



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7号

2016

11

November

2016年11月15日発行（年4回発行）

対談

武田俊彦×角田秀雄

厚生労働省医薬・生活衛生局長 一般社団法人日本薬業貿易協会会長

「就任のご挨拶」 医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部長 蛭田浩一

CPhI Korea2016 の報告

2015 年年商による中国製薬企業ランキング

解説「秘密保持契約の実務」③

解説「米国 FDA の外国製造所査察の現状」

連載 労務講座③ 「海外出張中の各種保険の適用」

CONTENTS

対談

03 武田俊彦（厚生労働省医薬・生活衛生局長） × 角田秀雄（一般社団法人日本薬業貿易協会会長）

- ご就任の感想・抱負
- ジェネリック医薬品市場
- ジェネリック医薬品の価格
- 国際的な規制調和
- ジェネリック医薬品産業の国際化
- MF 登録制度、国内管理人、変更管理
- PIC/S
- 日薬貿に対する期待

09 「就任のご挨拶」

医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部長 蛭田浩一

10 「CPhI Korea2016 の報告」

- PMDA 品質管理部医薬品品質管理課 志岐久美子調査専門員
- PMDA 規格基準部医薬品基準課 鈴木祥悟基準専門員

17 「2015年 年商による中国製薬企業ランキング」

18 解説 「秘密保持契約の実務」 ③

弁護士 三山裕三

23 解説 「米国 FDA の外国製造所査察の現状」

裏表紙 労務講座③ 「海外出張中の各種保険の適用」

プラセール社会保険労務士法人 朝倉成夫



武田俊彦 × 角田秀雄

厚生労働省医薬・生活衛生局長

一般社団法人日本薬業貿易協会会長

期待のエース登場、武田局長大いに語る

ジェネリック医薬品 80%のシェア獲得への期待と医療・医薬品業界とその周辺へのインパクト、長期収載品のなくなる医薬品業界の生き残りを賭した市場の構造転換、原薬調達がグローバル化する中で、如何に品質確保と安定供給していくか。

ご就任の感想・抱負

角田秀雄（以下角田） この度は医薬・生活衛生局長にご就任おめでとうございます。局長は旧薬務局の勤務経験がおありだそうですが、薬務に戻ってこれたのご感想はいかがでしょう？

武田俊彦氏（以下武田） 仕事の上で経済課長を経験したり、ジェットロにも出向していたので、医薬品との係わりは色々なところでありましたが、昔の薬務局で言うと、経済課に1年、企画課に1年、かなり前の昭和から平成に変わるころの時代のことですから、久々に規制当局に戻ってきて、制度も随分変わってきていますし、昔なかった課題も沢山あるような気がします。

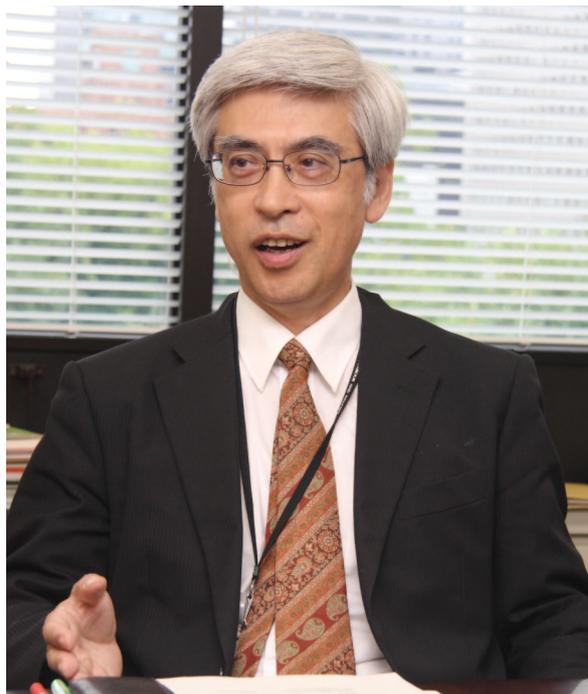
ただ、安全性の確保が重要であるということとは変わっていないと思います。今の時代の要請に沿う新しい規制行政の在り方というものを色々考えていかなければならない時期なのかと思います。

ジェネリック医薬品市場

角田 GEが段々シェアを上げるように政府の方針が変わってきていますが、80%シェアに向けて、我々としても色々問題を抱えています、骨太の方針2015のGEシェア80%目標の達成の見通しについては、どのように考えておられるでしょうか。

武田 昨年、骨太の方針でGEシェア80%の目標を立てたときは、保険局にいたので、経済課ともいろいろ議論しながら、高めの目標ではありますが、実行可能な水準であるということで設定させていただいた経緯があります。

実行の時期については、政府内で色々議論がありましたので、実際どれくらいの時期に達成できるかということは、メーカーの供給体制その他の問題もありますので、これからきちんと見ていく



武田俊彦氏（たけだ・としひこ）

| | |
|-----------|----------------------|
| 1983年 3月 | 東京大学法学部卒業 |
| 1983年 4月 | 厚生省採用 |
| 2006年 9月 | 厚生労働省医政局経済課長 |
| 2008年 7月 | 同 保険局国民健康保険課長 |
| 2009年 7月 | 同 医政局政策医療課長 |
| 2010年 7月 | 同 保険局総務課長 |
| 2011年 8月 | 同 参事官（社会保障担当） |
| 2012年 9月 | 総務省消防庁審議官 |
| 2014年 7月 | 厚生労働省大臣官房審議官（医療保険担当） |
| 2015年 10月 | 同 政策統括官（社会保障担当） |
| 2016年 6月 | 同 医薬・生活衛生局長 |

必要があると思います。80%を目指すということは政府として決定したということになるので、産業界もこれを前提に取り組んでいただきたいということです。

かつて数量シェア30%目標という時期があって、その頃当時の経済課にいたので、GEの目標引き上げ、そのための環境整備については、人一倍関わってきたつもりであります。そしてこの問題は簡単ではないと思います。患者さんも絡むし、

医療機関、薬局やメーカーも絡みます。そういう中で高い目標を達成するためには、色々な関係者のご理解とご協力がなければ実現しません。

厚労省全体で環境整備をしていくことが大事だと思います。最近言われているのは依然として品質に対する懸念の声があるということであり、その品質に関する声に行政として応えるというのが、行政の立場から一番大きな柱になります。このため、国立医薬品食品衛生研究所の中に GE 医薬品品質情報検討会というものを置いて、ここを司令塔として位置付けて品質確保をやっていきます。

PMDA でもくすり相談窓口に寄せられた品質に関する意見については、必要に応じて検査を実施することで品質の確保をやっていきます。

単に製造段階で GMP を守ってもらっているということ以上に、流通しているものについても国による一元的な品質確保という面で品質・安全性の確認をやっていくということにしているわけです。医療機関によっては、または薬局によっては、すでに 80% を超し、さらにその上にいっている所もあるので、国全体としての 80% というのは高い目標ではありますが、そこを目指していくということには変わりはありません。

ただ、そうなると長期収載品のマーケットがほぼなくなってくるので、これは産業界にとっては大きな話でもありますので、医薬品産業界全体に対する目配り、配慮も並行してやらなければならないし、これは別の面ではありますが、GE80% 時代の行政の役割であり、産業界の課題でもあると思っています。

角田 これは既定の方針としてよく理解しています。私共は安定供給という業界の要望に応えるべく努力しています。日薬貿は試験所を持っており依頼される品質検査を行い、これまでは 10 営業日で試験を完了していましたが、急に試験依頼が増えて現在では長いもので 1 か月程かかっています。そのため、急遽、大阪試験所は移転拡張、東京試験所は増設準備を検討して依頼に応えるように進めています。

武田 品質の確保とか品質に対する信頼性ということから言えば、行政がやっているというだけではなくて、医薬品に関与する民間でも色々な段階で検査されていくということが非常に大事で期待している所でもありますので、よろしくお願ひしたいと思います。

角田 これまでは年間 4,000 ロット程度の試験

検査依頼でしたが、今年度はたぶん 5,000 ロットくらいまで増えそうです。3 年前頃までは中国、韓国の原薬については不適のものがかかりありましたが、最近不適のものは減ってきています。

武田 私共の観点からすると、各国の規制が国際調和されて国際的な水準になっていくということが、行政の課題となります。そちらの方は各国政府と協調してやっていきますので、水際というか、国内に入ってきた段階での品質検査をしっかりとやっていただくということは我々としても有難いと思います。

角田 品質の確保は業界全体の信用に繋がることですので、そのための人材育成も始めました。

私ども商社は新しく仕入れる場合、以前から工場の監査をやるようにしていましたが、監査の仕方を先月から 15 ～ 20 人程集まって、3 日間コースで国内原薬工場に協力していただき、それを模擬監査するトレーニングということも始めました。

現状では各社がそれぞれの見方で監査をするので、外国の製造業者が戸惑っています。

武田 海外の企業にも日本の規制を理解してもらうのも非常に大事な取組だと思いますし、海外原薬について、それだけ日本の各企業が努力をされているというのは、もっと週刊誌をはじめとしたメディアにも取り上げてほしいですね。

角田 業界紙には取り上げてもらっていますが、一般紙にはまだです。PMDA にもご協力いただいて、CPhI（原薬国際展示会）では数年前から毎年説明会を開催し質疑応答もやっています。最初の頃は幼稚な質問ばかりでがっかりしましたが、最近では質問レベルも上がってきて、具体的な質問が多くなり手ごたえがあります。韓国からも要望があって PMDA の方に韓国に行って講演してもらいました。インドからも説明会の要望があり、私どもの協会の予算にも限りがありますが、できる限り対応しようと考えています。

つい先日は台湾政府からの訪問を受け、同じような話になりました。台湾政府は先方でお金を出すと言っています。最近では、厚労省も国際薬事規制室ができて、積極的に取り組んでいただくようになりましたので非常に助かっています。

武田 我々から見てもアジアは非常に大事だと思います。昔から日米欧三極で情報交換と連携を主体としてやってきた歴史がありますが、最近は特に中国、インドとの関係を深めています。官民でその辺の連携を深めていくことが大事だと



角田秀雄

思います。

角田 原薬の調達先としては出発原料まで遡ると世界の8割位まで中国に占められています。インドも出発原料を中国から買って原薬を作っています。そういうことで中国メーカーのレベルを上げていく必要があります。中国にはメーカーが4,000社もあり、我々が長年付き合いのある中国医保商会もメーカーが減っても仕方ないという覚悟で厳しく指導を始めています。

武田 そういう意味でいうと中国を主体としたアジアから世界へ原薬の供給がされているということですから、日本の企業が厳しい監査をすることが、世界のためにも役立つということかも知れないですね。

角田 中国医保商会との付き合いのほか、中国化学製薬工業協会とも連携しています。こちらはメーカー自身の団体であるので、薬事関係の通知が出されると英訳したものを渡して、向こうのホームページにも載せてもらおうかと考えています。

武田 中国には日本の基準に合っていない会社がかかりあるのでしょうか。

角田 残念ながらあります。中国でもGMP基準は制定運用されていますが、具体的にどうやってバッチレコードを残したらよいのかとか、初歩的などが理解されていないケースがあります。品質はよいのですが、調査に訪問すると書類が残されていないとか、鉛筆で書かれていたりとか、

そんなレベルの会社が多くあります。失敗したデータを削除したりしているところもあります。一方で、米国が徹底的に指導した会社もあり、こちらは高いレベルにあります。ただ、このような会社は日本のビジネスが小さいということで、日本に売ってくれないケースもあります。

