

地方衛生研究所の医薬品試験検査における新たな課題

只木晋一

The New Problem for the Analytical Testing of Pharmaceutical Products in a Prefectural Institute of Public Health

Shin-ichi Tadaki

はじめに

地方衛生研究所では、公衆衛生に関係する種々の試験検査を実施しているが、行政機関が実施する試験検査の結果には、社会的な影響が伴うため、十分な信頼性を確保することが重要である。

そのため、食品衛生法に基づく食品の規格検査では、業務管理に関する基準（いわゆる「食品 GLP (Good Laboratory Practice)」)として「食品衛生検査施設における検査等の業務管理要領」が定められている^{1,2)}。また、食品の検査をはじめ、臨床検査³⁾や水道水質の試験検査⁴⁾などの分野では、種々の精度管理調査が実施されている。

一方、行政が主体的に実施する医薬品の試験検査については、法律（薬事法）、通知等による具体的な業務管理の基準等は示されてこなかった。

しかし、平成 24 年 3 月に日本が薬事監視に関する行政当局の国際的相互協力の枠組みである「医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme : 以下、「PIC/S」)」に加盟申請を行った関係で、地方衛生研究所で実施する収去等による医薬品の試験検査にも、新たな業務管理の実行が求められている。

そこで、地方衛生研究所の医薬品試験検査における課題及び問題点について考察した。

医薬品における試験検査

医薬品は製品の特性上、安全性と有効性が必要とされ、薬事法による国家レベルでの厳格な承認審査体制並びに監視指導体制が構築されている。

安全性及び有効性は、医薬品の開発段階における前臨床試験、臨床試験等を通して実証的かつ段階的に確立される。それとともに、製品化のための製剤設計が進められ、製剤の品質及びそれを評価するための方法が検討される。それらは最終的に、品質を担保するための指標として、承認上の「規格及び試験方法」欄に、製品固有のものとして規定される。そのため、「確認試験」、「定量法」のように典型的な試験項目であっても、具体的な内容は製品によって定まっている。

薬事法では、品質規格に適合しない製品を市場に流通さ

せることを禁止しており（「薬事法第 56 条 販売、製造等の禁止」）、品質規格に合致した（試験検査に合格した）ものだけが、出荷判定を経て市場流通する仕組みになっている。

薬事法は、平成 17 年 4 月に全面的な改正が行われた。改正前の薬事法では、製品品質の担保は、品質規格に対して実施される出荷時の試験検査の結果に拠っていたが、改正後は、承認申請事項として具体的な製造方法を記載することになったため、試験検査の結果だけでなく、プロセスバリデーション等の検討を経て確立された製造工程で作られる品質が、適正な製造管理及び品質管理を遵守することによって担保されるという性格が付与された。

薬事法の改正により、製造工程での品質保証が求められるようになったため、試験検査の重要性が後退したかのような印象も受けるが、適切な製造管理及び品質管理が遵守されていることを客観的に裏付けるには、試験検査を実施して確証を得ることが必要であり、改正後も試験検査は医薬品品質の保証に重要な役割をもっている。

地方衛生研究所での試験検査

地方衛生研究所が実施する医薬品の試験検査は、外部からの委託に基づき手数料を徴収して実施するいわゆる依頼検査と、施策を推進するために行政機関が主体的に実施するいわゆる行政検査に大別される。

依頼検査は、依頼者との間で予め検査品目や項目等について、何らかの契約を取り決めて実施するもので、試験検査に関する事項は、契約の内容によって決まる。

試験検査業務の委受託に関する薬事法の過去の制度として「薬事法施行規則等の規定に基づき厚生労働大臣の指定する試験検査機関（いわゆる指定試験検査機関）」の制度があった。地方衛生研究所は、薬局等販売業者が行う試験検査や GMP (Good Manufacturing Practice) に関する試験検査の一部を委託実施する受け皿の役割をもっていた。そして、この制度には、試験検査機関を指定するための、主に設備や器具に関する基準が設けられていた⁵⁾。

指定機関の制度は、「公益法人に対する行政の関与の在り方の改革実施計画（平成 14 年 3 月 29 日付け閣議決定）」により、規制緩和の観点から様々な分野で平成 16 年 4 月までに民間機関も加えた登録制度に移行した。薬事法において

も登録試験検査機関制度に切り替えられて、厚生労働省から、新たに登録機関の基準が示された^{6,7)}。

登録の基準は、指定機関の基準を基本に、一部要件を追加する等の改変が加えられて、施行規則第 12 条(省令制定時は、第 11 条)第 1 項の規定により、薬局等が利用する試験検査機関に適用される内容になっている。GMP に関する準用の規定は削除され、GMP に係る試験検査には適用されていない(ただし、平成 17 年 4 月 1 日に改正薬事法が全面施行されるまでの間は暫定的に適用された)。

制度の移行にあたり、厚生労働省は、平成 16 年 1 月から 3 月にかけて「医薬品の試験検査機関における試験検査の実施の基準に関する検討会」⁸⁾を設置して、試験を実施するうえでの基準について検討を行い、平成 16 年 3 月 30 日に「医薬品の試験検査機関における試験検査の実施の基準」が示された⁹⁾。

この実施基準は、登録試験検査機関の試験成績の信頼性の確保及び検査技術の向上を図ることを目的に取りまとめられたものであり(「1 目的」)、薬局等からの委託による医薬品の試験検査を実施する際に適用することになっている(「2 適用範囲」)。形式や内容は食品 GLP の規定に類似しており、医薬品の試験検査における業務管理に対する規定の一つとして捉えることができるが、通知の位置付けについては「参考までに配布する」と記されている。

なお、登録された試験検査機関に対しては、国立医薬品食品衛生研究所薬品部が取りまとめを行い、年度ごとに分析技能に関する精度管理調査が実施されている¹⁰⁾。

一方、依頼検査とは別に、地方衛生研究所では、医薬品等一斉監視指導事業をはじめとする医薬品の品質規格に関する試験検査を実施している。これらの、いわゆる行政検査は、外部からの依頼に基づく試験検査と異なり、行政が主体的な施策として、収去(薬事法第 69 条第 4 項)や買い上げなどにより試験検査の対象品(検体)を入手して実施するものである。行政検査は、公的な機関としての立場で実施するものであり、不適切な管理等によって製造された不良な製品などの市場流通が拡大することを防止する監視機能としての役割をもっている。

医薬品の品質に対する行政検査は、GMP の枠組みに位置付けられることがある。これは、埼玉県を例にすると、保健医療部薬務課が調査当局¹¹⁾として製造業者に対する GMP 調査を実施し、その一環として、収去品等の試験検査が必要な場合には、埼玉県衛生研究所で試験検査を実施するためと理解される。

