

201328012A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成 26 年(2014)5 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

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

四方田千佳子 ----- 1

### II. 分担研究報告書

#### 1. 公的試験機関における品質システム

香取 典子 ----- 5

添付資料 1 GMP 調査要領 別添 2 (公的試験検査機関の要件)

添付資料 2 PIC/S 加盟と国立医薬品食品衛生研究所の品質システムの概要

添付資料 3 Japan's perspective on Partial-validation in Small Molecule Regulated Bioanalysis – Method Transfer and Life Cycle Management

添付資料 4 第50回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会(薬事部門)

#### 2. 品質システムにおける製剤評価に関する研究

伊豆津 健 ----- 55

#### 3. 公的試験機関の溶出試験の精度確保に関する研究

四方田千佳子 ----- 65

添付資料 1 : ツロブテロール 2 m g テープの溶出試験方法

添付資料 2 : パドルオーバーディスク法によるテープ剤の放出試験の共同検定  
実施要領

添付資料 3 : 6.12 皮膚に適用する製剤の放出試験法 (17 改正日局収載案)

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

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

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

## 研究要旨

公的認定試験機関における品質システム GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている GMP 査察国際団体（PIC/S）は、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。

本年度は地方衛生研究所と国立衛研からなる試験機関群が GMP 査察のための試験検査機能を担う公的試験検査機関（OMCL）として品質システムの構築を行い、PIC/S 加盟に必要なオンサイト査察に対応するための要件を検討し、合わせて各国の分析バリデーションの状況について調査、検討を行った。

凍結乾燥製剤の品質評価法と工程制御技術に関する研究 先進的な医薬品に対応した品質評価法と処方・工程制御技術の構築を目的として、凍結乾燥製剤について非破壊評価法による微細構造把握、ワイヤレス温度計を用いた工程中の品温計測、および製剤成分間の相分離が凍結溶液中における結晶化に与える影響を検討した。X 線顕微 CT 測定が氷晶形成誘導法など新規工程技術の評価に有用なことを明らかにするとともに、結晶化が成分間の混合濃縮相保持により抑えられること、およびリアルタイムの温度評価が機器に応じたプロセス時間の設定に有用なことを示した。

公的試験機関の溶出試験の精度確保に関する研究

現在登録試験検査機関の外部精度管理は実施されているものの、登録要件となっていない溶出試験の精度は保証されていない。EDQM では溶出試験の精度確保のための活動開始を報告しており、我が国でも溶出試験の精度確保の取り組みが必要と思われる。今年度は、17 局に新たに収載される予定の皮膚適用性剤の放出試験法のうち、パドルオーバーディスク法を取り上げ、試験法の共同検定を試みた。

キーワード： 公的試験機関、品質システム、精度確保、溶出試験

分担研究者

香取典子 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

伊豆津健一 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

### A. 研究目的

医薬品の国際的流通が進む中、GMP 査察団体の国際協調組織である PIC/S を通じ、国際協働が欧州を中心に米国をふくめ約 40 の加盟国により進められている。現在、我が国も PIC/S への加盟を目指している。加盟条件には、ISO17025 基準に準拠にした試験機関へのアクセスが求められる。公的認定試験機関における品質システム GMP 査察における公的試験検査機関（Official Medicines Control Laboratory; OMCL）は、各都道

府県の GMP 査察に対応する地方衛生研究所（地衛研）と国（PMDA）が行う GMP 査察に対応する国立医薬品食品衛生研究所（国衛研）および国立感染症研究所（感染研）が該当する。

本年度は、PIC/S の加盟申請直後であり、PIC/S によるオンサイト査察が OMCL に対して行われ、品質システム構築の完成と、さらに今後対応すべき問題点の抽出を行った。

凍結乾燥製剤の品質評価法と工程制御技術に関する研究 凍結乾燥製剤は、溶液での安定性確保が適さない先端的な DDS 医薬品やバイオ医薬品の広範な活用を可能に向けた手段として重要性が増している。本研究では凍結乾燥製剤の品質確保に向けた基盤構築を目的に、一次乾燥過程における氷晶と固体相の挙動に関する評価法となる顕微 X 線 CT スキャンを用いた構造解析、無線型

プローブを用いたプロセス中の温度計測、および処方成分の混合性と結晶化の関係を検討した。さらに、X線顕微CTスキャン装置の分解能を活用し、凍結乾燥固体の評価に最も重要と考えられる個別の氷晶跡の構造把握等を試みた。

公的試験機関の溶出試験の精度確保に関する研究 溶出試験の精度確保のためには、統一した試験法に従った多機関での共同検定の実施が望ましい。本年度は、17改正日本薬局方に収載することとした、皮膚適用製剤の放出試験法の中から、最も一般的なパドルオーバーディスク法を取り上げ、テープ剤の試験を実施することにより、試験法の妥当性の確認と共に、測定上の留意点を明らかにすることを試みた。

## B. 研究方法

(倫理面への配慮)

特になし。

### B-1. 公的認定試験機関における品質システム

研究分担者及び研究協力者によって組織された班会議を適宜開催し、国内の公的試験検査機関の現状分析を行い、平成24年2月16日に出された「GMP調査要領の制定について」[1]の別添2に示された公的試験検査機関要件[添付資料1]に基づき、品質マニュアルおよび下位の手順書類(図1)のひな型作成を行う。又、PIC/S オンサイト査察を考慮した品質システムの要件について議論を重ねると共に、情報共有のための場を設ける。また、海外の各国の分析バリデーションの状況について調査を行う。

### B-2. 凍結乾燥製剤の品質評価法と工程制御技術に関する研究

凍結乾燥には棚式の凍結乾燥機(Labconco社 FZ-6型)を用いた。凍結乾燥固体の3次元顕微X線CTスキャン評価にはTDM 1000H-II(2k)型(ヤマト科学)を用い、X線源40kV(0.085 mA)で約20分の走査測定(1000-1500ビュー)を行った。凍結乾燥過程の品温測定には、バイアル内投げ込み型熱電対と、TEMPLIS ワイヤレス温度測定/送信装置(iQ-mobil社)を用いた。

凍結溶液と凍結乾燥固体の熱測定にはDSC(Q-10, TA Instruments)を用いた。アルミセルに封入した水溶液(10 $\mu$ L)を-70 $^{\circ}$ Cまで冷却後に、5 $^{\circ}$ C/minで昇温測定した。一部の試料では昇温を-25 $^{\circ}$ C $\sim$ -5 $^{\circ}$ C(記載の無い場合は-10 $^{\circ}$ C)で一旦停止し、同温度で1 $\sim$ 480 min保持後に再冷却と昇温測定を行った。

### B-3. 公的試験機関の溶出試験の精度確保に関する研究

放出試験には、ツロブテロール2mgテープ(ホクナリンテープ2mgを用いた)。放出試験の実施方法はパドルオーバーディスク法とし、添付文書1に示した方法に従った。

地方衛生研究機関8機関と国立医薬品食品衛生研究所の計9機関による共同検定は、添付文書2の共同検定実施要領に従って実施した。添付文書3には、17改正日本薬局方収載予定の一般試験法6.12 皮膚に適用する製剤の放出試験法の掲載予定案を示した。

