

リスクマネイジメントからのGDP概念 ECのGDP & PIC/S GMPガイドライン

品質リスク

ICHシリーズ 品質トリオ

ICH8; 製剤開発に関するガイドラインの改定

ICH9; 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

- ・科学的に基づいて品質リスクを評価する
- ・患者様の安全を前提に品質課題を判断する

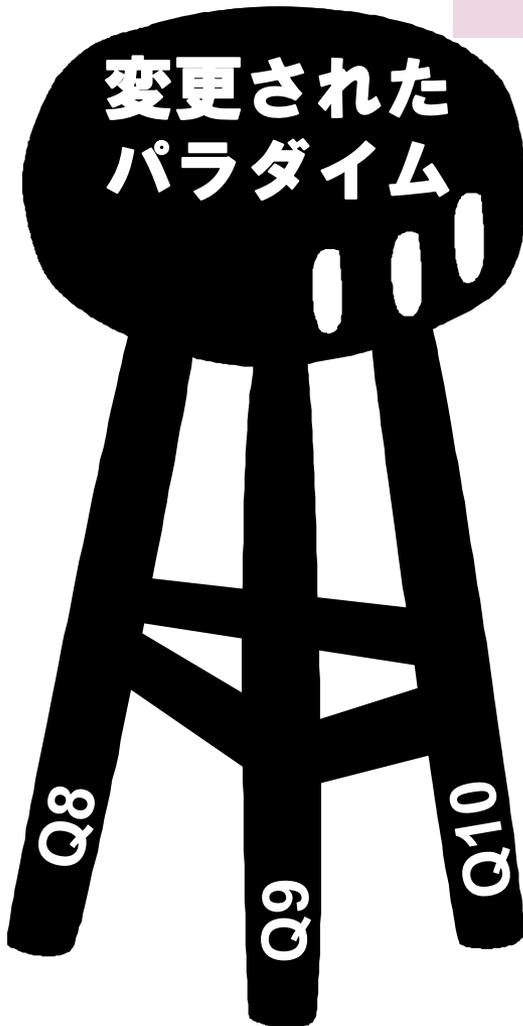
ICH10; 医薬品品質システムに関するガイドライン

検討中

ICH11; :原薬の開発と製造(化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)ガイドライン

ICH9

ステップを踏んだ実施



製剤開発 (Q8)

従前: データ移転 / 可変的な結果

現在: 知識移転 / 科学に基づく / 普遍的な結果

品質リスクマネジメント (Q9)

従前: 使われていたが、良く規定されていない

現在: 体系的なプロセス思考を用いる機会を得る

医薬品品質システム (Q10)

従来: GMPチェックリスト

将来: 製品のライフサイクルを通じた品質システム

ICH Q9を実践することによる望ましい状態

❁ 科学に基づいて、患者に対するリスクを管理する:

- ➡ 製品、製造工程及び施設
- ➡ 品質システムの頑健性
- ➡ リスクの評価及び軽減のための関連する管理

❁ 患者に対するリスクのレベル相応したレベルの監視:

- ➡ 販売承認申請
- ➡ 承認後変更のレビュー
- ➡ GMP査察

望ましい状態

- ❁ 継続的改善の障害を減らす又はなくす
 - ➡ 製造効率の改善
 - ➡ 製品品質の維持又は改善
- ❁ 製品品質に真に影響を及ぼすパラメータに基づいた規格
- ❁ リスクに関する共通理解と共通言語
- ❁ 企業と当該規制当局の双方で、リスクが最大分野と残留リスクの理解に焦点を当てる

品質リスクマネジメントの技術としての利点

意思決定の改善

- 何が最も患者に利益をもたらすかを特定する

科学的かつデータに基づく

- 主観を減らす

リスクのランク – 優先付けを可能にする

- リソースのより良い活用

品質の構築の手段

透明性の改善

- 組織内に対して、又、規制当局との信頼構築

- 規制の柔軟性を可能にする

製品ライフサイクルを通じて利益を利用する

なぜICH Q9を必要とするか？

- ❁ 企業と規制当局の間で、品質リスクマネジメント (QRM) の共通理解を確実にするため
- ❁ 「望ましい状況」にもっていくことを促進するため
 - ➡ コミュニケーションと透明性の促進するため
 - ➡ 「火消し作業」からリスクの管理へと変化するため
- ❁ ICH Q9 は次のことを解説している
 - ➡ 共通言語と共通プロセス
 - ➡ QRMに対する潜在的な方法論
 - ➡ QRMが価値を付加できる所

