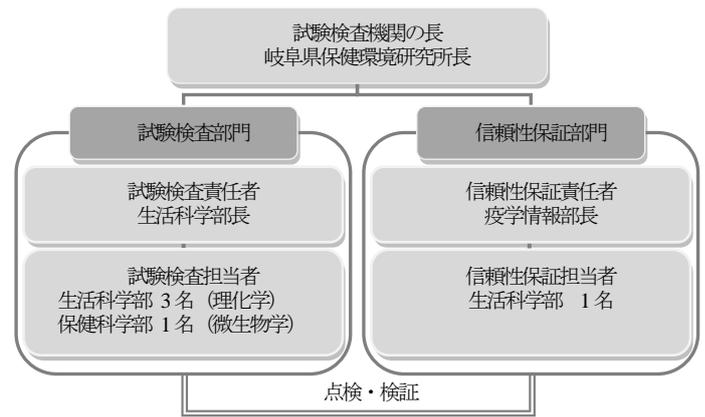


図2 公的試験検査業務に係る組織図

2.2 試験検査関連業務

2.2.1 検体の受け入れ、保管管理

対象となる試験検査は、厚生労働省が実施要領を作成している後発医薬品品質確保対策の溶出試験、岐阜県が収去した医薬品等の規格試験がある。

検体の受付者は、試験依頼品目送付書により、検体の名称、品名、検体番号、製造番号、製造販売者名、数量、試験検査項目等を確認する。送付書を複写し、確認した事項にレ点を付け、確認した日付、確認者を記載する。検体採取日、量、廃棄日等を記載する検体管理簿を作成し、検体を管理する。

検体は施設可能な所定の場所に保管する（図3）。室温保存の検体は、温度管理された試験室の保管庫に、冷所保存の検体は、温度管理された冷蔵庫に保管している。保管場所の温度は、校正された最高最低温度計で計測し、定期的に保管温度管理記録表に記入し、試験検査責任者が確認している。保管温度が逸脱した場合に超過した期間や逸脱の影響を評価できるよう温度ロガーで記録を行っている。



図3 検体（室温保存）の保管状況

2.2.2 試験検査

試験検査責任者は、委託者と事前協議を行い、試験検査の年間計画を策定する。試験検査は、試験方法の妥当性を確認し、試験検査手順書を作成する。妥当性の確認は、日本薬局方参考情報「分析法バリデーション」に準じ、検体の種類及び入手量を勘案して可能な

範囲で実施する。日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格等の試験方法は妥当性が確認されたものとしている。

試験検査担当者は、試験操作、使用試薬、調製試液、機器管理番号等が記載できる試験記録様式を作成し、試験検査責任者の発行承認を得る。試験を実施するとともに試験記録に必要事項を記載し、生データを添付して試験検査責任者の確認を得る。試験記録を記載する場合には、消去できない筆記用具を使用すること、訂正する場合には二重線で消し、訂正印を押して修正部分を記載することを手順に定めている。

2.2.3 試験検査成績書の発行

試験検査担当者は、試験実施後、試験結果表及び検査結果個票を作成する。

試験検査責任者は、検査結果を評価し、試験検査成績書作成者に試験検査成績書を作成させ、記載内容を確認する。データの完全性を確保するため、検査結果に添付された生データが原本であることを確認し、その旨を記録している。

信頼性保証担当者は、検査結果及び試験検査成績書について照査を行い、信頼性保証責任者は、試験検査成績書の発行の承認を行う。

試験検査成績書は、所長の決裁を得た後、委託者に発行される。

2.2.4 衛生管理

公的試験検査業務では、安全面に配慮し、手袋、白衣、保護メガネ、マスク等の保護具を必要に応じて使用する。無菌室では、汚染防止のため、専用の予防衣及び履物を着用する。

試験検査担当者は、公的試験検査業務の実施区域及び設備を定期的に清掃し、清掃記録表に記入し、試験検査責任者の確認を得る。実施区域は、原則として専用区域とし、他の試験検査と共用する場合は時間的に分離し、同時に実施しないこととしている。

2.2.5 試験設備（機器）及び器具の管理

公的試験検査業務に使用する機器、点検計器類及びカラムには、管理番号を付与する。機器は配置図を作成して管理し、点検計器類及びカラムは保管場所を指定している。

試験検査責任者は、各機器について管理責任者を指定し、機器の計画的な点検・校正のため、試験検査担当者に機器点検・校正計画表を作成させ、確認した後、信頼性保証責任者の承認を得る。計画表は年度毎に更新している。

