

[公募助成論文]

改定薬事法グッドクオリティープラクティスに 準拠した透析液清浄化対策の 透析専門クリニックでの取り組み

大藺英一*¹ 葉山修陽*² 透析液 GQP 委員会

*1 日本医科大学微生物学免疫学/越谷大袋クリニック *2 日本医科大学腎臓内科

key words : 透析液清浄化, 薬事法, 医薬品, GQP, GMP

要 旨

施設単位で行われている透析液清浄化対策を形骸化させず、能動的な運用を図り、さらに有効な方法論を蓄積することは透析医療の向上にとって有用と思われる。2006年改定された薬事法の品質保証基準（GQP）に準拠し、複数施設の透析液製造と品質管理者による委員会設立を企画し公募した。委員会の会合で月1回の定期的バリデーションを通し、互いの施設の清浄化対策の監督・改善を試みた。初回会合時に製造管理基準・品質管理基準と手順書（GMP）を整備し、これを基に日常使用している透析液作成系の管理・逸脱発生時の対応を協議した。会期中に生じた逸脱事例に対し、自主的に期限を決め手順書の改定・採用ポートの増設（設備バリデーション）などが行われた。施設側・施行者側の都合になりがちな、その場で異変が見て取れない状況（液の清浄化）に対する対策変更の実施には、外部への公表が有効な手段であることが明らかとなった。今後 GMP 部分のツール作成など加入への障害を減らし、参加施設の拡大を目指していきたいと考えている。

序—改定薬事法の GMP/GQP について—

血液透析療法において、各施設で透析液を作成することは必要不可欠である。しかも透析液はダイアライ

ザーを介して血液中に流入するので、輸液製剤などの医薬品と同様に薬事法に準拠することが求められるようになる、と考えられている。

2006年6月の改定薬事法の全面実施と平行し、「医薬品等の製造管理および品質管理の基準に関する省令」が公布され、医薬品の製造管理の基準が明示された^{1,2)}。これらは大きく二つの部分からなる。いわゆる製造・品質管理としてのグッドマニュファクチュアリングプラクティス（GMP）と、品質保証としてのグッドクオリティープラクティス（GQP）である（図1）。まず GMP のうちの製造管理として、「誰が作業に従事しても常に同じように適正に作業できるようにする」ための作業基準書（製造管理・品質管理・衛生管理）を整備し、実施時にその内容を記録する。つぎに品質管理として独立してその作業全体の妥当性を検証するために製品の監視・検査をし、規格外の「不良品」を検定する。さらに GQP は、実際の使用に堪えうるものかどうか品質保証という観点から、GMP を遵守して適切に製造管理・品質管理・衛生管理がなされているか監督する、という手順である³⁾。

この基準を透析液に当てはめると、塩濃度や浸透圧・細菌培養/エンドトキシン測定といった最終製品「透析液」の品質検査のみならず、製造工程から実際の身体への使用まで一貫して品質を守るための管理が必要となる。現在原案として公開されている透析液清浄化

Dialysate purification in hemodialysis clinics according to good quality practice in Japanese law for pharmaceutical
Dept. Microbiol & Immunol, Nippon Medical School/Koshigaya Ohbukuro clinic
Eiichi Osono
Dept. Nephrology, Nippon Medical School
Naoaki Hayama
Committee of GQP for dialysate

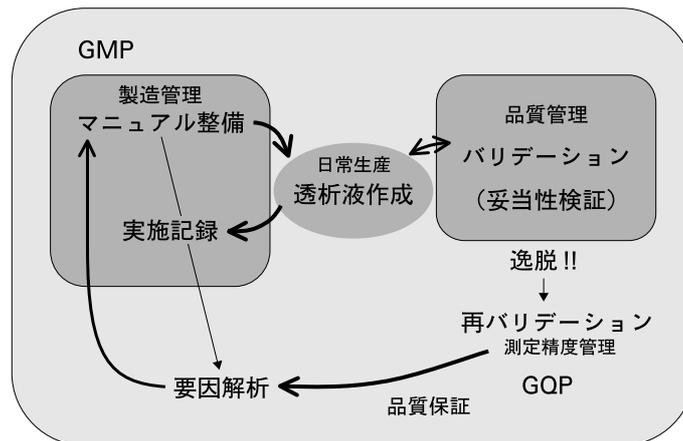


図1 GQPとGMP

マニュアルは、バリデーション (validation) = 日常作業工程としての測定頻度と基準値 (GMPの一部、品質管理基準) を示したにすぎない。また別項に GMP にあたる基準を持つ ISO も、どのような日常的工程管理を行い、逸脱時にどう改善を目論むかに関する批准はない。そこでいわゆる「透析液清浄化マニュアル」を形骸化させないためにも、その能動的な監督と運用を図る必要がある。

