

日本薬業貿易協会

第16号

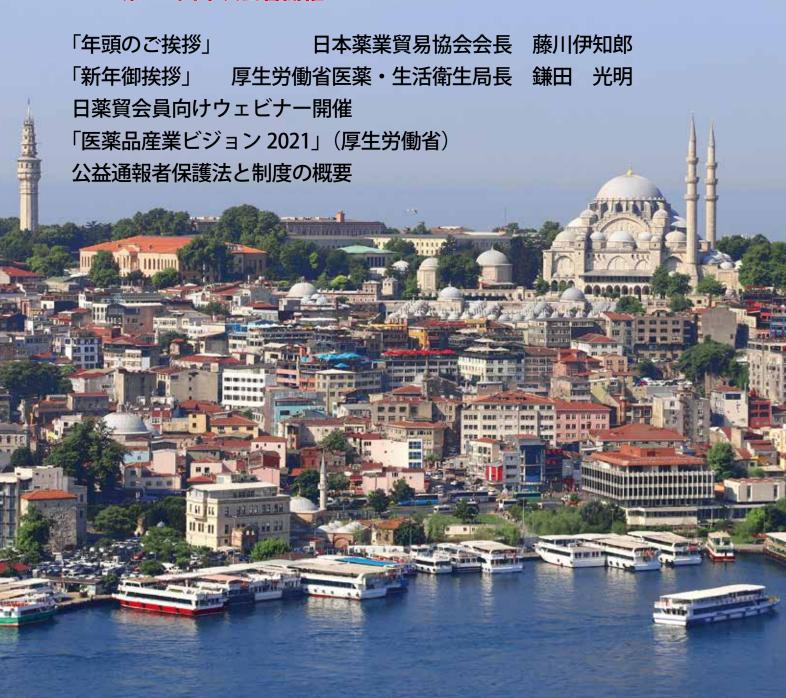
2022

1

2022年1月1日発行

Jan

GMP に関する最近の動向(外部講演会) APIC 第 24 回年次会合開催



日本薬業貿易協会

2022年1月 第16号

CONTENTS

03 「年頭のご挨拶」

- 日本薬業貿易協会会長 藤川伊知郎
- 04 「新年御挨拶 日本薬業貿易協会に期待すること」 厚生労働省医薬・生活衛生局長 鎌田 光明
- 05 GMP に関する最近の動向(外部講演会)
- 12 APIC 第 24 回年次会合開催
- 20 日薬貿会員向けウェビナー開催
- 24 「医薬品産業ビジョン 2021」(厚生労働省)
- 34 公益通報者保護法と制度の概要

裏表紙 新規会員のご紹介



表紙写真:イスタンブール港(トルコ)



年頭のご挨拶

一般社団法人日本薬業貿易協会

会長 藤川伊知郎

新型コロナウイルスが猛威を振るい始めてから早2年が経過しました。当協会の会員が扱う輸入原薬は、 輸出国におけるロックダウンや渡航制限によって製造や輸入の遅れといった大きな影響を受けましたが、 2020年前半をピークに徐々に落ち着きました。しかし、サプライチェーンが多国間にわたっているとい う根本的な問題は解決されていないため、原料等の入手難による原薬の製造遅れや、コンテナ不足・航空 便のスペース不足による輸送コストの高止まりといった影響は続いています。また、2021年後半には中 国の電力供給制限により一部原薬に製造の遅れや価格の高騰が起きています。

医薬品に対する経済安全保障という考え方はここ数年で強くなりましたが、それにより図らずも中国の 存在感が増したと言えます。日本に限らず、原薬のサプライチェーンに中国が組み込まれているケースは 非常に多く、この機会に政策的にサプライチェーンの多元化や原薬の国産化を進める国も多くなっていま す。特にインドは "Production Linked Incentive (PLI)" という、輸入依存度の高い出発物質・中間体・原薬 の国産化にインセンティブを付与する政策を2020年7月に導入していまして、世界の医薬品サプライ チェーンに少なからず好影響を与えると考えられています。

一方で中国は政府の後押しもあり、世界の医薬品サプライチェーンに、より深く食い込もうとしていま す。コロナ禍で原薬製造に影響を受けたインドや欧州に代わって世界中に原薬をより多く供給したことで、 2020年の中国の原薬輸出量は過去最高を記録しました。これにより、中国国内での原薬産業の地位が向 上しました。日本を含む各国の国産化・サプライチェーン多元化政策により、世界の原薬サプライチェー ンは変化していくことが考えられますが、中国は研究開発の強化と技術革新により、環境対応や品質に優 れ価格競争力のある製品を供給してくるはずです。従って、原薬に関しては「中国外し」は現実的ではあ りませんので、カントリーリスクを考慮しつつ品質や安定供給を確保できる原薬等を世界中から選別する しかありません。

さて、サプライチェーンにどうしても注目が集まってしまいますが、2021年8月1日には改正薬機法 2期分と改正 GMP 省令が施行されました。これは当協会会員と協会試験所および会員の原薬輸入先であ る外国製造業者の業務に大きな影響のある変更であります。施行前に様々な準備はしてきたものの、制度 の趣旨通りに会員各社が対応できているかどうかの確認や、講習会等による周知徹底は必要と考えていま す。昨今の一部製造販売業者による法令違反や供給不安を受け、業界を挙げてコンプライアンス、ガバナ ンス、リスクマネジメントの強化が進められているところであり、当協会としても会員や試験所のみなら ず、外国製造業者に対する周知徹底を通じて、引き続き医薬品の品質・安定供給の確保に寄与して参りた いと考えております。そのためにも、関係法令や省令の公式英語訳が早く公開されることを望んでおりま

ジェネリック医薬品の品薄状態が解消されない要因の一つには、医療現場に広がっている安定供給への 不安感があるとも考えられますので、今年も原薬の品質・安定供給確保を主要課題として活動して参りま す。皆様のご理解とご協力をよろしくお願い申し上げます。

新年御挨拶

日本薬業貿易協会に期待すること

厚生労働省医薬・生活衛生局長 鎌田光明

鎌田光明(かまた・みつあき)…1986 年早稲田大学政治経済学部卒業 同年厚生省に入省。保険局企画課、薬務局経済課課長補佐、日本貿易 振興会ニューヨーク・センター、厚生労働省大臣官房総務課広報室長、 内閣官房内閣参事官、厚生労働省医政局経済課長、医薬食品局総務課長、 PMDA 総括調整役、国立国際医療研究センター国際医療協力局長、内 閣官房内閣審議官、東北厚生局長を経て2020年3月より現職。



令和4年の新春を迎え、謹んでお慶び申し上げます。

日本薬業貿易協会及び会員の皆様におかれましては、医薬品の品質試験の実施等により、医薬品の品質 管理及び安定供給に御尽力いただき、誠にありがとうございます。

適切に品質が担保された医薬品が国内の医療現場に安定的に供給されることは、国民の保健医療水準の向上に大きく寄与することであり、非常に重要ですが、御承知のとおり、一昨年来、後発医薬品製造業者等における製造管理上の法令違反や製品の回収による後発医薬品の供給不安など、後発医薬品の品質や安全性に対する国民の信頼を失墜させ、医療現場に混乱を来す事案の発生が続いております。令和4年を迎えるにあたり、本年は国民や医療現場に対する信頼回復に努めていただけるよう、会員企業の皆様の法令遵守の取組みの強化を期待したいと考えております。

昨今の事案の背景には、製造業者における法令遵守の意識が欠如していたことなどが挙げられており、会員企業の皆様の取組みのみならず、厚生労働省においても、製造業者に対する無通告立入検査の強化、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(GMP省令)の改正、行政処分基準の厳格化などに取り組んでおり、昨年8月に施行した「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律」(令和元年法律第63号)に基づき、義務づけられた製造業者の法令遵守体制の整備の状況を見守って行きたいと考えています。

