

品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿

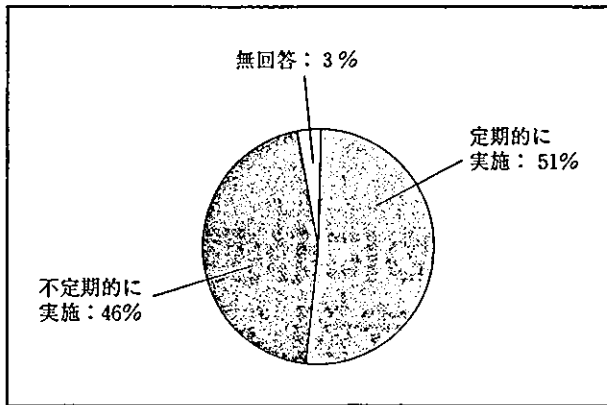


図1 アンケート協力事業所における教育訓練の実施状況

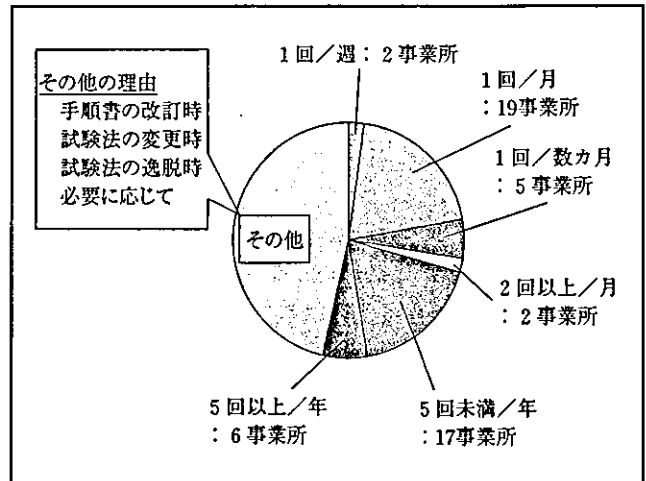


図2 アンケート協力事業所における教育訓練の実施頻度

1. 教育訓練が果たしている役割 (現状解析)

実際の製薬企業において、教育訓練は品質保証システムの中でどのような位置付けにあるだろうか？ 現状解析のため、筆者らが厚生労働科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究(主任研究者：楡山行雄)」分科会(分科会座長：只木晋一)¹⁾において、平成14年度に東京医薬品工業協会および大阪医薬品協会の各事務局を通じて、各GMP委員会加盟会社総計95事業所の品質管理責任者を対象に行ったアンケートの中で、教育訓練に関連する結果を図1に、図2には教育訓練の実施状況、また、表1にその内容について示した。

図1より、95事業所のうち、教育訓練を定期的実施している事業所は53事業所であった。ただし、品目や項目によっては不定期に実施するなど、事業所内でも必ずしも統一されていないケースも見られた。次に教育訓練の実施頻度であるが、最も多かったのは月に1回のペースであり、また2事業所においては、週に1回のペースで教育訓練を実施していると回答した(図2)。教育訓練の内容としては、実施回数が多い事業所では、主として講習会、セミナー形式の勉強会が多いことがわかった。また、実施頻度が少ない事業所の例として、「手順書の改訂、試験法の変更があったとき」、「試験結果に逸脱が認められたとき」などがあげられた。定期的または不定期に実技的な教育訓練(実地訓練)を実施していると明確に回答した事業所はそれほど多く見られなかったが、認

表1 アンケート協力事業所で実施している教育訓練の具体的内容

- 講義、研修、講習会、セミナー形式
- GMP、薬事関連
- 分析技術・理化学試験関連
- 製品知識、品質管理
- 日本薬局方に関する知識
- 社外セミナー
- 実地訓練
- 試験操作法
- 機器点検・校正方法

