

GMP省令に基づく外部試験検査機関としての取り組み

大日向信彦¹，一條厚¹，吉田由香¹，太田亮²

1. はじめに

GLP省令に基づく試験業務(以下、GLP試験)を実施する施設として創設された秦野研究所において、現在のGMP省令に基づく医薬品の品質管理試験(以下、GMP試験)を実施するまでの経緯は、決して平坦な道のりではなかった。例えば、GMP試験で使用する機器はGMP専用のものが用意されているわけではなく、GLP試験用の機器を共用で使用しなければならなかった。また、コンピュータ化システム適正管理ガイドラインやPIC/Sのデータインテグリティなどでは、承認された医薬品の品質管理に係るGMP規制と承認前の医薬品の安全性に係るGLP規制とのギャップが常に生じていた。さらには、生データの定義、標準操作手順書、文書の取扱いなどについてもGMP試験とGLP試験の間には大きな隔たりがあった。そのような状況の中で、試験委託者によるサプライヤー管理の一環として行われるGMP監査を受け、試験委託者ごとに異なる品質システムに対応することの難しさを痛感した。本稿ではGMP省令適用の外部試験検査機関としての秦野研究所の歴史を紐解き、現在のGMP体制およびGMP省令に基づき実施している品質管理試験の運用方法について紹介する。

2. GMP省令の歴史

米国では1963年に「高品質な医薬品を製造するために必要な設備構造、生産管理、品質管理等に関する基準」(cGMP: current Good Manufacturing Practice)が法制化され、WHOでは1969年にGMPが制定された¹⁾。日本では1974年に厚生省薬務局長通知「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」が発出され、1980年に「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(医薬品GMP省令)が制定された¹⁾。その後、EUの枠組みの中で発足したPIC(Pharmaceutical Inspection Convention: 医薬品査察協定)を前身とした「医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム」(PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)が1995年に結成され、日本も2014年にPIC/Sへ加盟した²⁾。

日本において2021年8月に施行された改正GMP省令は、PIC/Sガイドラインとの整合化を視野に入れ、承認事項の遵守、医薬品品質システムの導入、品質リスクマネジメントの強化、データインテグリティの徹底、外部委託業者の管理(製造業者・製造販売業者の連携強化)などが取り込まれ³⁾、秦野研究所も対応に追われた。

3. 外部試験検査機関

GMP省令では、製造業者等が「試験検査その他製造・品質管理業務の一部」を委託するにあたり、外部委託業者(外部試験検査機関)の適正および能力を確認した上で、取決めの締結を要する旨が規定されている。したがって、秦野研究所のような外部試験検査機関は、品質管理試験を受託する前に、試験環境と組織体制を整え、十分に技術移転を受けた上で試験を実施しなければならない。また、外部試験検

1 信頼性保証室

2 信頼性保証部

査機関は、試験委託者が品質管理試験を適正かつ円滑に行っているかを定期的に確認するためのGMP監査を受け入れなくてはならない。

4. 秦野研究所の外部試験検査機関としての沿革

1981年 6月	薬事法施行規則等の規定に基づく試験検査機関として厚生大臣の指定を受け、薬事に関する試験検査業務を開始。
1983年 4月	医薬品GLP制度に基づく安全性試験の試験検査業務を開始。
2004年 3月	厚生労働大臣の指定検査機関制度が廃止され、登録試験検査機関へ移行し、GMP省令に基づく試験検査業務を開始。
2006年 1月	神奈川県によるGMP適合性実地調査を初めて受審。
2006年10月	(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)によるGMP適合性実地調査を初めて受審。
2016年 4月	日本のPIC/S加盟に伴い、GMP業務に係る各責任者を配置したGMP組織を発足。
2017年 9月	GMP省令に基づく試験検査業務を行う上で、業務体制の両立が困難なことから登録試験検査機関(薬局製剤に係る試験)の登録取り下げ。
2019年 4月	GMP組織を一部改編。
2021年 1月	改正GMP省令に伴いGMP組織を改編し、現在に至る。

