

Ⅱ 総説 (Review)

GMP の国際動向と日本企業の海外活動

Kunio KAWAMURA

川村 邦夫

大塚製薬株式会社

1. はじめに

1.1 GMP ハーモナイズとデハーモナイズ

GMP は純良な医薬品の国際的な流通を促す目的で、1969 年に WHO が「国際間取引における医薬品の品質に関する証明制度」の基礎となるべきものとして、WHO の総会を経て制定し、その実施を加盟各国に勧告したものであり、本来、国際的に共通の基準となるべきものであった。しかし、これが各国・地域へ導入され運営されていく過程で、各国・地域の特殊性を勘案した基準となって今日に至っている。言わば、デハーモナイズが起きたと見ることができる。

国際化の進展にともない、今また GMP の国際的ハーモナイズの必要性が高まり、現在 ICH の場において GMP の国際的ハーモナイズが検討されている。また、GMP に関連した諸基準や製造管理、品質管理、製造承認申請・許可申請にかかわる規定についても国際的にハーモナイズすることが ICH の場において検討されている。

1.2 技術の進歩とハーモナイズ

一方、医薬品・医療用具に関する技術の国際基準を制定する検討が、最近の技術の進歩を考慮に入れて、ISO（国際標準化機構）を中心に進められている。医

薬品は国際的な商品であり、国や地域ごとに供給される医薬品の基準が異なり、異なる品質のものが供給されるとすれば、国際流通においても混乱が生じることとなる。ICH や局方を始め、ISO の技術委員会等において諸種の規格の国際調和が行われていることの理由の 1 つは、国際的に同じ品質の医薬品が供給されることを保証するためである。

1.3 新医薬品の研究開発の効率化と GMP のハーモナイズ

一方、新しい医薬品の開発には、多額の投資と長い年月を要することは衆知のとおりであるが、優れた医薬品は人類共通の財産であり、その恩恵は広く国際的に及ばされなければならない。国や地域により医薬品の基準が異なる場合には、新たに医薬品を開発する場合には、国や地域ごとにその基準に合った方法を適用しなければならず、重複した開発投資が必要となる。新医薬品の開発投資の効率化と無用な重複をなくすためにも、承認申請と許認可に必要な資料や基準は国際的に統一することが望まれている。

医薬品に関する基準・規制は、開発、製造、使用の各方面に及んでいるが、製造に関する基準・規制も GMP を中心に種々の関連管理基準、技術標準がある。医薬品の製造を行うに際しては、これらの国際的な動向と新しい内容をよく理解して製造管理・品質管理を行わなければならない。これは、医薬品の品質確保の上からも、また、研究開発の効率化、無駄の排除のためにも必要不可欠である。

〒101-0048 東京都千代田区神田司町 2-9
E-mail: HQC01016@nifty.ne.jp

本稿は、防菌防黴学会のセミナー（2000 年 3 月、東京）において講演した内容に加筆したものです。

1.4 製薬企業の国際化と GMP のハーモナイズ

従来、日本の製薬企業は国際的な活動が少なかったが、優れた医薬品が広く国際的に使用されることは開発投資の効率の面からも、また優れた医薬品が広く国際的に利用されるためにも不可欠である。最近、わが国の製薬企業の中にも国際的に活躍している企業が多くなってきており、そのような企業にとって、国際的な GMP の動向は、国内の動きに勝るとも劣らない重要性を持ってきている。一方、外国資本の製薬企業のわが国への進出も盛んになり、国際的な整合性が求められるようになってきた。製薬企業にとっては国内問題もまた、国際問題の一環として考えなければならない状況となってきている。

2. GMP と承認申請資料および許認可システムとの融合

2.1 ICH での規格試験法の検討

a. 日本 PDA と ICH Q6A

GMP について現在進められている検討の中で、最もわれわれに身近なものは、ICH (International Conference of Harmonization) における検討事項である。ICH がスタートしてすでに 10 年になり、その間の多くの人々の献身的な努力により、国際的な新医薬品に関する基準の国際調和が図られてきた。現在、ICH では Q7A/B のテーマとして API (原薬) の GMP が検討されている。また、Q6A のテーマとしては、規格試験法のあり方が検討されている。Q6A のテーマは、医薬品の品質保証のためには「最終製品の試験をロットごとに行う」だけでなく、研究開発の段階、工業化の段階、製品の製造工程および最終製品の試験がどのように製品の品質保証とかかわりを持っているか、そのためにはどの段階で何をチェックするのが最も効率的であるのかを検討し、国際的な制度とすることを目的とするものである。言わば、品質保証の根幹にかかわる問題と言える。

