

〈特集：医薬品の品質，有効性，安全性の確保〉

医薬品製造における品質保証とバリデーション

森 川 馨

医薬品の品質は目に見えない。またその被害は深刻である。本来、治療に用いられる医薬品によって病に倒れるようなことはあってはならない。現在の品質保証 (ISO9000) の考えにおいても、医療を受ける側 (顧客) の立場に立った品質保証活動が求められており、「この薬は、安心して使えますか。」という患者さんの素朴な疑問に答えられなければならない。そして、現在では科学的な品質保証が必要とされている。医療そして薬の基盤はサイエンスであり、医薬品の品質保証の基盤もサイエンスでなければならない。したがって、今後 GMP を含む医薬品の品質に関するレギュレーションも科学的根拠をもつものになっていかなければならない。

1. GMP とバリデーション

医薬品は、国民の健康維持のため医療に用いられる重要な使命をもち、優れた品質の医薬品を製造することは医薬品の有効性、安全性と共にきわめて重要なことである。

GMP (Good Manufacturing Practice) は、優れた品質の医薬品を製造するために必要とされる構造設備並びに製造管理および品質管理に関する基準を定めたものである。

医薬品の品質保証は、最終製品の品質試験による方法では不十分であり、さらに現在の急速な科学技術の進歩は、生産プロセスを高度化し複雑化している。こうした現状の中で、医薬品の品質を保証するには、全工程にわたって、科学的根拠に基づいた製造工程の検証 (バリデーション) が必要とされている。バリデーション (Validation) とは、医薬品の品質を確保するために、製造方法、構造設備、試験法などの科学的根拠を確立することである。GMP の目的とバリデーション

を要約すると、GMP の目的は、医薬品製造における品質の確保を通じて有効性、安全性をはかることであり、バリデーションは GMP を実施する上で、品質が確保されていることを科学的に検証 (証明) することである。

GMP の目的 : 医薬品製造における品質の確保。
バリデーション : 品質が確保されていることを科学的に検証すること。

2. 科学的検証としてのバリデーション

バリデーションとは、医薬品の製造工程の科学的検証であり、科学的根拠、妥当性をデータを取って検証することである。ここでは、バリデーションの実施例として、高圧蒸気滅菌の工程を取上げる。高圧蒸気滅菌は、滅菌の原理から温度、圧力 (水蒸気圧)、時間によって規定される。滅菌は、オーバークイル法では、 10^6 の菌が 10^{-6} になる条件で滅菌をおこなうことである。滅菌を行うにあたり、これら滅菌の原理となるパラメータのデータを取るにより検証することが滅菌工程のバリデーションである。実際の製造工程で用いられる高圧蒸気滅菌機は、実験室の小型のオートクレーブとは異なり、日本家屋の 6 畳間規模の高圧蒸気滅菌機が存在しており、このような大きな空間の温度分布が均一になることは、科学的には通常考えられないことである。冬にストーブを入れた部屋を想像して欲しい。当然、部屋の天井近くでは温度が高く、足許では温度が低いということになる。それでは、高圧蒸気滅菌機の温度の低い部分での滅菌性は十分に保証されているのか、また温度の高い部分では熱による医薬品品質への影響はないのかという問題が生じることになる。(実際には、こうした大きな蒸気滅菌機の缶体内の温度を一定にする方法として、缶体内の空気を排除

(国立公衆衛生院衛生薬学部)

し、飽和蒸気に置換する真空置換という方法が多く取られている。)さらに、製品自体の滅菌を考える時、缶体内の温度ではなく実際の品温はどうであるのかという問題が生じる。こうした問題に対して、実際の製造に用いる滅菌機内の温度のデータを取り、滅菌工程の妥当性を検証するのがバリデーションである。

ここでは、蒸気滅菌のパラメータである温度について説明したが、特定温度に対する滅菌時間に関しても、菌の死滅速度(D値で示される)は一次の化学反応式に従い、菌の死滅速度定数と温度の関係(Z値で示される)は化学熱力学のArrheniusの式に従う。このように医薬品の品質を保証するために、科学的基盤の上に立って、製造工程を科学的に検証することがバリデーションである。