われわれは、2004年7月から透析液作成系に対する GMP の適用を検討し、「もし自分自身⁴⁾が透析を受けなければならないとしたら、どのように透析液を清浄化するか」取り組んできた。そこで、バッチごと、週2回の透析液のエンドトキシン濃度測定・月1回の細菌培養結果をバリデーション=妥当性検証のツールとして、透析液清浄化に関する工程管理上の問題点を検討し改善点をマニュアル化する作業を継続してきた。

これらから、いわゆるエンドトキシンカットフィルターによる清浄度や汚染後の消毒工程の管理以前に、汚染を防止するための透析液作成時および補修などの保全作業時の清潔操作が重要である事を報告してきた⁵⁾ (GMPとしての再バリデーション)。しかし、改定薬事法の GMP/GQP 基準を満たすためには、①製造管理責任者と品質管理責任者を分け、②さらに品質保証部門を「工程の日常作業以外で業務内容に精通した者」で監督することが求められている¹⁾。前者は透析液の作成に当たる技士と臨床に係わる医師などと役割分担することが可能である。しかし透析専門クリニックで後者の基準を満たそうとする場合、大～中規模病院のように院内検査やリスク管理室を独立させることが難しく、日常の作業員自らが工程管理を行わ

ざるをえない状況にある。

そこで今回、複数施設の製造管理責任者・品質管理責任者が集い、各管理者の所属施設以外の施設の品質保証に関して相互に監督するための委員会 (改定薬事法グッドクオリティープラクティスに準拠した透析液清浄化委員会: 透析液 GQP 委員会) を開設し、複数施設による相互管理を目的とした多施設共同の品質保証システムの確立を試みた。

1 方法

1) 委員会設置のための参加施設公募

透析液 GQP 委員会の事務局を日本医科大学微生物学免疫学教室および越谷大袋クリニックに設置し、2006年10月より越谷大袋クリニックのホームページ (<http://kocl.jp>) 上に委員会の設置趣旨を公開し参加施設を公募した。公募時の参加条件は二つで、

- ① 月1回程度の委員会に製造管理責任者 (透析液作成に当たる技士・看護師) と品質管理責任者 (臨床を担当する医師) とが参加できる施設
- ② 月1回以上、透析液の清浄度に関する科学的品質保証を行っている、または行う予定があるとした。

2) GQP/GMP に準拠するためのインフラ整備^{6)~9)}

参加にあたり、製造管理基準書・品質管理基準書・衛生管理基準書をそろえ、その実施記録 (作業記録・日常業務記録・品質保証記録) を整備した。製造管理基準書は、水処理 (RO 装置) ~ 透析液作成機 ~ 中央監視装置 ~ ベッドサイドコンソールにいたる透析液作成系に、人的作業が入る行為 (透析液原液の保管・搬

時のマスク着用を標準とした。品質管理は各施設単位の現状に合致した基準を、品質保証に関する精度管理とともに委員会で意見交換後に作成した。

3) 透析液 GQP 委員会

原則として月 1 回、逸脱事項が発生した場合には懸案解決のための臨時会を日常業務のない日曜に開催する予定とした。事前に、個別連絡や懸案議題を e-mail で送った。また、各回ミニレクチャー形式で各施設の教育用ツールの開示を行った。

4) 清浄度の判定と精度管理

清浄度判定は透析液のエンドトキシン値と細菌培養とで行った。各施設で採取後直ちに検体を越谷大袋クリニックに搬送し一括測定した。エンドトキシン値の測定精度の管理は、すべての検体を二重測定し、測定毎に検量線を作成し、阻害物質の有無を判定するために純水および各施設の透析液に既知の濃度のエンドトキシンを添加した際の阻止率 (PPC) を測定した (井上, 投稿準備中)。

細菌培養の精度管理は、検体の R2A 培地を用いた多重測定 (0.1 ml 平板培地への塗抹培養, 1 ml 混釈培養 (JIS 規格)¹⁰ および 0.45 μm ニトロセルロースフィルター (37 mm quality monitor, Pall life sciences, 筑波) で, 10 ml ろ過後 R2A 液体培地で培養¹¹ (ISO 準拠)) と測定時コンタミネーションを除外するための血液寒天培地の塗抹培養で行った (大藪, 投稿中)。