5. 秦野研究所のGMP組織図

秦野研究所は品質管理試験を実施する外部試験検査機関であることから、品質管理に係る品質部門(品質統括部門)のみを設置し、品質統括部門の下に品質保証に係る業務を担当する品質保証部門(QA部門)、試験検査に係る業務を担当する試験実施部門(QC部門)、および支援業務を行うサポート部門を配している(図1)。

GMP組織が発足した2016年4月には、逸脱管理責任者および変更管理責任者をQC部門に置いていたが、2019年4月にはGMP組織を一部改編し、両責任者をQA部門に移設した。さらに2021年1月にはGMP省令の改正に伴い、機器・検査法のバリデーション責任者とコンピュータ化システムのバリデー

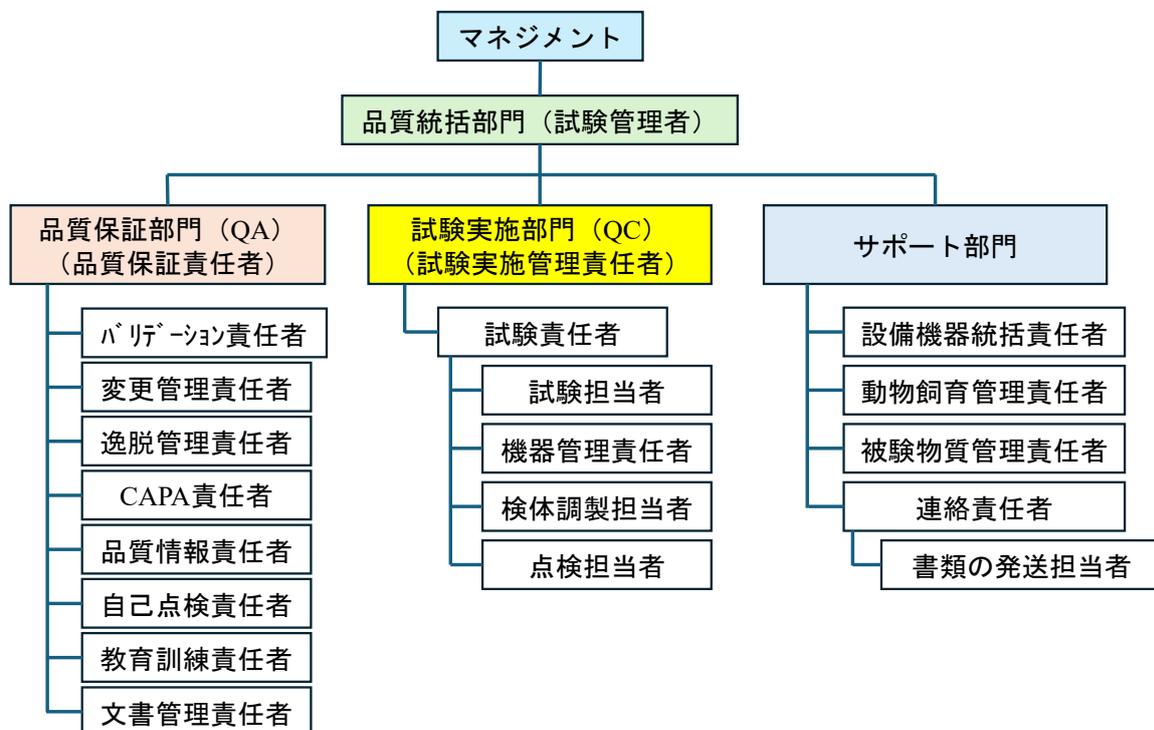


図1 GMP組織図

ション監査者を統合し、バリデーション責任者としてQA部門に移設した。また、QA部門のトップとして品質保証責任者を改めて設置し、現在のGMP組織体制となった。

6. 製品標準書の廃止

製品標準書はGMP省令で求められている文書であり、医薬品製造にかかわる事業所では事業所ごとに作成・所持する必要がある。外部試験検査機関である秦野研究所は、製造業者に位置するとの見解から、製品標準書を作成・所持していたが、2019年に実施された神奈川県によるGMP適合性調査において、製品標準書の不備が指摘された。その際の指導内容に従い、試行錯誤しながら製品標準書の整備に努めたが、製造行為のない外部試験検査機関においては、製品標準書の構成内容を網羅することは困難であり、承認された製品情報の開示も試験委託者からは得られない状況にあった。

