The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	バリデーションの効率的実施に関する研究
Author(s)	柳原, 義彦
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43140
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【10】

氏　　名	柳原義彦（やなぎはら よしひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学 位 記 番 号	第　16600　号
学位授与年月日	平成14年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	**バリデーションの効率的実施に関する研究**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　那須　正夫 （副査） 教 授　真弓　忠範　　教 授　東　純一　　教 授　宮本　和久

論 文 内 容 の 要 旨

医薬品は人類の保健衛生にとって不可欠であり、国境の枠を越えてそれを必要としている患者のもとに速やかに供給されるべきものである。1969年、WHOは保健衛生上の観点から国際間に流通する医薬品の品質を確保するため、加盟各国にGMP、すなわち「医薬品の製造管理及び品質管理基準」を採用し、国際貿易において医薬品品質証明制度を実施するように勧告した。わが国においてもGMPが1980年4月に遵守事項として法制化され、国際流通する医薬品については、都道府県がGMP査察を行った後、国がWHO品質証明書を発行している。国際レベルで医薬品の品質を確保することは重要な課題であり、これが適正かつ効率的に実施されるように、その医薬品の輸出入を行う二国間においてGMPに関するMRA（Mutual Recognition Agreement; 相互承認協定）が検討されている。MRAを締結することにより、輸出入を行う二国間でGMP査察結果の相互受け入れ及び製品試験データの相互利用による省力化が可能となり、医薬品の迅速な供給、国際流通の活性化に大きな効果が期待できる。

また、生体に投与する医薬品の品質を保証するには、最終製品の規格試験だけでは不十分であるとの観点から、欧米各国では製造工程を厳格に管理するバリデーション（製造工程における科学的妥当性の検証）の必要性が論じられている。バリデーションは、世界のグローバルスタンダードとして、医薬品製造の必須の要件となりつつある。このような背景のもと、わが国では上記WHO-GMPとの整合を図るため、バリデーションの国内実施に向けての法的整備が進められてきた。従来、遵守事項であったGMPが平成6年4月に許可要件化されるとともに、2年間の経過措置を経て、平成8年4月からバリデーションが施行された。また、平成7年3月にはバリデーション基準が示された。しかしながら、その基準はバリデーションの基本的な概念を大枠で示したものであり、「有効成分の生理活性の程度」又は「原料の特性」など製剤特性に応じた具体的な実施方法については明確にされていなかった。したがって、運用面の指導についてはGMP査察の実務を行っている都道府県が担うことになった。平成7年4月、地方分権により、大部分の医薬品製造業の許可権限が厚生大臣から都道府県知事に委譲されたことに伴い、その役割は一層重要なものになっていった。大阪府下には280施設（全国の13.2%）の医薬品製造所があり、製造所の数は医薬品生産額とともに全国第一位の水準にある。しかし、その8割以上が中小規模のメーカーであり、製造品目の種類も医療用医薬品から生薬漢方製剤まで多岐にわたっている。

バリデーションの実施において、無菌製剤については具体的な実施方法やその評価方法が確立している。しかしながら、内服固形製剤、とりわけ東洋医学で用いられる生薬漢方製剤や多成分配合の家庭薬などについては体系的な評

価報告が未だなく、製薬メーカーが独自に作成したものにとどまっている。そのため、医薬品のもつ製剤特性に応じて如何にバリデーションを行うべきか、また、その品質目標をどの程度に設定すべきか、いわゆる「How to do」の部分で大きな混乱が生じていた。メーカーは、バリデーションに対応するため、膨大な時間と労力をかけて試行錯誤を重ねた。その結果、製造手順等が煩雑となり、作業員の手違いや混同によるラベルの貼り間違えなど、GMPの基本的なところで異常が生じて不良品等が多発した。また、行政においても、バリデーションの評価判定にばらつきが生じ、品目許可までに要する審査期間が著しく遅延した。

本研究では、製薬メーカーに対する現状調査と筆者が150件のGMP査察により得た製剤技術及び製剤設備などの知識を基に、各製剤別にバリデーション実施上の問題点を解析し、それを踏まえて、医療用医薬品、一般用医薬品及び生薬・漢方エキス製剤などについて製剤ごとのバリデーションの実施方法を検討した結果、合理的に運用するための新たな知見を得た。また、この研究成果を大阪府保健衛生部薬務課長通知「グループ別バリデーション実施ガイドライン」として公表し、製剤別バリデーションが各メーカーに円滑に浸透できるようにした。行政的にも、バリデーション指導及び評価判定の均質化、許認可までに至る審査期間の大幅な短縮など、運用面で大きな成果を得た。さらに、本研究の成果は、国のバリデーション基準改正の骨子として寄与することができた。その成果は次のとおりである。

