

中日意见交流会Q&A篇

● 一般社団法人日本药业贸易协会

● 2016年6月22日上海、CPhI China 2016

Q1. 日本代理人（国内管理人）向PMDA提供验证批样品检测结果，每1批需3个样品。

- ①关于这一点在日本有相关指南吗？
- ②其目的何在？
- ③对于验证的最终产品样品有没有具体的要求？

A1: ①关于新药的规格及检验方法的设定有GL，上面记载：原则上应该是反映实际生产过程的3批以上样品。采用适当的统计学方法。另外，在非新药所需考虑事项通知中规定，检测结果原则上3批样品中的每1批样品都必须提供3个样（共计9个样）。

②为了确保质量，应采用适当的统计学方法，设定规格值/判定标准，并证明其可靠性。但是日本药典等法定记载的检验方法，或经国际组织协商同意的检验方法视为已验证检验方法。

另外，如基于反映出科学进步等合理的依据，则不受此条限制。

③ 不太理解提问的含义，应该是反映实际生产过程的样品。

Q2.要求出口日本的产品生产过程中应有2步以上的化学反应（原则上必须记载？）。

- ①关于这一点日本法律有规定吗？
- ②其目的何在？
- ③成盐或脱盐、氧化水解被视作是一步反应吗？
- ④例如，化学反应工序允许在其他工厂生产吗。

A2: ①② 关于化学药品原料药生产方法的记载：

通知上说，从起始物料至原料药的内包装，所有工序应按生产过程记载。-----但是，反应只有1步的生产工序由于起始物料的品质给原料药带来直接影响的风险性很大，原则上应该避免（正在讨论，有可能变化）。

- ③ 反应工序是指共价键形成或切断反应（化学性反应），不包括成盐反应和精制工序（以及混合不包含在内）。
- ④ 可以委托多个工厂生产，但是，各工厂必须接受外国制造商认定所需的GMP符合性调查。并且，包括是否有MF注册等在内，最终审批申请书的填写不一样，费用负担也很大（起始物料的起始点无法确定）

Q3. 日本药典JP17自2016年4月1日开始实施, 与JP16相比较, 有什么变化?

A3: 日本药典由法律规定, 现在每5年进行一次全面修订, 5年之间有过2次追加和部分修订。

JP16版至JP17版的修订中

- 收录了新品种 收录了76个新品种, 修订了472的品种
- 积极引进最新科学知识和技术, 促进国际化及国际性接轨

一般检验方法新收录了5个项目, 针对18个项目进行了修订, 修订删除了参考信息, 作为注意点, 明确了“残留溶剂的管理方法”、医药品原料药及制剂品质保证的基本思路采用以ICHQ6A/B为中心的最新版世界标准思路, 也明确了采用ICHQ9中的品质风险管理思想等, 有多个变化。

Q4. API审批手续中，是否有CEP (EU)或快速审批制度？具体办理步骤是什么？

A4:日本自2005年的法令修订后，关于API（原料药）的审批制度已经废止了。

日本的DMF制度与欧洲的ASMF(备案)接近，注册时内容不审查，申请制剂审批时参照其他申请数据一并审查。

Q5. ①API质量标准必须符合日本药典吗？
②有没有其他国际性标准？

A5: ① 在日本，标准及检验方法的设定，原则上应准照日本药典的通则、制剂总则、一般检验方法、标准品及试剂·试液等。但是，采用日本药典以外的检验方法等时，只要收录在美国药典和欧洲药典等都可以得到认可。

换言之，只接受适合制造销售审批书中记载的规格标准及检验方法的原料药。审批书中记载的规格标准及检验方法如果是日本药典方法的话，可以不变，如果是公司自行标准，应根据符合日本药典的语言、记载方法，设定经过验证的检验方法，只要是符合此检验方法的原料药也能接受。

②如果是EP/USP标准

指导说：如果使用在制造销售审批申请产品中有MF注册的原药，只要制造销售审批申请书中另行规定了原药的规格及检验方法，该MF的成分及分量或本质栏中的规格为空白，规格及检验方法根据“USP（或EP）”，可以得到认可。

Q6. 日本怎么看待中国原料药生产中存在的主要问题？怎么解决？
请根据实际的现场审计情况作说明。

A6:

1. 生产工厂接受GMP符合性调查时的缺陷很多。
2. 可以看出质量的不稳定。
3. 异物混入多。
4. 工厂关闭、工厂搬迁、工厂法人变更多。
5. 劳动者的意识淡薄。

