



一般社団法人 **日本薬業貿易協会**
JAPAN PHARMACEUTICAL TRADERS' ASSOCIATION

原薬輸入の最近の動向

2019年3月19日
16:40~17:10

CBC株式会社
原島 敏行



本日の内容

- 日本薬業貿易協会会員向けに実施したICH Q3Dに関する実態アンケートの結果
- 日本への原薬の輸入から製剤製造所への納入形態
 - ～日本における輸入業者の立場～
 - ～日本の製造販売承認書(CTD M1)における試験の位置付け～
 - ～製造販売承認書の試験位置付けによる薬事手続きの違い～
- ICH Q3Dへの対応事例～既承認品目～
ICH Q3Dへの対応事例～新規申請後発品～
- 最後に

本日の内容

- 日本薬業貿易協会会員向けに実施したICH Q3Dに関する実態アンケートの結果
- 日本への原薬の輸入から製剤製造所への納入形態
 - ～日本における輸入業者の立場～
 - ～日本の製造販売承認書(CTD M1)における試験位置付け～
 - ～製造販売承認書の試験位置付けによる薬事手続きの違い～
- ICH Q3Dへの対応事例～既承認品目～
ICH Q3Dへの対応事例～新規申請後発品～
- 最後に

日本薬業貿易協会が会員向けに 実施したアンケート

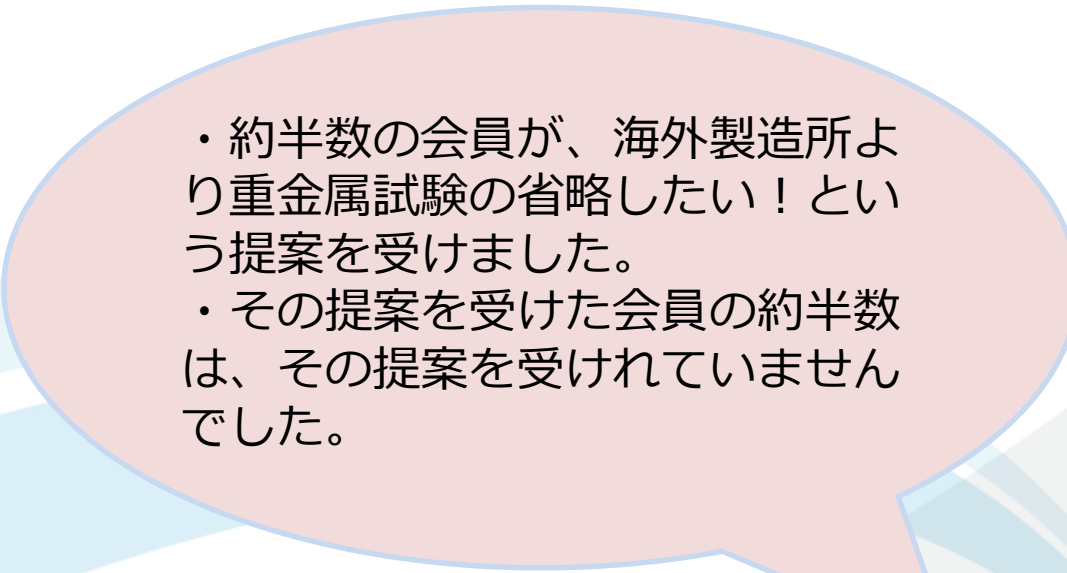
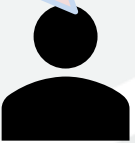
- 海外製造所から重金属試験削除の連絡を受けてどのように対応しましたか？
- 海外製造所から重金属試験削除の連絡を受けた場合、製造販売業者様との協議結果はどうでしたか？
- 海外製造所が重金属試験を削除した場合、輸入業者としてどのような対応をされていますか？

海外製造所から重金属試験削除の提案を受けてどのように対応しましたか？

18% 
試験省略を受入れた

27% 
試験継続を希望した

55% 
提案を受けていない

- 
- ・約半数の会員が、海外製造所より重金属試験の省略したい！という提案を受けました。
 - ・その提案を受けた会員の約半数は、その提案を受けれていませんでした。
- 