品質リスクマネジメントでは次のことはできない

- ❁ リスクを隠すこと
- ❁ 製品及び／又は工程の品質の粗悪さを正当化すること
- ❁ 規制要求に従う際に企業が負う義務から逃れること

シニアマネジメントに必要とされることは何か？

- ❁ 組織がICH Q9を認識することと、次の機会を確実にすること
 - ➡ 適切な教育訓練
- ❁ 開かれたリスク認識の文化を推進すること
 - ➡ 組織を越えての「QRM担い手」の育成と支援
- ❁ 既存の品質システムに品質リスクマネジメントを統合するよう推進すること
 - ➡ 独立した部署を設置しないこと
 - ➡ 実践のコーディネートと資源配置
 - ➡ 優先； 小さなところから開始し、行うに従って学ぶこと

終わりに

🌸 ICH Q9は、「製剤開発」(ICH Q8)及び「品質システム」(ICH Q10)と共に規制のパラダイムを改め、最適化し、拘束性を下げる機会を提供する。

- ・科学的知見に基づく
- ・継続的改善を可能にする
- ・透明性と効率性をより高める
- ・患者に対して価値を付加することに焦点を当てる
- ・企業と規制当局の間の信頼に立脚した関係を改善する

🌸 我々はこの好機を捕えなければならない

常に心に止めておくべきことは、

品質リスクマネジメントの原則

品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである。

品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。

カウンターフェイト(偽造医薬品)の蔓延防止

- ・許可を得ていないが品質は問題ない **インドなど**
- ・特許違反だが品質は問題ない **特許法が存在なし**
- ・含量不足 ⇒効かない
- ・品質(不純物・溶出など)に問題 ⇒効かない/副作用
- ・主薬が入っていない ⇒効かない

事例;

同じロットのカウンターフェイトが出回ったため、同ロットを製品回収した。

カウンターフェイト(偽造医薬品)の蔓延防止
<https://kaken.nii.ac.jp/d/p/17406005.ja.html>

抗マラリア薬:

- (1)真正調査:18(10.8%)がカウンターフェイト。
- (2)定量試験:46(38.0%)が規格外

カウンターフェイトドラッグの蔓延と

その対策に関する調査研究

代表者 2005年度～2006年度

木村 和子 金沢大学・自然科学研究科・教授

ホログラム対応

ホログラフィー(英語: Holography, ギリシア語の ὅλος (全体の) + γραφή (記録) から)は、3次元像を記録した写真(ホログラム)の製造技術のことである。ホログラフィーは情報の記録にも利用することができる。 ウィキペディアより

エーザイでは、

アジア輸出品の個装箱にホログラムを貼付

中国 薬品監督コード 2016年1月迫る

<http://www.businessbridge.jp/column/column40/>

CFDA(China Food and Drug Administration)は、食品、医薬品の安全性を確保するために、中国国家が認証した薬品だけを流通させるしくみ作りを行っています。これが薬品監督コードです。2012年から部分的に施行されており、2016年1月から海外企業を含む全企業に適用されます。

中国薬品監督管理ネットワーク概要

中国で医薬品を販売する場合には、まず、医薬品製造販売業者はCFDAに医薬品の申請し承認を受ける必要があります。

承認を受けた後も、個別レベル・包装レベルで、どこで生産されたかどの販売経路を通過したか、即ち、トレーサビリティを管理した上で、購入者に渡る仕組みを経て販売されることとなります。中国国内に生産拠点、販売拠点が無いメーカーの場合には、生産段階で申請した薬品監督管理コードをバーコード化し、商品に添付し、CFDAに報告後、出荷(輸出)することとなります。