(1)過去のGMP査察結果を解析し、医薬品の品質に影響を及ぼす製造要因を明確にするとともに、新たな重要度レベルの概念を示した。

(2)重要度レベルの概念を導入することにより、製剤別に適した実践的なバリデーションの指針を策定した。医療用医薬品及び一般用医薬品については、最も時間と労力の要する「打錠工程又は充填工程における含量均一性の検証」に日局14の質量偏差試験を導入することにより、効率化な運用を可能とした。生薬・漢方エキス製剤については、原料生薬の産地や季節的変動などの特殊性を考慮し、総合的にその品質を評価する新たな手法を策定した。また、バリデーションを終えた許可後の品目については、製造要因の経時的な変動を想定して、製造工程の安定性を回顧的に評価するための効率的な手法を開発した。

(3)平成11年4月、これらの研究成果を大阪府保健衛生部薬務課長通知「グループ別バリデーション実施ガイドライン」として公表した。本ガイドラインは、メーカーにおける医薬品生産コストの大幅な減少と高品質の医薬品を恒常的に生産できるシステムの確立に寄与した。また、行政においては、バリデーション指導及びその評価判定の標準化、許認可までに要する審査期間の半減化など運用面で大きな効果があった。

(4)本研究の成果は、平成12年1月に設置された国の「医薬品GMPのバリデーション検討会」の原案となり、平成12年6月30日に示されたバリデーション基準改正に寄与することができた。

論文審査の結果の要旨

優れた医薬品を世界の医療現場により速く、より経済的に供給するためには、その障壁となっている各国間の「医薬品規制」や「許認可制度」の相違を可能な限り排除する必要がある。こうした要請に応えるため1991年にICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）が組織され、現在までに品質、安全性、有効性及びその複合領域に関する技術的要件についての多くのガイドラインが合意されている。さらに、国際流通する医薬品の品質確保については、1992年、WHOがバリデーションの概念を導入してWHO-GMPを改正し、加盟各国に品質証明制度を勧告している現状にある。

このような背景のもと、わが国においても欧米のバリデーションの概念を国内に導入するための法的整備が進められた。しかしながら、国の示したバリデーション基準は、バリデーションの基本的概念の大枠を示したものであり、「有効成分の生理活性の程度」又は「原料の特性」など製剤特性に適した具体的な実施方法については明確にされていなかった。そのため、わが国の製薬メーカーでは、新しいバリデーションを製造現場に導入する際に混乱が生じた。とくに、欧米のバリデーションに想定されていない生薬・漢方製剤や伝統的な家庭薬を製造する中小規模のメーカーでは試行錯誤を繰り返し、製造手順が煩雑となり不良品が多発した。また、GMP査察の実務を担っている都道府県

においてもバリデーションの評価判定にばらつきが生じ、品目許可までに要する審査期間が著しく遅延した。

本論文では、新しいバリデーションの概念を国内に導入する際の問題点をアンケート調査により解析し、また、過去のGMP査察により集積した製剤特性、製造方法、製造設備及び工程管理などの知識を基にその効率的運用と具体的な改善策を論述し、次のような結論を得た。

(1)過去のGMP査察結果を解析し、医薬品の品質に影響を及ぼす製造要因を明確にするとともに、新たな重要度レベルの概念を示した。この重要度レベルの概念を基に、医療用医薬品、一般用医薬品、生薬・漢方製剤など各製剤別に適した実践的なバリデーションの指針を策定した。

(2)これらの研究成果を大阪府保健衛生部薬務課長通知「グループ別バリデーション実施ガイドライン」として公表し、製剤別に適したバリデーションの実施方法をメーカーの製造現場に浸透させた。

(3)本ガイドラインは、国のバリデーション基準改正に大きく寄与した。

上記の結果は、製薬メーカーにおける医薬品生産コストの減少と高品質な医薬品を恒常的に生産できるシステムの確立に寄与し、このことは国民の保健衛生を確保するうえで大きな意義がある。また、行政においてもバリデーション指導及びその評価判定の標準化、許認可までに要する審査期間の半減化など運用面で大きな効果があった。

以上の成果により、わが国で初めてバリデーションの具体的な指針が策定され、国際調和の基に医薬品が円滑に輸出入されるようになることが期待され、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいと考える。