定制度を設けることによって、試験者がある一定以上の技術レベルを有していることを担保している事業所も見られた。

2. SOPのもつ意味

SOPの本質とはどのようなものであろうか？ SOPは係る作業の手順を定めた、つまり標準化した操作を文書化したものであり、この文書を定めることにより操作を行う者が常に一定の手順で操作を行い、一定の品質を維持した製品が達成される。SOPを遵守することはGMPで求められている要件であるが、SOPを遵守する質、つまり操作を行う者が目標とするレベルの操作を行い得るかどうかは、質のよい教育訓練の実施により達成されるだろうし、定期的な訓練を行うことによって、そのレベルが維持されると思われる。このようにSOPと教育訓練は、操作を行う者の知識・技術レベルの向上、および維

持に対して、重要な役割を果たすものであり、これらの質(内容)によっては品質試験結果や判定に大きな影響を及ぼす可能性があることも考慮しなければならないだろう。

品質試験に関して言えば、例えば製造承認書の規格及び試験方法の写しを、また薬局方に収載された試験法では、薬局方の医薬品各条の写しをそのままSOPとして適用しているケースが見られる。このような設定法は問題ないのであろうか？

SOPとは試験操作の流れの中で「ばらつき」が発生し、結果に影響を与える可能性が高い部分をより詳細な具体的な操作を規定することにより、「ばらつき」の因子を極力減じるようにした手順を文書化したものである。これに対して、製造承認書の規格及び試験方法の規格、ならびに公定試験法の操作手順そのものは一般化された手順であり、実際的にはその試験者によっては試験結果に「ばらつき」が生じる可能性が十分に考えられる。したがって、これらの規格をそのままSOPとして適用することは妥当でないと考える。

では、教育訓練を行っていれば、規格をそのままSOPとしても構わないのだろうか？ この場合も答えはノーである。例えば、希釈方法で「(1→100000)」などの表記がある。これは固体であれば1g、液体であれば1mLをある溶媒に溶かして100000mLとすることを指す。製造承認書の規格及び試験方法の規格や公定試験法でよく見られる表記法であるが、この場合、試験操作で100000mL(100L)の計量容器を用いることは現実的ではないであろう。したがって、固体の試料であれば、10mgの試料をとり、1000mLの計量容器を用いて溶解する。あるいは100mgの試料をとり、1000mLの計量容器を用いて溶解し、さらにその10mLをとり、100mLの計量容器に希釈するなどの操作が考えられる。これらの手順の選択については、知識や経験が豊富な試験者であれば、両者の結果を比較した場合でも適切に試験を行うことが可能であるかもしれない。しかしながら、これは知識や経験が豊富な試験者が行った結果が、たまたまりズナブルであったということであり、すべての試験者が同等な結果を与えるとは限らないと考えるべきである。

問題は、試験者が操作手順を複数選択可能であることにある。つまり、試験の質の恒常性を維持するためには、

操作手順を限定するべきであり、その限定された操作手順は、バリデートされていなければならない。さらには、試験操作に用いる器具についても同様に、ある程度、限定する必要があるであろう。「器具の選択については、分析者の常識」との意見をしばしば耳にするが、常識が人によって異なることも時によってはあり得るかもしれない。適切な常識は教育訓練により、ある程度はカバーすることも可能であるが、「…は大丈夫であろう」ではなく、「…であった場合はどうすればよいか？」とする品質に係わるリスク管理の考え方が人為的ミスを防ぎ、確実によい品質が保証されることに繋がると言える。



GMPの適正運用に向けたSOPの あるべき姿

SOPの存在が形骸化している事業所を見かけることがある。ここでいう形骸化とは、文書化された操作手順が用意されているにも関わらず、その内容がGMPの中で本来果たすべき役割を持ち合わせていない場合を指す。これはSOPの本来持つべき機能や役割を考えずに、設置(文書化)することに重点を置いていることに起因するのではないかと推察する。このことは前項で述べた、製造承認書の規格及び試験方法や公定試験法をそのままSOPとして採用する考え方にも共通して言える部分でもある。

では、SOPとはどうあるべきか？ 試験結果に影響を与えずに「ばらつき」を極力減じるために定めた手順、その手順を規定することが最も重要なことである。したがって、試験操作に関する常識的な知識や技術を適切に理解している者が、SOPの内容を十分に考慮、設定することが必要であろう。