海外製造所から重金属試験削除の提案を受けた場合、 製造販売業者様との協議結果はどうでしたか？

38%



試験省略を受入れた

63%



継続希望

約60%が継続希望という結果でした。



海外製造所が重金属試験を削除した場合、輸入業者としてどのような対応をされていますか？

91%



継続して重金属試験を行っている

9%



その他

輸入業者は、重金属試験を継続して行っているという状況。

理由

- ：日局表記のため
- ：製造販売業者様からのご要望
- ：ガイドラインがなく判断出来ない



現状、連絡を受けた約半数の会員は・・・

海外製造所

欧米に合わせ管理統一のため、日本向けにおいても重金属試験を削除したい！

輸入業者・・・ 板ばさみ状態

両者の主張を成立させるため+日局表記をするため重金属試験を実施

製造販売業者

JPがまだ認めていない！
現状維持をしてほしい！

本日の内容

- 日本薬業貿易協会会員向けに実施したICH Q3Dに関する実態アンケートの結果
- 原薬の輸入から製剤製造所への納入形態と関連法規
 - ～日本における輸入業者の立場～
 - ～日本の製造販売承認書(CTD M1)における試験の位置付け～
 - ～製造販売承認書の試験位置付けによる薬事手続きの違い～
- ICH Q3Dへの対応事例～既承認品目～
ICH Q3Dへの対応事例～新規申請後発品～
- 最後に

日本における輸入業者の立場

輸入業者



日本

輸入業者
兼
製造業者
兼
MF国内管理人

- 輸入業者が輸入者になるため;
医薬品製造業許可（包装・表示・保管）が必要
- 製造業者として;
多くの場合、輸入原薬の品質試験(重金属を含む)を実施
- 輸入業者として;
多くの場合、MFの国内管理人業務を行う

日本における輸入業者の立場

日本

海外製造所



原薬の出荷試験：
USP/EP/自社規格 ○○○

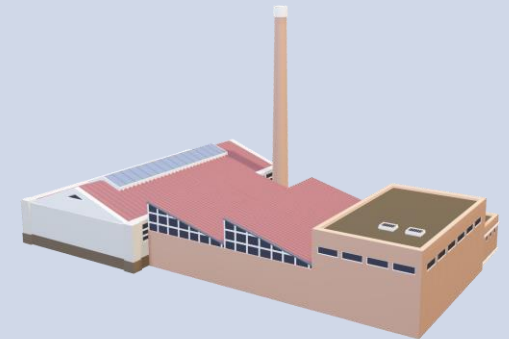
輸入業者



輸入業者 兼 製造業者
兼 MF国内管理人

原薬の出荷試験：
GQP契約に基づく試験

製剤製造業者



原薬の受入試験：
承認規格の試験

MF

製造販売承認書

GQP

日本の製造販売承認書(CTD M1)における 試験の位置付け

日本

海外製造所



原薬の出荷試験 1

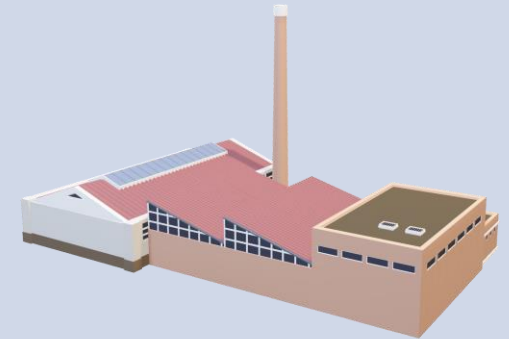
輸入業者



輸入業者 兼 製造業者
兼 MF国内管理人

原薬の出荷試験 2

製剤製造業者



原薬の受入試験
(承認規格の担保者)

<ポイント>

1. 日本の製造販売承認書には、少なくとも承認規格を担保する「**原薬の受入試験**」のみ登録することを求められている。
2. 日本の製造販売承認書において、「**原薬の出荷試験 1・2**」と「**原薬の受入試験**」では扱いが異なる。(=薬事対応が異なる)

製造販売承認書の試験位置付けによる薬事 手続きの違い

日本

海外製造所



原薬の出荷試験 1

輸入業者



輸入業者 兼 **製造業者**
兼 MF国内管理人

原薬の出荷試験 2

製剤製造業者



原薬の受入試験 (承認規格の担保者)

- 原薬の出荷試験 1・2 から重金属試験を削除する場合**
 : 製造販売業者様の変更同意 / 品質保証契約・適切な薬事対応をとることで、
 海外製造所と輸入業者は重金属試験削除が可能
- 原薬の受入試験から重金属試験を削除する場合**
 : 製造販売承認書の一変申請等が必要になり、規制当局から承認を得た後のみ
 重金属試験削除が可能