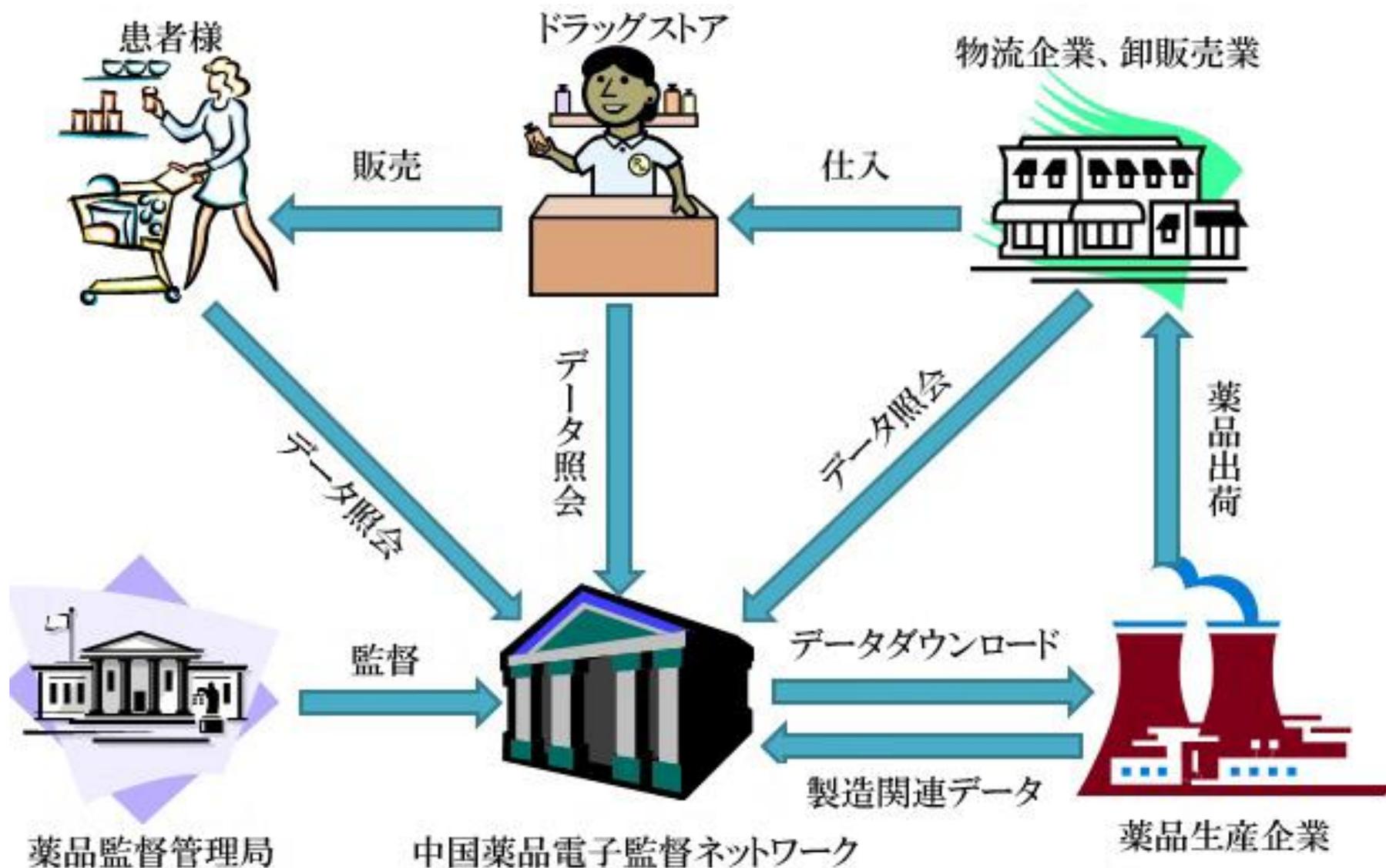
中国側の販社は、生産会社が発行した番号の情報を予めCFDAから受信し、入荷の際にデータ照合して自社倉庫に格納します。それ以降は、販売経路での出荷・入荷データをCFDAに登録しながら薬局店まで運ぶこととなります。医薬版トレーサビリティの実現です。本仕組みは2012年度から部分的に施行されており、2016年1月から海外企業を含むあらゆる企業に適用されます。

薬品監督コードとは

中国では、医薬品の取り違え事故の防止及びトレーサビリティの確保並びに医薬品の製造、流通、販売の効率化を推進するため、

医療用医薬品へのバーコード表示（中国薬品電子監管碼、以下「中国薬品電子監督管理コード」もしくは「薬品監督コード」という。）を、2011年度から導入しています。

薬品監督コードとは



Good Supply Practice

安全・安心・安定流通の実現

日本医薬品卸業連合会GSP制定(2007年)

⇒その後、それを通知/事務連絡としてはいない
GSPは業界自主基準 として運用

Good Distribution Practice 流通規範

<http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/12thRecord/2kimura2.pdf>

GDPとはー世界と日本の動向ー

医薬品品質フォーラム 第12回シンポジウム

2011年11月28日

金沢大学 医薬保健研究域薬学系

木村和子教授

目的

- ・ **医薬品供給網の基盤整備・堅牢性は、**
品質保持された医薬品が患者に届くために必須
- ・ 先進諸国でGDPの改正が相次いでいる。
改正の背景、方向性について情報提供、わが国の
医薬品関連業界の国際的調査と活動強化の一助

ECとWHO

EC; 2011年改正

医薬品指令第84条及び第85b条

EC Commission Guideline on GDP of Medical Products for Human Use

⇒強制

WHO; 2010年

GDP for pharmaceutical products, Guide to good storage practices for pharmaceuticals

⇒加盟国政府への技術情報

改正理由

- ・医薬品の保管と流通業務の発達
⇒1994年 GDPは不十分
- ・正規流通網へ偽製造薬の侵入
⇒2011年 医薬品指令防止強化

序；

- ・流通網全体でGMP製造医薬品の品質と完全状態の保持
- ・流通網への疑製造薬の侵入に対抗
- ・卸売販売を卸売販売業許可取得者に限定
- ・ブローカーに適用

日本のGDP

薬事法

- ・薬局等構造設備規則
- ・薬事法施行規則

医薬品適正管理の確保 第155条

「卸売販売業者は医薬品の適正管理を確保する措置を講じなければならない」

GDPガイドライン(EC)

