

〈特集：医薬品の品質，有効性，安全性の確保〉

## 医薬品の品質管理と分析法バリデーション

浮島 美之

### 1. はじめに

医薬品の製造管理及び品質管理については，より高度な内容が求められるようになり，薬事法の改正に伴って，平成6年4月より医薬品GMPのソフトまでが許可要件となった。そのなかで，特に品質管理部門について注目すると，使用分析機器のキャリブレーション，分析方法のバリデーションの実施が必要となっている。GMPソフトのうちバリデーションについては，平成8年まで法施行が猶予されているが，製薬メーカーは早急にその対策をとる必要に迫られている。

一方，国際的には，1993年10月に日・米・ECの3極間で医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)がもたれ，分析方法のバリデーションについて検討されたところである。またWHOでは1994年5月にGMPを改正したが，そのなかで特にバリデーションをGMP実施上の必須要件として位置付けている。このようにバリデーションについては，ますます重要視されてきている。

このような状況下において，静岡県内の製薬メーカーに対してGMP監視を日常実施している薬事監視専門班の立場から，県内製薬メーカー等に対するFDA査察，製薬メーカーの品質管理体制，今後必要とされる分析法バリデーション等について考察してみた。

### 2. 静岡県の製薬メーカーに対する薬事監視体制

静岡県における医薬品製造業は，原薬及び製剤の工場が83カ所あり，製造額については大阪府について第2位となっている。当県ではこれらのメーカーに対して効率よく，かつハイレベルな薬事監視を行なうため，薬事監視機動班を設置し，県内を2個班で監視を行

なっている。現班員は，薬務行政経験者と試験研究経験者の2人組となっており，それぞれ専門の分野で監視を行ない，お互いを補完している。各医薬品メーカーへの立入りは，1工場につき1～2日間とし，1年間に最低1回行うこととしている。また，これらの通常のGMP監視のほか，県内メーカーに対する米国FDA，英国MCA等の海外からの査察官の査察にも薬事監視機動班が同行している。これらの査察官への同行は過去2年間で8回となっている。以上のように薬事監視機動班制度は，ますます高度化する医薬品製造業への適切な監視，国際的にハーモナイズされていく薬事査察制度に対応した有効な監視システムと考える。

### 3. 静岡県内の医薬品及び医療用具メーカーに対するFDA査察の状況

医薬品製造業等に対する査察では先進的なFDAの査察方法について，静岡県内の製薬及び医療用具メーカーで行われたFDA査察をとおして検討した。平成4年7月から平成6年7月までに実施された6件のFDA査察について，査察項目，調査されたバリデーションの内容，FDA査察官より発行されたFORM-483(不備事項指摘票)等についてまとめ，検討を行った。なお本項では，品質管理部門以外についても言及した。FDA査察の概要は表1に示したとおりである。査察は，医薬品製造業が3件及び医療用具製造業が3件あり，このうち2件が承認前査察であった。米国では，医薬品及び医療用具を承認する審査の段階で，GMP調査が実施される。これは，品質は製造工程で作成されるといふ原則に則り，製品の品質を製造の段階から保証していることを確認するものである。査察期間は1.5日間から3.5日間までであるが，査察項目は豊富であり，そのため2日間程度は最低でも必要であると考えられる。査察人数は1人が原則であるが，新査

(静岡県薬事監視第2機動班)

表1 静岡県内製造所に対するFDA査察等の概要

会社	A	B	C	D	D	E
品目	医薬品(薬)	医薬品	医薬品(薬)	医療用具	医療用具	医療用具
無菌or非無菌	非無菌製剤	無菌製剤	非無菌製剤	無菌製品	無菌製品	無菌製品
査察品目数	1品目	2品目	1品目	1品目	1品目	2品目
査察期間	2日間	1.5日間	2日間	3日間	2.5日間	3.5日間
FDA査察官数	1人	1人	2人	1人	1人	1人
査察目的	定期査察	定期査察	承認前査察	承認前査察	定期査察	定期査察

