

原薬供給業者からみた 原薬の品質保証の問題点

株式会社エーピーアイコーポレーション
品質保証部 菅原 貴博

公定書収載原薬について

- 原薬製造所の変更
- MFの開示パートの内容

公定書収載原薬の品質保証

薬事法改正前：規格に適合していれば品質は担保される

- ・品質に影響がなければ製造方法は製造業者の判断で変更可能
- ・一変事項に該当しなければ規制当局への申請・届出不要
- ・特段の取決めがない限り、製造販売業者への連絡も不要



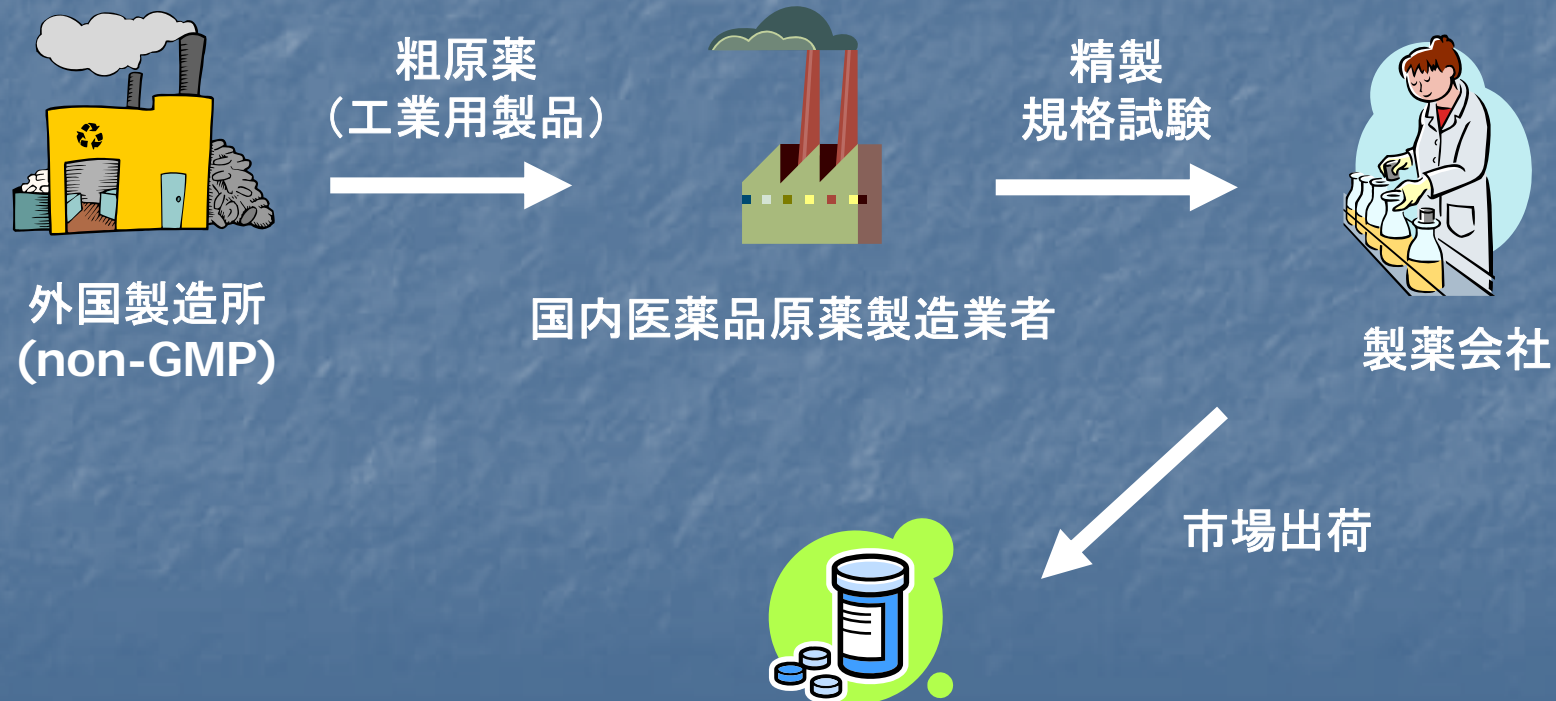
薬事法改正後：製造方法を管理することで品質を担保する

- ・製造販売承認書に原薬製造方法の詳細な記載が必要
- ・製造方法の変更は一変、軽微に関わらず原則バリデーション等の適切な評価結果に基づいて実施しなければならない
- ・軽微な変更も届出が必要
- ・一変については製造販売業者の了解が必要