第一章 品質管理

第二章 従事者

第三章 建物と設備

第四章 情報管理

第五章 業務

第六章 クレーム、返品、偽造被疑薬、回収

第七章 委託業務

第八章 自己点検

第九章 輸送

第十章 ブローカーの特別規定

EU GDP改訂のポイントと弊社での導入事例 サノフィ株式会社
http://www.jpma.or.jp/information/quality/pdf/140929_1.pdf

GDP (Good Distribution Practice)

● 製造業者で生産され、流通・保管を通して顧客に届けられる医薬品が、生産されたときの品質(有効性・安全性)を維持し続けることを保証し、また盗難、事故を避け、偽薬や改竄された製品が供給ルート中で混入することを防止するための基準である。

● したがって、GDPは出発原料から製造業者における加工工程を経て、最終的な顧客の手に渡るまでのサプライチェーン全般に適用されるべき内容である。

EU GDPについて

- 1992年、GDP関連としては初めて、欧州経済協力体からヒト用医薬品の卸・流通に関する指令として『Council Directive 92/25/EEC of 31 March 1992 on the wholesale distribution of medicinal products for human use』が発出された。
- 上記指令に基づき、1994年にヒト用医薬品のGDPガイドライン『Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03)』が発行された。
- その後、いくつかの医薬品、GMP指令、特にArticles 84 and 85b(3) of Directive 2001/83/EC に基づき、**2013年3月に大幅に改訂されたGDPガイドライン『Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (2013/C 68/01)』が発行された。これは同年9月8日より施行となり、更に11月に追加の改訂が実施された。**

改訂のキーポイント

- 卸売販売に関する責任、システム及びリスクマネジメントの原則を明確に定義した品質システムの維持管理をすること。
- 口頭でのコミュニケーションによって発生するエラーを防ぐための適切な文書化をすること。
- 卸売運送業者が責任を有する全ての業務を実行しうるための必要な能力のある人員を持つこと。
- 医薬品の適切な保管、輸送を保証するために十分な建屋、施設及び機器を有すること。
- 苦情、返品、偽薬の疑いがある医薬品及び回収を適切に管理すること。
- 誤解を避けるために委託業務を適切に定義すること。
- 輸送に関する規則を定めること。特に医薬品の破損、劣化、盗難を防ぎ、輸送中の温度が許容範囲内で維持されることを保証すること。
- ブローカー（医薬品の販売または購入に関わる業務に携わる人）に対する特別な規則を設けること。

EU GDP Chapter 9 - Transportation 輸送

9.1. Principle 原則

- 医薬品を破損、不純物の混入、盗難から守り、輸送期間を通じて適切な温度が保たれていたことを保証するのは卸・流通業者の責任である。
- 輸送形態に関わりなく、医薬品が製品としての品質や完全性を損なう状況に晒されていないことが証明できなくてはならない。輸送方法を検討する際は、リスクに基づいたアプローチが適用されるべきである。

EU GDP Chapter 9 - Transportation 輸送

9章“輸送”のポイント

- 輸送を管理する要件の大幅な拡張
- 医薬品が定められた条件によって輸送され、逸脱が報告されることを強調
- 温度によって影響を受ける製品に対する詳細な要件

主要事項:

- 製造元による指示、または表示された条件での輸送を行うこと。
- 温度逸脱は報告され、調査されること。
- 温度管理が必要な箇所を決定する際は、配送ルートのリスクアセスメントを行うこと。
- 可能な限り、専用車を用いること 専用車を用いることが出来ない場合は品質が保証出来る手順を設けること。
- 輸送を第三者が行う場合、7章の要件を網羅した契約を締結すること。

サノフィのGDP基準と運用~国内におけるGDPの運用

● 異常等発生時

- あらゆる不具合事象を書面にて報告。
- GxPで異常のレベルを判断する。
- QPの判定により逸脱判定及び調査の実施。

● 逸脱／CAPA／リスクマネジメント

- リスクアセスメントを実施し、重篤度を判定。
- 製品品質への評価。
 - 安定性試験・苛酷試験データの検証。
 - 製品の特性に応じた追加試験など。
- CAPAの実施。
- システムによるデータベース管理。

サノフィのGDP基準と運用~国内におけるGDPの運用

● 変更管理

- GDPに関する内容について変更起案し、変更レベルを判断する。
- 委託業者に関する事項は、変更前に事前連絡を受け、弊社変更管理承認後に実施。
- 重要度に応じて、他社への連絡を実施。