また、医療現場に供給される医薬品の品質に係る責任は製造販売業者が負っており、医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(GQP省令)に基づき、主体的な品質管理を行うことが求められますが、一連の事案における一部の製造販売業者では、その本来の役割を果たせていなかったとの指摘があります。特に、製造販売業者による製造業者に対する管理が不十分であったと考えられ、同様の事案の再発防止に当たっては、製造販売業者内における GQP の適切な運用とともに、製造販売業者と製造業者のコミュニケーションをより密にし、医薬品の品質確保という共通の目標に向けた相互連携を行う必要があります。会員企業の皆様におかれましては、今後も品質検査等を通じた質の高い原薬の確保や外国製造業者等における法令遵守体制の整備に向けた情報発信、並びに製造販売業者、製造業者、国内管理人における緊密な連携に努めていただきますよう益々の御協力をお願い申し上げます。

厚生労働省としては、今後とも、国民の皆様に有効かつ安全な医薬品、医療機器等をできる限り早くお届けするという責務を果たすため、関係者の皆様とも透明性のある率直な意見交換等を行いながら、制度の改善を不断に進めてまいります。引き続き、皆様の薬事行政に対する一層の御理解と御協力をお願い申し上げますとともに、皆様方のますますの御発展と御多幸を祈念いたしまして、新年の御挨拶とさせていただきます。

「GMP に関する最近の動向」(外部講演会)

製薬協品質委員会は 2021 年度 GMP 事例研究会を 2021 年 9 月 10 日に開催し、その後、オンデ マンド配信されました。その中で「改正 GMP 省令の運用及び薬機法改正により創設された新制度 に関する解説」と題して、PMDA 医薬品品質管理部 平山恵美子調査専門員が講演されました。そこ で、その中から、皆様の参考になると思われる資料を抜粋して以下にご紹介します。

調査手法	具体的な調査方法	調査期間	課題	
実地調査	従来から運用している実地調査			
書面調査 (Advanced)	○ 従来から運用している書面調査での要求事項に加え、重点的な確認が必要である事項について、十分な書類の提出を求める。○ 実地調査時の書類調査に準じたものとして運用している。	している主	短端な場合に採用 は別書手法	
遠隔調査×(例1)	○ Webカメラを用いてリアルタイムに製造 現場を確認し、質疑応答。 ○ 文書及び記録に関する質疑応答。	3-4日間程度を 想定	①時差 ②通訳を介した商外と のコミュニケーション ③安定したICTツール の確保 ④データ通信を行うた めのセキュリティ確保	
車際調査=(例2)	○ 事前に収録されたムーピーを視聴しながら、質疑応告。○ 文書及び記録に関する質疑応告。	1-2日間程度を 想定		
遠隔調査=(例3)	○ 特定の事項に限定した電話会議 ○ 文書及び記録の確認は従来から適用している書面調査の方法を採用(無会/回答)	数時間を想定		
書面調査	従来から運用している書面調査			

遠隔調査(例2)の概要

- 調査期間は1~2日間(3~5時間/日 程度)を想定
- 事前に必要な資料等(製造現場の録画、手順書類)を 入手
- 調査スケジュール(例)

時間軸	項目	詳細	
調査 1日目	調査対象品目・製造所の 概要説明	 製造所による説明 	
	製造現場の確認	録面された映像により確認しながら、質疑応答	
	畫面調查	 事前に提供いただいた報告書や手順書に関する質別 応答 	
	ラップアップミーティング	 翌日の確認事項・依頼資料の確認 	
調査 2日目	製造現場の確認(追加)	 調査員から追加依頼がある場合。 	
	書面調査(続き)	• 1日目の続き/追加の確認事項	
	調査員の検討時間	・ クロージングミーティングに向けての検討時間(closed	
	クロージングミーティング	確認された点について、調査員よりコメント	

遠隔調査の利点と今後の課題

製造現場や作業の様子を確認でき、 書面調査に比べてより有益な情報を

複数のカメラを効果的に活用すること により、作業エリア間の移動時間や 更衣等の時間を削減でき、効率的に 製造現場の確認が可能



- 調査員による汚染リスク等の削減
- 現地への移動時間、コストの削減
- ソーシャルディスタンスの確保

- 安定したICTツールの確保(製造所に よっては、対応不可)
- データ通信に係るセキュリティの確保、 ITトラブル発生時の対応
- 時差を考慮したスケジュール調整 (稼働時間内の調査の実施が困難)
- ICTツールや通訳を介したコミュニ
- > 質疑応答、資料の確認に時間を要す る(事前資料の入念な確認と事前の 懸念事項、リスクの抽出が重要)
- 実地調査に比べて、得られる情報が 限定的。相手の反応や、タイムリーな 記録の確認等は困難であり、不正の 検知やDIについて掘り下げた調査は

区分適合性調査について

- ○製造販売業者からの申請に基づき、製造所に対し、品目の新規承認時、一部変更時、及び品目の承認後 5年ごとにGMP/GCTP調査を実施
- ○多くの製造所では複数の製造販売業者の品目を製造しており、また、品目毎に承認日も異なることから、 1つの製造所に対し、5年間の間で頻回の調査(※)が発生 × 1 (#2.5%)とつの支担のHPRID #93 (53.2003/54

改正後(令和3年8月施行)

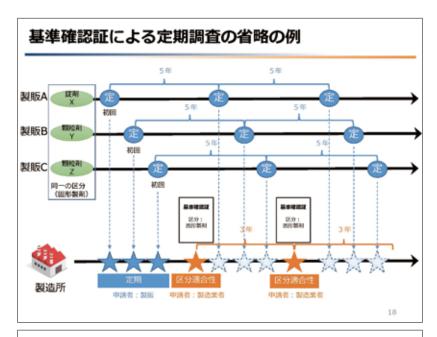
- ○製造販売業者からの申請に基づく品目の新規承認時、一部変更時の調査は維持しつつ、国際整合の観点 から、製造販売業者による品目の承認後5年ごとの定期調査に代えて、製造業者からの申請に基づく製造所単位でのGMP/GCTP調査(区分適合性調査)を選択できる仕組みを導入【法第14条の2第1項/法 第23冬の25の21
- ○具体的には製造業者からの任意の申請に基づき、工程の技術特性等を踏まえた製造工程の区分ごとに GMP調査を行い、製造業者に対し、製造工程の区分ごとに3年間の有効開間を有する「基準確認証」 を交付【法第14条の2第3項/法第23条の25の2】
- ○「基準確認証」の有効期間の間、当該区分に属する品目を製造する製造所について、製造販売業者からの申請に基づく品目ごとの定期調査の省略が可能 【法第14条第8項/法第23条の25第7項】

参考:国際的な物組み・維外国での顕音の仕組み

- O PIC/S : Hum
- BERNSISOEENSSCHONSKALUTROSMAL (FS7619098)
- исменьихтесять
- 当局型の相互責要の保証(回貨用型の共有)
- ※ 展展のの製造及の設定管理が必要の実際制度 (商業股份中に集る機能性は、権当トレーニング)
 ※ 飲までは、非活動の定理的に行われる公中保護を製造外ごとに行っている。(非認知は中国投資ごと)

区分適合性調査と定期適合性調査の比較

定期適合性調査 区分適合性調査 由腊老 製造販売業者 ・法第13条等の規定による許可・認定・登録を有する製造所、許可等を有さない原薬中間体製造所、外部試験検査機関等は対象外 申請の単位 品目ごと(製販ごと・製造所ごとに一括申請 製造工程の区分ごと 申請の時期 承認の取得後5年ごと(業許可等の更新時期 任意(定期を省略しようとする品目の承認後5 に合わせて前倒し可。) 年ごとの時点で有効な基準確認証の交付を 受けるよう、計画的に申請。) 申請の懈怠による措置 法的義務が課せられており、法第14条第7項 任意の制度であり、法令違反には問わない (ただし、定期調査の省略ができず、結果的に 左記の違反に該当する可能性あり。) 違反に該当(承認取消し、改善命令等) 調査結果の通知 適合性調査結果通知の交付(有効期限の概 基準確認証の交付(有効期限:3年間)



製造工程の区分の考え方について(区分省令/通知)

- 区分適合性調査における製造工程の区分は、製造業許可・認定・登録区分(以下「許可等区分」とい う) ごとに製造工程を細分化したもの
- 製品の製造方法の特性を鑑み、それぞれの許可等区分に属する製造工程の区分を選択

