
当局査察に対応した試験検査室管理実務ノウハウ

SAMPLE

SAMPLE

目次

第1章 試験検査室管理の実務のポイント 13
(井上 敬介)

はじめに 13

1 試験検査室での各種文書・記録類の作成・保管 15

1.1 適切に管理されたテンプレートの準備 15

1.2 必要な情報の記録 16

1.3 作成された文書（記録）の照査および承認 16

1.4 作成された文書（記録）の保管 17

1.5 作成された文書（記録）の廃棄 18

2 試薬・試液、標準品および試験検体の保管および管理 18

2.1 試薬 19

2.2 試液 19

2.3 標準品 20

2.4 試験用の検体 21

2.5 規制当局の査察を想定した留意点 22

3 OOS/OOT調査・対応のポイント 23

3.1 OOSもしくはOOTが発生した際の調査の流れ 23

3.2 調査における重要な考慮点の整理 26

3.3 関連するガイドラインなどの整理 26

3.4 規制当局の査察を想定した留意点 28

**第2章 品質管理 / 品質保証部門が知っておくべき
統計解析の基礎** 29
(川口 謙)

はじめに 29

1 統計学の基礎的事項 29

1.1 母集団と標本 29

1.2 統計学の記号について 31

1.3 平均値と分散、標準偏差 32

1.3.1 データを分布グラフに、そして平均値 32

1.3.2 縦軸を確率に 33

1.3.3 平均値は期待値である 34

1.3.4	バラツキの評価	35
1.3.5	不偏推定量	36
1.3.6	不偏分散や不偏標準偏差はなぜ $(n-1)$ で割るのか	38
1.3.7	しかし厳密には u は不偏推定量ではない	39
1.3.8	エクセル (Excel) の関数を利用する	40
1.3.9	精度は「バラツキ」、真度は「偏り」のこと	40
1.4	連続型分布および確率密度関数	41
1.4.1	連続型の分布	41
1.4.2	確率密度関数	42
2	統計学の基本定理	43
2.1	平均の平均	43
2.2	中心極限定理	44
3	正規分布	45
3.1	正規分布曲線とその性質	46
3.2	標準正規分布	50
3.3	正規分布の確率をエクセルで (NORMSDIST の応用)	51
3.4	NORMSDIST の逆関数	52
4	標本平均から母平均を推定する (正規分布から t 分布へ)	53
4.1	母分散が既知の場合	53
4.2	母分散が未知の場合 (t 分布)	54
4.3	t 分布曲線について	56
4.4	t 分布をエクセルで	57
5	標本分散から母分散を推定する (χ^2 分布へ)	59
5.1	χ^2 分布	59
5.2	χ^2 分布曲線について	60
5.3	χ^2 分布をエクセルで	61
6	F 分布	64
7	仮説検定	65
8	バージョンの違いによるエクセル関数の対応表	67
9	回帰分析	67
9.1	最小二乗法によって回帰直線を求める	67
9.2	エクセルで回帰直線を求める	70
9.3	回帰直線から検出限界、定量限界を推定する	72
10	分散分析 (室内再現精度)	72
11	精度の許容値 (目安) の例	77

第3章 安定性試験の実施と治験薬有効期間設定の考え方	80
(岡本昌彦)	
はじめに.....	80
1 医薬品の開発と安定性試験の位置付け.....	80
1.1 安定性試験の意義.....	80
1.2 医薬品の開発段階と安定性試験.....	81
1.3 安定性試験にかかわる薬事規制.....	82
1.4 ICH-Q1安定性試験法ガイドライン.....	82
2 治験薬の有効期間設定に適用される基本的な考え方.....	85
2.1 開発段階での安定性試験に求められること.....	85
2.2 安定性試験計画の考え方(6つのステップ).....	86
2.3 安定性試験計画の考え方(11の検討項目).....	87
2.4 有効期間の設定.....	88
2.4.1 有効期間設定のための実施手順.....	89
2.4.2 有効期限と使用期限.....	89
3 安定性試験で必要とされる検討項目.....	90
3.1 バッチおよび検体の選択.....	90
3.2 測定(分析)項目.....	91
3.3 分析・試験方法.....	92
3.4 規格(項目と規格値).....	94
3.5 保存条件.....	95
3.6 測定頻度(試験間隔).....	96
3.7 保存期間.....	96
3.8 バッチ数.....	97
3.9 包装形態(包材).....	98
3.10 評価(判定).....	100
3.11 安定性情報・知見.....	102
3.12 安定性情報を得るためのエフォート(工数)と所要時間.....	103
まとめ.....	103