前項でも例示した希釈法などでは、試料の量、採取する希釈原液の容量、使用する計量用器具などの詳細を具体的に規定することが望ましい。その他には、「よくふり混ぜ」、「遠心分離」、「超音波を照射し」など、その程度を規定しなければ、試験者によって「ばらつき」が生じる可能性は高くなることは容易に推察できる。したがって、SOPにその詳細を規定する際には、「よくふり混ぜる」とはどのような操作を行えばよいか、また「遠心分離」を行うのであれば、どのくらいの回転数で何分間行うのか、「超音波を照射する」のであれば、どの装置

品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿

を用いて、どれくらいの時間、照射するのかを具体的に示すことが重要であろう。もちろん、規定の設定は科学的妥当性に基づいていなければならない。

4. GMPの適正運用に向けた教育訓練のあるべき姿

製造または品質管理部門の業務従事者に対する教育訓練は、その成果が医薬品の品質に大きな影響を与えることがあるため、重要である。教育訓練の場合もGMPにおける要件として実施が義務付けられているが、その内容や教育訓練を受ける者にとって、どのように成果が反映されているかの評価など、詳細は各社各様である。

品質試験部門における教育訓練で取り上げられている内容は、知識的側面と実技的側面に大きく分けられる。知識的側面では表1に示したように、GMP・薬事関連の基礎教育、分析法などの理化学試験に関する基礎知識、製品知識および日本薬局方関連に関わる項目があげられている。これらは、いずれも試験者に対する教育訓練で

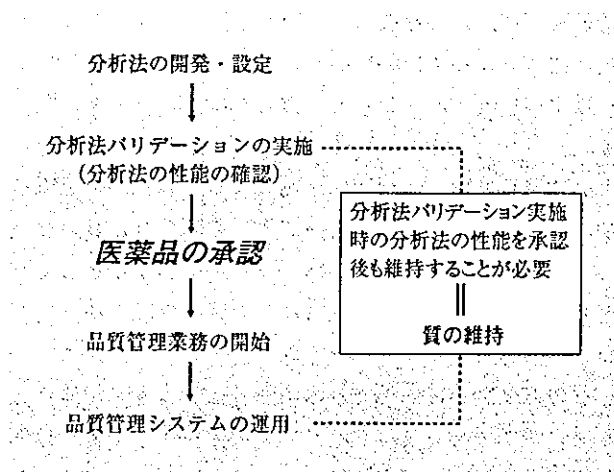


図3 品質試験で理想とすべき質の移管の流れ

は不可欠な内容である。

では、どのような教育訓練の実施形態が理想的であると言えるだろうか？ どの内容を選択するかという点では、各事業所における製造品目などにより異なるであろうが、教育訓練により得られる成果の質が向上することを常に意識した計画を立案することが重要なポイントであると言える。例えば、教育訓練により試験者が習得する技術レベルは、開発段階で得た試験法の評価と同等以上の質を維持するような結果が、恒常的に得られるレベルとなることが理想である。すなわち、これは開発段階から試験室への試験法の技術移管の一部として考えた場合、開発段階で得られた分析法における性能の質の維持が、教育訓練の内容やプログラムを構築する上で重要な軸として考慮すべきポイントとなることを意味する。図3に、品質試験における理想とすべき質の移管の流れを示した。品質試験室で実施される分析法(規格及び試験方法)は、開発段階でその性能が評価され、承認される。つまり、理想的には、品質試験で行われる試験は、承認された時点における性能を維持する必要がある、そのためには試験者の操作技術のレベルも分析法の性能を維持することが可能なレベルである必要がある。

ここでいう「分析法の性能」とは、試料に対する分析法のもつ特性のことであり、例えば分析法バリデーションで検討される項目などがあげられるが、その中で特に影響を受ける可能性が高い項目は精度であろう。分析法の性能を維持するためには、製造する医薬品の「規格及