改正法施行前の実体(例1)

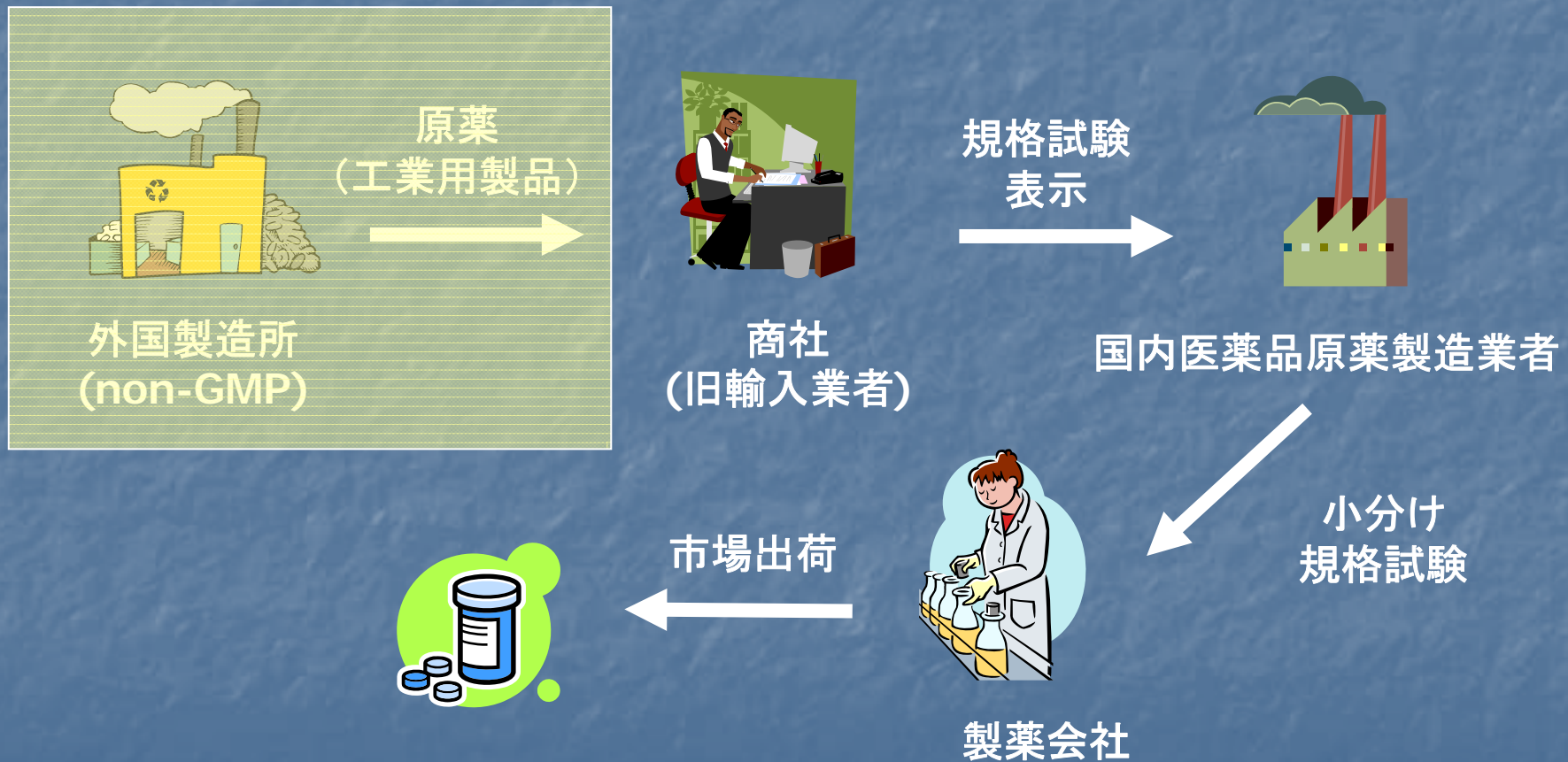
(公定書収載原薬)

原薬として製薬会社に出荷する製造業者の規格試験で公定書規格に適合していれば、上流の製造方法や製造・品質管理状況は問われなかった



改正法施行前の実体(例2)