GEマーケット向けには中国の中堅企業を相手にしています。小さいところは手間がかかりすぎます。そこは中国医保商会幹部も理解してくれて、よいメーカーを紹介してくれるようになりました。

武田 大変心強いことだと思います。

角田 一番よいのは多分、韓国だと思います。韓国は近いし、日本語を話す人も多いし、生産規模も中国より小さい。韓国企業にとっても日本市場は魅力的で一生懸命、日本の薬事制度を勉強しようとしています。この二つの供給先を押さえておけば原料不足にはならないと思います。インドは積極的にアプローチしてきますが、自分の会社の問題が解決すると音信が途絶えたりします。最近インドの団体と交流が進みつつありますが、まだ十分にお互いのポジションが理解されていませんので、徐々に親交を深めたいと思っています。

武田 よろしくお願ひしたい。

角田 当方の希望として行政当局から英語で色々な情報を発信してほしいと思います。

武田 薬事規制の体系は複雑で膨大になるので、今やインターネットで情報がどんどん流れるようになってくると、英語によるニーズが非常に高いと思うので、我々としても海外への情報発信について予算要求もしつつ、取り組んでいきたいと思っています。

角田 今までも通知の英訳したものをPMDAにも届けて見てもらったりしていますが、そういうお手伝いはさせてもらいます。

各社がバラバラに翻訳して流してしまうと、色々な翻訳が出て後で大変になるので、日薬貿の委員会で翻訳したものをホームページに掲載したり、CD版を作成して配付したりしています。サポートを是非お願ひしたいと思います。

ジェネリック医薬品の価格

角田 GEの薬価について、これ以上安くなると採算が取れなくなることを心配しています。原料の採算を割りかけているものが増えていきます。発売して15年も経つと原価的にメーカーも我々も

厳しい。薬価について配慮していただきたいと思っています。

武田 GEの薬価は昨年の総合戦略を作るときに国際的に見て高いのではないかとの意見がありました。そこでデータを見て議論しようということになって、GEの価格自体は国際的に高いものもあれば、安いものもあります。日本が圧倒的に高いわけではありませんが、中医協に出てきたデータでは薬価差が非常に大きいものがあります。それを踏まえて今度の5割（4割）に決められた経緯があるので、このあたりの議論は今後も続くと思います。5割になったが、それでもまだ何割引きかで売ってくるものがあるというのは、まだ下げる余地があるようになってくる可能性が強いので、そのような販売の仕方をしているところはある程度流通面でも襟を正さないと、GE業界全体が苦しくなるでしょう。販売の慣行というか流通慣行というか、薬価差で販売しようとする業界のこれまでの流れを少し変えていく必要があるのではないのでしょうか。そうでないと色々なところにしわ寄せがきて、苦しくなると色々なところを切り詰めていく、相変わらず薬価差で医療機関には利益を出しつつ、流通や仕入れのところで無理にコストを下げようとする、安定供給はとてできないと思います。

角田 GEの競争はほとんど価格だけになっています。

国際的な規制調和

角田 ICHを中心とした国際的な規制調和と、今後、MRA（相手のGMPを認める）を展開していくことについて、どのようにお考えでしょうか。製剤については、EUとMRA締結されていますが、原料は除かれています。今のままでは余計な査察がお互いに必要になります。

武田 昨年、国際薬事規制調和戦略を出して、私どもの姿勢をはっきり出したことについて、非常にポジティブに受け止めてもらっている方が多い。それに実行・成果が伴っていかねばなりません。色々なやり方がありますが、規制当局同士であったり、ICHの場などでPMDAに参加してもらい国際調和を進めることにより、厚生労働省医薬局だけのキャパシティではとてもきめ細かなことができない場合であっても、どんどん成果は出てくると思います。それに加えて英語での情報発信

も進めていかなければなりません。日本の薬事制度を理解してもらうことによって、さらに国際調和が進むと思います。例えば法令通知ガイドラインについて、翻訳して周知する情報発信経費を来年度の予算でも概算要求しています。是非そういうところは力を入れていきたいと思っています。

さらに、できれば海外にもリエゾンみたいな形で人を出して、直接的に事務所をおければよいが、それは厚生労働省全体の課題になってきます。旧厚生労働省はあまり国際的な役所でなかったが、一部の大使館には派遣しているし、ニューヨークや、かつてはロンドンのジェトロにも派遣し、苦労しながら国際展開を進めています。厚生労働省がジェトロに初めて人を送ったのは昭和の時代、私が二代目でした。

海外での日本の薬事情報を提供するニーズが結構あると私自身が実感しています。

最近ですと中国、インドにおいて、大使館に厚生労働省から派遣されている書記官が中心になって情報発信と規制当局との繋ぎをやっています。ここ数年、目覚ましい進歩を遂げています。一気に海外事務所を出すのは難しいので、アジアの重要な場所に専門的な人材を長期間派遣することもやっていますが、海外事務所に近い機能になるところをアジアの核となるところへ、機能を置くことを、これも概算要求しています。

是非、国際規制の調和、国際間の協力関係、理解の促進に力を入れていきたいと思っています。

角田 3年程前から欧州のAPIC（欧州原薬委員会）という大手原薬メーカー団体の年次総会にPMDAから参加してもらえるようになり、協力に感謝しています。海外の規制当局や産業界と直接話ができるので、これを続けていくと人間関係も深くなり細かなニュアンスのところまで話せて日本に対する理解が得られると思います。

武田 日本人の苦手なところですが、顔の見える関係づくりは非常に大事なことで、是非、どういう場所が重要かということを教えてください。我々としても誰か派遣して協力できることはやっていきたい。

角田 今年も開催されますので、ご協力をお願いします。

JPの英語版はこれまでは1年以上経ってから発行されていましたが、今回の第17改正版では8月末には出され、予想より早く出してもらって画期的なことだと思います。

パブコメもこれから英語で求めるようになるという説明もあります。海外には一番喜ばれます。今までは海外から輸入していても、海外メーカーから意見を言うチャンスはありませんでした。ただ、意見募集期間が3か月という期間は短すぎます。改正された規格及び試験方法でこの試験をやってみて、それから意見を出すとなると3か月では足りません。欧州では1年くらいの期間を取っているの、日本ももう少し余裕をもっといただければ有難いと思います。

武田 なるほど、パブコメを海外から英語でも求めるようにすることはよいことですね。

角田 国際化には我々もできるだけ、協力していきたいと思います。

ジェネリック医薬品産業の国際化

角田 GEメーカーの国際化への後押しも必要ではないでしょうか。

残念ながら現在のGEメーカーには国際的なファンクションがほとんどありません。

先発メーカーだけが国際展開してもGEができれば、産業全体の国際化にはならないのではないのでしょうか。

武田 GE80%時代ということで総合戦略ができましたが、作成過程でGE産業はどのような方向を目指していくのかという議論があって、やはり国際展開を目指してほしいということになりました。二つの意味があって、一つには日本は島国であり、高齢化を迎えて経済的には外を目指していくことをあらゆる産業が考えないと、この国の高齢化を迎えるのは難しいでしょう。もう一つはGEシェアが60、70、80%と高まることに伴って、これまでは成長産業としてやってこられたが、シェアの拡大はそこから先はないだろうと、そうすると政策増がなくなって、ニーズの増に依存したマーケットの成長になってきます。さらには大型品の特許切れが少なくなってくるというのが視野に入っています。これから特許切れになるのは化学合成品から難しい高分子の生物学的なものに移っていきます。単純なGE産業では技術的に製造できるものには限界もあり、色々な意味で今までとは違った産業環境に直面し、そういう意味においても国際化は避けられないと思われます。

日本のGEメーカーは群雄割拠で、大きい所もあるが非常に小さいところも沢山あり、国際化は

規模がないとなかなか展開ができません。しかし、産業全体としては国際化が避けられない。そういうことを考えると、企業にとってもある程度の規模の拡大とか、そのための集約化とか再編はいずれ起きてきます。それは避けられない方向でもあるし、我々行政の立場からいっても望ましい姿と思います。

しかし、そのための支援策は直接的には難しい。それぞれの企業の経営判断もあるので、私どもとしては保険局とも連携し、なるべく規模の拡大、国際展開に繋がることを常に考えていきます。具体的に何をどうするというではありませんが、個々の政策を考えていく上では、そういうことを頭において考えていくことが必要ではないでしょうか。

角田 非常に的確なお考えをお聞かせいただき有難うございます。

中国からも最近売り込みよりも、日本の製剤をどうして輸出してくれないのかという質問が中国医保商会からもきています。

武田 ジャパンクオリティに対する信頼性は高いですからね。

角田 お金持ちはジャパンクオリティを信頼して日本で爆買いをしています。中国政府はUSPを受け入れているがJPを受け入れていません。日本で規格に合うものを作って輸出しないと売れないという問題がおこります。JPを普及させるか、USPの受入をしないとできないという壁があります。

武田 規制の国際調和にはいろんな課題があるが、日本と中国が連携するということは非常に大事だと思いますし、そのことを繰り返し中国政府にも理解してもらえるよう働きかけることが必要かなと思います。そういう風に考えると米国がすべてではないと思います。

角田 もう一つは中国からの引合いを日本のGEメーカーに持っていくと、量的に1桁大きいので、製剤工場を新たに作るくらいの規模になるのでマッチングが難しいところです。

武田 GE業界は急速に生産設備を拡大していますので、いずれ海外に出す余裕がキャパシティブには出てくるでしょう。

角田 中国は逆に韓国に売り込まれていますが、日本ももう少し余裕が持てるようになれば、大規模な製販業者も出てきて、まだまだ伸びるのではないかという気がします。

MF登録制度、国内管理人、変更管理

角田 それから今、輸入に当たって業界で問題になっているのは、MFの登録制度、国内管理人、変更管理の3つが絡まって混乱を招いています。

日本でMF登録するときには、外国からCTDを受け取ると、JPに基づいてアウトラインを書き直さないとはいけません。書き直すときに齟齬が生じる要素があります。また、外国でもCTD作成において英語に翻訳していますので、翻訳の仕方によっては現場に行ってみると違いが見つかることがあります。CTDそのものを英語で審査してもらえれば齟齬も生じないのではないのでしょうか。製販業者にはアウトラインしか示せません。

GEでもCTDで審査を行うという方針が出されましたが、欧州からはCTDの英文をそのまま読んで審査してほしいと要求されています。

翻訳のミスは海外に責任はありません。全然わからないところで審査が止まっているというのは海外メーカーにとっては不可解なことです。

お願いしたいのは軽微変更届について事前相談制度ができましたが、原料は対象になっていません。何とか人を増やすか、事前相談を原薬にも適用することが望めます。

武田 今話があったような様々な課題について、基本、MF制度と国内管理人の選任とか大きな制度的な枠組みについては、ある程度制度化が図られて、これを今すぐ変えるということは思っていないと思いますが、いろいろご意見もあるように思いますので個別な課題について出してもらえば、対応できるものもあると思います。英語のドキュメントで審査することは昔から言われていますが、PMDAもかなり英語のドキュメントを受け入れるようになってきていると聞いています。人材の問題や、手数料の引き上げ問題もあり、ある程度負担してもらわなければ人も増やせません。その点もご理解いただきたいと思います。