HPLC
高速液体クロマトグラフィー用

カラムヒーター U-620

ニーズに合った豊富な機種からお選び下さい。

- ・温度精度 ±0.1~±0.5℃
- ・カラム長 最大 30~60cm
- ・形状 一体型/分離型
- ・価格 12~24万円

詳細はカタログをご請求下さい。

スガイケミ株式会社

本社 〒641-0043 和歌山市字須4丁目4番6号
TEL. 073-424-4033 FAX. 073-422-1177

営業部(東京) 〒103-0027 東京都中央区日本橋3-12-1 三木ビル
TEL. 03-5202-2471 FAX. 03-5202-2466

(大阪) 〒542-0081 大阪市中央区南船場4丁目3番11号 豊田ビル
TEL. 06-6251-0604(代) FAX. 06-6244-0078

ホームページ <http://www.naxnet.or.jp/~sugaicmi>

DM資料請求カードNo.76

び試験方法」に規定した分析法が妥当であることが承認された際に得た性能，すなわち開発時の分析法バリデーションで得た性能と同等の性能をもつことが重要であると考えている。例えば，試験を担当するための実地訓練として，併行精度の評価と同様の操作を行い，得た精度が開発時に得られた併行精度，または室内再現精度の結果と同等であるとする範囲を満足することで，技術レベルの評価を行うことも1つの策であると考えられる。また，技術的な教育訓練は新規の試験を担当するときのみに行い，ある一定のレベルをもつことが確認された以降は，その技術が維持されると考えがちであるが，同様の操作を繰り返している場合でも，試験者に癖が生じることも多く，これが「偏り」となって結果に影響することもある。そのため，定期的の実技試験も実施し，所定の技術レベルの範囲にあることを確認することも必要であろう。

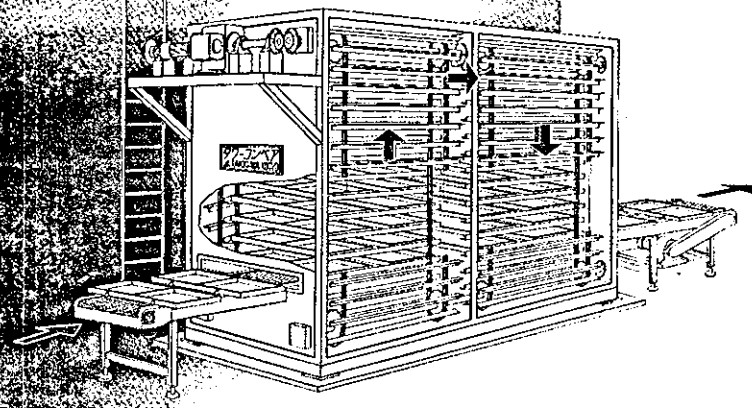
筆者らは以前に，分析結果に影響を与える「ばらつき」の因子の1つとして，「試験者」をあげていたが，試験者が分析操作において引き起こす「ばらつき」を減じる

ためには，適切なSOPの設置と遵守，そしてこれらに基づく試験操作を確実に履行することを可能とする，教育訓練の実施が不可欠であることを提唱した²⁾。つまり，品質試験に関するSOPと教育訓練に求められているものは，適切な試験の判定を行うために必要となる適切な試験(分析)操作の実施を保証し，分析結果が逸脱した場合の要因分析を迅速に行うことを可能とするような，品質に係わるリスク管理のための機能であるとしても過言ではないと考えている。

しかしながら，もちろん，分析の性能を維持するための教育訓練の実施のみを重要視しているのではなく，これに関わる知識的側面の充実も図るべきである。特に試験者には，担当する試験法に係るSOPで細かく規定された内容について，なぜこのような規定がなされたかを理解する必要があるし，一般論的な理化学試験の基礎やGMPの概念を十分に理解することはもちろんのこと，品質試験を実施する際のモラルなどを学ぶことも試験(分析)の質を維持するための品質に係わるリスク管理の1つとして必要であろう。知識的側面の充実が技術的レ