(公定書収載原薬)



薬事法改正前の状況

- 化学合成原薬の製造に当たっては出発物質の投入以降の工程がGMP管理の対象。
(平成13年11月2日付医薬発第1200号医薬局長通知「原薬GMPのガイドラインについて」)
- 旧法下では公定規格収載原薬については公定規格に適合していれば、最終工程を実施する製造所以外の製造方法や製造管理の状況は問われなかった。
- 公定書収載原薬として、安価な外国製粗原薬を精製して使用する事例もあった。
(一般用医薬品、後発医療用医薬品)
- 改正薬事法の施行時にみなし外国製造業者に該当しない外国製造所が存在した。

転用原薬の取扱いについて

- 食品・工業用製品等をやむを得ず原薬として転用することが、製造販売業者の責任で行うことで当分の間認められることとなった。
(H18.4.27付薬食審査発第0427002号審査管理課長通知)
- ただし、「改正薬事法移行期における当分の間の措置とするものであること」とされている。
- 転用原薬の使用は好ましいことではないので、製造販売業者は許可(認定)を有する製造所の原薬に変更すべき。(行政側の意向)

転用を回避する方法と課題

- 現在の製造所でGMP管理を実施し、業許可(認定)を取得する。
 - 工業用製品の一部を医薬品として使用しているような場合は難しいケースがある。(例えば食添のアミノ酸など)
 - 設備をGMP対応にしてGMP体制を整備するにはリソース(人・カネ)と時間がかかる。
- 医薬品製造業者が製造する原薬へ変更する。
 - 許可無し(non-GMP)から許可有(GMP)へ変更することは医薬品の品質リスクが低減することになる。
 - この場合の変更は一変or軽微？

転用原薬製造所の変更(1)

- H18.4.27付審査管理課事務連絡Q&AのQ4,5

- 医療用医薬品の転用原薬製造場所の変更は軽微届出事項

- 一般用医薬品の転用原薬製造所及び製造方法の変更は軽微変更届出事項
(製法の変更による品質への影響が大きいと考えられる場合は一部変更承認申請事項となる場合がある)

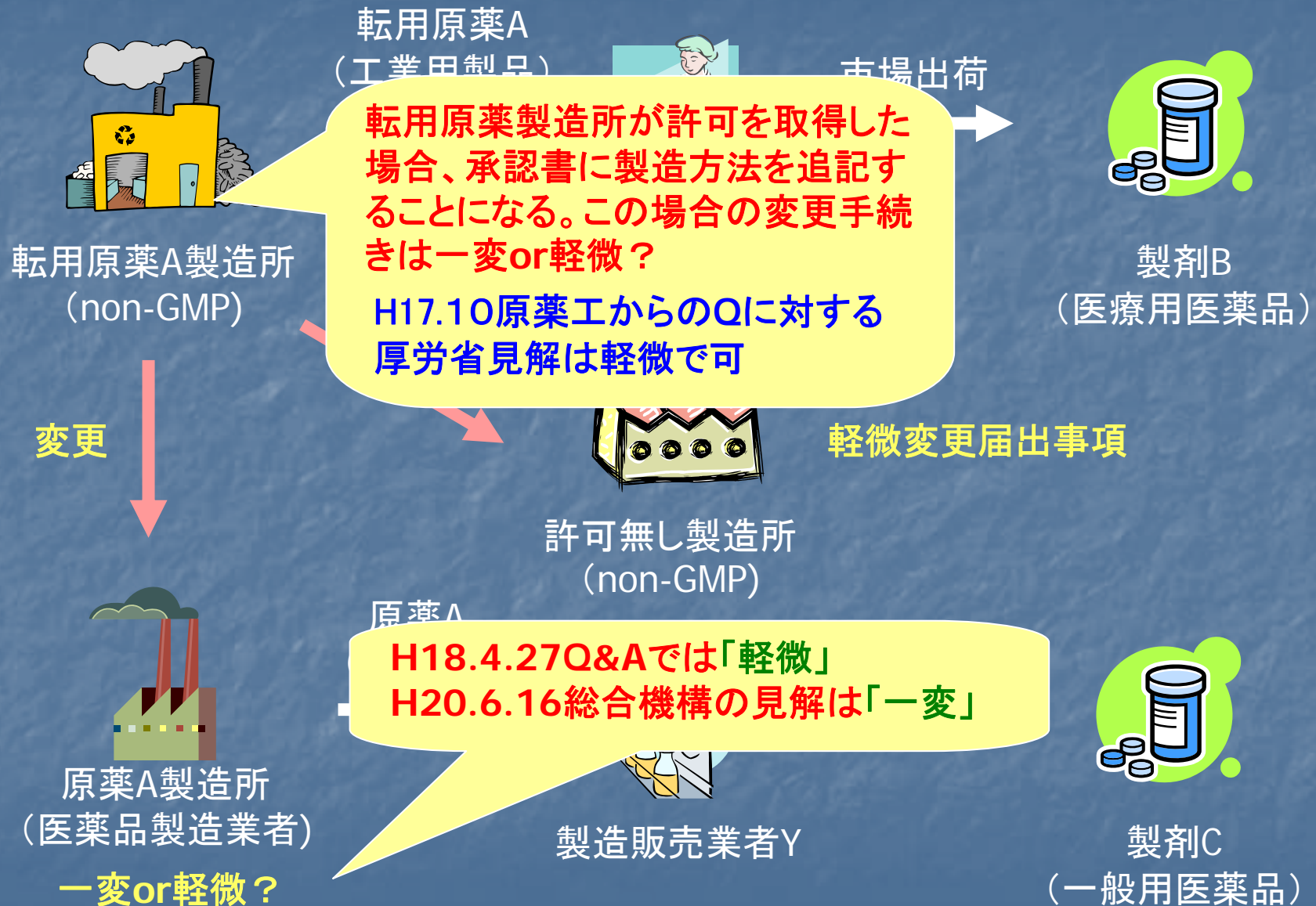
転用原薬製造所の変更(2)