日本 PDA ではこの問題の重要性に鑑み、1997 年の日本薬剤学会の平行シンポジウムとして「規格試験法の制定と運営」に関するシンポジウム (規格試験法の国際比較と将来ビジョンに関するシンポジウム—薬剤学会平行・シンポジウム: Symposium of Specification for the New Drug Substance and New

Drug Products: April 4, 1997, 大宮) を開催した。このシンポジウムには、厚生省平井審査管理課長、国立薬品食品研究所 小嶋部長、国立感染症研究所 佐々木室長、FDA の Dr. E. Sheinen, FIP の Dr. H. Muller, 技術委員会の奥田委員、小田委員らが参加して、わが国では初めてのこの種のシンポジウムが開催された。従来、医薬品の規格試験法は、国の定めた規定に基づいて各医薬品毎に制定し、完成品について試験を行うものとの考え方が一般的であったが、このシンポジウムは規格試験法のあり方について、その根幹に立ち返って考える契機となった。

このシンポジウムでは、次のようなテーマについて発表と討議が行われた。

規格試験法の運営

- 1) 出品規格 (Release Specification)
- 2) 安定性試験の規格試験法 (Selflife Specification)
- 3) 定期的/スキップ試験 (Periodic/Skip Testing)
- 4) 工程管理試験法 (In-Process Control)
- 5) パラメトリックリリース (Parametric Release, 工程管理データによる出荷承認)
- 6) 代替試験法 (Alternative Method)
- 7) 一定期間行う試験 (Sunset Testing)
- 8) 試験法と薬局方
- 9) 新技術の適用
- 10) 原薬の品質の製品への影響

これらの試験法に関するテーマは、製造工程のバリデーションと密接に結びついており、バリデーションと表裏一体となって運営されるべきものである。

シンポジウム終了後、パネルメンバーによる検討会が行われ、シンポジウム宣言 (Sponsor's Statement) が長井教授 (当時、星薬科大学) によってまとめられ、FIP (International Pharmaceutical Federation), FDA (Food and Drug Administration) 等の国際組織にも伝えられた。

シンポジウム宣言要約 (1997 年 4 月 4 日)

(1) 申請規格試験法と自社内試験法との関係およびアカデミアの参画

当局に提出する申請規格試験法と自社内での試験法との関係、とくに工程管理試験法との関係に注目すること。また、規格試験法設定に関して、大学研究者の積極的関与が望まれる。

(2) 試験方法と合格判定値（判定域）

試験方法と合格判定値（判定域）は開発の経緯，工程のバリデーションおよび安定性を勘案して適切に定められなければならない。また，合格判定値（判定域）と試験方法は固定的なものではなく，柔軟性をもって定め，十分な科学的根拠をもったものでなければならない。

(3) ICH での検討

規格試験法の問題を ICH のテーマとして取り上げ，検討することが望ましい。その検討は透明性を持ち，かつ，承認審査と GMP インスペクションの両面から評価されなければならない。このシンポジウムの後，規格試験法の問題は，ICH のテーマとなり，日・米・欧の代表者により検討が行われるようになった。ICH Q6A では，

- ・定期的試験実施項目（スキップ試験）
- ・工程管理試験，
- ・パラメトリックリリース

が合意に達し，1999 年末に実施に関する厚生省通知が出されるに至った。製品の製造過程における工程管理のための試験も，また，工程確認の目的で行われる定期的試験（全ロット行わず，スキップして行う試験）も従来から行われてきたことであるが，ここで注目すべきことは，従来，GMP の中で自主的に行われてきたことが許認可の制度の一環として取り上げられたことである（運営方法はまだ明確ではないが，ICH は新医薬品の申請・許認可の基準についての調和のための国際会議であり，適用はまず新医薬品から，適用の方法は許認可申請の基準としてというのが ICH の目的から当然と考えられる）。

すなわち，GMP が法制化され，許認可の条件となったが，試験法や工程管理の面でも従来，社内で行っていた内容を承認申請の要件として管理していこうとするものである。

「品質は最終製品の試験によって保証されるものではなく，工程で作り込まれるものである」というのは，品質管理の基本であり，GMP 導入の基本思想でもある。また，工程のみでは充分ではなく，「工程の設計段階，規格試験法の段階を重視する」のがバリデーションの思想である。工程も設計段階も GMP の中

で，重視されているが，ICH Q6A のテーマでは定期的試験実施項目（スキップ試験），工程管理試験，パラメトリックリリース等を取り入れることにより，これらの点が承認審査の面に反映されると同時に，品質保証の精度を高め，かつ効率化され，合理的になることが期待できる。