第4章 試験室の設備、機器の	
バリデーション/キャリブレーションと定期点検 ……	106
	(山崎龍一)
1 試験室の設備および機器 ……	106
2 試験室の設備および機器のバリデーション ……	106
2.1 CSV対応が必要となる背景 ……	106
2.2 設備および機器のキャリブレーション ……	108
2.3 設備および機器の定期点検 ……	110
第5章 試験検査員の教育訓練の取り組み ……	111
	(新井一彦)
1 品質管理と品質保証 ……	111
1.1 品質管理とは？ 品質保証とは？ ……	111
1.1.1 品質管理 (Quality Control : QC) ……	111
1.1.2 品質保証 (Quality Assurance : QA) ……	111
1.1.3 QCとQAの関係 ……	111
1.2 改正GMP省令における品質部門の設置 ……	111
1.3 GMP組織体制 ……	112
2 試験検査業務 ……	113
2.1 改正GMP省令で求めている試験検査業務 ……	113
3 教育訓練 ……	114
3.1 改正GMP省令で求めている教育訓練 ……	114
3.2 GMP施行通知(逐条解説)では？ ……	114
3.3 教育訓練の実効性評価 ……	115
3.3.1 教育の有効性に関するFDAの評価 ……	116
3.3.2 GMP事例集における実効性評価に関する見解 ……	116
4 試験室管理指針 ……	117
4.1 指針における要求事項 ……	119
4.1.1 施設および環境 ……	119
4.1.2 規格・基準の把握 ……	119
4.1.3 試験検査の方法の適格性評価 ……	120
4.1.4 設備器具および校正 ……	120
4.1.5 試薬・試液 ……	120
4.1.6 標準物質 ……	120
4.1.7 試験検査の計画 ……	121

4.1.8	検体採取	121
4.1.9	検体の管理	121
4.1.10	試験検査の実施	122
4.1.11	試験検査結果の保証	122
4.1.12	試験検査結果の判定および報告	123
4.1.13	参考品管理	124
4.1.14	安定性モニタリング	124

第6章 原料などのサプライヤ管理のポイント 126 (森 一史)

はじめに	126
1 サプライヤの選定	128
2 品質取り決め書の締結	129
3 サプライヤ監査	130
3.1 監査タイプ	130
3.1.1 Due diligence (デューデリジェンス)	130
3.1.2 承認監査	131
3.1.3 定期監査	134
3.1.4 原因究明監査	136
3.1.5 模擬査察	137
3.2 監査の形式	137
3.3 監査の手法	139
3.4 監査の指摘事項	139
3.5 是正予防措置 (CAPA)	140
4 ステータス管理	141
4.1 サプライヤの承認	141
4.2 認証済みサプライヤ	143
4.3 パフォーマンス評価	144
4.4 承認や認証の取り消し	144
5 サプライヤ管理についての規制当局査察の指摘事例	145
5.1 サプライヤ監査の不備	145
5.2 サプライヤの承認、認証プロセスに関する指摘事項	147
5.3 サプライヤのパフォーマンス評価に関する指摘事項	149
5.4 試験省略に関する指摘事例	150
5.5 品質取り決め書に関する指摘事例	150
おわりに	151

第7章 試験室における CSV およびデータインテグリティ対応 …… 152 (山崎龍一)

1	試験室における CSV が必要となる背景 ……	152
2	CSV の内容 ……	152
2.1	設備および機器の CSV の実践 ……	153
3	試験室におけるデータインテグリティ対応 ……	155
3.1	GMP における PQS (Pharmaceutical Quality System) 強化の重要性 ……	155
3.2	試験室のデータインテグリティ強化の実践 ……	157
3.3	試験室のデータインテグリティ強化の観点での 試験室の PQS のリスク評価 ……	157
3.4	試験室の PQS のデータインテグリティ強化 ……	159
3.4.1	LIMS の導入/改善による試験室のデータインテグリティ強化 ……	159
3.4.2	機器 (分析装置) から得られたデータの 管理サーバーの導入による試験室のデータインテグリティ強化 ……	160
3.4.3	品質イベント管理システム (QMS : OOS/OOT) 導入による 試験室のデータインテグリティ強化 ……	160
3.4.4	機器 (分析装置) 導入による試験室のデータインテグリティ強化 ……	160

