



JAPAN
PHARMACEUTICAL TRADERS'
ASSOCIATION

日本薬業貿易協会

JAPTA Quarterly

日本薬業貿易協会会報

第10号

2017

9

September

2017年9月1日発行(年4回発行)

CPHI Japan 2017 原薬国際調達フォーラム

「ジェネリック医薬品市場シェア 80%の時代に対応するための原薬の安定供給と品質管理の在り方」概要報告

- 『製薬産業における日中の更なるパートナーシップの構築を目指して「中国薬事制度の最新動向を学ぶ」』
- 『中国の医薬品の品質についてどの様に保証するのか?』
- 『製薬業界におけるデータインテグリティの実態とその対応について』
- 『ICH Q11, 実施における実用的側面 — 業界の視点』
- 『日本におけるジェネリック医薬品審査の現状と期待』

ラウンドテーブルミーティング / 中国医保商会・日薬連の合同マッチメイキング

「CPHI China 2017 の報告」

第55回定時総会開催

薬事説明会 「偽造医薬品の流通防止に向けた取組 ～医薬品卸売販売業の視点から～」
「GMP 査察における指摘・指導に関する事項」

第36回 ICH 即時報告会

「ICH Q11 の改定 (原薬の製造)」

「ICH Q12」

CONTENTS

03 CPhI Japan2017 原薬国際調達フォーラム

「ジェネリック医薬品市場シェア 80%の時代に対応するための 原薬の安定供給と品質管理の在り方」概要報告

- 『製薬産業における日中の更なるパートナーシップの構築を目指して
「中国薬事制度の最新動向を学ぶ」』
- 『中国の医薬品の品質についてどの様に保証するのか?』
- 『製薬業界におけるデータインテグリティの実態とその対応について』
- 『ICH Q11, 実施における実用的側面 - 業界の視点』
- 『日本におけるジェネリック医薬品審査の現状と期待』
- ラウンドテーブルミーティング
- 中国医保商会・日薬連の合同マッチメイキング
- CPhI Japan 2017 に連動した交流「APIC 関係者による厚労省・PMDA 訪問、意見交換」

21 「CPhI China 2017 の報告」

23 第 55 回定時総会開催

薬事説明会「偽造医薬品の流通防止に向けた取組 ～医薬品卸売販売業の視点から～」
「GMP 査察における指摘・指導に関する事項」

26 「第 36 回 ICH 即時報告会」

- 「ICH Q11 の改定（原薬の製造）」
- 「ICH Q12」

今年の CPhI Japan は、平成 29 年 4 月 19 日～ 21 日の日程で開催され、日薬貿としては、ブースを設置して協会ガイド、会報誌の配布、会員募集や薬事相談等に応じた。

また、4 月 20 日には原薬国際調達フォーラムを開催し、中国／日本／欧州代表による講演会を開催、3 つの講演会は聴講者を入れ替えて開催したが、それぞれ 600 名の聴講者が集い会場はほぼ満席になった。講演会後には APIC 関係者と PMDA、日薬貿法規委員を中心に非公開でラウンドテーブルミーティングを開催。約 1 時間にわたり ICH Q 11 について、意見交換が行われた。



協会ブース

CPhI Japan 2017 原薬国際調達フォーラム (International API Procurement Forum)

「ジェネリック医薬品市場シェア 80%の時代に対応するための 原薬の安定供給と品質管理の在り方」 概要報告



■日時：2017 年 4 月 20 日（木）

■会場：東京ビッグサイト展示ホール内 基調・特別講演会場

開会挨拶：一般社団法人日本薬業貿易協会 角田秀雄会長

①原薬国際調達フォーラム 中国

主催：一般社団法人日本薬業貿易協会、中国医薬保健品輸出入商会 (CCCMHPIE)

言語：英語／日本語同時通訳

12:45 ～ 13:15 中国医薬保健品輸出入商会 (CCCMHPIE) 孟冬平副会長

13:15 ～ 13:45 Ms. Ban Yan, Vice General Manager of Ninghua Group

②原薬国際調達フォーラム 日本

主催：一般社団法人日本薬業貿易協会

言語：英語／日本語同時通訳

14:15～15:15 株式会社ファーマプランニング代表取締役 高橋和仁氏

GMP コンサルタント 中西壯平氏

GMP コンサルタント 中田 寿氏

③原薬国際調達フォーラム 欧州

主催：一般社団法人日本薬業貿易協会、欧州原薬委員会（APIC）

言語：英語／日本語同時通訳

15:45～16:20 欧州原薬委員会（APIC – CEFIC）Ms. Marieke van Dalen

Global Regulatory Specialist, Aspen Oss B.V.

16:20～16:55 PMDA ジェネリック医薬品等審査部 仁後知子審査専門員

17:20～18:20 ラウンドテーブルミーティング（非公開）

開会の挨拶：日薬貿 角田秀雄会長

今回の原薬国際調達フォーラムは、中国、日本、欧州の3部構成で開催いたします。

まず中国の医薬品原料は、年々日本の医薬品産業にとって重要になっています。日薬貿は上海のCPhIでPMDA、MHLWに講師の派遣を依頼・手配して日本の薬事制度の説明を行っていますが、本日はCCCMHPIE 孟冬平副会長に説明をしてもらいます。さらに Vice General Manager of Ninghua Group Ms. Ban Yan にも解説をしていただきます。

次に（株）ファーマプランニング代表取締役の高橋和仁氏を司会に、GMP コンサルタントの中西壯平氏、中田寿氏をゲストにお迎えし、製薬業界におけるデータインテグリティの実態とその対応について討議していただきます。

最後に欧州原薬委員会（APIC）役員でアスペン・オス社マリエケ・ファン・ダーレン女史に欧州のAPI製造会社がいかにICHQ11ガイドラインを解釈し、実施しているのかお話しいただき、さらにPMDAジェネリック医薬品等審査部審査専門員の仁後知子女史に日本の審査現場の現状と今後についてご講演をいただく予定です。

本日スピーカーをおつとめいただく皆様に厚く御礼申し上げますとともに、聴講者の皆様の原薬の安定供給に少しでもお役に立てればと願っております。本日はよろしくごお願い申し上げます。



挨拶に立つ角田会長

〈原薬国際調達フォーラム 中国〉

『製薬産業における日中の更なるパートナーシップの構築を目指して
「中国薬事制度の最新動向を学ぶ」』

中国医薬保健品輸出入商会（CCCMHPIE）孟 冬平副会長

日本におけるジェネリック医薬品がその市場シェアを拡大する中、海外からの原料調達における中国のAPIサプライヤーの担う役割は日々拡大している。また一方で、今後中国が輸出国から輸入国へ変化して

いき、日本からの輸入ニーズが高まる傾向が見える中、日中両国の関係者が、それぞれの薬事制度を理解することは、両国のパートナーシップの更なる発展のためには不可欠な要素である。本セミナーでは中国医薬保健品輸出商會（CCCMHPIE）より講師を招き、現在の中国の薬事法改正、製造販売業者システム、GMP、品質に係わる評価システムなど、これまであまり解説されることのなかった中国の薬事制度について説明された。

講演は下記の3つの掲題に沿って進められた。

- (1) 中国の医薬品とその産業の発展の現状
- (2) 中国の薬事・医療制度の改革
- (3) 中日間の医薬品ビジネスの協力の現状と今後の展望

(1) 中国の医薬品とその産業の発展の現状

中国医薬品産業は2桁の成長を今まで示してきたがこれからも高い成長性が見込める。

2016年医薬品市場トップ10のうちバイオ医薬品は8つ、そのうち更に6個は抗体医療をもとにしたものである。

2016年の総生産高は3兆1700億元（約4600億ドル）に達した。中国市場は米国、日本に続き世界第3位の市場となっているが今後は日本に追いつき2番目の市場となるであろう。現在中国医薬品の60%以上は輸出されている。輸出入あわせると2016年は1034億ドルであった。医薬品の2016年の輸入は500億ドルとなり輸出入のバランスが取れるようになってきている。

2015年国内市場規模は1兆3800億元（約2200億ドル）、2016年は1兆5200億元で伸率9.9%。成長率は徐々に下がっている。

●市場の分類

	2015年	2016年
病院（処方薬）	9,517億元	10,421億元
小売（薬局）とオンライン販売	7,238億元	7,853億元
診療所、衛生所（小規模医療所）	2,279億元	2,568億元

(2) 中国の薬事・医療制度の改革（医薬、医療、保険制度）

●医療保険制度

医療保険制度の改正と拡大が進められている。つまり都市部の健康保険と農村部の健康保険を統合することで効率化を進めようとしている。新規に300の医薬品がリストに掲載された。一方では価格の規制や補助用の医薬品の処方の規制をすすめているので薬剤費の伸びが抑えられている。一方4つの衛生局を11にし、末端まで目が届くよ



孟 冬平副会長

うにした。

●輸出入のバランス化と M&A の増加

上記に述べたように医薬品・医療機器の輸入が伸びており、貿易黒字が縮小してきている。

M&Aも増加している。2011年の44件が2015年で69件に増加し、金額についても年間90億元程度から619億元になっている。各国への登録ではCEPが560品目以上、米国DMFが1500以上、日米欧当局のGMPを取得している企業は60社に上る。

●バイオメディカルの伸張

更にバイオメディカルが急速に発展している。その殆どがワクチンを含むバイオ後続品であり、アジア及びアフリカ地域では低価格であるので好評を博している。

●ライセンス・ホルダー制度

（医薬品販売許可保有者制度—MAH）の施行（2015年5月）

製造と販売を分業可能にすることにより、医薬品産業の動きを機動的にする。日本の製造業と製造販売業を分けたことと似ている。

●環境保護法の改正

環境保護法が改正され、2015年1月1日に施行され規制が厳しくなった。これに伴い原薬製造メーカーは影響を受けることになり原薬製造のコストアップにつながる恐れがある。



2016年、中国医药保健品进出口额达1034亿美元，同比增长0.73%。
In 2016, the trade volume of China's health products (medicines and medical devices included) reached 103.4b USD, up by 0.73%.