このような状況の中、GMP省令の一部改正に関する省令案について意見募集が行われ、秦野研究所のQA部門がパブリックコメントに参加して本件に関する意見を提出したところ、外部試験検査機関に製品標準書を求めるものではないとの回答を得た。この回答を受け、神奈川県へ再度問い合わせを行った結果、製品標準書の廃止が認められ、秦野研究所においてはすべての製品標準書を廃止するに至った。

7. データインテグリティ

前述した通り、2014年に日本がPIC/Sに加盟したことで、PIC/Sに記載のあるデータインテグリティへの対応が求められるようになった。そもそもデータインテグリティとは、データが一貫性を保ち、完全かつ正確であることを意味し、「ALCOA+(プラス)原則」を満たしていることが必須条件となっている⁴⁾。そこで秦野研究所では、「ALCOA+(プラス)原則」を品質管理試験業務の基本方針に明記し、紙媒体および電子媒体のそれぞれについて、PIC/Sガイドラインとのギャップ分析を実施した。秦野研究所では、既に品質管理試験に使用する記録用紙が発行管理の対象となっていたため、紙媒体の運用についてはPIC/Sとのギャップは少なかったが、電子媒体の運用については多くのギャップがあった。特に対応を進める上で苦労した点は、GLP試験と共通で使用する機器の存在であった。しかしながら、GLP試験においても2021年にデータインテグリティに関するガイダンス文書(OECD GLP文書No.22)が発出されたため⁵⁾、時刻の管理(時刻合わせ)や機器使用記録(ログブック)の管理などの対応が行われ、懸案となっていたギャップが次々と解消された。

8. ワークシート(記録用紙)の発行管理

秦野研究所では実験室情報管理システム(LIMS)を所有していないため、試験サンプルの管理や実験記録などの自動化は行われておらず、ワークシートを紙媒体で運用している。そのため、データインテグリティの観点から、記録用紙の原本管理、記録用紙の発行管理、枚数確認などをQC部門以外で実施する必要があった。そこで、QA部門が記録用紙の原本を管理し、QC部門からの要請に応じて必要な枚数の記録用紙を発行する体制を整えた(図2)。発行された記録用紙には固有の識別番号が付与され、発行者および発行日が記載されるとともに発行台帳に記録される。発行された記録用紙は、QC部門により実験に使用された後、QA部門に戻され、発行台帳との照査(枚数確認)を経て、最終的には全ての記録用紙は文書管理責任者のもとで保管または試験委託者へ返却される。

9. 試験成績書の簡素化とデータ点検の強化

GMP試験を実施する上で、試験実施から試験成績書の発送までの期間をいかに短縮するかは、秦野研究所の最も重要な課題であった。当初は、GLP試験の試験報告書のスタイルを模倣し、材料および方法などを詳細に記載していたが、情報量が多くなるほどミスが増加し、そのミスを防ぐために試験報

