

医薬品の品質に対する取り組み

Initiatives for pharmaceutical quality

今若 太一 Taichi Imawaka (LEADER)

中外製薬(株) 製薬品質部 課長
PT QUALITY DEPT., CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

キーワード … 品質、GMP、日本薬局方、原材料管理

01 はじめに

医薬品は、『諸刃の剣』とよくいわれる。本来、病気の診断、治療または予防の目的で使われるものであるが、適正な使い方をしなければ全く期待した効果が得られず、逆に副作用による健康障害を引き起こす原因となる。

その医薬品は『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年8月10日法律第145号)』(以下、医薬品医療機器等法と記載)¹⁾の第1章総則第1条において『「医薬品等の品質」、「有効性及び安全性の確保」、これらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止その他の必要な施策を策定し、及び実施しなければならない』ことが謳われている。

医薬品において、『品質』・『有効性』・『安全性』の確保は世界共通の要求事項である。

この要求事項に則り、筆者はこれまで医薬品用原材料分野において品質管理部門の業務に従事し、現在は品質保証部門において原材料の品質保証業務にあっている。

本稿では、医薬品の品質に対する世界的な取り組みの歴史を取り上げた後、筆者の所属する中外製薬株式会社(以下、中外製薬)の「医薬品用原材料に対する品質への取り組み」を一例として紹介する。

02 薬害と医薬品に対する品質確保・改善に向けた取り組みの歴史

時代変遷と共に医薬品産業における品質への課題は日々変化している。そもそも医薬品は『諸刃の剣』であることから、有効性・安全性とともに常に副作用のリスクが伴う。そのリスクが問題になったきっかけのひとつにサリドマイド事件がある。

サリドマイド²⁾は旧西ドイツのグリュンター社が開発した催眠・鎮静薬であり、1957年から日本を含む世界の国々で発売され、発売当初は副作用が少なく安全な薬といわれた。しかし発売後、妊婦が服用すると胎児の手足に奇形を生じることが明らかになり、世界的な薬害事件となった³⁾。

サリドマイドは等量のR-(+)体とS-(-)体が混ざったラセミ体(光学異性体)として合成されるグルタミン酸誘導体である。この内、R-(+)体は鎮静作用をもたらす一方で、S-(-)体は抗炎症・血管新生抑制作用が強く、催奇形性を示す。この薬害はサリドマイドに含有するS-(-)体の催奇形性が原因として解明されている²⁾。

この事件は医薬品に潜む危険性が顕在化した事件となり、世界中で医薬品の安全性や有効性を確保することの重要性があらためて見直された。米国FDA(Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局)は薬事関連法規の大幅な改正を行い、その中の一つとして1963年に高品質な医薬品を製造するために必要な設備構造、生産管理、品質管理等に関する基準を法制化した。これが世界初のGMP(Good Manufacturing Practice: 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)である^{1,3,4)}。さらに、1969年にはWHOがGMPを制定し、加盟国に対して医薬品貿易においてGMPに基づく証明制度を採用・実施するように勧告したことに伴い、日本では1972年に当時の厚生省で検討が開始され、1974年GMP通知(局長通知)、1980年9月「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(医薬品GMP省令)として施行され、その後数回の省令改正を経て、医薬品医療機器等法に基づき厚生労働大臣が定めた省令として現在に至っている。

もう一つ、医薬品の品質向上にむけた変遷の中での大きな転機には、バリデーション(Validation)²⁾という概念の導入がある。1970年代に米国において、輸液の滅菌が不完全だったことが原因で死亡事故が発生した。このことが契機となり、当時の米国FDAは製造所での製造工程の査察に力点を置くことに加え、

1976年にcGMP改正時にバリデーションの概念を確立した。バリデーションの目的は、目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造できるようにすることであり、堅牢ではない製造や試験による不良医薬品の発生・見逃しの抑制につながるものである。日本でも平成7年(1995年)に各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知薬発第一五八号⁵⁾において「バリデーション」が導入され、その後、平成25年(2013年)のGMP省令改定時(薬食監麻発0830第1号)⁶⁾にバリデーション基準についても改定され現在に至っている。