3. 高度化システムに対する品質保証としてのバリデーション

バリデーションは、改正GMPでは「製造所の構造設備、並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法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」、またWHOのGMPテキストでは、「手順、工程、機械設備、原材料、行動またはシステムのいずれもが所期の結果を与えることを立証する成文化された行為」と定義されている。しかし、これらGMPおよびバリデーションの目的は、視点を変えて、以下の単純な設問を考えると自ずから明らかになると思う。

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) “クスリ”は何のためにあるのか。 2) “リスク”はどこにあるのか。 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

1) クスリは何のためにあるのか。医薬品は、病に苦しむ人々を治療するためにある。したがって、使用される医薬品の品質は十分に確保されたものでなければならない。これがGMPの目的である。(クスリは使用方法を誤れば、リスクにもなる)

2) リスクはどこにあるのか。医薬品を作る上で品質確保がむずかしい工程はどこであり、どのように工程をつくり管理したらよいかを科学的に検討し、医薬品の製造品質を確保する。これがバリデーションの目的

である。

現在、医薬品の工場ではコンピュータが重要な機能を担っており、コンピュータ化、オートメ化など高度技術化が進んでいる。しかし、こうした高度化した科学技術を前にして品質を考える時、我々は、製造工程を完全に理解し、把握しているかを真剣に問い直す必要がある。バリデーションは、高度化システムに対する「リスクアセスメントとリスクマネジメント」としても捉えることができる。このように、現代の高度化した医薬品製造システムに対する品質保証活動として、バリデーションが意義付けられる。

4. バリデーション実施における留意点

このように、バリデーションは医薬品の品質、有効性、安全性確保の重要な要素であり、GMPの基盤をなすものである。バリデーションの結果にもとづいて、製品ごとに製造法および製造条件を定め、これを遵守して作業を行い、目標とした品質規格に適合する製品を製造していくことが重要となる。

製品の品質は、製造工程に関与する原材料、設備、機械、製造方法、製造環境、ユーティリティ、試験法など多くの要因に依存している。また、医薬品は、その製品、製造法によって、それぞれ固有の問題点があり、そうした固有の問題を開発、生産、品質管理の検討段階でリスクを明らかにし、そうしたクリティカルなところをまず重点的にバリデーションを行う必要がある。重要な製造工程において、製造条件が標準から外れた場合、最終製品の品質チェックでは直接検出できないような製造管理上の限界条件を見出すことが、バリデーションにおける最も重要な点である。こうした工程での製造上の管理条件の限界を設定すること、GMPの言葉で言えばアラート、アクションレベルを設定して、その範囲内で医薬品を製造して品質の確保に努めることが重要である。バリデーション実施における留意点としては、製造している医薬品に要求される品質目標は何であるかを明確にすること。医薬品の製造においてどこが重要工程であり、重要パラメータは何であるかを把握すること。また、バリデーションの実施においては、工程の医薬品品質に対する影響の軽重を見極め、重要なプロセスを優先してバリデーションを行うことが重要である。

バリデーション実施における留意点

- 1) 要求される品質は何か。(品質目標の明確化)
- 2) どこが重要工程か、重要なパラメータは何か。
- 3) 医薬品の品質にとって何が重要か、軽重をつける。

医薬品製造における品質特性に関する重要項目としては、原薬、製剤ともに製品に求められる品質規格適合性に加え、原薬では特に不純物、物性に関しては結晶形、難溶性の原体に関しては粒子径、また、交叉汚染防止の観点から共用設備では洗浄などがあげられる。また、製剤では、特に注射剤では、無菌性、非発熱性をもっとも重要であり、低含量の製剤では含量均一性、難溶性製剤では生物学的同等性確保の観点から、溶出性、崩壊性などの項目があげられる。これらの品質特性を満たすように工程が十分に検証され、管理されている必要がある。