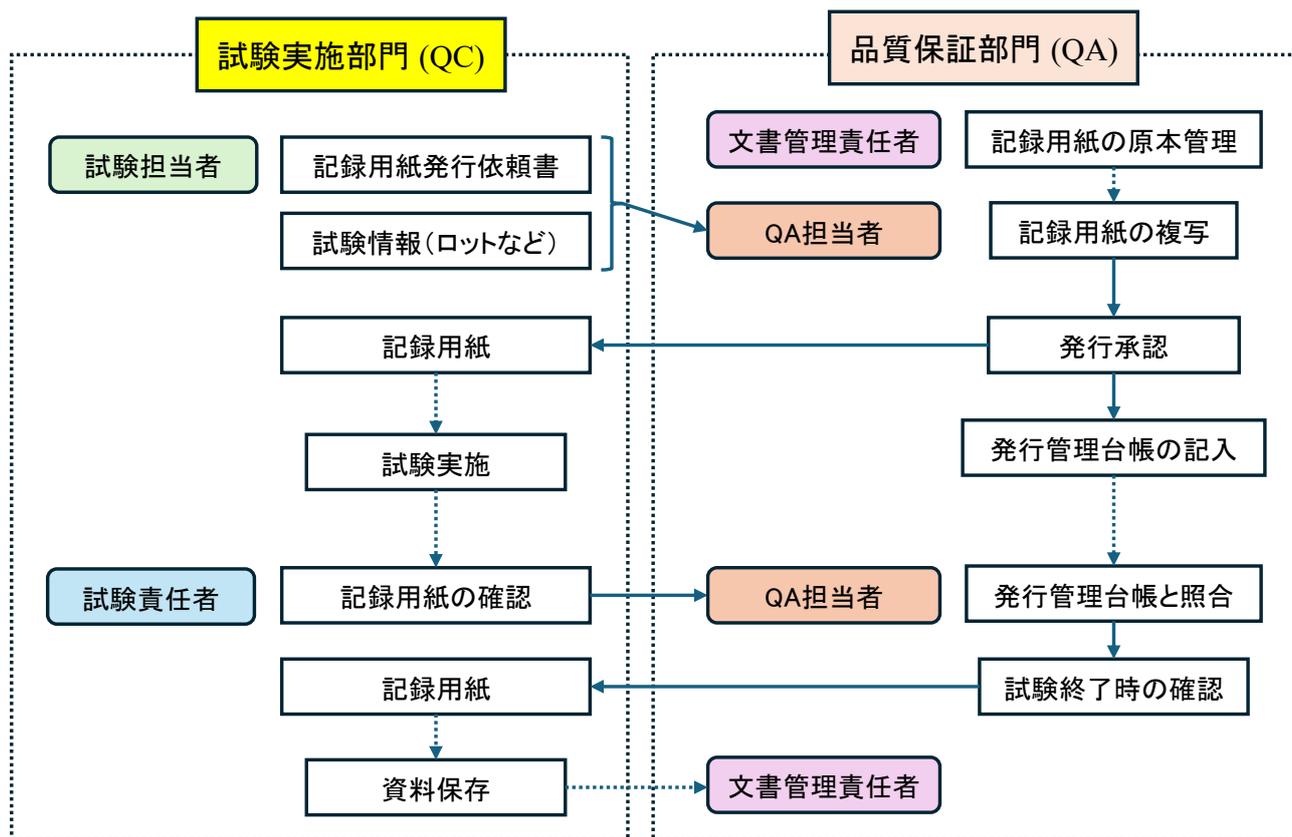


図2 記録用紙の発行管理

告書の品質管理(QC)が過剰になるという悪循環が生じていた。そこで関係者が知恵を絞り、一年半にわたる協議の末、試験成績書を1頁に収め、試験データの複写物を参照資料として添付する現在のスタイルに変更した。これにより、試験成績書の発送までにかかる時間が大幅に短縮され、点検担当者による試験操作の点検に十分な時間をとれるようになった(図3)。

10. 逸脱管理・品質情報と是正措置・予防措置(CAPA)

人為的ミスを最小限にすることも、GMP試験を実施する上で重要な課題である。秦野研究所の品質管理試験において逸脱が生じた場合は、試験責任者がQA部門の逸脱管理責任者に報告するとともに、関連する試験委託者にすみやかに連絡する(図4)。報告を受けた逸脱管理責任者は、試験責任者と協力して逸脱の及ぼす影響を調べ、影響の重大性を評価するとともに、CAPAへの移行を判断する。

一方、秦野研究所が外部試験検査機関として規制当局あるいは試験委託者によるGMP監査を受ける際にも、改善要望等の指摘を受けた場合は、品質情報として取り扱い、QA部門の品質情報責任者からCAPAへの移行が指示される。