エンドトキシン値は翌朝までに、細菌培養結果は 15 日後に e-mail で送付した。各測定回の精度管理は結果を一括し日本医科大学微生物学免疫学教室で行った。

2 結果

1) 透析液 GQP 委員会開設

① 公募結果

単一施設のホームページ上ではあったものの、GQP 委員会参加施設公募後 1 日平均ヒット数が約 2 倍に上昇し、当該ページが google, Yahoo などの検索エンジン上「GQP+透析 (液)」のキーワードで、検索順位の 1 位となっていた。2006 年 11 月 15 日の締め切りまでに自薦・他薦で計 9 施設からの応募があった。このうち GMP 基準を満たす段階での参加中止が 4 件、GQP 委員会への参加不能・その他の事由での参加中止が 2 件あり、最終的に日本医科大学腎クリニック (その後担当医師の配置転換に伴い日本医科大学千葉北総病院透析室に変更)・御徒町腎クリニックおよび越谷大袋クリニックの 3 施設が本件に参加した (表 2)。

② 委員会

2006 年 11 月に開催した準備会を含め、2007 年 4 月まで 5 回開催した。議事内容は事務連絡 (出席者名簿作成・次回開催期日、場所の連絡)、仕様 (データ解説、日常的バリデーションと逸脱対応に関する確認) および教育講演として、腎不全～透析液清浄化に係わる内容のレクチャー (表 3) を行った。日曜日の開催を予定していたが、透析液製造責任者からの提案で、

表 3 レクチャー内容

透析液作成における GMP/GQP 準拠の取り組み 妥当性検証のための科学的品質保証 消毒について 慢性腎臓病 CKD の概念と透析 Patient Oriented Dialysis
--

表 2 透析液 GQP 委員会委員

1. 委員長 葉山修陽
2. 参加施設
● 日本医科大学千葉北総病院透析室 御園恒一郎 ^{†1} 葉山修陽 ^{†2}
● 御徒町腎クリニック 藤岡紀昭 ^{†1} 安部正典 ^{†1} 大森容子 ^{†2} 松岡由美子 ^{†2}
● 越谷大袋クリニック 本田和美 ^{†1} 市村恭子 ^{†2} 井上有紀 ^{†2}
3. 科学的品質保証 (日本医科大学微生物学免疫学) 品質保証責任者 野呂瀬嘉彦 測定精度管理責任者 井上有紀 (越谷大袋クリニック) 大藪英一
4. 事務局 大藪英一 廣瀬雄 会計 白石尚也 (越谷大袋クリニック)