しかし、医薬品の GMP である「医薬品・医薬部外品 GMP 省令(以下、「GMP 省令」)」の管理基準¹²⁾は、医薬品等の製造業者が守るべき、製造工程全般にわたる管理実務のための遵守規範であり、地方衛生研究所を対象にしたものではない。また、地方衛生研究所における行政検査は、GMP 調査が薬事法で位置付けられる以前から実施されており、対象も製造分野に限らず、販売等の他分野にまで及ぶ内容になっている。医薬品の行政検査については、広義の意味で

の GMP の中で捉えることが妥当である。

GMP 省令に関しては、PIC/S への加盟申請に伴い、PIC/S の GMP ガイドライン(PIC/S GMP Guide)の内容との整合化に向けた取扱いの見直しが図られているが¹³⁾、省令自体には、登録試験検査機関に対する基準のような、試験検査業務についての具体的な基準等は設けられていない。

業務管理と PIC/S

当所では、平成 9 年に「埼玉県衛生研究所検査業務管理規程」を作成し、所内で実施する全ての分野の試験検査業務の信頼性の確保を図るために、内部職員による点検を実施してきた。しかし、対象となる分野によって業務管理のあり方等に差異があり、対応に苦慮する場合もあった。

例えば、内部点検の際に、医薬品の試験検査業務に食品 GLP に準じた管理が要求されたり、改善の指摘が行われたりすることがあり、混乱を招く要因にもなっていた。点検を行う職員の認識の不足が原因として考えられるものの、医薬品の試験検査業務に明確な管理規定が設けられていないことから、適切な試験検査が実施されたかどうかを客観的に判断することが難しいという制度的な側面も考える必要がある。明確な根拠をもって管理等が要求されなければ、業務に無用な混乱が生じるため、運用に適用できる判断基準が求められる。

なお、日本の医薬品分野における GLP 制度の導入自体は、時期的には食品 GLP よりもかなり早く、昭和 57 年に、非臨床安全性試験に関する米国食品医薬品局(FDA)の GLP に準じた医薬品 GLP の厚生省薬務局長通知¹⁴⁾が発出された。その後、経済協力開発機構(OECD)GLP も視野に入れ、平成 9 年に厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(医薬品 GLP)として省令化された¹⁵⁾。ただし、内容は非臨床試験の安全性試験データの信頼性確保を図るものであり、製造品質分野の GMP に関連した試験検査では、そのような規定は示されてこなかった。

しかし、平成 24 年 3 月に日本が、各国の GMP 査察関係当局による国際的な協力の枠組みである PIC/S に加盟申請¹⁶⁾を行った関係から、医薬品の品質試験検査の業務管理に関する状況には大きな変化が生じている。

PIC/S は、欧州の国々を中核とする GMP の相互協力の枠組み(平成 25 年 7 月現在、41 カ国 43 当局が加盟)である¹⁷⁾。PIC/S の GMP ガイドラインに基づいて、加盟する各調査当局の薬事監視結果の共有化等を目指す体制になっており、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課からは、平成 24 年 2 月 1 日付けで「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」が発出された¹⁸⁾。

厚生労働省は、PIC/S の加盟申請にあたり、薬事監視員が実施する GMP 調査に関して、加盟条件を踏まえ、調査当局である各都道府県及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の査察体制を強化するために、平成 22 年 8 月から GMP 調査体制強化検討会を開催して検討を実施し、平成 24 年 2 月には、「GMP 調査要領の制定について」とし

て、薬食監麻発 0216 第 7 号通知を発出した¹⁹⁾。

通知されたGMP調査要領において、調査当局は、要件を満たす試験検査機関を公的認定試験検査機関として認定したうえで、試験検査を依頼することとされ（第3「品質マニュアル」の「14. 試験検査機関等の連携」）、また、そのことを、調査当局が作成する品質マニュアルに含めることとされている。さらに、認定のための具体的な要件として、「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」（以下、「公的認定試験検査機関の要件」）が、通知の別添として示された。

これは、PIC/Sが、加盟各国の医薬品査察業務の統一を図り、査察結果を相互認証しやすくするために、品質システム要件の共通基準を採用した文書「医薬品査察業務のための品質システム要件」²⁰⁾を作成し、直接的に試験検査機関の業務管理に触れてはいないものの、「公的試験検査機関（Official Medicine Control Laboratory (OMCL)）」との連携に関する項目を設けていることに関連しており、GMP調査要領は、それを踏まえた内容になっている。

公的認定試験検査機関の要件は、通知別添の「適用範囲」において、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に定められたものとされている。また、試験検査を受託する機関として、国や都道府県が要件に基づいて認定した機関を「公的認定試験検査機関」と呼ぶこととされ（「定義」）、当該試験検査機関における組織、職員、構造設備、手順書等、検体や検査の管理方法などの要件が規定されている。

例えば、手順書等の作成に関しては、「試験検査を受託する契約に関する取り決め事項」等の11項目（表1）について作成し、保管する必要があるとされている。また、「変更の管理」、「逸脱の管理」、「自己点検」、「教育訓練」等に関する遵守事項が、それぞれ規定されている。

ただし、規定の内容は大要的なものであり、具体的な対応方法までは不詳であったため、実行を求められた地方衛生研究所に、解釈についての混乱が生じたことは否めない。

なお、公的試験検査機関は、調査当局が公的な試験検査

を依頼するための試験所であるが、公的な位置付けとして認められるためには、当局の品質システムの一部として機能する、客観的に認められた十分な能力が必要である。そのための参照規格としては、例えば、試験所等に対する国際的な標準規格である ISO/IEC 17025²¹⁾などがある。

因みに、ISO/IEC 17025 は、試験所及び校正機関が特定の試験又は校正を実施する能力を認定するための、管理と技術に関する一般要求事項を規定した国際規格である。

今回の PIC/S 加盟申請にあたっては、日本における GMP 調査全体を一つの品質管理監督システムのもとに動かすことが想定されており、その目的から、調査当局の一機関である PMDA が作成した品質マニュアルや手順書等の案（ひな形）が地方衛生研究所に対して示された。その内容は、従来、厚生労働省から発出された食品 GMP などにおける文書類に比べて、より ISO/IEC 17025 に近いものであった。

以下、医薬品試験検査の業務管理を、医薬品の製造及び品質管理の要件である GMP の側面、ISO/IEC 17025 に代表される試験検査の品質保証の側面などから検討を行った。