China Chamber of Commerce for Import & Export of Medicines and Health Products

● 医薬品の分類を改訂

新規医薬品、類似新規医薬品、ジェネリック医薬品とそれらの原薬安全性等の検査が厳しくなり、査察等も厳しくなる。

● ジェネリック医薬品の同等性評価

(289の医薬品) 2018年未までに実施

保険薬価償還リストに新規に約300品目追加されたが2018年未までにオリジナル品との同等性評価が必要となった。

● 優先審査制度

オーファンドラッグ、小児用、承認が切れた医薬品等に対する審査が迅速化され、昨年度193品目が承認されたが新しい医薬品、適用拡大等の迅速な承認が進められている。

● 輸入医薬品、特に新規医薬品の申請登録の承認の迅速化

海外からの新規医薬品の承認の迅速化が進められ新しい治療と中国国内の研究開発への刺激をあたえることになる。

● GSPの改訂：トラッキングシステムとワクチンの安定確保

● 中医薬

中国伝統の中医薬、日本では漢方と呼ばれている

る分野も日本を含む周辺諸国とのビジネスが発展している。これにあわせて各種の規制を実施している。

(3) 中日間の医薬品ビジネスの協力の現状と今後

日本は長い間、中国との医薬品貿易のパートナーとして米国、ドイツに続き3番目の地位を保ってきた。〈7.4%のシェア〉2001～2016年の間に中国からの輸出入は5倍に増加。

● 中国からの輸出

中国からの輸出は原薬が主で2016年で45%が日本向け17.22億ドル。

● 日本からの輸入

新薬の製剤と医療機器が多い。

● 植物抽出物

漢方薬を含む植物抽出物も日本で人気があり輸出が伸張している。

● 日本から

最新の開発された原薬が中国に輸出されている。

● 中国の医薬品産業の興味は

・日本のジェネリック医薬品のシェアが70%程度に伸びる見込みがあること。

- 欧州、米国に供給するような高品質の原薬を供給したい。

2186社の原薬メーカーが日本に輸出しているが、30社が年間一千万ドル以上、72社が500万ドル以上の売り上げで20社のみが製剤の輸出を行っている。

- 過去10年間にPMDAは130回以上の査察を行っ

て大手企業は認定を受けている。

●日本企業の中国市場への参入

市場と薬事を研究して必要事項を満たすようにして承認を取る必要があると説明があった。医保商會がそのような時はサポートできるとの説明もあった。

『中国の医薬品の品質についてどの様に保証するのか？』

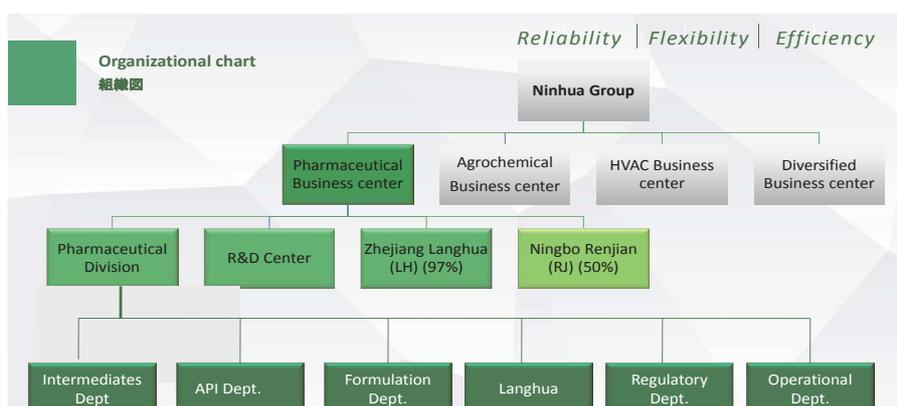
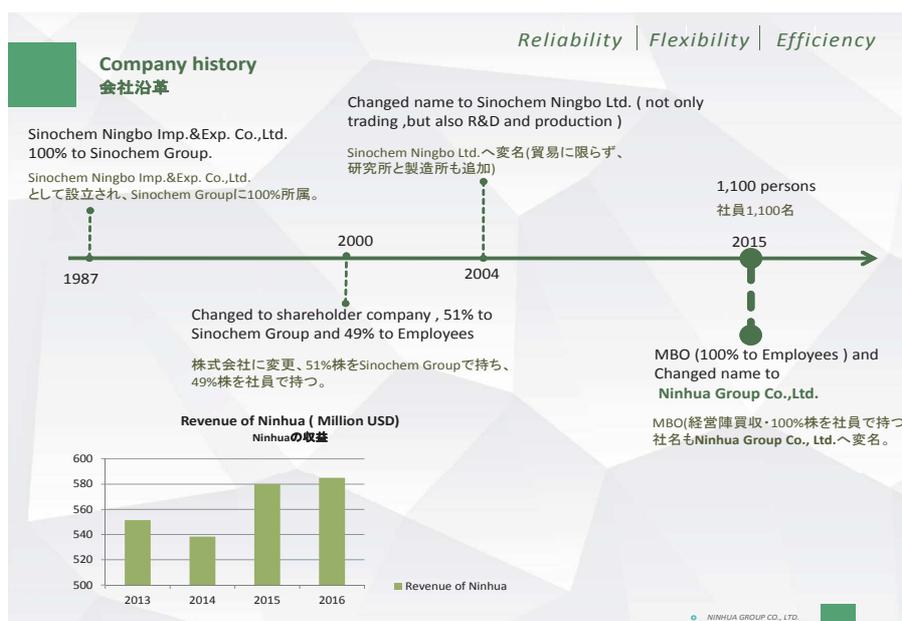
Ms. Ban Yan, (班艳女史) Vice General Manager of Ninghua Group, (中宇化集团有限公司)

●中国市場について

医薬品市場は伸びている。
品質改善している。
コストが安いことはメリット。

●どの様に信頼できる供給先を見つけるか

PMDAのレギュレーションを良く理解している。
品質システムとEHS (Environment, Health & Safety 環境保護措置) システムが有る。



変更管理がしっかりしている。
 文書管理がしっかりしている。
 以上のような能力のあるパートナーを見つける
 ことである。

● FDA、EDQM の承認を得ている製品も増加
 中国製品の品質も向上しているので信用して欲
 しい。

● 中宇化社について説明

中国からの医薬品のマーケティングを含む一括
 手配が可能。R&D、110 人体制、商用生産のため
 の開発が主（ジェネリック用）。

生産、GMP へのコンプライアンス、社内で調達
 できる体制をもつ。CDM のパートナーでもある。

● 工場での開発計画

信頼性、経済生産性のプラン、労働環境の整備、
 効率性。QC、QA だけでなく EHS（環境保護の措置）



Ms. Ban Yan

を行う。

240 回出荷でトラブルなしで顧客から表彰
 された実績がある。R&D（プロセスの最適化）、
 technical transfer において工場の生産現場に対す
 る流れ、一部ビデオの説明もあった。

〈原薬国際調達フォーラム 日本〉

『製薬業界におけるデータインテグリティの実態とその対応について』

株式会社ファーマプランニング代表取締役 高橋和仁氏
 GMP コンサルタント 中西壯平氏
 GMP コンサルタント 中田 寿氏

昨今、製薬業界やグローバル化した査察現場では、「データインテグリティ」という言葉が大きく取り
 沙汰されている。2010 年に FDA はデータインテグリティに関する審査、調査の強化を行うことを公表し
 た。これを端にデータインテグリティに関係する FDA における指摘事項が大幅に増え、2015 年には警告
 書（Warning Letter）を発行された企業が 20 社を超えたと言われている。2015 年に、MHRA、WHO がガ
 イドラインを発行し、2016 年には PIC/S と FDA が新しいドラフトガイダンスを発行しており、今後さら
 なる審査、調査の強化が予想される。それらのガイダンス、ガイドライン等からデータインテグリティの
 本質とは何かを読み取り、実際に査察官は何を求めているかを具体的な事例も踏まえて検証し、今後の対
 応について検討した。

まず、高橋氏より、データインテグリティ（DI）
 とは何か解説があった。

DI: 完全性、一貫性、正確性を意味し、不正防止、
 不正を疑われるような行為の防止を本質とするも
 のである。

DI が着目された経緯: 過去の査察で「改ざん」「不



高橋和仁氏

発行年月	発行団体	名称
2015/3	 MHRA	GMP Data Integrity Definition and Guidance for Industry
2016/4	 FDA	Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry
2016/7	 MHRA	GxP Date Integrity Definition and Guidance for Industry
2016/7	 WHO	Technical Report series 996 Annex 5 Guidance on Good data and Record Management Practice
2016/8	 PIC/S	Good Practice for Data Management and Integrity in Regulate GMP/GDP Enviroments

GxP : GLP (非臨床試験) GCP (臨床試験) GMP (製造管理・品質管理) GQP (品質保証) GVP (安全管理) GDP (流通) 等

正行為」が見られたことから 2015 年より MHRA、FDA、WHO、PIC/S などからガイドラインが出されてきた。

DI は新しい概念なのか：1999 年に FDA から出された computer システムに関する通知の中で引用された「ALCOA」で、データの在り方について言及されたものが原則でありガイドラインの根幹になっている。「ALCOA」とは、Attributable (帰属性)、Legible (判読性)、Contemporaneous (同時記録性)、Original (原本性)、Accurate (正確性) の頭文字からきている頭字語。

DI に関する指摘傾向：FDA の Warning Letter の件数推移をみても 2015 年以降ガイドラインが出てから DI に注目され、指摘が急激に増えている。