2.2 パラメトリックリリースーバリデーションと出荷システムとの融合ー

a. パラメトリックリリースとバリデーション

「品質を保証するために必要な製造工程のパラメーターがバリデーションによって明確になる。」「バリデーションが完結し，工程が安定し，定められたパラメーターが管理状態にあれば，品質は保証されていることとなる。したがって，工程パラメーターによる出品可否の判断が可能となる。」パラメトリックリリースは，バリデーションの結果を製造工程と出品作業に反映する方法で，バリデーションの当然の帰結である。

「工程パラメーター」の定め方と，「最終製品の試験結果」が，「バリデーション」によって関連づけられていることを出荷の判定と結びつけるものであり，バリデーションの実施結果を GMP の運営の上に生かした例の 1 つとすることができ，滅菌法に限らず，この考え方はさらに広く種々の製造工程や作業方法に応用して行くことによりバリデーションが本来の役割を果たすことにつながると考えられる。

b. 日本薬局方のバリデーションの規定

日本薬局方では，バリデーションについて次のように規定している。

日本薬局方通則 4.（改正部分）：

「製造工程のバリデーション又は品質管理の試験検査に関する記録により品質が日本薬局方に適合することが保証される場合には，出荷の検査等において必要に応じて各条の規格の一部について試験を省略できる。」

日本薬局方参考情報 4：

最終滅菌医薬品の無菌性保証

1. 定義

1. 11 パラメトリックリリース

「最終製品の試験結果によるものではなく，バリデーションの結果を基にして，滅菌工程の重要度パラメ

ーター（温度、湿度、圧力、時間、線量等）および製造記録等を照査して、出荷の可否を判断すること。」

3. ICH GMP

現在、ICH の場において API（原薬）GMP が検討されている。国際的に合意された GMP の完成は大きな成果であるが、現在の検討事項に注意を払うだけでなく、今後は、国際的に見た場合に現在のわが国の GMP と ICH の GMP との差異および本来の品質保証活動の方向性についてよく検討することも必要であると考えられる。

3.1 ICH GMP での主な討議事項

ICH GMP の検討に際しては、主として従来から日本の GMP の中で規定されている次の諸点について、米・欧との調和をとるための検討が行われている。

- 1) 出発原料
- 2) 管理者および品質保証部門 (Quality Unit) の役割
- 3) 原材料管理
- 4) 発酵製品の位置づけ
- 5) 臨床治験薬への GMP の適用
- 6) 生物学的製剤への GMP の適用

これらの点について、近く日・米・欧の 3 極の間で合意点に達するものと考えられる。

4. GMP の今後の課題

ICH GMP の中で定められようとしている項目の中で、わが国であまり注目されていない事項あるいは、検討の余地がある項目として、3 章「従業員」の中の 6 項「コンサルタント」の条項；16 章「委受託製造試験」等がある。これらの項目は、すでに欧米の GMP には規定されている項目であるが、日本の GMP には明確な規定がないためにあまり議論が行われていない。また、ICH GMP 15 章「苦情処理と回収」については、安全性の検討および情報公開の考え方についてなお検討の余地があるものと考えられる。

4.1 コンサルタント

ICH GMP でも、FDA GMP でも、3 章、従業員の 6 項に「コンサルタント」の項目が規定されている。「コンサルタント」は十分な教育、知識、経験を持っており、GMP 上の管理事項の 1 つとなっている。わが国にはこのような制度はないが、わが国の製薬企業

が欧米のコンサルタントを雇用する際には基準の差が明確になる。世界との整合性、人材のアウトソーシング、コンサルタント自身の GMP（法律）上の責任の明確化、スペシャリストによる管理アドバイスを制度化することは、わが国としても必要なことと考えられる。

4.2 委受託製造

わが国の GMP では、原薬の委受託製造、試験の委受託は認められていないが、ICH GMP においても、FDA GMP においても、委受託が認められている。

国際的整合性の観点から、本件に関連した問題点として、外国で委受託の行われた原薬や試験を輸入する際に、GMPI によりそれがチェックできるか、ICH GMP の中に規定されている事項について、輸入先に合理的な説明ができるか、また、海外の大企業がいつもの設備の有効活用を行うために、受託製造を行い、設備を有効に活用し、専門性を発揮している現状を考えなければならない。

これらの点については、国内体制の整備と査察の厳格化が行われれば、現在の委受託制度をさらに緩和することが可能となると思われる。上記の諸問題は、従来の GMP の範囲にとどまらず、安全性、新薬申請と審査、国際的整合性、わが国の製薬産業の国際競争力など広い観点から検討されなければならない。