GMP 等への対応

GMP 省令は、医薬品等製造時の製造管理及び品質管理に関する規定であり、記載内容も医薬品製造の全般にわたる包括的なものになっている。そのため、試験検査業務の内容について詳細に規定されているわけではない。平成 17 年の薬事法の改正時には、GMP 省令も併せて改正されたが、包括的な内容に大きな変更はなく、試験検査業務の詳細な事項に適用するには、具体性に欠けることは否めなかった。

我々は、平成 17 年の薬事法及び GMP 省令の改正前後の時期に、厚生労働科学研究費補助事業の一環として、改正薬事法下での GMP における医薬品の試験検査業務についての検討を行った²²⁾。包括的、抽象的な傾向のある GMP 省令の記載内容を補填し、適正な業務実施を支援するための指針を提供することを目標にして、「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理ガイドライン」及びそれを見直した「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針」（以下、「試験検査室管理ガイドライン」等）²³⁾を取りまとめた。

取りまとめにあたっては、ISO/IEC 17025:1999²¹⁾を参考にして、薬事法改正で大幅な利用が可能になった外部試験検査機関への業務委託も含め、多様化する業務形態に対応し、試験検査の業務管理を行う際の具体性を持った推奨事項を示すことを目指した。推奨を行う対象は、原則として GMP 省令に基づいて実施されるすべての試験検査とした。このため、地方衛生研究所の試験検査なども対象に含まれる可能性があるとして記述した。しかし、実際には、あくまでも商業ベースの製品の製造に伴う試験検査業務を対象としたものであり、検討の際に、行政における（特に行政が主体的に実施する）試験検査までを十分に考慮したわけではなかった。地方衛生研究所の業務は、GMP 省令の直接的な対象とは考え難く、結果的に「試験検査室管理ガイドライン」等の対象に含まれたとしても、例外的な場合である。

表 1 作成を要する手順書等

1	試験検査を受託する契約に関する取り決め事項
2	検体等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	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
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	その他試験検査を適正かつ円滑に実施するための手順

（「GMP 調査要領」¹⁹⁾ から）

平成 25 年 7 月現在、GMP 省令に関しては、PIC/S の GMP ガイドラインの内容を踏まえて、取扱いの見直しが進められている¹³⁾。PIC/S の要求事項に対応する GMP 管理が、製造現場に求められるということは、翻って考えれば、調査当局側にも同等な管理が求められると解釈することができる。しかし、GMP 省令自体は、あくまでも製造時の製造管理及び品質管理に関する遵守規則として成立している。地方衛生研究所の業務に適用した場合には、実状にそぐわない可能性が高い。例えば、組織等に関する事項を考えてみても、責任者群などの規定をそのまま適用することは困難である。行政検査の業務管理を考えるためには、GMP (GMP 省令) の水準を念頭に置いたうえで、具体的な規定を考える必要がある。

一方で、地方衛生研究所等の試験検査業務については、前述したように、薬食監麻発 0216 第 7 号通知で示された GMP 調査要領において、GMP 調査の実施に関する品質管理監督システムの中で、一定の要件に基づいた運用が求められている。

この要件は、GMP 管理下で製造される医薬品に対する、行政当局の調査に関連した試験検査を対象にしたものであり、11 項目の手順書等の作成や試験検査手順の具体化を求めている。また、手順書等に関しては、「品質マニュアル」を上位の文書として、その下位に一連の手順書類を位置付け、さらにその下位に各種の標準作業書類を位置付けて作成することが想定されている (図 1)。

手順書類や標準作業書類の作成などを含めて、地方衛生研究所で行われている試験検査の業務管理としては、既に、食品 GLP が運用されている。食品 GLP の管理要領の内容は、ISO/IEC 17025 の前身である Guide 25 (平成 16 年の改訂時には、ISO/IEC 17025) に基づいており、医薬品の試験検査の業務管理にとっては、具体的な先行例になっている。

しかし、行政が主導的に、広範な品目に適用する汎用性の高い試験検査方法を用いて、食品の安全確保を図る食品衛生法の趣旨 (例えば、残留農薬等のポジティブリスト制度など) と、個別の製品に対する強力な承認許可制度に則り、開発過程から厳密に管理された製品特有の方法に基づ

いて、自己責任で行われる医薬品の試験検査を治める薬事法の趣旨とでは、本質的な差異もある。

例えば、試験検査の実施にあたっては、具体的な操作手順を記載した SOP (Standard Operating Procedures : 標準操作手順書) が必要になるが、医薬品の場合には、基本的に、試験検査方法は製品に固有であり、SOP も製品ごとに異なった内容になる。

製薬企業では、自社で製造する製品の内容に応じて試験検査の標準的な操作手順を SOP として具体的に文書化し、一般的に、繰り返し長期間にわたって使用する。ところが、地方衛生研究所で医薬品の試験検査を実施する場合には、同一の試験を頻繁に実施する可能性は低く、苦勞して製品毎の SOP を作成したとしても、二度と使用されない可能性もある。

SOP の実用性を考えれば、試験検査方法を実施する頻度のもつ影響は大きい。単発的に実施する試験検査のために、品目や製品に応じた SOP をその都度作成する状況は、決して機能的な対応とは言えない。

地方衛生研究所の試験検査は、対象となる製品も試験検査も多数のものの中から選択されて実施されるため、極言すると、どのような製品の試験検査も実施の可能性がある。その一方で、特定の製品の試験検査に限定して長期間繰り返して実施し続ける状況は、通常では考え難い。特にこの点に関しては、ISO/IEC 17025 が特定の試験検査に対する試験検査室の能力を認定の対象としている点と、状況がかなり異なっている。

ISO/IEC 17025 の認定制度は、特定の試験を実施する際の能力等を認定する制度²⁴⁾であるため、その性格から、食品衛生法における普遍性の高い試験検査方法などが、対象として合致しやすいものと考えられる。また、医薬品の場合でも、試験検査の内容が製品に抛らずに定型的なもの、例えば、局方の一般試験法をそのまま使用する場合や、微生物を対象とした汎用性の高い検査法を使用する場合などは、異なる製品にも共通して使用できる内容であることから、ISO/IEC 17025 の対象に馴染みやすいものと言える。

しかし、医薬品の場合、多くは製品固有に試験方法が設定されており、他の製品と共通した内容にはなっていない。医薬品の試験検査は、元来、一般的、汎用的な試験検査方法を対象とした業務管理の手法に馴染みにくいものと言える。もちろん、医薬品の試験検査にとっても ISO/IEC 17025 の要求事項は貴重である。しかし、地方衛生研究所で実施する行政検査に適用するためには、さらに様々な試験検査を包括的に管理するための柔軟な対応の工夫が必要である。

なお、「試験検査室管理ガイドライン」等を取りまとめた際には、形式を ISO/IEC 17025 に依拠し、医薬品の試験検査の実態を反映させる内容とした。これは、一般に企業で実施される試験検査が、恒常的に生産される製品に対して繰り返し実施される性格であったことが影響している。