- H20.6.16開催第14回医薬品承認申請実務担当者研修会での総合機構からの口頭Q&A
 - 転用原薬から医薬品原薬への変更は一部変更承認申請の対象

<総合機構の解説>

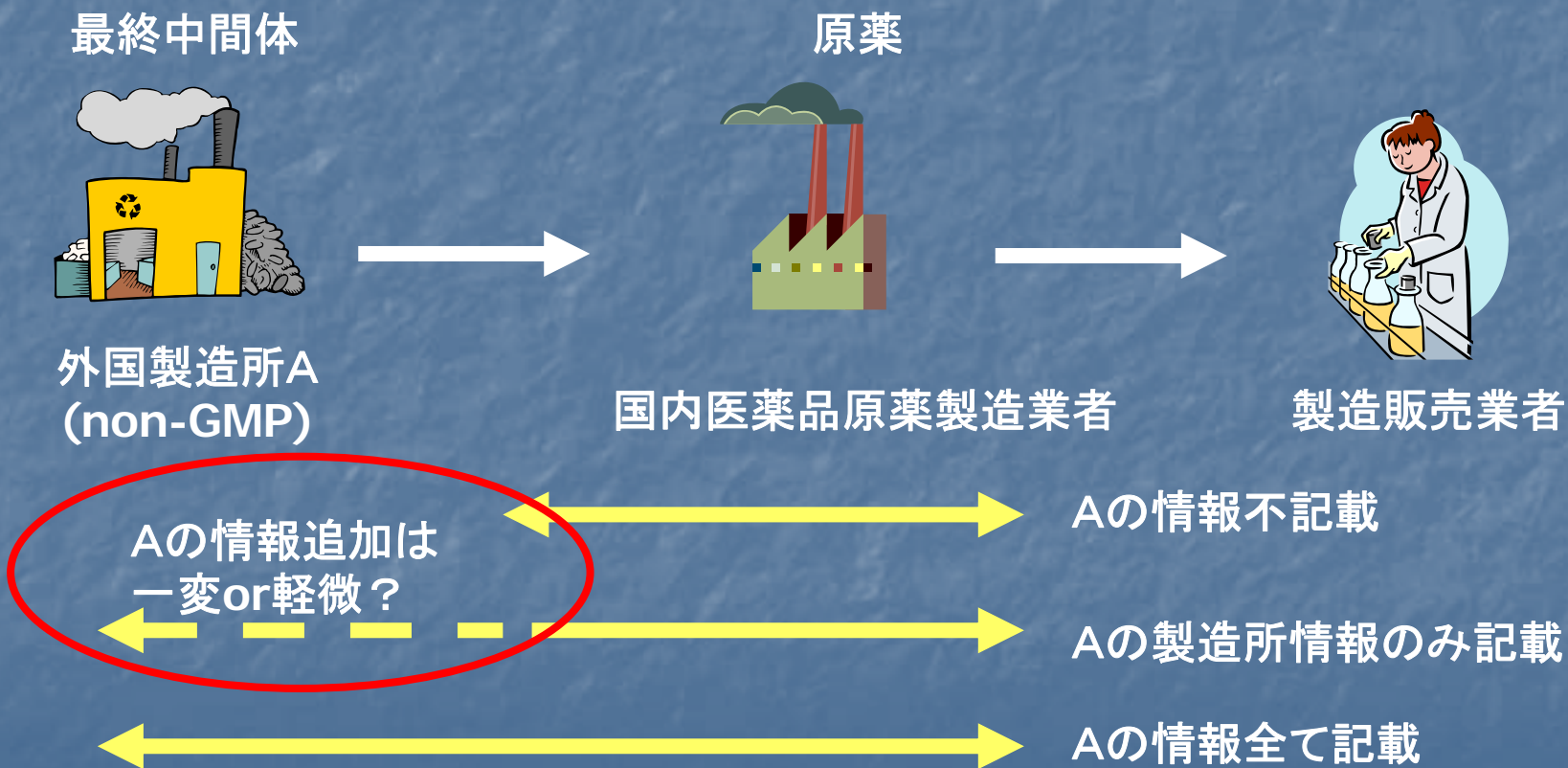
転用原薬の製造情報は承認書に記載されていないので審査されていない。業許可を有する製造所へ変更する場合は、製造方法の詳細が記載されることになるため、審査が必要。