## C. 研究結果

### C-1. 公的認定試験機関における品質システム

#### (1)公的試験検査機関の現状分析

地方においては、一般に薬品より食品や環境(飲用水等)関係の検査業務量が多く、都道府県によっては県内に医薬品を検査できる公的な機関がない場合もある。このような状況下で公的試験検査機関を改善するには、複数の県を単位とするブロックを構成し、ブロック内の協力により弱体化した試験検査機能を補う必要があると考えられる。

#### (2)国立医薬品食品衛生研究所における品質システムの構築

PIC/S加盟申請を機に、その要求事項に添った品質システムに向けての体制が必須であった。OMCLとしての体制作りの基礎となったのは「GMP調査要領の制定について」[1]別添2の記載内容である。項目を表1に示す。信頼性保証部門は、所全体を統括する信頼性保証部門責任者に紐付ける形で、各部に信頼性保証副責任者を置くことになり、原則として各部の部長がこの責任者に当たることとした(図3)。また、試験検査部門責任者は原則として試験を担当する部または室の長がなることとした。個々の試験検査の結果をチェックする品質管理責任者は当該試験検査部門の試験担当者以外の者があたることになった。このように、当研究所の特殊性を考慮し、図4のような構成となった。

#### (3)品質マニュアルと手順書

昨年度は、国立医薬品食品衛生研究所および各地方衛研が運用可能な品質マニュアルと手順書類のひな形が作成された。

この品質システムに特徴的なのは上級管理者が試験検査品質にコミットメントすることであり、自己点検やマネジメントレビューによって常にシステムを見直し、現状に則したものに変わっていくことが期待され、またそれに必要な人的、財

政的リソースを確保するよう求められている。

#### (4)OMCLの認定査察

国立医薬品食品衛生研究所は OMCL として、2012年には監麻課の2013年にはPIC/Sのオンサイト査察を経験した。また同様に国立感染症研究所および地衛研3機関についても同様のオンサイト査察が行われ、それらの経験については第50回全国衛生化学技術協議会の部門別研究会で報告された。[添付資料4]

査察により指摘があった主な事項は、手順書・様式の不備、機器等の使用記録の不備、変更管理やOOSへの対応、責任者による確認や認証が不明確などに関するものであった。

#### C-2. 凍結乾燥製剤の品質評価法と工程制御技術に関する研究

(1)水溶液の凍結方法と乾燥固体の微細構造 減圧状態とした凍結乾燥機庫内への窒素ガス急速導入にともない、過冷却状態(棚温度 $-5^{\circ}\text{C}$ )とした溶液の上部から、各バイアル一斉の凍結開始と数秒間での領域拡大が観察された。また氷晶跡を示す細かな区画の大きさと形状は凍結方法によって異なり、氷晶核形成誘導と凍結後熱処理が氷晶サイズ成長に寄与することが確認された。

(2)凍結乾燥過程の品温評価 二次乾燥への移行時に残存する氷晶量が多い場合や昇温が早い場合には、熱供給の集中により品温がコラプス温度を大きく上回り、明確な構造崩壊を起こすことが想定された。

(3)凍結溶液における溶質の混合性と結晶化への影響 *myo*-イノシトールとデキストラン 40k の一方のみを含む凍結水溶液は、それぞれ  $T_g$  転移を示した後、DSC 曲線は氷の融解まで緩やかな吸熱側への変化を続け、昇温速度を下げた昇温走査すると *myo*-イノシトール 2 水和物の結晶化が観察された。2 水和物からは、結晶水が凍結乾燥工程の二次乾燥過程において離脱し、安定形の無水物結晶となる。リコンビナント・ヒト・アルブミン (rHA) と *myo*-イノシトールを含む凍結溶液では、デキストラン系と同様な混合濃縮相の保持と、相分離後の *myo*-イノシトール 2 水和物結晶化が示唆された。

#### C-3. 公的試験機関の溶出試験の精度確保に関する研究討

9 機関で実施要領に従って行った放出試験の結果をまとめ、一回目の結果を表1に二回目の結果を表2に示した。総じて、一回目よりも二回目の方が6ベッセルの測定値のばらつきが小さく、測定慣れが大きく影響しているものと思われた。

また、経口固形製剤では製剤の崩壊過程を伴うため、試験時間が長くなるほど溶出率のばらつきは小さくなるが、今回のテープ剤の放出試験においても、試験時間が長くなると、放出率の標準偏差は小さくなる傾向が見られた。これは、今回用いた試験法が、UV 測定によるもので、その吸光度が必ずしも大きくないため、測定上のばらつきが大きい。そのため、時間が長くなって測定値が大きくなったことで標準偏差が小さくなったものと推測される。次に、測定値のばらつきの一様性を、Cochran の検定により検討したところ、3時間及び7時間の測定点では、放出率は機関によってばらつき、6 データが機関内のばらつきが大きく棄却されたが、24時間後の値では、室内再現性も全体のばらつきと差が少なくなり、1 データのみが一様でないと判断された。

#### D. 考察

##### D-1. 公的認定試験機関における品質システム

これまでに、我が国における査察団体の品質システムの再構築のための、調査員の資格要件、品質マニュアル、公的試験検査機関の要件など主要要素につき3年の調査・検討を経て研究班の成果として提案した。

海外の OMCL は薬品の試験検査を専業としていくところが多く我が国の OMCL とは体制が大きく異なる。国立衛研で OMCL として試験検査に関与する部は、薬品部、生物薬品部、生薬部、遺伝子細胞医薬部、生活衛生化学部の5部のみであり、様々な試験検査に係る業務量は全業務量の約5%である。従って今後 OMCL としての体制を維持していくためには、毎年行われる認定査察、マネジメントレビュー、教育訓練と言った業務に対して十分なリソースを確保していく必要があると思われる。地方衛研についても、今後引き続き協力体制を継続し、グローバルな品質システムを国、地方とも維持して行かなくてはならない。

##### D-2. 凍結溶液における溶質の混合性と結晶化への影響

###### (1) 水溶液の凍結方法と乾燥固体の微細構造

X 線顕微 CT 測定では、凍結乾燥固体全体を試料とすることにより、内部の任意位置における構造の評価が可能であり、処方や工程設計およびスケールアップ時に形成する氷晶の構造と連続性の検討に有用と考えられた。同法は微細構造評価法として一般的な SEM と比較して、試料作製に伴う切断面の構造変化を受けにくいなどの利点

を持ち、広い領域での氷晶構造の把握とプロセスの妥当性判断に有用な評価手段になると考えられた。

(2)凍結乾燥過程の品温評価 凍結乾燥工程におけるバイアルの棚上位置による昇華挙動の違いなどを把握するため、ワイヤレス温度センサーは有用な PAT 機器として寄与することが確認された。

(3)凍結溶液における溶質の混合性と結晶化への影響 凍結乾燥製剤のモデルとなる多成分系の凍結溶液において、氷晶間の濃縮相における溶質の混合性が、結晶化挙動を左右する明確な要因となることが確認された。

### D-3. 公的試験機関の溶出試験の精度確保に関する研究

17 改正で収載予定の 6.12 皮膚に適用する製剤の放出試験法のうち、我が国で汎用されるパドルオーバーディスク法の共同検討を 9 機関で行った。9 機関での放出試験結果の平均値は、Grubbs の検定で異常値は認められず、いずれも妥当な放出率が得られていた。一方、Cochran による測定値の一様性の検定では、測定時間が早い場合ほど機関内での分散が大きいと判断されるものが散見された。