● 自己点検

- 年1度GDP実施部門による自己点検を実施。

● Global Quality Supply Chainによる定期監査

- EU-GDPの視点で2年に1度実施。

サノフィのGDP基準と運用~国内におけるGDPの運用

● 委託業者の品質保証

- 業務委託契約、運送契約、品質契約の締結。
- 弊社手順書に基づく作業マニュアルの制定。
- 不具合事象、逸脱、変更発生時の連絡体制。
- 監査。
 - 委託業者の定期監査及び特別監査(逸脱、変更等臨時に実施)の実施。
 - 物流業務を現地にて確認。
- 運送業者の評価と認定。
 - 運送業者の監査結果と日常の配送の評価により運送業者を認定する(弊社基準による)。

● システムへの業者の登録、及びデータベース上での監査スケジュールの進捗管理。

Transportation(輸送)に関する事例

● 輸送において考慮すべき事項

- 製品の特性(貯法、剤型、容器、安定性等逸脱をカバーするデータの有無、毒・劇薬に相当する場合、破損時のハンドリング、等)
- 物量(ロットサイズ、 SHIPPING サイズ、年間輸送頻度等)
- 輸送時の荷物仕様(パレット、カバー、コンテナ等)
- 輸送ルート(国内、海外、気象区分、船便の場合の海域等)
- 輸送手段(車両、航空機、船舶の利用、温度その他の管理事項)
- 輸送を行う季節、時間帯、各工程での滞留時間
- 輸送工程に携わる業者との品質・取扱いに関する留意・指示事項
- 輸送及び保険・補償に関する契約
- モニタリング対象となる項目(温度、湿度、衝撃、濡れ、盗難等)
- 輸送に係る一連のコスト
- 上記において管理可能なこと、不可能なことの明確化

PIC/S-GMPガイドラインの位置づけ

PIC/S GMPガイド

EC GMPガイドと実質的に同一

基本GMPガイド(Part I)

原薬GMPガイド(Part II)

このほかにも付属書で以下の事項を扱っている:

無菌医薬品 出発原料と包装材料のサンプリング

加圧式定量噴霧エアゾール 液剤、クリームおよび
軟膏 コンピュータ化システム 放射性医薬品

PIC/S GMP

PIC 医薬品査察協定

(Pharmaceutical Inspection Convention)

PIC Scheme 医薬品査察協同スキーム

(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)

PICおよびPIC/Sの両者を運営一併せて
“PIC/S”と称す

PIC/Sの役割と機能

PIC/Sの目標

「医薬品分野の査察業務における調和されたGMP基準と品質システムの国際開発、展開および維持をリードすること」

PIC/Sの目標達成

- ・調和されたGMP基準とガイダンス文書の開発および推進
- ・特にGMP査察官をはじめとする管轄官庁のトレーニング
- ・GMP査察業務の評価（および再評価）
- ・管轄官庁および国際組織の協力とネットワーク化の推進

PIC/S GMPガイドラインの適用

GMP省令を踏まえ、製造業者等の対応において許容できないリスクがあると判断された場合は、必要な指導にあたりPIC/SのGMPガイドラインにある手法を求める場合もあることから、品質確保の観点から、PIC/SのGMPガイドラインを踏まえ、製造業者の自らの手法においても同等以上の品質が確保される根拠の妥当性について十分に確認しておく必要がある。

PIC/S-GMPの6つのギャップ

GMP省令/GMP施行通知に追加

1. 品質リスクマネジメント ICH9の考え
2. 製品品質の照査 森全体を見て改善
3. 参考品等の保管 原料、資材の保管も
4. 安定性モニタリング 年次安定性試験
5. 原料等の供給者管理 原料製造所査察等
6. バリデーション 定期的バリデーション

原料全梱確認試験はPIC/S-GMPガイドライン

PIC/S GMPガイドライン Annex8

原料及び包材のサンプリング

原則

サンプリングは重要な作業であるが、その操作においてバッチの少量部分のみを採取する。全体を代表しないサンプルについて試験を実施したところで、全体的に有意な結論を導くことはできない。よって、適正なサンプリングの実施は品質保証システムにとって不可欠な要素である。

PIC/S GMPガイドライン Annex8

出発原料

2. 出発原料の完全なバッチの同一性は、通常、個々にサンプリングを全ての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合にのみ保証される。容器のある部分のみのサンプル採取を行うことは、出発原料の容器の内、1つも不適正にラベル表示されていないことを補償できる、バリデーション済の手順が確立されている場合には許される。

PIC/S GMPガイドライン Annex8

出発原料

3. このバリデーションは少なくとも以下の側面を考慮すること
- 製造者及び供給者の業態及び状況、医薬品業界のGMP要件に対する理解
 - 出発原料の製造者の品質保証システム
 - 出発原料を製造し、管理している製造条件
 - 出発原料の性質及びそれらを使用する医薬品の性質

PIC/S GMPガイドライン Annex8

出発原料

そのような条件の下、出発原料の各入荷容器について確認試験を免除するバリデーション済みの手順を実施することが、以下に記す出発原料について容認される

PIC/S GMPガイドライン Annex8

出発原料

- 単一製品製造業者又は工場から入荷する
出発原料
- 製造業者から直接納入されるか、又は信頼性の履歴があり、かつ製造業者の品質保証システムを
購入者(医薬品の製造業者)又は公的認証機関が
定期的に監査していて、製造者の封緘された容器
にて入荷する出発原料