転用原薬の製造所変更（製法に変更なし）



原薬製造上流工程の記載について

- ・既承認医薬品の承認書記載整備に当たっては改正薬事法の要件を満たす必要がある。
- ・出発物質投入以降原則2反応工程以上の製造情報の記載が必要。



転用原薬の取扱い

- 転用原薬 (non-GMP) の使用は好ましくない。
- 転用原薬については、GMP管理を実施して許可 (認定) を取得するか、許可 (認定) を有する製造所へ変更するべきである。

製造業者からのお願い

- 転用原薬の製造所から許可を有する製造所への変更や許可取得時の薬事対応について、迅速に実施できるような行政手続き上の配慮を是非ともお願いしたい。
(一変は申請から審査開始まで約1年、承認まで2年以上かかっているのが現状。)
- 承認書・MFに登録されている製造方法は、“ ” 『 』 以外は一変の対象とされているため、製法変更は品質への影響がなくても一変に該当すると判断される場合が多くなっている。
- 製造所の変更も原則一変の対象。

公定書収載原薬について

- 原薬製造所の変更
- MFの開示パートの内容

CTD-2として開示すべき製造情報

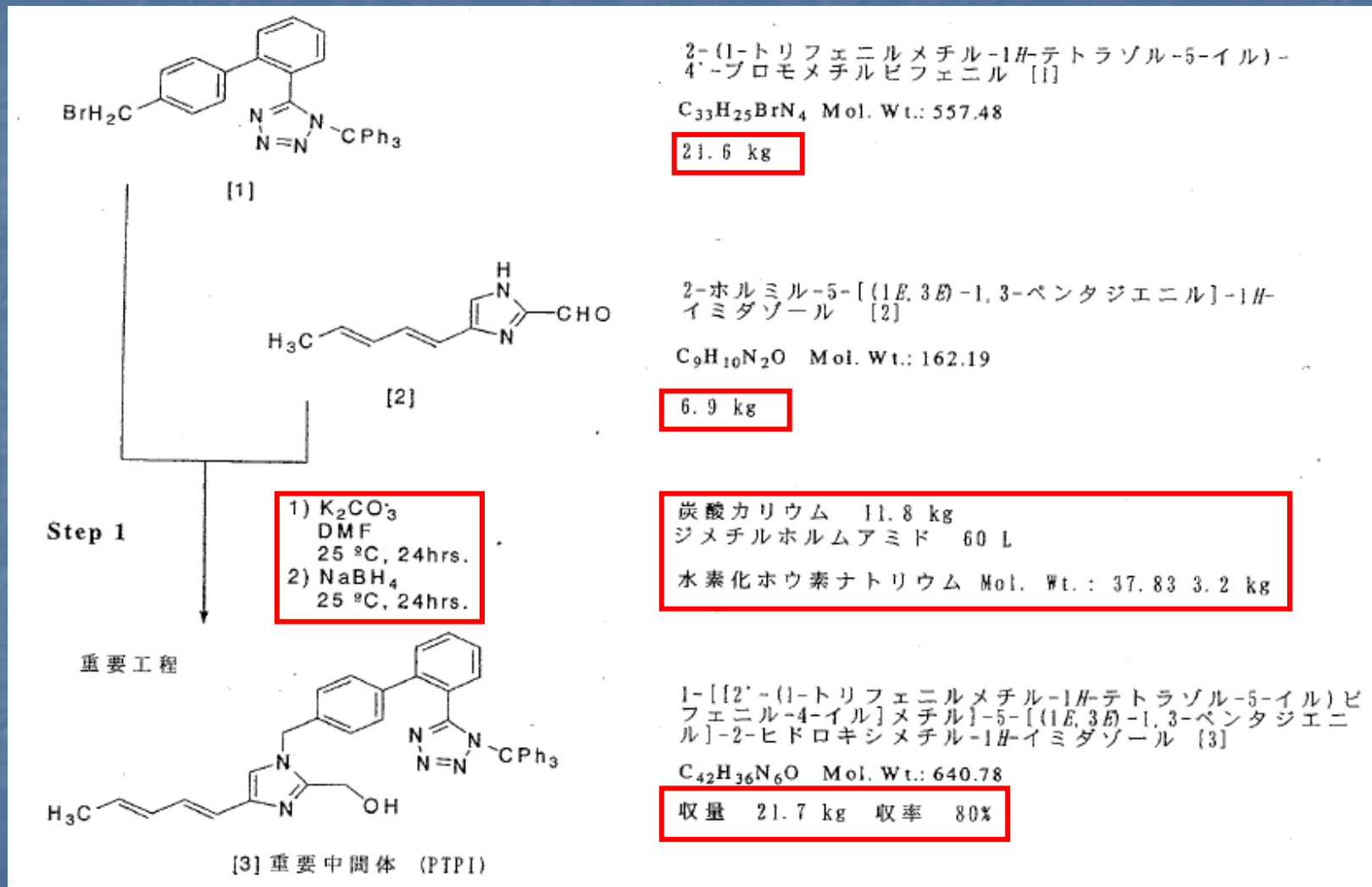
- 平成17年2月10日付審査管理課長通知「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」薬食審査発第0210004号別添
 - 製造については「製造方法及びプロセスコントロール(製造フローとその説明、工程管理など)」が制限パート及び開示パートとされている。
 - 注書きに「制限パートと申請者(開示)パートの両項目に○が記載されているのは、開示パート事項であるが、MF登録者の知的財産等に係る情報については制限パートとすることを示している。」との記載有。

承認申請の記載に関する注意事項

- CTD-Q(品質)についてはCTD第2部の記載要領の例(モックアップ)を参考にしてください。