†1 製造管理責任者 †2 品質管理責任者

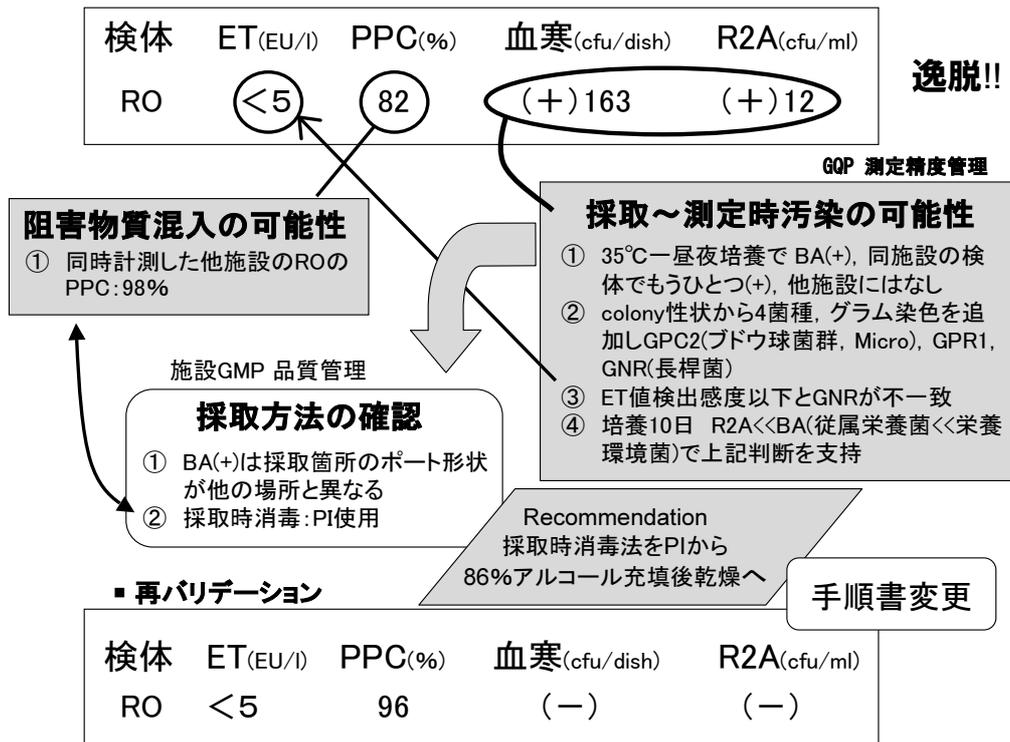


図3 逸脱事象から要因解析まで

透析液作成設備の相互紹介をするために第2～4回は施設の稼働している平日の夕方に各施設で開催した。

2) 品質管理基準の設定

実際に人体に触れる状態の透析液が、ISO 23501・JIS規格上で菌が同定されず、エンドトキシンが検出されない条件を基準Aとして日常使用に問題がない状況とした。さらに水処理段階でこの条件を満たすものを基準B、透析液作成系全体がこの条件を満たすものを基準Cとし、清浄化の最終目標を基準Cに置いた。エンドトキシン値と細菌数の関係は施設ごとに異なり、エンドトキシンは検出されないものの細菌数の多い場合や、その逆のケースも存在する(未発表データ)が、今回参加した施設はすべて基準Aを満たしており、基準B/Cに向けた対策を執り行った。

3) 測定結果による逸脱と再バリデーション

測定回ごとにデータの検証とその対策を行った(図3)。幸にも、今回参加した施設の参加期間中に透析液のデータ逸脱による重大事項は発生しなかった。細菌培養で、血液寒天培地で菌が分離され、採取時または採取部位の問題が疑われたケースが3件認められた。採取時の消毒方法の検討・劣化サンプルポートの交換・

サンプルポートの造設を行い、その後の再バリデーションで状況の改善を確認した。測定精度管理の向上を目論み、同一品質の検体の同時多重測定も行っている。

3 考案

GQP・GMPの本態——安全確保の目的で実際の作業者とは別の者で複数の責任者を置く¹⁾理由——は、利用者の都合ではなく、施設側の都合で良いように解釈しないということにあることが今回の検討で再確認された。外部への隠匿性とあわせ、提供者が権威的であればあるほど「日本的品質保証」⁹⁾(表4)は顕著であり、自己満足と欺瞞の押し付けに過ぎないと指摘されている。特に利用者側のメリットとして、GQPを委員会化し外部の目に曝すことで、対応が迅速に行われ安易な妥協を自らに許さないという状況が生じたと考えられる。

たしかに患者の状態がその場でわかるような異常が生じれば、どこの施設でも当然透析は中断される。しかし日常的に透析液を作成している現状で、異物混入や細菌汚染など身体にその場で眼に見える状態で異常が生じない場合、はたしてどう扱うべきなのか。GMPとしてのバリデーションの妥当性検証は「行っている作業に過ちはないか(妥当性)、調べる」とい

表4 日本の品質保証

- | |
|--------------------------------|
| ① 仕事の仕組は整っているはず |
| ② 製品の品質には自信があるので顧客からは信頼されているはず |
| ③ 信頼してほしい |

(文献9より)

う作業である。安全性を確保するために、どのような工程管理を行うべきか、また工程管理のためにバリデーションの頻度をどうすべきか、またバリデーションとして何を基準にするかなど検討すべき課題は多い。

今回の検討で品質管理基準をもとに中止した事例はなかったが、基準書をそろえ確実に実施記録をすれば、何が原因で逸脱——異常事態——が生じたかを探求する道標になると考えられた。また作業に熟練する過程において、各個人の action scheme 構築時に欠けたもの¹²⁾が何であるか、明らかにするにも基準書は有用であった。すでに作業者がその作業に精通しており、日常的に繰り返される作業に対して、これらの整備を「煩雑」と捉えられ参加中止となったケースが多かったのは遺憾である一方で、主催側の説明不備も考えるべきであり今後の課題点と考えている。