各機器管理責任者は、管理手順等を定めた機械器具保守管理標準作業書に従って、使用時点検及び定期点検を行う（図4）。外部委託により点検・校正を行う場合は、あらかじめ作業内容を確認した上で委託する。



図4 公的試験検査機器（天秤）

点検・校正の実施結果について、機器点検・校正記録台帳に記入し、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。機器に対しては、公的試験検査機器であること、機器名称、機器管理番号、点検日、次回点検予定等を明示したラベルを作成し、試験検査責任者の確認を受けた後、機器に貼付する。ラベルは、点検が完了した後、更新して貼り替えている。他の業務に使用する高速液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、分光光度計、pHメーター、天秤については、すべての使用概要を機器使用管理記録表に記入し、試験検査責任者が記録を確認している。

試験検査担当者は、点検等に使用する温度計、分銅、ストップウォッチ、回転計を点検計器類として指定する。点検計器類の校正計画、校正実施結果、表示、使用管理記録は、機器と同様の管理を行っている。公的試験検査業務に使用するカラムについても、指定してその旨を表示し、すべての業務についてカラム使用管理記録表で管理を行っている。

2.2.6 試薬・試液、標準品等の管理

試験検査担当者は、試薬・試液、標準品、調製試液、移動相、培地等（以下「試薬・試液等」という。）に管理番号を付与し、管理台帳に購入・調製日、使用及び廃棄の履歴を記録して管理する。容器に名称、管理番号、入手日、使用期限、開封日、開封後の使用期限、保管条件等を表示できるラベルを貼付する。

試薬・試液等は、検体と同様に、施錠可能な所定の場所に保管する。試薬・試液等の温度管理は、検体と同様に行っている。

2.2.7 試験用菌株の管理

試験用菌株は、公的試験検査業務で使用する好気性菌、嫌気性菌及び真菌とし、管理番号を付与し、管理台帳で管理する。

2.2.8 試験用水の水質管理

公的試験検査業務で使用する水は、試験検査結果に影響を及ぼさない水質であることを試験検査前に確認する。試験検査担当者は、有機体炭素、導電率等の管理項目について記録表に記入して試験検査責任者の確認を得る。

2.3 信頼性保証関連業務

2.3.1 変更の管理

公的試験検査業務に関する施設、設備、試験方法、手順書、記録等を変更する場合の対応について手順書に定めている。

変更管理責任者は、変更を計画する担当者に変更管理記録を起案させ、部門責任者を通じて報告させる。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の有無を判断する。妥当性確認の必要がある場合、担当者に妥当性確認記録により検討を行わせて変更内容とともに評価する。信頼性保証担当者に変更内容の照査を依頼し、信頼性保証責任者の承認を得る。

信頼性保証責任者は、必要に応じて変更に係る教育訓練の実施を指示する。

2.3.2 逸脱の管理

公的試験検査業務において、試験検査設備・機器、試薬、試験検査手順等に関して逸脱が発生した場合の対応について手順書に定めている。逸脱とは、承認された計画、手順または設定された基準からの乖離としている。

逸脱管理責任者は、逸脱発見者に応急処置、試験検査責任者に原因究明等を行わせ、逸脱内容、是正措置案等を記載できる逸脱連絡書で報告させる。逸脱内容を評価し、信頼性保証責任者の承認を得た後、必要な是正措置、予防措置を担当者に実施させ、逸脱の是正及び予防措置報告書を作成し、試験検査責任者及び信頼性保証責任者の承認を得る。

逸脱のうち、秤量ミス、メスアップミス、器具の破損等の明らかな操作ミス、停電等による装置停止（再測定が可能で重大な影響がないと考えられる場合）を軽微な逸脱として規定している。この場合は逸脱の是正及び予防措置報告書の発行を省略できる手順としている。

2.3.3 苦情等の処理

公的試験検査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、不服等（以下「苦情等」という。）を受けた場合の対応について手順書に定めている。

苦情等処理責任者は、苦情等を受け付けた職員に苦情等処理簿を作成させ、試験検査責任者に苦情等の内容を評価させる。試験検査責任者の判断等を含めて内容を照査し、速やかに信頼性保証責任者及び所長に報告を行う。