表2 FDA査察等の査察項目

No	査察項目	医薬品	医療用具
1	承認・許可事項又は申請事項との整合性	3	3
2	組織体制の確立(権限, 責任)	3	3
3	重要工程, 重要要因等の重要管理項目の特定	3	2
4	バリデーション(校正を含む)の状況	3	2
5	建物, 設備, 機器の設置状況(材質・構造, 清浄度, 校正等)	3	2
6	ロット, 管理単位等の設定状況	1	3
7	製造及び試験検査の手順又は基準の設定状況	3	3
8	変更管理又は再バリデーション	2	2
9	根拠, 文書, 記録及び実態の整合性(個々の整合性を含む)	3	3
10	原材料(ラベル含む), 中間品, 製品等の合否の識別・隔離	3	2
11	原材料(ラベル含む), 中間品, 製品等の保管・在庫管理	3	2
12	建物, 設備, 機器の管理(清掃, 点検校正, 維持管理)	3	2
13	製造・試験検査の管理状況(特に, 重要管理項目の把握)	3	2
14	管理規格外又は事故等の異常処理の状況	2	2
15	再加工, 再処理の状況	2	0
16	無菌保証の維持管理(無菌性の製品の場合)	1	2
17	不純物の把握(特に, 原薬の場合)	2	0
18	残留溶媒等の把握(工程で溶媒等を使用する場合)	0	2
19	指図・報告・チェック・判定	3	3
20	安定性試験	2	1
21	従業員教育	2	1
22	内部監査	2	2
23	苦情処理	2	3

数字は当該査察項目を実施した工場の数

査察官が教育を兼ねて同行したため, 2人で査察をした例もあった。

FDA査察官の査察した項目は非常に多く, 調査内容も多岐にわたっており, これらについて表2に示した。このなかで項目No.2, 3, 4, 8, 10, 13, 16, 17及び23等の項目については詳細な討議が行われる傾向にあった。また特に, 製品試験だけでは完全な保証ができない無菌性の保証などの事項や, 製品の品質に影響を及ぼす事項について, 科学的かつ一貫した管理が行われているかについて査察が行われた。そのなかでもFDA査察の重要な項目の一つであるバリデーション

については, より重点的に査察が行われた。これらのバリデーションの種類を表3に示した。

FDA査察では, 不適な事項があると当県の監視指導票に該当するFORM-483を業者に交付する(表4)。この指摘事項に対する措置が不十分であると承認の保留, 出荷停止等の規制措置が取られるが, 今回の一連の事例で各製造メーカーでは速やかに, かつ適切に対応しており, 大きな問題とならなかった。これらのFDA査察例を通じて, 査察を成功裡に行うための項目を表5にまとめてみた。製造管理, 品質管理の基本的事項を確実にしておいた上で, この表の項目にも注意

表3 FDA査察で調査したバリデーシヨンの種類

種類	内容
プロセス	製造工程における設備・機器、作業・管理等の適正
滅菌	滅菌による無菌性の保証
コンピュータ	自動化工程又はソフトウェアの適正
洗浄	共用設備等の洗浄の適正
混合	混合したロット内の均一性の保証
包装	無菌状態の維持強度の保証
水システム	製造用水の品質の年変動やサンプリング等に対する保証
サンプリング	試験検査のためのサンプリングの頻度、場所、方法の適正

表4 各工場に提出されたFORM-483指摘内容

No.	指摘内容
1	原材料(回収品も含める)の受入れ試験が適正に行われていない
2	原材料の合否又は品目の識別表示がされていない,あるいはその手順がない
3	中間製品保管庫の換気扇が汚れている
4	サンプリング用具の内側が凸凹しており,十分な洗浄ができない
5	水のサンプリング場所及び頻度に関するバリデーシヨンがない
6	滅菌において,管理条件の規格が文書化されていない,又は記録がない
7	残留溶媒の試験が品質管理項目として常時行なわれていない
8	再バリデーシヨン計画の中に実施時期又は頻度の規定がない
9	実際に行われている製品試験の方法が作業手順書に記載されていない
10	副作用報告についての処理手順が文書化されていない