PIC/S

角田 PIC/Sに加盟しましたが、関係する国、例えば欧州、台湾、韓国とMRAやMOUを締結してもらえれば、オーバーラップする部分を大分減らせます。前向きに考えていただけるとありがたいと思います。

武田 PIC/Sへの対応はある程度これからということもあるかと思いますが、国際調和は局を上げてやるようにしているので、できるだけ成果が見える方向で取組めればよいかなと思っています。どの辺りに期待されているのか教えてもらえれば頑張っていけるかと思っています。

日薬買に対する期待

角田 最後に当業界や日薬買に期待することなどありましたら、お聞かせ願えますか。

武田 医薬局の立場としては医薬品の安定供給と品質確保に尽きるわけです。今後、医薬品のボリューム的にはGEが増えていって、原薬の輸入も増えてくるので、数量的には国民が使う薬の大半がGEになり、海外からの原薬輸入に安定供給と品質確保のかなりを依存する時代が近づいてきます。そうすると冒頭でも言いましたけれど、行政は行政としてしっかり対応していきますが、関係者が皆、薬を安全なものとして流通させて使っていくことが大事だと思います。

これまで先発メーカーが負っていた責任をGEメーカーと原薬輸入業者にバトンタッチされつつある訳です。

我が国の医療を支える重要な役割の一端を担っていただき、国民の信頼につながるようにしてもらえればありがたいと思っています。

高齢化に従って、薬に対する国民のニーズが高まってくるとは思いますが、全体としては薬だけが健康の手段ではないので、薬、食事、栄養、運動と組み合わせながら高齢化を乗り切っていくことだと思います。

そのように薬だけではないが、薬が大きな柱であることには変わりはないので、行政と一緒に国民医療の確保の一翼を担っていただければ、ありがたいと思っています。

協会としていい活動されていることがよくわかりましたので、要望していただくところは要望していただき、ご自身で取り組まれているところは是非、発展させていただき、ともに日本のために仕事ができればと思いますのでよろしくお願ひしたいと思います。

角田 本日はご多忙中貴重なご意見をお聞かせいただき、大変ありがとうございました。

(2016年9月16日開催)

就任のご挨拶

本年7月1日付けでジェネリック医薬品等審査部長に就任いたしました蛭田でございます。

一般社団法人日本薬業貿易協会及び協会加盟会員各社の皆様方には、日頃から、私どもの業務に関して、ご理解とご協力を頂いており、この場をお借りしてお礼申し上げます。

我が国では、ジェネリック医薬品使用促進のため、様々な施策が進められており、平成29年央に数量シェア70%以上とし、平成30年度から平成32年度末までの間のなるべく早い時期に80%以上とするとの目標が定められております。

私どもは、ジェネリック医薬品等の普及を図るため、第3期中期計画において、具体的な目標を設定し、業務を遂行しております。主なものを紹介します。

一点目は、審査の透明化や効率化を進めております。平成29年から原則義務化されるCTDの試行的受け入れ、審査報告書の公表、更に、生物学的同等性に関する新たなガイドラインの公表など、積極的に行っております。また、国際化への対応を積極的に行っており、IGDRP（国際後発医薬品規制当局プログラム会議）やICH（医薬品規制国際調和会議）などに参加し、国際的な規制レベルと調和した審査を推進しております。

二点目は、審査期間の短縮です。新規申請品目や一部変更申請について目標を定め、申請者と一体となって目標達成に取り組んでおります。

三点目は、品質相談や生物学的同等性相談等の円滑な実施です。承認申請前に、申請者と審査側が議論することにより、論点が明確化されることから、承認申請後の迅速な審査が期待出来ます。また、相談者のニーズに応えるため、昨年10月より、軽微変更届事前確認相談を導入しております。今後も体制強化を図りながら、皆様のニーズに応じていきたいと考えております。

最後に、私どもは、監督官庁である厚生労働省

ジェネリック医薬品等の普及を図るため
具体的な目標を設定し、業務を遂行



医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部長

蛭田浩一

1992年厚生省（当時）入省。その後、環境省、医薬食品局食品安全部基準審査課、食品安全委員会、医薬7食品局監視指導・麻薬対策課、国立長寿医療研究センター、PMDAレギュラトリーサイエンス推進部などを経て、2016年7月より現職。

や関連業界の皆様方と連携をはかりながら、ジェネリック医薬品等の審査を的確、かつ迅速に行って参る所存です。今後ともご理解とご協力をお願いいたします。

CPhI Korea 2016の報告

韓国のソウルで CPhI Korea2016 が COEX 展示場で 8 月 23 ～ 25 日にわたり開催されました。今年は 3 年目で来年以降も増加すると思いますが、出展社数は 160 社、訪問者数は約 5,000 人とのことでした。

日本から PMDA 品質管理部医薬品品質管理課の志岐久美子調査専門員、規格基準部医薬品基準課鈴木祥悟基準専門員のお二人に講師として参加いただき、開催された講演会で 8 月 23 日午後にそれぞれご講演を頂きました。

130 名席の会場がほぼ満席となり、終了後の質問も多く大変盛会で、講師のお二人と派遣いただいた PMDA に感謝申し上げます。

日薬貿からは藤川副会長、藤野顧問、堀顧問が参加し KPTA と交流をはかりました。

講演者お二方のプレゼンテーションのハイライトを下記に紹介いたします。全体については当協会のホームページにアップロードしてあります。

海外における査察や監査が問題になっていることから会員の皆様には参考になるデータが多いと思われます。また、関連するデータが、下記の PMDA のサイトに収載されています。

<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/gmp-qms-gctp/0003.html>



壇上に立つ KPTA Kim 会長



志岐久美子調査専門員の講演

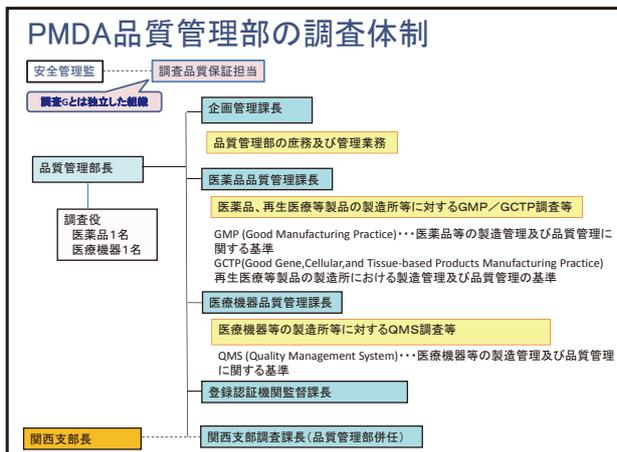


鈴木祥悟基準専門員の講演

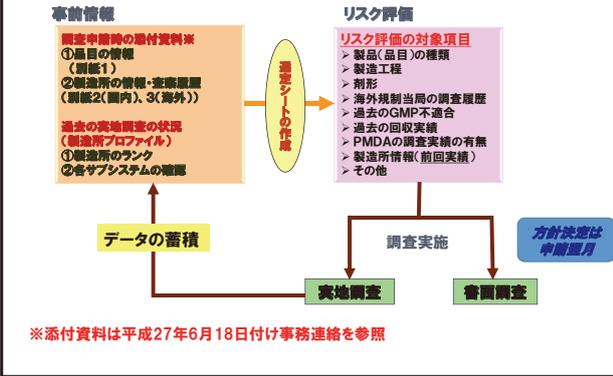
PMDA 品質管理部医薬品品質管理課 志岐久美子調査専門員

PMDA's GMP Compliance Inspection
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

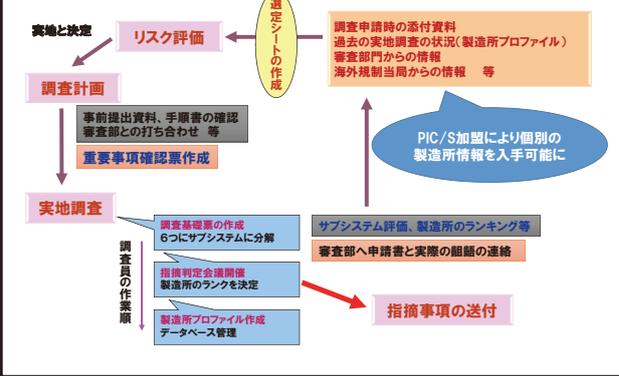
Kumiko Shiki, Inspector
 Division of Pharmaceuticals
 Office of Manufacturing/Quality and Compliance
 2016.08.23 CPhI Korea



リスクに基づいたGMP調査手法の選定

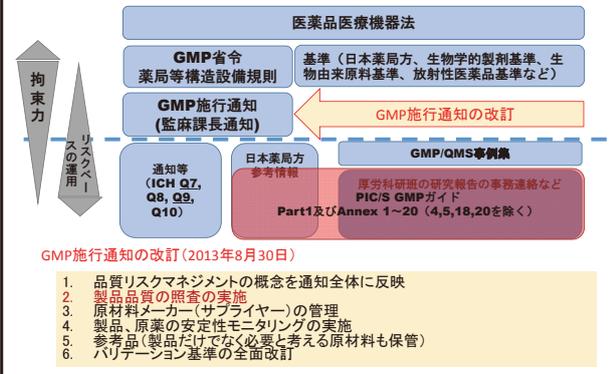


製造所情報のライフサイクルマネジメント



リスクに基づいたガイドラインの活用

GAP分析から日本とPIC/SのGMPは同等と判明したが、さらなる品質保証充実のための手当



製品品質の照査について

- GMP事例集で示した12項目の例示
- 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
 - 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
 - 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
 - すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正措置、予防措置の有効性についての照査
 - 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
 - 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更(輸出届事項の変更を含む。)についての照査(※)
 - 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
 - 品質に關するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
 - 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
 - 既得製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の契約についての照査(※)
 - 関連する装置及びユーティリティの適格性評価状況
 - 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査
- ※製造販売業者が主体的となる事項であるが、製造業者も関与するものを含む。

「医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」(2015年6月18日、PMDA事務連絡)にて定期調査で求める資料として「製品品質の照査に関する資料」を求めることとしています。<http://www.pmda.go.jp/files/000205694.pdf> (英文準備中)

製造所の格付けについて

(PMDA内部評価データ)

◆PMDAにおける現地調査結果から、製造所評価をS,A,B,C,Dに格付け(不備事項の程度・数やサブシステム毎の評価をもとに総合評価で格付け)
D: 不適合製造業者 C: 適合だが継続的な指導が必要な製造業者

*格付けS,A,B,Cは、いずれも「適合」

| 主な地域 | 現地調査件数 2007.12-2015.12 | 製造所格付 | | 合計 | C, Dの率% |
|------------|---------------------------|---------|-------|-----|---------|
| | | C | D | | |
| アジア(日本を除く) | 291 | 74(14) | 7(4) | 80 | 27% |
| EU | 128 | 7(2) | 0 | 7 | 5% |
| 北米 | 75 | 6(1) | 1(1) | 7 | 9% |
| 中南米 | 33 | 2(1) | 0 | 2 | 6% |
| 日本 | 486 | 109(30) | 6(5*) | 115 | 24% |

0内は更新調査での件数(*立ち入り調査を含む)

●アジア地域のC,D率は依然として高い。

●更新調査におけるDは問題。

適合性調査のほか、リスクに応じ、立入検査等(無通告の場合あり)も実施。

監視体制の強化

中程度以上の指摘事項の傾向(2014年度)

| 項目 | 件数 |
|---|----|
| 文書管理及びSOP・記録 | 29 |
| 製品の汚染防止(交差汚染、微生物汚染、高生理活性物質やβラクタム系抗生物質による汚染) | 27 |
| バリデーション(製造工程・試験方法) | 26 |
| 逸脱管理 | 14 |
| 原材料や中間体の保管 | 9 |
| 品質マネージメント全般 | 7 |
| 施設・機器の管理(IQ, OQ, PQ、日常点検・校正) | 7 |
| 教育訓練 | 5 |

信頼できる記録-データの完全性の保証

データの完全性(Data Integrity*)は新しい概念ではない

* The degree to which a collection of data is complete, consistent and accurate

(FDA Glossary of computer System Software Development Terminology (8/95))

手書き・電子記録ともに保証すべきデータの完全性は同じ



誰が、いつ、何を記録したか?
修正した記録は適切に残っているか?
改ざんの余地がないか?
生データが適切に保存されているか?