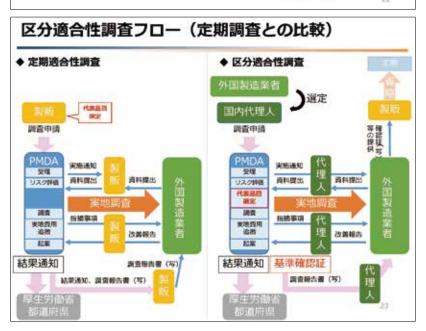
製造する製料(工程) 必要な製造業計可区分 映画する製造工程の区分 経口液剤 ラ 一級 注射剤(包装等) 包装・表示・保管 包装·表示·保管

製造販売承認申請書の製造方法欄や製造所欄の記載に基づき判断する。製造所欄において、原薬の製造所と記載がある場合は原業に係る製造工程の区分、製剤の製造所と記載がある場合は製剤に係る製 造工程の区分を選択

製造する製剤(工程) 承認書の記載事項 談当する製造工程の区分 全形生薬 原薬の製造所 ** 牛薬原薬 ⇒ 製造販売する品目の製造所 ⇒ 全形生薬 生薬間連製剤

■ 同一の製造所において、包装等のみを行う工程を有する場合、当該品目について、同一許可等区分のいずれかの製造工程に係る区分適合性調査の対象とすることが可能。この場合、その製造工程に係る基準確認証をもって、包装等のみを行う医薬品の定期調査の省略が可能





区分適合性調査の標準的事務処理期間等

- 区分適合性調査にかかるPMDAの調査に要する期間 (標準的事務処理期間) は 1年(新規・定期・一変は6か月)。
- 申請者は、基準確認証の有効期限又は取得希望日から、1年を遡った日までに PMDAに調査申請を行う必要がある。



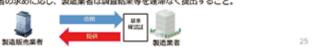
- 品目毎の更新期限において、有効な基準確認証が交付されている場合に限り、定期調査申請の省略が 可能となる。
- 品目の更新期限までに基準確認証が交付されない場合、定期調査の省略ができず、定期調査を受ける 必要が生じるため、基準確認証により定期調査の省略を行う場合は、計画的に基準確認証が取得でき るよう、適切な時期に申請いただきたい。

区分適合性調査における留意事項

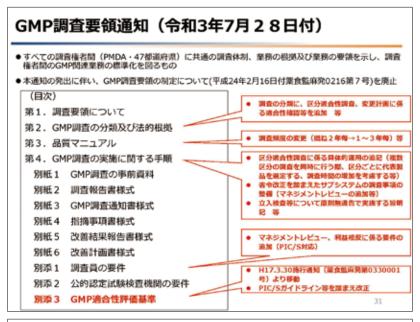
- 当該製造所で製造している、製造工程の区分に該当する全ての製造販売業者の品目を対象に申請する こと。(定期調査を選択する品目を含む)。
- 有効な基準確認証が交付されている場合であっても、製造工程の区分に含まれる品目のうち、法第14 条の4第1項第1号に規定する新医薬品(承認取得後、初めて行われる定期調査を受けていないもの)、 法第14条第9項に掲げるもの*及び輸出用医薬品の定期調査の省略はできないこと。
- 同一製造所が複数区分の調査を受けようとする場合でも、一区分につき一申請が必要であり、基準確認証も区分ごとに交付すること。(同時申請は可能)
- 原薬の製造から製剤の製造まで一貫して行っている場合、該当する製剤区分と原薬区分の2種類の申請 が必要であること。

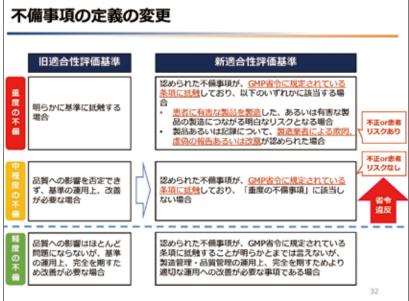
例: 製造する製料(工程) 該当する製造工程の区分 錠剤(一貫) ⇒ 原薬+因影製剤

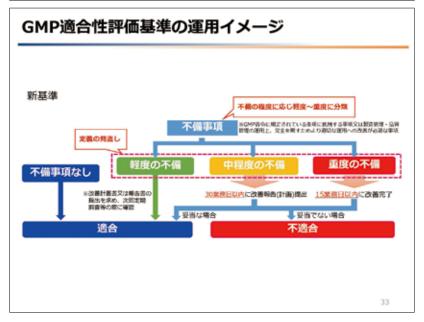
- 同一製造所において同じ管理単位(製造方法、製造工程、製造设備、規格等が同一のもの)の原業又は一物多名称となる複数の品目を一括し、申請品目数を一として申請可能であること。
- 許可等を有する原薬中間体の製造所(GMP調査を受ける必要があるもの)が、原薬の製造工程区分に 係る申請を行う際には、当該原業中間体も調査の対象とすること。
- ◆ 外国製造業者が選定する国内代理人は、PMDAによる調査に必要な質問への回答能力を含む、基準確認 証を取得可能な能力を有するものであること。
- 製造販売業者の求めに応じ、製造業者は調査結果等を遅滞なく提出すること。



変更計画の確認申請及び 変更計画に基づく変更の届出のフロー を行う旨の居出 変更計画の確認の申請 【確認結果の通知書 通常の一変手続き の実施、変更計画 の見直し等 照会・回答 承認書記載事項の変更 (変更計画で期待 していた試験結果 が得られなかった 場合等) P M D A 変更計画業に 係る確認 届出内容の 適合性 出受理 確認 (特定の場合は20動務日)







医薬品の製造業者等におけるGMP省令違反等を踏まえた 無通告立入検査の徹底強化等について

令和3年2月9日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡 (薬生監麻発0209第2号)

事案の概要

- 医薬品の製造過程において、承認書に記載のない医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用 した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生
- 調査の結果、複数の医薬品で承認内容と異なる製造方法での医薬品の製造、製造 するための二重帳簿の作成、品質試験結果のねつ造等、組織ぐるみの違反が判明 蔽するためのこ

- 役職員における医薬品の製造販売業者及び製造業者として当然に有すべき遊法意識の欠如
- 医薬品製造に係る品質確保のための体制整備や教育訓練の不足

再発防止策

- 薬事に関する業務に責任を有する役員の責任の下、社内における法令遵守体制の確認及び 整備の対応を早急に行うこと 等
- ◆ ICHQ10(医薬品品質システム)の更なる浸透、品質文化の醸成が不可欠

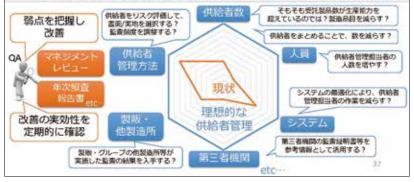
改正GMP省令 各条の要求事項に関する考察①

- 逐条解脱では取り違え防止について強調されているが、秤量作業時のダブルチェック以外に 取り違え防止を実現するための工夫としてどのような措置が考えられるか?
- A1 原料の取り違えを防止するための実効的な措置として考えられるものは、秤量作業等の際に 実施するダブルチェックのみではない。原料の入荷から製造に使用するまでの間に、幾重も の予防的なセーフティーネットを敷くことにより、人為的なミスや恣意的な作為による品質 異常の発生を予防することが重要である。また、QAが全体の管理システムを監視する仕組 みを構築し、運用することが重要である。



改正GMP省令 各条の要求事項に関する考察②

- 原科等の供給者管理について、受託製造がメインの製造所では品目数が多く、自然と供給者 管理の労力も膨れ上がっている。小規模の製造所で多数の供給者の管理を行う場合、どのよ うに供給者管理をすればよいか?
- PQSに含まれる個別のシステム(供給業者管理)に充てるリソースの最適化は、製造業者の責任のもと A2 で実現しなければならない。最適化を実現するために利用できる情報は、マネシメントレビューや年次 照音等を通じて、原料等の品質をモニタリングすることや、原料等の品質に由来する製品の品質異常の 発生状況を解析することで得られる。常時の監視に基づく、適時の最適化を図ることが重要である。