今回の検定で取りあげた製剤は吸光度測定による放出試験であり、その吸光度は 100% 放出した場合でも 0.15 と小さく、分析精度の点でやや問題が認められた。今回の測定では、放出試験の定量部分に由来する測定率のばらつきが大きいと考えられ、今後さらに測定条件にばらツキの要因の小さな製剤を選定して検討することが望まれる。

## **E. 結論**

### E-1. 公的認定試験機関における品質システム

本研究班の作成した品質マニュアルおよび手順書のひな型は、地衛研のみならず、国衛研においても品質システム構築に大きく貢献したと考えられる。今後、GMP 調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を継続的に担うために、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

### E-2. 凍結溶液における溶質の混合性と結晶化への影響

トレハロースとタンパク質について、複数アモルファス相への分離が、*myo*-イノシトールの場合

と同様に遅い結晶化への進行につながるとすれば、製剤設計および低温保存による混合性保持を、トレハロース結晶化による安定化作用の消失を防ぐ手段としての活用することが期待される。

### E-3. 公的試験機関の溶出試験の精度確保に関する研究

最終的に、共同検定に参加した 9 機関による試験では、機関内でのばらつきが大きな機関はあったものの、得られる放出率は一定範囲内にあり、規格試験の実施では十分な結果を与えるものと考えられた。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

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

—公的認定試験機関における品質システム—

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長 香取 典子

研究要旨

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている GMP 査察国際団体(PIC/S)には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 41 ヶ国(平成 25 年 1 月 1 日時点)が参加しており、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。さらに、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書を基に査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。我が国においても、平成 24 年 3 月に加盟申請を行い、承認に向けての対応が様々な方面でなされている。この研究においては、特にフォローアップが必要とされる公的試験検査機関への対策について検討を行い、我が国の PIC/S への加盟に貢献する。又、行政の国際協働作業によって、今後さらに増加する国際流通医薬品の品質保証に多大な貢献が期待される。

本年度は地方衛生研究所と国立衛研からなる試験機関群が GMP 査察のための試験検査機能を担う公的試験検査機関(OMCL)として品質システムの構築を行い、PIC/S 加盟に必要なオンサイト査察に対応するための要件を検討し、合わせて各国の分析バリデーションの状況について調査、検討を行った。

研究協力者

青木 登	医薬品医療機器総合機構
浅川 和宏	徳島県立保健製薬環境センター
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所
尾山 和信	医薬品医療機器総合機構
小和田 和宏	静岡県環境衛生科学研究所
加藤 篤	国立感染症研究所
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所
岸本 清子	東京都健康安全研究センター
熊坂 謙一	神奈川県衛生研究所
小出 達夫	国立医薬品食品衛生研究所
坂本 知昭	国立医薬品食品衛生研究所
櫻井 信豪	医薬品医療機器総合機構
佐々木 次雄	医薬品医療機器総合機構
沢辺 善之	大阪府立公衆衛生研究所
只木 晋一	埼玉県衛生研究所
長嶋 孝司	医薬品医療機器総合機構
鳴瀬 諒子	医薬品医療機器総合機構
花田 賢太郎	国立感染症研究所
檜山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所
松田 嘉弘	医薬品医療機器総合機構
守安 貴子	東京都健康安全研究センター

A. 研究目的

医薬品の国際的流通が進む中、GMP 査察団体の国際協調組織である The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)を通じ、

国際協働が欧州を中心に米国をふくめ約 40 の加盟国により進められている。現在、我が国も PIC/S への加盟を目指している。加盟条件には、ISO17025 基準に準拠にした試験機関へのアクセスが求められる。GMP 査察における公的試験検査機関(Official Medicines Control Laboratory; OMCL)は、各都道府県の GMP 査察に対応する地方衛生研究所(地衛研)と国(PMDA)が行う GMP 査察に対応する国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)および国立感染症研究所(感染研)が該当する。

本分担研究は日本共通の品質マニュアル及び共通の手順書の作成を通じ、国際基準を満たした公的試験検査機関の品質システム構築を目的とする。又、査察システムとの連携手法の提案も目的とする。全国共通のシステム構築を行うことにより、試験業務の信頼性の向上、透明度の確保に寄与するのみならず、我が国の PIC/S への加盟に貢献する。又、行政の国際協働作業によって、今後さらに増加する国際流通医薬品の品質保証に多大な貢献が期待される。PIC/S の加盟申請直後の平成 25 年度は、PIC/S によるオンサイト査察が OMCL に対して行われ、品質システム構築の完成と、さらに今後対応すべき問題点の抽出を行った。

B. 研究方法

研究分担者及び研究協力者によって組織さ

れた班会議を適宜開催し、国内の公的試験検査機関の現状分析を行い、平成24年2月16日に出された「GMP 調査要領の制定について」[1]の別添2に示された公的試験検査機関要件[添付資料1]に基づき、品質マニュアルおよび下位の手順書類(図1)のひな型作成を行う。又、PIC/S オンサイト査察を考慮した品質システムの要件について議論を重ねると共に、情報共有のための場を設ける。また、海外の各国の分析バリデーションの状況について調査を行う。

## C. 研究結果

### 公的試験検査機関の現状分析

GMP 査察における公的試験検査機関には、先に述べたように各都道府県に存在する地方衛生研究所(地衛研)とPMDAが行う査察に対応する国立研究所が対応している。OMCLには、利益相反の観点から、通常営利団体は登録を認められない。これまで開かれた当研究班の班会議および、地方自治体のGMP 査察担当者を含む拡大班会議によって、各都道府県の抱える諸問題が明らかになった。

地衛研と一口に言ってもその規模、役割は都道府県によって大きく異なり、薬事部門が独立して存在するところから、一つの部門で両分野の試験検査を行っているところなどがあり、一つの品質システムのひな型で全てのケースをカバーするためにはかなりの努力が必要であることが明らかであった。さらには、地方においては、一般に薬品より食品や環境(飲用水等)関係の検査業務量が多く、地衛研における薬事部門の業務減少などから、検査業務を取り止めてしまった自治体もあるとの報告があった。これは、医薬品の場合は製造所で品質の悪い医薬品が作られ、流通する可能性が過去に比べ低くなっており、違法・脱法薬品を除いては試験検査を行うニーズの薄れた医薬品試験に関しては様々なリソースが削られる傾向は押し止めがたいものがあることが原因であると考えられる。このような状況からPIC/Sに対応する品質システムを備える以前に、都道府県によっては県内に医薬品を検査できる公的な機関がない場合もある。

医薬品の品質が向上しているといえども、技術革新や医薬品供給網の国際化の進展に伴い、医薬品品質へのリスクは常に変化している。このような状況下で公的試験検査機関を改善するには、複数の県を単位とするブロックを構成し、ブロック内の協力により弱体化した試験

検査機能を補う必要があると考えられる。

いずれにしても、行政側には、今後も継続してGMP 調査の実効性を向上させると共に、医薬品の品質確保の一翼を担う責任があり、公的試験検査機関に対してもマネジメントレビュー等によって品質システム自体の稼働状況を常に監視し、改善していくことが求められる。

### 国立医薬品食品衛生研究所における品質システムの構築

PIC/S 加盟申請に伴い、OMCLとして位置づけられた機関には、GMP 調査権者と同様の品質システムの運用が義務づけられた。PIC/Sの試験施設に対する要求事項は以下の通りである。