DI に関する動向：行政はもちろん査察プログラム・スコープの中に入れているし、製販の監査においても監査プログラムに入りつつあり、GMP だけでなく GxP (GLP、GCP、GQP、GVP、GDP、GTP 等) でも求められ始め、また PDA、ISPE 等の民間諸団体からもガイダンスが出されている。

ALCOA原則（各ガイドライン根幹）

Attributable (帰属性)	作業を行った個人を特定できること
Legible (判読性)	全ての記録が判読できること
Contemporaneous (同時記録性)	操作、事象、判断は発生時点で記録できること
Original (原本性)	紙、電子記録とともに最初に捉えた情報がオリジナル記録
Accurate (正確性)	結果と記録が正確であること

Warning Letterにおける指摘事例

21CFR211.68

インド 製薬企業

コンピュータに保存されたデータへの変更を防止する管理がされていない。

- 未承認のままでデータへのアクセスあるいは変更を防止する管理が十分なされていない。
- 正当化することなく再試験し、データを削除することが日常的に行われている。
- クロマト試験者がPCアドミニストレーターの権限を持っており、原始データや試験結果を操作していた。
- 2013年6月18日にクロマトの日付を6月12日に遡らせていた。
- 不適があると日付を遡らせ、適になるようにパラメータを変更していた。

チェコ 原薬・医薬品製造業者

- アクセス権限をもたない者のデータへのアクセスあるいは変更が防止されていなかった。
- データのいたずらや削除を防止する管理もなされていなかった。

中国 原薬メーカー

- 未承認でデータへのアクセスや変更、データの操作や省略を防止する適切な管理を実施していなかった。
- 薬物品質評価で、不完全または偽造された記録を採用しており、製造した薬物の品質が所定の規格および標準に適合しているのを確認していなかった。

この後中西氏、中田氏からそれぞれ「DIに関する指摘傾向と解釈」、「DIに対する取り組み事例」と題して解説があった。

をサイクル化して専門家や客観的評価に基づく取り組みが必要。しばらくDIは焦点の1つとなるであろう、と締めくくった。

DIに関する指摘傾向と解釈：現在の動向として、製造部門より品質部門に多く見受けられている。

DIとは、査察官の視点では：紙データであれ、電子データであれ、共通のものであり、FDAの教育プログラムの中でも示されている。

DIに関する指摘事例：公表しているのはFDAのみで、FDAのWarning Letterから、21CFR211.68と21CFR211.194に関する指摘が増加傾向にあり、イギリスの調査では339件の内121件がmajorとの指摘で、20件は出荷停止となっている、68に関してのインド、チェコ、中国などの実例、194に関してインド、中国などの実例を挙げて説明があった。ALCOAの原則を見直し、公表されたWarning Letterの内容をどう活用するかが大事。

DIの取り組み：優しく考える事、決め事をSOP化し、それを遵守すること、具体的な取り組み例の紹介、電子データの取扱いについて、データ保存、監査証跡、セキュリティ特に監査証跡について、PIC/S GL Annex 11, MHRAの取り組みなどについて説明がされた。

今後の対応としてDIで求められるもの：DIは新しいことではなく、難しいことでもない。すべての事象をそれぞれの立場ですべての事象をかくさず、適切な手順で対処し、記録を残すことが、DIである。

DIにおけるモラルと教育：不正・改ざんは悪意・故意でモラルや意識の欠如、不備・不適切は知識不足、教育不足からくるものでもある。

DIに対する取り組み：規範、指針等を作成し、担当者から、経営者までの教育が必要。

DI対応のための改善の進め方：現状の評価→対応策の検討→施策の実行→計画



中西壯平氏



中田 寿氏

Warning Letterにおける指摘事例

21CFR211.194

インド 原薬製造業者

設定された規格や基準に適合していることを保証するために行われたすべての試験の完全なデータを含む試験管理記録がない。

- 品質管理試験室が、原薬の試験の完全なデータを維持していなかった。
- 公式な試験を行う前に製品バッチで“実験的な試験”を行い、公式な記録にしなかった。
- クロマトグラフィーのシステムの監査証跡を確認したところ、試験者がクロマトグラフィーの原始データを複数回削除したことがわかった。
- 削除されたデータを確認したところ、実際の製品ロットのデータが含まれていた。

インド 原薬製造業者

設定された規格や基準に適合していることを保証するために行われたすべての試験の完全なデータがない。

- 疑わしい結果やOOSが発生しても、望ましい結果が得られるまで再試験を繰り返し、元のデータを調査して照査し、報告しなかった。

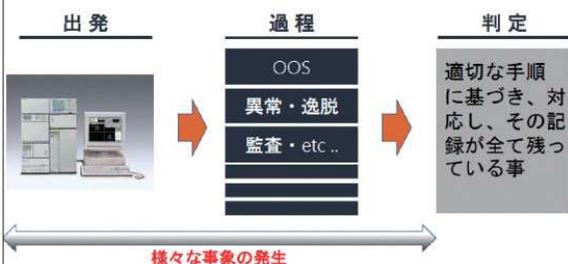
中国 原薬製造業者

設定された規格や基準に適合していることを保証するために行われたすべての試験の完全なデータを含む試験管理記録がない。

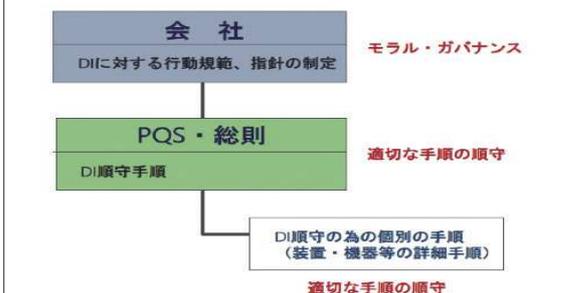
- 公式に報告された試験を行う前に、残留溶媒についてガスクロマトグラフィーの試験を非公式に複数回行い、別の“R&D”フォルダーに記録していた。
- これらの非公式な試験記録は公式記録にはならず、原薬の品質評価や多くのバッチの出荷判定を行う際に、何ら考慮されていなかった。

DIで求められるもの

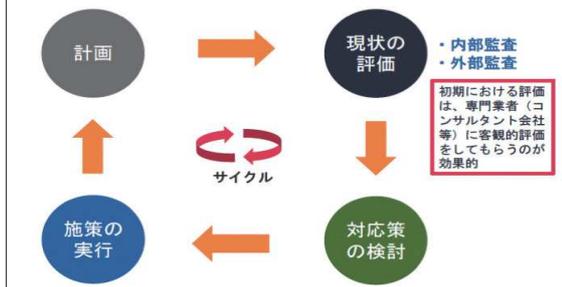
そもそもDIは新しいことでもなく、難しいことでもない
出発から判定の出るまでに起こった全ての事象を包み隠さず
適切な手順に基づきに対処し、記録を残すことがDIである



DI対応のための改善の進め方



DIに対する取り組み



〈原薬国際調達フォーラム 欧州〉

『ICH Q11, 実施における実用的側面 - 業界の視点』

欧州原薬委員会 (APIC) 役員 アスペン・オス社 マリエケ・ファン・ダーレン女史

原薬の開発と製造におけるガイドラインである ICH Q11 が施行された 2014 年以來、日本の API 製造会社はいまだその指針の解釈と製造現場での実施において不安材料の残る状況である。こういった中、本ガイドラインが海外においてどのように理解され実施されているか。本セミナーでは、APIC (欧州原薬委員会) より講師を迎え、欧州の API 製造会社がいかに ICH Q11 ガイドラインを解釈し実施しているのか、その最新状況を解説していただいた。また、PMDA から講師を迎え、日本の審査現場の現状と今後について紹介していただいた。

はじめに

マリエケ・ファン・ダーレン女史は原薬関係の規制分野で 30 年以上の経験を有し、欧州原薬委員会の役員で、数々の ECA コースで、規制テーマの教鞭をとっている。講演概要は以下の通り。

規制上の出発物質

(RSM - Regulatory Starting Materials) の議論の背景

ICH Q7 では、GMP 適用開始時点は RSM 導入工



マリエケ・ファン・ダーレン女史

程からで前工程には適用されない。当局は GMP が合成の重要な部分を保証していない場合、規格外の原薬が市場に入ることを恐れている。一方、企業は GMP を避ける事を望んではいないが、市販後の変更管理の規制負担が少なくなるように、短い反応工程としたい。

また、当局は承認申請書に不純物や汚染による品質リスクや不純物生成の過程を明示した透明性のある合成経路の情報の提供を求めている。一方、企業は軽微変更／一変を少なくして規制対応を軽減し、機密情報の保護をする立場にある。RSM には包括的なアプローチが必要で、全体的な合成経路の正しい理解を持つ事で、適切な RSM の選定ができる。

“Cherry Picking” のように、ガイドラインの 1、2 項目だけいいとこどりをした適合性だけでは不十分である。当局は、“不純物の挙動と除去 (Fate and Purge of Impurities)” に強く焦点を合わせている。RSM に何が含有され、どの工程で何が含有されるのか、そして、API に何が添加され、どの工程で不純物が形成されたのかに注目する。

ガイドライン;グローバル性と地域性

ICH Q7 では、RSM は原薬の構造上重要な構成部分として組み込まれ、市販品になることができ、通常(必ず)化学的性質と構造が明確になっている。このガイドライン (GMP 上では) は RSM 導入前の工程には適用されない。

一方、ICH Q11 では RSM の妥当性を幅広く扱っている。合成原薬の場合、製造工程の出発点段階での原料特性と操作条件の変更は、原薬品質に影響を与える可能性が低く、原薬の不純物プロフィールに影響する製造工程は通常申請書に記載されるべきで、RSM は化学的特性と構造が明確にされた物質であるべきとされている。