第8章 QA 担当者から見る試験実施 および試験検査記録の確認ポイント …… 162 (藤浪道彦)

	はじめに ……	162
1	試験検査記録確認における QA の役割 ……	162
2	試験作業における重要管理ポイントとしての「再試験」 ……	164
2.1	OOS に対する処置 ……	164
2.2	その他の異常に対する処置 ……	167
2.2.1	明白なラボエラーに起因する再試験 ……	167
2.2.2	インシデント処理の提案 ……	168
2.2.3	SST 不適合による再試験 ……	170
2.2.4	ヒューマンエラーに起因する再試験 ……	171
2.2.5	適切な処理判断～疑念を生まないために～ ……	172
2.2.6	再解析 ……	173
2.3	2項のまとめ ……	173
3	品質文化の重要性～本章のあとがきに代えて～ ……	174

第9章 品質試験関連の回収事例から見る

承認書・手順書と齟齬が起きやすいポイント 176 (浅井俊一)

概要	176
1 承認書と試験検査の実態に関する齟齬の種類	177
1.1 承認書と試験検査手順書 (SOP) の齟齬	177
1.2 承認書と試験検査記録の齟齬	177
2 承認書と試験検査関連の齟齬発生の原因と防止対策の考え方とポイント	178
2.1 製造販売承認申請書の作成時	178
2.2 試験検査手順書 (SOP) の作成時	179
2.3 試験検査記録原本の作成時	179
2.4 試験検査結果の記録用紙への記入時	179
2.5 変更管理への対応時	179
2.6 規格外試験結果 (OOS) 発生時	180
3 近年の品質試験関連の回収事例に関する概説	181
3.1 有効成分含量が承認規格不適合	181
3.2 安定性モニタリングにおいて確認される承認規格外結果	181
3.3 承認書に記載のない原薬、原料 (添加剤) の使用	181
3.4 承認書に記載のない原薬製造所の原薬の使用	182
3.5 承認書に記載の試験方法と異なる方法で試験を実施	182

第10章 海外当局対応のための

QCラボでの英語説明の留意点と査察対応 184 (西手夕香里)

はじめに	184
1 Hot topics	184
1.1 W/L 実例1	185
1.2 W/L 実例2	185
1.3 W/L 実例3	186
1.4 W/L 実例4	187
2 ツアーと文書レビューで頻出する表現	188
2.1 QC棟ツアーで頻出する英語表現	188
2.2 ドキュメントレビューで頻出する英語表現	191
おわりに	192

第11章 当局査察の指摘事項から見る

試験検査室管理の重要チェックポイント	194
(高平正行)	
はじめに	194
1 試験検査室管理の重要チェックポイント	194
1.1 原薬GMPとWHO-GMPに見る試験室管理	194
1.2 品質管理関係の施設	196
1.3 試験室監査における試験施設および環境について	196
1.4 試験室の実地調査事例	200
1.5 試験方法の技術移転について	202
1.6 試験分析に必要な試験方法の適格性評価とは	203
1.7 原薬GMPガイドラインに見る試験室管理 (ICH Q7)	205
2 試験検査員への教育訓練	208
3 指摘事例に見る試験室管理——QCラボ関連での指摘事例	211
3.1 FDAによるシステム査察 (試験室管理)	211
3.2 FDAの査察官用ガイダンス (2022年9月改訂版)	216
3.3 日本の品質管理システム・試験室管理と自己点検	218
3.4 PMDAによる最近の指摘事例 (試験室関係)	222
3.5 MHRAによる最近の指摘事例 (試験室関係)	223
おわりに	224

当局査察に対応した試験検査室管理実務ノウハウ

SAMPLE

SAMPLE

第1章 試験検査室管理の実務のポイント

武田薬品工業（株）

井上敬介

はじめに

本項では医薬品製造サイトを想定し、そのサイトにおける品質管理業務、なかでも試験検査業務について項目を分けて実務のポイントを説明する。また、実用的な情報とGMPにおける期待をリンクさせるために、GMP省令やGMP事例集の記載も参照して説明する。