合理性を考えると、地方衛生研究所の医薬品試験検査では、既存の公式な方法を用いる場合であれば、例えば、詳

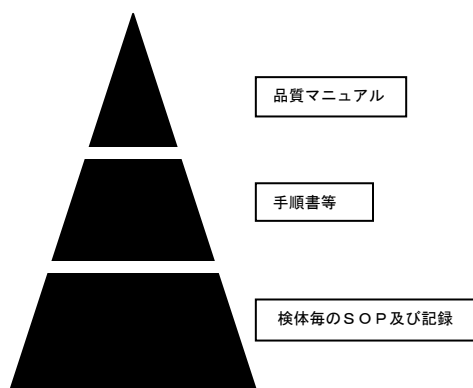


図 1 品質管理監督システムの文書の体系

細な SOP を作成する代わりに、試験方法の出典を明記したり、試験検査の作業経緯を記述した流れ図等を SOP として位置付けて、試験検査記録と併用したりするなど、より効率性を考えた対応を図ることによっても、目的は十分に達成できると思われる。

試験検査方法と妥当性確認

現在の PIC/S の要求水準が、ISO/IEC 17025 等の国際水準にあるとしても、これまで法律に基づく明確な規定の無かった地方衛生研究所における医薬品試験検査の業務管理の中に、すべての遵守事項を一時に取り入れることは、大変に困難である。受け入れやすい内容から、徐々に体制を整えてゆく対応が現実的である。

ここでは、地方衛生研究所における医薬品試験検査の状況からみて、中でも対応に多くの課題が考えられる試験検査方法の妥当性確認について検討した。

ISO/IEC 17025 では、規格に規定された方法を試験に導入する前に、自身がその方法を適切に実施できることを確認することを求めている。また、規格外の方法、試験所等が設計・開発した方法、意図された適用範囲外で使用する規格に規定された方法、並びに規格に規定された方法の拡張及び変更について、それらの方法が意図する用途に適することの妥当性確認を求めている。

また、食品 GLP（残留農薬及び金属の試験）や水道水質検査の分野では、漸次、使用する試験法の妥当性確認に関する通知が発出されている²⁵⁻²⁷⁾。

例えば、食品中の残留農薬等の試験に関して、厚生労働省は、平成 19 年 11 月に、厚生労働省通知以外の試験法で試験を実施する場合について、試験法の妥当性を各試験機関が評価するためのガイドライン（「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」）を策定した。さらに平成 22 年の一部改正では、食品規格への適合判定のために使用される試験法にまで対象を拡張している。なお、評価する性能パラメータには、選択性、真度、精度、定量限界が挙げられている。

医薬品の試験検査についても、PIC/S への対応事項として、薬食監麻発 0216 第 7 号通知の別添で示された公的認定試験検査機関の要件「10. 試験方法の妥当性確認」では、次のように規定されている。

「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。」

我々が「試験検査室管理ガイドライン」等を検討した際には、米国連邦規則集 21 条 211 章 194 項 a（21 CFR 211.194(a)）において、使用する試験法の適合性を実際の

条件下で検証することが推奨されていることを参考にして、「試験検査の方法の適格性評価」の項目で、「試験検査で用いる分析法が薬局方又はその他認知された参考文献に記載されている場合を含め、試験検査に用いるすべての試験検査方法の適格性を、試験検査室における実際の使用条件（設備・装置、試薬・試液等を含む。）を用いて検証し、記録すること。」を推奨した。

従来行ったことのない新規の試験検査を実施することを考えると、結果が信頼できるものであることを保証するために、実施に際して、実際に使用する装置、試薬、操作環境等の条件下で、当該試験検査が有効に実施できることを何らかの形で確認しておくことは重要である。

ただし、行うべき確認の内容は、具体的に示されているわけではない。当該試験検査に関して得られる情報、試験方法や製品自体の特徴や性質等、諸々の要因を勘案して決定する必要がある。

医薬品の試験方法に関しては、日米 EU 医薬品規制整合化国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：以下、「ICH」）での議論に基づき、試験に用いる分析法が、使用される意図にふさわしいことを立証することを目的として、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」（ICH Q2A）及び「同（実施方法）」（ICH Q2B）のガイドラインが作成されている^{28,29)}。

これらのガイドラインでは、4 つのタイプの試験法（確認試験、純度試験（定量）、純度試験（限度）及び定量法）に対する典型的な分析能パラメータ及び実施方法が示されている（表 2）ほか、適切な試験法設定に対する、頑健性（Robustness）や再バリデーション、システム適合性等について記載されている。

ICH で合意されたガイドラインは、三極それぞれの規制

表 2 試験法のタイプと典型的な分析能パラメータ

試験法のタイプ 分析能パラメータ	確認試験	純度試験		定量法 ○含量/力価 ○溶出試験 (分析のみ)
		定量試験	限度試験	
真度	—	+	—	+
精度	—	+	—	+
併行精度	—	+	—	+
室内再現精度	—	+(1)	—	+(1)
特異性(2)	+	+	+	+
検出限界	—	—(3)	+	—
定量限界	—	+	—	—
直線性	—	+	—	+
範囲	—	+	—	+

- このパラメータは通常評価する必要がない。
- + このパラメータは通常評価する必要がある。
- (1) 室内再現精度を評価する場合には、室内再現精度の評価は必要ない。
- (2) 分析法が特異性に欠ける場合には、関連する他の分析法によって補うことができる。
- (3) 評価が必要な場合もある。

（「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」について²⁷⁾ から）

当局が、法整備等の必要な措置を取ることになっており、日本では、平成 10 年 4 月 1 日以降の新医薬品の承認申請から、ICH Q2A/Q2B を参考にした資料の提出が適用されている。また、日本薬局方（局方）では、13 局改正時（平成 8 年）に、「参考情報」に「分析法バリデーション」の項目が収載された。

現在は、個別に承認される製品の試験方法についても、局方に収載される試験法についても、公式な試験法として認められるには、方法の妥当性に対するバリデーションの実施が前提となっている。

また、局方では、14 局改正時（平成 13 年）に液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーに対する「システム適合性」が各条の項目として取り入れられ、15 局第 2 追補に「参考情報」の項目として収載された³⁰⁻³²⁾。

ICH の議論は、もともと新医薬品の承認審査の基準を日米 EU の 3 極間で整合化するために始められたものであったが、ICH Q2A/Q2B の考え方は、医薬品の試験方法全般に一定の枠組みを与え、試験方法の妥当性を検討するうえで重要な存在になっている。