アクセス制限・パスワード管理
Audit trail
使用目的に合うURSの設定
使用目的に合うcsvの実施



SOP、教育訓練、自己点検...

データの完全性を適切に

現場で、こんなことが行われてないですね?

- 試験記録用紙を適切な理由無く、責任者の承認を得ずに幾度も再発行。
- 過去のIR試験結果のPDFファイルを加工して、印刷。
→試験結果の使い回し。
- パスワード無し、もしくはIDを共有して、誰もがデータを修正・削除できる状態となっている。
- Softwareをアップデートしたら、過去の電子データを見ることができなくなった。
- 重要な試験の電子データのバックアップを取っていない。

承認書遵守の製造の徹底について

平成28年6月1日薬生審査発0601第3号 / 薬生監麻発0601第2号
厚生労働省医薬・生活衛生局 審査管理課長 / 監視指導・麻薬対策課長
「医薬品の製造販売承認書に則した製造等の徹底について」

- 承認書と製造実態の定期的な整合の確認
 - 品質部門 ⇒ 製造部門、QA部門 ⇒ 試験検査部門 など、第三者による定期的な確認の徹底
 - 製造販売業者が製造業者を監督し、徹底すること。
- 変更管理の適切な実施体制の確保
 - 製造販売業者は、製造業者から製造方法等の変更に関する情報入手し、薬機法上の手続を適切に行う組織体制を構築すること。
 - 製造部門、薬事部門、製造販売業者と変更情報について連携すること。
- 再発防止の徹底
 - 承認書と製造実態の相違や薬機法上の手続き不備があった場合、当局に速やかに報告
 - 原因究明、再発防止対策

日本の製造販売業者の責務

- ◆ 製造販売業者は各製造所の状況について情報を適切に入手すると共に、(必要に応じ、実地に)定期的な確認をしなければならない。
- ◆ 自社製造、他社への委託製造、どちらでも、同じレベルの品質保証が実現されるべき。
- ◆ 「海外企業なので、十分に情報が入手できない」、「委託製造だから品質対策が十分に出来ない」というのは、本末転倒。

※医薬品医療機器法(第18条 医薬品等の製造販売業者等の遵守事項等)
GQP省令(第7条 製造業者等との取決め)
(第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

外国製造業者に期待すること

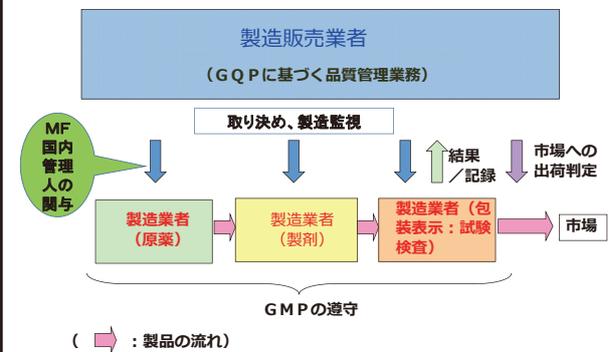
- 製造販売業者/MF国内管理人への緊密な情報提供
 - 初回のGMP調査の準備
 - ✓プロセスバリデーションは終了していますか？
 - ✓分析法の技術移転は完了していますか？
 - ✓審査中の承認書/MFの内容と製造所の製造管理・品質管理の実態に整合性はありますか？
 - 逸脱、変更、OOS等発生時
 - ✓適切な品質の医薬品を出荷できていますか？
 - ✓審査中の最新の承認書/MFの記載内容に影響は与えませんか？
 - 定期のGMP調査の準備
 - ✓調査資料はすぐに提出できますか？

<https://www.pmda.go.jp/files/000208354.pdf>

2. 製造販売業者/MF国内管理人による監査の受入れ

製造販売業者のGMP調査対応には
各製造所の協力が必要不可欠

GQPと品質取決め



コンプライアンス遵守のもととなる Quality Cultureの醸成

- 企業全体のコンプライアンス意識
 - コンプライアンス意識のある企業文化が作られているか？
- 経営者が自社をしっかり把握
- 従業員への啓発活動
- 全社員が“生命関連品”を製造しているという責任感
- 企業の強固な品質マネジメントシステムで対処
 - 品質方針→品質目標→マネジメントレビュー

行政の査察はサンプリングでしかない。

企業が責任をもって自社製品の品質を作りこむことが基本。

トレーニングの重要性

- 定期的なGMP教育は常に品質確保の重要性を認識できる。
- 新しい要件、新しい手順書等はタイムリーに教育しなければ意味が無い。
- 必要な従業員にもれなく実施しているか？ 教育記録で実施者、未実施者を把握。
- GMP上の重大な判断を実施する幹部もトレーニングの対象としているか？



会場の様子

CPhI Korea
平成28年8月23日

日本薬局方とMFの最新情報

(独) 医薬品医療機器総合機構
規格基準部 医薬品基準課
鈴木 祥悟

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

医薬品の品質確保のための規制

品質保証体制の監督 製剤設計、管理の確認

GMP調査

審査

医薬品医療機器法(薬機法)

| | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| GMP省令 PIC/Sガイドライン GQP省令 | 日本薬局方、各種の公定書等の標準的基準 ICHガイドライン |
|-------------------------------|----------------------------------|

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

日本の医薬品の承認書での品質確保に関するルール

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

日本薬局方の役割(医薬品各条)

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

日本薬局方の作成・改正経過

| | 告示日 | 医薬品各条数 |
|------|-----------|--------|
| 初版日局 | 1886.6.25 | 468 |
| ↓ | ↓ | ↓ |
| 日局15 | 2006.3.31 | 1483 |
| 第一追補 | 2007.9.28 | 1567 |
| 一部改正 | 2008.2.21 | 1567 |
| 一部改正 | 2008.7.31 | 1567 |
| 一部改正 | 2009.3.31 | 1568 |
| 第二追補 | 2009.9.30 | 1673 |
| 一部改正 | 2010.7.30 | 1673 |
| 日局16 | 2011.3.24 | 1764 |
| 第一追補 | 2012.9.27 | 1837 |
| 一部改正 | 2013.5.31 | 1837 |
| 第二追補 | 2014.2.28 | 1896 |
| ↓ | ↓ | ↓ |
| 日局17 | 2016.3.7 | 1962 |

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

第十七改正日本薬局方作成基本方針

- 保健医療上重要な医薬品の全面的収載
- 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- 国際化の推進
- 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
- 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

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

国際化の推進

- 日米欧三薬局方検討会議(Pharmacopoeial Discussion Group; PDG)の場を通じた医薬品添加物及び試験法の国際調和の推進並びに調和事項の速やかな日本薬局方への導入
- 日本薬局方に規定されている試験方法のPDGを通じた国際化
- 特にアジア地域を念頭においた日本薬局方の国際化を推進するための方途の検討

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

国際化に伴う問題

- 医薬品原材料を海外に求める場合に、日局基準の試験が調達の際の障害になり得る。
- 医薬品原材料等の供給元が多様化するにつれ、原材料等のリスクが日本の市場に直結する。(これまで想定されなかった有害物質の混入(adulteration)等のリスクも考慮が必要)
- 日局独自の規格設定の考え方が、海外において理解されにくく、また、海外の基準に合致しない可能性がある。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

品質管理の多様化

- 新薬に対するICHガイドラインの適用開始から、かなりの期間が経過
- ICH Q8-Q11の適用から一定の期間が経過
- 生物薬品等の工程管理を要する新医薬品の増加
- ジェネリック医薬品の製剤設計及び管理の多様化



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

製法問題検討小委員会の設立

現行の日局の収載ルールの再検討

- 製法の異なる医薬品をカバーする各条規格の設定
- 工程管理によって品質管理されている医薬品の品質基準の設定

日局の収載ルールにどのような工夫が可能か？

- 医薬品の品質管理に柔軟性をもたらず工夫
- 最新の考え方を阻害しない工夫

日局原案作成方法の新たなフレームワークの提案



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

製法問題検討小委員会からの提案①

- ICH品質ガイドラインの参考情報等への取込み
 - Q6A/B(規格及び試験方法)、Q9(品質リスクマネジメント)の参考情報への取込み(日局17)
 - Q3A/B(不純物)の参考情報への取込み(日局17第一追補を予定)
 - Q1(安定性試験)の参考情報への取込み(日局17第一追補を予定)
- 製造要件
 - 中間体や製造工程の管理等、製造過程で留意すべき要件を記載する場所の設定(通則12)
- 意図的混入有害物質
 - 意図的に混入された有害物質に対する管理を示す場所の設定(通則35)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

第十七改正日本薬局方の構成

厚生労働省告示

- (1) 通則 共通する事項の規定 48条
- (2) 総則(生薬総則) 生薬に共通する事項の規定 10条
(製剤総則) 製剤通則, 製剤包装通則, 製剤各条, 生薬関連製剤各条
- (3) 一般試験法 8カテゴリー(試験法: 78)
化学的: 15, 物理的: 34, 粉体物性: 5, 生物学的: 6, 生薬: 2, 製剤: 13, 容器・包装材料: 3, 標準品, 標準液, 試薬・試液, 計量器・用器等
- (4) 医薬品各条 1962品目
- (5) 参照スペクトル 紫外可視: 542品目, 赤外: 624品目
- (6) 参考情報 理化学: 5, 物性: 5, 生物薬品: 12, 微生物: 11, 生薬: 7, 製剤: 2, 医薬品包装: 2, 水: 2, 標準品: 1, その他: 3
- (7) 附録



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

新規設定

残留溶媒に係る規定

通則34

日本薬局方の医薬品は、医薬品各条において規定する場合を除き、原則として一般試験法の残留溶媒に係る規定に従って、適切に管理を行う。

- ICH-Q3Cガイドラインは、医薬品の残留溶媒ガイドライン(平成10年3月30日医薬審第307号)として本邦で発出され、新薬に適用されてきた。
- 日局16での既収載品への包括的な適用は見送られたが、日局17において通則に規定することとした。
- 通則34の追加に伴い、医薬品各条における「残留溶媒 別に規定する」を削除した。なお、医薬品各条において個別の残留溶媒の規格及び試験方法を規定しているものについてはその規定に従う。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2.46 残留溶媒

I. 残留溶媒の管理

1. はじめに
2. 適用
3. 一般原則
4. 分析方法
5. 情報として必要な残留溶媒のレベル
6. 残留溶媒の限度値

- 収載内容が試験方法のみでないことから、タイトルを「残留溶媒試験法」から改めた。
- 「I. 残留溶媒の管理」では、ICH Q3C ガイドラインに示される考え方や限度値を基に、医薬品(生薬及び生薬を配合した製剤を除く)の残留溶媒の管理に関する規定を追加した。
- 本試験法のうち、クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒の管理に係る規定について、その適用は別に定めるものとする。
- 残留溶媒の測定は、本一般試験法又は他の適切な方法に従って測定する。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2.46 残留溶媒