次に、医薬品の製造品質を考える上で重要と考えられる治験薬との同等性および原薬の品質について論じた。

5. 治験薬との同等性の確保

医薬品の品質を考える上で重要な事項は、治験薬バッチとの同等性の確保である。医薬品としての品質、有効性、安全性は治験用バッチによって確立される。したがって、実生産として作られる医薬品は、医薬品の品質保証を与えるために用いた治験用バッチとの間に差異があってはならないことになる。例えば、不純物プロフィールに関して、治験用バッチに用いられたものと実際に製造されているものとが同じである必要がある。したがって、不純物プロフィールなど品質に関する重要項目に関係する工程に関しては、工程内試験を実施して工程を適切に管理していく必要がある。また、治験用バッチから実生産に移行する際にスケールアップが必要な場合、スケールアップに際して、医薬品としての同等性が保証されなければならない。同等な品質、有効性、安定性、溶出性、均一性などが確保されている必要がある。特に、固形製剤では、スケールアップにおける同等性の確保はむずかしい問題である。近年、米国では治験用バッチの同等性を確保す

るため、治験の late phase II での製造は、実生産スケールで実際の製造現場の製造機械を用いて治験用バッチが作られる傾向にある。

同様に、医薬品の品質の同等性に関して、ジェネリックドラッグの問題が国際的に取り上げられている。同一規格の医薬品であっても、臨床効果に差異が認められるケースが報告されている。こうした問題に対して、従来の製造工程のバリデーションに加えて、製剤設計など医薬品の開発過程も含めて、医薬品の開発が科学的に評価された過程を踏まえて行われてきたかが問題になってきている。処方科学的な裏付けのもとに開発されたか、バリデートされた製造方法で治験薬が製造されたか、また試験方法は十分にバリデートされ評価されているかなどが重要な問題として考えられるようになってきている。医薬品製造における科学的な品質保証の裏付けがさらに求められるようになってきている。

6. 原薬品質の確保

原薬の品質を確保することの重要性は、医薬品の品質の多くの部分が、原薬の製造段階で決ってしまい、後の製剤工程では原薬レベル以上になることがないという理由による。原薬の物性としての結晶形、粒子径は、溶出、混合均一性などに関連する。一般に原薬は、それ以上の精製も純化もされずに購入された形で使用されるため、原薬に存在している不純物は、最終製剤中にも存在することになる。不純物は、医薬品の安全性との関連においても重要な問題である。原薬を購入する場合、これら原薬の物理的、化学的特性についてあらかじめ決められた品質に適合するものが定期的に得られることを十分に確認することが重要である。しかし、製剤メーカーは、原薬の品質に関して分析の試験成績書や受入れ試験など限られた管理しかできない。したがって、原薬メーカーは、原薬の特性上重要と考えられる結晶系、粒子径などの物性、そして不純物などについて十分な品質の保証を行い、一定の物理的、化学的規格にあった原薬を一貫して製造できるように工程を適切に管理しなければならない。原薬の製造においては、原薬の合成段階、精製段階のそれぞれの工程の妥当性、一貫性が検証される必要がある。

特に不純物に関しては、不純物のプロフィールの把

握が重要である。不純物の基準は一体どこに設定したのか、設定根拠は科学的に妥当であるか。また、用いている測定法が不純物を検出できる方法として妥当であるかなどが重要である。すなわち、不純物の規格、基準の設定根拠の科学的根拠・妥当性が必要である。治験薬との同等性の問題から、治験用バッチと実生産の不純物はスケールアップによって不純物のプロフィールが変化していないかは重要な問題である。また、原薬の製造においては、溶媒回収がおこなわれるが、回収された溶媒の品質の適格性がデータによって示される必要がある。

注射用に使用される原薬の製造管理は、最終精製工程以降は、製剤とほぼ同等の管理が要求される。原薬が暴露される区域は、環境的に製剤製造区域と同等の質をもつべきであり、特に発熱物質に対する管理に注意すべきである。製剤化工程で溶解し、ろ過滅菌を行う原薬であっても、この工程では発熱物質を除くことはできないことを念頭に置くべきであり、無菌管理と特に発熱物質に対する管理は完全でなければならない。また、無菌原薬は、滅菌後のいかなる工程も、クラス100の清浄度の維持等、無菌管理された環境内で、無菌工程として取扱われなければならない。

