



## 第8回医薬品品質フォーラム

「原薬を考えるードラッグマスターファイルと委受託について」

---

# 承認申請者からみた原薬の品質保証の問題点 医薬品の品質保証における 原薬管理の問題点と課題

井上 国見(協和発酵キリン)

日本PDA製薬学会 原薬GMP委員会

タワーホール船堀

2009年1月26日(月)



# 目次

---

- 医薬品の特殊性
- 改正薬事法
  - 品質の観点から
  - 原薬業者との繋がり
  - 承認申請書、MF
- 原薬業者との関係
- MF制度
- 承認申請書、MFの記載内容と運用
- 変更管理
- 議論すべき課題
  - MF制度、製造関係の記載、変更管理
  - 行政当局



# 医薬品の特殊性

## □ くすり(医薬品)とは？

- 病気の診断、治療、予防に用いられる
- 品質変化防止、使用しやすい工夫
- 使用に際しての種々の情報

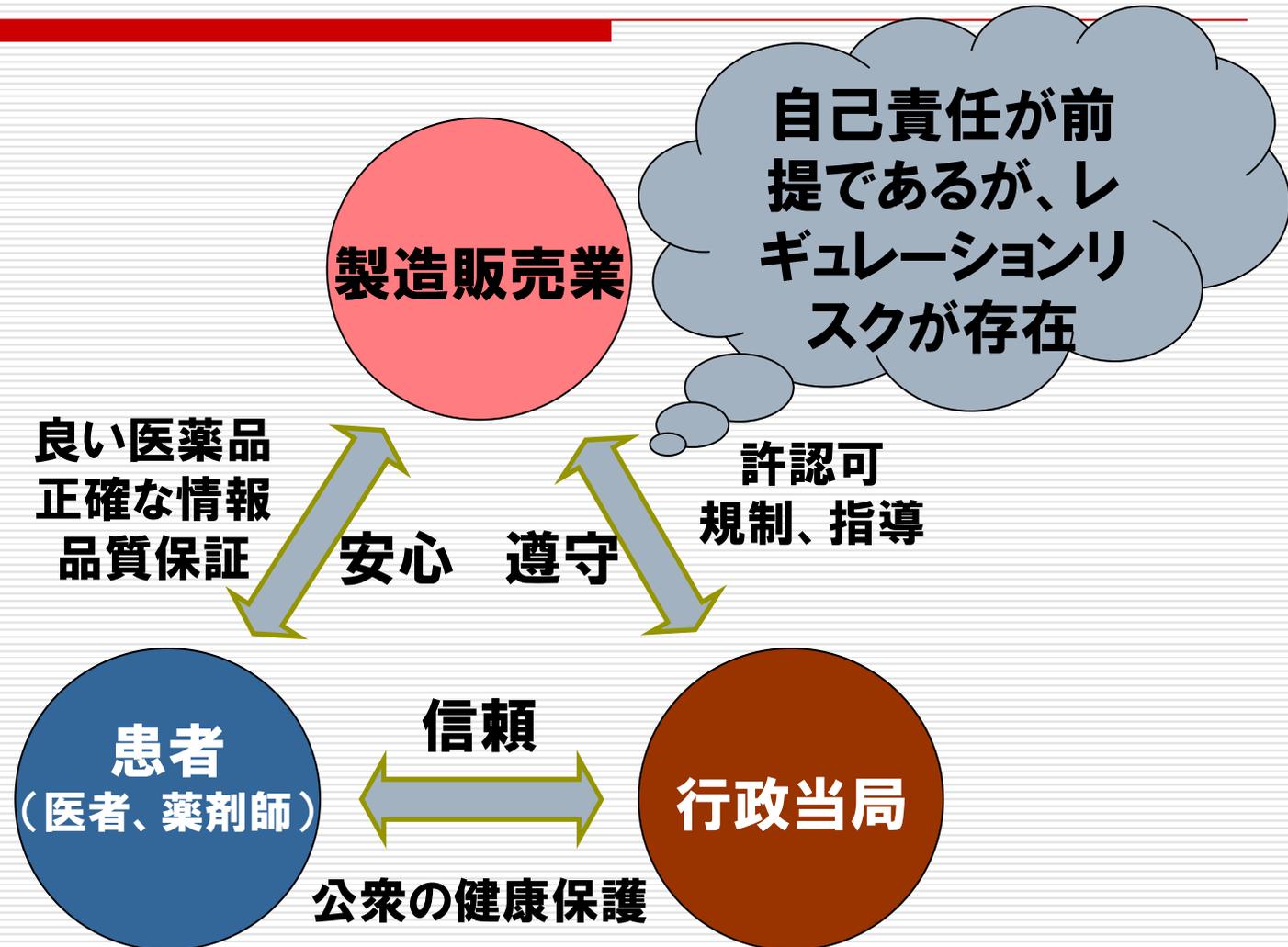
## □ 他の商品との相違

- 人の生命に直結する
- 外観から品質の良否がわからない

## □ 薬事法

- 日本薬局方に収められている物
- 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物で…
- 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされる物で…

