

# 第 1 章

## グローバルに対応するラボ管理に関する ガイドラインと重要項目

## はじめに

一定の品質の医薬品を供給する上で、QC(Quality Control)ラボは、客観的な評価(試験検査)を行うため、重要な役割を果たしている。また、GMP(Good Manufacturing Practice)の基本要件である、「人為的な誤りを最小限にする」、「汚染及び品質低下を防止する」、「より高度な品質を保証するシステムを設計する」を満たすために、規制を遵守する必要がある、これにより、客観的な評価が保証される。さらに、この保証のためには、「組織」、「職員・教育訓練」、「文書・記録」、「異常逸脱・変更」、「施設・設備・装置の管理・校正」、「試薬・試液・標準品」、「サンプリング」、「参考品」等に関して、適切に管理されることが求められる。すなわち、製造部門とは独立した品質部門の教育訓練された人員により、バリデートされた設備や機器、また、試験方法を用いて、管理された試薬、試液、ならびに標準品を用いて、試験検査が実施される必要がある。また、サンプリングや試験方法、試験検体の取り扱い方法等、全ての手順があらかじめ定められ、文書化されていなければならず、定められた手順に従って実施した記録は、全て適切に残され、管理される必要がある。

ここで、GMPの歴史を振り返ると、米国において、1962年にGMPが最初に法制化され、その後、WHO(世界保健機構)が1969年の国連総会で、医薬品貿易においてGMPに基づく証明制度を採用するように勧告した。これを受けて、日本国内においても、1974年に厚生省薬務局長通知「医薬品の製造および品質管理に関する基準」により医薬品GMPが制定された。さらに、1980年代に入り、日本国内では、GMPが厚生省令となり、欧州においても、EU-GMPが制定された。1990年代に入り、ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議)やPIC/S(Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme：医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)が発足され、規制のグローバル化が進み、日本も2014年7月1日にPIC/Sに加盟となった。

このようなGMPのグローバル化が進む中で、QCラボにおいても、新たな規制やガイドラインに対応しなければならない。この章では、グローバル化が進むガイドラインについて紹介すると共に、これまでの日本のGMPとは異なる規定を中心に、重要な項目について、述べていく。

## 第 2 章

想定外な指摘を防ぐための  
ラボでの QC/QA と実務上の留意点

## はじめに

人類の健康福祉に貢献する医薬品は、国際共通ベースでの研究開発が可能であり、新薬の研究開発段階で確立した安全性及び有効性を製造販売承認後も担保するために、医薬品の製造管理及び品質管理基準の遵守が国際的にも必須となっている。

そのような中で日本は、2014年5月のPIC/S総会にて厚生労働省、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び47都道府県を対象に、PIC/Sの45番目のメンバーとして同年7月1日からの加盟が承認された。この加盟申請から2年有余の審査で承認されたことは、日本のGMP基準が国際的なレベルであると認められたことであり、国内製薬企業も引き続きグローバルな視点で医薬品の製造・品質管理面等の規制動向に注意を払っていく必要がある。

本稿では、医薬品の開発及び製造の両面でGMPに従い重要な役割を担うQCラボが、医薬品もしくは治験薬の出荷等に際し信頼性の高い正確なデータを提供し、所期の目的に適う職務を發揮できるようにGMPガイドライン及び規制当局査察事例からラボ管理上の留意点を記述する。

### 1. 日本におけるPIC/Sの位置づけ

PIC/Sは、各国の医薬品のGMPとGMP基準への適合性に関する製造事業者の調査方法について国際間の整合性を図ることを目的に、欧州を中心に設立された経緯から法的拘束力はなく、日本では、法的基準のGMP省令の下で、PIC/S GMPガイドラインを品質確保のための業務の参考として位置づける<sup>1)</sup>とされている。

したがってPIC/S加盟後も、GMP省令を踏まえてのPIC/SのGMPガイドラインを高度な品質システム確立根拠として活用することが適切である。

### 2. GMPガイドラインに見るラボ管理

医薬品の開発及び製造の両面で重要な役割を担うQCラボについて、医薬品の製造販売承認の法的根拠及び臨床試験に使用される治験薬に関連してCMC申請資料のデータ品質に係る法規制をまず示し、次にGMPガイドライン上の品質管理の要件を本邦のGMP省令の他に、PIC/S GMPガイドライン及びFDA 21 CFR Part 211 CGMPにおける要件を抜粋して各々示す。