合成原薬の場合、RSM は原薬の主要骨格として組み込まれるものであり、出発物質中の不純物を検出する為の分析法の能力が必要です。その後工程での不純物類縁体の“不純物の挙動と除去 (Fate and Purge of Impurities)”そして提案された出発物質の規格は管理戦略にどのように貢献しているのか重要である。

商品化されている RSM (市販されている物) の場合は、妥当性を示すことは通常は不要とされている (例えばアミノ酸やペプチドは食品にも使わ

れている)。半合成原薬の場合、原則は合成原薬と同じであるが、生物由来の RSM を分析的に特徴づけ、不純物プロフィールへの発酵・抽出工程の影響を調べ (発酵での不純物の挙動)、微生物やその他の汚染リスクに対処すべきである。バイオテクノロジー原薬の場合、セルバンクはこの製造工程の出発点であり出発物質となる。

重要な明快な各国ガイドラインとして次のものがある。

• 新 CEP 申請における不適事例トップ 10 (2011) , 2012 年 6 月付 (2015-2016 年更新版も公開している、古い文書もご覧ください)
(https://www.edqm.eu/medias/fichiers/paphcep_12_15.pdf)

• EMA リフレクションペーパー (2014 年 10 月発行) 化学活性物質製造の為の出発物質の選定と妥当性要求事項の細かい記載がされている。
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500175228.pdf)

EDQM 不適事例トップ 10 文書は詳細な要求事項を示している。EMA リフレクションペーパーは、現在の EMA の考え方の概要を示している。期待されている事は何かを詳しく説明している。

ガイドラインの解釈

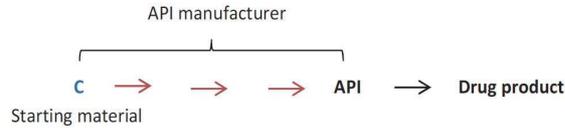
ガイドラインは文章ではなく解釈が企業と規制当局の両方にとって最も重要である。即ち、問題について共通理解があると、良質の書類や文書ができ、審査は簡易になる (早い承認)。

最も重要な問題は、不純物プロフィールである。「RSM に存在する不純物がどうなるのか」という事と「生成された原薬に存在する不純物はどこからか」という知識を有している事を当局に見せる事である。さらに、工程の中でどういう不純物が生成されたのか、除去されたかを知っておく必要がある。これは“不純物の挙動と除去 (Fate and Purge of Impurities)”と呼ばれている。

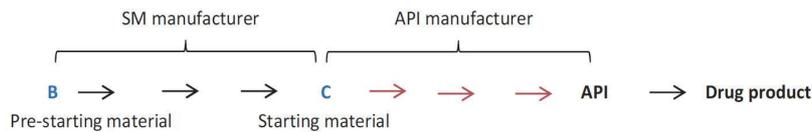
当然のことながら、管理戦略はこの情報に基づいている必要がある。申請書を書く (または申請更新の) 時には、ガイドラインに沿った用語を使用して、RSM (これは DMF クローズド部にあるので顧客に機密情報が開示される心配はない) の章



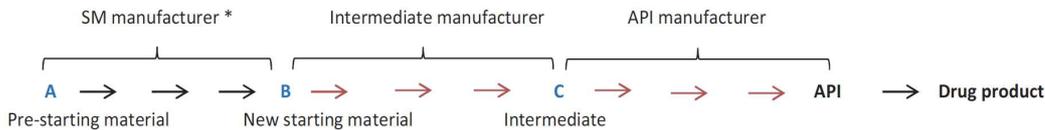
1. API on the market for many years supported by an ASMF:



2. CEP application:



3. Re-definition of starting material:



*API manufacturer's supplier's supplier=MA holder's supplier's supplier's supplier

を設けて記載することである。RSMの妥当性を決めるためにガイドラインに記載されている全ての異なる要素を考慮した事を審査官に表示する。審査官と知識を共有するようにする。あなたの選択が期待に沿ったものである事はあなたには明らかかもしれませんが、審査官に理解してもらえるよう根拠となる情報を共有するようにする。

出発物質の管理戦略に関する情報も提供する。また、決めた規格が保証される契約が供給者との間で締結されている事を確認し、供給者での変更がこれらの規格に影響を与えるかどうかを審査されるようにするべきであろう。出発物質の製造フローチャートまで要求されることがある。供給者の名前、住所のリストやフローチャートを提供します。もしも同じRSMに1社以上の供給者があり、フローチャートが異なる場合には、それぞれ同様に対処する必要がある。

出発物質の再定義による実際的な影響

現在販売されているジェネリック用原薬のほとんどはDMFに既に登録されている。RSMのような新たな問題は、別のMAH（製造販売業者）が同じDMFを参照しようとしたときや他の理由（例え

ばメジャーな変更など）により同じファイルが開かれた際に飛び出してくる。

RSMは患者さんの安全に絶対影響しないのでこれは奇妙な状況に見受けられる。初めて上市した製品は、原薬RSMによる安全性の問題が起らなかったためである。ヨーロッパは7年前から新しいICHQ11で指導されてきたが、まだ私達には当局からたくさんの質問が出てくる。

出発物質の見直しという再定義をやると重大な影響をもたらすかもしれない。原薬RSM供給者は中間体供給者にもなる。もし新しいRSMが同じ供給者ですべて製造されていないなら、別の供給者がこの絵図に入ってくる。責任ある企業としてGMPが全工程に適用されている事を確認しなけれ



Practical consequences of redefinition



ばならない。これには、供給者と固有の品質契約が必要である。以前、変更管理の対象ではなかった工程が再定義後から変更管理の対象となるからである。

出発物質の再定義は水の輪のように影響が出てくる。

個人的な経験

私は、RSMの見直しという再定義を要求された原薬製造者の多くのケースを見てきた。ヨーロッパでは CEP が申請された時に頻繁に出てくる状況である。また、米国でも、GDUFA の下、審査官はこれを特に重大視している。日本の審査官も同様の疑問を投げかけ始めている。科学を基盤としそして患者さんの安全性が主な関心である限り、これらの案件は理解できる。しかし、上述のケースがあてはまらない例があるので紹介する。

下図のようにステロイドの化学的基本骨格は常に同じである。従って、「通常 RSM は相対的サイズおよび複雑さで最終原薬に非常に近い構造であってはならない」という要件を満たす事は難しいことである。ASMF は先発薬に参照されてきた。ASMF が最初にジェネリック申請として参照された時、8ヶ国が出発原料の全供給先の名前、住所と各供給先の天然資源から始まる合成法の詳細を問い合わせた。それだけでなく、起源（植物）と抽出方法の詳細を提供するように求めた。この情報がない先発薬が、長年安全とされていた事が不思議である。13の化学変換工程が記載されているので、原薬の中に潜在的に混在する不純物は出発物質から由来することはない。患者さんの安全面でさらに必要とされる情報は何であろうか？

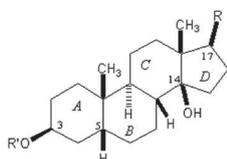
私達は現在の RSM が受け入れられるように激しく戦い、最終的に成功した。RSM を起源とした API 中の不純物のどれも、また、RSM からの不純

APIC
Active Pharmaceutical
Ingredients Committee



Personal experience

- ASMF (= European Drug Master File) for a steroid with 13 chemical conversion steps described.
- For steroids the chemical backbone is always the same.



・13の化学変換工程が記載されているステロイドの ASMF (= 欧州原薬等登録原簿)

・ステロイドの化学的基本骨格は常に同じ。

物のどれも API にたどり着かないという事実が「勝利」の根拠であった。“不純物の挙動と除去！(Fate and purge of impurities !)”である。

新たな展開

ICH Q11 Q&A 文書

最近、出発物質の選定に的を絞って Q&A としての ICH Q11 Q&A 文書がパブリックコメント用に公表された。コメントの締切がすでに過ぎ、ICH ワーキンググループ内で受理した全コメントを議論している。いくつかのポイントでは、この文書は非常に明快なアドバイスを提供している。本文書は、企業団体がいつものように作成に関与してきた。これは ICH のウェブサイトで見ることが可能である。

EDQM の改訂ガイドライン

現在のガイドライン PA/PH/CEP (04) 2, 6R, 2014 年 7 月改訂版では (https://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_guideline_on_revisionrenewal_of_certificates_of_suitability_to_the_monographs_of_the_european_ph.pdf)、出発物質の前後の変更での違いはない。言い換えれば、出発物質の前の情報も変更管理の対象となる。企業からの視点では、これは他の ICH ガイドラインに沿っていない。変更管理は GMP 基準の一部で、RSM から始まるものである。このことから、これは何年間か議論の焦点となり、最近 EDQM は彼らの視点を（例えば欧州品質ワーキンググループに沿うように）変更することに決定した。この結果、RSM の規格変更につながる出発物質前の変更だけが当局への申請が必要となることとなった。

おわりに

RSM は今日の規制に関するホットな話題の一つである。企業は軽微変更 / 一変を避けたいため、短い合成経路を好む。規制当局は RSM 以前の GMP (および管理) 不足を恐れる。RSM は ICH Q11 をベースにして選択され、選択された管理戦略を合理的に良く組み合わせて、審査官が理解できるよう薬事文書で十分な説明が必要である。原薬製造業者にとって RSM の再定義は重大な影響を受けるが、規制当局には確かにこの影響が過小評価されている。

『日本におけるジェネリック医薬品審査の現状と期待』

PMDA ジェネリック医薬品等審査部 仁後知子審査専門員

はじめに

日本のジェネリック医薬品は市場占有率 80%の目標に向かって現在上昇中である。品質面でも向上が求められている。原薬の調達状況は、輸入した原薬がそのまま使用されている品目が約半数占めており、国内外を問わず共通の認識をもって適切な品質管理が求められている。本日伝えたいことは、日本の承認書制度 (CTD 化) についてである。承認事項の変更手続きに関しては、特に原薬中心に話をする。