4.3 苦情・回収

a. 緊急対応システムの整備

苦情処理と回収は GMP 中の重要な規定であるが、「企業としての緊急対応の完備」および「国としての緊急対応の完備」について検討が行われている。本件については、すでに厚生省の研究班で検討が進められているが、GMP の枠にとどまらず、安全性の重視と情報公開の観点から、広い立場で検討される必要があると思われる。また国際的に理解の得られる内容であり、回収の情報は同種不良医薬品の発生防止の観点から国際的に伝達されなければならない。

b. 異物問題の安全性の観点からの国際的検討

医薬品自体の生理作用に付随する副作用をどのように判断するかは、医薬品の使用上の注意点に関連した極めて重要なテーマである。「製造に起因する事故」品を「回収」するに当たっても、副作用の場合と同様にその内容について安全性の面から検討が必要であ

る。「苦情のあったものはすべてマスコミを通じて情報を流し回収する」という方法では、安全性の観点からの的確な判断に欠け、国際的な説明として不充分と思われる。わが国に端を発した異物に関連した回収の問題は、国際的な問題ともなっている。回収が医薬品の安全性確保の観点から行われるものであるとすれば、国際的な医薬品の流通の観点から、医薬品に含まれる可能性のある異物に関して安全性の面から国際的な場で検討することが必要と考えられる。

c. 情報公開

情報公開のあり方についても、十分な検討が必要であり、情報の公開にバイアスが入る余地のないよう配慮されることが望ましい。情報公開をメディアを通して行うときには、メディアの独自の判断基準が入ることのないようにする必要がある。安全性の専門家の関与と直接の情報公開が必要である。

4.4 GMP 監視体制と国際的整合性

1998年12月、米国とEU(15カ国)との間で、法規・査察システムの同等性が証明されることを前提にしたGMPに関する相互協定が成立した。現在は完全実施に向けて、相互に相手のGMP査察結果の受け入れと報告書の交換が行われている。これは、相互に同じレベルの査察が行われることを証明するための準備段階としての作業である。

ICHによってGMPのハーモナイズが進められることは歓迎すべきことであるが、その次の段階として査察レベルのハーモナイズが行われなければならない。

元FDAの査察官W.L. Schewemerは、「現在のGMPは国・地域間の文書上の差異は非常に少なく、むしろ査察レベルの国、地域、人による差異が非常に大きい。すでにほとんど均質になっている国際的GMPに従って、各国・地域の企業がGMPを実施していることを保証するための努力が必要である。」と述べている。PDAのDr. E.M. Fryも本誌の創刊号で同様の主旨のことを述べている。

GMPの真の国際調和と相互協定は、査察の内容が調和されて初めて実施されるものである。査察の調和はどのようなシステムによって担保されるかをISO 9000, ISO 14000の供給者審査の例によって考えてみたい。

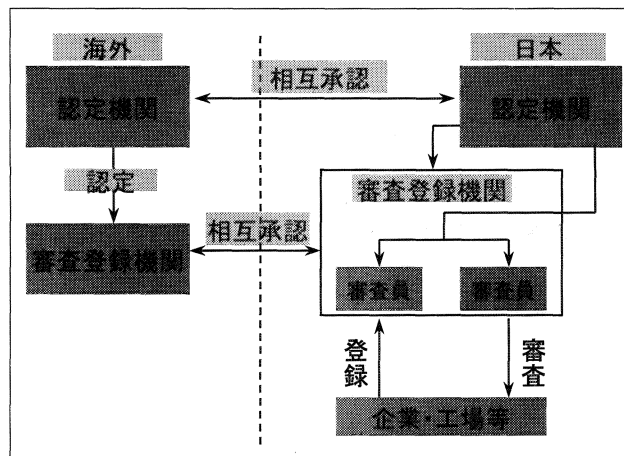


図1 ISO品質システムの審査・登録・認定の仕組み

ISOの審査は各審査機関によって行われるが、各審査機関は国際的に整合性のある審査が行えるよう認定審査を受けなければならない。また、この認定審査は事務所審査に加えて、審査機関が現地で審査を行っている場に立ち会うことも行われている。審査員も認定された研修機関で一定の教育を受け、試験に合格した後、経験に応じて審査員補、審査員、主任審査員と役割と責任が重くなる制度を採っている。適合性の認定審査を行う機関も国際的な整合性を保ち、そのレベルを保持するため、国際的な相互査察を定期的に受けなければならない。また、審査員は被審査企業を指導、コンサルテーションしてはならないことが規定されており、倫理規定を遵守しなければならない。ISO 9000システムの国際間相互認証のシステムを図1に示す。