GMP試験において望ましくない事象が発生した場合はCAPAで拾い上げ、予期される影響およびリスク評価が実施された後に、現状を調査して根本原因を特定する(図5)。CAPAにおいては、このプロセスが最も重要となるため、選定した根本原因が妥当であるかを関係者間で十分に議論する。根本原因の妥当性が確認された後は、再発防止のための是正措置を講じ、未来に起こり得るリスクを低減するための予防措置をとる。最終的には、CAPAの有効性を評価し、品質統括部門の試験管理者が妥当と判断すれば、CAPAは完了となる。

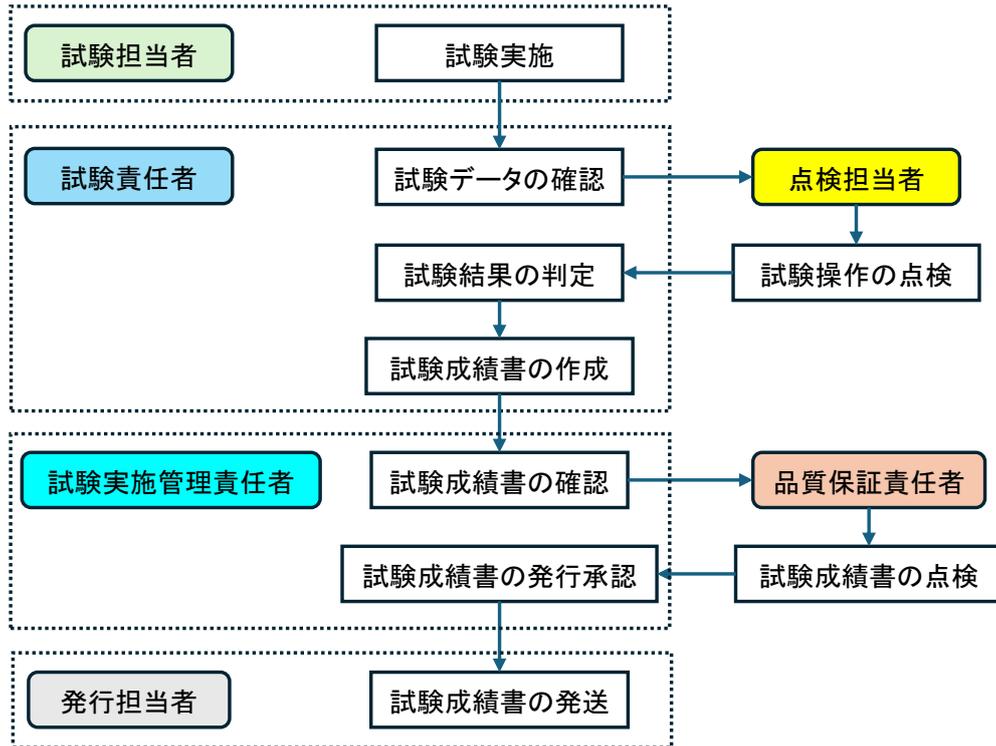


図3 試験成績書の発行フロー

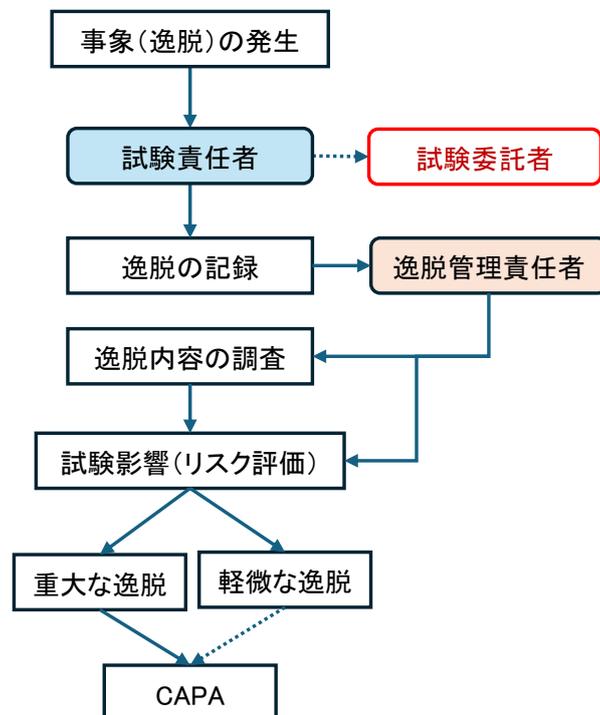


図4 逸脱管理のフロー

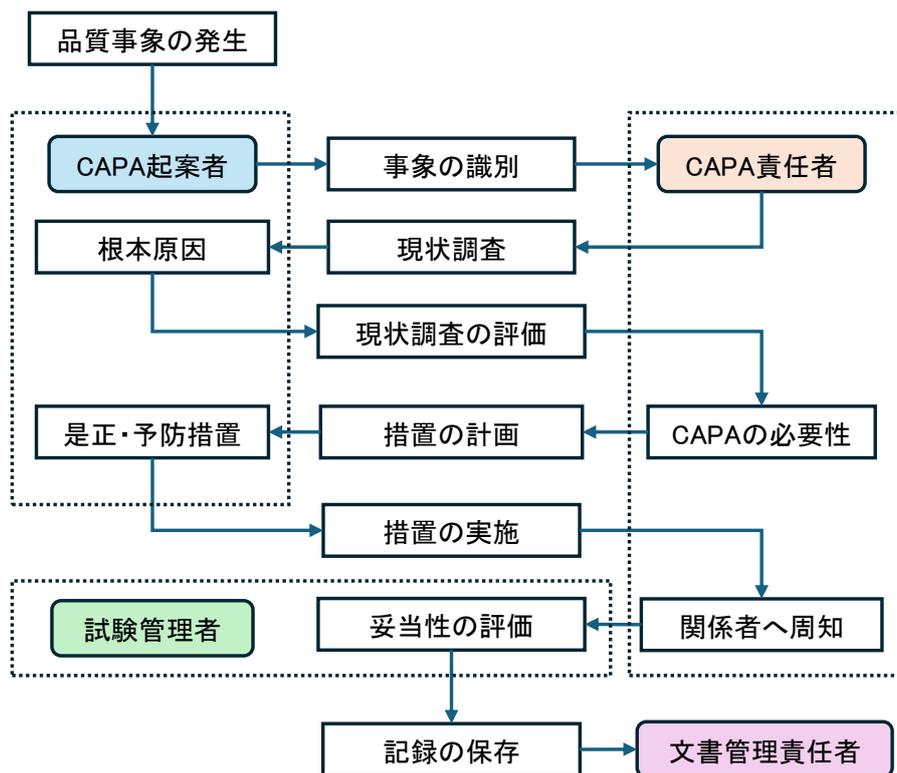


図5 CAPAのフロー

11. 変更管理とバリデーション

秦野研究所においてGMP文書で規定された事項から変更が生じる場合は、当事者が変更する事項を提案するとともに予期される影響やリスクを関係者間で評価され、QA部門の変更管理責任者によって変更の可否が決定される。GMP省令の改正前は「影響を及ぼすおそれのある変更」について行っていた変更管理を、改正後から「GMP文書で行う全ての変更」について行うことになった。また、影響を及ぼすおそれのある変更については、試験委託者への事前通知が義務付けられた。

提案された変更事項が変更管理責任者によって受理されると、変更が実施されることになるが、変更後のリスクに応じて変更計画書(またはバリデーション計画書)の立案が指示される。立案された変更計画書に従って変更計画を実施し、変更報告書にまとめ上げ、変更の妥当性が確認され、試験管理者によって承認されれば、変更手続きは完了となる。ただし、変更後の有効性評価が必要な場合は、変更実施後の評価記録が作成され、試験管理者の承認を経て完了となる。