改正GMP省令 各条の要求事項に関する考察③

受託製造がメインの製造所で品目数が多い。小規模の製造所で多数の品目を製造する場合、 どのように製造所を管理すればよいか? 03

製造業者等は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。その結果として、PQS全体を実効的なものとして運用することが求められる。そのために、企業の上級経営練を含めた全社的な取り組みが必要である。各製造所の実情に合わせて適切な組織体制が維持されていることを評価することが可能な項目を設定し、それらの項目の推移に応じて適切な組織体制を構築することが必要である。リソースの両配分は、定期的なマネジメントレビューのアウトブットだけに頼ることなく、適時に最適化を図ることが可能となるシステムを構築しておくことが重要である。



事務連絡「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」の主な改訂事項

構成(赤字:追加した別紙等、青字:修正した別紙等)

- 本文
- 新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料
- 別紙2-1 定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料
- 別紙2-2 区分適合性調査申請 別紙3 宣誓書(Attachment 3) 別紙4 宣誓書(Attachment 4) 別紙5 手順書等のリスト(Attachment 4) 区分適合性調査申請に当たって提出すべき資料

- 別紙6 GMP調査等に係る旅行日数の考え方について
- チェックリスト1 【新規】、【一支】又は【変更計画確認】 チェックリスト2 【定期】
- チェックリスト3 【区分】
- 様式1 当該製造所における調査対象品目等に関する概要
- 様式2 医薬品製造所概要(国内製造所用) 様式3 医薬品製造所概要(外国製造所用)
- 様式4 GMP/GCTP調查手数料内訳票

【区分適合性調查】

調査に必要な資料のリスト及び説明を

[手数料]

- 実地調査手数料の考え方を追加
- 申請手数料を明確化するために手数料 内訳票 (定期、区分の場合のみ)を

その他

- ◆ 区分適合性調査・変更計画確認に係る説明追加 ◆ 引用条文・通知のアップデート ◆ 医薬品品質システム (PQS)に関する調査資料
- の胎加 →迅速一変に係る調査資料の説明の修正(厚労省 通知の変更受け)
- ◆記載の整備(記載の重複の解消、記載の整理、
- 調査資料の留意事項の追加など)

44



APIC 第 24 回年次会合開催

APIC の第 24 回年次会合が 11 月 26 日から 28 日まで Live Online Conference として開催されました。当初はベルリン(ドイツ)での開催を予定していましたが、COVID-19 パンデミックの影響で全ての講演がオンラインで行われました。

この会合は毎年欧州にて開催され、EMA、EDQM、FDA などの規制当局や諸団体、業界の関係者が参加し、原薬の GMP や諸規制に関する最新の動向と課題について話し合われています。

過去の年次会合においては、日本の行政関係者も我が国の薬事制度に関する講演をされていましたが、今回は残念ながら参加されませんでした。

日薬貿事務局から、国際・広報担当顧問の荒井裕之が参加しましたので、興味深い幾つかの点について、 そのポイントを以下にご紹介いたします。

第24回年次会合における演題

第1日目

(Morning Session)

- APIs and the European supply chain: challenges and opportunities
- COVID vaccine can the API industry and authorities learn from the speed from concept to patient use?
- Reshoring of APIs: the EU position

(Afternoon Session)

- Brexit a regulator's perspective
- FDA's Quality Management Maturity Program

第2日目

Parallel Sessions Part A

- Regulatory hurdles and opportunities
- ICH Q13 Achieving regulatory harmonization for Continuous Manufacturing

Parallel Sessions Part B

- Latest developments in nitrosamine impurities impact to the API industry
- Remote Audits A concept for the future?

Parallel Sessions Part C

- China Drug Product regulatory process
- Data Integrity: What's next?

(Afternoon Session)

- Update from ANVISA
- Update on EDQM activities

第3日目

(Morning Session)

- The Importance of Workplace Wellbeing in the post pandemic world
- Digitalization opportunities in API & GX product development
- Update on EAEU legislation
- Complexity of global API supply chains

法的側面

①対面での監査との相違点

- ・監査は第二当時者の知らないところでも記録される可能性があります。 (EU 規制違反;一般データ保護規則(EU) 2016/679 リスクアセスメントの結果報告)
- 第二当時者に知られないようにスクリーンショットを撮ることができます。
- ・画面の向こう側に何人いるのかが不明確です。

②データ保護方針について法務部門と確認

- ・専用の NDA/CDA (秘密保持契約) の締結について
- ・監査場所への立会人派遣について
- ・機密文書へのアクセス制限

③ NDA 文書例 - OBLIGATIONS

リモート監査の一環として、パートナーと特にその AP (Authorized Persons) は、以下のことを約束します。

- ・リモート監査前の適正な期間内に、網羅的かつ最終的な人物のリストを XYZ 社に提供します。これらの 人物のみが AP とみなされます。このリストは、監査期間中または監査期間後に変更することはできず、 AP に名目上付与されたアクセス権は、XYZ 社の事前の同意なしに譲渡することはできないことを理解 しています。
- ・監査期間が厳密に定義されていることを認識します。したがって、監査期間の前後を問わず、監査期間 外にリモート監査を行うための情報や質問への回答は提供しません。
- ・リモート監査で要求される範囲内であり、XYZ 社の書面による事前同意を得た場合を除き、音声、映像、 写真、スクリーンショットなどを含む如何なる方法でも記録しません。
- ・リモート監査中に収集された情報へのアクセスを、上記で定義された AP のみに限定します。
- ・一般データ保護規則 2016/679 を遵守し、特にデータ対象者のアクセス権、修正の権利、処理の制限の 権利、データポータビリティの権利、異議申し立ての権利を尊重します。
- Microsoft Teams または Zoom のみを使用してリモート監査を行います。
- ・監査人専用のディスカッション・スペースの提供を要求しません。そのようなスペースが必要な場合は、 パートナー自身によるソリューションで設置するものとします。

リモート監査 - ベストプラクティス

①ベストプラクティス

- •IT ツールについて合意し、事前に IT チェックを行う(例:オープニングプレゼンテーションと組み合わ せて行う)。
- ・監査を2つの部分に分け(例えば2日間)、監査人が可能な限り多くの文書を収集し、精査することが できるようにする。
- ・事前に共有する文書を定義する(リスト、表、概要、オープニングプレゼンテーション、SMF(サイトマスター ファイル))。
- ・文書のやり取りには安全なシェアポイントを使用する。
- ・当該分野の専門家とのアポイントメントを事前に確認し手配する。

・休憩時間を事前に定める。

2課題

- ・プラントツアーの限界(事前録画、実物、VR、写真のみ)
- ・紙ベースの文書システムによる限界(多くの文書がスキャンされていない)
- ・時間、タイミングへの注意

保健当局によるリモート監査の利用

Covid-19 は未だに収束していません。

- ・EMA: IWG(査察官ワーキンググループ)は今後の使用についての明確な見通しは伝えていません。
- ・EDQM: リモート査察は EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) の査察戦略において 決められた査察対象者に対する恒久的なオプションのままです。Real-Time Remote Inspections、RTEMIS プロジェクト、リスクベース・アプローチ。

典型的な要因としては、旅行の制限、査察官の安全性、GMP 遵守の履歴、サイトの活動や製品などがあります。また、無菌製造業務など、リアルタイムのリモート査察を展開できない状況も判断・決定されます。さらに、EDQM は、公衆衛生に対する新たなリスクが検出され、原薬製造業者の GMP 遵守(完全または一部)の即時検証が必要と考えられる場合には、ケースバイケースでリアルタイムのリモート査察も実行できると考えています。

FDA

- •「任意的」
- ・より短縮された現場査察の準備。
- ・リスクベースのアプローチ。
- リモート査察を依頼することはできない。
- ・FDA プラットフォーム(FDA teams、Zoom for governments)を利用する。
- ・フォーム 483 の発行はないが、申請に対する承認だけでなく、警告書が出される結果となることもある。

リモート監査はオンサイトの代わりになりうるか?