II. 残留溶媒の確認、定量法

1. クラス1とクラス2の残留溶媒
2. クラス3の溶媒
3. 標準品

- 「II. 残留溶媒の確認、定量法」では、残留溶媒の同定、限度試験及び定量試験の適用のためのフローチャートを示した。また、水溶性試料、非水溶性試料それぞれの操作法A~Cを示した。
- 操作法A~Cに用いる残留溶媒クラス1標準品、残留溶媒クラス2A標準品、残留溶媒クラス2B標準品及びシステム適合性試験用残留溶媒標準品を示した。なお、日局17告示時には残留溶媒クラス1標準品とシステム適合性試験用残留溶媒標準品が用意された。
- 2.46の改正に伴い、参考情報「医薬品の残留溶媒ガイドライン及び残留溶媒試験法記載例」は削除した。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

残留溶媒に関連する通知等

- 日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について(薬生審査発1112第1号 平成27年11月12日) 一般的な留意事項と基本的な考え方を記載
- 日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集(Q&A)について(その1) (事務連絡 平成27年11月12日)
- 日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集(Q&A)について(その2) (事務連絡 平成28年6月3日)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

医薬品各条

<新規>

合計 76品目
 化学薬品:50品目 抗生物質:9品目 生物薬品:4品目
 添加物:3品目(カプセル2品目を含む) 生薬等:10品目

<改正>

合計 472品目(生薬等121品目を含む)

<削除>

合計 10品目
 エストラジオール安息香酸エステル注射液、グリセオフルビン、グリセオフルビン錠、クロルフェニラミン・カルシウム散、シッカニン、血清性腺刺激ホルモン、注射用血清性腺刺激ホルモン、ビタミンA油カプセル、ヨーダミド、ヨーダミドナトリウムメグルミン注射液
 (削除理由:国内での医薬品としての流通実態がないため)



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

原薬の国際調和に関する試行的な取組み

- 日米欧三薬局方検討会議(PDG)では試験法及び医薬品添加物各条を国際調和の対象としており、**原薬の医薬品各条は調和の対象外**。
- 今後、原薬の医薬品各条の国際調和に取り組む際の技術的、制度的な課題を検証するため、EPとUSP間で国際調和がはかられた具体的な事例である**モンテルカストナトリウム**を用いて、標準品の供給の実現可能性を含め、国際調和を考慮した原案審議を実施した。
- PDGで国際調和が検討されている一般試験法「クロマトグラフィー」のStage 3ドラフトの内容等を先行して取り入れた。
- 不純物標準品の設定、類縁物質の名称及び構造式の記載など、新しい方針を採用した。
- 現在、**シタグリプチンリン酸塩水和物及び同錠**の審議を通して、製剤の国際調和に関する試行的な取組みを実施中。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

参考情報G10 その他の新規収載

医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方

ICH Q6A/B で述べられている品質確保の考え方を参考情報に取り込むことで、日局の品質確保に対する考え方が最新の世界標準の考え方に基づくものであることを明示した。

品質リスクマネジメントの基本的考え方

ICH Q9 で述べられている品質リスクマネジメントの考え方を参考情報に取り込むことで、日局でも品質リスクマネジメントの考え方を適用することが重要であることを明示した。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

12. 残留溶媒の管理等に係る取扱い

1 既に規格等において、残留溶媒に係る規定を設定しているもの

個別に設定されている規格等については変更を要しない。

2 新たに規格等を設定するもの

➤ クラス1溶媒の管理

それぞれの溶媒の濃度限度値以下で管理する場合には、軽微変更届出を行うこと。一般試験法(2.46)残留溶媒で示された方法以外の試験方法を用いる場合は当局に相談。

やむを得ず濃度限度値を超えて管理する場合は、規格等の設定のための一変を行う。

➤ クラス2溶媒及びクラス3溶媒の管理

① オプション1の適用

それぞれの濃度限度値以下又は0.5%以下で管理する場合には、軽微変更届出を行うこと。

② オプション2の適用

それぞれの溶媒のPDE値以下又は50mg/日以下で管理する場合には、軽微変更届出を行うこと。PDE値を超え又は50mg/日を超える場合には、規格等を設定するための一変を行うこと。[PDE: Permitted Daily Exposure]



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

日局のさらなる国際化に向けた対応(1)

PMDA国際戦略2015

ビジョンⅡ. 他国・地域との共通の利益の最大化
 PMDAは、より有効で、より安全な医薬品・医療機器・再生医療等製品などを、より早く世界の患者に届けるため、世界各国とのコミュニケーションの更なる向上を図り、規制調和と協力を推進する。

戦略2 薬事規制の国際化と国際協力の推進

1) 日本薬局方の国際化の推進

- ①日米欧三薬局方検討会議(PDG)を通じて、日米欧の薬局方の国際調和を更に進める。
- ②最新の科学に基づく品質保証の考え方を積極的に日本薬局方に取り込み、他国・地域における日本薬局方の参照薬局方化を推進し、国際的に流通する医薬品の品質の向上に貢献する。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

講演内容

1. 日本薬局方とは
2. 第十七改正における改正方針
3. 第十七改正日本薬局方の改正点
4. 日本薬局方の今後の課題
5. MFに関連する最新情報



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

後発医薬品の添付資料に関する通知

医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて(平成28年3月11日付け審査管理課長通知:薬生審査発0311第3号)

- 平成29年3月1日以降に行われる医薬品(後発医薬品等)の承認申請については、承認申請に際して添付すべき資料は、平成13年6月21日付け医薬審査第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際して承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」に示された「**コモン・テクニカル・ドキュメント(国際共通化資料)**」(以下「CTD」という。))に従って、編集すること。

当該通知に基づき、平成29年3月1日以降の承認申請品目に関連するMFについては、同様にCTD形式に対応できるよう、十分な準備をしておくことをお願いします。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

日本のMF登録の説明と注意点について

- MF登録に関する基本事項は下記のスライドを参照

CPhI Korea 2015講演資料(日薬貿サイト掲載)

<http://www.japta.or.jp/shiryu/cphi/>

PMDA 英文版HP のMF関連ページ

<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/mf/0001.html>

国内管理人・製造販売業者との十分な連携をお願いします。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2015年 年商による中国製薬企業ランキング (上位50)

| | | |
|----|---------------------|---|
| 1 | 扬子江药业集团有限公司 | Yantze River Pharmaceutical (Group) Co., Ltd. |
| 2 | 上海医药集团股份有限公司 (制药工业) | Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd, |
| 3 | 哈药集团股份有限公司 | Harbin Pharmaceutical Group Co., Ltd. |
| 4 | 上海复星医药 (集团) 股份有限公司 | Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co.,Ltd. |
| 5 | 华北制药股份有限公司 | North China Pharmaceutical Company Ltd. |
| 6 | 齐鲁制药有限公司 | Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 7 | 正大天晴药业集团股份有限公司 | Chia Tai-Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. |
| 8 | 浙江海正药业股份有限公司 | Zhejiang Hisun Pharmaceutical Company Limited |
| 9 | 江苏恒瑞医药股份有限公司 | Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd. |
| 10 | 四川科伦药业股份有限公司 | Sichuan Kelun Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 11 | 华润双鹤药业股份有限公 | China Resources Double-Crane Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 12 | 深圳市海王生物工程股份有限公司 | Shenzhen Neptunus Bioengineering Co., Ltd. |
| 13 | 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司 | Sanofi-Aventis Hangzhou Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 14 | 瑞阳制药有限公司 | Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 15 | 珠海联邦制药股份有限公司 | Zhuhai United Laboratories Co., Ltd. |
| 16 | 北京四环制药集团 | Beijing Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd. |
| 17 | 鲁南制药集团股份有限公司 | Lunan Pharmaceutical Group Corporation |
| 18 | 西安杨森制药有限公司 | Xian Janssen Pharmaceutical Ltd. |
| 19 | 浙江医药股份有限公司 | Zhejiang Medicine Co., Ltd. |
| 20 | 阿斯利康制药有限公司 | Astra-Zeneca plc. |
| 21 | 济川药业集团有限公司 | Hubei Jumpcan Pharmaceutical Co Ltd |
| 22 | 天津金耀集团有限公司 | Tianjin Kingyork Group Co., Ltd. |
| 23 | 山东罗欣药业集团股份有限公司 | Shangdong Luoxin Pharmacy Group Co., Ltd. |
| 24 | 杭州中美华东制药有限公司 | Hangzhou Zhongmei Huadong Pharmaceutical Co.,Ltd |
| 25 | 重庆科瑞制药 (集团) 有限公司 | Chongqing Cory Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 26 | 东北制药集团股份有限公司 | Northeast Pharmaceutical Group Co., Ltd. |
| 27 | 普洛药业股份有限公司 | Apeloa Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 28 | 哈药集团制药总厂 | Harbin Pharmaceutical Group Holding Co., Ltd. |
| 29 | 江苏奥赛康药业股份有限公司 | Jiansu Aosaikan Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 30 | 中国医药工业有限公司 | China National Pharmaceutical Industry Corporation |
| 31 | 山东新华制药股份有限公司 | Shandong Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 32 | 海正辉瑞制药有限公司 | Hisun Pfizer Pharmaceuticals Co., Ltd. |
| 33 | 华瑞制药有限公司 | Sino-Swed Pharmaceutical Corp. Ltd. |
| 34 | 深圳信立泰药业股份有限公司 | Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd. |
| 35 | 石家庄四药有限公司 | Shijiazhuang No.4 Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 36 | 浙江新和成股份有限公司 | Zhejiang NHU Co., Ltd. |
| 37 | 迪沙药业集团有限公司 | Disha Pharmaceutical Group |
| 38 | 宜昌人福药业有限责任公司 | Yichang Humanwell Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 39 | 辰欣药业股份有限公司 | CISEN Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 40 | 哈药集团人民同泰医药股份有限公司 | Hpgc Renmintongtai Pharmaceutical Corporation |
| 41 | 北京泰德制药股份有限公司 | Beijing Tide Pharmaceutical Co Limited. |
| 42 | 山东齐都药业有限公司 | Shandong Qidu Pharmaceutical Co. Ltd. |
| 43 | 天圣制药集团股份有限公司 | Tiansheng Pharmaceutical Group Co, Ltd. |
| 44 | 常州四药制药有限公司 | Changzhou Siyao Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 45 | 天津红日药业股份有限公司 | Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 46 | 北京天坛生物制品股份有限公司 | Beijing Tiantan Biological Products Corporation Limited |
| 47 | 重庆药友制药有限责任公司 | YaoPharma Co., Ltd. |
| 48 | 赛诺菲 (北京) 制药有限公司 | Sanofi (Beijin) Pharma |
| 49 | 卫材 (中国) 药业有限公司 | Eisai China Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 50 | 浙江京新药业股份有限公司 | Zhejiang Jinxin Pharmaceutical Co., Ltd. |

秘密保持契約の実務 ③

第6条（返還又は破棄）

受領者は、本契約が終了したとき、本検討の結果、当事者が本製剤を開発しないことを決定しその旨開示者に通知したとき又は開示者から秘密情報を返還若しくは破棄するよう書面による通知を受けたときは、開示者の指示に従い、複製物を含む複製物一切の秘密情報を返還又は破棄しなければならない。ただし、受領者は、秘密保持義務を遵守する目的で、本契約が終了した日から5年間に限り、秘密情報の写し1部を継続して保管できるものとし、本契約終了後5年が経過したときは、開示者の指示に従い、すみやかに当該写しを返還又は破棄するものとする。

Article 6 (Return or Destruction)

If this Agreement is expired or terminated, as a result of the Consideration, a party determines not to develop the Products and informs the Discloser of such determination, or the Recipient receives a written notice to return or destroy the Confidential Information, the Recipient shall return or destroy any Confidential Information, including copies and duplicates, in accordance with the direction of the Discloser, provided, however, that the Recipient may keep one (1) copy of the Confidential Information with a view to observing the confidentiality obligations only for five (5) years from the date of the expiration or termination hereof and the Recipient shall immediately return or destroy such copy in accordance with the direction of the Discloser after five (5) years have passed since the expiration or termination hereof.

