

ワークショップ3

品質照査の現状と課題(現状と課題)

鳥居紀宏(日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター)

1. はじめに

東海北陸ブロック血液センター（以下東海北陸BBC）ではPIC/S GMPガイドラインおよび平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号を踏まえ、平成25年度より品質照査への取り組みを開始した。東海北陸BBCではGMP部会を中心に、照査シートへの記載内容や添付書類を規定している。GMP部会は血液安全委員会の下部組織として位置づけられ、品質照査を含む品質情報に関する事項についての情報共有や意思決定を行う。GMP部会では提出された品質照査の内容を確認し、必要に応じて追加、修正の指示を出す。とくに考察については、安易に問題なしとせず、きちんとした根拠を示すよう指導されている。今回は製品品質照査手順書で規定された検査部門で実施する照査項目のうち、「関連する装置およびユーティリティーの適格性評価状況についての照査」と「確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査およびそれらの調査」について、事例を含めて紹介する。また東海北陸BBCでは「規格に対し不適合であった全バッチの照査およびそれらの調査(減損状況)」以外の項目は照査結果入力用の統一様式を規定し運用しているため、その様式についても紹介する。

2. 関連する装置およびユーティリティーの適格性評価状況についての照査

照査シートには検査機器ごとの点検の不適合件数と修理件数を記載している。東海北陸BBCでは主要な検査機器だけでなく、遠心機や純水製造装置なども照査対象としている。点検は日常、定期、業者点検のほか、バリデーション、稼働確認での不適合件数も含めている。これは検査機器には定期バリデーションがなく、ほとんどが修理時バリデーションであるため、修理後の点検を兼ねているとの考え方からである。

1) 統一様式

東海北陸BBCでは、照査結果入力用に「機器点検・バリデーション実施結果」、「修理一覧」の二種類の様式を使用している。また保管機器についてはさらに「キャリブレーションにおける温度の検証」、「保管機器の定期バリデーションにおける温度の検証」の二種類を追加する。

「修理一覧」は号機ごとに作成し、発生状況や対応を記載している。また重複事項や類似事項については別紙に総合的な考察を記載している。しかし、CL4800のように台数、修理回数ともに多い機器の場合、この様式だけでページ数が多くなるため、少し検討が必要と考えている。

「保管機器の定期バリデーションにおける温度の検証」は前回と今回の定期バリデーションの結果を記載している。最高温度ポイントと最低温度ポイントの最高、最低、平均温度を前回と比較することにより、機器の状態を考察している。

2) 事例1

CL4800の平成28年度第一四半期定期照査において、「試葉分注機構2」検体希釈液の分注量が規定値を超えていましたエラーが昨年度を大幅に上回るペースで発生していたことが分かった。東海北陸BBCではCL4800について、同一のエラーが連續して発生した場合は使用中止にして業者に点検を依頼する。また散発発生する場合は次回業者点検時に対応を依頼すると規定していた。しかし、このエラーについては連續発生していたにも関わらず対応が取られていないケースが散見された。そのため、何らかの対応が必要と考え、照査シートの傾向(問題の有無)を「有」とし、リスク分析を行った。分析の結果、「担当者のエラー対応の認識不足」、「手順がマニュアルに規定されていなかったこと」、「人事異動でベテラン担当者が少なくなったこと」などが要因として特定された。リスク低減のため、「関係職員へのエラー対応についての再

周知」、「上司や担当者への報告の徹底」、「エラー発生記録の様式規定」、「マニュアル改訂」などCAPA計画を立て、対応を進めているところである。

3) 事例2

平成27年度年次照査において、庫内温度の上昇傾向が疑われる保冷庫と冷凍庫があった。保冷庫は最高温度ポイントのみ上昇傾向を示していた(前回と比較し、平均で0.5°C上昇)。そのため保冷庫内の配置状況の問題で、冷気の循環が妨げられていることを疑い、庫内整理を実施して様子を見るにした。しかしながら、平成28年度第一四半期定期照査ではさらに温度上昇が見られた。また今年度は最高温度ポイントだけでなく、最低温度ポイントにおいても上昇傾向が見られたことから、庫内の配置状況ではなく冷却機能の低下を疑った。そこで対応を検討し始めたが、その矢先に冷却機能の故障で使用停止となった。これは品質照査より機器の状態が予測できた事例であると考えている。

冷凍庫は最高温度ポイントと最低温度ポイントの両方で上昇傾向を示していた(前回と比較し、最高温度ポイントで平均1.5°C、最低温度ポイントで平均1.2°C上昇)。この冷凍庫については以前から業者に冷却機能の低下を指摘されていたため、機器の負担を軽減するために、庫内の内容物を減らし、また設定温度を変更して運用することにした。

3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査およびそれらの調査

照査シートには検査項目ごとの照査期間内のトータルの不適合率を記載し、詳細は別紙に記載している。減損状況については照査結果入力用の統一様式は規定していない。結果については照査期間内の月別および県別の不適合率とグラフ、確認検査を実施する項目についてはその結果も含めて記載している。

1) 事例1

HBc抗体の平成27年度年次照査について、陽性率は前回より減少しており、全国平均と比べても大きな差は見られなかったため問題ないと考えたが、東海北陸BBC管内県別の傾向について検証が必要と考えた。

東海北陸BBC管内では東海4県に比べ、北陸3

県の陽性率が高い傾向にあった(平成24年度：東海4県0.40%，北陸3県0.51%)。どちらも年々減少傾向にあったが、北陸3県に比べ東海4県の減少率が鈍く、平成27年度は東海4県のほうが高い陽性率となった(平成26年度：東海4県0.33%，北陸3県0.30%，平成27年度：東海4県0.28%，北陸3県0.27%)。これは北陸3県では平成25年度より、陽性通知歴のある献血者に対する献血辞退のお願いを徹底していたため、東海4県においても平成28年度より献血管理課に協力を依頼し、改善を実施する予定である。

2) 事例2

NATの平成27年度年次照査について、スクリーニングNATは前回とほぼ同様の陽性率で問題ないと考えたが、スクリーニングNAT陽性であるにもかかわらず、鑑別試験で陰性となったものが40%以上を占めていた。そのため、鑑別試験陰性の検体について検証が必要と考えた。

東海北陸BBCでNATを開始してから発生したスクリーニングNAT陽性検体406本について調査したところ、鑑別試験陰性が180本あった。その180本のうち118件についてはCL4800の血清学的検査も陰性だった。この118本を同一検体でスクリーニングNAT再検査したところすべて陰性となった。また次回献血が確認できた献血者が95例あったが、そのうち93例は陰性であった。このため、NATにおいても相当数の非特異反応があると考えられ、リエンタリーなどの改善が必要と考えられた。

4. その他に品質照査で明らかになった事例

- 1) パンサーにおけるinvalidの発生状況について
大きな号機間差が見られたが原因については漏電の影響も指摘されており、現在対応を検討している。
- 2) 工程または装置に対して実施された是正措置の適格性についての照査では、自己点検に比べて外部からの指摘によるものが多かったため、自己点検の実施方法について見直しが必要と考えられた。

5. まとめ

東海北陸BBCではGMP部会を中心に、統一し

た基準で品質照査ができるよう取り組んでいる。また、品質照査により問題の有無を確認することで、早期に対策を講じることができた事例もあり

業務改善に繋がっていると考えられる。今後は他ブロックとの情報共有や全国的な照査内容の統一により、精度の高い品質照査を行っていきたい。