妥当性確認に関する問題点

GMP や品質保証への対応を考慮したうえで、現在、地方衛生研究所で行っている医薬品の試験検査における、妥当性の確認に関係するいくつかの問題について考察した。

(1) 妥当性確認の内容

まず、妥当性を確認する際に実施すべき行為の具体的な内容を、どのように考えればよいかという問題がある。

ICH Q2A/Q2B が示されて以降、ガイドラインの内容を踏まえた検証（分析法バリデーション）は、医薬品に対する一般的な考え方として定着してきている。しかし、ICH の議論は、本来、新医薬品の申請資料の作成にあたってのものであり、地方衛生研究所で実施する試験検査の状況とは異なった次元にある。

医薬品の出荷判定に伴う品質規格試験には、原則として、製造販売承認書に記載された試験方法や局方等公定書に記載された試験法が用いられる。これらは、申請等の過程を経て既に公に認められたものであり、何らかの妥当性の確認が終了したものとして考えることができる。

地方衛生研究所で行う試験検査の目的は、基本的に、品質規格への合致を判断することであり、そのため、自らが開発した方法ではなく、現に確立された既存の試験方法を実行する場合がほとんどである。ISO/IEC 17025 に挙げられた「規格に規定された方法」、「規格外の方法」及び「試験所・校正機関が開発した方法を用いて実施される試験」に準えると、最初の方法に相当する。ISO/IEC 17025 の要求では、規格に規定された試験を行う前には、自身がその方法を適切に実施できることを確認（confirmation）することが必要とされ、規格に規定された方法が変更された場合には、再度確認することが必要とされる。しかし、それ以外の場合のように妥当性確認（validation）は求められ

ていない。

地方衛生研究所で行う試験検査の多くは、承認規格試験や局方の各条に規定する試験方法を用いている。これらが、既にバリデーションが実施され、公式な試験方法として認められたものであるとすれば、検証の範囲は、限定的なものになると考えることは妥当である。

小嶋³⁰⁾は、医薬品の品質試験結果の信頼性を確保するためのポイントとして、「品質試験に用いる試験法が、試験を行う施設の分析システムを使ったとき、目的に合う結果を与えうることを検証すること」と、「試験の目的に合う結果を与えうることを検証された分析システムが、試験を続ける間ずっと適切な稼働状態を維持するように管理すること」の二点を挙げ、前者を新規の試験法に対する「分析法バリデーション」と既存の試験法に対する「試験法適用時の検証」に、後者を「システム適合性」と「分析システム変更時の管理」に分けて解説している。対処方法を、新規の試験法と既存の試験法に分けて考えることは、試験検査を進めるうえで合理的である。

なお、試験法の変更に関して言えば、既存の公定法等の試験法を使用する場合であっても、そのまま使用するのではなく、多少の変更を加えて使用する場合もあり得る。局方では、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーの場合には、システム適合性への適合により、カラム、温度、流量等の条件を変更することができる。しかし、それ以外の方法を含めた試験法全般に対して、変更と妥当性の確認との関係が具体的に示されているわけではない。実際には、用いる試験方法に対する変更の有無や程度の違いによって、実施すべき確認の内容が決まるはずである。

現在のところ、日本で医薬品の品質試験検査に関して、場合に応じた具体的な確認の範囲等を示す公的なガイドライン等は示されていないが、欧米などの機関からは、種々の資料が公開されている³³⁻³⁶⁾。

FDA の規制業務部（ORA）の資料³³⁾には、標準的方法（standard methods）の実施に対する「Verification」と、非標準的方法の実施に対する「Validation」が記載されている。米国薬局方（USP）の General Chapter<1226>として、公定法収載の試験法を使用する場合のベリフィケーション（Verification）が、また、同<1225>として、試験法の開発に伴うバリデーション（Validation）が取り上げられていることに対比して見ることができる。

ベリフィケーション（検証）とは、特定の要件が満たされていることを客観的証拠の提供によって確認すること（ISO の定義）を意味し、バリデーション（妥当性確認）の意味（あるプロセスが、事前に定められた仕様及び品質特性に適合する製品を、恒常的に製造することを高度に保障する根拠を示す文書を作成すること）と異なり、限定的な事項の検証で成立している。

ベリフィケーションという用語は、日本の治験薬 GMP にも取り入れられており、平成 20 年 7 月に厚生労働省から通知された「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治

験薬 GMP) 」³⁷⁾では、バリデーションとベリフィケーションを次のように定義している。

「4.7 この基準で「バリデーション」とは、治験薬製造施設の製造設備並びに製造手順等が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。

4.8 この基準で「ベリフィケーション」とは、当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。」

これらの定義は、一般の市販医薬品に対する GMP (GMP 省令)と同様に、治験薬の製造工程に対するものであるが、ベリフィケーションがバリデーションに対して限定的なものであることが分かる。

分析法のベリフィケーションに関して、医薬品の試験検査を対象としたものではないが、AOAC (AOAC International) の資料³⁴⁾では、試験方法を目的別に6種類に分類し、例えば、高濃度の定量法に対しては、真度、精度、特異性の検討の必要性を示している。また、規格幅の狭い場合には、真度も単一の濃度の検討だけで十分としており、用いる試験方法によって分析法バリデーションのパラメータを選択して実施する、いわば部分的なバリデーションのような内容になっている。

実際に、標準品のデータと比較して行われる定量法を想定してみると、校正(キャリブレーション)が行われている機器類を使用し、予めバリデーションが行われている方法を用いるのであれば、確認しなければならない項目は、決して多くはないと考えられ、ベリフィケーションの考え方は合理的である。さらに、確認すべき項目によっては、実際に試験検査を実施する中で、並行的に確認することが可能な項目もあるものと考えられる。

従来、地方衛生研究所で行われている分析試験においても、実際に試験検査を行う際には、空試験の実施、標準物質を用いた比較確認、検量線の直線性の確認、繰り返し行った試験結果に基づく再現性の確認などが、科学的な常識の範囲で実施されている場合がほとんどだと思われる。それらを文書化することにより、試験方法の確認に必要な事項のかなりの部分が充足されることが予想される。

ただし、用いる試験方法が、どの程度強固に検証されたものであるかを、試験検査を実施する側が主体的に知ることが困難である。また、試験法の頑健性、堅牢性等を示すデータは、承認書には記載されていない。そのため、試験方法が公式に認められていることを前提としながらも、可能な限りの注意をもって確認を行うことが重要になる。

換言すれば、地方衛生研究所で試験検査を実施する場合には、自ら新規に開発した方法でないことを前提に、試験方法の出自を明確にしたうえで、内容に照らして必要な項目の確認を行い、何らかの形で結果を評価することが、試

