

原材料管理の重要性 —品質と安全の問題—

武田薬品工業（株）

品質保証監査室

磯部光孝

Globalization

- 「グローバル化」により、医薬品は世界中で「製造」、「販売」、「流通」、「供給」されるようになった
- 医療の国際化と医薬品の自由な動きは多大な福音を人類にもたらしている
- この「市場」及び「製造」の国際化は、同時に「劣悪な品質の医薬品」をも、増加させる機会を与えている

Quality

1. 「Quality」とは？

それは「最高速度」と答える人がいる

ある人は「居住性」だと答える

そして「低燃費」と言う人もいる

（「自動車のQualityは？」の質問に対して）

→ Quality は顧客が「望むもの」

‘Quality’ → Quality Objective（目標品質）

それでは「医薬品のQuality (Objective)」は？

医薬品のQuality (Objective)

- 有効性 (**Efficacy**)
- 安全性 (**Safety**)
- (コスト ; **Cost**)

原薬 (API) のQuality (Objective)

- 「候補化合物」のスクリーニング時に

→ 「有効性」と「安全性」を評価

- 作用機序 (Efficacy)

- 急性毒性・亜急性毒性・慢性毒性

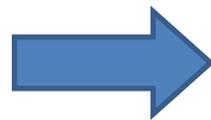
- 催奇性

- 発ガン性.....

→ 工業的製造方法の確定

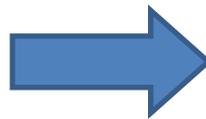
→ 規格項目・規格値 (試験法含む)の決定

「目標品質」の「代用特性」



「製剤」のQuality (Objective)

- (製剤を用いた) 臨床試験段階において
 - 「安全性」と「有効性」の評価
 - 商用製造ラインの立ち上げ
 - 「バイオバッチ」の同等性確認
 - 規格項目・規格値 (試験法含む)の決定
- 「目標品質」の「代用特性」



医薬品のQuality (Objective)の保証

- 有効性と安全性
 - 「同一規格の原材料」を用いて「同一製造法」に従い製造する
 - 「同等性の確保」
 - 規格適合性の確認

「Quality」と試験結果

- 「試験結果」は「Quality」を保証できる？
→ “ α 過誤” と “ β 過誤” (イメージとして)

統計学的過誤: Type I and Type II

- **Type I error(α 過誤, 誤陽性)**

- **Type I error (α 過誤または誤陽性)**とは、本来「正しい」帰無仮説を棄却してしまう誤り

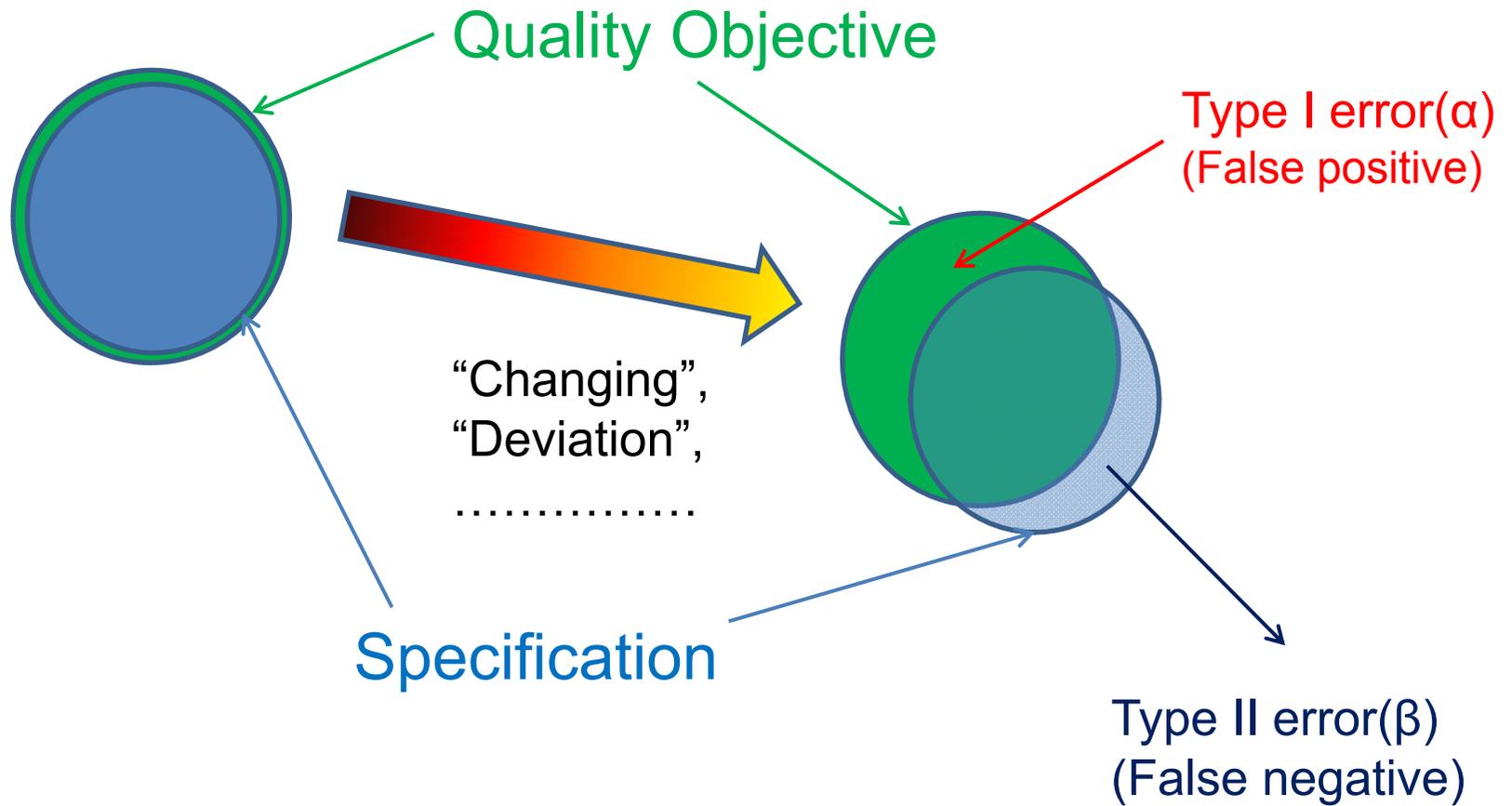
- 例えば、「無菌」である注射剤の無菌試験において、（試験エラー等により）菌の発育を認めた場合(α 過誤→「慌て者の間違い」)