医薬原材料等の連続加熱・乾燥に

加湿・冷却・凍結・発酵・保管...etc 時間経過を必要とするものにご利用ください。



タワーコンベア

POINT 1

立体スペースを利用しますので、従来のコンベアに比べ効率のよい設備が計画、施工できます。

POINT 2

製品搬送にはトレイ、セイロ式とエンドレス(ネット、スラット)方式があり、液体からバラものまで幅広い製品に対応が可能です。

POINT 3

処理製品が常に水平に保たれて移動します。水平レベルを要求する製品の処理に最適です。

POINT 4

起動⇄停止時のショックがほとんどなく、製品の破損、変形がありません。



本工場に常に運転できる状態で設置しております。見学、テスト等お気軽にご利用ください。

滝川工業株式会社
TAKIGAWA KOGYOU CO., LTD

本社 〒675-0127 兵庫県加古川市別府町石町52
TEL (0794) 35-1221 (代) FAX (0794) 35-1223
東京 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2丁目6番1号 エイコービル4階
TEL (03) 3662-4281 (代) FAX (03) 3662-4284



DM資料請求カードNo.236

品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿

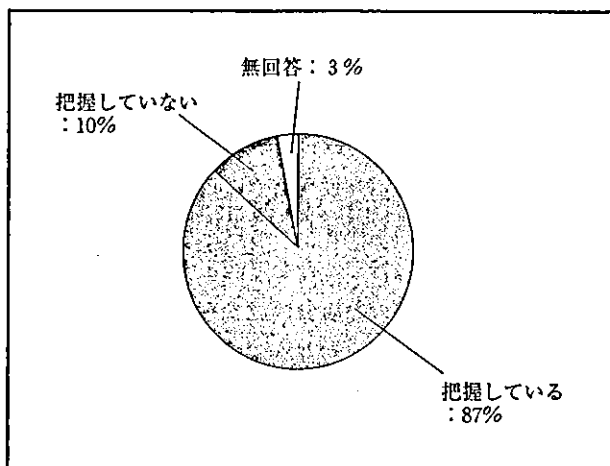


図4 アンケート協力事業所におけるバリデーションデータの把握率

ベルの向上をサポートすることとなるし、モラルの教育はSOPなどの遵守や確実な試験操作への意識を高め、品質試験の結果の質を維持、または向上させることに繋がる。これらのことを総合的に判断し、教育訓練の内容やスケジュールを検討することが望ましいと言える。

5 開発段階で得たデータの重要性

前項で示したように、試験(分析)法がもつ性能の維持と結果の恒常性を担保するためには、開発段階で得たデータが重要な役割を果たすことは明らかであり、品質試験室においてもこれらのデータを十分に考慮し、活用する必要がある。

では、品質試験室では、実際に開発段階のデータやバリデーションデータをどの程度把握しているだろうか？図4に筆者らが行ったアンケート結果を示した。把握していると回答した事業所は全体の約87%を占めており、これらのデータの重要性に対する認識が高いことがわかった。今回のアンケートでは、データの活用方法について「必要時に参照する」との回答が多く、具体的な活用実態を把握することは困難であったが、教育訓練の内容で実地訓練を行う割合があまり高くないことも含め、積極的に教育訓練に活用している傾向は少ないのではないかと推察する。一方で、「把握していない」と回答した事業所も全体の約10%を占めていたが、理由として、「これらの情報を使う必要がない」または「移管時の取

り決めがない」などがあげられた。これらの事業所では、主として受託製品を扱っている場合が多く、開発段階のデータの入手が困難であることも考慮すべき点である。

「なぜ、このような試験方法を設定したのか？」との疑問の答えは、開発段階にある。例えば、光で分解しやすい化合物であれば、遮光して操作を行う必要が生じ、化学体積計を遮光用のものを用いるなどの対策が講じられる。逆に言えば、試験操作の中に分析の対象となる化合物の情報があるということでもある。そして、このような化合物がもつ「注意を要する性質」が、試験結果などにも大きな影響を与える可能性が高い。開発段階で得たデータにはこのような「注意を要する性質」が含まれており、これを知り、理解することが「質の高いSOP」の設置を可能とし、また不適切な品質試験の実施を排除するための品質に係わるリスク管理に大きく貢献することとなるであろう。

6 品質試験の質の恒常性維持に必要な品質保証システムの構築で重要な因子は何か？

品質試験の質の恒常性を維持するにはどうしたらよいか？言い換えれば、維持させるためには維持を妨害する因子を除去することが重要である。では、維持を妨害する因子、あるいは維持が保てなくなる要因として、どのようなものが考えられるだろうか？