験検査を行う際の妥当性の確認に求められる事項と言える。

ところで、ベリフィケーションとバリデーションの2つの General Chapter が設けられている USP に関して、USP (U.S. Pharmacopeial Convention) のエキスパートパネルでは、医薬品の製品ライフサイクルを想定した ICH の品質分野における議論の進展³⁸⁾を受けて、バリデーション全般の見直しや基準値設定の必要性などを検討しており、最近になって、分析方法に関して、開発段階からのライフサイクル全体を通じたマネジメントによる管理のあり方を、Stimule article (意見募集記事)として公開した³⁹⁾。

その中では、バリデーションやベリフィケーションなどを単独の事項として取り扱うのではなく、それらを統合した考え方のもとに、分析方法のライフサイクルの様々な段階において利用するというあり様を示している。また、その基盤になる概念として、ATP (Analytical Target Profile)、リスクマネジメント、コントロールストラテジー、ナレッジマネジメントなどを示している。

医薬品試験検査の将来的なあり方の提案として、有益な考え方になると思われるが、新しい概念として受け入れられて定着するまでには、相当の時間も必要になることも考えられる。今後、日本でも、新しい概念に基づいた議論の進展が望まれる。

(2) 試験検査の目的・頻度

次に、地方衛生研究所で実施する試験検査において、その目的や頻度からみて、バリデーションをどの程度厳密に実施すればよいかという問題がある。

地方衛生研究所で試験検査を実施する目的は、一般的に、行政としての観点から市販製品の品質を確保することが中心であり、その目的に沿って市場に流通する多種類の製品の中から対象が選定される。同一製品の同一項目の試験検査を長期的に繰り返し実施する場合は希有であり、試験検査の対象になる製品も内容も、実施の毎に異なる可能性が高い。試験検査が終了すれば、当該製品の当該項目の試験検査は、将来的に二度と実施しない可能性も十分にある。

また、地方衛生研究所で行う試験検査といっても、全て同じ状況で実施されるわけではない。場合によっては、初見の試験検査をいきなり実施せざるを得ない緊急の場合もある。実施する状況の違いも総合的に勘案したうえで、確認すべき内容を決定する必要がある。

可能であれば、事前に厳密なバリデーションを実施し、高度に保証された方法で、精度の高い試験検査を実施することが望ましいことは言うまでもない。しかし、地方衛生研究所が行う試験検査の多くは、市販製品の品質を確認し、不適切な製品の流通を可能な限り防止することを目的としたものであり、単に、試験検査の厳密さや絶対的な真値としての結果を得ることだけを目的としたものではない。

製品品質の確保は、本質的に製造販売業者自身の責務であり、行政は市場監視の役割を担っている。そのため、行政にとっては「注意信号」のシグナルを看過しないことが

重要なポイントになる。大きな危険を確実に押さえるためには、多少の厳格さを犠牲にしたとしても、その事実を十分に認識したうえでであれば、試験検査を実施することが優先される場合もあり得る。

FDAは、CGMP (Current Good Manufacturing Practice) に関する製薬企業向けの質疑応答の中で、バリデートされていない方法を、潜在的な品質の問題や欠陥について調査する事例などに使用することを容認しており、問題を迅速かつ適切に評価し、公衆衛生を守るために行う試験は重要だと指摘している⁴⁰⁾。

その際、バリデートされていない方法で得られた試験結果には、バリデートされた方法に比べて大きな不確かさが存在する可能性があることを認識しておくことが重要であるとしたうえで、試験の結果からは、早急な対応策を講じる必要を指し示す重要な情報がもたらされることがあり得るとしている。

製薬企業向けの内容ではあるが、行政機関にとっても、緊急時の試験検査においては、目的から考えて、方法の妥当性に対する確認の要求が優先されない事態は、十分に考えられる。しかし、そのような場合であっても、結果の妥当性に関しては、可能な限り注意を払いながら対処する必要がある。

また、試験検査の目的の重要度を考えて、実施する頻度と詳細な分析法バリデーションの検討に割く時間、労力、費用との関係性を評価するために、何らかの方針をたてることは重要な課題である。背景には、全国の地方衛生研究所の置かれている状況という、現実的な問題がある。

例えば、人的な問題として、地方衛生研究所における日常的な業務の質と量からみて、特に規模の小さな地方衛生研究所では、医薬品の試験検査に恒常的に多数の要員を割いているとは考え難い。場合によっては、専任者がいない状況で、食品、環境衛生等、他の領域の試験検査の合間に実施されることも考えられる。十分なマンパワーが得られない状況の中で検証を行えば、客観的な評価が困難になることも予想される。

予算も大きな課題になる。試験検査を実施するには、そのための機材、試薬・標準品などの確保が不可欠であり、分析機器などを整備した後は、維持管理のための費用も必要になる。それらの諸費用は、業務管理の基礎経費である。しかし、現実には、業務管理の要求が高度化する一方で、予算の確保は、年々厳しい状況になっている。

ISO/IEC 17025では、試験方法の妥当性確認は、コスト、リスク及び技術的可能性のバランスによることが、注記として挙げられている。現在の状況を勘案すれば、地方衛生研究所で医薬品の試験検査を実施する場合には、試験検査方法に対する部分的あるいは簡略的なバリデーション（ベリフィケーション）やシステム適合性試験のような手法を応用することにより、合理的な対応を図らざるを得ない場合のあることが示唆される。

ただし、問題の本質は、試験検査を実施することを前提

に、どこまで物理的な制約を容認できるかを考えることではない。むしろ、試験検査を行わなければならない必然性（目的）に対して、実施の可能性を考えるべき問題である。地方衛生研究所で試験検査を行う行政上の理由と、必要になる資源等の充足度を比較して判断する必要がある。試験検査の目的を達成するために不可欠な要因が充足できない場合には、試験検査を中止するという判断も必要になる。このような判断は、リスク分析的に決定される問題と考えられる。

また、地方衛生研究所の実状については、国全体の品質管理監督システムの中で真摯に検討されるべき課題でもある。

(3) 評価基準

妥当性を確認するうえで、評価基準の問題を指摘することができる。

用いる試験方法が、申請時にバリデーションの実施されたものだとしても、最終的な承認書にはデータ等は示されていない。そのため、地方衛生研究所で試験検査を行う際には、別途に資料等を入手するような場合を除き、一般的に、バリデーションデータの確認ができない状況で試験検査を実施することになる。そのため、妥当性を確認する際には、結果を判断するための評価基準が問題になる。

ICH Q2A/Q2Bにおいても、バリデーション結果に対する具体的な判断基準は示されていない。確認する項目が、真度であれ精度であれ、評価基準が明確でなければ、適切かどうかの判断はできない。このため、結果の評価については、事前に何らかの基準を設定する必要がある。