- **Type II error(β 過誤, 誤陰性)**

- **Type II error(β 過誤, 誤陰性)**とは、本来「正しくない」として帰無仮説を棄却すべき所を、「正しい」として受け入れてしまう誤り

- 例えば、「無菌でない」注射剤の無菌試験において、（培地性能に乏しい培地で試験する等により）「試験適（無菌）」の判断をした場合(β 過誤→「ぼんやり者の間違い」)

「イメージ」としての「 α 過誤」と「 β 過誤」



Quality & Testing Result



- 「試験結果」は「Quality」を保証できる？
→ “ α 過誤” と “ β 過誤” (イメージとして)
- 「試験結果」 = 「Quality」の条件
→ Minimum RequirementとしてのGMP
→ 「変更」時の(risk analysisを含む)「評価」が重要

Quality in GMP

GMPの原則

- 高い品質レベルの製品を製造できる「プロセス」を完成させる
- 人的エラーを最小化する
- 製品へのコンタミネーションや品質の劣化を防ぐ
- ドキュメンテーション(トレーサビリティ確保)

Case #1; Diethylene Glycol in Syrop

- 2006 – パナマ
 - 去痰剤シロップにより、少なくとも 100 名の患者が死亡.
 - 死亡率は、患者の 50% 近く（高血圧症を患った成人）
 - 「高血圧症」 → 「ACE inhibitorの一般的な副作用としての咳」
→ 「去痰剤シロップ」の投与
 - 原料の「glycerin」に22.2% v/v のDEGを含有
 - 原料glycerinの追跡
 - ‘Rasfer International(スペイン) ← CNSC Fortune Way(中国) ← Taixing Glycerine Factory (中国); ”TD glycerin”として製造... TD;tidai は“替代；substitute”で医薬向けには販売していない

Case #2; Heparin

- 2008年3月に中国から輸入した「原料ヘパリン」の汚染が原因と推定される事例により、ヘパリン製剤を回収する事件が発生
- その後の調査により、通常は発生／使用しない物質である「**oversulfated chondroitin sulfate (OSCS)**」と呼ばれる物質の汚染と判明
- FDA（米国）は、少なくとも19例の死亡が、この中国製の「原料ヘパリン」によるものとしている