以下に代表的な例を示す。

- ①技術移管時(開発段階から品質試験室へ)
- ②試験者の変更
- ③装置などの変更(試薬などの変更も含む)
- ④ルーティン作業で見られる慣れによる試験者の「癖(偏り)」の発生
- ⑤試験者におけるモラルハザード
- ⑥不適切なSOPの設置および教育訓練 など

これを基に「質の恒常性」を維持するための品質保証システムの構築を試みた場合に、どのような点に着目すべきであろうか？以下にその流れを示した。

- ①技術移管時：分析法の性能が維持されていることの評価

1) SOPの設置(開発担当者とのすり合わせと確認)

- 2)教育訓練プログラムの構築と実施
- 3)試験担当者による分析の性能の確認(要求される性能を出せるか?)
- ②試験者の変更:前任者の技術レベルとの同等性の確認
- 1)同等性の評価法の設定
- 2)後任者への教育訓練の実施
- 3)実技試験の実施(前任者と同等であると言えるか?)
- ③装置・試薬などの変更
- 1)同等性の評価法の設定
- 2)後継機の設置,校正状況
- 3)同一ロットまたは均質な試料を用いた結果の確認(許容範囲にあるか?)
- ④ルーティン作業で起こり得る「偏り」の防止
- 1)SOPの遵守
- 2)定期的な実技面の教育訓練と技術レベルの確認
- ⑤試験者におけるモラルハザード
- 1)教育訓練などによる徹底周知
- 2)発生したミスの報告を行いやすい環境,ならびにシステムの構築

⑥不適切なSOPの設置および教育訓練の防止と改善

- 1)開発時のデータで得た化合物の「注意を要する性質」を考慮した設定
- 2)分析操作で起こり得る「ばらつき」を考慮した設定
- 3)開発データ,SOPおよび教育訓練の有機的リンク
- 各事業所で製造される品目はさまざまであり,質の高い保証を行うためには,扱う化合物の特性により,それらに対応した品質保証のシステムを構築し,またそれを十分に理解し,ある水準以上の技術レベルと品質保証へのモラルを併せ持つことが可能な試験者を育成するべきであろう。



7. 公定試験法と品質保証

日本薬局方などの公定書に記載されている医薬品の品質保証システムを考える場合,重要なことは何だろうか?

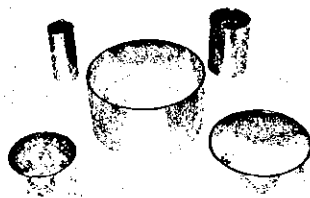
筆者が行ったアンケートの中で,「公定試験法を用

バイオ・医薬品・食品プラント用配管に **KUZE** ISO9001認証

**KUZEWELクリーンパイプで
ベストソリューションを提供します。
(ステンレス鋼サニタリーBA管)**

SUS316L BA (JIS G3447 TBS)

公称	寸法(mm)		内表面粗さ
	外径	肉厚	
1S	25.4×1.2		Ra≤0.5μm
1½S	31.8×1.2		〃
1¾S	38.1×1.2		〃
2S	50.8×1.5		〃
2½S	63.5×2.0		Ra≤0.6μm
3S	76.3×2.0		〃
1¾S	89.1×2.0		〃
4S	101.6×2.0		〃



特長:

- 1) 溶接ステンレス管を冷間引抜後,光輝焼鈍(BA)するので内外面とも光輝肌であります。
- 2) 管の内外面は研磨砥粒,パブ粉のかみ込み…等がなく品質的に安定しています。微粒子フリーです。
- 3) 無研磨表面なので不動態皮膜も除去されることなく耐食性も向上します。
- 4) 管内外面が平滑なため不純物が付着しにくく洗浄性が良くなります。
- 5) 溶接ステンレス管を母材として使用するので価格も研磨品並みです。
- 6) このBA管を母材とするEP管では研磨砥粒の残留に起因する諸問題は発生しません。