日本における申請書と CTD 文書との関係

欧米においては CTD M3 が承認事項となっている。一方、日本の承認書制度の状況は、ステップ段階を追っていて、申請時 CTD M2 を添付資料にして、これを抽出して承認書の中に規制事項をまとめていく流れになっている。承認書としての内容は、製剤のみならず原薬等登録原簿 (MF 制度) についても、この形態をとっている。これまで時期尚早としていたが、現在後発医薬品においても



仁後知子女士

CTD 化がスタートした。別添のチェックリスト^(※)により必要項目確認 (留意点) することになっている。規制当局と申請者がお互いに良いコミュニケーションが得られるので、H29.3.1 以降の申請から通知適用、H30.3.1 には原則 CTD 義務化となる。
(※) www.jga.gr.jp/ctd/ 参照

製造プロセスのセクションに記載する事項

原料から包装プロセスまでのすべてのプロセスを記載する。製造プロセスのフロー図には、原材料、仕込み量、収量、溶媒、中間体、プロセスパ

Post-Approval Change Reporting Categories

Impact on quality	Japan	US	EU
High	Partial change Application (approval of variation)	Major change (Prior approval supplement)	Type II variation (Application for approval of variation)
Moderate	Minor change Notification (within 30 days after implementation or shipping)	1) Supplement-changes being effected (CBE) in 30 days	Type IB variation (Notification before implementation and MAHs must wait a period of 30 days)
		2) Supplement-changes being effected (CBE)	Type IA _{IN} variation (Immediate notification)
Low	SOP (Under GMP change control)	Minor change (Annual report)	Type IA variation (Notification within 12 months after implementation)

ラメータ（例えば、目標値／設定値）を含める。製造プロセスを説明するため、出発物質および中間物質の許容基準、工程内試験、デザインスペース、RTRT（Real Time Release Test）などを盛り込んで説明する必要がある。

承認書中で一変事項 / 軽微変更事項の記載

日本の承認書で欧米の制度と異なるところは、製造方法のプロセスパラメータについて、一変事項を《 》で、軽微変更事項を『 』等で区別してマーキングすることである。これは変更管理が明確になるので本制度を導入した。一変事項の変更は一部変更承認申請で軽微変更事項は届出で対応できる制度としている。

日本の承認申請システムは、承認後の変更管理の明確な記述を提供する

申請者と規制当局との間の規制上の義務を明確に分ち合うことができ、CTD M2を通して、良好なコミュニケーションが図れる透明性があり、品質総括サマリーは、一次審査文書であるため、審査や評価を容易にできる効率性がある。明確に規制側と開発者側とのコミュニケーションをとった上で承認書にどのように記載するかやりとりしたので規制側にどんどん情報を出して説明して欲しい。余計な照会をしなくても済むので、お互いにとって効率的だと考えている。

承認後の変更の三極比較

承認後の変更の三極の比較に於いて、欧米は High, Moderate, Low の3つのカテゴリーであり、日本は High と Low の2つのカテゴリーといわれることがある。しかし、品質への影響が低いものは GMP 管理の SOP に落とし込めるので、大きな目では日本も3つのカテゴリーに分かれている。品質への Impact の強いものについては妥当性を審査するので一変申請を、中間の Minor Change であれば、変更後 30 日以内に軽微変更届をすればよい。

承認書の変更管理における留意点

医薬品承認申請の際には、軽微変更届出の対象事項と一変承認申請の対象事項とに分けて記載す

る必要がある。平成 17 年 2 月 10 日付 薬食審査発 第 0210001 号通知に基づいて製造方法等の各記載事項が製剤の品質に与え得る影響の予測と品目特性を踏まえたリスクアセスメントの2つの点に留意して軽微変更か一変に当たるのか判断している。変更時には、審査をスムーズに進めるために CTD にどうして変更したのかが明確に記載があれば、審査をスムーズに行える。

申請時における留意点

原薬の品質特性は製剤設計及び製剤の製造方法の妥当性を説明する上で重要な情報となり、原薬の品質特性を MF 登録業者から製造販売承認申請者へきちんと情報提供することが、製剤の有効性、安全性を担保できることになる。製販が原薬のことを知らないとか原薬メーカーが製剤のことを知らないではなく、一貫性をもって情報を共有することが、重要なポイントである。

原薬の特性の例：・溶解度、・結晶多形、・粒子径、・類縁物質、・不純物、・安定性（光、湿度、熱による影響）、・製造所が異なる原薬の同等性。

よって、MF 登録業者は製造販売承認申請者や規制側にもきちんと情報を伝えるべきである。

日本における承認申請書の製造方法欄には、製造工程中の一連の操作手順のうち、品質の恒常性確保に必要な事項が適切に選択され記述されている必要がある。新規製造販売承認申請（新規 MF 登録時）、及び製造方法欄の承認事項一部変更承認申請（MF 変更登録）時には、承認申請書の製造方法欄における記載の背景情報として、パラメータ及び操作条件の許容範囲設定に関する資料を作成し CTD1.13 に添付することで承認審査において記載内容の適切性を審査側が効率的に理解し、審査の迅速化及び GMP 調査との連携を円滑に進めることが可能となる。

適切な出発物質から記載し、原則として反応工程を複数工程以上記載することが必要である。（平成 17 年 2 月 10 日 薬食審査発第 0210001 号 別添 1 や「原薬 GMP ガイドラインについて」）。反応工程とは共有結合の形成或いは切断を伴う工程で、塩交換や精製工程は含まない。反応工程数の充足性のみで、製造方法の適切性が判断されるわけではないことに留意する必要がある。2 反応工程なら良いということが独り歩きしているが、出発物質の選定の妥当性と管理戦略に対する評価は ICH

Q11 を参考にし行う必要がある。CTD・チェックリストにおける要求事項について ▪ 反応工程の妥当性について説明したか？（塩交換や精製工程は反応工程に含まない） ▪ 原薬の製造方法において、出発物質、基本骨格を形成する原材料、重要中間体及び最終中間体の管理基準は設定、または確認されているか？ ▪ 最終中間体以降の工程に使用される原材料（溶媒、活性炭等含む）全てについて、管理項目及び管理値が設定、または確認されているか？ 等の観点を検討することが重要である。

原薬製造方法に係る問題事例

海外製造所における変更事例の場合、海外製造所と MF 国内管理人、製造販売承認申請者 / 取得者との情報連携が重要な役目を担っているが、問題事例として下記のようなものがあった。

- EP モノグラフに記載されている医薬品が出発物質として設定されたため、十分な検討の上、適切な出発物質の再定義が必要となった。
- 重要な原材料の管理項目の試験方法（一変相当）が変更されていた。
- 大きな製造スケールの変更が情報共有なく行われ、バリデーションや承認書の変更が行われていなかった。
- 製造工程の変更について変更バリデーションを行っていなかったのでもやり直しとなった。

品質に係る相談サービス

積極的に相談制度を利用してもらうように促している。

- 対面助言：2012 年 1 月より提出前の申請資料の指導とアドバイス
- 簡易相談：例）MF 登録または変更に関する相談
- 軽微変更届事前確認相談制度（試行中）：一部変更承認申請か、軽微変更届出に対応しているかどうか確認するための相談

第 3 次中期計画（2014～2018 年度）

ジェネリック医薬品等の普及を図るため、以下の措置を実施する。

- 審査チームの強化：ジェネリック医薬品等審査

部は 2014 年 11 月に設立されたが、審査官の数を増やす必要がある

- 効率化／透明な審査の確立：CTD 申請の推奨、審査報告書の作成、製品特有の BE ガイダンスなどをまとめるために対面相談の経験を活用する
- 相談サービスの充実：相談の申し込みはすべて 2014 年 11 月以降受け付けており、新しいカテゴリの相談が審理中

原薬の現在のポリシー、実務、および利用可能な関連文書

- 薬食審査発第 021001 号 通知 2005 年 2 月 10 日：原薬製造の申請を述べている。申請者は単一の工程を登録しないことを推奨している。
- ICH Q11：2014 年 7 月 10 日、日本での ICH Q11 原薬の開発と製造の実施により、出発物質の選択はリスクに基づくものとなり、申請者はより長い製造ルートを提出するようになった。
- 厚生労働省が主催する「医薬品の開発・製造情報の研究」、サクラミル S2 モック（模擬ケース）

以上の通知が紹介されて講演を終了した。



〈原薬国際調達フォーラム ラウンドテーブルミーティング〉

講演会でご講演いただいた講師を中心に、APIC、PMDA ジェネリック医薬品等審査部の方々に加わっていただき、日薬貿と3者で、本日の講演内容を少し掘り下げるラウンドテーブルミーティングを開催いたしました。また、当会合は日本薬業貿易協会主催に加え、UBM と化学工業日報の協賛とご支援をいただきましたことを篤く感謝いたします。

当会合は参加団体の指定したメンバーのみ参加でき、マスコミや一般聴衆には非公開とすることにより、率直な意見交換がなされたと思われまます。

【参加メンバー】

APIC

Board Member の Ms.Marieke van Dalen、事務局の Mr.Pieter van der Hoeven、Managing Director ; Japan RA Subgroup の Chair である Ms.Maria da Graça Mata

PMDA

高木和則審査役、仁後知子審査専門員、夏井和子審査専門員、伊藤沙季審査専門員

日薬貿

角田秀雄会長、藤川伊知郎副会長（司会）、鷹見文隆法規委員、浅越 正法規委員

Ms. van Dalen の講演内容から何点かトピックをピックアップして質疑応答が行われました。残念ながら詳細は非公開となりますが、次のようなトピックについてディスカッションが行われました。

【ディスカッションのテーマ】

- | | |
|-----------------|------------------------|
| 1) 上流工程の管理 | 5) 出発物質の再定義（再設定） |
| 2) 既存 MF の審査 | 規制上のお出発物質（RSM）の議論の背景 |
| 3) 出発物質の選定 | 6) 規制上のお出発物質（RSM） |
| 4) 原薬のガイドラインの変更 | 7) ガイドライン：グローバル性および地域性 |