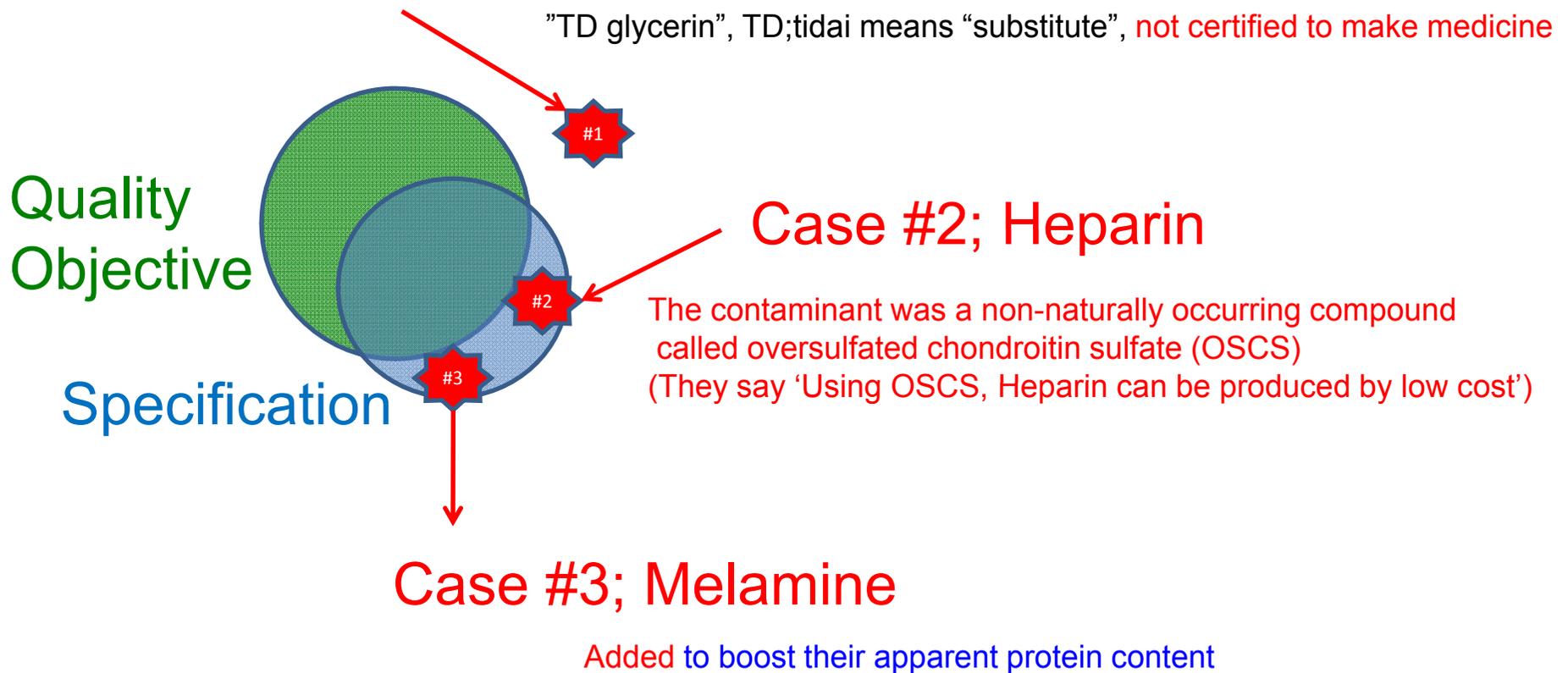
Case #3; Tainted-Baby-Milk Scandal (Melamine)

- 2008年11月
- 中国政府によれば、「Chinese dairy giant Sanlu Group」は製造した「milk powder」に、タンパク質含量を増やす目的で不法に「Melamin」を加えていた

”β error” as a “image“

- **Case #1; Diethylene Glycol**

”TD glycerin”, TD;tidai means “substitute”, not certified to make medicine



GMP Says

PIC/S GMP Part I , 1 September 2009

- Specifications for starting and packaging materials

4.11 該当する場合は、出発原料および一次または印刷された包材の規格書は以下を含むこと：

- a) 以下を含め原料の記述：
 - － 指定された名称および社内参照コード；
 - － もしあれば、薬局方モノグラフに対する参照；
 - － 承認された供給者および、可能な場合には当該製品の元の製造者；
 - － 印刷された包材の見本；
- b) サンプルングおよび試験の指示または手順書の参照先；
- c) 合格限度値を伴う定性的および定量的要件；
- d) 保管条件および注意事項；
- e) 再検査前の最大保管期間

GMP Says

PIC/S GMP Part I , 1 September 2009



- 5.26.

5.26 出発原料は関連する規格書に記名されている承認された供給者からのみ、また可能であれば製造者から直接に購入されること。製造者により確立された出発原料に対する規格を供給者と議論することが推奨される。取り扱い、ラベル表示および包装要件、ならびに苦情および不合格判定手順を含め、当該出発原料の生産および管理のすべての側面について、製造者および供給者と共に論議することは有益である。

GMP Says

EU GMP Annex 16, not adopted by PIC/S GMP



- **Annex 16; Certification by a Qualified Person and Batch Release**
- **8. Routine duties of a Qualified Person**
 - 8.1 Before certifying a batch prior to release **the Q.P. doing so should ensure**, with reference to the guidance above, that at least **the following requirements** have been met:
 - g) 品質保証システムにより要求される全ての**監査は実施**されていること；

Conclusion

- 医薬品の「国際化」は、「安全が担保できない医薬品」をも、増加させる機会を与えている
- 原料を含む「Supply Chain Management」は、リスク管理（Risk Management）の観点からも重要である
(GMP/GDP)



ご清聴ありがとうございました