## 第 3 章

ラボにおける逸脱対応としての OOS 初期調査  
～逸脱判断 / 防止と SOP への反映～

## はじめに

近年、固形製剤技術の発達は苦みの強い薬剤であってもマスキング技術によって、服用する人のために苦みを抑えた飲みやすい薬にすることを可能にした。また包装技術の目覚ましい発展は、錠剤の視認性の向上、誤使用防止という観点が加わることにより、識別性と取り扱いの容易性を向上させ、服用者ならびに医療関係者の医薬品の取り扱い負荷を軽減させた。このような技術の向上は、医療過誤の防止に大きく貢献している。すなわち、エンドユーザー(医療関係者、薬剤師及び服用者)が使用するうえでのさまざまな配慮について各社がしのぎを削っている。それらと対比して医薬品の試験分析の状況を見ると分析技術面は、新たなシステムの導入、分析機器の性能の向上、さらに優秀な若手分析者が増えているが、一方で管理面ではどうであろうか。特に、試験を管理する立場にある人たちは、時代に即した多様な知識を持ち、そのうえでルール(コンプライアンスならびに分析技術)に基づいて、迅速かつ的確な判断ができているのだろうか？

本稿では、医薬品製造所のラボ(分析及び実験室。「試験室」とも称する)で規格外(OOS)の分析結果が得られたとき、試験担当者及び試験責任者が行える範疇である、初期の原因調査について言及する。

## 1. OOSの対応の概要

製品は、その製品の品質を判断するための最終的な試験結果が規格に適合することで市場に出荷される。医薬品は、試験の結果が「適合」となった原料を使用し製造を開始する。製剤化された中間製品は、続いて包装され、最終製品となる。もちろん各工程で何らトラブルがなければそのまま最終製品となる。しかし、最終製品の試験の分析結果が「不適」と判断されれば、そのロットは廃棄されることになる。

このロット廃棄か否かの判断の基準となる試験結果の判断は非常に重要であり、当然のことではあるが、間違いなどあってはならない。

2006年にFDAからGuidance for Industry-Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Products(業界向けガイダンス 医薬品の規格外(OOS) 試験結果の調査)<sup>1)</sup>(以降「FDAガイダンス」と略記する)が発出された。このFDAガイダンスに記載されているように、

## 第 4 章

生データ(紙データと電子データ)の定義と  
3極に対応する管理方法

## 1. 生データとは

工場に含まれる品質管理部門の試験室や分析受託を目的とした試験室はどちらも、記録とデータであふれている。試験室の機能とは、試験対象となる検体・サンプル及び必要に応じて依頼書(インプット)に対して試験を行い、信頼性のある結果(アウトプット)を出すことである。それには、担当者は、規制や設定された規格・基準に基づいた試験法・マニュアルに沿って、試薬、標準品、分析機器、器具を用いて試験を行い、試験結果を出すこととなる(図1)。この一連の活動の中で、記録・データは作業を行うたびに発生するものである。では、この活動の中で「生データ」とは、何を指すのだろうか？

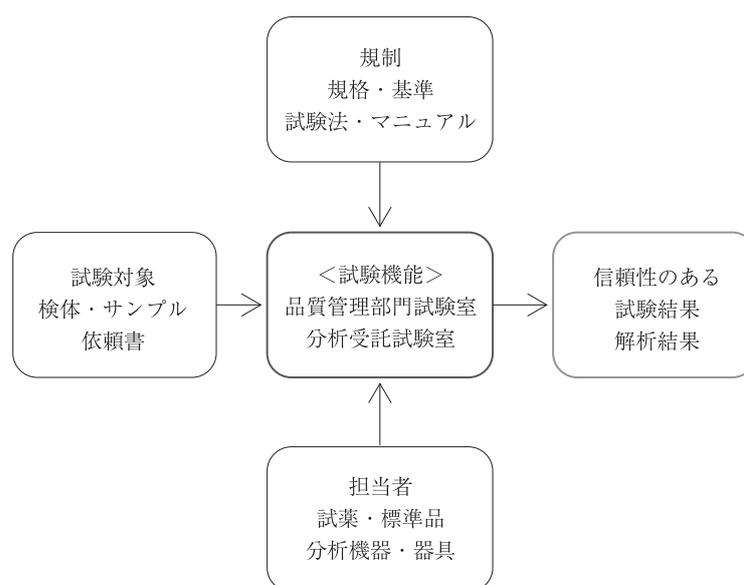


図1 試験室活動に関わるフロー

図1の活動で、試験室で発生する記録やデータの分類を次に示す。

- ・ サンプル入手・保管・廃棄に関する記録・データ
- ・ 他部門、外部への分析依頼に関する記録・データ
- ・ 各試験作業実施に関する記録・データ
- ・ 試験法、マニュアル等の文書管理・変更管理に関する記録・データ