高木和則氏



角田秀雄会長



マリエケ・ファン・ダーレン女史



藤川伊知郎副会長（司会）



浅越 正法規委員



鷹見文隆法規委員

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 8) ガイドラインの解釈 | 1 1) 承認後の変更管理 (3 極比較) |
| 9) 出発物質を再設定した時の実際の影響 | 1 2) 一点記載 |
| 1 0) EU における新しい展開 | |

最後に角田秀雄会長による挨拶があり、来年もこのような会合を開催できることの期待を述べ、参加者、後援者の皆様に感謝し閉会しました。上記に掲げたディスカッションの項目については今回の生の報告でなく別の形で会員の皆様には必要な情報をお届けしたいと思います。今後とも提案等を通じて薬事規制の国際調和に関連するガイドライン等の改正に結びつけば良いと思われれます。

〈中国医保商会・日薬連の合同マッチメイキング〉

4月20日の午前中には中国医保商会・日薬連の合同のマッチメイキングに参加協力した。



【日 時】 2017年4月20日(木) 9:00～11:30

【会 場】 東京ビッグサイト会議棟 102号室

【言 語】 中国語・日本語同時通訳

【参加者】 中国医薬保健品輸出入商会 3名
中国工業情報化部 1名
在日中国大使館 2名

Mr. Jing Chunhai, Economic and Commercial Counsellor

Mr. Lan Naihong First Secretary

中国の製薬企業 38名 (25社)

厚生労働省 1名

日本製薬団体連合会(日薬連) 2名

日薬連国際委員会 5名

日薬連加盟団体の製薬企業 10名 (6社)

日本薬業貿易協会会員企業 8名 (5社)

日薬貿事務局 4名

【総 勢】 74名

【プログラム】

9:15～9:20 日本製薬団体連合会 木村政之理事長 挨拶

9:20～9:25 在日中国大使館 Mr. Jing Chunhai, Economic and Commercial, Counsellor 挨拶

9:25～9:30 中国医薬保健品輸出入商会 孟 冬平副会長 挨拶



木村政之理事長



Mr. Jing Chunhai, Economic and Commercial, Counsellor



孟 冬平副会長



王 小青氏



大原 拓課長補佐



名刺交換会の様子

- 9:30 ~ 9:35 中国工業情報化部 王 小青氏 挨拶
- 9:35 ~ 9:55 中国医薬保健品輸出入商会 孟 冬平副会長 講演
「中国の薬制および医薬品市場事情」
- 9:55 ~ 10:25 厚生労働省医薬品審査管理課 大原 拓課長補佐 講演
「日本市場参入への薬機法等の課題について」
大原課長補佐より日本市場への参入にあたりどの様な薬事上の要件があるのか説明があった。
- 10:25 ~ 11:25 質疑応答、名刺交換、自由交流
CPhI Japan 2017 に参加する中国医薬品産業の代表団と日本側との名刺交換会が行われた。
- 11:25 ~ 11:30 日本薬業貿易協会角田秀雄会長挨拶、集合写真を撮り閉会となった。

CPhI Japan 2017 に連動した交流

APIC 関係者による厚労省・PMDA 訪問、意見交換

●日 程：2017年4月21日（金）

●訪問先：

厚生労働省

武田俊彦医薬・生活衛生局長

山田雅信医薬品審査管理課長

PMDA

近藤達也理事長

赤川治郎技監

蛭田浩一ジェネリック医薬品等審査部長



厚生労働省

APIC のマリエケ・ファン・ダーレン女史、マリア・ダ・グラサ・マタ女史、ピーター・ファン・デル・フーベン氏の3人は、4月21日厚労省の武田医薬・生活衛生局長、PMDAの近藤理事長を表敬訪問された。また、数年前から議論されていた欧州と日本との変更管理、MF制度等に関する4点の差異について、厚労省とPMDAの課長補佐、審査役を交えて意見交換が行われた。



PMDA

CPhI China 2017 の報告

会場：上海 新国際展示場〔Shanghai New Int'l Expo Centre (SNIEC)〕

日時：6月20～22日

2017年6月20日、中国医薬保健品輸出入商会と日本薬業貿易協会が共催の日本医薬品市場と規制に関するセミナーは、上海で成功裡に開催されました。

中国医薬保健品輸出入商会の談事務総長の冒頭の挨拶に続き医薬品医療機器総合機構（PMDA）品質管理課課長の鳴瀬涼子女史が「PMDAのGMP調査の指導事例と今後の動向」について講演しました。続いて原薬の日本への輸出に関して日本薬業貿易協会の角田秀雄会長、藤川伊知郎副会長が参加企業の質問に詳しく答えました。90社以上の企業から110人以上の代表が今回のセミナーに参加しました。（中国医薬保商会の公表：120カ国、2,800企業、約50,000人の参加）。日薬貿参加者：角田会長、藤川副会長、堀顧問、王国際広報委員。

日本医薬市場及び法規交流会

会場 W3M5 日時 6月20日13:30～16:30

13:30～13:40 中国医薬保健品輸出入商会挨拶 談事務総長

「中国と日本の医薬品市場は相補的であり、貿易額は大きい、発展潜在力と将来性があります。市場と規制に関する交流により、中日医薬貿易の健康発展を促すことに繋がります。過去10年間で、中国医薬保健品輸出入商会と日本薬業貿易協会は緊密な関係を持ち、積極的に中日医薬品貿易における問題

や紛争の解決を促進しました。同時に中国原薬の日本市場に進出することをサポートし、高品質原薬を安定的に購入できるよう日本企業も支援してきました。今後も、中国医薬保健品輸出入商会は引き続き交流のプラットフォームを構築し、中日医薬貿易の更なる発展に力を尽くしていきます。」

13：40～13：45 JPTA 挨拶 JAPTA Greeting 角田会長

「中国医薬保健品輸出入商会の長年の協力に感謝すると共に、日中医薬品産業協力の将来を期待しています。」

13：45～15：00 「PMDA の GMP 調査の指導事例と今後の動向」

PMDA 品質管理部品質管理課 鳴瀬諒子課長

1. PMDA の GMP 調査状況
2. 最近の GMP 調査の指導事例 (Data Integrity の観点で)
3. 日本の GMP の動向 (GMP 省令改正)
4. アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターでの活動
5. まとめ

上記の掲題に沿った講演が進められた。実地調査については定期的な調査を増やすことが PMDA の今後の課題と思われる。データ・インテグリティについて不適事例の紹介もあった。DI の指導は従来から行っているがガイドラインの制定を検討している。GMP 省令の改正の動きについて次のとおり言及された。

- 1) 品質保証の充実
- 2) グローバルな医薬品産業の活動への対処
- 3) 最近の薬事上の不正問題から規制を通知レベルから省令レベルへの引き上げ等を目的として検討している

過去に指摘された6つのギャップのうちバリデーションを除く5項目に焦点を合わせて改正を進めている。

中国側に対して、今後医薬品の品質管理において経営陣の積極的関与を要望した。また、PMDA の国際貢献としてアジアトレーニングセンターの活動を紹介し、中国の参加を要請した。

15：05～16：30 質疑応答

残念ながら、時間の関係で鳴瀬女史は退席されたが、フロアから多数の質問があり、日薬貿角田会長、藤川副会長から回答を行った。

16：30～16：35 締め挨拶 Closing Remarks 藤川副会長

原薬を日本へ輸出や登録する際に起きた問題について、参加企業のメンバーが角田秀雄会長と藤川伊知郎副会長に薬事やビジネスに関する活発な質問がありましたが、中国側から今回のこのような質疑応答を含む活発なセミナーの開催は大きな成果が得られ、今後も同じようなイベントを開催してほしいと喜ばしい報告があった。



鳴瀬諒子課長



質問に答える角田会長、藤川副会長

第55回定時総会開催

平成29年6月14日、第55回定時総会が四谷の主婦会館プラザエフで開催されました。会議では昨年度の事業及び決算報告があり承認されるとともに、3月28日の理事会で承認された新年度の事業計画及び予算が報告されました。

また、今回は2年毎に行われている任期満了に伴う役員改選が行われ、理事13名、監事3名が選任され、当日の臨時理事会で会長、副会長及び専務理事が理事会決議により選定されました。常設委員会委員の任期も同日の総会で満了となり、会長から各委員長の名前がありましたので報告いたします。

総会後には永年功労者（公文雅章理事）の表彰式、薬事説明会が行われ、夕刻には懇親会が行われました。



臨時理事会の様子



新役員、委員長の紹介

薬事説明会では東京都福祉保健局健康安全部の河野安昭薬事監視担当課長による「偽造医薬品の流通防止に向けた取組」、東京都健康安全研究センター広域監視部薬事監視指導課の中村正巳統括課長代理による「GMP査察における指摘・指導に関する事項」について説明があり、114名の参加者がありました。次頁に概要を紹介します。



挨拶に立つ角田会長

○役員

会 長	角田 秀雄 (新日本薬業株式会社)
副 会 長	木村 貞勝 (木村産業株式会社)
副 会 長	藤川伊知郎 (藤川株式会社)
副 会 長	中村 幸彦 (不二化学薬品株式会社)
専務理事	市山 一聖 (一般社団法人日本薬業貿易協会)
理 事	相川 淳 (山川貿易株式会社)
理 事	岩城 修 (イワキ株式会社)
理 事	老田 哲也 (DSP五協フード&ケミカル株式会社)
理 事	公文 雅章 (サノフィ株式会社)
理 事	島 公志 (島貿易株式会社)
理 事	首藤 利幸 (コア商事株式会社)
理 事	平田 公秀 (日本バルク薬品株式会社)
理 事	渡邊 義之 (渡辺ケミカル株式会社)
監 事	有賀 博 (綿半トレーディング株式会社)
監 事	大塚 宏 (大塚会計事務所)
監 事	北島 大作 (株式会社イナガキ薬品)