解决对策：

彻底指导、提供信息、定期调查

Q7.日本原料药市场的现状、前景及将来的政策倾向如何？

1 . 国产原料药与进口原料药的比例为4 : 6

从品质方面， 1st采用国产原料药，此后，从价格方面切换到进口原药，这种情况较多。

2. 面向GE市场占80%的目标，原料药的需求预计会增加，但是，高质量、价格应对、法规应对，以及人力、费用等的负担也很大。

3. 国际接轨、科学性风险评估等政策动向也愈加严格，前进过程中，有必要展开行业间的合作，信息收集、培训、自我管理和工作量也会增多。

4. 为了保证稳定供应，相应的工作非常重要。

Q8.日本的仿制药现状和前景如何？中国仿制药进入日本市场时的障碍和问题点是什么？

1. 目前正朝着 2020年份, 市场占80%的目标前进。
2. 探讨中国企业的制剂进入GE市场时, 其障碍可能就是确保药品的同等性和品质的稳定性这一大命题, 以及消除国情形象。
3. 探讨原料药的销售及扩大销售时, 工厂审计的不符合、质量不稳定等方面是不利点。

Q9.请介绍一下日本药品一致性评价检验的经验。

1. 有关GE制剂生物学一致性检验，从狭义上讲，制定检验计划书，确保检验场所的选定，标准制剂的选定很重要。要注意检验结果的评价，尤其是不良事例的运用、评价。

2. 如果是担保GC制剂整体的一致性、同一性，应注意特定开发成分，有无专利问题，物性评价（晶形、粒度等），确认市场性、是同一制剂还是制剂开发（剂型等），必要的检验结果收集时间等，不要延误既定上市时间。

Q1.在日本，MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS可否自由转让？新药及仿制药都可转让吗？获批上市后，制造商可以转让给制造商之外的其他人吗？

A1: 日本可以成为MAH者是依据法律取得医药品制造销售业许可证者，并且可以承继给条件齐全者，但是不可以自由转让、废弃。要取得行业许可证必须满足相关条件。与2005年法规修订前相比，可以委托部分生产，感觉比以前松。

制造商和制造销售商是不同的业态，必须注意，所谓非制造商，如果是商社、研究机构，只要取得了行业许可证，满足条件，可以承继。

Q2. 日本的MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS怎样管理？是类似于专利的制度吗？需不需要行政审批？

A2: 根据医药品·医疗器械法，对制造销售商有详细规定。
补充规定也有很多，义务和责任重大。
是细分化的行业许可制度。

制造销售商=Marketer
制造商=Manufacturer

大多数医药品企业持有包含上述2个范畴的行业许可证。

与专利制度不同。

Q3. MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS 制度在日本药品流通行业的地位和作用如何？

A3: 日本在2005的法规修订前医药品的审批主要是制造审批，但是法规修订后，与欧美相同，重点转移到销售审批。

制造销售商(MAH)对市场上销售的产品，必须就医药品的制造、销售过程中的品质、效果和安全性承担最终责任。

Q4:日本的MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS不是制造商的情况下,委托代加工时,公司自行销售时,必须申请GSP审批吗?

A4:

1. GSP=Good Supply Practices由日本医药品批发联合会作为自主标准制订并运用。并非官方规定。不需要取得GSP的审批。

Q5.日本MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS附带商业保险制度吗？
具体内容是什么？

A5:

没有商业保险，但是医药品副作用受害救济制度，制造销售商将医药品销售额按一定比例交付给法定基金会，当发生事故时对患者实施救助。

具体请参照PMDA的HP

Q6.日本的MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS质量负责人能兼任产品上市安全负责人吗？

A6: 作为医药品制造销售商的人员要素，必须设有医药品等总制造销售负责人、质量保证负责人、安全管理负责人。

这些负责人，根据医药品种类、开展业务的办公所在地，如果满足一定的条件可以兼任不同种类的许可及负责人。

但是，第1种医药品制造销售业中，不可兼任。（处方药）

第2种医药品制造销售业中，总负责人和品质负责人，总负责人和安全负责人可以兼任。（处方药以外的药品）

Q7.日本MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS的受托企业数量有限制吗?

A7:关于制造销售商可委托的制造同法律上没有数量限制。

但是，制造销售商在制造商管理或质量管理、销售管理等方面需遵守的事项很多，考虑此因素委托的制造商最好数量有所控制。

感谢大家！

衷心祝愿各公司繁荣昌盛！
祝愿在日本市场获得成功！

社団法人日本薬業貿易協会 <http://www.japta.or.jp/>