## 第 5 章

### 3極に対応する紙データ及び電子データの 運用と管理

## はじめに

現在の医薬品の品質管理において、コンピュータによる分析システムは不可欠なものになってきている。多くの企業で、依然として紙の印刷物を最終的な記録として保管しているが、コンピュータシステム上の電子データが紙の印刷物の元になっている以上、私たちは電子データの取り扱いを適切に実施する必要がある。この章では、電子記録・電子署名に関する各規制の要点を紹介し、それに対し、どのような紙データを記録として印刷すべきか考察した。また、電子署名を用いた完全な電子化(ペーパーレス)に向けてどのような方法を取ればよいか検討した。最後に、関連する査察の指摘事項についてFDAのWarning Letterより抜粋し、紹介した。

## 1. データインテグリティ(データの信頼性・完全性)に関する規制

### 1.1 分析システムのコンピュータ化

製薬会社の品質管理の現場では、さまざまな分析機器が使われている。かつては、分析機器の操作のほとんどは担当者がマニュアルで行い、分析が終わると結果が打ち出され、それを元に担当者がデータの解析や計算を行っていた。しかし、昨今では、分析システムのコンピュータ化が進み、電子上で分析の指示、実施、データ収集及びデータ処理を一括して行い、電子上で結果を保管することが一般的になってきた。

このようなデータの電子化に伴い、近年ではデータを紙ベースで残すのではなく、電子データによって運用することが考えられるようになってきた。なぜなら、電子データでの運用を実現することで、紙で出力することにより生じる印刷の工数やデータの保管スペースを大幅に省略できるからである。ただし、電子データを用いることには、以下のようないくつかの問題点がある。

- ・紙の記録のように、修正・訂正の痕跡を残せない…
- ・意図的な改ざんや都合の悪いデータの削除が行われる可能性がある…
- ・定められた署名者以外の人間が署名を行う可能性がある…

このような問題点に対し、アメリカ食品医薬品局(FDA)が1997年に制定した電子記録及び電子署名に関する規約「米国連邦規則21第11章(21 CFR Part11)」では電子記録及び電子署名を採用する際に必要な条件を示している。また、同規則では、電子記録とは「コンピュータシ

## 第 6 章

### エクセル・スプレッドシートの具体的な バリデーション手順と方法

## はじめに

Microsoft® Excel® に代表されるスプレッドシートは、担当者がいとも簡単に作成し、利用するといった気軽さから、コンピュータ化システムバリデーション(以降「CSV」と略す)や電子記録・電子署名(以降「ER/ES」と略す)等の規制要件を気につけない場合が多く見られる。品質試験記録等における日米欧3極に対応するためのスプレッドシートのバリデーション方法について、Microsoft® Excel® でのスプレッドシート作成例を含めて記載する。また、作成したスプレッドシートの管理や、査察での指摘事例に併せて、その回答についても言及する。

### 1. スプレッドシートの開発, 検証にあたってのCSVの文書構成について

スプレッドシートに対してCSVを実施するとき、まず迷うのが、CSVの文書構成であろう。「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」(平成22年10月21日薬食監麻発1021第11号)(以降「適正管理ガイドライン」と略す)<sup>1)</sup>に沿ってCSVを実施しようとする、「適正管理ガイドライン」の別紙2「カテゴリ分類表と対応例」により、例えばカテゴリ3であっても、対応必須として「開発計画書」「システムアセスメント」「システム台帳登録」「要求仕様書(URS)」「バリデーション計画書・報告書」「据付時適格性評価(IQ)」「性能適格性評価(PQ)」があり、カテゴリ4であれば加えて仕様書類が、基本的には必須として並んでいる。

これでは1枚ものスプレッドシートを作る手間よりも周辺文書を整えるのに手間がかかってしまいそうである。

ところで、「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について」(平成22年10月21日事務連絡)<sup>2)</sup>(以降「適正管理ガイドラインQ&A」と略す)の問14には「どんなに小さいシステムであってもガイドラインの適用を受けると考えなければならないか」という質問があり、回答では、「IQ, OQ, PQ計画書など個々の計画書の記載事項をバリデーション計画書に一括して記載し、それぞれの計画書の作成を省略することは可能である」となっている。

また、日本製薬団体連合会品質委員会が編集した「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン解説(第二版)」(以降「ガイドライン解説」

# 第 7 章

信頼性，正確性の確保のための  
機器 / システムのバリデーション

(株)シー・キャスト 荻原 健一

## はじめに

電子産業や自動車産業等に比べて遅れていた国際化が医薬品産業でもようやく進む中で、コンピュータ化システムバリデーション(CSV)の取組みも欧米に比べて遅れていたが、国内でもようやく強化されてきた。

しかし、コンピュータといってもERPのような企業の基幹システムやMESやDCSといったプロセス制御システムを始め、各種製造設備に組込まれているPLC等、多種多様である。このためCSVの取組みも必然的にそれぞれのシステムにあった取組みが求められるところである。