表5 FDA査察に対する要点

No.	要点の内容
1	査察官への全面的な協力,要求された全ての事項を査察官に見せること
2	査察前に基本的事項(工場概要,製品概要等)の英訳資料の提出
3	通訳の人選を的確に,また通訳を介しての交渉を確実に
4	原料倉庫,製造ライン,製品倉庫等の一目瞭然の表示と,品質管理室との確実なリンク
5	不純物,類縁物質,残留溶媒等について,承認規格を超えた追求とデータの提示
6	FORM-483に対する迅速対応 (最終的に Establishment Inspection Report に指摘されなければよい)

をはらうことが望ましい。

以上のようにFDA査察は,我々薬事監視員にとっても薬事査察のやり方,査察のポイント等を知る上で非常に有益であった。今後輸出はかなり増大していくことが予想されるため,現時点で輸出が行われていない医薬品工場でも海外からの査察に十分対応できる体制が必要になると考える。

#### 4. 製薬メーカーの品質管理体制の現状

##### 1) 品質管理に関する最近の主な指摘・指導事項

薬事機動班による監視の際に,特に品質管理部門に関して指摘及び指導した主な事項を以下に記す。

- ・原料の受入試験を省略する場合は,省略できる根拠を明らかにし,製品標準書に明記すること。
- ・原料等の受入試験は,副原料及び資材等についても実施すること。
- ・試験方法を変更する際は,承認書の試験法と新試験法の比較を行い,製品標準書に新試験法,変更理由及び新旧の試験法による比較データを記載し,後に製造承認事項の一部変更手続きを行うこ

- と。
- ・保存サンプル（冷蔵保存品を除く）は空調設備の施設には保管せず、成行きの温度で保存すること。
  - ・承認書の規格内容より厳しい自社規格を設けて品質管理をする際は、製品標準書に判定基準を記載すること。
  - ・クロマトデータ処理装置による高速液体クロマトグラフ (HPLC)、ガスクロマトグラフ (GC) 等のクロマトグラムの積分処理は、ベースライン処理を行い、正しい面積処理が行われていることを確認すること。
  - ・生データ (UV・VIS 吸収スペクトル, HPLC 及び GC のクロマトグラム, 実測値及び計算式等) は、標準物質, 検体とも全て保存すること。
  - ・フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) を用いて確認試験を行う際、標準品と吸収パターンが似ているというだけでなく、その構造を決定づける特異な吸収ピークがすべて存在することを確認すること。
  - ・HPLC 等で定性・定量試験を行う際、その都度標準品を用いてリテンションタイムの確認と検量線の作成を行い、定量操作を行うこと。
  - ・HPLC 等で不純物の定性を行う際、その不純物の標準品が常に用いることができない場合、不純物の相対リテンションタイムを予め求めておくことと便利である。
  - ・試験記録の有効数字, 単位及び数字の丸め方等を決めておくこと。
  - ・規格が数値の場合, 試験成績書には「適」等の表現ではなく, 実測値を記入すること。
  - ・コンピューターを利用して試験成績書を管理する場合, データの修正を行った際の記録が残るようにすること。

通常製薬メーカーの品質管理部門で行っている分析は、あまり困難なものではない。すなわち、妨害の少ない主成分分析であり（不純物等の分析を除く）、分析値が予想されかつほとんどの中する。また、同一分析の頻度が多いため、分析者は慣れきってしまっている。そのような環境下にあっても、データの異常がわずかでも発生した際は、製造承認書の分析内容だけに留まらない原因追究を、的確かつ迅速に行える体制が必要