- ・プラントツアーの実施は難しい(衛生面の評価方法、ライブ感がない、オペレーターとの交流がない、 すべてが事前準備されているように見える、文書のランダムな選択に制限がある)。
- ・不適合や未熟な活動を隠蔽しやすい。
- ・初回認定には不向き。
- ・リスク評価が必要。
- ・熟練した監査員が必要。
- 時間管理に工夫が必要。
- ・信頼できる雰囲気をつくることが難しい。
- ・見逃しがないか疑問が残る。

結論

・リモート監査は、監査の世界では確立された適切なツールです。

14 日本薬業貿易協会

- ・新たなルールとフレームワークの確立が必要です。
- ・制約があるのは明らかですが、最新のITツールを適用することで対応可能です。
- ・保健当局からの受け入れ/適用には更なる明確化が必要です。
- ロリモート監査が存在することは良いことだが、数ある選択肢のうちの一つに過ぎません。

2. CDER の品質管理成熟度プログラム

Lyle Canida, PharmD, MS, CPH, Office of Pharmaceutical Quality, FDA/CDER

医薬品品質

品質の高い製品は、どのような製品であっても、常にユーザーの期待に応えてくれるものです。患者は、 使用する際には、安全で有効性の高い医薬品を期待しております。

医薬品の品質とは、すべての服用において、安全で有効性が高く、汚染や欠陥がないことを保証する基 準を一貫して満たすものです。

品質管理の成熟度 (QMM)

重要な背景

①医薬品の欠品:

2019年10月に発表された「Root Causes and Potential Solutions」は、医薬品欠品の根本的な要因を検 証しております。

ロマーケットは、継続的な改善とサプライチェーンの問題の早期発見に重点を置いた「成熟した品質シス テム」を認識しておらず、メーカーに報奨を与えていません。

②永続的な解決策の推奨

- □ 医薬品メーカーが自社施設の QMM に投資することを奨励する評価システムの開発。
- ③持続可能なコンプライアンスを達成し、継続的な改善、事業継続計画、サプライチェーン上の問題の早 期発見に重点を置いた「成熟した品質システム」を持つメーカーを認定し、報奨することを目的としたプ ログラム。

品質マネジメント成熟化へのステップ:cGMP → ICH Q10 → QMM

- ・cGMPは最低限の基準を定めたものです。
- ・21 世紀の医薬品品質ビジョンを完全に実現するためには、QMM を評価し伝達する透明性のある方法が 必要です。
- ・QMM とは、品質方針や目標を達成するために確立され、維持されているビジネスプロセスの一貫性、 信頼性、頑健性を示す尺度であり、プロセスやシステムの継続的な改善に重点が置かれています。

なぜ QMM は業界にとって重要なのか?

- ・品質を確保するために、医薬品の製造を監督・管理するための重要な要素(FD&C 法第501条)。
- ・リコールを減らすことと企業イメージの向上。
- ・以下の継続的改善を可能にする。

- プロセス・パフォーマンス
- 製品品質
- 医薬品品質システム
- ・品質システムの効率化、コスト削減、規制の柔軟性につながる。

なぜ QMM は FDA にとって重要なのか?

- ・製品や施設の品質状態に関する定量的かつ客観的な知見を得ることを可能にする。
- ・監視ツールのリスクベース配分を高める。
- ・査察の有効性を向上させる。
- ・供給停止の要因特定に役立つ。

QMM と QM (クオリティ・メトリクス)

- ・クオリティ・メトリクスは、成熟した PQS (医薬品品質システム)の重要な側面であり、品質問題を軽減し、 継続的な改善を促進するためにデータに基づくアプローチを用います。
- ・施設の QMM を評価するために実施されるすべてのアセスメントは、ある時点における評価です。
- ・クオリティ・メトリクスのデータは、施設の品質及び製造工程のパフォーマンスに関する情報を継続的 にまたオンサイト評価の合間に提供するために重要です。

キー・ポイント

- ・現在の研究では、クオリティ・メトリクスとクオリティ・カルチャー・プログラムは優れたビジネス慣行であり、現代の医薬品製造の重要な要素であることが示されています。
- ・強力な測定基準とクオリティ・カルチャー・プログラムのどちらも、品質管理の成熟度の一部です。
- ・OPQは今後もステークホルダーとの連携を図り、関連する学術研究を継続支援します。

私たちの目指すところは、すべての製造現場がコンプライアンスを遵守し、すべての製品を患者が利用できるようにすることです。

3. 世界的規模における原薬サプライチェーンの複雑性

Marieke van Dalen, Aspen Oss B.V.

異なる期待に対しどのように対応するか

まず提起される問題として、どのような期待があるのでしょうか。

- ・原薬メーカーと、RSM(Regulatory Starting Material)・中間体・試薬・溶媒のサプライヤー、および CMO(医薬品製造受託機関)の間における期待。
- ・最終製剤製造業者と、その原薬・賦形剤のサプライヤーとの間にある期待。
- ・RSM の製造者とそのサプライヤーの間にある期待。 次に、キャリブレーションや洗浄において使用されている機器、分析等のサービスに関わるものもあります。

16 日本薬業貿易協会

また、それぞれ異なった関係者の間に交わされる署名入りの合意書により、これらの多くはカバーでき ますが、その合意書が実際に遵守されているかどうかを確認するために、監査を行うことが必要です。

無論、期待は製造業者だけからのものではなく、しばしば、世界中の保健当局からの期待がベースになっ ています。ICHの世界規模のガイダンスがあるにも関わらず、このような期待が必ずしも同一ではないこ とを私たちは知っています。GMP をどのように適用するかの解釈の違い、変更や実施時期についてどのよ うに規制当局に通知するかの違い、また、当事者同士のあいだで交わされる情報量の違いもあります。あ らゆる状況において、重要なことはただひとつ、「コミュニケーション」です。

しかし、コミュニケーションというものは誰が誰に対し、いつ、どのように行うのかということが非常 に難しいものです。ある最終製剤製造業者が複数の国において複数の製品を持っているとします。その原 薬サプライヤーは、複数の最終製剤製造業者を顧客として抱えています。異なる顧客に対して、これら製 品や生産工程をどのように調和させシンクロさせればよいのでしょうか。

製造工程等に変更が生じる場合、ある地域において、即刻実行し通知することが求められても、他の地域 では事前承認が求められるのなら、いつ、どのように実行すればよいのでしょうか。RSM が 1 つの国で承 認されても、他の国で承認されない場合は、どうすればよいのでしょうか。

国際協調

ICH に関する情報はすべて https://www.ich.org/ で見ることができます。現在のガイドラインすべてを 見ることができますし、(再)作成中のガイドラインも見ることができます。あるガイドラインがパブリッ ク・コンサルテーション中の場合、これは EMA, FDA, EFPIA, APIC など多様なメンバーを通じて行われ得 ることに留意してください。

新しい ICH ガイドラインは、地域における実装が行われて初めて、その地域において正式に有効なもの となります。なお、ICH ガイドラインは通常新製品用に書かれている場合でも、しばしばそのガイドライ ンは既存の製品や原薬についても適用されることもある点にご注意ください。

ここまで聞くと、事は非常に前向きなように思われがちですが、いくつかの補足説明をしなくてはなり ません。各国が「ICH プラス」の要件を適用して、GMP の要件に追加(および逸脱)するケースから、新 製品用から既存品にまで ICH ガイダンスを多岐にわたって適用することがあります。ICH ガイダンスのい くつかは既に時代遅れなのに未だ改訂されておらず、それが各地域や国々が(このような場合当然として) 付加的な要件をもつことにつながっているのですが、このことが将来的に問題となってくるのです。

ヨーロッパにおいては、もちろん EMA および EDQM があり、どちらの組織も異なる国々の間の協調およ び調和の良い例となっています。調和という言葉はおそらく産業界が常に求めているものです。調和によっ て生活が私たち皆にとって非常に便利になるからです。しかし現在、調和がとれていないため、膨大な問 題が生じているのです。

結論

残念ながら、カンファレンスの 1 セッションだけで、原薬サプライチェーンの詳細すべて、および私た ちが日常で直面しているすべての課題についてお話しするには、とても時間が足りません。ただ言えるこ とは、患者さんの安全を念頭に置き、それに沿って行動する限り、私たちは良い仕事をしている事になる ということです。