すなわち、医薬品産業では、問題が起こった後に対応するという事後対策的なアプローチでは人命に直結する取り返しのつかない事態を招きうることから、製造環境の効果的なマネジメントと管理及び仕組みによって問題の発生を抑制するといった事前対策的なアプローチによるコンプライアンスの達成が求められており、そのことが見えないリスク(試験では検出できない汚染等)からの回避にもつながるのである⁷⁾。それにより医薬品ユーザーである患者さんや医療関係者に対して安心・安全で高品質な医薬品を安定的に供給することができる。

*1 Good Laboratory Practice (GLP)
試験データの質の信頼性確保のための基準。サリドマイド事件等が発端となり、米国FDAがGMPの制定と共に取り組みを始め、1979年に法制化された⁸⁾。

*2 バリデーション
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。

03 医療に必要な医薬品全般の品質を適正に確保する日本薬局方の役割

日本薬局方は、医薬品医療機器等法 第41条により、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定め、学問・技術の進歩と医療需要に応じて、我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的な医薬品の規格基準書であり⁹⁾、日本薬局方各条に収載されている医薬品の有効成分(原薬)、生薬、製剤、製造用原料は医薬品として定義されている。

製薬企業の品質部門は日本薬局方等の公定書又は厚生労働大臣から承認を受けた規格・試験法に基づき、試験を通じて品質を確認し、試験に合格したものが医薬品の製造に使用若しくは試験合格医薬品として出荷され市場に供給される。

日本薬局方の歴史は古く100年有余の歴史がある。その初版は外国人教師のエーキマン、ゲールツ、ランガルト等の協力を得て編纂され、明治19年6月に公布された。当時では国定薬局方としては世界で21番目の薬局方であり、東洋では最初の薬局方となった。その後、第二改正からは日本人のみによる改正作業が行われるようになり¹⁰⁾、今日に至るまで医薬品の開発、試験技術の向上に伴って改訂が重ねられ、最近では第十七改正日本薬局方第二追補が医薬品医療機器等法 第41条第1項の規定に基づき、令和元年6月28日に厚生労働省告示 第49号により告示され施行された¹¹⁾。

日本薬局方は医薬品医療機器等法において、「厚生労働大臣は、少なくとも10年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない」ことが、医薬品医療機器等法上に明記されており、近年は5年ごとの改正のほか、その内に改正告示から1年6か月ごとに二度の改正薬局方追補の告示が行われている。

日本薬局方の基本的な役割は医療に必要な医薬品全般の品質を適正に確保することである。

最近の日本薬局方は、我が国における保健医療上重要な医薬品の一覧となるとともに、国際社会の中においては、国レベルを越えた医薬品の品質確保にむけ、先進性及び国際的整合性の維持・確保に応分の役割を果たし、貢献することも求められている¹²⁾。

第十八改正日本薬局方作成基本方針では5つの柱が提示されている¹²⁾。

<第十八改正日本薬局方作成の5つの柱>

- (1) 保健医療上重要な医薬品の全面的取載
- (2) 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- (3) 医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進
- (4) 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- (5) 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及

今後、2021年4月に告示が予定されている第十八改正日本薬局方はこれら5つの柱に基づいて告示・施行される¹³⁾(図1)。

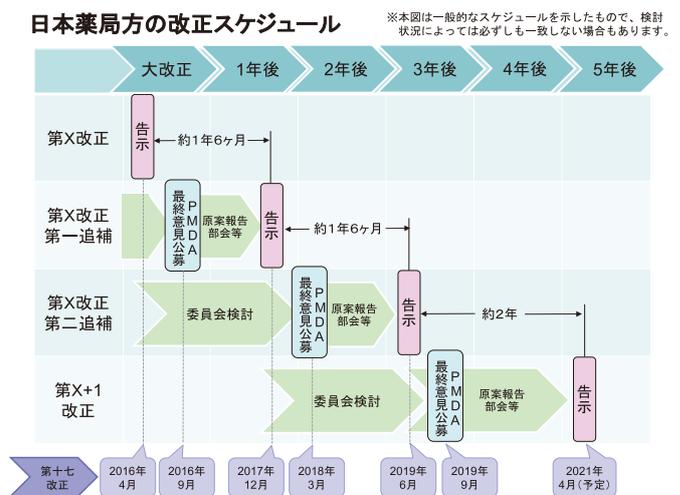


図1 日本薬局方の改正スケジュール
(典拠独立行政法人医薬品医療機器総合機構HPより)