である。さらに、これらに対する分析者の心構えが必要と考える。

## 2) 不純物等に対する分析体制

当然のことであるが、各製薬メーカーとも製造している医薬品の製造承認内容の試験検査を行なうための分析機器は完備している。しかしながら、特に不純物等に対する承認規格をこえた分析体制については、各メーカー間でかなりの差が生じている。医薬品の事例ではないが、不純物による健康被害例として L-トリプトファンの不純物混入事例がある。これは、従来の発酵菌に遺伝子操作を加えた新しい菌に対応した製造工程の変更のため、これにより生じた微量不純物によって、衰弱性疾患である EMS（好酸球増多筋肉痛症候群）の1,500人以上の罹患者と、30人以上の死者がでた事例である。この事例のように不純物、類縁物質についての追及の体制は非常に重要である。

現在 ICH で作成中のガイドライン案では医薬品中に含まれる不純物の限度値を0.1%と提案している。これは、a)現在の分析技術ではこの値まで不純物を固定できる、b)主な化合物では0.1%以下の不純物ならばすべてが毒性学的に問題ない、という2つの仮説に基づいて提案されている。しかしながら、不純物の生理活性が強い場合はこれでも十分でない場合があり得る。現在不純物の検出には薄層クロマトグラフィー (TLC) が多用されている。TLC は単純で迅速である反面、検出下限値は約0.1%であり感度は高くなく、定量性も低いため限度試験法として利用できるのみである。一方、HPLC は基本的に不純物分析法として適している。定量性に優れており、0.01~0.001%までの低濃度値の検出が可能である。承認規格の試験法が TLC であっても、積極的に HPLC を検討すべきと考える。

今後製薬メーカーの品質管理部門においても、不純物の識別能力をより向上させるため、より高度な定性機能、ライブラリーサーチ機能等をもつ各種の分析機器、すなわち、HPLC のフォトダイオードアレイ検出器、FT-IR、蛍光 X 線マイクロアナライザー、ガスクロマトグラフ質量分析計及び高速液体クロマトグラフ質量分析計等の分析機器を、臨機応変に使用してゆくことも必要と考える。

## 3) コンピュータによる品質管理システム

表6 コンピューターによる品質管理システム導入手順の概要

段階	システム導入手順の内容
開発段階	1 開発段階の責任体制の確立
	2 開発マニュアルの作成
	3 開発計画書の作成
	4 システム設計書の作成
	5 プログラム仕様書の作成及びプログラムテスト実施
	6 システムテスト実施計画書の作成及びシステムテスト実施
	7 設置計画書の作成及びハードウェアの設置
	8 運用テスト実施計画書の作成及び運用テスト実施
運用管理段階	1 運用管理段階の責任体制の確立
	2 運用管理手順書の作成（システム変更手順）
	3 ハードウェアの操作
	4 保守点検管理の実施及び事故発生時の対応
	5 セキュリティ管理の実施
	6 自己点検の実施
	7 文書、記録の保存管理（書面、磁気媒体等）

最近品質管理業務をコンピュータを用いて、集中的に管理する医薬品工場が増えてきている。特に品質管理部門に関連したシステムとしては、a)製造指図書、試験検査実施計画書または記録書類を作成するためのシステム、b)品質管理のためのシステム及びその管理データを保存管理するためのシステム等のシステムが応用されている。これらのコンピューターシステムを利用する上で重要なことは、コンピューター使用医薬品製造所適正管理ガイドラインに則った管理書類の作成と、適正な記録が必要である(表6)。しかし、製薬メーカーの間では、このガイドラインに対する考え方、すなわち、各システムに対するガイドラインの適用の可否、管理書類の整備の状態等で大きな認識の差があるのが現状である。

いずれにしても、これらの管理書類は、コンピューターの専門家が理解していれば良いというものではなく、端末の分析機器を操作する分析担当者もシステムの概要をよく理解し、コンピューターをブラックボックス化させないことも必要である。またこのシステムで重要なことは、データの修正が安易にできないようにすることと、修正が必要な場合はその修正の記録が残り、後日の確認が確実にできるようにすることも必要と考える。