4. 規制のハードルと機会

Marieke van Dalen, Aspen Oss B.V., and Hilde Vanneste, Janssen Pharmaceutica

当局と APIC ミーティングのフィードバック:EDQM

① CEP 手順のアップデート

変更理由とその時期についての背景がわからないと、評価する側にとって非常にフラストレーションが たまります。変更の背景となる理由を知らせることで、評価する側を安心させることができます。査定す る側が安心すれば、もっと容易に危機管理を受け入れられるようになります。ですから、申請人は説明す ることを強くお勧めします。もし変更が不純物のプロファイルに影響を及ぼす可能性がある場合、たとえ ば新規の不純物の発見などがある場合は、特に説明が重要となります。

②「将来における CEP」のアップデート

今年始め、欧州委員会は EU の一般的薬事法制を評価し改訂する意向を明らかにしました。EDQM のス ザンネ・カイテル部門長は、CEP 手続きは欧州における原薬の中央審査手続きの柱となるべきものであり、 これと並行するシステムがあってはならないとコメントしました。

新たな地域での経験:中国

他の地域に比べて、中国のファイルには更に多くの、あるいは非常に詳細な情報が必要な「章」が数多 くあります。以下に例をいくつか挙げます。

①製造工程の記述

世界の他の地域では求められないような、多くの工程についての詳細が要求されます。たとえば、使用 した機器(ブランド、型番などを含む)の詳細な記述です。将来において何かと代替する会社の能力を制 限することなしに、この要求を呑もうとすると、ちょっとした創造力が必要なのではないかと思われるほ どです!

それぞれの段階での質量比を表計算形式で提出することも求められます(実際に何度もこの質問を受けま した)。

2 RSM

RSM に関して、中国は ICH Q11 の要件を越えており、特に pre-RSM の情報に関してはそう言えます。 世界中で優れた理論的根拠に基づいて既に認められた RSMs が、残念なことに中国の書類審査においては 認められなかったという実例が既にかなりの数で見受けられます。

Pre-RSM に関する情報(通常はフローチャートに限られ、変更が RSM 自体の規格および / または分析 方法に影響を与えない限り、変更管理が問題になることはありません)は拘束力のある情報であり、規制 措置が求められます(しかも最小限ではなく中程度の変更が必要です)。理論的根拠は管理戦略とリンク している必要があります。

③特性データ

たとえ薬局方物質であっても、広い範囲における特性評価研究は必要です。結晶形には特に重点が置か れています(たとえ違う多型が文献に記載されていなくても同様です)。また、キラルの純度も記述する 必要があります。

④薬局方の遵守

国際的モノグラフとの比較を提出しなくてはならず、原薬の規格はその中でも最も厳しい基準に沿って 設定されなければなりません。中国の薬局方が欧州のモノグラフよりも不純物についての制限が緩い場合 には(よくあることですが)、EPの要件に合わせなくてはなりません。

⑤ジェネリック品の原薬の場合

先発品との比較が期待されます。先発品の製造者は自社の原薬を快く送ってくれるとは思われませんの で、これは非常に困難です。そこで再び、創造性が試されることとなるのです(インターネットで検索し てみましょう!)。

⑥不純物についての研究

すべての関係物質と分解生成物、そして当然ながら遺伝毒性のある不純物およびニトロソアミンを含め た非常に綿密な不純物に関する議論を行うことが求められます。ICH のガイダンスを参照することができ ますが、要求は ICH のガイダンスが網羅している内容をしばしば上回るものとなります。

共通する不備(毎回指摘を受ける点)

多くは RSM の情報に関するものです。他の地域よりも pre-RSM の合成について、さらに多くの情報を 提供することが求められます。

管理戦略:pre-RSM の合成で使われるすべての試薬、溶媒、触媒などもまた、その処分および消去につ いて明確な概略を提出することが求められます。

ひとつのファイルにはひとつのルート(製造所の住所を含む)しか含まないものとします。ですから、 1つの中間体を2か所の製造所で製造する選択肢がある場合、1つの原薬について1件のDMFを得るこ とは不可能です(たとえその製造所が両方とも同じ所有者のものであっても同じ)。また、1 件の DMF の 中に2つのグレードの原薬(たとえば、微粉末化されているものといないもの)を記載することも不可能 です。

中国における NIFDC (国家食品医薬品研究所) の試験

サンプルを試験機関(NIFDC)に送付しなければならず、そこでサンプルの試験が行われ、最終的に申 請した製品の規格が決定されることとなります。

中国の薬局方が例えば重金属試験などを記載している場合、過去に元素不純物リスク評価を行ったこと が明らかであるので重金属検査は不要であるという理論的根拠は認められないことにご注意下さい。規格 および分析法については、「中国薬局方の通り」と CPH スタイルで記載されなければなりません。

ここで注意!

私たちはこれまでずっと、世界中で許可されている合成工程で RSM を再定義するように求められてき ました。言うまでもなく、二度も私たちはこれを達成するべく奮闘したのですが、それでも受理されませ んでした。

2 セットの質問に答えた挙句、なお承認を得ることはできず、拒絶されたのです。私たちの代表者との 電話において、中国国家薬品監督管理局医薬品審査センターの担当者は、なんと他の原薬サプライヤーの 社名と、その RSM および合成ルートを挙げたのでした。本当に、気をつけて下さい!

日薬貿会員向けウェビナー開催

「韓国の原薬に関わる薬事規制と原薬メーカーの動向」

当協会主催による第1回 日薬貿会員向けウェビナーが2021年7月28日に開催されました。昨年の日 薬貿主催公開ウェビナーでは、韓国に関する情報提供を割愛したこともあり、韓国の最新薬事情報を提供 する機会を設けるべく、国際・広報委員会によって企画されたものです。

テーマは「韓国の原薬に関わる薬事規制と原薬メーカーの動向」であり、講師の朴魯濬 氏 (Managing Director, Development & Overseas Business, Hwail Pharm. Co., Ltd) より 25 分程度の講演を頂いた後、質疑 応答を25分程度行いました。参加者数は100名近くに達しました。

なお、全体の司会進行は日薬貿 国際・広報担当顧問の荒井裕之が務めました。 講演及び質疑応答において使用された資料の一部をご紹介いたします。

司会進行 日薬質顧問 荒井裕之

本日のプログラム 15:00-16:00 開会挨拶 藤川伊知郎 日薬貿会長 15:00-15:05 講演:韓国の原薬に関わる薬事規制と原薬メーカーの動向 15:05-15:30 講師: 朴魯濬 氏 (Managing Director, Development & Overseas Business, Hwail Pharm. Co., Ltd) 1. 韓国の薬事規制 韓国と日本の薬事規制における相違点 現在の薬事規制に関わる問題点・注意点 今後の薬事規制の動向 2. 原薬メーカーの動向 COVID-19パンデミックの影響 原薬に関する製造動向 リモート監査への対応

迅速で完結性が高い許可審査体系構築

原薬の品質管理強化のための登録義務化拡大

- 週及適用: 医薬品同等性確保対象医薬品*'及び抗生物質注射剤**'の既許可品目に対して
 - * '医薬品同等性確保対象医薬品'の既許可品目は段階的遡及適用
 - (21年前用医薬品→"22年高価医薬品→"23年でいた水平が は、「抗生物質注射剤」の既許可品目は"20年8月までに登録義務化

▶ 推進日程

'204≒	'21年	'22年	'23年	'24年
2046	月まで登録			
		21年12月まで	型條	
			22年12月まで	型餘
			239-6	月まで星線
		20年 21年	20年8月まで登録	20年4月まで登録 21年12月まで登録