○常設委員会委員長

総 務 委 員 会	木村 貞勝 (木村産業株式会社)
法 規 委 員 会	藤川伊知郎 (藤川株式会社)
試 験 所 運 営 委 員 会	公文 雅章 (サノフィ株式会社)
大阪試験所運営委員会	中村 幸彦 (不二化学薬品株式会社)
国 際・広 報 委 員 会	相川 淳 (山川貿易株式会社)
関 税 調 査 会	大石 邦子 (イワキ株式会社)
安定供給対策委員会	藤川伊知郎 (藤川株式会社)

①「偽造医薬品の流通防止に向けた取組 ～医薬品卸売販売業の視点から～」

東京都福祉保健局健康安全部 薬事監視担当課長 河野安昭氏

②「GMP 査察における指摘・指導に関する事項」

東京都健康安全研究センター広域監視部薬事監視指導課 統括課長代理 中村正巳氏

司会：藤川伊知郎法規委員会委員長

①の「偽造医薬品の流通防止に向けた取組」はC型肝炎治療の生物学的製剤（ハーボニー配合錠）の偽造医薬品の出現とそれに対する対応策を説明したものである。詳細については前号（第9号）に掲載されているのでご参照くださるようお願いいたします。

②「GMP 査察における指摘・指導に関する事項」

上記2題目には査察に関し東京都の薬事行政において医薬品品質管理につき関心の高い箇所についてお話いただきました。

平成25年8月30日「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の取扱いについて」及び平成25年12月19日「GMP事例集（2013年版）」により新たな管理項目となった6つのギャップについて再度の注意喚起がありました。

●6つのギャップ

- 品質リスクマネジメント
- 製品品質の照査
- 参考品等の保管
- 安定性モニタリング
- 原料等の供給者管理
- バリデーション基準（改正）

●品質リスクマネジメント

GMPの製造・品質管理を構成する要素であり、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みであり、製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法である。

●製品品質の照査

定期的または随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、または改善の余地があるか確認するために実施するもの。

原薬に関しては受入時における試験検査の結果などが対象になる。照査は通常年1回程度行う。

●参考品の保管

品質を評価する可能性に備えるための分析試料用のサンプルの保管については原薬にも適用される。



河野安昭氏



中村正巳氏

●安定性モニタリング

定められた保管条件下で有効期間、リテスト期間または使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性または有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従って監視し、記録すること。

●安定性モニタリングの実施主体

- ・原薬の安定性モニタリングは、原則として原薬の製造所で行う（11-76）。
- ・適切な取決めにより、他の製造所あるいは外部試験検査機関に保管及び試験の委託が可能である（11-74）。
- ・試験技術を適切に移管すれば、製造販売承認書に記載した製造所または外部試験検査機関以外に委託可能である（11-80）。
 - 取り決めで明確化する。

●原料等の供給者管理

- ・包装等製造業者が原料等を仕入れ、製剤製造業者に供給している場合の管理
 - 仕入れに対し、供給者管理を行う必要がある。
 - 製造販売業者が原料の供給者を評価している場合は、その内容を確認、承認すればよい（11-82）。

●バリデーション基準（改正）

- ・日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用する。
- ・医薬品開発あるいは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には、必要な技術移転を実施する。

更に改めて下記の事項が強調されました。

●試験検査に関する指摘・指導事項

- ・原薬製造業者からの試験成績書について頻繁に見られる問題点は
 - 判定基準や試験方法が不明確なものがある。
 - 承認書と異なる試験方法を用いている。

●先行サンプルの有効性については

→原則、受入試験のサンプルとしては否定されている（11-20）との説明があった。



会場の様子

第 36 回 ICH 即時報告会

6月30日、全電通労働会館に於いて、本年5月27日～6月1日にカナダ・モントリオールで開催されたICH総会、管理委員会、専門家作業部会の報告がなされた。

モントリオール会合概要

厚生労働省医薬・生活衛生局国際薬事規制室 高梨文人国際化専門官より概要の報告があり、ICHの新組織についての説明がなされた。特に中国国家食品薬品監督管理総局（CFDA）が「規制当局メンバー」に新規参加したことが報告された。

組織の拡大

ICH メンバー 14 団体 (2017 年 6 月)	ICH オブザーバー 23 団体 (2017 年 6 月)
創設規制当局メンバー	常任オブザーバー
厚生労働省・医薬品医療機器総合機構 (MHLW/PMDA)	世界保健機関 (WHO)
米国医薬品食品庁 (FDA)	国際製薬団体連合会 (IFPMA)
欧州委員会・欧州医薬品庁 (EC/EMA)	規制当局オブザーバー
創設産業界メンバー	インド中央医薬品基準管理機構 (CDSCO)
日本製薬工業協会 (JPMA)	キューバ国家医薬品医療機器管理機関 (CECMED)
米国研究製薬工業協会 (PhRMA)	シンガポール保健科学庁 (HSA)
欧州製薬団体連合会 (EFPIA)	南アフリカ医薬品管理審議会 (MCC)
常任規制当局メンバー	カザフスタン国家医薬品医療機器専門機関 (*)
ヘルスカナダ	ロシア連邦保健・社会発展省 (Roszdravnadzor)
スイスメディック	メキシコ連邦衛生リスク対策委員会 (COFEPRIS)
規制当局メンバー	台湾食品薬物管理署 (TFDA)
ブラジル国家衛生監督庁 (ANVISA)	オーストラリア医療製品管理局 (TGA)
韓国食品医薬品安全処 (MFDS)	地域調和イニシアティブ
中国国家食品薬品監督管理総局 (CFDA) 新規加盟	東南アジア諸国連合 (ASEAN)
業界団体メンバー	アジア太平洋経済協力 (APEC)
バイオテクノロジーイノベーション協会 (BIO)	東アフリカ共同体 (EAC)
国際ジェネリック・バイオシミラー医薬品協会 (IGBA)	湾岸協力理事会 (GCC)
世界セルフメディケーション協会 (WSMI)	汎アメリカ医薬品規制調和ネットワーク (PANDRH)
	南部アフリカ開発共同体 (SADC)
	業界団体オブザーバー
	医薬品原薬委員会 (APIC)
	医薬品関連団体
	国際医学団体協議会 (CIOMS)
	欧州医薬品医療品質理事会 (EDQM)
	国際医薬品添加物機関 (IPEC)
	米国薬局方 (USP)
	医薬品査察協同スキーム (PIC/S) : 新規参加

ICH は当初、EU、日本、米国の三極の規制当局と産業界の 6 者で創設された。その後カナダ、スイスの業界と当局も加わり、業界団体および他の薬事当局もオブザーバーとして参加していたが、最近の組織改革により各種団体のメンバーの所定のポジションが明確化された。

表にあるように“規制当局メンバー”国に対しては、“創設産業界メンバー”国あるいは地域とは薬事規制レベルにおいて現在差があるため ICH ガイドラインの適用に猶予が与えられているが出来るだけ早く追いつくことが望まれる。

* National Centre for Medicines, Medical Devices, and Medical Equipment Expertise

ICH
International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Human Drugs

規制当局メンバーによるICHガイドラインの実施 (implementation)

Tier (層)	ICHガイドライン	実施に関するルール
1	Q1 (安定性試験) Q7 (GMP) E6 (GCP)	・メンバー参加の条件として、実施
2	E2A (治験中の安全性情報) E2B (個別症例安全性報告のデータ) E2D (承認後の安全性情報) M4 (CTD) M1 (MedDRA)	・メンバー参加後に、優先して実施 ・5年以内に実施を完了させるための計画書を提出 ・選出管理委員会メンバーになるための推奨要件
3	上記以外の全てのガイドライン	・メンバー参加後に、できるだけ早期に実施

Ref: Articles of Association Article 11, Assembly Rules of Procedure 1.1.3

各規制当局メンバーの実施状況をICHウェブサイト公表予定

各作業部会の進捗

ステップ1

Q12：ライフサイクルマネジメント（ガイドラインの作成）。承認取得後の変更、改善の手続きの調和の促進。詳細は後述。

ステップ2（ガイドライン案の合意・今後各国でパブコメ）

S5（R3）：医薬品の生殖毒性試験法（ガイドライン案の改訂）
E9（R1）：臨床試験の統計的原則（付録の作成）

ステップ4（ICHガイドラインとして採択・今後各国で通知）

M7（R1）：DNA反応性不純物の測定と管理（付録の作成）
E2B（R3）：症例報告の電子的送信（ISO/IDMPユーザーガイドの作成）
S3A：マイクロサンプリングによる非臨床安全性試験（Q&Aの作成）
Q11：原薬の開発と製造（Q&Aの作成）詳細後述
E11（R1）：小児集団における医薬品の臨床試験（ガイドラインの改訂）
E18：共同利用のためのDNAサンプルの採取と情報管理（ガイドラインの作成）
M8：電子化申請様式（eCTD v.3.2.2 v4.0 Q&Aの作成）

「ICHQ11 の改定（原薬の製造）」

PMDA ジェネリック医薬品等審査部 高木和則氏

ICHQ11 については特に出発物質（SM）が工程記載のどこまで遡ってなされるべきか、その正当化はどのようになされるべきか、が曖昧であったので承認申請者と審査当局との間で異論が多発し審査が停滞するケースが多かったが、今度の Q&A の準備で問題の軽減に向かうと期待される。