### 5. 分析機器のキャリブレーション

薬事法の改正を機に、製造管理責任者の業務の一つとして、「構造設備を定期的に点検整備(計器の校正を含む)し、その記録を作成すること」と規定され、平成6年4月より計器類のキャリブレーションが義務づけられた。キャリブレーションとは「計測機器を標準機または標準試料と比較してその誤差が基準以内にあることを確認し、基準値以内でない場合にはこれを調整・修復すること」と定義されている。このキャリブレーションを行う際にはトレーサビリティが確立されていることが重要で、計測機器にキャリブプレートが行われ公的標準(重量、長さ、温度、時間及び圧力等)につながる経路が確立されていることが必要である。ここで注意したいのはわが国の計量法が改正され、その施行が平成5年11月であるが、現時点では国家計量標準につながる校正サービスの方式が定まっていない部分があることである。また計量単位は国際系単位(SI)に順を追って改訂されていくことになっている。これらについては、十分注意を払っておくことが必要であろう。今後削除される計量単位の例を表7に示す。

次項の分析方法のバリデーションを行う前段階として、分析機器類はすべてキャリブプレートされたものでなくてはならない。品質管理部門で保有する計器類は種類、台数とも多く、キャリブプレートを的確に行うこ

表7 計量法改正に伴う法定計量単位の国際単位系 (SI) への統一例

No.	削除される計量単位 (単位記号)	SI単位 (単位記号)	2つの計量単位の関係	量の名称
1	ミクロン ( $\mu$ )	メートル (m)	$1 \mu = 1 \mu m$	長さ
2	トル (Torr)	パスカル (Pa)	$1 \text{ Torr} \approx 133 \text{ Pa}$	圧力
3	規定 (N)	モル毎立方メートル ( $\text{mol}/\text{m}^3$ )		濃度
4	サイクル毎秒 (c/s)	ヘルツ (Hz)	$1 \text{ c/s} = 1 \text{ Hz}$	周波数
5	重量キログラム毎平方メートル ( $\text{kgf}/\text{m}^2$ )	パスカル (Pa)	$1 \text{ kgf}/\text{m}^2 \approx 9.8 \text{ Pa}$	圧力
6	水柱メートル ( $\text{mH}_2\text{O}$ )	パスカル (Pa)	$1 \text{ mH}_2\text{O} \approx 9.8 \text{ kPa}$	圧力
7	水銀柱メートル (mHg)	パスカル (Pa)	$1 \text{ mHg} \approx 133 \text{ kPa}$	圧力
8	カロリー (cal)	ジュール (J)	$1 \text{ cal} \approx 4.2 \text{ J}$	熱量

No. 1-4: 平成9年9月30日まで猶予期間

No. 5-8: 平成11年9月30日まで猶予期間

表8 HPLCのキャリブレーションの例

構成機器	管理項目	管理基準
送液ポンプ	流量の正確さ	$\pm 2\%$ 以内
	送液安定性 (保持時間のRSD)	0.3%未満
オートインジェクター	注入量	$100 \pm 3\%$
	注入量再現性 (ピーク面積のRSD)	0.5%未満
恒温槽	温度精度	$\pm 2^\circ\text{C}$ 以内
	温調性能	$\pm 1^\circ\text{C}$ 以内
UV-VIS検出器	波長正確さ	$486 \pm 2 \text{ nm}$ , $656 \pm 2 \text{ nm}$
	ノイズレベル	0.04 mAu
	ドリフトレベル	0.5 mAu/hr

とはかなりの作業量になると思われる。例としてHPLCのキャリブレーションの項目、判定基準等について表8に示す。この表に示した内容はあくまで参考とすべきもので、各製薬メーカーの責任の下に、測定機器類の製造メーカーの保証値等も参考にして、管理項目、管理基準を決定すべきである。キャリブレーションの項目、判定基準及び頻度が決定された分析機器類は、機種ごとに定期的 (一般的には年1~2回) に作業が行われるようキャリブレーションマスターリストに整理しておくことが望ましい。また次回のキャリブレーションをいつ行うかについてのシール等を各分析機器に表示しておくことも必要である。さらに、これらのキャリブレーションの業務は、短時間かつ簡便に終了するのが望ましいので、分析機器メーカーはユーザーである製薬メーカーに対し、最新機種のみならず、旧型機種についても必要な項目のキャリブレーションの方