一般的に医薬品製造サイトにおいて、以下のような各種業務が品質管理部門の責任とされるが、サイトに原材料が運び込まれて、製品となって出荷されるその瞬間までさまざまな場面で、生産計画管理部門、製造部門、品質保証部門などと連携しながらオペレーションが発生することが品質管理部門の特徴といえる。

- 受け入れた原材料のサンプリング
- 原材料の受入検査
- 原薬や製剤の製造工程におけるサンプリングと工程試験検査
- 最終原薬および製剤のサンプリングと出荷試験
- 試験データレビュー
- 参考品の保管
- 標準品および標準物質の管理
- 安定性調査
- 試験機器の管理
- 各種試験に付随する文書作成・管理業務

監査や査察においても、必ず調査の対象とされ、いろいろな場面で各サイトの品質マネジメントシステムのもと、GMPに則って各種オペレーションがコンプライアンスを遵守されながら進められていることについて説明責任が発生する。

改めて本項では試験室業務に焦点を当てていくつかのポイントを説明していくが、試験部門の使命と特徴としては以下の3点が考えられる。

①コンプライアンスの遵守

何よりもまずコンプライアンスの遵守に尽きる。試験部門の業務は試薬の秤量や薬液の調整をはじめ「ヒト」が介在する多種多様なオペレーションを、並行して実施する場合が多い。複数の装置を並行して動かしたり、分析中に別の作業をしたりといった具合に試験者の業務に対する本質的な理解や手際といった要素が業務の質に大き

第1章 試験検査室管理の実務のポイント

く影響する。コンプライアンスを遵守するためには、基本的なGMPの教育は当然のこと、本項で記載するような試験室管理の核となるいくつかの管理項目についてその本質的な理由をしっかりと理解し、その上で文書化して手順として管理する必要がある。また、試験結果は、工程や製品の品質を保証するための重要な成果物であることを理解し、第三者に対してわかりやすくデータインテグリティを証明できる状態にあることも非常に重要である。

②医薬品の安定供給（生産計画の遵守）

生産計画管理部門、生産部門、品質保証部門と連携して、医薬品の安定供給に貢献しなければならない。試験部門は分析装置が占領されているなどの問題がない限りは、上述の通り並行して試験業務が可能のため、医薬品製造サイトにおける出荷プロセス全体のスケジュールのバッファ機能として期待されている側面もある。つまり、上流で生じたトラブルで出荷スケジュールの遅延が生じそうな場合に、期間を短縮して試験を実施できないかという相談を受けたりする。一方で、他の部門同様、試験においても逸脱やOOS（Out of Specification）やOOT（Out of Trend）など、調査を要するような品質イベントが発生するケースもある。この場合、特に出荷試験であれば出荷期限までのスケジュールに余裕がない場合もあり、網羅的な調査を迅速に進める必要も生じる。試験室の調査については、別途説明する。

③知識管理の重要性

最後に、知識管理である。試験操作そのものは技術移転のプロセスで別組織（別会社）から移転されてきて、自社の試験法として文書化され管理される。一方で試験によっては関係する経験や知識が完全に文字に起こされておらず（＝形式知化されておらず）、いわゆる暗黙知となってしまうケースがある。医薬品業界におけるひとつの課題として、分析法の技術移転の際に、その分析法が有するリスクや関連する知識が適切な形で移管されにくい（＝試験を進めるための手順や情報のみが表面的に移転されがち）というものがある。また、分析法のライフサイクルを考えると、開発段階から商用生産段階に移ってからのほうが圧倒的に長い期間、分析法が使用されることになり、その過程でさまざまな知識が蓄積されていくことになるが、これらの知識も前述の通り人に属する暗黙知となりがちである。このような知識管理に関係する課題は、試験業務が滞りなく進んでいるときは問題として顕在化しにくいですが、試験不成立（システム適合性不成立など）、逸脱、OOSやOOTなどにトラブルシューティングが必要な際に必要な知識に辿り着けないという問題に直面することとなる。