(返還できない場合)

- 1 開示者としては、情報の性質上返還できるもの、特に返還してもらいたいものは返還させ、そうでないものは破棄するよう要請することになる。

しかし、受領者としては、法令や社内規則上、情報の一定期間の継続保管が定められている場合には、返還や破棄をすると法令や社内規則に違反してしまうことがある。また、秘密情報が役員会での説明資料や稟議書等の

形で存在している場合には、法令や社内規則上、それらの資料の返還や破棄は事実上不可能である。よって、これらに該当する場合には、「開示者の指示に従い」を「両当事者の合意により」などに適宜変更しておく必要がある。

- 2 証明手段として、返還証明書や破棄証明書まで提出させることもある。

第7条（管理）

1. 受領者は、秘密情報を善良な管理者の注意義務をもって管理し、第三者が秘密情報を取得し又はアクセスすることを防止する適切な措置を講じなければならない。
2. 当事者は、秘密情報の開示又は返還等について責任者を選任し、互いに相手方当事者に通知する。責任者の変更を行った場合も同様とする。

Article 7 (Management)

1. The Recipient shall keep, with the duty of due care of a good (prudent) manager, the Confidential Information and take proper measures to prevent the acquisition of or access to the Confidential Information by third parties.
2. The Parties shall appoint a person in charge of the disclosure, or return or destruction of the Confidential Information and mutually inform the other party of such appointments. This shall apply to the case of changes of the person in charge.

第8条（免責）

開示者は、受領者に対し、秘密情報及びこれに関連して開示する情報の一切について、その正確性、目的適合性等に関するいかなる保証も行わず、また秘密情報の利用により損害が発生した場合といえども一切の責任を負わない。ただし、秘密情報の利用により受領者に損害が生じるおそれがあることを知りながら、これを告げずに当該秘密情報を開示した場合は、この限りでない。

Article 8 (No Warranty)

The Discloser shall give the Recipient no warranty as to the accuracy or fitness for the purpose concerning the Confidential Information and any information disclosed in relation to the Confidential Information and shall have no liability to the Recipient even if the damages occur due to the use of the Confidential Information, provided, however, that this shall not apply if the Discloser, in disclosing the Confidential Information, has knowledge of possible damages occurring to the Recipient due to the use of Confidential Information and fails to inform the Recipient thereof.

第9条（発明等）

受領者は、本検討の過程で開示者から開示された秘密情報に基づき、発明、考案等（以下「発明等」という）をなしたときは、すみやかに書面にて開示者にその事実を通知するものとし、当該発明等に関する内容の開示、成果及び当該成果に基づく知的財産権の帰属について、別途協議するものとする。ただし、本検討の過程において、開示者から開示された秘密情報によることなく得られた発明等は、当該発明等をなした受領者に単独で帰属する。

Article 9 (Inventions)

If the Recipient makes inventions or devices based on the Confidential Information disclosed by the Discloser in the course of the Consideration (hereinafter referred to as the “Inventions”), the Recipient shall immediately give a written notice to the Discloser about the fact of making such Inventions and shall have consultations separately about the disclosure of the content of such Inventions, the results of Inventions and the ownership of intellectual property rights based on such results, provided, however, that the Inventions obtained in the course of the Consideration without access to the Confidential Information disclosed by the Discloser shall belong solely to the Recipient making such Inventions.

第10条（黙示のライセンスの否定）

本契約におけるいかなる条項も、秘密情報に関する特許権、商標権、著作権、トレードシークレットその他の知的財産権又はライセンスを、開示者から受領者に対して付与するものと解釈されてはならない。

Article 10 (No Implied License)

Nothing contained herein shall be construed as granting from the Discloser to the Recipient, patents, trademarks, copyrights, trade secrets, or any other intellectual property rights or licenses in relation to the Confidential Information.

第11条（追加の事業関係の否定）

いずれの当事者も、本契約に基づき又は本契約を根拠として、相手方当事者から製品若しくはサービスを購入し又は相手方当事者にこれらを提供する義務あるいは何らかの契約（開発、購買若しくは技術ライセンスを含みこれらに限られない）を締結する義務を負うものではない。

Article 11 (No Additional Business Relationship)

Neither party has any obligations under or by virtue of this Agreement to purchase from or furnish to the other party any products or services, or to enter into any agreements, including without limitation, a development, purchasing or technology licensing agreement.

第12条（損害賠償及び違約金）

1. 開示者は、受領者が本契約に違反したことにより損害を蒙ったときは、受領者に対し、間接損害まで含め、その賠償の一切を請求することができる。
2. 前項にかかわらず、受領者が本契約に違反したときは、受領者は、開示者に対し、違約金として金●円を直ちに支払わなければならない。ただし、開示者に前記金額を超える損害が発生しているときは、受領者は、かかる超過額をあわせて直ちに支払わなければならない。

Article 12 (Claim for Damages and Penalty)

1. If the Discloser suffers the damages due to the breach hereof by the Recipient, the Discloser may claim

秘密保持契約の実務 ③

against the Recipient all damages, including consequential damages.

2. Notwithstanding the preceding Paragraph, if the Recipient breaches this Agreement, the Recipient shall immediately pay □ yen as a penalty to the Discloser, provided, however, that if the damages occurred to the Discloser exceed the amount of such penalty, the Recipient shall pay immediately such excess amount in addition to the penalty.

(損害賠償と違約金)

- 1 受領者としては、NDA に違反した際の損害賠償義務の範囲を限定した方が有利である。たとえば、損害賠償の原因を本契約の重大な違反に限定し、さらに損害賠償の対象となる損害の範囲を直接かつ現実の損害に限定するなどである。
- 2 秘密情報が万一漏洩された場合、開示者は甚大な損害を蒙るおそれがあるが、当該漏洩と開示者に生じた損害との間の因果関係及び損害額を立証することは必ずしも容易ではなく、通常の損害賠償請求の規定だけでは、開示者

の損害を全て補填することは困難である。

また、秘密情報の漏洩を防ぐためには、秘密保持義務違反に対する制裁を明確に規定し、違反を未然に抑止する必要もある。そこで、万一受領者が本契約に違反したときは、因果関係及び損害額の立証を要することなく、受領者が一定額の違約金を直ちに支払う旨の違約金条項を設けることがある。なお、違約金の額については、違反を未然に抑止するという観点から相応の額とすべきであって、違反を思い止まらせることを期待できる額でなければ実効性がない。

第 13 条 (差止命令)

受領者は、受領者が本契約に違反したときは、開示者に回復不能な損害が発生し、その法的救済が十分でないことを認め、仮にそのような違反があった場合には、開示者は、受領者に対し、損害の発生を証明することなく、保証金等の担保を積むことなく、当該違反の差止命令をいかなる裁判所に対しても請求し得る権利を有することを予め了解している。

Article 13 (Injunction)

The Recipient acknowledges that if the Recipient breaches this Agreement, the irreparable damages occur to the Discloser and the Discloser shall have no adequate remedy at law, and agrees that in the event of such breach, the Discloser shall be entitled to injunctive relief for such breach against the Recipient in any courts under any jurisdiction without proving the occurrence of damages or posting any bond or other security.

(差止請求の管轄裁判所)

受領者が秘密情報を漏洩しもしくは漏洩するおそれがあるとき又は目的外に利用しもしくは利用するおそれがあるときは、事前に当該行為の差止めを請求することができるよう規定を設けたとし

ても、果たして開示者が差止を求めた裁判所に管轄権があるのか否かは一つの問題である。ここでは受領者が「開示者はいかなる裁判所に対しても請求し得る」ことを「予め了解している」とした。

第 14 条 (有効期間)

1. 本契約の有効期間は、本契約締結の日から 1 年間とする。ただし、期間満了の 1 か月前までに、本契約の変更又は終了について、いずれの当事者からも何らの書面による申し出がないときは、本契約は同一条件にて、更に 1 年間自動的に更新されるものとし、以後も同様とする。
2. 前項にかかわらず、第 6 条から第 16 条までの規定は本契約終了後もそれぞれ有効に存続する。また、第 3 条から第 5 条までの規定は、本契約が終了した日から 5 年が経過する日まで、それぞれ有効に存続する。

Article 14 (Term)

1. This Agreement shall be effective for the period of one (1) year from the date of execution hereof, provided, however, that this Agreement shall be automatically renewed with the same terms and conditions for further one (1) year periods unless a written notice about modification or expiration or termination of this Agreement is given by either party within thirty (30) days prior to the expiration of

this Agreement and the same shall apply thereafter.

2. Notwithstanding the preceding Paragraph, each provision from Article 6 to Article 16 shall survive after the expiration or termination hereof and each provision from Article 3 to Article 5 shall survive until five (5) years have passed after the expiration or termination hereof.

(適切な期間の定め方)

1 開示者側は、情報が陳腐化して利用価値がなくなるまでの年数を主張するところ、受領者側は、情報が既に陳腐化して利用価値がなくなっているにもかかわらず秘密保持義務の拘束が依然として継続するのは適切ではないと主張するであろう。一般に、自己に有利なように、開示者側は期間を長く、受領者側は期間を短く、主張する傾向がある。

2 いずれにせよ、秘密情報毎にその開示の日から一定期間とするのは、秘密情報毎に有効期間が区々となり煩雑で、適切とはいえない。

3 契約終了後の存続期間も余りに長すぎると、その間も利用できないことになりビジネス上の支障が大きい。いずれにせよ、期間については当初の契約期間に、残存条項の期間が加算されることに留意しなければならない。

第 15 条 (準拠法)

本契約は日本法に準拠し、日本法に従って解釈されるものとする。

Article 15 (Governing Law)

This Agreement is governed by and construed in accordance with the laws of Japan.