 - 平成14年8月13日審査管理課事務連絡
 - 東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会及びヒューマンサイエンス振興財団の共同により作成
 - 記載例にすぎず、単なる資料作成上の参考。製剤品の特性によって記載すべき内容の範囲や深さは異なることに留意すること。

平成20年度医薬品製造販売業等管理者講習会
総合機構説明資料から

モックアップ記載例(流れ図)



モックアップ^o記載例（製造方法）

2-(1-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)-4-プロモメチルピフェニル [1] (21.6 kg), 2-ホルミル-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール [2] (6.9 kg), 炭酸カリウム (11.8 kg) およびジメチルホルムアルデヒド (60 L) を 25℃で 24 時間かき混ぜる。水素化ホウ素ナトリウム (3.2 kg) を加え, 更に 25℃で 24 時間かき混ぜる。反応液をろ過し, 不溶物を除去する。ろ液を減圧濃縮する。残留物に水 (50 L) を加え, 酢酸エチル (50 L) で抽出する。有機層を水 (30 L) および 10%食塩水 (30 L) で洗浄する。有機層を約半量まで減圧濃縮する。残留物を約 5℃で 3 時間かき混ぜる。析出した結晶を遠心分離し, 酢酸エチル (10 L) で洗浄する。結晶を約 40℃で減圧乾燥し, 1-[2-(1-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾル-5-イル)ピフェニル-4-イル]-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール [3] を得る。(収量 21.7 kg, 収率 80%)