以上を踏まえて、以降では試験検査室管理の実務のポイントをいくつか紹介する。

1 試験検査室での各種文書・記録類の作成・保管

試験検査室で作成される文書および記録には少なくとも以下のようなものが考えられる。ここでは試験業務を行うにあたって必要な各種手順書や試験方法を記載した文書、判定基準を記載した文書など、あらかじめ準備されている文書ではなく、オペレーションが進むにつれてリアルタイムに記録され、照査、承認される文書を中心に記載する。

- 分析機器などの使用時のログブック
- 標準品・試薬・安定性保管検体などの出納記録
- 試液などの調製記録
- 試験記録（秤量記録、希釈記録、振とうなどオペレーションの記録）
- 試験成績書（COA）

最後の試験成績書に関してはその限りではないが、ここでリストした文書は基本的に同じようなライフサイクルを辿る。

- ①適切に管理されたテンプレートの準備（作成の一部）
- ②必要な情報の記録（作成の一部）
- ③作成された文書（記録）の照査及び承認
- ④作成された文書（記録）の保管
- ⑤作成された文書（記録）の廃棄

これらの重要なライフサイクルの各ステップを少し詳細に解説していく。

1.1 適切に管理されたテンプレートの準備

適切に管理されたテンプレートとは、あらかじめ記録される情報に応じて準備され、十分な専門性を有する照査者によって照査され、手順書などで規定された手順に則って任命された者によって承認されたテンプレートのことを指す。また、電子的に管理され数値を入力すると自動的に計算がされるようなテンプレートは、管理された手順書に従ってバリデートされている必要がある。

このようなテンプレートは、適切に管理された文書管理システム上で管理されなければならない。ここでいう適切に管理された文書管理システムとは少なくとも以下のような要求を満たすものである。

- アクセスの権限が管理されており、誰でもアクセスできないようになっている
- アクセスの権限は定期的にレビューされ、常に必要最小限の者だけがアクセスできる
- いつ誰がテンプレートを使用（印刷もしくはダウンロード）したかシステム上にログが残り後から確認できる

第1章 試験検査室管理の実務のポイント

- 印刷もしくはダウンロードされたテンプレート側にも、いつ誰が印刷もしくはダウンロードしたかのスタンプが残る（こちらはプリンターに機能を備える場合、もしくはアナログで発行承認を残す場合なども考えられる）
- テンプレートの版管理は手順書に則って適切に実施されており、常に有効な最新版のみ使用可能な状態になっている

上述の要求事項は、第三者に対して不正にテンプレートを印刷して記録を作成していないことを証明するために非常に重要である。ちなみに、文書管理システムは必ずしも電子的に管理されたシステムである必要はなく、印刷された紙でテンプレートを管理することも可能であるが、その場合も同様の要求事項を満たす必要がある。この場合、例えばテンプレートの管理は、手順書などで定められた場所に保管され、施錠されており、そのカギは指定された者が管理するなどの対応が考えられる。

1.2 必要な情報の記録

データインテグリティの原則に則り、以下の事項に留意して記録を行う。なお、以下の7項目はGMP事例集GMP8-18より引用した。

- ①帰属性 (Attributable) : 文書および記録の作成者、記録者、確認者、承認者などが特定できること
- ②判読性 (Legible) : 読めて、理解できること
- ③同時性 (Contemporaneous) : 事項が実施された際に、即時に記録されること
- ④原本性 (Original) : 最初の状態であること
- ⑤正確性 (Accurate) : 誤りがないこと
- ⑥完全性 (Complete) : 必要な情報が全て存在すること
- ⑦一貫性 (Consistent) : 矛盾しないこと

先述の通り、試験検査室の作業には一定のGMP上の教育（業務認定）を受けた試験者つまり「ヒト」の介入が多い。意図的な記録の改ざんや故意による文書の差し替えなどは論外であり、管理のあり方で防止することが可能であるが、紙の記録であれ、電子的な記録であれ、入力の人為的な誤りそのものをゼロにすることは非常に困難である。

適切な情報の記録を実現するためには、入力の誤りを最小限にするテンプレートの工夫や、情報の転記・手入力をできるだけ少なくするシステム上の手当て、また、仮に誤って入力した場合、それをいち早く検出できるような工夫（例えば入力したセルの色が変わるなど）なども考慮しなければならない。