- 規制当局は必要な分析を実施する能力のある試験機関を利用することができるか？
- 委託試験機関は国際的に認知された基準(ISO 17025, EDQMのOMCLネットワークで使用している規準等)に従ってクオリファイされているか？
- 試験機関に対して期待される業務、予測される結果、及びその機関の機能を充足するために投入される資源について詳細に記載した文書があるか？
- 試験機関の業務の全ての要素をカバーする手順があり、それが遵守されているか？
- 全ての製品不合格は文書化され、究明されているか？

以前から国立医薬品食品衛生研究所では市販医薬品の品質確保の一環として一斉収去試験を行ってきたが、GMP 調査に伴う収去サンプルの受入を行ったことは無かった。これまでの一斉収去試験においては、試験を担当した部または室がそれぞれ個別に試験結果に責任を持つような仕組みであり、所としての統一的な品質システムは存在していなかった。PIC/S 加盟申請を機に、上記要求事項に添った品質システムに向けての体制が必須であった。

OMCLとしての体制作りの基礎となったのは「GMP 調査要領の制定について」[1]別添2の記載内容である。項目を表1に示す。当研究所は厚労省直轄の施設研究機関であり、レギュラトリーサイエンスを基本とした医薬品分野、食品分野、生活関連分野、生物系・安全性分



野、安全情報関連分野における試験研究業務が中心である。研究部は20の部より組織され、各研究部の業務は行政対応だけでなく基礎研究部門による探索的研究も行われている(図2)。当研究所においてまず必要だったのは、GMP 調査に際して、発生する可能性のあるサンプルの受入を担当する部の特定である。最終的に OMCL として関与する部は、既に収去試験を行っている薬品部、生薬部および生活衛生化学部の他、現在は受け入れていないが将来受入の可能性のある生物薬品部及び遺伝子細胞医薬部とされた。

品質システムに欠かせないのは信頼性保証部門であるが、当研究所は各部、各室の専門に独自性があり、他の部門の人間が容易に当該部の試験内容を理解することは難しいと考えられた。そこで、所全体を統括する信頼性保証部門責任者に紐付ける形で、各部に信頼性保証副責任者を置くことになり、原則として各部の部長がこの責任者に当たることとした(図3)。また、試験検査部門責任者は原則として試験を担当する部または室の長になることとした。個々の試験検査の結果をチェックする品質管理責任者は当該試験検査部門の試験担当者以外の者があたることになった。このように、当研究所の特殊性を考慮し、図4のような構成となった。

#### 品質マニュアルと手順書

昨年度は研究班に参加している地衛研のメンバーを中心に、公的試験検査機関が共通に使える品質マニュアルおよび下位の手順書のひな型が作成され、国立医薬品食品衛生研究所および各地方衛研が運用可能な品質マニュアルと手順書類のひな形(図1)が作成された。

国立医薬品食品衛生研究所における品質マニュアルの個々の項目については以下の通りである。

#### 目的、適用範囲、定義

まず、目的は「継続的に試験の信頼性を向上させること」と明確に規定されている。さらに適用範囲では「GMP 調査要領の制定について」[1]がこの品質マニュアルの作成の根拠となっていることが示され、OMCL の定義と、当研究所が OMCL として受け入れる検体について述べられている。検体は大きく分けて立ち入り検査(薬事法第71条に基づく検査命令)、一斉収去(薬事法第69条第3項、第69条の2第1

項に基づく一部収去)および検定(薬事法第43条による検定)のいずれかによるものと明確に法的根拠が示されている。

#### 参照規格

PIC/S の要求する試験検査機関の品質システムは国際規格に準拠していることが求められ、品質マニュアル中に ISO17025-2000、ISO9001-2008 を参照しているという文言を入れる必要がある。これらの ISO 規格の要求を表5に示したが、これらの規格はすでに ICH Q10 に規定されている品質システムと同様のものである。PIC/S 加盟のためのオンサイト査察時は特にこの国際規格が参照されていることが重視された。

#### 国立医薬品食品衛生研究所長の責任(コミットメントと品質方針)

この品質システムに特徴的なのは上級管理者が試験検査品質にコミットメントすることであり、自己点検やマネジメントレビューによって常にシステムを見直し、現状に則したものに变えていくことが期待され、またそれに必要な人的、財政的リソースを確保するよう求められている。この、「commitment」に対して簡潔に一言で言い表せる日本語はなく、意味としては「責任を持って関与し遂行する」となる。試験の品質を保証するためには人事権と財務処理権を持つ所長が関与しない限り実行はおぼつかないという、正に現実的な背景を持っている。我が国の場合、ともすればタテマエが先行し実質が伴わないケースがあるが、グローバルな「コミットメント」はこの様なあり方に釘を刺しているとも言える。

#### 組織・責任

上記のような代表者の責任の下、品質システムを機能させるための各責任者が任命される。具体的には先に示した図3、4のような組織となった。現在まで厚労省に対する窓口として文書および検体の受け渡しの実務を担ってきた総務部長(業務課)を文書管理、検体管理および苦情処理の責任者としてとし、これまでの手順が生きるような形を考慮した。

#### 管理体制、職員

前述した通り各責任者にはそれぞれの責務が与えられる。また、実際に試験検査または信頼性保証を担当する者については、その者に担当者としての資格があるかが問われる。品質システムでは名目だけの責任者という存在は許されず、常に適格者かどうかを文書等によって明確に示すことが求められる。これは責任者のみならず試験検査の担当者、試験内容をチェックする品質管理担当者についても同様である。また、一旦適格者として認められたとしても、それは恒久的に保証されるものではなく、常に教育訓練によって最新のシステムに対応できることが求められている。従って適格者の認定についても定期的に見直しが行われる。上記のような責任体制では人事異動により責任者の交代を余儀なくされるが、上級の責任者に対しても、常に品質システムについての十分な知識を持ってもらうよう、教育・訓練を行う必要がある。

#### 施設および構造設備

施設および構造設備に関しては試験検査が滞りなく行えるような状態を維持するだけでなく、試験者への配慮も同様に求められる。当研究所は構造設備ともやや古い感否めないが、数年後に移転を控えており、移転後の構造設備については OMCL としての要件が満たされるような配慮が行われる予定である。

#### 手順書等

品質システムの骨子をなす品質マニュアルを頂点として必要な手順書が準備された。手順書のうち全所に共通なものをレベル2、各部または各室レベルで用意すべきものをレベル3として区別した。レベル2の手順書は先になされた通知[1]の別添2に記載された手順に対応している。マニュアルの構成を表9に示した。

#### 取り決め

この項では「委託者の長」と取り決めを結ぶこととなっているが、国立医薬品食品衛生研究所の場合、GMP 調査の調査権者である厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課（監麻課）となる。取り決めの項目の中には、検体や試験結果の授受の方法や重大な逸脱への対応案の他、当研究所で試験が困難な場合の試験委託についても取り決めに盛り込まれるこ

とが記されている。また、取り決めは毎年新たに結ぶことになっている。

#### 試験検査および成績の発行

品質マニュアルに記載されている試験検査と成績の発行の項には、どの試験検査にも共通する一般的な事項のみが記載されており、個々の試験検査に必要な具体的な内容はレベル3以下の手順書に記載される。ここでは検体の受け渡し、合否判定、試験の外部委託などについての一般的な事項が記されている。