(準拠法)

1 相手国法を準拠法とするとその内容が不明なため、想定外の不利益を蒙る可能性がある。よって、その内容を把握している日本法を準拠法とした方がベターであることは間違いがない。

2 とはいえ、当事者がそれぞれ自国の法律を準拠法として固執した場合（いわゆるデッドロック）には、收拾がつかなくなる。この場合、両国の法律の内容がほとんど同じであれば、いずれの国の法律を準拠法にしても同じである。もし仮に、相手国法の内容がわからず不安であるというのであれば、折衷案としては、相手国法を準拠法とする条件として、相手方の費用で、相手方国の弁護士に本契約のレビューをさせ、本契約の各条項が相

手方国法上有効である旨のリーガルオピニオン（法律意見書）を作成させ、その交付を受け、その内容を確認したうえで、相手国法を準拠法にするという方法がある。その際には、契約条項の有効性に止まらず、契約違反に対する救済、補償、損害賠償（違約金）の額などについても、相手国法ではどのように解釈・運用されるのかにつきローカルカウンセラーの見解を求めるべきである。

3 力関係で当方が強いのであれば準拠法につき譲歩する必要はないが、準拠法及び仲裁（管轄）のいずれでも膠着状態となり、いずれかを譲歩せざるを得ない場合には、どこで紛争を解決するかという土俵の設定の方が相対的に重要であると解されるため、準拠法の方を譲歩すべきであろう。

第 16 条 (仲裁)

本契約から又は本契約に関連して、当事者間に生ずることがあるすべての紛争、論争又は意見の相違は、甲が被申立人であるときは、日本国東京における一般社団法人日本商事仲裁協会の仲裁規則に従った仲裁により、乙が被申立人であるときは、●国における●の仲裁規則に従った仲裁により、それぞれ最終的に解決されるものとする。

Article 16 (Arbitration)

All disputes, controversies or differences which may arise between the Parties hereto, out of or in relation to or in connection with this Agreement shall be finally settled by arbitration in Tokyo, Japan, in accordance with the Commercial Arbitration Rules of The Japan Commercial Arbitration Association in case where the respondent is X or in □ in accordance with the Commercial Arbitration Rules of □ in case where the respondent is Y.

秘密保持契約の実務 ③

(仲裁)

- 1 紛争解決方法としては、仲裁もしくは訴訟があり、紛争解決地としては、紛争解決方法がいずれの場合であれ、いずれかの当事者の住所地となることが多いが、当事者が互いに自国を紛争解決地とすることに固執した場合(いわゆるデッドロック)には、公平の観点から、それぞれが相手方国へ行って仲裁もしくは訴訟をすとの規定、いわゆる被告地主義(クロス式)の規定が設けられることが多い。この規定であれば双方にとってフェアであるし、労力、時間及び費用の壁があることから濫用的な仲裁申立てや訴え提起を抑制する効果がある点でも望ましい。
- 2 被告地主義での合意が困難なときは、第三国(たとえば、シンガポール)を紛争解決地にすることもある。なぜなら、この場合でも一定の労力、時間及び費用の壁があることは同じだからである。
- 3 訴訟と比較した場合の仲裁のメリットとしては、①裁判のような三審制ではなく1回の仲裁判断で紛争を迅速かつ終局的に解決できること、②裁判官でなく、専門的な知識や経験を有する者を仲裁人とすることができ、より実務的な解決を期待できること、③非公開の手続であり秘密が保たれること、④判決に比べ強制執行が容易であること、が挙げられる。
- 4 紛争解決地及び紛争解決方法として、仮に東京地裁での訴訟(専属管轄)と規定しても、日本において得られた判決を相手方国において執行するためには、外国判決の承認・執行に関し相手方国内法が整備されていることが必要である(力関係的に当方が強く、相手方の(強制)執行可能財産が日本にもあるというのであれば、東京地裁の専属管轄による訴訟という決め方は妥当である)。よって、紛争解決方法については、強制執行可能財産がどこにあるのかとの兼ね合いで検討する必要がある。
- 5 中国を例に挙げれば、中国では日本の裁判所の判決を執行するには、さらに中国の裁判所に訴えを別途提起する必要がある。これに対し、中国は外国仲裁判断の承認及び執行に関する、いわゆるニューヨーク条約の加盟国なので、日本での仲裁判断の効力は中国でも認

められるから、訴訟よりも仲裁の方が基本的には妥当であろう(とはいえ、中国の裁判所は、執行和解等により仲裁判断の内容にも立ち入ってくるがあるので、その点には留意する必要がある)。

Ⅲ おわりに

独立契約者(Independent Contractor)、譲渡禁止(No Assignment)、分離可能性(Severability)、権利の不放弃(No Waiver)、変更(Modification)、費用負担(Cost)、通知(Notice)、完全合意(Entire Agreement)、契約正文(Original Text)、誠実協議(Consultation in Good Faith)等の一般条項及び後文については、紙数の関係とNDAに特有のものではないことから、省略したことをご了承願いたい。

以上

【著者紹介】

三山裕三(みやま・ゆうぞう)
三山総合法律事務所代表弁護士
東京大学法学部卒業
1983年弁護士登録

三山総合法律事務所
〒102-0085 東京都千代田区六番町13-12
電話：03-3234-2750
ファックス：03-3234-2752
URL：<http://www.mlonet.jp>

米国 FDA の外国製造所査察の現状

米国 FDA の外国製造所 (overseas establishment, foreign pharmaceutical manufacturer) 査察

米国も日本と同じように原薬を多く輸入し医薬品を製造しており、最近ではインドと中国に FDA の事務所を設け査察を行っている。FDA による外国製造所の査察は Division of Emergency and Investigational Operations/Office of Regulatory Operation の管轄の下にある the International Operations Branch (ITOB) のもとで外国製造所査察プログラムは実施されている。

現在世界の医薬品原薬の 80% 近くは中国とイ

ンドから供給され、韓国からも米国や日本に少し輸出されている。インドと中国からそれぞれ約 600 箇所の製造所が FDA に登録されている。4 月の CPhI Japan で発表された EAS Consulting の Fish 氏のデータによると、2015 年には FDA はインドで約 200 回と中国で約 130 回の査察を行い、そのほとんどは原薬の製造所であった。日本でも中国とインドの原薬の調達が増加するにつれて査察も増加している。

参照：<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm075021.htm>

参考：

FDA2016 年度先発薬 NDA 申請登録費 US\$2,374,200 臨床試験有り

FDA2016 年度先発薬 NDA 製造所登録費 US\$ 585,200

FDA2016 年度 GDUFA (ジェネリック医薬品関係製造所の登録費用)

国内 原薬製造所年間登録費 US\$ 40,867

外国 原薬製造所年間登録費 US\$ 55,867

国内 製剤製造所年間登録費 US\$ 243,905

外国 製剤製造所年間登録費 US\$ 258,905

医薬品製造所査察

(ガイダンス：7356.002) 各製造所の査察は 2 年に 1 回実施とされているが、毎年査察対象が増加しているため遅れ気味である。査察の目的により下記のように分けている。

1) 監視査察 (Surveillance Inspection)

a) 全体査察 (Full Inspection)

医薬品製造の全システムの査察 (NDA・ANDA の新薬の製造販売承認前の確認) など、製造所の実態が不明の場合等に実施。

b) 簡易査察 (Abbreviated Inspection)

承認後の GMP 査察あるいは適合性査察も

含むなど、既に別の製品で製造システムの相当部分は知られている場合、実施することで査察のコストが双方で省ける。

2) 適合性査察 (Compliance Inspection)

過去に GMP 不適合の問題があった場合に問題が解決されているか行う。directed 審査または for cause 査察 (特に地域本部、あるいは中央本部の指示により製品の品質が疑わしいと思われる製造所の査察) が含まれる。

3) これに加え査察ではないが年次報告書の年に 1 回の提出がある (これは変更管理の関係も深い)

参照：<http://www.fda.gov/downloads/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/UCM125404.pdf#search='FDA+Manufacturing+Site+interval+for+pharmaceutical+inspection'>

査察には製品の状況に応じて色々あるが製品のライフサイクル別には、承認前査察、承認後 (あるいは発売後) 査察、原薬等の査察に分けられる。

承認前査察

製剤の外国製造所査察は承認前査察でもある。その場合手順は次のガイダンスに従って行われる：CP 7346.832 Pre-Approval Inspections。

このプログラムの目的は：

1. 当該製剤の販売製造へ準備の確認

2. 申請内容に適合しているかの確認

3. データの完全性の査察

が主なものである。監視査察の全体査察が相当すると思われる。

発売後（承認後）の査察

製剤の発売後にも査察があるがそのガイダンスは CP7346.843 Post Approval Audit Inspections。

目的は：

1. 全ての製造とプロセス・コントロールの変更が c GMP に適合していることの確認

2. 全ての変更は追加申請書類または年次報告書に記録されていること

3. 更に追加の目的は先発薬・ジェネリック薬に関する副作用報告、NDA field 警告書、年次報告書に関する要件を満たしているか確認

原薬の製造プロセス査察

ガイダンス：CP 7356.002F API Process Inspection

製剤の査察とかなりの部分は同じであるが、日常的営業生産の査察について原薬に適用する場合原薬に対する c GMP 適用の不足部分を補う場合、Official Action Indicated (OAI) と称される措置により助言的、管理的、法的行為の勧告を提出す

ることになる。製剤の承認前、承認後査察のガイダンスも必要に応じて参照して原薬の製造プロセスの査察を行う。

この点に関しては ICH の Q7 が多く参照されている。

注：査察の後、下記3つの評価いずれかの査定があたえられる。

NAI：No Action Indicated（措置指示無し）

指摘事項なし。

VAI：Voluntary Action Indicated（自主的措置指示）

指摘はあったが、行政からは何の措置もない。

OAI：Official Action Indicated（強制措置指示）

重大な指摘があり、行政措置がとられる。

この他の分類にバイオ、OTC、その他の製品があるが紙面の制限のため、別途 FDA のインターネットのサイトを参照されることを願います。

外国医薬品製造業の査察

上記の分類に加え製造所の所在地別には国内、外国査察に分けられる。

製剤の承認前、承認後の査察、原薬の査察とそれぞれの状況に応じて、製造所が海外にある場合外国医薬品製造所の査察を行う。

外国における査察のほとんどは時間や費用が制限されているため事前に準備された査察となる。

Office of Medical Products and Tobacco Operations (OMPTO) の Division of Medical Products and Tobacco Inspections (DMPTI) が外国の査察のスケジュールを立て、査察チームに対する旅行の手配、後方支援を行う。

合成医薬品審査センター・医薬品品質管理部 (CDER's OPQ/OS) が当該外国製造所の査察報

告を受け取り、審査し、又当該外国企業からの Form 483 に対する回答を受け取り審査する。又当該外国製造所の査察結果についての通信の往來を管理する。

又更に CDER/OPQ/OS は個々の製造所のデータを保存する。

Food and Drug Administration
Office of Surveillance
Office of Product Quality
Center for Drug Evaluation and Research
Building 51, Room 4316
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, Maryland 20993-0002, USA

査察官は Form 483 に対する回答を査察を受けた企業から CDER OPQ/OS に直接送付し、写しを査察官に送るよう指示する。回答の原本と適切な添付文書を e-mail で EROSIAB@FDA.HHS.GOV に送付する。又は下記の住所に郵送する。

査察に際して発出される各種書類

査察に関連して各種の書類が発出されるが、簡単に説明する。

査察官と分析官は CDER OPQ/OS に送付された当該外国製造所の会社からの Form 483 に対する回答に対して書面で早急に意見書を提出する。

該当する地域事務所の適切な審査と確認により全ての外国製造所査察報告書は CDER OPQ/OS に審査と最終的クラス付けのために送付される。

CDER Office of Compliance (OC), Office of Manufacturing Quality (OMQ) は調整して Warning Letter (警告書) や Untitled Letters (WL 程厳しくない勧告書) やその他の通信文書を作成し外国製造業者に送付する。

OC と OMQ は必要に応じて外国企業の原薬の自動的な留置、各単位の審査の勧告、追加査察の要請をする。

FDA Warning Letter (WL)