新GMP手帖(監修:日本製薬団体連合会GMP委員会、発行:株式会社ミット)より抜粋



欧米に近似した制度、システムとなったが、・・・

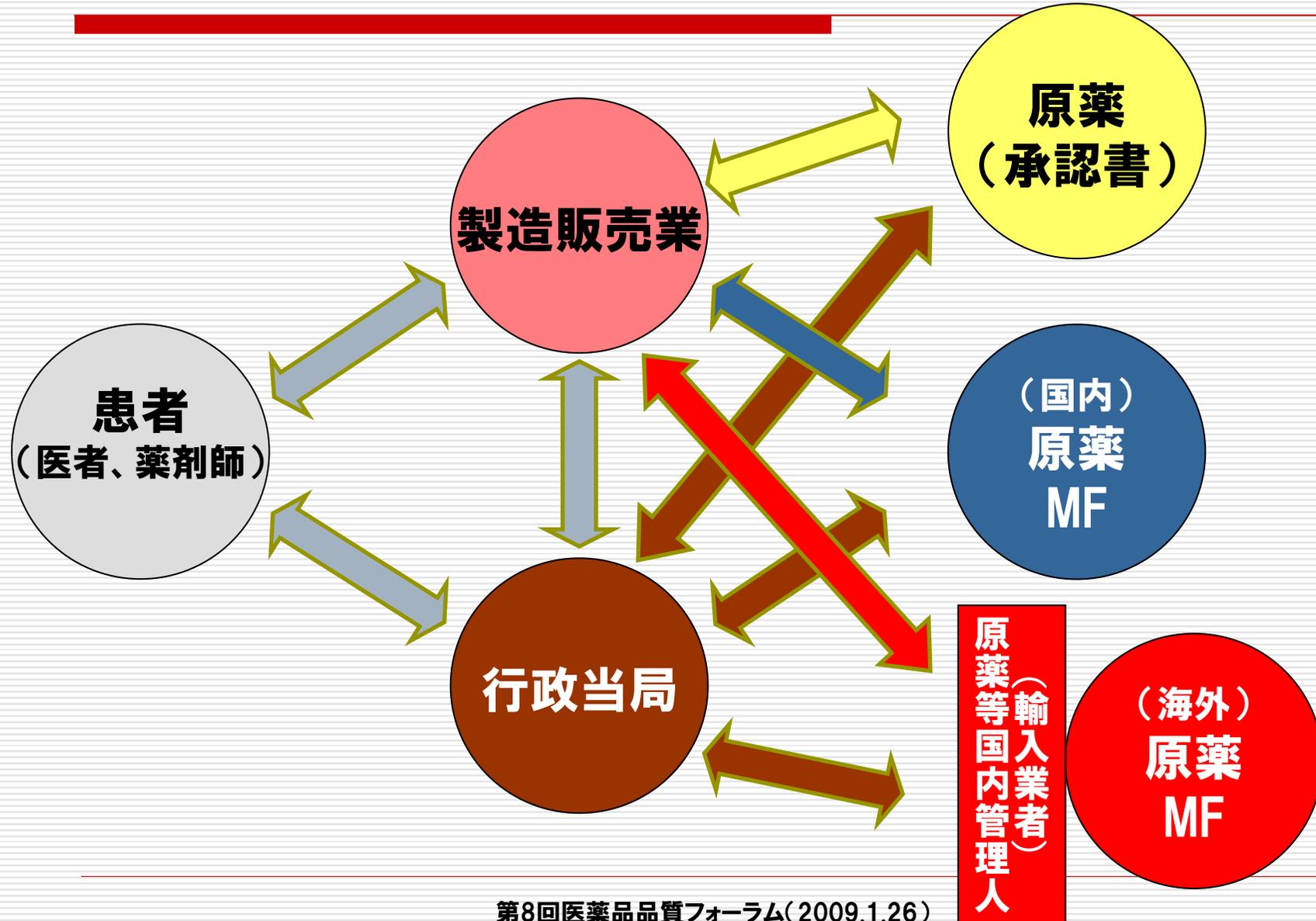
### □ 全般

- 製造の完全委託の実現
- GQPに基づく品質マネジメントシステムの導入

### □ GMPと承認制度

- GMPの承認要件化
- 海外製造所の認定制度とGMP適用
- GMP基準の改正(変更管理、逸脱管理の導入)
- 製造関係の承認書記載内容の充実
- マスターファイル(MF)制度の導入
- 軽微変更システムの導入

# 改正薬事法(3) 原薬業者との繋がり



- **承認申請書に全てを記載の場合**
  - **製造販売業に対し、原薬製造業者は**
    - 同一業者
    - 別会社で、製造を委託
    - 別会社で、原薬を購入(事例は少ない)
- **原薬部分をMFで管理**
  - **製造販売業に対し、原薬製造業者は**
    - 同一業者(別会社に販売する場合などであり得る)
    - 別会社で、製造を委託
    - 別会社(国内)で、原薬を購入
    - 別会社(国外)で、原薬を購入(輸入)