PIC/S GMPガイドライン Annex8

出発原料

手順について十分にバリデーションを実施することは、以下の場合困難である。

- ・ブローカーのような仲介者により供給される出発原料で、製造元が不明又は監査されていない場合
- ・注射剤に使用する出発原料

ウ. 原料等の供給者管理

逐条解説11. 第11条(品質管理)関係

(ア)原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。

(イ)重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。

(ウ)供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。

全梱包の同一性の確認

- 1) 相手先製造所の品質保証体制の確認
- 2) 流通段階の保証
- 3) 輸送中の一時保管場所での管理
- 4) 受け入れ時の保証

1) 相手先製造所の品質保証体制の確認

(1) GMP/品質保証システムの確認

(2) クロスコンタミが無い仕組み

(3) 数量管理を確認する仕組み

計量; 投入/飛散/出来高

計数; ラベル/カートン/ドラム

(4) 輸送形態

改ざん防止機能

(5) 輸送業者/輸送ルート/条件の確認

間に業者が入っているかどうかなど

異種品混入のリスク防止

異種品混入はなくならない課題であり中国において発生した、意図的に試験に合格する違う物質を混入させたヘパリンの問題や、表示を偽造したグリセリンの問題などもある。直近の食品の例だが、マクドナルド/ファミリーマートの中国の鶏肉の問題は医薬品業界においても十分考慮すべき課題である。マクドナルドも査察を行っていたが通常の査察で見抜くことはできなかった。ヘパリンのケースではFDAは現地に事務所を設置し、抜き打ちで査察できるようにした。さらに、異種品を検出できる試験方法に変更した。

封緘/ラベル/数量などの管理

輸送中の偽造を見つけるために、手が加えられない包装、手が加わったらそれがわかる包装にすることが偽造への防御機能を高めることになる。

ホログラムはその選択肢の一つである。

また、出荷時の情報を製品とは別に提供することは途中の改ざん防止に効果がある。

2) 流通段階の保証

・流通業者の管理

流通業者がさらに別の流通業者に委託する場合もあることから、委託先の流通業者も含めての管理が必要になる。

3) 輸送中の一時保管場所での管理

保管場所が輸送中の一時保管なのか、それとも倉庫としての保管なのかも把握しておく。倉庫であれば申請書への記載事項になる。

・輸送全体の品質保証

温度に影響を受けるものは温度管理がより一層重要になる。部分的に温度管理に逸脱が生じると一部のサンプルでの試験では品質の状況を把握することはできない。

4) 受け入れ時の保証

- 全梱包の確認と含量試験など

製造所で行うことは、どうしてもこの全梱包の確認試験に目が行ってしまいが、これまで述べて来たことについても取り決め事項の中に盛り込み品質保証として管理して行くことが、PIC/S GMPのガイドラインの主旨に繋がる。

また欧州のGMPの対応、いずれ日本でも求められる対応を行うことにもなる。

原料/製剤の均質性評価

均質性データのバリデーションの評価が必要であり、相手先から入手するか、得られない場合は自ら確認する。

→

- 製造方法を把握しておく。バラツキが生じやすいかどうか。
- 粒度バラツキの有無
 - 製剤(粒度別含量のデータ有無)
 - 原料(溶出試験への影響)

確認試験の簡便法

1) ラマン分光

2) 近赤外

SHIMADZU資料より

- ・近赤外分光法は日本薬局方(JP)に収録
- ・ラマン分光法は米国薬局方(USP)及び
- ・ヨーロッパ薬局方(EP)に収録

海外の製薬大手企業のほぼ全てが受入原材料の
識別にラマン分光法を採用している

製造所の実際の方法案 全梱包の同一性確認

- 1) 計画案の作成
- 2) ラマン分光/近赤外での検討
- 3) 均質性データの確認
- 4) 査察による製造所のコンタミ防止策確認
- 5) 輸送業者、方法の確認と取り決め
- 6) サンプルングの削減について

試験の省略 サンプルング数の削減の考え方

1. ロット内均質性データの確認
2. これまでの受け入れ試験/品質異常結果まとめ
3. メーカーの評価を行う
4. 原料を原薬と添加剤に分けて考える
原薬は全梱、添加剤はその後に
5. メーカーのCOAと受け入れ試験の対比
6. 3ロットほど行いその後、統計に基づく

