

# バリデーション手法の導入

## 原料購入時から行う製造管理・品質管理へ

GMPにバリデーションという概念がFDAから導入されたのは、今から30年余り前のことである。GMPがガイドラインから省令化されたのが1980年頃であるから、GMPの省令化からやや遅れてのことである。

当時私は監視指導課（現、監視指導麻薬対策課）のGMP担当課長補佐として、GMPをいかにして合理的に運用しながら、中小規模の医薬品企業を含めた医薬品製造の現場に定着させるかについて、関係都道府県や関係業界団体と日夜激論しながら、丁度ブロックを一つづつ積み上げて建物を作るような作業をしていた。当時の成果は、「GMP解説」や「GMP事例集」等のタイトルで書籍として発刊され、全国の都道府県におけるGMPの指導にばらつきが生じないように配慮していた。

GMPの考え方はいうまでもなく、最終製品の品質試験だけでは医薬品の品質を確保できないため、医薬品の原料購入から始まり、出荷までの医薬品製造のすべての過程に関して、製造管理と品質管理を徹底することである。

## 無菌保証の手法としてバリデーション手法を導入

GMPにおいても、製剤ごとに注意すべき程度が異なるのは当然であり、何でも厳しく、形式的に行いさえすればよいという考え方は間違いである。特に注意が払われたのは、ペニシリン系抗生物質等による交叉汚染と無菌製剤である。

無菌製剤がなぜ特段の注意が要求されたかという点、通常の物理化学的試験と異なり、無菌試験の信頼性が完

璧ではないからである。すなわち、たとえ加熱滅菌工程といえども、滅菌効果は対数的なものであり、理論的にはゼロにはならないといわれている。

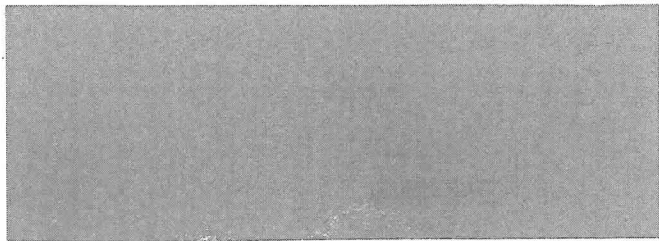
また、自然界に存在する細菌は通常考えられている病原細菌だけではなく、耐熱性等が桁外れに高い細菌も存在する。温泉の中で増殖している細菌や、孢子状態であれば高温や放射線照射に極めて耐性の高い細菌すら存在する。

すなわち、最終製品の無菌性を無菌試験だけで担保することは技術的に不可能であるということが次第に明らかになってきた。つまり、最終製品の試験だけで製品の無菌性を担保するのではなく、製造工程管理を含めて総合的に無菌性を担保しようとする考え方が、無菌製剤では特に重要である。この考え方こそがGMPの基本的考え方である。

そのような中において、FDAにおいてはGMPに上乘せするというか、無菌製剤には特段の規制をする意味で、「バリデーション」という考え方が1980年初めに導入された。

このような考え方はわが国にはそれまで存在せず、適当な日本語訳も存在しないことから、バリデーションという言葉がそのまま使われてきている。わが国では、FDAの動きを受けて、わが国のGMPにも無菌製剤に関してバリデーションの考え方を直ちに導入するとともに、無菌製剤を製造している製造所に対する特別調査や指導を行い、無菌製剤の品質確保を行った。

バリデーションという考え方は、製造の各工程について目的としたことが確実に行われているかを、いわばシミュレーション的に確認する過程である。例えば、無菌



工程であれば、原料の受け入れから秤量、混合、溶解、ろ過、加熱滅菌、容器等の加熱滅菌、充填工程の無菌性、凍結乾燥工程の無菌性や均一性、各工程における製造過程の細菌管理、従業員の衛生管理等々、数多くの工程を、実際の生産工程に入る前に科学的に検証し、記録に残すものである。

すなわち、このような事前確認作業は厳密にやればやるほど、実生産工程の信頼性が高くなるものであり、理論的には、医薬品製造のすべての工程に厳格に適用するのが好ましそうに思われる。

### 規制の施行と製造現場の乖離

そのように考えた厚生省が製造の現場を考えず、1990年代初め頃、直ちにすべての製造工程についてバリデーションを実施すべしと指示したことが大問題となった。如何にも医薬品の製造現場を知らない担当者が考えそうな、見た目だけをきれいにする行政の典型である。実際の医薬品製造の現場は、行政官が頭の中だけで考えるほど単純なものではない。

特に問題となったのは、配置薬や家庭薬、大衆薬等の多種類の有効成分を配合して行う製造工程や、製造単位の小さな医薬品の製造現場である。新薬のように、24時間連続して同じ製剤を製造し続けるような製造現場であれば、バリデーションは技術的に可能であるが、小規模製造所にとってはバリデーションの強制は死活問題となっていた。

小規模生産について厳格なバリデーションが如何に困難であるか、またそれが如何に無意味であるかは、医薬品製造の現場に足を運び、現場の担当者の意見や、日常的にGMP監視指導を行っている都道府県の担当者の意見を聞けば簡単に理解できることである。しかし、厚生

省にいる担当者は残念ながらその努力をせずに、すべての工程についてバリデーションを実施したほうが良いに違いないと考えてしまったわけである。

すべての工程についてバリデーションを行う必要がなく、実質的ではないのは次のような理由である。まず、大衆薬等に用いられている有効成分の中には、主薬として薬理作用の強いものもあるが、ビタミン剤等のようにたとえ微量残存して他剤に混入したとしても、薬理作用がほとんど問題なく、保健衛生上の問題を生じるおそれのない成分も多い。

また、小規模生産においては、同じ打錠機を毎日同じ製剤に連続して使用するのではなく、日毎に製造する品目を変更して、別の製剤の打錠等を行うことはごく当たり前のことである。そのような際に、直前に製造していた製剤のすべての有効成分が完全に洗浄・除去されているかを確認することを要求することは、医薬品の製造効率を極端に低下させることになる。

医薬品製造の現場、特に中小規模の医薬品製造現場からは悲鳴が上がったことは当然である。そのような悲鳴は、都道府県を通して昔GMPを担当していた私の耳に届けられた。私は、厚生省の厳しすぎる、理不尽なバリデーションの要求をより合理的なものに変更するため、都道府県や業界団体の意見を直ちに聞いて、手抜きするのではなく、より合理的なバリデーションの運用に切り替え、混乱は収まった。

私がGMPを通して学んだことは、現場を知らずに、自分が担当している内容を良く解せず、行政判断をしてはいけないという教訓である。規制は厳しいが故に貴いという考えは誤りである。

(土井 脩 日本公定書協会理事)