GMPは各国が主体となって行うものではあるが、ISOの審査でとられている方法に準じた国際的なシステムの確立が期待される。

5. CTD(COMMON TECHNICAL DOCUMENT: 共通申請技術資料)

CTDとは申請資料の国際的共用化を目的とした検討テーマであり、各国の新薬申請資料の様式の統一を図ることを目的としている。言語の差異は別にしても、現在各国で要求されている申請資料の内容には、国・地域により差異がある。例えば、わが国の承認申請では製造法の記載は比較的簡単である。3極の統一が図られた場合は、今よりも詳細な記載が必要になると考えられる。このことは、GMPにおける実際の製造法の細部と申請内容との一致性の確保、一変申請の

問題とも関係し、ここでも、GMP と申請とが不可分の関係をもってくることとなる。

6. GMP と製造承認申請

上記のように、GMP は製造承認申請と密接な関係にあり不可分なものとなる。最近、米国では審査の効率化と透明性の観点から、一変の基準を明確にすることが検討されている。この基準の制定により、

- (1) 臨床治験から市販製造までの資料の一元化
- (2) 一変審査
- (3) 委受託審査での GMP 査察の充実、規制の緩和などが期待される。また、「安定性試験に関するガイドライン」では、「サイトスペシフィック・データ (Site Specific Data)」の問題が論じられている。これは、製造方法、製造場所の変更があった際の変更申請に必要とされる資料の内容を区分するもので、言い換えれば、製造方法や場所の違いを、安定性データの要否、一変による事前承認か、年次更新か、その場合に必要データ・書類の種類をその内容の差によって規定することになる。わが国には、すでに一変の場合に提出すべき資料に関して詳細な規定があるが、その内容についても国際的な統一が必要となる。現在、米国では次のようなテーマについて検討されており、今後、国際的な影響が考えられる。

- (1) Product Quality Research Initiative (PQRI) : 申請資料に関する研究, ドキュメンテーション, レビューのための製薬企業向けガイダンス。
- (2) FDA Modernization Act (FDAMA) : FDA 改革のための学者, 製薬企業, 患者, 消費者団体からなる検討のための法律
- (3) SUPACs (Scale-Up and Post Approval Changes) : 一変資料のガイド
- (4) PAC-SAS (Post Approval Changes-Sterile Aqueous Solutions) : 無菌製剤一変資料のガイド
- (5) BACPAC (Bulk Active Pharmaceutical Ingredients-Post Approval Changes) : 原薬バルク一変資料のガイド

7. その他の国際的技術標準

ISO 9000 は管理システムであるが、本来 ISO は、国際的な技術標準を定めている。ISO が今までに制定

したもの、現在検討中の技術標準にも GMP と大きな関連があるものが多い。従来のように、薬局方のハーモニイズも次第に ISO の国際基準制定時に各国の整合性が図られ、変わって行くものと考えられる。

第 13 改正日本薬局方第二追補の「最終滅菌医薬品の無菌性証」では、

- (1) ISO-11134 (工業用高圧蒸気滅菌)
 - (2) 11135 (エチレンオキシド滅菌)
 - (3) 11137 (バイオリジカルインジケータ)
 - (4) 11140 (ケミカルインジケータ)
 - (5) 11737 (微生物試験法—バイオバーデン試験法)
- が参照されている。また、ISO/TC 198 では、
- (6) 無菌操作法一般 (ISO 13408-1) が制定されている。現在、次の国際基準が検討されている。
 - (7) ろ過滅菌法 (13408-2)
 - (8) 凍結乾燥 (13408-3)
 - (9) SIP/CIP (13408-4)
 - (10) 無菌固形製剤 (13408-5)
 - (11) アイソレータ/バリアーシステム (13408-6)
- また、クリーンルームの清浄度基準、測定法については、つぎのような基準が検討されている。
- (12) 空気の清浄度 (ISO 14644-1, Cleanrooms and Associated Controlled Environments, Part 1: Classification of Airborne Particulates)
 - (13) 空気の規格 (ISO 14644-2, Cleanrooms and Associated Controlled Environments, Part 2: Specification for Testing Method)
 - (14) 空気の試験法 (ISO 14644-3 Cleanrooms and Associated Controlled Environments, Part 3: Metrology and Test Methods)
 - (15) 微生物の基準 (ISO 14698-1, Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Biocontamination Control-, Part 1: General principles)
 - (16) 微生物の基準 (ISO 14698-2, Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Biocontamination Control-, Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data)
 - (17) 微生物の基準 (ISO 14698-3, Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Biocontamination Control-, Part 3: Methodology for

表 1 製薬協加盟会社の海外輸出額の推移 (対売上比%)

	93	94	95	96	97	98	98/93
上位 5 社単純平均	10.3	8.9	11.0	13.2	15.1	19.1	185.4 (+8.8 points)
上位 7 社単純平均	9.4	8.2	9.9	11.2	13.6	17.2	182.9 (+7.8 points)
製薬協 74 社単純平均	3.8	2.3	2.5	2.5	3.2	3.3	86.8 (-0.5 points)
輸出総額 (¥億)	2094	2001	2220	2952	3679	4070	194.3 (%)
総生産額 (¥億)	56951	57503	61681	61000	61478	58421	102.5 (%)
輸出額/総生産額 (%)	3.6	3.4	3.6	4.8	5.9	6.9	