04 事例紹介_中外製薬における
医薬品用原材料の品質に対する取り組み

筆者の所属する中外製薬の品質保証部門ではグローバルに通用する品質保証機能の実現を目指し、改革に取り組んでいる。本項では筆者が現在担当している原材料の品質に対する取り組みを一例として紹介する。

Subject Matter Expert for raw materialsの役割

中外製薬の品質保証部門では2018年7月に原材料に特化した専門集団Subject Matter Expert for raw materials (原材料に対する内容領域専門家集団; 以下、SME-Mと記載)立ち上げ、筆者はその一員として日々の原材料における品質関連業務に対し、PDCAサイクルを回しながら以下のSME-M活動に従事している。

- ✓ 原材料とサプライヤー管理
- ✓ 原材料相談窓口
- ✓ 品質契約締結・更新と製品仕様書の維持管理
- ✓ サプライヤーからの変更連絡対応
- ✓ 新規原材料選定時の品質評価
- ✓ 原材料に関係する異常逸脱モニタリング
- ✓ サプライヤーに対する監査
- ✓ Review Board (図2)の運営
- ✓ 原材料及びサプライヤーに対するデータベース(MDM)を用いた品質情報の維持管理

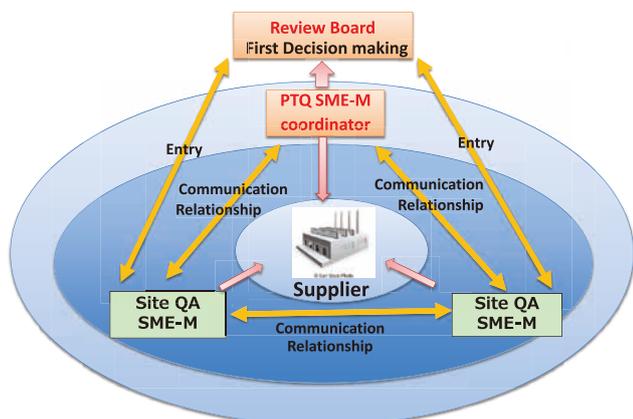


図2 Review Board^{*3} & Relationship between PTQ SME-M and Site SME-M^{*4}

*3 Review Board for raw materials (以下、Review Boardと記載)
SME-Mが中心となって運営する原材料に特化した審議体。原材料審議事項に対する一次意思決定の判断機能を有する。Review Board での審議の結果、医薬品の影響が重大と考えられる案件等は、上位会議体への上申・報告が行われる。

*4 PTQ SME-M and Site SME-M
PT Quality SME-M (PTQ SME-M) and Plant Site SME-M (Site SME-M)
SME-MはPTQ SME-MとSite SME-Mから構成される専門集団

SME-Mは原材料に対する品質保証業務のほか、包括的な原材料管理のアドバイザー及びリーダーとしての役割を担い、現場の実務メンバー(研究開発、調達、生産管理、品質管理、製造

など)とコミュニケーションを図りながら、Review Boardを活用し原材料関連で発生する問題の早期解決の一役を担っている。Review Boardは現場(研究開発、調達、生産管理、品質管理、製造など)で発生する原材料案件を審議するためのコミュニケーションツールの一つであり、原材料に関する審議事項については、第一にReview Board で審議され、審議事項の大部分はReview Board の中で意思決定が行われる。