外部試験検査機関におけるバリデーションとは、品質管理試験の方法が期待される結果を導き出すことの検証を指すが、品質管理試験に使用する設備、機器、システムを新たに稼働させるまたは変更する場合の検証も該当する。また、品質管理試験を新たに実施する際の技術移転や定期的に教育訓練の実効性を評価する手技のバリデーションなども含まれるが、製造行為がないため製造工程を対象にするプロセスバリデーションや製造設備の洗浄バリデーションは該当しない。なお、QA部門のバリデーション責任者は、バリデーション計画書および報告書を確認し、バリデーションの実施について最終的な責任を負っている。

12. 秦野研究所GMPの文書体系

秦野研究所におけるGMP文書体系は、GMP省令に挙げられている品質マニュアルを上位文書とし

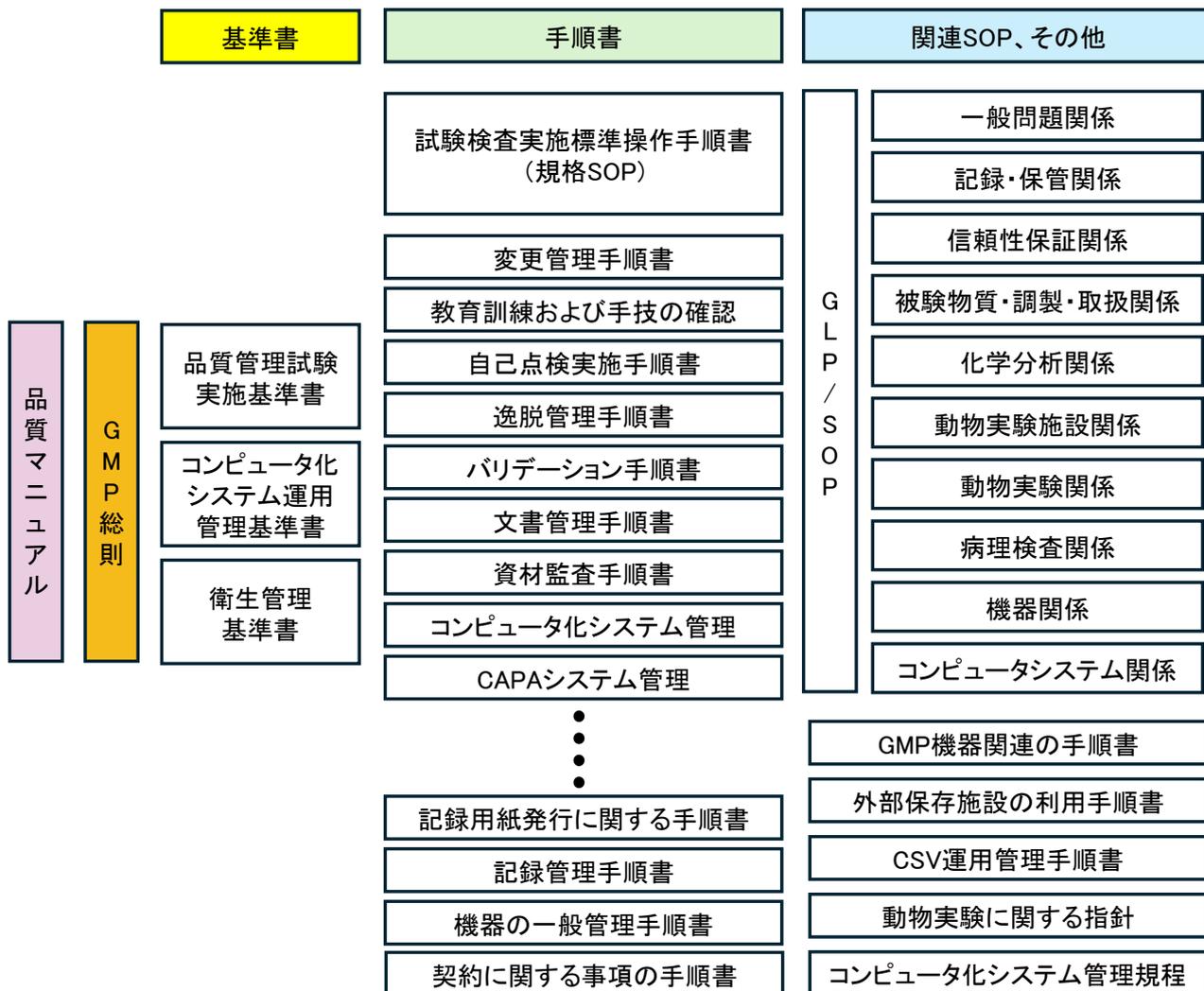


図6 GMP文書体系図

て、各責任者の責務を記載したGMP総則、品質管理試験の実施基準書、コンピュータ化システムの運用管理基準書、衛生管理基準書からなる(図6)。更に各試験検査を実施するための標準操作手順書(規格SOP)と、変更管理、教育訓練、自己点検、逸脱管理、バリデーション管理、文書管理、資材監査、コンピュータ管理、CAPA管理などの手順書から構成され、GLP試験の標準操作手順書や秦野研究所の規程なども参照している。2021年の改正GMP省令で追加された品質マニュアルには、品質方針、適用範囲、経営陣の責任、品質システム照査、品質目標の策定、マネジメントレビューについて明記されている。

13. マネジメントレビューとGMP事業検討会

秦野研究所の品質システムについては、年1回の頻度で品質マネジメントレビューが行われる。マネジメントレビューへのインプットとしては、品質管理試験に関連する規格外、逸脱、変更管理、試験不成立、品質情報(苦情)、CAPA活動、自己点検などが傾向分析され、年次照査報告書として取りまとめられる。マネジメントレビューでは、経営層が外部試験検査機関としての秦野研究所の有効性を評価し、その結果をもとに、品質管理試験の改善策、品質方針や品質目標の見直し、必要性な資源の特定などをアウトプットとして導き出し、水平展開する。