日本製薬工業協会 1999 DATA BOOK

日本製薬工業協会 2000 DATA BOOK

measuring the efficiency of processes of cleaning and/or disinfection of inert surfaces bearing biocontaminated wet soiling or biofilms)

8. 日本企業の海外活動—国際的な活動が成果を上げている—

8.1 海外活動の必要性

GMP をとりまく国際化、グローバル化の動向を見てきたが、すべての製薬企業にとって海外における新医薬品の開発と販売活動が必須であるというわけではない。海外への導出、輸出、海外での販売が重視されるのは、新医薬品の研究開発にともなう投資の効率化の目的が大きい。世界の 1/5 のマーケットに留まるか、日本の 5 倍のマーケットも企業活動の対象とするかはその企業の経営判断によるが、将来、医薬品メーカーは次のようなカテゴリーに分類されるようになると言われている。

- (1) 新医薬品の研究開発を指向する企業（新規化合物探索研究形）
- (2) 限定された領域での製品の研究開発を行う企業、特定の分野で優れた製造技術を持つ企業
- (3) 国内に強力な販売網を持ち、導入品およびジェネリックを指向する企業
- (4) 大衆薬を指向する企業

海外活動が必要とされるのは、(1) に属する企業である。(2) に属する企業も国際的な活動が期待される。導入品、ジェネリック、大衆薬も医療の分野では重要な位置を占めるが、(3) および (4) に属する企業の海外活動は (1) および (2) の分野を指向する企業とは異なったものとなる。

ただし、国際的な動向はわが国の医薬品の製造技術、品質管理の考え方に直ちに影響を与える時代となってきた。その意味では、わが国のすべての製薬企業にとって重要な意味を持つが、とくに海外活動が不可欠な研究開発形の企業にとっては、現時点での進行中の企業活動そのものであり、国内と海外を分けることは意味をなさない。

8.2 日本企業の海外活動分野の分化

現在、上述の (1), (2), (3), (4) の分類が明確にできている訳ではないが、製薬協加盟 85 社についての輸出額の対売上高比率は、1993 年が 3.8% (単純%平均)、1998 年は 3.3% (単純%平均) であり、6 年間で 0.5% 減少している。一方、輸出比率の大きい企業 7 社については、1993 年が 9.4% (単純%平均)、1998 年は 17.2% (単純%平均) であり、7.8% 増加している (製薬協 1999, 2000 DATA BOOK)。すなわち、輸出総額は増加し、全体ではわずかに減少、上位の企業ではかなり増加していることを示している。一方、上位グループ以外では減少傾向にあることを示唆しており、日本の製薬企業の海外活動が 2 極分化しつつあることを示しているものと考えられる。表 1 に製薬協加盟企業の海外への輸出額の推移を示す。

8.3 日本で開発された医薬品の海外でのベストセラー

日本で開発された医薬品の海外での販売額のベスト 10 は、表 2 に示すとおりであり、その販売額は、いずれも日本国内での販売額を大きく上回っている (Scrip, Feb. 4, '98)。これは、日本のマーケットシェアが、世界のマーケットの約 20% であることを考えると、日本での販売額の 5 倍あるいはそれ以上の額が

表 2 日本で開発された医薬品の海外での販売額のベスト 10 (予測), (単位: \$million)

Product/company	Type/Indication	World Sales	Japan Sales
Lansoprazole/Takeda	PPI anti-ulcer	2,150	141.7
	Ang II antag/hypertension	1,600	299.2
candesartan/Takeda	immunosuppressant	1,450	133.9
tacrolimus/Fujisawa	AChE-inhibitor/Alzheimer's	1,250	94.5
donepezil/Eisai	antidiabetic	1,150	236.2
troglitazone/Sankyo	antibacterial	1,100	433.0
levofloxacin/Daiichi	immunosuppressant	1,050	204.7
TAK-603/Takeda	antidiabetic	950	299.2
rabeprazole/Eisai	PPI-anti-ulcer	950	126.0
tamsulosin/Yamanouchi	alpha-antag/BPH	900	354.3

(By Scrip Feb. 4, 1998)

表 3 1997 年上期米国医薬品販売額上位 25 品目中の日本開発関与医薬品

品目	開発関与会社	米国販売額 (US\$ million)	米国順位
(1) エスポー	キリン	585	6
(2) クラリス	大正	420	11
(3) リュープリン	武田	379	5
(4) メパロチン	三共	376	16
(5) ヘルベサー	田辺	353	19
(6) ガスター	山之内	344	21
(7) タケブロン	武田	265	24
(8) グラン	キリン	260	25