今回の透析液清浄化の鍵にした手法は、特殊な機器や消毒を必要とするものではない。「閉鎖回路系に感染が自然発症することはなく、感染源とその感染ルートが存在する」という感染疫学的観点¹³⁾から、人為汚染を排除するための清潔操作を製造管理に盛り込んだものである。慣習的に、透析液作成系は常に事前洗浄と事後消毒を行っており安全である、身体に触れる前にエンドトキシンカットフィルターが付いているので清浄であるという神話が存在しているようである。しかし実際には、閉鎖回路系への作業後に細菌数やエンドトキシン値が上昇し、手洗い・手袋着用といった清潔操作の遵守によりそのピークが低下・消失している(本田, 投稿準備中)。

この清潔操作を継続させ劣化を防ぐために、生命維持に関わっているという意識付けと重要性を強調するための教育と学習を繰り返すことは重要である。これと同様にバリデーションによる情報——正常時の成功体験と異常時の注意喚起——は動機付けに有効である。この点から見た場合、清浄度に関するバリデーションが月1回で十分であるのか、今後検討すべき課題である。

消毒に関する補足として、化学消毒と熱消毒のいずれが優れているか今後も平行して検討をしていく予定である。熱消毒の効率が取りざたされているが、混積培養時のデータでは、60~80℃の加熱状態でも死滅しない菌が存在することが確認され、特にこれらの耐熱性の高い菌叢は熱消毒の有無に限らないようである(未発表データ)。ここであげた安全基準C(作成系全体をISO 23501にある $10^{-1}/\text{ml}$ にする)をさらに発展させ、いわゆる $10^{-6}/\text{ml}$ (.999999)未満という完全無菌を目指す¹⁴⁾には、輸液製造を行っている製薬工場と同様に、耐震設備を持ち無塵設備の中でステンレス管を配管し、使用前に高圧蒸気滅菌を行う⁴⁾ことが必要となってくると考えられる。しかしこれらを、個々の施設で市中に整備することは不可能であり、安全性への対応の中間点として、まず作成系全体を $10^{-1}/\text{ml}$ 未満にするという目標は現実的であると考えられた。

文 献

- 1) 薬事法(最終改正:平成一八年六月二日法律第八四号), <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>, 2006.
- 2) 厚生労働省令第百七十九号 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, http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=510, 2004.
- 3) 新薬事法研究会: 医薬品の製造管理, よくわかる改定薬事法; 薬事日報社, pp. 23-37, 2005.
- 4) 渡辺恵市郎, 森川 馨, 他: 序. 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業「医薬品製造におけるプロセスバリデーションと科学的品質保証に関する研究」平成14年度報告書; 厚生労働省, pp. 15-18, 2003.
- 5) 本田和美, 大園英一, 葉山修陽, 他: 安定した透析液浄化システムと妥当性検証について, 第33回埼玉透析医学会発表記録集; pp. 36-39, 2005.
- 6) 永井恒司, 園部 尚, 渡辺純男, 他: 注射剤の開発と生産. CMCの実際 製剤研究のデザイン; じほう, 東京, pp. 63-76, 2003.
- 7) 日本PDAバリデーションレポート2 水のシステムと脱バイロジェン; じほう, 1997.
- 8) 川村明夫: 日常工程におけるバリデーション活動. バリデーション総論; 第3版, じほう, pp. 87-100, 2005.
- 9) 吉武 一: 品質保証の経緯, 品質保証のためGMPチェックリスト. バリデーションと日常工程管理; シーエムシー, pp. 2-9, pp. 165-205, 1997.
- 10) 土谷悦輝, 並木 博, 渡辺真理代, 他: 用水排水中の従属栄養菌細菌試験方法 JIS K 0350-30-10, 2002.

- 11) 山口進康, 那須正夫: 環境微生物学実験プロトコール. 大阪大学大学院薬学研究科遺伝情報解析学分野編, Key Lab, 大阪, 日本細菌学会, 2006.
- 12) 芳賀 繁: 止められないとまらない違反. ミスをしない人間はいない; 飛鳥新社, 東京, pp. 109-130, 2001.
- 13) 大藪英一, 高橋秀実, 新谷英滋, 他: CDC ガイドラインに基づいた透析室内感染対策. 日透医誌, 16; 327-334, 2001.
- 14) 佐々木次雄, 新太喜治, 上寺祐之, 他: Washer disinfectant における熱消毒の基本的要件. 医療機器の滅菌及び滅菌保証; 佐々木次雄, 新太喜治, 上寺祐之, 他編. 日本規格協会, 東京, pp. 488-499, 2005.
(この研究は日本透析医会公募助成(平成 18 年度)によって行われた.)