秦野研究所では、品質システムを維持するために週1回の頻度でGMP事業検討会を開催する。検討会では、品質管理試験の実施状況、CAPAの推進、逸脱・変更管理の進捗、問題事例の共有、新規試験の問い合わせ、GMP監査の対応などについて協議し、QA部門、QC部門、サポート部門およびマネジメントへ情報発信している。

14. おわりに

秦野研究所がGMP試験の受託試験機関として本格的に活動を開始したのは、2004年3月に登録試験検査機関へと移行したことが契機であった。その2年後の2006年1月に神奈川県、同年10月にはPMDAによる初めてのGMP適合性調査を受審した。以降、外部試験検査機関として規制当局による査察を継続的に受審している。現在に至るまで大きな指摘を受けていないことは、当該業務に従事する各担当者の高い意識と日々の努力の成果である。

試験委託者による定期的な監査は、社会情勢を色濃く反映している。以前は変更管理やコンピュータ化システムバリデーションが主な確認対象であったが、現在では時刻管理や記録用紙の発行管理などに代表されるデータインテグリティへの対応が注目されている。秦野研究所では、データインテグリティに対する現状を的確に把握することを目的にGMP事業検討会において2021年12月から6か月間かけてPIC/Sガイドラインに基づくギャップ分析を実施した。その結果を踏まえて、未対応事項の事案に対し優先度を設定し、段階的かつ着実に改善活動を進めている。

今後、より重要性を増していくデータインテグリティへの対応については、社会情勢を踏まえつつ、可能な限り高い水準を維持しながら、継続的な取り組みを進めていく。

15. 文献

- 1) 今若太一: 医薬品の品質に対する取り組み. THE CHMICAL TIMES, 2020; 255: 3-6
- 2) 山崎晶次郎: GMP省令とPIC/S GMPとの相違点ならびに今後のGMP省令改正の動き. 秦野研究所年報, 2018; 41: 21-24
- 3) 嘉藤裕樹: 改正GMP省令について-最近の指導事例を中心に-. 2022年度GMP事例研究会.
- 4) 望月 清: 医薬品業界におけるデータインテグリティ実務対応. THE CHMICAL TIMES, 2020; 255: 14-19
- 5) OECD: Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No.22, Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development, 2021