集約されてきた下記質問に対してパブコメを踏まえて修正しモニトリオールにて仮合意に達した。

1. SSF ————— ICHQ11 は「出発物質は、原薬の構造中の重要な構成部分（Significant Structural Fragment）となる。」ことを述べている。合成過程の後半にもちいられ、明らかに SSF を含む中間体が出発物質（SM-Starting Material）として受け入れられないことがしばしばあるのはなぜか？
2. 不純物 ————— ICHQ11 は「通常、原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の章 3.2.S.2.2 で記述される製造工程に含める必要がある。」ことを推奨している。どの程度のレベルの類縁物質や変異原性不純物が原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼしたとみなされるのか？
3. 持続性不純物 ——— ICHQ11 の例 4 に示される「持続している不純物」とは何を意味しているのか？
4. 変異原性不純物 ————— 申請者は、どの製造ステップが原薬の変異原性不純物プロファイルに影響を与えているかを「原薬の選定と妥当性の説明」の一環として如何にして決定するのか？
5. 変異原性不純物 ————— 変異原性試薬及び中間体が関与する全てのステップあるいは位置化学的及び立体化学的な配置が確立される全てのステップは 3.2.S.2.2 における製造方法の記載に含める必要はあるか？
6. 全般 ————— 承認申請書類 3.2.S.2.2. に原薬の製造プロセスを十分に提供することを保証するためには、SM を選定・提案する際にどのような考え方を適用すべきか？
7. 全般 ————— SM を選定する際に、ICHQ11 の一般原則は全て考慮され、満足されるべきか？
8. 全般 ————— SM を選定するための一般原則は、複数の化学変換が中間体の単離を経ずして進行する工程に対しても適用されるか？
9. 全般 ————— SM を選定するための一般原則は、直線性の合成あるいは収束性の合成に対して SM を選定するために適用されるか？
10. 全般 ————— どのような要件が SM の規格にとって最も重要か？
11. 市販品 ————— SM が市販品でない場合、製造ルートに関してどのような情報を提供すべきか？
・カスタム製造

12. 市販品 ————— 市販品とカスタム合成品との間でどのような違いが存在するか？
・カスタム製造
13. 市販品 ————— 市販品を SM として用いる場合、承認申請書類にどのような情報を含めるべきか？
・カスタム製造
14. LCM ————— ICHQ11 には SM 以前のステップに対する承認後変更（例えば製造ルート、試薬、溶媒、SM 供給業者）のための特別なガイダンスが含まれているか？
15. LCM ————— ICHQ11 のライフサイクルマネジメントの項は SM のライフサイクルマネジメントにも適用可能か？
16. Q7 ————— ICHQ11 で述べられている SM は ICHQ7 で述べられている API SM と同じか？

各極でのパブコメ募集の結果、質問は下記のものに集約され、上記の質問に反映されている。主な論点は下記の通り。

- 5.1 SSF（原薬の構造中の重要な構成部分）
- 5.2 原薬に影響を与える不純物
- 5.3 複数の合成段階で残留する不純物
- 5.4 変異原性不純物
- 5.6 医薬品登録書類における製造プロセスの十分な記述
- 5.12 市販品の SM とカスタム製造の SM

これ等に加え Q&A の関係性を明確にするために PMDA は決定樹（Decision Tree）を用意している。
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Q_Q_Step_2.pdf

「ICHQ12」

PMDA 再生医療製品等審査部 岸岡康博氏

今回のモンテリオールの会合でステップ1になった。

現状の課題

- ・これまでライフサイクルの早期（開発から承認まで）に焦点が当たり、承認後の変更に関しての柔軟な運用は実現されていない。
- ・承認後の変更に関して要求される資料や薬事手続きが調和されていない。
- ・変更によるイノベーションや継続的改善の妨げが多発している。

目的

- ・製品ライフサイクルを通じて、より予測可能かつ効率的な方法で CMC に関する変更を行うことが可能となる枠組みの構築
- ・規制当局及び企業のリソースの最適化
- ・イノベーションや継続的改善のサポート、安定供給への寄与

適用対象

- ・市販品を含む化成品及びバイオテクノロジー応用医薬品・生物起源由来医薬品
(残念ながら原薬は当ガイドラインの範囲に含まれていない) ジェネリックについては各極の判断による。)

今までの作業では A) Technical Document Ver.8、B) 「ステップ 1 文書」の作成を行ってきた。
B) の「ステップ 1 文書」は 10 の章と 2 つの付録 Appendix、及び 7 つの付属書 Annex からなる。

ステップ1文書

Core Guideline (35 pages)

1. Introduction
2. Categorization of Post-approval CMC Changes
3. Established Conditions (ECs)
4. Post-Approval Change Management Protocol (PACMP)
5. Product Lifecycle Management
6. Pharmaceutical Quality System and Change Management
7. Relationship between Regulatory Assessment and Inspection
8. Post-approval Changes for Marketed Products
9. Glossary
10. References

Appendix1: CTD Sections that contain ECs

Appendix2: Principles of Change Management

Annex (19 pages)

Annex I: ECs- Illustrative Examples

Annex IA: Chemical Product

Annex IB: Biological Product

Annex II: PACMP- Illustrative Examples

Annex IIA: PACMP Example 1

Annex IIB: PACMP Example 2

Annex III: Product Lifecycle Management Document- Illustrative Examples

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

7

承認後 CMC 変更の分類

- ・ CMC の変更については 2 分類のみを表示しており、以下の薬事手続きを、各区分について 1 つ以上もつことを推奨する。なお、薬事手続きを必要としない変更もある。
- ・ 事前承認 (Prior-approval)
変更前に、規制当局の審査及び承認が必要な変更。
- ・ 届出 (Notification)
変更前または後に、定められた期間内に規制当局へ提出が必要な変更。

エスタブリッシュドコンディション (ECs) の概念の導入

承認申請データの法的拘束力のある情報であり、製品品質を担保するために必要と考えられる要素 (申請添付資料も含む)。ECs のいかなる変更も、規制当局への提出を必要とする。

承認後変更管理実施計画書 (PACMP) の導入

- ・ 変更にあたり必要となる要件及び試験の予見可能性及び公明性を提供する規制の手法
- ・ これを使えば低い変更分類の適用、あるいは短い審査期間が可能となる。

製品ライフサイクルマネジメント

個別製品のライフサイクルマネジメントの要約で、製造販売業者の将来的なライフサイクルマネジメントの策定を支援するとともに、規制当局の審査及び調査を促進するための手段。

これには上記にある製品の管理戦略の要約、エスタブリッシュドコンディション、変更分類、PACMP、に加えて、CMC に関する承認後のコミットメントを含む。

市販品の承認後変更

上記に加えて、市販品の変更を促進する方法を提示する。
更に、変更による安定性への影響を考慮し、安定性試験実施の考え方を提示する。
2018年6月の神戸での会合でステップ4に到達を目指している。

終了後の質疑応答

変更管理についての質問

日本では一変申請あるいは軽微変更届けと2分類しかないが、他の2極では中間のものがあり、3分類と言っても良いが、この部分の調和の可能性についての検討はなされたのか。今後の展開はいかがか？

回答

検討はなされていない。この部分については3極それぞれの独自の判断で処理される可能性が大きい。

承認当初のコミットメント

特に承認申請書 CMC の記載で、変更可能箇所において将来の一変あるいは軽微の変更の事前の記載がすすめられるのか？

回答

現在ディスカッションされているのでどのようになるのか今は申し上げられない。

原薬における変更管理

国際的な医薬品製造の分業が盛んに行われ、特にジェネリック医薬品においては原薬の相当量を輸入品でまかなう状況の中で承認取得後の変更管理において製剤のみに重点をおいた変更管理のルール作りは不十分と思われるがどうか。

回答

現在は原薬の変更管理については当ガイドラインのスコープにはない。



20th APIC/CEFIC European Conference on Active Pharmaceutical Ingredients

25-27 October 2017, Steigenberger Hotel am Kanzleramt, Berlin, Germany

第20回を迎えるAPICの2017年会合が下記のようにドイツのベルリンで開催されます。本年はPMDAジェネリック医薬品等審査部より、岡田祐輔審査専門員が講師として招待されています。原薬に関して、各国の薬事行政、ICH Q11, Q12の承認後の変更管理等品質管理や流通について講演がされ、行政当局と産業界とで高度で率直な議論が交わされます。

Program Outline

- 1) GMP の部 - Wednesday, 25 October 2017
 - Quality Metrics - Industry experiences so far
Betsy Fritschel, Johnson & Johnson, USA
 - FDA/ EMA Mutual reliance initiative: current Status
Anabela Marcal, Head of Compliance and Inspection Department EMA
 - Regulatory Starting materials: a GMP perspective
François Vandeweyer, Janssen Pharmaceutica, Belgium
 - GDP for APIs: the revised APIC How to do guide
Speaker from APIC Task Force
 - Continuous processing: industry experience
Raymond Boyse, Eli Lilly, Ireland (confirmed)
 - Counterfeiting APIs: welcome to the real world!
Hugo Bonar, HPRA, Ireland

- 2) GMP と薬事に関する部 - Thursday, 26 October 2017
 - Update on EDQM activities
Hélène Bruguera, EDQM France
 - ICH Q11 Q&A, a health authority perspective
Keith McDonald MHRA, United Kingdom
 - ICH Q12: Benefit and Challenges from a Regulatory Point of View
Jean-Louis Robert, Co-opted CHMP member, ICH Q12 EU topic lead, U.K.
 - Current Status of Generic Drug Review in Japan
Yusuke Okada, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japan

- 3) 薬事行政に関する部 - Friday, 27 October 2017
 - ICH Q3D global implementation: the generic industry's view
Mechthild Sander, Alfred E. Tiefenbacher, Germany
 - ICH Q3D – QWP's point of view
Sven-Erik Hillver, Medical Products Agency, Sweden
 - Generic industry's experience with API variations
Koen Nauwelaerts, Medicines for Europe, Belgium
 - Post approval changes: a case study
Marieke van Dalen, Global CMC RA/CRS, Aspen Oss B.V., The Netherlands
 - Final Discussion, Closing Remarks