試験室で多用される各種分析機器やデータ処理システムのバリデーションにあたっては同様にこれらに関するCSVの検討も進められており、ISPE GAMPフォーラムよりラボのコンピュータ化システムのためのGPG(Good Practice Guide：実践規範ガイド)が出版されている。本稿ではこれらの概要も交えて解説する。

## 1. 各国におけるCSV規制とガイドライン

CSVの取組みに関する規制やガイドラインは各国や製薬団体等から数多く発行されている。CSVの取組みはこれらの中から“どれに従って取り組むのか”を的確に選択することが重要な判断となる。図1に各国や製薬団体等から発行されているコンピュータ管理に関する規制や指針について示した。

日本国内をビジネス対象と考える企業においては、厚生労働省から発行されている「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」(以下、厚労省ガイドライン)に従って取り組むのが最も合理的である。日本人が日本の企業向けに作成した厚労省ガイドラインは、IT業界におけるシステム開発の流れとCSVの取組みを組み合わせた、わかりやすい内容となっている。

一方、米国にビジネス展開を図る企業においてはFDA査察の対象となることから、FDAから発行されているガイダンスに従うことが合理的である。FDAからは図1にあるように数多くのガイダンスが発行されているが、分野別のガイダンスが多く全般的なCSV指針としては決定打が見当たらない。ラボシステムが比較的多い臨床分野で使うシステムの場合は、2007年



第 9 章

QRM を意識したラボエラー・逸脱と  
作業者教育との関連性

## 1. 米国FDA査察時の指摘件数と分類

米国FDAがWeb上で年度毎のフォーム483(いわゆる査察時の指摘事項)発出数を公開している。図1に2013年度の医薬品に関する企業に発出したフォーム483の分類毎の発出頻度を示す。

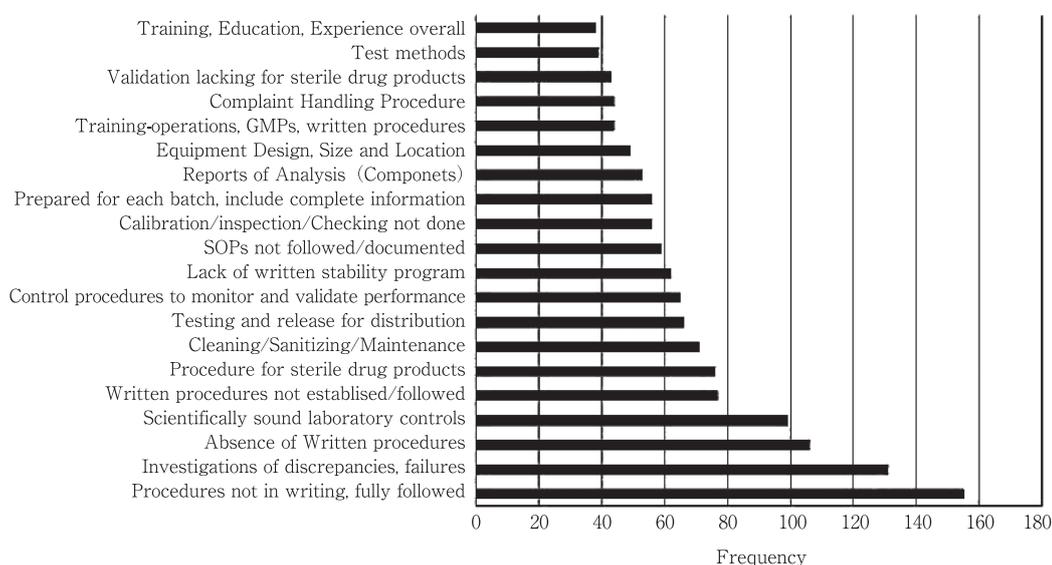


図1 2013年度の医薬品企業に発出されたフォーム483のランキング<sup>1)</sup>(頻度の上位20位までの分類を示した)

図1から、手順に従わなかった、あるいは逸脱の調査不足、出荷試験等、ラボやヒトに関する指摘が多いことがわかる。

以下に米国FDAによる査察での指摘事項について事例を示す。

- ・原料、中間体、及び最終原薬を分析したところ、規格に不適合、あるいは疑わしい結果(OOT)であると考え、許容できる結果が得られるまで試験を繰り返した。また、不適合や疑わしい結果についても報告されていない<sup>2)</sup>。
- ・設定された試験法に従ってサンプルが分析されていない<sup>2)</sup>。
- ・サンプルの混同防止のために適切に管理されていない<sup>2)</sup>。
- ・錠剤の工程管理試験で、バッチ記録、あるいは試験と同時に結果を記録するためのフォームを使用していなかった。(中略)作業員は、錠剤重量を記録する際に、記憶から記載する