生産準備段階から非意図的不純物事前予防 海外製造所管理体系の確立 業界自体不純物品質管理の力量向上で国際的な競争力を強化 海外製造所登録・管理で輸入医薬品の体系的安全管理実施(20年) 全海外製造所を対象にして危険度基盤海外製造所評価及び事務管理計画を樹立して現地実 ▶ (発生可能性評価)原薬不純物自体調查指 振調査を行い、必要時安全措置 医累品等海外製造所事前登録制を本格施行及び登録管理 示による会社別の非意図的不純物発生可 提出期限 新規輸入品目の海外製造所登録(19年)、既存輸入品目の海外製造所登録(20年) 海外製造所未登録者の輸入遮断、変更手続きの合理化等海外製造所登録の効率的細部運 能性評価報告の取り合せ・分析(*20年) ▶ (試験検査)原基不純物発生可能性評価結 (発生可能性評価)2021.5.31.まで 海外製造所登録及び現地実錐調査で積めた海外製造所情報をDB化して危害発生の恐れが 果による試験検査結果報告の取合せ・分 ある集中管理製造所発振 (試験検査)2022.5.31.まで 韓国へ輸出品目が多い製造所、実施調査を断るまたは協調しない製造所等 (許可変更申請)2023.5.31.まで ▶ (許可楽更申請)自体評価結果によって製 造方法変更等原薬等の許可事項変更が必 要な場合許可事項変更推進(*22年)

質疑応答 15:30-16:00

推進背景

'ジェネリック医薬品品質審査手続き改善政策'('20.5.13)によるジェネリック医薬品 縛り型管理、医薬品品質審査時該当原薬連係審査等を推進しているが、

- -医薬品中心に許可・審査体系を強化して業務全般的な手続きの効率性を向上 しようとするもの
- *医薬品業者の責任性を強化して全周期安全管理強化効果を期待

改善方案

- 2021. 2. 15原薬登録に関する規定改定('21. 2. 18. 施行)
- (主要改定事項)登録手続きおよび登録要件資料簡素化、登録事項公開範囲拡大

総括現況: 医薬品未申請原薬に対して要件確認後登録

医薬品許可申請(または既使用)原薬は現況と同一

区分	項目	改善内容
受付段階	提出書類、手数料	- 現況と同一
处理段階	提出資料	- 詳細検討: GMP資料 - 要件確認: 安全性資料、最終誤棄規格試験法、製造先 - 提出可否確認: 上記以外の資料
	処理期間	- 要件確認対象: 20日 • GMP検討対象項目は現況と同一
管理设備	変更管理	- GMP費料以外の要件確認(新規品目と同一) 9

改善方案

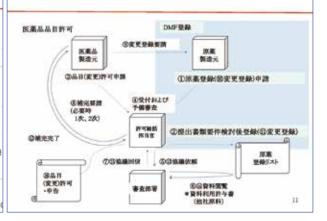
原薬

別途審査なく提出資料要件確認をもって登録

医薬品

- ◎ 医薬品中心の総合的品質を審査(DMF資料を包んだ包括的審査)
- 安全性・有効性立証資料と均一な効能を保障できる品質(原料~医薬品包装まですべ
- ての資料を総合的に審査・評価して許可 既許可医薬品の場合、主成分変更、製造方法変更等品質に影響を与える変更事項発 生時変更後の品質(原料~医薬品包装まで全ての資料)を総合的に審査・評価して変

医薬品手続き模式図



原薬メーカーの対応

中間体の製造先選定及び管理

- 直要の刑側研究政策から中間体の製造先確定のための重要事項に関して確認等に確定。 即ちPV実施前に厳しく中間体の製造先を選定
- - ✓ 中間体製造先のGMP実施可否
 - ✔ 発生可能な類縁物質の管理水準:試験法の有無、標準品確保の可否、遺伝毒性管理
 - ✓ NDMA評価、残留溶媒に関する資料
 - ✓ 持続的な供給可能性

遺伝素性関連資料

- 遺伝書性評価: 原薬の開発段階で必ず評価(2020年9月以長)
- 遺伝毒性評価結果Class1,2,3が確認された場合ICH M7に従うTTC*等による管理方案を用意

*ITC: Threshold of Toxicological Concern, 毒性学的関係

原薬メーカーの対応

安定性試験資料

- 改定前

PV実施後3か月時点で(安定性加速3か月以上の資料確保後)発録申請し、MFDS審査中補完 求時安定性資料の追加提出

改字後

最少安定性加速試験6か月後に登録申請 →審査期間が縮まって補完要求時追加提出ができない

審査方法変更による影響

- 医薬品メーカーの原薬製造先追加時DMF審査を並行

前はDMF登録原業は追加審査をしなかったが、規定改定後は医薬品許可審査毎 に審査を行いDMFをアップグレードして対応(類縁物質、遺伝毒性、出発物質の妥 当性等)

基準超過検出事例及び推定原因

パルサルタン

-原料製造工程で使われる溶媒。試薬などが特定の条件で反応LNDMA生成推定

ラニチジン

-物質自体の不安定で自ら分解(工程または保管中)されNDMA生成権定

- ラニチジンと同じ原因であると把握されるが、ラニチジンよりは反応性が低いと推定

メトフォルミン

医薬品の製造時使われる溶媒、試素などが特定な条件で反応されNDMA生成推定

リファンピシン

- 原菜の合成過程で使われるAMP(I-アミノーメチルビベラジン)に含まれているMNP(I-メチルー 4ーニトロソビベラジン)が十分に除去されなくて原素と医薬品の中に残留し。
- AMPの正常保管条件でもMNPが一部生成されると知れれている

製造・輸入社への指示事項

- ニトロソ化合物不純物発生可能性の可否評価、試験検査実施及び原料登録事項変更実施

都出知期

発生可能性評価結果、ニトロソアミン部の不純物発: 基念されると評価した場合、認知した日から7日以内

(発生可能性評価)2021.5.31.まで (試験検査)2022.5.31.まで (許可変更申請)2023.5.31.まで

連やかに試験検査を行った結果、不純物が検照された場合、7日以内に報告

15

-公文と共に該当資料(発生可能性評価結果(要約)報告書、試験結果報告書など)をMFDSの区 薬品統合情報システム電子民願窓口へ提出

製造・輸入社への指示事項

資料未提出に対する今後の処置事項

- ・発生可能性評価資料を期限内に提出しなかった品目(原薬、医薬品)は出荷時毎にニトロソア ミン類不純物含有検査指示
- 試験検査未施行時「医薬品などの安全に関する規則」第48条第14号及び第60条第10号に 從5行政処分排置
- 生産が終入実績がない品目は生産(輸入)接評価資料が作成される時点で資料を提出し、資料 提出前までは出荷時毎にニトログアミン類不純物含有検査指示

医薬品安全情報の迅速共有のための指示

- -外国規制機関及び海外取引先などからNDMAなどニトロンアミン類関連資料の提出要請また は間合せなどがある場合要請を受けた日から7日以内に報告 *多国籍製薬会社なだは国内輸入品目と直接関連されなくても外国本社と均有体系構築協
 - 調要請

参考事項

た米国、3ーロッパなど海外規制機関のニトロソアミン機関連案内表(指針、ガイドライン)など 最新動向を参照 - 発生可能性評価はMFDSからご案内された発生可能性評価例示だけではなくて最近発刊され

海外製造所登録制

義務: 輸入者は輸入前に海外製造所に関する情報を登録する

法会等

-「素事法」(法律)

付則第1条(19.12.12. 施行)

'18,12,11.改定

- 「医薬品等の安全に関する規則」(総理令) 19.12.6.改定 第60条の2(海外製造所の登録等) 別紙 第57号の2 書式(海外製造所の登録/変更登録/変更申告申請書)

 「医粟品等の海外製造所登録に関する規定」(MFDS告示) *20.9.21.制定品目許可・申告進行中海外製造所登録申請可能、製造所建覧英文提出可能。 変更申告事項は年次報告形式で最初登録日が含まれる月の末日まで変更申告

海外製造所登録制

極察

目的:品目許可・申告された輸入医薬品などの海外製造所情報の体系的な登録・管理

- 品目輸入前に海外製造所情報及び品目情報を登録する。
- -海外製造所のイシュ一発生時迅速対応の基盤情報として活用

主体及び対象

- (学及レデル (主体)医薬品等輸入者 (対象)国内輸入品目許可・申告された医薬品及び原薬(DMF含む)、 医薬部外品の摘外製造所

時期:該当品目輸入前に海外製造所登録

海外製造所登録制

登録項目

- 海外製造所情報
- -製造所の名称 -所在地(国家、緯度・経度含む)
- -代表者(管理者) -連絡先(電話、電子メール等)
- -製造所人員、施設、製造・品質管理に関する要約資料 (=製造所総質、Ste Master File(SMF))