またSME-Mは各国規制や市場、環境変化を先見的、積極的に取り入れ、原材料管理戦略を立案し、スピーディに実行(情報発信、品質システム & 標準作業手順書への落とし込み・実行など)していくことを通じてPDCAサイクルを回し、原材料の品質を確保し向上させていくことが役割である。

医薬品を製造するために用いられる原材料は幅広く、中外製薬では国内外にある300近くものサプライヤーや取引業者が関係し、取り扱い品目は2000品目以上に達する。

これらの原材料及びそれらを供給するサプライヤーの管理はSME-Mが担う重要な役割の一つである。原材料とサプライヤーの管理は医薬品の恒常的な品質保証や安定供給を確保するうえでの重要事項である。中外製薬では原材料及びそれらを供給するサプライヤーの管理を行う上で取引基本契約とは別に品質契約書(Quality agreement)の締結と各原材料に対する製品仕様書をSME-Mが担当し品質保証面の原材料管理を行っている。

さらに、原材料を供給するサプライヤー管理・評価手法として、直接的に医薬品製造に使用される原材料と間接的に医薬品製造に使用される原材料でスコア分けを行い、原材料供給を行うサプライヤーの各製造所に対するリスク評価(例: 逸脱発生状況、原材料の基原など)を行い、リスク評価結果に応じたサプライヤー管理を実施することで監査対応を含め効率的かつ効果的なサプライヤー管理を実践している。

また、SME-Mではこれら原材料及びサプライヤーに対する品質関連情報を管理するシステムとして、データベース(Master Data Management for raw materials: MDM)を運用・管理し、これら原材料・サプライヤーに関する品質情報を一元的に関係部署に提供している。このデータベースを通じた情報はSME-Mと現場の実務メンバー間で情報交換の場(コミュニケーションツール)でもあり、SME-Mは情報の更新・管理を役割として担っている。

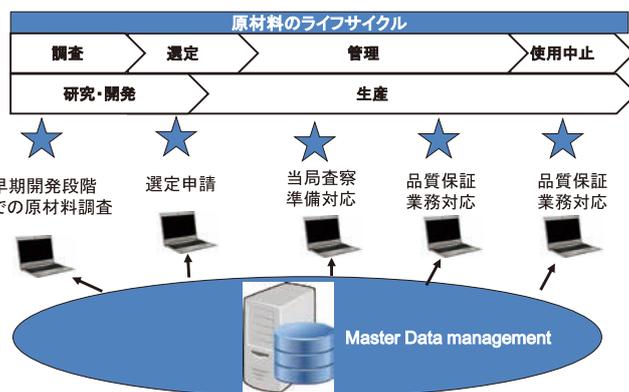


図3 Relation of the raw materials for pharmaceutical and the life cycle

最近では管理する情報が増加の一途にある中で、さらにMDMの基本コンセプトを進化させ、医薬品開発初期から始まる原材料選定からライフサイクル終結までの情報提供(図3)を目指し、整備している。

05 おわりに

我々医薬品に携わる者にとって、常に規制要求事項を満たしながら、適正な高品質の医薬品を必要としている医薬品ユーザーである患者さんのもとに確実にお届けし、安心して使用頂くことは世界共通事項である。

GMPの3つの基本要件は、「人為的な誤りを最小限にすること」、「汚染及び品質低下を防止すること」、「高い品質を保証するシステムを設計すること」である。医薬品が患者さんにとって意味のあるものである為には、製薬企業は常に安全で有効な医薬品が恒常的に製造されていることを保証していかなければならない。製薬企業は医薬品の品質を保証するために、医薬品そのものを試験して品質を確認することのみならず、医薬品の品質に影響を及ぼすことが考えられる製造設備、製造環境、原材料、品質システム、コンピューターシステム、製造方法、試験方法、作業者の教育訓練などの医薬品製造を取り巻くあらゆるハード面、ソフト面についても、GMP要件を解釈し具体的な手順に落とし込み遵守しなければならない。しかしながら、GMP要件の解釈は技術の進化やリスクの変化、社会情勢に伴って変わり得るものであることから、世界的なトレンドを踏まえつつ、現状に満足することなく継続的改善を続けていくことが必要である。一方、GMP要件の遵守状況は、製薬企業の監督官庁である規制当局による定期的な立ち入り検査(査察)を通じて評価され、不十分である場合は改善指示や指導を受けることになる。