試験検査責任者に苦情等に対する事実関係の確認、原因究明後、苦情等処理責任者は、報告された調査結果を照査する。苦情等の調査結果について、信頼性保

証責任者及び所長に報告した後、試験検査責任者に委託者への報告を指示する。

なお、試験検査責任者から委託者への調査結果の報告は、苦情等を受け付けた日から30日以内としている。

2.3.4 自己点検

公的試験検査業務において、品質管理監督システム及び手順書等を遵守しているかを確認し、是正する自己点検を実施する。定期的な自己点検は、年1回として、自己点検責任者が実施時期を定める。この他、臨時の自己点検として、公的試験検査において問題が発生時、苦情発生時等、所長が必要と認めた場合に実施する。

自己点検責任者は、自己点検実施者とともに自己点検チームを編成し、年度当初及び臨時の自己点検時に自己点検実施計画書を作成し、信頼性保証責任者の承認を得る。自己点検実施者は、計画及びチェックリストに基づいて自己点検を実施し、その結果を報告書に記載する。改善が必要な事項について指摘事項等欄に記載する。なお、自己点検実施者が自ら実施した業務の点検は行わないこととしている。

自己点検責任者は、自己点検終了後、信頼性保証責任者に報告する。改善が必要な事項について、指示事項/是正に関する連絡票を用いて、改善すべき業務の担当者に指示する。是正措置内容及び対応予定時期の妥当性を確認し、信頼性保証責任者の承認を得る。指示事項進捗管理表を用いて管理し、改善担当者から完了報告を受けた場合、是正措置を確認し、信頼性保証責任者に報告する。

2.3.5 教育訓練

公的試験検査業務を担当する職員が業務を実施する上で必要な知識、技能及び問題解決能力を習得し、適切に業務を遂行するために教育訓練を実施している。

教育訓練責任者は、教育訓練プログラムに基づき、年度当初に教育訓練に関する年間計画を立案し、信頼性保証責任者の承認を得る。職員が所外で研修を受講した場合には、復命書を回覧し、所内で実施する研修については、実施報告書で信頼性保証責任者に報告する。

年度の教育訓練が終了した時点で、実施結果報告書を信頼性保証責任者に提出し、承認を得るとともに、所長に報告する。職員が個人別教育訓練履歴を記録し、教育訓練責任者及び信頼性保証責任者の承認を得る。

2.3.6 文書及び記録の管理

公的試験検査業務に関連した文書及び記録は適切に管理することが求められる。

所長は、手順書の作成、改訂、廃止に関する承認及び記録の承認を行う。信頼性保証責任者は、手順書の

作成, 改訂, 廃止等が必要と判断した場合, 文書作成担当者に実施内容を指示する。

文書作成担当者は, 指示に基づき, 手順書を作成する。作成した手順書を起案し, 試験検査責任者の確認, 信頼性保証責任者の照査, 所長の承認を得る。

文書管理責任者は, 作成された手順書に対して固有の文書番号(階層-固有の連番-版数)を発番し, 手順書管理台帳に記入して管理を行う。手順書は, 表題, 施行日, 作成者, 確認者, 承認者を記載した表紙, 制定・改訂履歴, 目次, 内容, 添付様式等で構成する。手順書原本は所定の書庫に保管し, 手順書原本の電子ファイルは所定の共有フォルダ内にパスワードを付けて管理している。

手順書が制定又は改訂された場合, 手順書の写しを関係職員に配布し, 手順書管理票に記録し, 受領の確認を得る。手順書が改訂又は廃止された場合, 配布された旧手順書を回収し, 手順書管理票に回収日を記録する。手順書原本, 記録(特定生物由来製品等に関するものは除く。)等は, 5年間保管することとしている。

2.3.7 マネジメントレビュー

所長は, マネジメントレビューを実施することで, 公的試験検査業務に関して品質管理監督システムが維持されていることを確認するとともに, 必要に応じて改善を図っている。

信頼性保証責任者は, 原則年1回, マネジメントレビューのための事前調査, 調査結果の報告, 指示事項の伝達, 改善状況の確認を行う。事前調査の項目は, 品質方針の見直しの必要性, 試験検査結果報告期限の遵守状況, 前回のマネジメントレビュー, 委託者による認定要件の確認, 自己点検での指摘事項の改善状況等である。事前調査の結果をマネジメントレビュー実施記録書にまとめ, 所長に報告する。所長は, 事前調査結果を確認し, 信頼性保証責任者及び試験検査責任者に必要な対応を指示する。信頼性保証責任者は, その結果を実施記録書にとりまとめ, 試験検査責任者の確認及び所長の承認を得る。指示事項があった場合は, 指示事項/是正に関する連絡票を発行し, 改善対応者に通知する。対応者は, 是正措置内容を記入し, 信頼性保証責任者及び所長の承認を得る。