#### 苦情等の処理

国立医薬品食品衛生研究所の場合、多くの機関からの検体を受け入れているわけではなく、委託機関は厚生省監麻課にほぼ限られているため、一般的な苦情処理の規定の必要性は低い。実際、「GMP 調査要領の制定について」別添2においても苦情処理という項目はなく、代わりに「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」と言う同種の項目がある。いずれは取り決めなどの項目に移行できるかもしれないが、PIC/S ガイドラインにおいては、苦情(Complaint)に関する項目は重要視されており、グローバル基準では試験を委託する機関として苦情対応がシステムに盛り込まれていることが重要視される。PIC/S では試験の委託者からの苦情や、収去先の製造業者等からの苦情のみでなく、薬局、医療関係者、消費者からの品質に関する情報への対応も OMCL に求められている。国立医薬品食品衛生研究所においても当該情報に関するリスク評価を行って、必要な対応をとる(関係部署等に連絡するなど)か、あるいは GMP 査察担当部門等と共同で評価する手順を検討しておく必要があると考えられる。

#### 文書および記録の管理

品質システムにおいては試験結果に紐付けられるすべての記録がトレーサブルであり、また改ざんの恐れがないような記録であることが求められる。変更等が行われた場合はその履歴についても確実に残さなければならない。また、記録が間違いのないものであることを担保するため、責任者の認証と日付が記録と共に無ければならない。

なお、保管期限については品質マニュアル

ではなくレベル2の「文書及び記録の管理に関する手順」に規定されており、通常の文書の保存期間は5年、生物由来製品および特定生物由来製品の試験検査に係る資料の保存期間は10年とされている。

## 品質システムの確立とメンテナンス

### 自己点検、試験検査の計画的な実施とマネジメントレビュー

会社などのマネジメントの基本である PDCA サイクル(計画 Plan→実行 Do→評価 Check→改善 Act)がここに取り込まれている。この考え方は ISO 9001、ISO 14001、ISO 27001、JIS Q 15001 などの管理システムにも取り入れられているが、品質システムにおいては、特に自己点検とマネジメントレビューが円滑な運営の要になっている。日本では一度定められたルールを変更することにためらいがあり、現状とそぐわない部分があっても無理をしてルールを守ろうとし、結果としてリスクを増大させてしまうケースがあるが、品質システムでは、システムの見直し(レビュー)を常に行いシステムを改善していくことにより、システムが単なるタテマエにならないように配慮することが求められる。

国立医薬品食品衛生研究所では品質マニュアル、各部共通の手順書作成後は関係者に対する訓練、教育として、説明会を実施し、PIC/S の概要、品質システムの意義、国衛研での実施など[添付資料 2]についての関係者の理解を深めた。

### OMCL の認定査察

国立医薬品食品衛生研究所は OMCL として、2012 年には監麻課の 2013 年には PIC/S のオンサイト査察を経験した。また同様に国立感染症研究所および地衛研3機関についても同様のオンサイト査察が行われ、それらの経験については第 50 回全国衛生化学技術協議会の部門別研究会で報告された。[添付資料 4]

査察に際しては、いずれの場合も当研究所の概略と品質システムの要約のプレゼンテーションを行った後、実地のラボツアーと文書体系と試験成績に関する書面調査が行われた。査察により指摘があった主な事項は、手順書・様式の不備、機器等の使用記録の不備、変更管理や OOS への対応、責任者による確認や認証が不明確などに関するものであった。査察の結果を受けて、自己点検の頻度を上げ、書面調査による認定の廃止、手順書の改訂などが行われた。

また、分析バリデーションに関しては議論がなされたが、こちらで新たに開発されたもの、大きく変更されたものに関してのみ ICH Q2 のレベルのバリデーションが必要との見解が示された。PIC/S オンサイト査察時の査察官の感想として「国衛研の印象として建物は古いものですが、機器は新しく、能力もしっかりしているという印象である。」とのコメントがあったことを付け加えておく。

## 第 8 回バイオアナリシス分析バリデーション・ワークショップ(WRIB2014)への参加報告

今年度は GLP や GCP などの査察対象となる分析法のバリデーションと規制への対応に関する議論への参加のため、また講演者としての招待を受け、本ワークショップに参加した。

FDA および EMA での規制当局の方針が発表され、これについて盛んな議論がなされた。また、演者として「Japan's perspective on Partial-validation in Small Molecule Regulated Bioanalysis – Method Transfer and Life Cycle Management –」と題する、分析法のライフサイクルマネジメントについての講演を行った[添付資料 3]。講演後の議論では日本の現状についての説明を求められるなど、活発な議論が行われた。これらの議論により、規制下の分析バリデーションについて各国の対応が理解でき、大変有意義であった。

## D. 考察

これまでの研究成果[2、3]で、我が国における査察団体の品質システムの再構築のための、調査員の資格要件、品質マニュアル、公的試験検査機関の要件など主要要素につき 3 年の調査・検討を経て研究班の成果として提案することが出来た。

海外の OMCL は薬品の試験検査を専門としているところが多く我が国の OMCL とは体制が大きく異なる。当研究所は医薬品、食品、生活衛生、安全性に関連する分野における研究業務が中心であり、大学や研究機関との共同研究のほか、企業も含めた産学官共同研究、外国政府機関、国際機関との連携ならびに JICA などを通じた海外への専門家の派遣や研修生の受け入れなどの国際協力、そして厚労省・PMDA などにおける各審議会への委員としての参画、地方衛生研究所への技術指導・交流など多岐にわたる活動が行われている。OMCL として試験検査に関与する部は、薬品部、生物薬品部、生薬部、遺伝子細胞医薬部、生活衛生化学部

の5部のみであり、様々な試験検査に係る業務量は全業務量の約5%である。従って今後OMCLとしての体制を維持していくためには、毎年行われる認定査察、マネジメントレビュー、教育訓練と言った業務に対して十分なリソースを確保していく必要があると思われる。ただ、データの信頼性保証という観点からは、OMCL業務のみならず研究データ一般についても今後求められていく傾向にあり、この品質システムの考え方を援用できる可能性もある。また、移転後は施設に関しても丸剤十分とは言えないセキュリティや十分なスペースの確保が望まれる。また、同じくOMCLとして活動していく地方衛研についても、現在、外部精度管理等や全国化学技術協議会等を通じて品質の確保に努めているが、今後も引き続き協力体制を継続し、グローバルな品質システムを国、地方とも維持して行かなくてはならない。

#### E. 結論

我が国におけるPIC/S加盟に伴う、査察団体の品質システムの再構築のための、公的試験検査機関の品質マニュアル、手順書案を研究班の成果として提案することが出来た。本研究班の作成した品質マニュアルおよび手順書のひな型は、地衛研のみならず、国衛研においても品質システム構築に大きく貢献したと考えられる。今後、GMP調査の実効性を向上させ、医薬品の品質確保の一翼を継続的に担うために、システム自体の稼働状況を常に評価し、改善していくことが求められる。