- 上記以外のサイズ・鋼種についてもご相談下さい。
- ご要望によりEP管(電解研磨管)も製造致します。
- ご要望により精密洗浄も致します。

スーパーステンレス鋼
YUS270でも製造開始。

—— 従来のシームレスBA管と併せてご利用下さい。 ——

株式会社 **久世ベロズ工業所**

東京営業所: TEL.(044)555-1411 FAX.(044)555-1415
 大阪営業所: TEL.(06)6462-9051 FAX.(06)6462-9054
 本社: 石川県河北郡津幡町字南中条74-1
 TEL.(076)289-4740 FAX.(076)289-2136
 E-mail:s-info@kuze.com Internet:http://www.kuze.com/

DM資料請求カードNo.19

品質試験の質を維持するために必要な保証システムのあるべき姿

いる場合、何らかのバリデーションを行っているか？」の問いに対して、71%の事業所で「公定試験法に対してバリデーションを行わない」との回答を得た。「バリデーションを行わない」理由として、「公的に分析法バリデーションが確認されているから（公定試験法であるから、すべての試験室で分析可能な方法として確立された方法であると理解）」が最も多かった。

しかしながら、公定試験法を実施する際には、その個々の試験室において、実際に用いる装置などにより、適切に公定試験法を試験可能かどうか、バリデーション（適格性評価）を実施する必要があることはもちろんのこと、賦形剤の種類、製造工程および／または原材料の質などが必ずしも同じでない製剤を対象とする場合には、不純物のプロファイルが異なる可能性も考えられる。したがって、公定試験法が対象とするすべての製剤に何の疑いもなく適用可能であり、また、その規格を満足していることだけで品質が確実に保証されていると断言することは、必ずしも容易ではないと思われる。また、「公的に分析法バリデーションが確認されている」ことと、ある製剤を試験対象とした場合に、その試験法が「適用することが妥当であるかどうかバリデーションされている」ことと、混同して考えることは望ましくない。ある製剤への公定試験法の適用をはじめると、装置などの適格性評価はもちろんのこと、公定試験法で「見ることのできる品質」が、試験対象の製剤の「見なければならぬ品質」に適切に対応しているかどうか、確認することが品質に係わるリスク管理の概念を十分に反映させた品質保証システムの構築として万全策となるのではないだろうか。

おわりに

改正薬事法の施行で全面的委受託が可能となる。委受託制度では、「5. 開発段階で得たデータの重要性」で示したような開発時のデータなどが受託先に行き届かないケースが増加する可能性もあり、質の高い保証システ

ムの構築が困難となる場合も起こり得る。また逆に委託側としては、望むべき質を受託側が維持しているかどうか確認することが望ましい。これらのやり取りを怠ると両者間における品質保証のレベルの格差を生むことにもなるかもしれない。これらの問題は、品質に係わるリスク管理の主体をより複雑なものにすると予想される。現行の品質保証システムでは生じるリスクの検出感度が低かったものが、委受託におけるシステムでは高くなる可能性もある。これは、「過去に特に問題なかった」ことが「問題となる」可能性があることを意味する。最も重要なことは、リスクの要因に対して検出感度の高い管理体制を構築することであり、そのためには委託側企業と受託側企業間における十分な品質保証システムの理解と活発な情報交換が望ましいと考えられる。品質に係わるリスク管理の概念を十分に考慮した適切なSOPの設定と、適切な教育訓練プログラムの実施は、特に委受託企業間における品質保証概念のレベルの格差を減らすことにも有用であろう。

謝辞

本稿に引用したアンケート調査は、厚生労働科学研究補助金(医薬安全総合研究事業)「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究(H14-医薬-04, 主任研究者: 檜山行雄), 分科会 品質試験室の管理及び市販後安定性(分科会座長: 只木晋一)」における平成14年度の調査研究として、東京医薬品工業会および大阪医薬品工業協会のご協力により実施したものであり、両協会および回答いただいた事業所の担当者の方々に深謝いたします。

引用文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金(医薬安全総合研究事業)「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究(H14-医薬-04, 主任研究者: 檜山行雄)」, 平成14年度総括・分担研究報告書
- 2) 坂本知昭, 檜山行雄, 小嶋茂雄: 品質管理における保証システムのあり方 その1「クロマトグラフ分析におけるデータ評価と品質保証システムのあり方-分析のばらつきが試験判定に与える影響-」, PHARM TECH JAPAN, 20(3), 65 (2003)