# 原薬業者との関係 (1)

---

## □ 製造委託の場合

- 製造関係の記載:承認申請書またはMFに記載
  - 承認申請書に記載
    - 委託側の管理であるため、記載内容は直接管理可能
  - MFに記載
    - 委託側の技術であるため、記載内容は通常、管理可能
- 変更管理:委託側の管理あるいは技術であるため、承認事項は管理し易いが、変更に関する取り決めは重要
- 情報、GMP管理
  - 通常、ビジネスパートナーとして綿密な情報交換
  - 定期的な監査で詳細な情報、GMPLレベルの管理可能

## 原薬業者との関係 (2)

---

### □ 原薬購入の場合

#### ■ 製造関係の記載:通常、MFに記載

- 製造販売業者は番号のみの管理で、製造方法などの情報に欠ける場合が多い
- 海外の場合は、MF登録も不十分な場合もある

#### ■ 変更管理:通常、原薬製造会社の管理であり、詳細な変更に関する取り決めは困難な場合が多い

#### ■ 情報、GMPLレベル管理

- 定期的な監査が十分にできない場合も多い
- 輸入では、輸入業者あるいは原薬等国内管理人を通じての情報管理となることが多く、十分な管理は困難

# MF制度

---

## □ MFの登録、整備

### ■ MF制度ならびに記載内容の理解不足

- 国内: 制度は理解できているが、記載に不慣れで内容が不十分、不適切な場合もある
- 海外: 他国制度との相違が大きいため、理解不足が目立つ。MFが未登録の状態も見られる

### ■ 次回の更新あるいは期限(2010年3月)までに整備できない(海外業者で認定取得の遅れがある)

## □ 米国、EUとの制度の相違

- 他国制度と逆行(変更は“悪”的な要素もあり)
- 日本用に作り直さなければならない(言語を含め)



# 承認申請書、MFの記載内容と運用

- 出発物質(SM)、重要工程、重要中間体
  - SMはQ7の定義と異なり、2工程以上を要求
  - 重要工程などの特定が、科学的でない
  - 旧制度(日局品は製法管理なし)との相違が大きく対応に苦慮するケースもあり
- 製造方法欄の充実
  - 当局の運用の容易さを優先し、科学的でない
    - 運転パラメータ:目標値/設定値の記載
    - 重要工程の設定
  - 再処理
    - 実質的に不可能:Q7の取り扱いと異なる
    - 申請書、MFの記載文言の議論(科学的でない)

## □ 原薬製造業者

- 国内：品質契約あるいは綿密なコミュニケーションなどで管理できる場合が多い
- 海外：製造業者と直接のコミュニケーション(通常、輸入業者あるいは原薬等国内管理人を通して)が難しく、現地の監査なども困難な場合があり、管理が難しい。結果として、一変レベルの変更を見逃ごす可能性もあり。

## □ 行政関係

- 一部変更と軽微変更の区分で解釈の差の可能性
- 年次報告区分がなく、手続きに時間、労力を要す

# 議論すべき課題 (1)

---

## □ MF制度

- 機密性(MFホルダー)と製造販売業への情報開示が両立する制度の導入(オープンパート、クローズドパートなどの工夫)
- 原薬等国内管理人を通じての情報管理の充実

## □ 製造関係の記載

- 運転パラメータ(目標値、設定値)の見直し
- 出発物質の定義ならびに2工程以上記載の意義
- 再処理、再加工

## 議論すべき課題 (2)

---

### □ 変更管理

- 欧米並みのガイドラインの発行

- 区別の細分化

- 一変申請(major change):米国のPASに相当
- 届出(moderate change):米国のCBEに相当
- 年次報告(minor change):米国のARに相当

### □ 行政当局

- 実務の理解と科学的な議論ができる人材の増員

- 日本の薬事制度の海外業者への周知

- レギュレーションの英訳の充実
- ガイドラインの作成
- 海外への広報活動

- PIC/Sへの加盟:海外業者情報の入手が容易になり、海外査察の負荷軽減(行政、企業)の可能性

# 承認後の変更申請制度比較(日米欧)

変更区分	日本	米国	欧州
一変申請	一部変更承認申請 (事前審査)	重篤な変更(PAS): Prior Approval Supplement (事前審査)	重篤な変更: Type II (事前審査)
届出	軽微変更届け出 (事後審査)	中程度の変更(CBE): Changes Being Effected-30 (30日間 事前審査)	軽微な変更: Type IB (30日待ち:事前審査)
		Changes Being Effected (事後審査)	Type IA (14日待ち:形式的書類 審査)
報告	なし	軽微な変更(AR): Annual Report(事後確認)	なし

\*日本PDA製薬学会 原薬GMP委員会研究成果報告会(2008年4月)「原薬(中間体)の委受託製造における変更管理」西田氏資料に一部加筆