WL は査察あるいは調査の間に FDA が違反について当該の企業に通達した書面。WL は規制の重大な違反に対して発せられ、書面にある違反を迅速且つ適切に訂正しないと法の執行に繋がることもあり得る。

しかしながら、WL は最終的な行為ではないのでこれをもとに訴訟等にはならない。

参照：<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/>
https://en.wikipedia.org/wiki/FDA_Warning_Letter

通常 15 就業日以内に FDA は回答を要求している。

通常 Form 483 や製造所査察報告書 Establishment Inspection Report (EIR) が添付される。違反とはならないものでも、問題と思われるものの指摘には Untitled Letter が発出される。

FDA Form483

査察の終了後、査察官から発出される。上記の OAI の査定の場合は後から送付される。

FDA の代表者（である査察官）の査察あるいは調査のあいだに観察したことの記載であり FDA の適合性についての決定ではない。Form 483 の受領者は 15 就業日以内に回答を提出する義務がある。

回答は強制的義務ではないが WL を FDA が発出することを防ぐこと、製品の承認留保や製造所の閉鎖等を避けることを助ける。

Form 483 の発出前に FDA は非公式な方法による問題の解決をすることを奨励する。一旦発出されると、FDA document Guidance for Industry-Formal Dispute Resolution: Scientific

解説 米国 FDA の外国製造所査察の現状

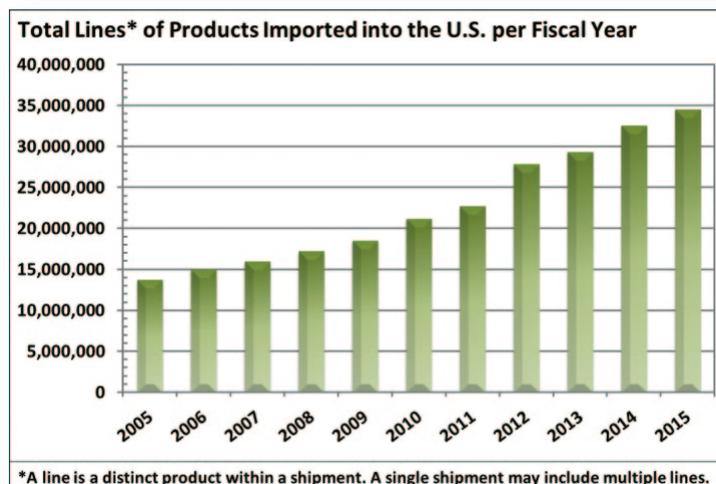
and Technical Issues Related to Pharmaceutical CGMP に従って行い、暦日 30 日以内に回答を行
参照：https://en.wikipedia.org/wiki/Form_FDA_483

う必要がある。

Import Program

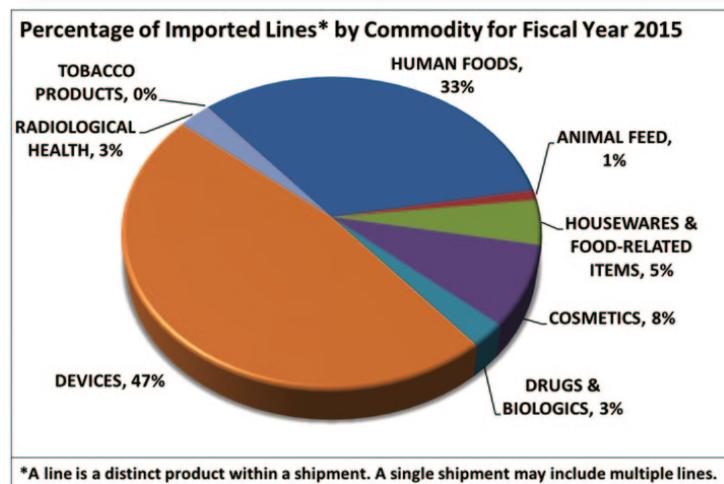
製品の輸入に関しても外国査察の影響は多くみられ、幾つかの関係書類の発出がある。

FDA 管轄下の製品の年間輸入品目数 (医薬品以外も含む)



参照：<http://www.fda.gov/For Industry /ImportProgram/>

FDA 管轄下の製品品目の年間輸入比率



Import Alerts 4

輸入警告が FDA の管轄分野の製品に対して発
出される場合がある。

その目的は：

1. (査察の結果も含む) 米国薬事法に適合しないことが判明した場合

2. 米国内で違反の可能性の有る製品を流通させないようにする
3. FDA の担当者の負担を減らし他の作業を増やす
4. 全国に同じ方針を示す

Import Alert が出されると DWPE (Detention Without Physical Examination) つまり検査なしで FDA が怪しいと思い、尚且つそのような証拠のある製品が留置可能である。

査察で品質の問題が発見された場合や薬を原因とする疾病の蔓延や危険な食品で被害が

参照：<http://www.fda.gov/ForIndustry/ImportProgram/ActionsEnforcement/ImportAlerts/default.htm>

出ているような時、FDA の Division of Import Operations(DIO) と関連する Center Office に連絡する。DIO と関連の Center Office が当該の輸入品を Import Alert のリストに掲載するのに十分な証拠があるか決定し、実施前に FDA の承認手続きを経由する。

Import Refusal Report

FDA は薬事法に基づき管轄下にある怪しいと思われる製品について輸入禁止措置をとることができる。その際 FDA の該当地域事務所は Notice of FDA Action の通知を発出する。この際貨物の持ち主あるいは荷宛て人は FDA に証拠を提出し

参照：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/ImportRefusals/index.cfm>

てこれを解除すべく交渉が可能である。これが不可能の場合、FDA は再度 Notice of FDA Action を発出し当該製品の輸入禁止の措置をとる。その場合当該の製品は国外に持ち出すか 90 日以内に廃棄する必要がある。

インドの例

最近の海外査察は色々な問題を指摘している。米国の RAPS によるインドの例を挙げてみると、FDA は 2015 年の 2 月にインド駐在の査察官 9 人を 19 人に増員すると発表したが、相当の数の Form 483 の発出、Warning Letter の発出等をきっかけに Import Alert が発出されている。

インドからはジェネリック医薬品製剤と原薬の輸出が米国に行われているので、製剤ではリスクがより高くなり海外からのリスクに患者が直接曝されているという現実に対して、FDA も厳しく対応せざるを得ない状況である。ほとんどの指摘事項は書類上あるいは手続き上の問題で訂正されたか、されるものであるが、一部は非常に悪質な

参照：<http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/10/20/23438/Asia-Regulatory-Roundup-India-Looks-to-Raise-Drug-Inspection-Standards-20-October-2015/#sthash.ngjzaCbG.dpuf>

又、CDSCO は自己のサイトに医薬品、医療機器、化粧品について品質が基準をパスしないものにつ

参照：<http://www.cdscsco.nic.in/writereaddata/Drug-Alert-for-the-month-of-October-2015.pdf>

Form 483 を受けているインドの会社はその規模では小企業から多国籍企業まで含まれる。

又、欧米の企業で製造所をインドに所持すると

参照：FDA Form 483s from India: A Deep Dive Into the Problems

<http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/11/09/23562/FDA-Form-483s-From-India-A-Deep-Dive-Into-the-Problems/>

ものもある。例えば査察官の面前での公式書類の書き換え、従業員用の適切なトイレの不整備、重要な製造データや電気的データをスクラップ紙に鉛筆書き等があげられている。

一方、インド政府の査察機関の Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO) も査察は国内で行っているが、結果は公表されていない。FDA は幾つかの査察結果を発表はしているが、多くのものを得るには the Freedom of Information Act のルールに従って要求することになる。しかしながら、CDSCO は最近査察能力のギャップを埋めるための査察官の訓練をすることを発表した。

いて掲載を始めている。

ころも含まれる。企業名については下記をご参照のこと。

【労務講座③】

海外出張中の各種保険の適用

プラセール社会保険労務士法人 朝倉成夫

今回は、事務局より、皆様からの要望が多い以下の3点をテーマとして取扱うよう要請を頂きました。私の専門外のことも多く、かなり躊躇をしたのですが、複数の損害保険会社への聞き取りを行い、以下のとおりQ & A方式にて記させて頂くことといたしました。世界の政治情勢等の変化に伴い、民間の保険商品も刻一刻と変化をしておりますので、公的保険以外の詳細は保険会社にお問合せ頂くことをお勧めします。

Q1 怪我や病気で海外において治療を受けた場合、労災を含めて、保険でどのように請求するか。

A 前号でも述べましたが、「海外出張者の業務災害については、特段の加入手続きを経ることなく、当然に労災保険の保険給付が行われる。」こととされています。従って、海外出張中の労災保険の請求についても国内における災害と同様の手続きを踏むことで労災保険が適用されます。米国などにおける診療その他の費用は本邦に比べ格段に高額ですが、まずは被保険者が費用の立替払いを行い、その診療内容が適切なものである限りは全額労災保険から円建てで補填還付されます。立替払い時と還付時の為替レート変動リスクについては、被保険者が甘受しなければなりません。

民間の「海外旅行保険」に加入している場合は労災保険とは別に、契約の内容および保険約款に基づき、保険金を受け取ることができます。更に、労災保険の上乗せとなる民間の業務災害補償保険に企業が加入している場合には、企業の定める法定外補償規程等に従い、保険金が支払われます。

また、これは国内、海外を問いませんが、第三者行為災害により、加害者から損害賠償を受ける場合には、

- ① 労災保険給付が行われた後に損害賠償を第三者から受けるときは、その給付の価額の限度で国は加害者に対し損害賠償請求権を行使する。
- ② 前記とは逆に、労災保険給付が行われる前に第三者から損害賠償を受けたときは、国はその価額の限度で保険給付をしないことができる。こととされています。

Q2 旅行保険でテロはカバーできるか。

A 労災保険は、「天変地異、テロ行為による死傷については業務上の災害とは言い難い」との建前から、原則は補償の対象外としています。しかしながら、昨今は外務省が発出している安全情報レベル1～4の地域外においてもテロ行為が頻発していることから、この建前に関わらず、労災認定がされる傾向に変わりつつあるようです。ただし、認定されるかについては、あくまでもケースバイケースです。

民間の保険についても同様に、「戦争や内乱などによる怪我」の治療で保険金を受け取ることはできません。また、一般的に危険、紛争地域への渡航の場合には海外旅行保険の契約自体ができません。

ただ、例えばフランスなど所謂観光地における「テロ行為」により死傷したような場合には保険の対象となるようです。

Q3 死亡した場合の各種費用の負担はどうなるか？

A 渡航先で死亡した場合には次のような費用がかかります。

- ① 死亡に至るまでの治療・入院・手術費用
- ② 迎えに行く家族の往復渡航費、宿泊代
- ③ 遺体の衛生保存措置や現地保管に係る費用
- ④ 遺体の日本への搬送費 など

労災認定がされますと、①は労災保険で賄えます。加えて、葬祭料が支払われるほか、法律の要件に該当する遺族に対しては、遺族補償年金が終身にわたり支給されます。(遺族補償年金の受給権者が死亡したような場合、次順位の遺族が引き続き年金を受給できる「転給」制度もあり、大変恵まれたものとなっています。)

②～④については遺族負担とならざるを得ません。

また、一命は取り留めたものの治療の継続を要する場合等には、帰国のための飛行機のチャーターおよび医師の付き添い費用などが必要となります。この場合の移転に係る費用は時として数千万円にのぼることもあるようで、民間の海外旅行保険ではこの費用も補償の対象とする特約もあるようです。