#### F. 健康被害情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産件の出願・登録状況

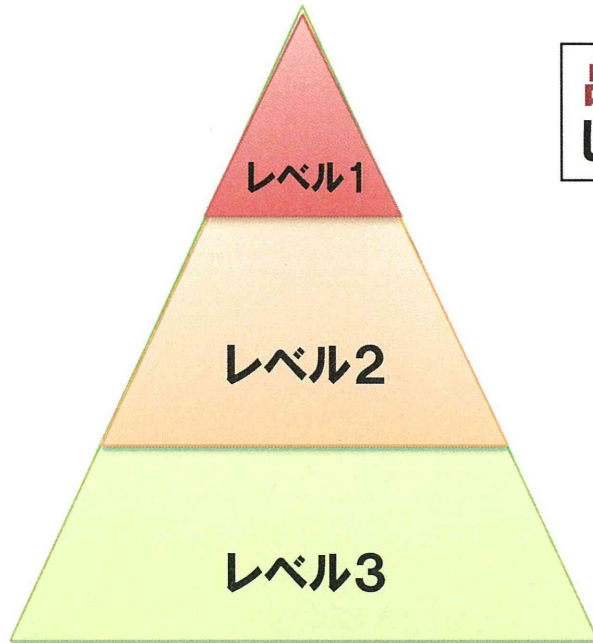
なし

#### 添付資料

1. GMP調査要領 別添2 (公的試験検査機関の要件)
2. PIC/S加盟と国立医薬品食品衛生研究所の品質システムの概要
3. Japan's perspective on Partial-validation in Small Molecule Regulated Bioanalysis – Method Transfer and Life Cycle Management –
4. 第50回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会(薬事部門)

#### 参考文献

1. 「GMP調査要領」、薬食監麻発0216第7号、平成24年2月16日
2. 平成23年度厚生労働科学研究報告書、GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究(H21-医薬-一般-009)研究代表者:四方田千佳子
3. 平成23年度厚生労働科学研究報告書、医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際整合化に関する研究(H23-地球規模-指定-007)研究代表者:櫻井信豪



**品質マニュアル**: 品質システム全体の構成を明確にした文書

**手順書等**: 品質システム及び試験検査業務を、確実に運用かつ管理を確実に実施するために必要な文書

**収去品毎のSOP及び記録**品質システム及び試験検査業務の運用、改善のために必要な記録

## 手順書等

1. 試験検査の委受託に関する取り決め,
2. 検体の受け入れに関する手順
3. 試験検査にかかる手順(衛生管理、校正、バリデーション等を含む)
4. 試験成績書の発行に関する手順,
5. 苦情等の処理に関する手順
6. 変更の管理に関する手順,
7. 逸脱の管理に関する手順
8. 自己点検に関する手順,
9. 教育訓練に関する手順
10. 文書及び記録の管理に関する手順,
11. マネージメントレビューに関する手順
12. その他試験検査を適正かつ円滑に実施するための手順