現実には、申請時のデータに厳密な科学的な判断基準が設定されていること自体が、考え難いかもしれない⁴¹⁾が、少なくとも、バリデーション実施時の結果を知ることは、比較評価を行うためには有用であり、必要性が高い。

ただし、バリデーション自体は試験方法を構築した際に実施されるものであり、個別に承認許可が行われる医薬品の場合には、データ等の情報は、製品開発を行う業者に帰属する。基本的に公開されていないし、承認書にも記載されていない。製品開発に関する技術情報は、第三者が容易に入手できるものではなく、たとえ地方衛生研究所の立場であっても、製品に関する基本情報、バリデーションのデータや評価基準などを入手することは、容易ではない。

データが入手できないかぎり、地方衛生研究所が検証を行う場合には、自ら得たデータを評価して妥当性を示す必要があるため、評価手法の妥当性という問題も併せて考える必要がある。

問題を簡単に解決することは難しいが、例えば、FDAの資料³³⁾には、APPENDIXとして、システム適合性の基準が適用できない場合に、精度（2.0%以下）、真度（APIの回収率97.0~103.0%、製剤の場合95.0~105.0%）などを、最低限の基準値として示した例がみられる。全て一律に決定することは困難と考えられるものの、試験方法の種類に応

じて項目ごとに基準値を設定しておき、得られた結果を評価することは、現実的な対応とも考えられ、日本においても参考になるガイドライン等の作成が望まれる。

現状では、実行する検証項目について、可能な限り具体性のある何らかの評価基準を設けたうえで、検証を実施するなどの対応が必要である。

(4) 測定の不確かさ

ISO/IEC 17025 では、試験結果の信頼性を評価するために、試験の測定の不確かさ (uncertainty) の推定に対する取り組みを可能な限り求めている。測定の不確かさは、真の値からのずれを考える誤差評価に代えて、測定結果の信頼性を尺度化したものであり、既に、関連する多くの資料が公開されている⁴²⁾。

不確かさは、用いる試験検査方法の内容によって異なり、妥当性の確認にも関係している (ISO/IEC 17025 では、場合に応じて、以前の経験や妥当性確認のデータを活用することを不確かさの推定に含めて規定している)。社会的な影響力を考えれば、試験検査結果のもつ意味をできるだけ具体的に表現することは、試験検査を実施する側に課せられた責務とも言える。しかし、ISO/IEC 17025 の参考文献に挙げられている GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement : 計測における不確かさの表現に関するガイド) で示される評価方法などは、専門的な習得に時間を要するとも聞く。

試験検査方法の不確かさの推定を、GUM のガイド等に準拠して実施し、実際に行った試験検査にどの程度の不確かさが含まれるかを評価して、試験検査結果に反映させることは重要である。しかし、現状では、食品 GLP の運用においても、不確かさの推定が十分に浸透している状況とまでは言えないようである⁴³⁾。

実際に不確かさを推定した経験が無いため浅薄には言えないが、実際の検査で、規格値付近の試験検査結果が出た際に、解釈に苦勞する場合があったことなどを考えると、試験検査結果の品質保証を考えるためには、近い将来、不確かさを評価することが試験検査の実施に欠かせない要素になって行くことが強く推測される。

おわりに

PIC/S への加盟申請により、地方衛生研究所における医薬品の試験検査には、品質管理監督システムに基づく業務管理という、新たな課題への対応が求められている。

国際水準の業務管理を短期間に導入することは、極めて困難な作業であり、可能な部分から徐々に体制整備を図ってゆくことが肝要である。しかし、要求される事項の中には、既に、従来行われてきたことが数多く含まれることも考えられる。例えば、規格外試験検査結果への対応などは、以前から文書化されていることは少なくとも、その対応が非常識な内容にならないような配慮は、行われてきたと考えられる。先ず、これまで実際に行ってきた手法を具体的

な文書とするとともに、実際に行う内容の記録を徹底することが重要な点になるであろう。

地方衛生研究所で医薬品の試験検査を実施する場合には、厳密な業務管理の規定を構築したとしても、状況によって運用の可否や適否が変わる可能性も考えられる。状況に応じて、柔軟に対応できるよう、実施した試験検査の内容を十分に評価して、現実に適応した修正を積み重ねながら業務規定の改善を図ってゆくことが、より適切な業務管理につながるものと示唆される。

謝辞

ご多忙な中、有益なご意見を頂きました神奈川県衛生研究所の熊坂謙一先生にお礼を申し上げます。

参考文献、註釈等

- 1) 平成9年1月16日付衛食第8号厚生省生活衛生局食品保健課長通知「食品衛生検査施設における検査等の業務管理について」等を参照のこと。
- 2) 平成9年4月1日付衛食第117号厚生省生活衛生局食品保健課長通知「食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について」等を参照のこと。
- 3) 臨床検査に関しては、「臨床検査技師等に関する法律」における衛生検査所の登録の規定により、各種の外部精度管理が実施されている (ただし、診療の用に供する検体検査を行わない場合には、地方衛生研究所は登録の除外対象)。
なお、臨床検査室に対する国際基準 (ISO 15189) の認定プログラムのサポートが日本国内でも実施されている。
- 4) 厚生労働省では、水質検査に係る技術水準の把握及び向上を目的として、平成12年度から水道水質検査の精度管理に関する調査を実施している。
また、各自治体が策定する水道水質管理計画の中で、検査機関に対する精度管理の実施が盛られている。
平成15年10月10日付健水第1010001号厚生労働省健康局水道課長通知「水質基準に関する省令の制定及び水道法施行規則の一部改正等並びに水道水質管理における留意事項について」等を参照のこと。
- 5) 昭和56年2月17日付薬発第157号厚生省薬務局長通知「薬事法施行規則等の規定に基づき厚生大臣の指定する試験検査機関の指定について」
- 6) 平成16年厚生労働省令第61号「薬事法施行規則第11条第1項に規定する試験検査機関の登録に関する省令」等を参照のこと。
平成21年5月29日厚生労働省令第114号 (一部改正)、平成22年12月28日厚生労働省令第132号 (一部改正)
- 7) 平成16年3月30日付薬食発第0330023号厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法施行規則第11条第1項に規定する試験検査機関の登録等について」、平成22年12月28日付薬食発1228第1号厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法施行規則第12条第1項に規定する試験検査機関の登録等に

ついて」(改正通知)

8) 厚生労働省ホームページ

(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/01/s0113-6.html>)

で第1回検討会議事録を掲載。

9) 平成16年3月30日付薬食発第0330024号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の試験検査機関における試験検査の実施の基準について」