法 (用いる基準器と校正方法) 及び管理値等について情報を提供することが必要と考える。

## 6. 分析方法のバリデーション

分析方法のバリデーションの目的は、選定した分析方法が再現性をもっており、意図した目的に合致する信頼性のある結果が得られることを保証することにある。そのためには、その方法を行う条件と意図する目的とが適正な条件の下に定められていなければならない。分析方法を規定する必要な特性としては、正確度、精度 (併行精度、室内再現性、室間再現性)、選択性、検出限界、定量限界、直線性、範囲及び堅牢性等がある。これらの特性については、すべての試験法で必要というわけではない。ICH, WHO 及びFDAで要求している特性を表9に示した。分析方法のバリデーションを行うときは、この表を参考にして、検討すべき特

表9 分析法バリデーションで使用される典型的なパラメーター

種類	パラメーター項目	確認試験	不純物等の純度試験		主成分 定量試験	含量均一性試験 溶出試験等の 特性評価試験
			定量試験	限度試験		
ICH a)	正確度	不要	要	不要	要	
	精度	不要	要	不要	要	
	併行精度	不要	要	不要	要	
	室内再現性	不要	要(3)	不要	要(3)	
	室間再現性	不要	不要(1)	不要	不要(1)	
	選択性	要	要	要	要(2)	
	検出限界	不要	要	要	不要	
	定量限界	不要	要	不要	不要	
	直線性	不要	要	不要	要	
	範囲	不要	要	不要	要	
WHO b)	正確度	不要	要	不要	要	要
	精度	不要	要	不要	要	要
	選択性	要	要	要	要	要
	検出限界	要	不要	要	不要	不要
	定量限界	不要	要	不要	不要	不要
	直線性と範囲	不要	要	不要	要	要
	堅牢性	要	要	要	要	要
USP c)	正確度		要	不要(1)	要	不要(1)
	精度		要	不要	要	要
	選択性		要	要	要	不要(1)
	検出限界		不要	要	不要	不要(1)
	定量限界		要	不要	不要	不要(1)
	直線性		要	不要	要	不要(1)
	範囲		要	不要(1)	要	不要(1)
	堅牢性		要	要	要	要

a) : ICH 2において作成された、分析法バリデーションの案

b) : 改定 WHO GMP の分析方法のバリデーション

c) : USP のコンペディア記載のための分析法のバリデーション

要 : このパラメーターは通常評価する必要がある

不要 : このパラメーターは通常評価する必要がある

不要(1) : 必要な場合もある

要(2) : 必要でない場合がある

要(3) : 室間再現性が評価される場合、室内再現性の評価は必要でない

性を決定するのが便利だと思う。また、分析法の中で多用されている HPLC を使用したバリデーションの例を表10に示した。この内容は、あくまで参考例であり、各製薬メーカーの責任の下に分析対象の物理・化学的性質、濃度等を考慮して、管理項目、管理基準等を決定すべきである。例えば、主薬が1成分の場合と、

複合剤とでは管理基準を同一にできない場合もあり得る。一般的には、開発部門が分析方法を制定し、品質管理部門がルーチン分析を行うことが多いので、両部門の整合性をとり、意見交換を十分行うことも必要であろう。また、分析方法を修正・変更した場合には、再バリデーションが必要となる。これは変更した方法