本稿文頭で前述のように『諸刃の剣』といわれる医薬品は、医薬品医療機器等法により『「医薬品等の品質」、「有効性及び安全性の確保」、これらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止その他の必要な施策を策定し、及び実施しなければならない』ことが要求されており、製薬企業は『品質』・『有効性』・『安全性』の確保を行って来た。

また、医薬品の歴史的経過を見ても『品質』・『有効性』・『安全性』を確保するために、製薬企業はこれまで発生してきた薬害・副作用のリスクに対して、医薬品のライフサイクルを通して様々な『品質』に対するシステムを整備・運用をすることにより同じ過ちを繰り返し起こさないように努めているが、リスク自体を完全に消すことが保証されたわけではない。

筆者は医薬品に求められる『品質』・『有効性』・『安全性』の確保に対して、現在も原材料の品質保証業務を通じて医薬品の『品質』の確保に関与し、現在もその任に当たっている。

弊社でのSME-MIによる活動は、原材料管理における『品質』の確保の一例であるが、常に『品質』の確保・向上に向けた品質業務のソフト面とハード面の両輪に対し、改善活動を通じてスピーディにPDCAサイクルを回し、常に新たな『品質』の確保・向上に

向けたBest practiceを見出すことが重要であろう。GMPに基づく『医薬品の品質管理』を通じ、医薬品の『品質』の確保は製薬企業の使命であり、『品質』の確保・向上への追求に終わりはないと筆者は考える。

参考文献

- 厚生労働省, 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律, (昭和三十五年法律第百四十五号) (昭和三十六年政令第十一号)
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1 (参照 2019-10-21).
- サリドマイド, 『日本医事新報』第 4204 号 (2004 年 11 月 20 日発行) 掲載,
<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/clipharm/about/pdf/essay041120.pdf> (参照 2019-10-21).
- 戦後の薬害事件の概要と教訓, 土井脩
https://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo_slides/yakugai_shiryo_sengo.pdf (参照 2019-10-21).
- 田原繁広, これからはじめる GMP 入門【第 2 回】GMP とは何か—SISPQ を意識する—,
https://www.gmp-platform.com/topics_detail1/id=133 (参照 2019-10-21).
- バリデーション基準について, 平成七年三月一日薬発第一五八号, 各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知,
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta7247&dataType=1&pageNo=1 (参照 2019-10-21).
- 厚生労働省, 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品, 医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について(バリデーション基準), 薬食監麻発第 0330001 号平成 17 年 3 月 30 日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知(改正バリデーション基準),
<https://www.pmda.go.jp/files/000158152.pdf> (参照 2019-10-21).
- G. Wingate, 品質管理から品質保証への動き, Pharmaceutical Engineering, 2014, vol 34, No2, 1-5.
https://www.ispe.gr.jp/ISPE/02_katsudou/pdf/201410_ja.pdf (参照 2019-10-21).
- 森曜子, 食品衛生検査における登録検査機関一試験結果の信頼性確保—,
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kentoukai/dl/annai3c.pdf> (参照 2019-10-21).
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 日本薬局方 HP
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html> (参照 2019-10-21).
- 医薬品医療機器総合機構, 日本薬局方の歴史,
<http://www.pmda.go.jp/file/000219256.pdf> (参照 2019-10-21).
- 厚生労働省, 第十七改正日本薬局方第二追補,
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000522545.pdf> (参照 2019-10-21).
- 厚生労働省, 第十八改正日本薬局方作成基本方針,
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-lyakushokuhinkyoku/jp18kihonsousin.pdf> (参照 2019-10-21).
- 医薬品医療機器総合機構, 日本薬局方の改正スケジュール(独立行政法人医薬品医療機器総合機構 HP),
<http://www.pmda.go.jp/file/000230637.pdf> (参照 2019-10-21).