第4章 リスクマネジメントの視点からのGDP概念

情報機構;本「GDP徹底理解」 2014年5月28日

<GDP各種ガイド>

<GDPの重要性>

<リスクマネジメントの視点からのGDP>

- ・薬剤師などの専門人材の配置
- ・返品や自主回収
- ・温度管理、定期的な自主点検や外部監査

<GDPを考慮した倉庫管理システムにおけるCSV>

<GDP査察への対応>

<今後のGDP体制の強化および運用>

1. 薬剤師などの専門人材の配置

1. 1 薬剤師の配置

医薬品物流では、薬事法などの法的な規制に定められた管理を行うことが前提になる。その業務を担うのが薬剤師であり、また医薬品の保管等を扱う場合、卸売販売業には管理薬剤師の常駐が求められている。さらに医薬品を扱う場合、GMP（製造管理および品質管理規則）についても理解していることが望まれる。

医薬品の倉庫や物流センターには管理薬剤師が常駐し医薬品の保管管理、温度や衛生管理に従事することが基本とされ（温度管理等は輸配送においても必要な場合が多い）、また設備面でも、クリーンルームや毒薬劇薬等の専用保管スペースなどが必要とされる。さらには流通の全過程における製品（ロットナンバーや使用期限を含む）の履歴等の管理もトレーサビリティとして重要になる。

1. 薬剤師などの専門人材の配置

1. 2 医薬品の配送

医療用医薬品の誤配送は医療機関に必要な時に必要な医薬品が届かないことにもなる。そのため在庫管理水準は在庫量把握や在庫合致率などの面で、他業種と比べても非常に高いレベルが求められている。緊急に医療機関/卸から医薬品の配送が求められることもある。こういった対応もできる仕組みしておくことも医薬品の管理において重要な項目になる。

1. 薬剤師などの専門人材の配置

1. 3 専門的な知識

法的な要求より薬剤師による管理が求められているが、**薬剤師として資格だけでなく、医薬品に関する知識が求められている**。医薬品は製品によってそれぞれ管理する温度が決められている。その温度に適切に管理することが求められる。温度管理は倉庫での管理だけでなく、相手先に届くまでの輸配送時の温度管理についても責任を持つ。

また、医薬品には**毒薬、劇薬、向精神薬、麻薬**に指定されている製品もあり、倉庫での管理、同じく配送中の紛失、盗難防止の管理もありそれぞれ法的にも規制されていることも含め適切な管理が求められる。

1. 薬剤師などの専門人材の配置

1. 4 医薬品の様々な管理

医薬品の配送に伴う扱いによる、医薬品の割れなどにより製品苦情の原因にもなる。医薬品の品質確保の観点からも輸送中の扱い、輸送中の温度管理等の影響も考え、配送業者への指導も重要な業務になる。配送業者に委託する時、配送業者がさらに先に委託する場合もあるため、それへの把握も行う。海外への医薬品配送では偽造医薬品の混入、盗難など、日本では現在あまり問題になっていない事柄への十分な管理も求められる。今後は、日本においてもGDPでの求められている業務として、偽造医薬品の混入及び輸送時の温度・振動管理もますます重要な業務になって来る。

1. 薬剤師などの専門人材の配置

1.5 配送業者の管理

配送業者の指導・監査は今後GDPが省令となると最も重要な課題になる。乗務員の医薬品取扱いへの教育、保冷車の温度マッピング、トラック庫内の清掃、施錠管理等々、輸送時の環境を常時監視する必要がある。そのために配送業者とは品質協定を締結する必要がある。

1.6 薬剤師以外の人々の協力と研修

外部や当局の監査を受けることもあり、十分な知識とそれを実践できる人材が求められる。

このような業務を確実に実施するためには、薬剤師としての資格はスタートラインであり、医薬品に関する法的な知識、品質に関する知識が求められるとともに日々の研鑽が求められる。

また、医薬品の管理は薬剤師一人ではできないものではなく、医薬品管理に携わる人々と一緒に行う業務である。そのためには、関わる人々の啓発・研修を行う業務も重要な業務である。

1. 薬剤師などの専門人材の配置

1. 7 品質管理の仕組み作りと維持向上

管理薬剤師として、GDPを実施するための品質保証仕組みの確立、必要な文書の作成と管理、医薬品管理の記録などの文書管理システム構築の下、医薬品の管理の実施が求められる。その品質保証が実施されているかを自己点検により確認することが求められる。即ちPDCA(計画－実行－確認－改善)の実践による品質保証の向上が求められる。これらの活動・改善対策については卸売販売業者へ必要な意見をしなくてはならない。

2. 返品や自主回収

2. 1 返品

返品された医薬品はその医薬品の品質が確保されている状態で保管されていたかどうか重要な判断基準になって来る。温度管理がその医薬品に求められている基準で管理されている、輸送中の取り扱いや輸送中のダメージの影響を受けていないなどを確認し、その返品が再度出荷できるかを判断する。出荷できないものは廃棄する。医薬品の廃棄は慎重な管理が求められる。廃棄が不適切に行われると、その医薬品がどこかで使用されるリスクがあるため、**廃棄業者に委託するにあたって、廃棄業者の評価、廃棄に関する取り決め、廃棄の記録の確認などが重要になる。**物流倉庫での返品管理は他の医薬品と区別された場所に保管する必要がある。