7. GMP 査察とバリデーション

バリデーションは開発段階での技術検討から始まり、開発段階において、製造方法、試験方法が設定され確立されなければならない。品質管理を含む開発段階および製造段階でバリデーションを行うことは、基本的に医薬品を製造するメーカーの責任である。国立公衆衛生院では、日本でGMP査察を行う都道府県の薬事監視員に対して、医薬品の品質保証およびバリデーションに関する教育を特別課程「薬事衛生管理コース」で行っている。これまで述べてきたように、バリデーションは科学的検証であることから、科学的な査察を目指した教育を行っている。最後に行政が行うGMP査察の目的について述べてみたい。行政が行うGMP査察は、医薬品の品質が確保されていることを“国民を代表して”査察することであり、医薬品の製造業者が、科学的技術の見地からバリデーションを実施しているか否かを査察することである。また、科学的技術の基盤にもとづいて製造および品質管理を

行っているかを査察することである。近年、医薬品に関する品質の考え方は国際的にも大きく変わってきており、局方あるいは製造承認書に書かれている方法だけを実施していれば、それで医薬品の品質確保は十分かという問題に関して、「そうではない。それは必須条件ではあるけれども、それだけで十分とは言えない。」という考え方になっている。医薬品の品質を確保する上で、最新でなくても、現在の科学技術水準に見合う恒常的な努力を行っていくことが必要とされている。GMPの査察に際しては、医薬品の品質に関するデータをもとに科学的なディスカッションを行うことが、バリデーションに関するこれからのGMP査察であると考えている。GMPの目的とするものは、“人々の健康のため”そして“サイエンス”が基盤であることを強調しておきたい。

バリデーションの実施は、WHOをはじめ、米国、EC、ASEANのGMPにおいても規定されており、日本の医薬品が世界に流通していくための品質保証上の国際的基準要件である。しかし、ここで重要なことは、国際的なレギュレーションに合致していれば、国際的であるということではない。医薬品の品質保証が“科学的である”ことが、同時に国際的であるということである。

医薬品は生命の本質に根差す科学の成果であり、最新の科学技術に照らして、病に対して真に有効で、安全であり、かつ品質が確保されていなければならない。今後の医療の質的充実を実現するためにも、医薬品の製造そして品質保証は、できるかぎり最新の科学に立脚したものでなければならない。

最後に、優れた医薬品は、人類の共通の財産として使われるべきものであり、今後、日本の優れた品質の医薬品が、世界の多くの病に苦しんでいる人々のために安く提供され、人類の健康と福祉のために貢献できることを願っている。

参考文献

- 1) 医薬品GMP関係法令集, 薬事日報社(1994).
- 2) WHO GMP: GMPテクニカルレポート・資料編, 薬業時報社(1993).
- 3) 注射剤製造工程のバリデーション: GMPテクニカルレポート No.6, 薬業時報社(1994).

- 4) バイオテクノロジー応用医薬品製造におけるGMPとバリデーション, 森川馨: バイオサイエンスとインダストリー-52, 722-727(1994).
- 5) FDA 医薬品製造原料(原薬)査察ガイド(1), (2), (3), PHARM TECH JAPAN 8, 1143-1152 (1992), 9, 57-65, 9, 189-202 (1993).
- 6) 改定バリデーション総論, 川村邦夫: GMPテクニカルレポート No.1, 薬業時報社(1990).
- 7) FDA 無菌操作法により製造される無菌製剤に関するガイドライン, 日本製薬工業協会, GMP委員会(1990).
- 8) FDA Guide to Inspections of Oral Solid Dosage Forms Pre/Post-Approval Issues for Development and Validation (1994).
- 9) FDA Guide to Evaluation of Sterile Process Inspections CP7356.002A (1990).
- 10) 凍結乾燥注射剤の製造に関するバリデーション: GMPテクニカルレポート No.5, 薬業時報社(1993).
- 11) FIPバリデーション指針: GMPテクニカルレポート No.1, 126-132, 薬業時報社(1990).