2.3.8 規格外試験検査結果の処置

公的試験検査業務において規格外試験検査結果(以下「OOS」という。)が発生した場合の対応について手順書に定めている。

試験検査担当者は, OOSが発生した場合, 試験検査責任者に報告する。試験検査責任者及び試験検査担当者は, 試験操作等チェックリストにより試験操作等について, 誤操作及び異常の有無を調査する。

試験操作ミス等による異常値であることが判明した場合, 逸脱処置及び改善措置を行った上で, 別の担当者が再試験を実施し, 再試験結果が適合であれば, 異常値の試験結果を破棄し, 再試験結果を採用する。

試験操作等に起因しないと考えられる場合, 試験検査責任者は必要に応じて試験検査担当者とともに再試験を行う。再試験不適合となった場合, 若しくは明らかに試験操作等に起因しない不適合であると判明した場合, 試験検査責任者は規格不適合連絡書を作成し, 信頼性保証責任者に報告する。

信頼性保証責任者は, 報告内容を精査し, 試験検査責任者とともに, 試験操作等, 試験方法の妥当性, 検体の品質劣化等について異常の有無を確認し, 併せて再試験を指示する。再試験の結果が不適合と判断された場合, 承認書等の試験方法の妥当性に問題がある場合もしくは検体の品質劣化があると想定された場合, 所長の承認を得た後, 試験検査責任者に OOS として委託者に連絡して対応を協議させる。

2.3.9 利益相反の確認

公的試験検査業務に係わる職員は, 試験検査の透明性を確保するため, 倫理規程等を遵守する必要がある。公的試験検査業務に係わる職員は, 利益相反自己申告書により自己宣誓し, 所長に提出する。

所長は, 毎年度, 公的試験検査業務に係わる職員が利益相反に該当しないか, 確認を行う。

2.3.10 取り決め及び委託者による認定要件の確認

公的試験検査業務の受委託に関して, 委託者である薬務水道課長と取り決め書を作成し, 双方で保管している。委託者は, 取り決め書に基づき, 当所が公的認定試験機関としての要件を満たしているか, 年に1回, 実地又は書面により確認することとしている。

3 今後の課題

公的試験検査業務に関する課題は, 人員に限られることである。職員数が少なく, 他の業務を兼務しているのが現状であり, また, 職員の定期的な人事異動もある。日常業務につきながら行う教育訓練(On the Job Training)等を通して技術継承を行っていく必要がある。

当所における公的試験検査業務は, 同一製品の同一項目を長期間繰り返し行うことは少なく, 毎回異なる製品, 異なる試験検査内容であることが多い。また, 県民の健康被害を防止するため, 迅速な結果を求められる場合もある。試験検査に関する情報収集, 標準的な試薬・試液等の準備に努めることが重要である。

法令はもちろん, 関連する通知, PIC/S や各国の規制当局から発行されるガイダンスについて, 情報収集する必要がある。データ完全性については, 監査証跡,

ユーザのアクセス権限管理等ができない分析機器があり、機能を有する機器に更新するまでの間、運用で対応する。

4 まとめ

当所では、平成24年8月に医薬品等の公的試験検査を行うため、品質マニュアル等の関連手順書を定め、設備面及び運用面の体制整備を進めてきた。

公的認定試験検査機関として体制を維持し、さらなる試験検査成績の信頼性保証の向上を目指して、上記の課題への対応に加えて、マネジメントレビュー、自己点検、教育訓練、薬務水道課による認定要件の確認等によって品質管理監督システムの見直しに積極的に取り組み、より良いシステムとなるよう改善していく。

文 献

- 1) 厚生労働省 医薬品査察協定・医薬品査察協同スキーム (PIC/S) 加盟の承認について <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000046256.html>
- 2) 厚生労働省通知：「品質マニュアル」の配布について、平成24年3月30日、薬食監麻発0330第1号、2012。
- 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、平成24年3月30日、薬食監麻発0330第3号、2012。

Testing system of medical supplies in Gifu Prefecture

Takao CHIKUMOTO, Hiroyuki TADA, Hiroyuki NAGAI, Erina KOHYAMA,
Yoshihiko KAMEYAMA, Atsuko MURASE, Tetsuro ITO

*Gifu Prefectural Research Institute for Health and Environmental Sciences:
1-1, Naka-fudogaoka, Kakamigahara, Gifu, 504-0838, Japan*