表 4 海外新薬開発状況

会社名	既発売	申請中	P III	P II	P I
武田薬品	3	3	1	4	1
三共	2	—	1	2	3
山之内製薬	3	2	1	5	6
エーザイ	2	1	1	2	—
第一製薬	3	1	2	2	—
藤沢薬品	4	1	4	3	2
塩野義製薬	1	1	—	—	2
田辺製薬	1	1	—	—	1
中外製薬	3	—	1	—	2
大日本製薬	1	—	1	1	—
小野薬品	—	—	1	—	2
参天製薬	—	—	—	—	2
エスエス製薬	—	—	—	—	1
キッセイ薬品	—	—	—	—	1
富山化学	—	—	—	2	2

各開発ステージの品目数は、欧米いずれかで先行しているステージによる。『製薬企業の実態と中期展望』99 年版

国外で販売されていることは当然と考えられる。なお、1997 年の上期の米国医薬品販売額上位 25 品目の中で、日本がその開発に関与した医薬品は表 3 に示すとおり、8 品目に上っている。これらのことから、日本の製薬企業の中にも国際的に活躍する企業が始

表 5 Company Rankings by US Sales (\$mill)

Rank	Company	US sales ¹	% change	% of mkt
1	Merck & Co	7,174	+18	6.4
2	BMS	7,063	+20	6.3
3	Pfizer	6,882	+13	6.1
4	AstraZeneca	6,486	n/a ²	5.8
5	J & J	6,156	+27	5.5
6	Glaxo Wellcome	6,015	+15	5.4
7	Lilly	5,119	+16	4.6
8	S-Plough	4,971	+16	4.4
9	W-Lambert	4,778	+34	4.3
10	AHP	4,607	+10	4.1
11	S Beecham	4,352	+15	3.9
12	Novartis	4,317	+ 7	3.9
13	Abbott	3,409	0	3.0
14	TAP	2,872	+43	2.6
15	Amgen	2,734	+21	2.4
16	Searle	2,641	+89	2.4
17	Roche	2,442	+ 7	2.2
18	P & U	2,107	+16	1.9
19	HMR	1,901	+17	1.7
20	Bayer	1,774	+20	n/a

¹excludes mail order; ²Astra and Zeneca merger completed in April 1999.

Scrip No. 2516, Feb. 23, 2000

めていることがうかがわれる。

8.4 日本企業の海外での研究開発品目

既発売品に加えて、現在海外で開発が進められている医薬品は、公表資料によると、表 4 のとおりであり、申請中ないし治験段階の品目もかなりの品目に上っており、今後の発展が期待される。

8.5 考 察

研究開発費用の増大、それにとまなう海外大企業の大形合併が続く中で、日本の企業の海外での活動はさらに活発になってきていると考えられる。また、世界の 1/5 のマーケットに留まるか、5 倍のマーケットに

表 6 日本で開発された医薬品の販売 (追加)

Product/Company	Type/indication	W'wide*	Japan**
lansoprazole/Takeda	PPI anti-ulcer	3.5	26
NESP ¹ /Kirin-Amgen	anaemia	1.8	34
candesartan/Takeda	ang II antag/hypertension	1.7	38
S-4522/Shionogi ²	HMG CoA reductase inhib/hypolipaemic	1.68	80
tacrolimus/Fujisawa	immunosuppressant	1.45	38
donepezil/Eisai	AChE-inhib/Alzheimer's	1.4	18
rabeprazole/Eisai	PPI anti-ulcer	1.3	22
NK-104/Sankyo ³	HMG CoA reductase inhib/hypolipaemic	1.26	80
tamsulosin/Yamanouchi	alpha-antagonist/BPH	1.2	45
pioglitazone/Takeda	oral antidiabetic	1.2	36
zenarestat/Fujisawa ⁴	aldose reductase inhib/diabetic complications	1.1	32
TAK-677/Takeda ⁵	oral antidiabetic	1	26
YM-992/Yamanouchi	SSRI/depression	1	22

¹novel erythropoiesis stimulating factor; ²licensed to AstraZeneca worldwide; ³licensed from Kowa/Nissan Chemical; ⁴licensed to Warner-Lambert worldwide; ⁵licensed from Daiippon.