本日の内容

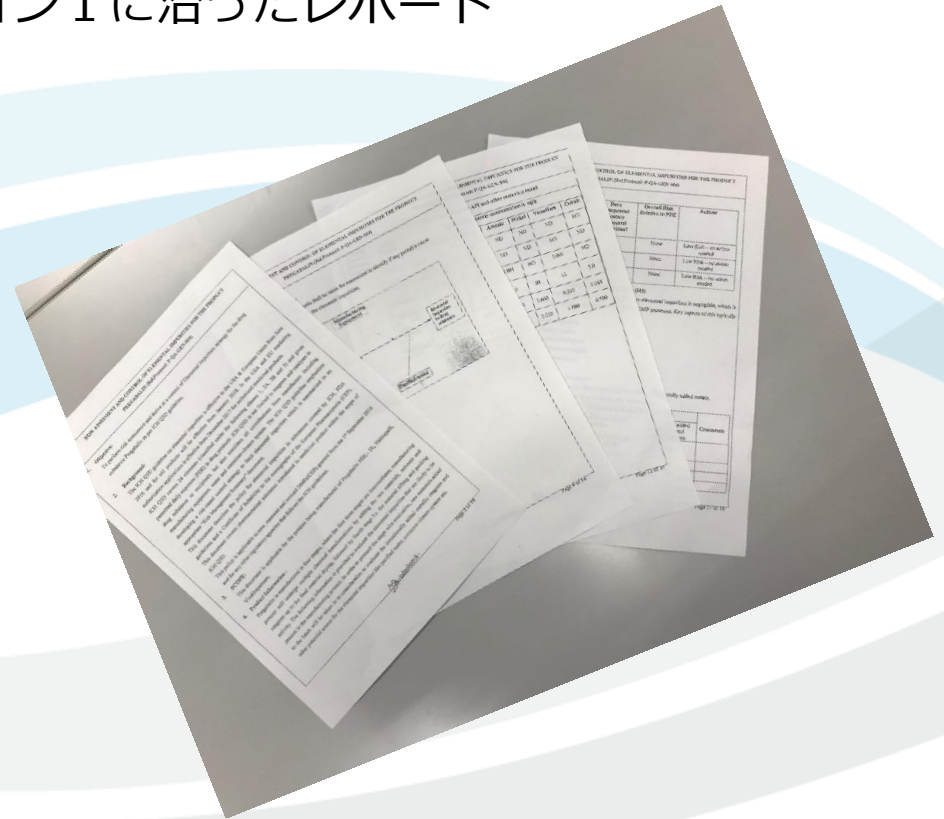
- 日本薬業貿易協会会員向けに実施したICH Q3Dに関する実態アンケートの結果
- 日本への原薬の輸入から製剤製造所への納入形態
 - ～日本における輸入業者の立場～
 - ～日本の製造販売承認書(CTD M1)における試験位置付け～
 - ～製造販売承認書の試験位置付けによる薬事手続きの違い～
- ICH Q3Dへの対応事例～既承認品目～
ICH Q3Dへの対応事例～新規申請後発品～
- 最後に

ICH Q3Dへの対応～既承認品目～

弊社（輸入業者 兼 MF国内管理人 兼 製造業者）が海外製造所から重金属試験省略の連絡を受けた場合の対応

STEP 0 : リスクアセスメントレポートを入手

- ・ 今まで経験では、ICH Q3Dのオプション1に沿ったレポート



CBCが海外製造所から重金属試験省略の提案を受けた場合の対応

STEP 1 : リスクアセスメントレポートの評価

- ① アセスメント対象が適切か否か
 - ・ 原料(出発物質・溶媒・製造水)・製造設備・一次包装を対象としていること
- ② 実測値の実測値を測定しているか否か
 - ・ アセスメント結果に関らず、クラス1・クラス2Aの実測値を測定していること
 - ・ 意図的に使っている金属に関しては実測値を測定していること
- ③ 実測値の結果がPDE値の30%未満であるか否か PDEが30%未満のとき、次のSTEPに続く

CBCが海外製造所から重金属試験省略の提案を受けた場合の対応

STEP 2 : GQP契約に基づき必要であれば輸入業者/海外製造所から製販業者様への変更連絡
→必要に応じて、当局に相談する
→製販業者様から同意が得られなかった場合、海外製造所に重金属試験の継続を依頼する。

STEP 3 : 必要であれば薬事対応 : 製造販売承認書・原薬MF記載方法により薬事対応は異なる
⇒次ページから個別に、MF国内管理人の立場から説明致します。

STEP 4 : 必要であればGQP契約の改訂

⇒海外製造所へ重金属試験省略可と連絡

⇒CBC（製造所）も重金属試験省略(というケースも)

原薬MFの規格及び試験方法の記載パターン

Case1 省略記載（（バージョンを登録していない） or （バージョンを登録している））

【試験名】 米国薬局方

【規格及び試験方法】 USP ○○○ or USP ○○○ バージョン USP41

【試験名】 欧州薬局方

【規格及び試験方法】 EP ○○○ or EP ○○○ バージョン EP9.8

【試験名】 日本薬局方

【規格及び試験方法】 日本薬局方 ○○○による.