1.3 作成された文書(記録)の照査および承認

作成されたGMP上の記録はそのまま最終化されることはなく、必ず照査や承認のステップが存在する。製品の品質を確認するための試験結果であれば試験者によって最

終化された試験結果の照査を経た後、責任者の承認を経てやっと品質部門による出荷判定に用いる状態になる。また、分析機器の使用ログなどは手順書で定められた期間（例えば1カ月に1回など）をまとめて責任者が懐古的にレビューし、記録の漏れや誤記などがないかを確認するケースもある。いずれのケースも、照査や承認を行う担当者もしくは責任者は手順書で定められた教育を受け、その任命を受けている必要がある。

近年では、クロマトグラフィー試験などで得られたクロマトグラムを拡大してデータ照査を行ったり、膨大なオーディットトレイルも記録の一部として照査したり、記録の照査者に求められる作業のボリュームや内容が変化し、要求レベルが高まりつつある。常に最新の要求事項を知り、記録の照査者の育成に反映させることも重要となっている。

1.4 作成された文書(記録)の保管

作成された文書(記録)は、データインテグリティの原則のうち、以下の2つの項目に特に留意しなければならない。なお、以下の2項目はGMP事例集GMP8-18より引用した。

- ①耐久 (Enduring) : 紛失、破棄、棄損されることなく利用が可能であること
- ②入手可能性 (Available) : 随時取り出せること

電子的に記録を保管する場合は、以下のような要求を満たす必要がある。

- アクセスの権限が管理されており、誰でもアクセスできないようになっている
- アクセスの権限は定期的にレビューされ、常に必要最小限の者だけがアクセスできる
- いつ誰がデータを閲覧、取り出したかシステム上にログが残り後から確認できる
- 定期的にバックアップデータが取得され、適切に保管されている
- 予期しないトラブル（火事、天災など）があった場合、バックアップデータがリストアできる
- 文書の保管リストが作成され、手順書で規定された期間ごとに定期的に最新の状態にアップデートされる

一方で、紙媒体で記録を保管する場合は、以下のような要求を満たす必要がある。

- 文書保管室へのアクセスの権限が管理されており、誰でもアクセスできないようになっている
- 文書保管室へのアクセスの権限は定期的にレビューされ、常に必要最小限の者だけがアクセスできる
- 文書の持ち出し記録が準備されており、文書保管室外に文書を持ち出す場合はログが残るようになっている
- 文書を保管している建物で火災が発生した場合、文書が焼失しないような設備化

第1章 試験検査室管理の実務のポイント

がされているもしくは文書を毀損することなく消火できる設備がある（二酸化炭素消火など）

- 文書の保管リストが作成され、手順書で規定された期間ごとに定期的に文書の存在が確認され、リストも最新の状態にアップデートされる

現実的な問題として、試験検査に関連する記録は日々増え続ける。これらの保管は当然ながら文書保管室の物理的なスペースを必要とするが、紙媒体の記録の保管において上述の通りいくつかの要求事項を満たす必要もあるため、しっかりと設備化された膨大なスペースを確保することが困難な場合も想定される。そういった場合は、専門的な設備の整った外部倉庫に保管を依頼することも選択として考える必要がある。

1.5 作成された文書(記録)の廃棄

作成された文書(記録)の保管期限はそれぞれの文書(記録)の特性によって手順書で定める必要がある。中には永久保管が必要な文書もあるが、その他の文書は手順書で規定された期間を過ぎれば手順に従って廃棄することとなる。

2 試薬・試液、標準品および試験検体の保管および管理

本節では以下の保管および管理について述べる。これらの保管および管理には共通事項も多いが、ここでは以下を分けて詳細に記載する。

- ①試薬
- ②試液
- ③標準品
- ④試験用の検体

試薬、試液、標準品および試験検体の保管および管理は試験検査室のオペレーションの信頼性および試験結果の信頼性を担保するうえで非常に重要である。試験に係る試薬・試液、標準品および試験検体が必要なタイミングで規定された手順に則って使用されたことを後から説明できる状態（トレーサブル）であることが大前提であり、意図的に試験データを不正に取得しようとした場合や、本来実施すべき試験が実施されていなかった場合など、それらが検出できる管理が必要である。また、適正な管理状態を第三者に示すために、各製造所の手順書に明文化しておくとも重要である。