*: \$billion, **: ¥billion

Scrip No. 2516, Feb. 23, 2000

Dr. K. Nakamura: Forecast by the Pharm Forum Institute

表 7 Product Ranking by 1999 US Sales (\$mill)

Rank	Product	Company	US sales	% change
1	Prilosec	AstraZeneca	3,538	+21
2	Lipitor	W-Lambert/Pfizer	2,420	+57
3	Prozac	Lilly	2,281	+ 5
4	Prevacid	TAP	2,030	+63(*1)
5	Epogen	Amgen	1,831	+26(*2)
6	Zocor	Merck & Co	1,720	+16
7	Zoloft	Lilly	1,546	+11
8	Zyprexa	Lilly	1,416	+34
9	Paxil	S Beecham	1,375	+16
10	Claritin	S-Plough	1,352	+18
11	Norvasc	Pfizer	1,257	+16
12	Celebrex	Searle/Pfizer	1,218	n/a
13	Augmentin	S Beecham	1,160	+25
14	Procrit	Ortho Biotech	1,147	+69
15	Glucophage	BMS	1,109	+52
16	Risperdal	Janssen	988	+31
17	Pravachol	BMS	950	+ 8(*3)
18	Premarin	AHP	925	+ 8
19	Cipro	Bayer	907	+16
20	Neupogen	Amgen	879	+12(*4)

Scrip No. 2516, Feb. 23, 2000

日本名: *1, タケプロン; *2, エスポー; *3, メバロチン; *4, グラン

進出することを考えるか。いずれにしても、薬事システムの国際化が進展していくことは間違いがない。早い段階での国際基準・情報の入手、それぞれの国・地域での薬事部門の充実が必須であると考えられる。

参考資料

PDA Letter Sept.-Dec. 1999

PDA/FDA Joint Conference, Bethesda, MD, USA, Sept. 27-30, 1999

ICH Website: www.ifpma.org/ich1.html

FDA Website: www.fda.gov/cder/meeting.ich

PDA/FDA Joint Conference Bethesda, MD, USA, Sept. 27-30, 1999

ISO に関する技術標準: 1999 年 9 月 ISO/TC198 のロンドン会議資料

Molin O, Nilsson L, Ansehn S: Rapid detection of bacterial growth in blood cultures by bioluminescent assay of bacterial ATP. *J Clin Microbiol* 18: 521-525, 1983

Jones, DL, Brailsford, A and Drocourt, J-L: *US Pharmacopeia Forum* 25: pp. 7626-7645

ISO14644-1 (1999), Classification of air cleanliness

Famulare JC: PDA/FDA Joint Conference, Sept. 27-29, 1999

Schwemer WL: *AAC Analysis & Advisory*, Dec. 31, 1999

Fry EM: *PDA J GMP Validation Jpn* 1: 4, 1999

製薬協 Data Book 1999 および 2000 (日本製薬工業協会)

Current International Topics of GMP and Activities of Japanese Pharmaceutical Companies in the World

Kunio KAWAMURA

Harmonization of GMP has been intensively discussed in ICH, and the result is expected to emerge by the end of this year. Such kind of international harmonization is a pressing issue in the pharmaceutical industries, since the development of technology sometimes causes de-harmonization of regulations in various countries and areas. Harmonization of regulations for pharmaceuticals has significance in deploying the worldwide research and development of new pharmaceuticals effectively. According to the harmonization of regulations for pharmaceuticals, activities of pharmaceutical industries have become rapidly global. In the area of quality control, "How to establish specifications" has been discussed in Q6A, and "Skip test," "Process control" and "Parametric release" have reached to the agreement. These subjects were firstly discussed in the Joint Conference of Japan PDA and Association of Japan Pharm. Sci. in 1997 in Japan. "Parametric Release" has a close relation with validation, or it is a natural consequence of validation. It can be said, "Where there is Validation, there is Parametric Release. It should not be limited to "Sterility Test", but should be applied to all of other specifications to determine the quality. As future issues of GMP in Japan, "Consultant" in ICH GMP Section 3(6), and FDA GMP Section 211-34 should be discussed in Japan, since there is no this section in Japan GMP. "Contract Manufacturing and Contract Laboratory" should also be discussed in future in Japan, since the concept of "Contract" is very much limited in the Japan GMP. "Complaint and Recall" should also be discussed from the view points of "Safety", and results should be informed to the world with sound basis of safety. GMP inspection system should also be discussed in the world, after the agreement of written GMP. There seems to be significant differences in the written GMP, but there seems to be much differences in the implementation of GMP between men to men, area to area, country to country. Audit experiences of ISO 9000s show the importance of worldwide auditors' training. CTD (Common Technical Document), and various kinds of ISO Technical Requirements would have much influence to GMP. We have to watch these discussions. Under these circumstances, pharmaceutical industries in Japan are now expanding their activities from domestic to the world. **Keywords:** ICH, GMP, CTD, ship test, parametric release, ISO