Case2 全文記載

【規格および試験方法】

【試験名】 性状

【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 確認試験

【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 純度試験

【規格及び試験方法】 (1) 重金属 10ppm以下 (第4法)

・
・

薬事対応～省略記載の場合（原薬MF）～

前提条件：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法は引用せずに、別途原薬の規格及び試験方法を設定している場合

Case1-1 省略記載（バージョンを登録していない）

【試験名】 米国薬局方

【規格及び試験方法】 USP ○○○

【試験名】 欧州薬局方

【規格及び試験方法】 EP ○○○

既存品に対する、弊社での実例はこのCaseです。
以後はルール上の説明になります。

薬事対応

- ・ MF : 対応不要
- ・ 製造販売承認書 : 対応不要



薬事対応～省略記載の場合（原薬MF） ～

前提条件：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法は引用せずに、別途原薬の規格及び試験方法を設定している場合

Case1-2 省略記載（バージョンを登録している）

【試験名】 米国薬局方

【規格及び試験方法】 USP ○○○ バージョン USP41

【試験名】 欧州薬局方

【規格及び試験方法】 EP ○○○ バージョン EP9.8

薬事対応 1.

- ・ MF : バージョンを変更するため、軽微変更届を提出
- ・ 製造販売承認書 : 対応不要

薬事対応 2.

- ・ MF : バージョンを変更するため、変更登録申請を提出
- ・ 製造販売承認書 : MFの登録年月日を変更するため軽微変更届を提出

薬事対応～全文記載の場合（原薬MF）～

前提条件：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法は引用せずに、別途原薬の規格及び試験方法を設定している場合

【試験名】 性状

【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 確認試験

【規格及び試験方法】 ○○○

【試験名】 純度試験

【規格及び試験方法】 (1) 重金属 10ppm以下 (第4法)

薬事対応

1 : USP/EP/自社規格の場合

- MF : 変更登録申請
- 製造販売承認書 : MFの登録年月日を変更するため軽微変更届を提出

2 : JPの場合 (⇒JP品ではなくなる。)

- MF : 成分及び分量又は本質欄の規格の変更及び規格及び試験方法欄を変更するために変更登録申請を提出
- 製造販売承認書 : MFの登録年月日を変更するため軽微変更届を提出

薬事対応～全文記載・省略記載（原薬MF）～

前提条件 2：製造販売承認書においてMFの規格及び試験方法を引用している場合

薬事対応

- ・ MF : 規格及び試験方法欄を変更するため、変更登録申請を提出
- ・ 製造販売承認書 : MFの変更登録申請の妥当性の審査のため、一部変更承認申請

ICH Q3Dへの対応～新規申請後発品～

- 【MFの規格および試験方法】
リスクアセスメントをもとに、重金属試験削除した形での登録を始めています。
- 【承認規格】
最近の事例では、ICH Q3D及び先発原薬との同等性判断に基づき、製造販売承認書の承認規格に重金属管理試験の設定をしないことが認められたケースもある。しかし、原薬の製造工程においてICP-MSによる金属管理を行っており、特殊なケースではある。
- 【承認規格】
日局未収載品の後発新規審査における規制当局とのやり取りにおいても、別紙規格に関して、ICH Q3Dに基づく重金属の削除が全面的に不可という印象は受けていません。

本日の内容

- 日本薬業貿易協会会員向けに実施したICH Q3Dに関する実態アンケートの結果
- 日本への原薬の輸入から製剤製造所への納入形態
 - ～日本における輸入業者の立場～
 - ～日本の製造販売承認書(CTD M1)における試験位置付け～
 - ～製造販売承認書の試験位置付けによる薬事手続きの違い～
- ICH Q3Dへの対応事例～既承認品目～
ICH Q3Dへの対応事例～新規申請後発品～
- 最後に

最後に

- 日本においては、ICH Q3Dに基づく重金属試験削除が日本薬局方に適用されておらず、かつ補完するガイドラインがないことから、各所で判断に迷うことが増えてきております。
- 現状の薬事制度での対応も出来ませんが、輸入形態や薬事登録状況により多数のパターンが存在します。
- 当局様へのお願い
現状、EP・USPとのギャップがありますので、日局施行までの運用に関して既承認品目（公定書収載品及び未収載品）に対するガイドラインの発出を御検討頂ければと思います。

ご静聴ありがとうございました。



一般社団法人 **日本薬業貿易協会**
JAPAN PHARMACEUTICAL TRADERS' ASSOCIATION