図1. 国立医薬品食品衛生研究所のOMCL品質システムの文書体系

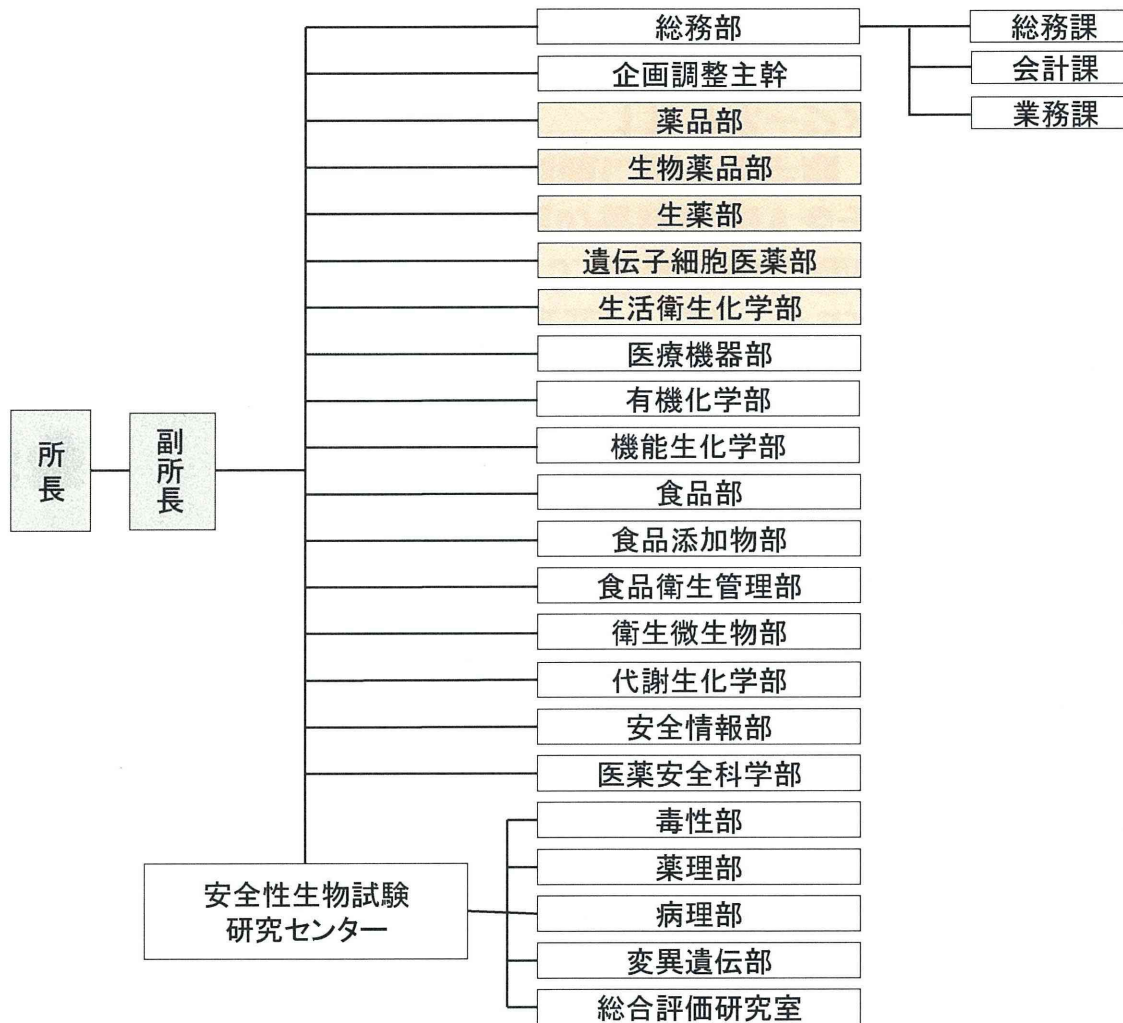


図2. 国立医薬品食品衛生研究所の組織図



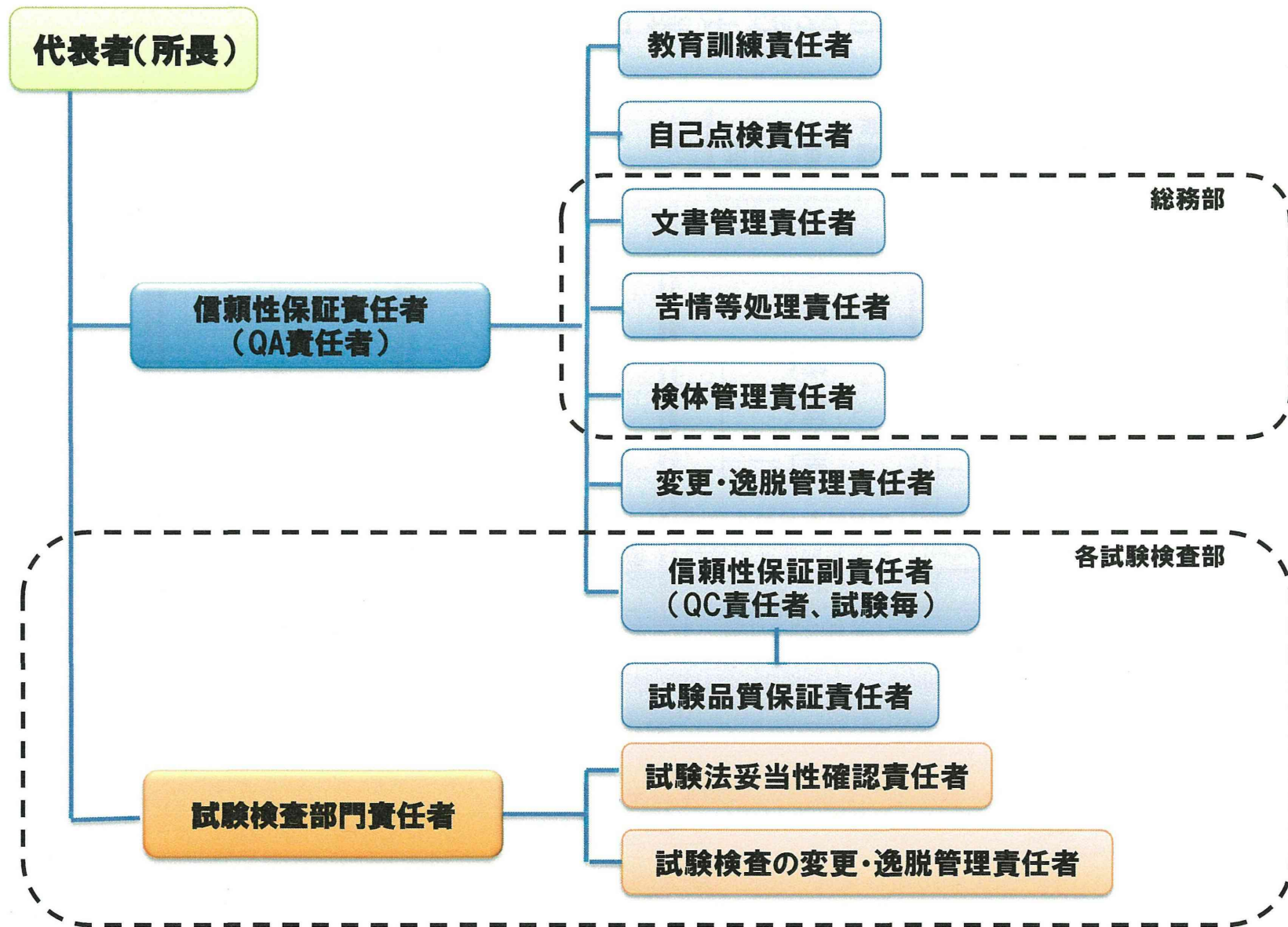


図3. 国立医薬品食品衛生研究所のOMCL組織・責任体制

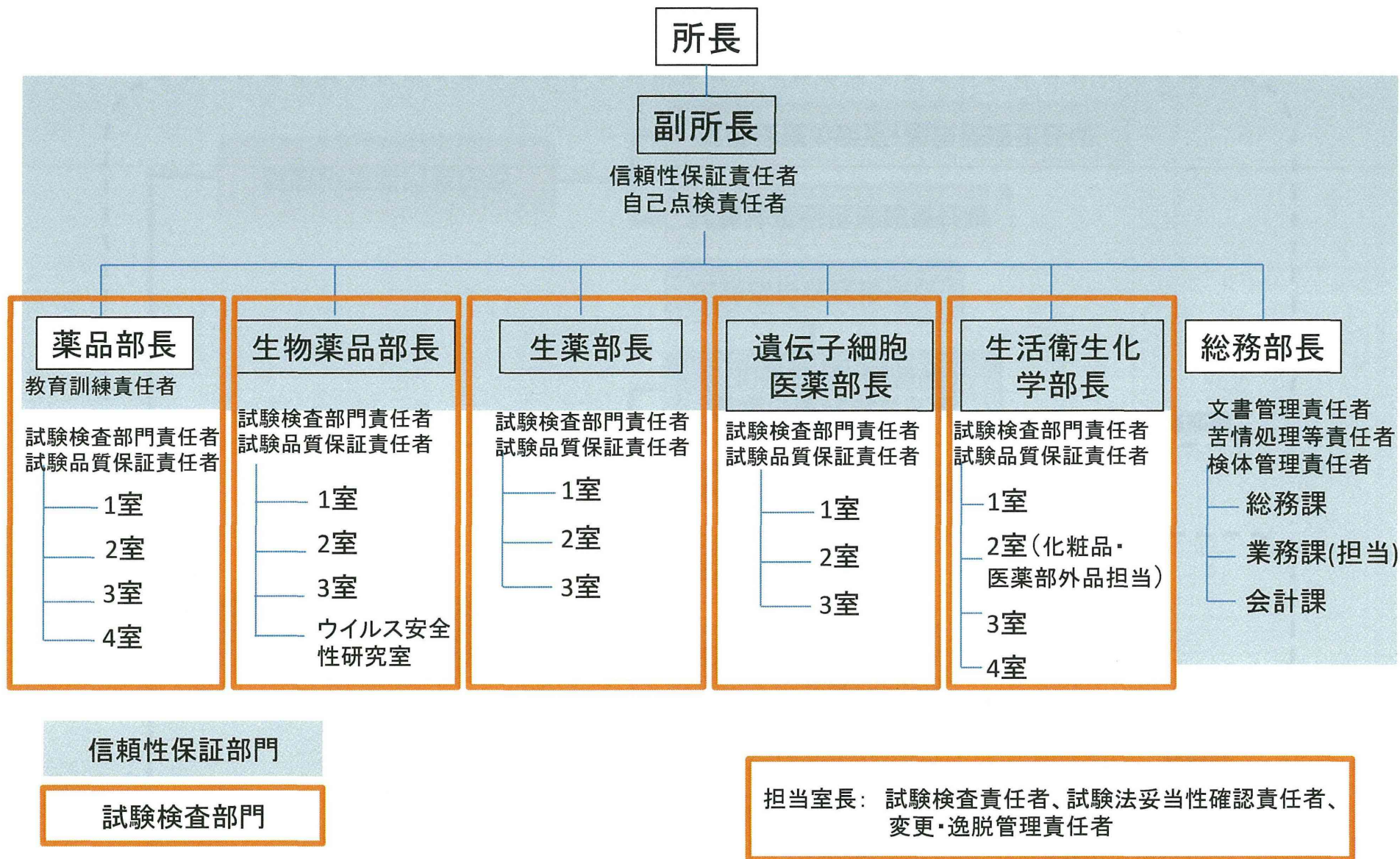


図4 国立医薬品食品衛生研究所OMCL組織図



表1. OMCLの品質システムに関する項目比較

国立医薬品食品衛生研究所の 品質マニュアル	「GMP 調査要領の制定について」別添2	ISO17025 / JIS Q 17025:2005
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 目的</li> <li>• 適用範囲</li> <li>• 定義</li> <li>• 参照規格</li> <li>• 国立医薬品食品衛生研究所長の責任</li> <li>• 組織・責任</li> <li>• 管理体制</li> <li>• 職員</li> <li>• 施設および構造設備</li> <li>• 手順書等</li> <li>• 取り決め</li> <li>• 試験検査</li> <li>• 試験検査の成績の発行</li> <li>• 苦情等の処理</li> <li>• 自己点検</li> <li>• 文書および記録の管理</li> <li>• 公的試験検査の計画的な実施</li> <li>• マネジメントレビュー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 適用範囲</li> <li>● 定義</li> <li>● 組織</li> <li>● 職員</li> <li>● 構造設備</li> <li>● 手順書等</li> <li>● 取り決め</li> <li>● 試験検査</li> <li>● 試験検査の成績書の発行</li> <li>● 試験方法の妥当性確認</li> <li>● 変更の管理</li> <li>● 逸脱の管理</li> <li>● 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</li> <li>● 自己点検</li> <li>● 教育訓練</li> <li>● 文書・記録の管理</li> <li>● 監督</li> </ul>	<p>序文</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適用範囲</li> <li>2. 引用規格</li> <li>3. 用語及び定義</li> <li>4 管理上の要求事項             <ol style="list-style-type: none"> <li>4.1 組織</li> <li>4.2 品質システム</li> <li>4.3 文書管理</li> <li>4.4 依頼、見積仕様書及び契約の内容の確認</li> <li>4.5 試験・校正の下請負契約</li> <li>4.6 サービス及び供給品の購買</li> <li>4.7 依頼者へのサービス</li> <li>4.8 苦情</li> <li>4.9 不適合の試験・校正業務の管理</li> <li>4.10 改善</li> <li>4.11 是正処置</li> <li>4.12 予防処置</li> <li>4.13 記録の管理</li> <li>4.14 内部監査</li> <li>4.15 マネジメントレビュー</li> </ol> </li> <li>5 技術的要求事項             <ol style="list-style-type: none"> <li>5.1 一般</li> <li>5.2 要員</li> <li>5.3 施設及び環境条件</li> <li>5.4 試験・校正の方法及び方法の妥当性確認</li> <li>5.5 設備</li> <li>5.6 測定トレーサビリティ</li> <li>5.7 サンプリング</li> <li>5.8 試験・校正品目の取り扱い</li> <li>5.9 試験・校正結果の品質の保証</li> <li>5.10 結果の報告</li> </ol> </li> </ol>

## 添付資料 1

### 別添 2（公的認定試験検査機関の要件）

医薬品等の試験検査を実施する公的認定試験検査機関に求められる要件について

#### 1. 適用範囲

本規程では医薬品及び医薬部外品（以下「医薬品等」という。）の試験検査を行う公的認定試験検査機関に対し、この公的認定試験検査機関が適切に管理され、かつ提出される試験検査結果の妥当性を確保するための要件を定めるものである。

#### 2. 定義

- 一 公的認定試験検査機関とは、GMP 調査権者から医薬品等の試験検査を受託する機関として、国（PMDA を含む。以下同じ。）又は都道府県が本規程に基づいて認定した機関をいう。
- 二 試験に供される医薬品等（以下「検体等」という。以下同じ。）とは、国又は都道府県等が採取及び入手した検体又は薬事法第 6 9 条第 3 項及び同法第 6 9 条の 2 第 1 項の規定により国又は都道府県等が収去した検体をいう。
- 三 委託者とは、医薬品等の試験検査を委託する各調査当局（国の試験機関であれば厚生労働省及び PMDA、地方自治体の試験機関であれば都道府県）をいう。

#### 3. 組織

公的認定試験検査機関の長は、試験検査データの信頼性を確保するため、試験検査業務を担当する組織から独立した信頼性保証業務を担当する者又は部門（「信頼性保証業務を担当する組織」という。以下同じ。）を設置しなければならない。