10) 国立医薬品食品衛生研究所報告, 薬品部の業務報告を参照のこと。なお, 平成24年度は, PIC/S申請に対応した公的認定試験検査機関も調査対象に含まれた。

11) GMP調査を担当する部局。日本の場合, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び47都道府県のGMP調査実施部局が相当する。

12) 平成16年厚生労働省令第179号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準に関する省令(医薬品・医薬部外品GMP省令)」及び平成16年厚生労働省令第180号「薬局等構造設備規則の一部を改正する省令」

GMP省令は, 平成6年から平成17年の薬事法改正までは, 製造業者の許可要件であり, 改正後は, 製造販売業者の承認要件になっている。

13) 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準に関する省令の取り扱いについて」に関する意見募集が, 平成25年6月14日から7月13日まで厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課によって実施された。

平成25年8月30日に結果が公示されるとともに, 平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「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の取扱いについて」が発出された。

14) 昭和57年3月31日付薬発第313号厚生省薬務局長通知「医薬品の安全性試験の実施に関する基準について」

15) 平成9年厚生省令第21号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」, 平成9年3月27日付け薬発第424号厚生省薬務局長通知「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」

16) 加盟申請書類は, 平成25年3月9日に厚生労働省, PMDA及び都道府県から提出されたことが, PIC/Sホームページ(<http://www.picscheme.org/>)に掲載されている。

17) PIC/Sホームページ等を参照のこと。

18) 平成24年2月1日付厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」, 平成25年3月28日付厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡(一部改正)

19) 平成24年2月16日付薬食監麻発0216第7号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP調査要領の制定について」

20) PIC/S: Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates (PI 002-3), 25 Sep. 2007

なお, PIC/S自体は, OMCLに対する具体的な要求事項は

設けていない。

21) ISO(International Organization for Standardization: 国際標準化機構)及びIEC(International Electrotechnical Commission: 国際電気標準会議)が定めた試験所及び校正機関の能力に関する国際規格。

ISO/IEC Guide 25に基づき, 1999年に第1版が発行された。平成25年7月現在の版は, 2005年5月に発行された第2版(ISO/IEC 17025:2005 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories)。

日本工業規格(JIS)での現行版は, JIS Q 17025「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」, 2005

22) 平成14年度~16年度, 厚生労働科学研究費補助事業「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」分担研究報告書及び総括研究報告書

延べ3年間の検討班員(所属は当時。只木を除く。)は, 檜山行雄*, 坂本知昭, 香取典子(以上, 国立医薬品食品衛生研究所), 井崎正夫(三菱ウェルファーマ), 佐川智子(帝人ファーマ), 生藤正敏(参天製薬), 出口収平(大日本住友製薬), 濱地洋三(応用医学研究所), 畑田幸栄(住化分析センター)の各氏(*: 分担研究者)。

23) 厚生労働科学研究費補助事業「科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究」平成17年度分担研究報告書

24) Guide 25は「特定の試験を実施する能力」を対象としていたが, ISO/IEC 17025では規格で規定された標準法以外に, 顧客指定法や自己開発法なども対象に含まれている。しかし, 認定の対象として具体的な試験方法が決定していなければ, 不特定の試験全般を漠然とした対象とするわけにはいかず, その意味で「特定」とした。

25) 平成19年11月15日付食安発第1115001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて」, 平成22年12月24日付食安発1224第1号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について」

26) 平成20年9月26日付食安発第0926001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知「食品中の金属に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて」

27) 平成24年9月6日付健水発0906第1号厚生労働省健康局水道課長通知「水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインについて」

28) 平成7年7月20日付薬審第755号厚生省薬務局審査課長通知「分析法バリデーションに関するテキスト(実施項目)について」

29) 平成9年10月28日付医薬審第338号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「分析法バリデーションに関するテキスト(実施方法)について」

30) 小嶋茂雄: 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のためにPart1 日局15第2追補に収載予定の参考情報「システム適合性」に記載された試験結果の信頼性確保に関する考

え方, PHARM TECH JAPAN, 24, 1051-1059, 2008

31) 小嶋茂雄: 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part2 日局 15 第 1 追補で HPLC/GC に追加された「システム適合性」の規定について, PHARM TECH JAPAN, 24, 1209-1219, 2008

32) 小嶋茂雄: 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part3 USP および EP に規定された試験結果の信頼性確保に関する考え方, PHARM TECH JAPAN, 24, 1547-1556, 2008

33) FDA: ORA LABORATORY PROCEDURE-METHODS, METHOD VERIFICATION AND VALIDATION (ORA-LAB. 5. 4. 5 Version No. 1. 6), 2102

34) AOAC: "How to Meet ISO 17025 Requirement for Method Verification": 2007

35) NATA: Technical Note #17-Guidelines for the Validation and Verification of Quantitative and Qualitative Test Methods, June 2012

36) EDQM: OMCL Guideline on Validation of Analytical Procedures, PA/PH/OMCL(05)47 DEF, June 2005

37) 平成 20 年 7 月 9 日付薬食発第 0709002 号厚生労働省 医薬食品局長通知「治験薬の製造管理, 品質管理等に関する基準 (治験薬 GMP) について」

38) いわゆる「ICH Q トリオ (「ICH Q8: 製剤開発に関するガイドライン」, 「ICH Q9: 品質リスク管理に関するガイドライン」及び「ICH Q10: 医薬品品質システムの関するガイドライン」)」以降の品質ガイドラインの成立。

国内における検討の経緯等は, 檜山行雄: 医薬品の品質確保と GMP, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 128, 1-16, 2010 等を参照のこと。

39) USP Validation and Verification Expert Panel: Stimuli Article on Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification, posted 26-Jul-2013 (2014 年 1 月 31 日まで意見の募集が行われる予定。)

40) FDA: Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance-Laboratory Control

(<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124785.htm>)

41) 小嶋茂雄: 医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part4 分析法バリデーションにおいて求められた真度と精度の値から分析法の妥当性をどのように評価するか?, PHARM TECH JAPAN, 27, 615-621, 2011

42) 次の資料をはじめ, web 上で多くの資料が公開されている。

厚生労働省: 分析結果の不確かさの推定に関するガイドライン (CAC/GL 59-2006), 2012; 国際連合食糧農業機関 (FAO) 及び世界保健機関 (WHO) の文書 (2006) の日本語訳。厚生労働省のホームページ

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/identshi/codex/06/dl/c>

ac_g159.pdf) に掲載。

43) 松田りえ子: 食品分析値の品質保証, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 130, 21-30, 2012

なお, 記載した web サイト等の URL は, 平成 25 年 7 月現在のものであり, 変更・削除の可能性はある。