表10: HPLC 分析法のバリデーションの例

パラメーター項目	管理項目	管理基準	実施方法
正確度	収率の平均値	99.0—101.0%	既知量を添加した6試料の平均値をとる
精度	併行精度 個々の回収率 ピーク比再現性	98.0—102.0%	個々の回収率をみる
		RSD 1.4%以下	含量規格値が95-105%のときのピーク比の再現性をみる
選択性	ピーク形状 ピーク分離性 ピークの単一性	定量値再現性	RSD 1.9%以下 含量規格値が95-105%のときの定量値再現性をみる
		Tf RS	1.5以下 1.5以上 妨害ピーク無し 主薬, ISのTfをJP12に従い求める ピークのRsをJP12に従い求める 主薬及びISの溶出位置に妨害ピークの無いことを確認
検出限界	ピーク高	ノイズの2倍以上	ピーク高がベースラインノイズの2倍となる注入量を確認
定量限界	ピーク高	ノイズの20倍以上	ピーク高がベースラインノイズの20倍となる注入量を確認
直線性	相関係数	0.995以上	標準量に対し, 0, 50, 75, 100, 125, 150%の溶液の相関係数を求める 各水準ごとに3回測定
範囲			検量線の直線性が保証できる濃度範囲を求める
堅牢性	カラム間の定量的比較		カラム銘柄間, 特定銘柄ロット間について選択性の評価を行う
	試料溶液安定性	平均値の差の検定	調製直後と調製後24時間経過したものもの定量値の差をみる

で、設定されている機能が得られることを実証する必要があるからである。

初めて使う装置で分析する時、カラムや試薬を別のメーカーに変えたときは、システム適合試験を実施する。この項目としては、ピーク面積の再現性、分離度(Rs)、テーリングファクター(Tf)等である。メソッドバリデーションは、分析法の開発時に一度行えばよいのに対して、システム適合性試験は、その正確さとデータの有効性を調べるために、システムごとに、定期的実施する必要がある。

現在、分析法のバリデーションを先行して検討している製薬メーカーでは、それぞれの工場独自のポリシーを持ち、様々な創意工夫を盛り込んでバリデーション体系を作り上げている。現時点で分析法のバリデーションについて、手つかず、またはそれに近いメーカーでは、許可更新時までに、最低何を行えば更新可能になるかというだけの考え方だけでこの問題に取り組むのは良策でない。5年先、10年先を見越して、品質管理及び保証の体制をどのような方向に持っていくかを考慮した上で、このバリデーションの問題に取り

組むべきであると考えられる。

## 7. おわりに

医薬品産業は、省資源、省エネルギー産業であり、また技術集約型の産業でもあるため、本来、日本としては一番得意な分野であると考えられる。しかし、現在、医薬品の輸出入の比率をみると輸入高が輸出高の約10倍となっており、特に海外査察が多い対米国で見ると、輸入が輸出の60倍以上となっている。これは今まで製薬メーカーが、医療保健制度を背景とした国内の安定した市場に支えられて、輸出に頼らずに業績を伸ばすことができたためと考えられる。しかし今後国内においては、薬価基準の一層の切り下げ、医薬分業の進展による医療費に占める薬剤費の抑制等により、国内市場の大きな伸びは期待できない。このため国内の製薬メーカーが業績をあげてゆくためには、現時点では少ない輸出に取り組むことが重要な対策の一つと考えられる。一方、わが国の製薬メーカーの医薬品開発能力は、治験薬の開発件数で欧米を圧倒的に凌いでおり、今後メイドインジャパンの医薬品が世界に向け



て多量に輸出されることにより、日本の有力な輸出産業となるのも夢ではない。このためにも各製薬メーカーは、現在欧米に向けて輸出をしていない工場であっても、海外からの査察に十分耐えられる体制づくりを進めるのが重要と考える。

また、製薬メーカーを監視、指導する立場の薬事監視員は、FDA のインターナショナルインベスティゲーターにひけをとらないような査察能力を持ち、ハーマライズされた国際的規則、基準に則った的確な指導が

行えるよう、十分な研修、研鑽を行ってゆくことが必要と考える。また、医薬品製造においてますますハイレベルな製造技術が用いられるようになり、品質管理、品質保証がより重要視されていく傾向にある。このため、医薬品の製造及び品質管理をとりまく情勢の変化に対応した適切な薬事監視を確保していくには、化学的、細菌学的等の専門的な知識及び経験を持つスタッフが、行政専門官とともにチームを組んで査察を行うことが理想と考える。