#### 4. 職員

公的認定試験検査機関の長は、試験検査業務や信頼性保証業務を適正かつ円滑に実施しうよう、試験検査業務や信頼性保証業務を担当する組織ごとにそれぞれ責任者を置かなければならない。

#### 5. 構造設備

公的認定試験検査機関は、受託する試験検査を実施するために必要な試験検査施設、試験検査設備及び関連する用役設備を有すること。

#### 6. 手順書等

公的認定試験検査機関の長は、試験所ごとに試験検査が適切に実施されるよう、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書等」という。）を作成し、これを保管しなければならない。

- 一 試験検査を受託する契約に関する取り決め事項
- 二 検体等の受け入れに関する手順
- 三 試験検査にかかる手順（衛生管理、校正、バリデーション等を含む）
- 四 試験成績書の発行に関する手順
- 五 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
- 六 変更の管理に関する手順
- 七 逸脱の管理に関する手順
- 八 自己点検に関する手順
- 九 教育訓練に関する手順
- 十 文書及び記録の管理に関する手順
- 十一 その他試験検査を適正かつ円滑に実施するための手順

## 7. 取り決め

公的認定試験検査機関の長は、検体等の試験検査の受託に関し委託者の長と取り決め（例えば、文書の保管、委託者による立入検査、業務改善等の指示等）を作成し、保管しなければならない。

## 8. 試験検査

- 一 試験検査部門は、手順書等に基づき、検体等の試験検査にかかる業務を計画的かつ適切に行わなければならない。
- 二 試験検査にかかる検体採取、保管、試薬調製、試験検査作業、試験データの計算等について、その記録を作成し、これを保管しなければならない。
- 三 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管しなければならない。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管しなければならない。

## 9. 試験検査の成績書の発行

- 一 公的認定試験検査機関は、試験検査の結果を記載した試験検査成績書を作成し、委託者に交付するものとする。
- 二 公的認定試験検査機関の長は、試験検査成績書を交付するにあたっては、あらかじめ定めた部門に、手順書等に基づき、試験検査の結果を適切に評価し、試験検査成績書を作成させる業務を行わせなければならない。

## 10. 試験方法の妥当性確認

公的認定試験検査機関の長は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 次の掲げる場合においては、試験方法の妥当性を確認すること。

- イ 試験検査を新たに開始する場合
- ロ 試験検査手順が大きな変更があった場合
- 二 定期的に試験方法の妥当性を確認すること。

#### 1 1. 変更の管理

公的認定試験検査機関の長は、試験検査手順等について、試験検査データに影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該変更が試験検査データに与える影響を評価し、その評価結果をもとに、当該変更を行うことについて信頼性保証業務を担当する組織の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 二 前号の規定により信頼性保証業務を担当する組織の承認を受けて変更を行うときは、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ずること。

#### 1 2. 逸脱の管理

公的認定試験検査機関の長は、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、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録すること。
- 二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。
  - イ 逸脱における試験検査データへの影響を評価し、所要の措置を執ること。
  - ロ イに規定す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すること。
  - ハ ロの規定により報告された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。

#### 1 3. 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

公的認定試験検査機関の長は、発行した試験検査成績書に関する苦情等を受けた場合、あらかじめ指定した者に手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該苦情等にかかる事項の原因を究明し、試験検査作業等に関して改善が必要な場合においては、所要の措置を講ずること。
- 二 当該苦情等の内容、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、確認を得ること。

#### 1 4. 自己点検

公的認定試験検査機関の長は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務