2. 返品や自主回収

2. 2 自主回収

医薬品を回収するかどうかの判断はその医薬品の製造販売業者が判断する。回収となるとその製造販売会社がある都道府県に回収の報告を行うことにより、製品回収が始まる。**医薬品の回収は販売と逆のルートで集められる。**即ち医療機関から卸、そして物流倉庫に回収医薬品を一時的に保管する。保管場所は他の医薬品と隔離された場所で保管する。各卸から連絡のあった回収数と届いた数の確認、全体の数の確認など、記録を残すことが必要になる。回収が終了すると、多くの場合、製造販売業者が指定する製造業に輸送する。

3. 温度管理

医薬品は温度管理が定められている。多くの医薬品は室温管理が定められており、**日本薬局方での室温の定義は1～30℃**である。そのため、その温度で管理する、その温度で管理されていることを証明できることが求められる。

昨今のGMPでは倉庫の温度マッピングのバリデーションが求められている。倉庫の状況、空調機の位置などにより、空気がよどむ場所などが起きる場合がある。温度マッピングバリデーションを行うことでそれらの場所がわかる。**ワーストポイントに温度センターを設置することで倉庫全体の温度を保証できることになる**。温度のモニターを行い記録に残し、もし、温度の逸脱が生じた時は、逸脱状況を考慮して医薬品の品質に影響がなかったかを検証する。突発的温度逸脱は医薬品に大きな品質を起こさない場合もあり、その医薬品の製造販売業者と相談し、その医薬品の温度安定性データ並びに逸脱した温度熱量を把握することにより品質への影響を判断する。

4. 定期的な自主点検や外部監査

医薬品の管理については、

- ①品質保証の仕組みを確立する。
- ②文書体系を確立し必要な文書を作成する。
- ③日常の保管環境を品質保証の仕組み下、定められた文書で実行する。

これがきちんと日々運用されているかどうかを確認することも重要な役割になる。それを自ら確認するのが自主点検で、それを外部の人が確認するのが外部監査になる。

また、ISOの内部監査をこの自主点検としても良い。

4.1 自主点検

自主点検はGMPの自主点検又はISOの内部監査を参考に実施するのがよい。自主点検は自ら行う場合と内部の誰かに委任するあるいは共同で行う場合がある。どちらにせよ、自主点検計画、実施、記録、そして問題点が見つければそれを速やかに改善することになる。品質サイクルPlan-Do-Check-Actionの実践である。

自主点検にあたっては、自主点検チェックシートを作成して行うと人によるバラツキは小さくすることができる。基本は定められた通りに実施されているかどうかを確認する。そのために、定められた文書に書かれているように行われているかを確認する。

自主点検は二つの目的がある。一つは医薬品の倉庫での品質管理がきちんと行われているかどうかの確認、そして問題があれば改善を行うという品質面の取り組みである。もう一つは、GMPなどでは自主点検を行うことが定められており、倉庫の保管においても同じレベルが求められる。そのため、自主点検を実施しているかどうかは、倉庫での品質管理のマネイジメントが適切に行われている証拠の一つにもなる。

4.2 外部監査

外部監査には二種類がある。

- ・一つはその倉庫を利用している製造販売業者からの監査である。
- ・もう一つは、当局による監査である。

卸売販売業で許可を得ていればそれに基づいた監査が行われ、GMPでの包装・表示・保管業で許可を得ていればそれに基づいた監査が行われる。

製造販売業による監査は医薬品の保管に関してGMP及びGDPの観点から実施される。温度管理、在庫品の計数管理、劇薬や毒薬があればその管理、衛生・清掃管理、防虫防鼠管理、教育訓練及び記録文書が適切かどうかなど監査の重要な項目になる。それを行う、品質保証の仕組み、文書管理、記録なども監査の対象となる。

外部の監査は時間も取られるが、品質管理を向上させるために、外部の目から適切かどうかを診断してくれる機会でもある。それに真摯に対応することにより、品質管理が向上する。

4.2 外部監査

当局による監査は、適切でない場合は許可を取り消される場合もあるため、十分な準備を行い、査察官がやりやすい監査ができるように協力することが重要になる。

事前に日程、人数、目的を十分確認し、その準備をしておくこともスムーズな監査につながる。監査時に、倉庫の全体像の紹介、品質管理の仕組みの紹介など、査察官が望んでいることを説明、資料の準備を行う。指摘されることに対しては、正確にメモし確認し、誤解があるようであればその場で誤解を解くようにする。監査中は査察官を一人にしない、さらに要求された文書、記録類はすぐに提供できるようにする。発言は誰かが常にメモするなどしておくことで、査察官の発言を正確に理解する。