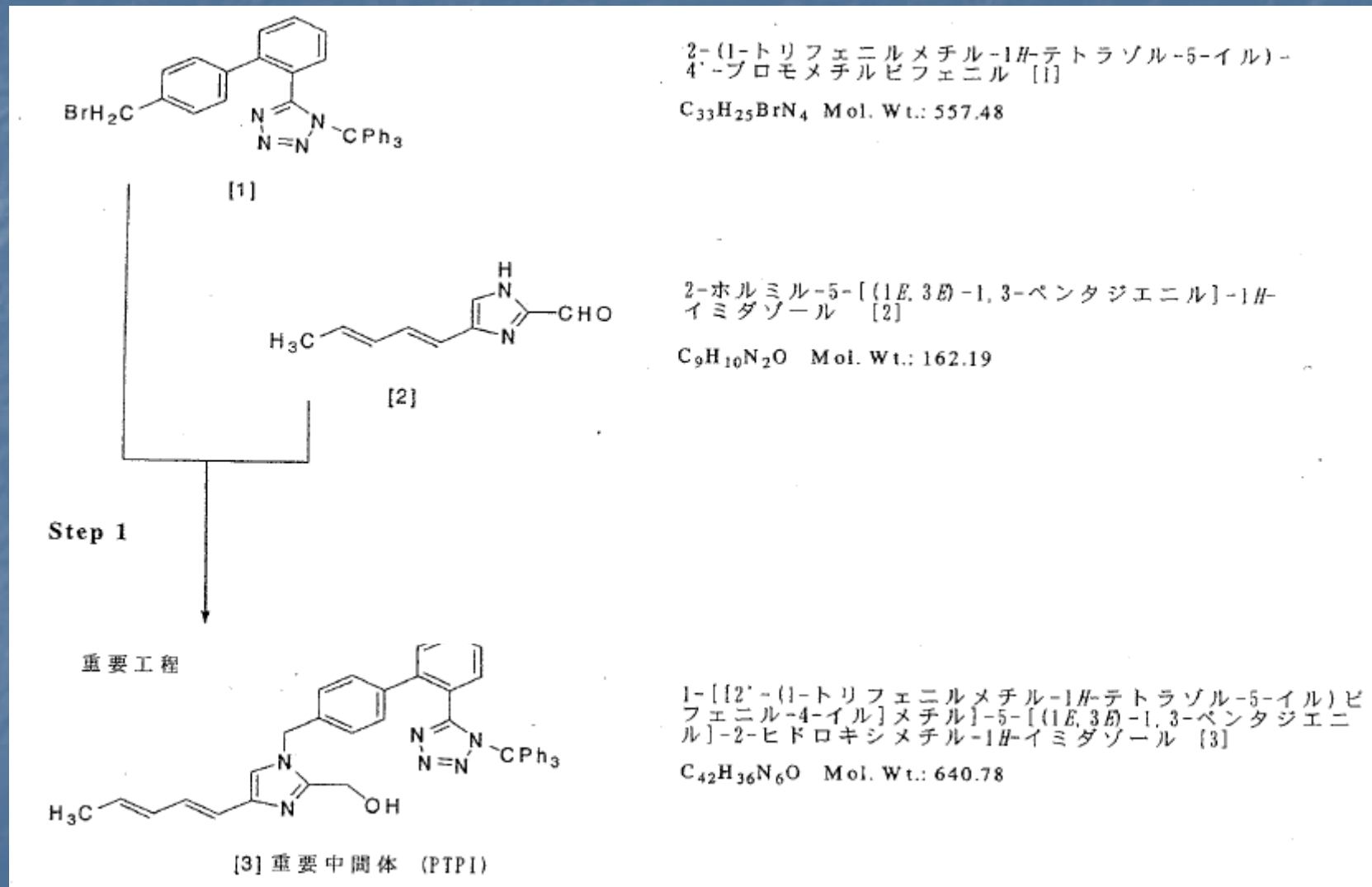
汎用原薬の製造情報開示

- 汎用原薬は原薬製造業者自らが原薬製造方法を開発している場合が多い。
- 一般に工業所有権(特許)取得は難しいため、ノウハウが知的財産。⇒MF登録制度
- ノウハウを含む詳細な製造情報を開示すると他社に模倣され市場を失う可能性が大。
- 製造業者によっては監査の際にノウハウに関わる製造情報や製造設備の開示を拒否される場合もある(例えば欧米の大手など)。

製造業者の立場から

- モックアップの例は承認権者が承認審査するためのCTD-2(要約)であり、MF登録者がMFを利用する製造販売業者に開示すべきCTD-2(開示パート)とは異なると考える。
- 製造販売業者としてはより詳細な情報の開示を希望されると思いますが・・・
- 知的財産に係る情報(ノウハウ等)の開示パートへの記載は是非ともご容赦戴くようお願いしたい。
- 秘密保持契約を締結したとしても、他社で模倣されていることを証明することは不可能に近い。

開示可能な情報(流れ図)



開示可能な情報（製造方法）

2-(1-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾール-5-イル)-4'-ブromoメチルビフェニル[1]と、2-ホルミル-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-ペンタジエニル]-1*H*-イミダゾール[2]から、1-[2'-(1-トリフェニルメチル-1*H*-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチル-1*H*-イミダゾール[3]を得る。

企業において求められること

- 製造販売業者としての責務
 - 製品の特性やリスクを把握して品質保証対策を講じること
 - 製造業者、特に原薬製造業者(マスターファイル登録業者)や外国製造業者との連携・コミュニケーションの強化
 - 承認書に記載しないからといって、情報を把握しなくてもよいということではない。
 - むしろ、重要工程等を適切に判断・特定できるよう、情報を把握すべき。
⇒承認書に何を記載すべきか、という問の答となる。
 - 委託の場合でも、自社製造の場合でも、同じレベルでの製品の品質保証が担保されるべき。

平成20年度医薬品製造販売業等管理者講習会
審査管理課説明資料から

MFの変更管理について(1)

- 製造販売業者が原薬製造方法を開発して、製造委託する場合、MF登録は不要。承認書に全文を記載すれば済むことである。
- 原薬製造業者が製造方法を開発し複数の製造販売業者に原薬を販売する汎用原薬の場合、MF登録が有効である。
- 重要工程や、変更による原薬品質への影響は製法開発者でなければ判断できない。
MF登録者(製法開発者)が適切な変更管理を実施。

製造販売業者をお願いしたいこと

- 汎用原薬のMFを利用する場合、MF登録している製造業者のGMP管理体制や変更管理手順を製造販売業者が確認・評価。
- 評価の結果問題がなければ、MF利用契約に変更に関する取決めを明記し、変更管理の妥当性については、MF登録者の判断を是非尊重して頂きたい。

MF利用契約(例)

1. MFの変更を総合機構に申請又は届出を行う場合については、次の各号の通りとする。
 1. 乙(MF登録者)が、本MFに「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」(薬食審査発第0210001号、平成17年2月10日)等に基づき予め軽微変更届出事項として明記した変更及び通知等により軽微変更届に該当することが明らかな変更を実施する場合は、乙は、甲(MF利用者)の同意を得る事なく乙の責任のもと変更を実施することができる。
 2. 一部変更承認申請が必要な変更、及び上記以外の、軽微変更届出が必要な変更については、乙は甲に対し変更実施前に変更の内容を文書で連絡する。
2. 甲は乙からの変更提案について、実施の可否を文書により回答する。乙は、甲の了承後に変更を実施する。

MF登録者の責務

- MFを引用する製造販売承認書の一部変更承認事項に該当する変更については、事前に製造販売業者の了解を得る必要がある。
- MFの軽微変更を実施した場合は、MFを引用する製造販売業者に連絡する。
- MF登録情報の変更にあたっては、バリデーション等の適切な変更管理を実施する。
- 変更管理が適切でない場合、製造販売業者が薬事法違反を問われる場合があることに注意。

まとめ

- MF登録情報は製造販売承認書の一部であり、MF登録制度は登録者の知的財産を守るための制度であること。
- MF利用者へ開示する、開示パートの情報として知的財産に係る情報(ノウハウ等)の開示は是非ご容赦戴くようお願いしたい。
- MF登録情報の変更が品質に与える影響は製造方法の開発者(登録者)でなければ判断できないこと。
- MF登録者は改正薬事法の主旨に従った変更管理を実施し、製造販売業者への連絡を適切に実施する必要がある。

ご静聴ありがとうございました。