- ・医薬品等の種類(医薬品ー一般、医薬品一生物、原薬、医薬部外品等)・放当品目名、許可(登録)番号生たは申告受理番号・発展(該当品目)

海外製造所登録制

確認

通関予定報告

- 本制度の実効性がある運営と監視の効率性等のために標準通関予定報告時海外 製造所の登録可否を確認する

処分

未登録等による処分

- -海外製造所を登録(変更含む)しなくて輸入した場合該当品目の輸入業務停止 処分
- 輸入者定期監視等で海外製造所の未登録が確認された場合該当地方庁で処 分可能

2021年現地実査計画

根据法令

*改定"18.12.11./施行"19.12.12. 「基事法」第69条の5(海外製造所に対する現地家者等) 「採業品等の安全に関する規則」(総理令)第87条の3(海外製造所に出入り・検査等)

海外製造所50個所に対する現地実査標準

- 77. 製造1000年1071-197、909年度を支援を 輸入支援、支援機関、収分・検査結果、為当動業等を勘察した住業度が軽や優先実施対象選定 早透確認が必要な影解と当時、1982年後先実施対象と調整 1919年ウイルス状況によって手が直接を、発展世界単準主責を代替方案で実施可能 *201中ウイルス状況の解論物にも10個所は非対面実査支援(令後また他の感染所の長期後行等に対応)

非対面実査

(方法)時差を考慮して実時間資料(動映像、写真含む)要求及び提出システムの構築・活用、映像会 識事所物

非対面実査等現地実査代替実施のほ的限務用意のために「豪事法」の改定権連(21年)

原薬に関する製造動向

原薬メーカーの動向

- 呼吸器疾患治療剤は使用量が減って新規開発を見送る
- -大量生産品目よりは少量の高付加価値品目を開発
- 医薬品販売動向を把握してニッチ品目検討
- 一支託製造検討

出発物質、中間体等製造先の管理

- -海外製造先に対する書面評価強化
- 出発物質、中間体以外に溶媒などの原料も生産可否を確認時、在庫確保
- 副原料の製造先は規模が小さい場合が多いので複数のメーカーを管理する

リモート監査への対応

※ 11種資料リスト(医薬品などの安全に関する規則)

- 1)製造所平面図:各作業所、実験室、保管、およびその他の製造工程に必要な付書施 設が表示された製作所平面図
- 2)申請品目に関する作業所の施設関連資料 a)接待評価、作業室との間の差圧と人的及び物的動線が表示された作業所平面限
- b)製造・試験に使用される機械・設備の履禁と機械配置図 c)空測設備, 压缩空気2水处理系統領
- 3) 申請品目に関する施設及び環境管理関連資料
- a)製造することができる管理の現状 b)自動化装置などの管理の現状
- c)情浄度管理の現状
- 4)GMP組織と品質管理(保証)システム関連資料 5) 文書管理規定と文書のリスト
- 6)中請出日に関する製品標準書や製造・品質管理記録書のコピー 7) 中請品目に関するパリデーション資料
- PMDAが挙行したGMP証明書などがあれば口類姿料提出は省略可能

リモート監査への対応

留意すべきポイント

- 1. 現場リモートツアー
 - 審査対象品目が提出された製造配験書の流れ図の通りに生産されるかを確認 生産設備のlog-book(使用記録書)と製造配録書が一致するか確認(作製時間等)
- 各種設備の掃除記録
- 各種設備に対する較正記録
- 作業場の発圧
- 生産時の消耗品(バックフィルター等)管理方法
- 生原時の前耗品(ハワクノイル)
 原資材の管理状態及び受払、在車等
 原料の在庫、原料の出庫、生産、製品入庫等物の流れ
- 試験機器の較正及び適格性評価
- 試験記録書と試験機器の使用記録の一致 試験記録書と実際分析機器内に内在されている生データ比較
- データのパパックアップ 放検

リモート監査への対応

留意すべきポイント

2. 文書点検

- ション内容と製造記録者の一致可否

- 1.40・リテー・コンプ目と製造に計算の 数可合 ・設備外生産で使われる利益諸長等でく実施内容 ・ データインテゲリティー前で製造記録書、各種試験記録書確認 ・ 文書と実際の記録点検時事実関係の確認報点で進行 ・ 変更管理、急視、OOS、クレーム等品質イシューに対しても実際事例を含めて点検 ・ 再バリデーションの実施可否 ・ 実際生産作業者向けの作業内容(製造定録書と対照)インタビュー

「医薬品産業ビジョン 2021」(厚生労働省)

前回の医薬品産業ビジョンの策定から8年が経過しましたが、後発医薬品の浸透、医薬品市場・サプライチェーンのグローバル化など、医薬品産業を取り巻く環境には大きな変化がありました。

「医薬品産業ビジョン 2021」では、後発医薬品について、品質問題や安定供給をめぐる問題が相次ぐなかで、「安定供給に関する責任強化」の必要性が強調されています。

ビジョンは策定されて終わりとなってはいけません。その確実な実現を図ることが重要であり、そのためには、関係者間の実務レベルで継続的な対話や検討を重ねることも大切です。

そこで、令和3年9月13日に医政局経済課が公表した当ビジョンのうち、後発医薬品関係の内容を以下に纏めてご紹介いたします。

(参照) https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20785.html

- 「医薬品産業ビジョン 2021」(概要) [PDF 5 枚]
- 「医薬品産業ビジョン 2021」(本文) [PDF 33 枚]
- •「医薬品産業ビジョン 2021」(資料編) [PDF 25 枚]

目 次

はじめに ~ 医療と経済の発展を両立させ、安全安心な暮らしを実現する医薬品産業政策へ~

- I 医薬品産業政策が目指すビジョンと基本的方向性
- Ⅱ 各政策領域における基本的な認識と課題
 - i 革新的創薬
 - ii 後発医薬品
 - (後発医薬品等の品質確保と安定供給)
 - (医薬品の情報提供の促進)
 - (後発医薬品製造販売業者等の在り方)
 - (後発医薬品の海外展開等)
 - (バイオシミラー産業の育成)
 - iii 医薬品流通
 - iv 経済安全保障

Ⅲ フェーズに応じた具体的な施策の在り方

- i 研究開発
- ii 薬事承認·保険収載

(後発医薬品企業の安定供給に関する責任強化)

iii 製造

(後発医薬品の製造管理体制の監視と透明性の向上)

iv 流通

(供給不安情報の早期把握と対応策)

- v 国際展開
- vi その他

(バイオシミラーも含めた後発医薬品の使用促進)

おわりに ~医薬品産業政策推進のための体制整備と国民理解の重要性~

I 医薬品産業政策が目指すビジョンと基本的方向性

(医薬品産業政策の意義)

○ 医薬品産業の健全な維持・発展は我が国の医療水準を向上させるとともに経済全体を支えることにもつ ながり、そのための医薬品産業政策は医療政策・経済政策の一環としても推進が必要である。

(医薬品産業政策が目指すビジョン)

- (1) 世界有数の創薬先進国として、革新的創薬により我が国の健康寿命の延伸に寄与するとともに、医学研 究や産業技術力の向上を通じ、産業・経済の発展に寄与すること。
- (2) 医薬品の品質確保・安定供給を通じて、国民が安心して良質な医療を受けられる社会を次世代へと引き 継いでいくこと。
- これらのビジョンの実現のためには、医薬品の研究・開発・製造・流通が、民間企業によって担われて いることを踏まえ、投資に見合った適切な対価の回収の見込みが重要である。すなわち、研究開発に長 期的スパンを要する医薬品の特性上、新たな研究開発への投資への期待を持つことができるようにする ことや、製造・流通に関して、設備投資等も含め、品質確保と安定供給のために必要となる費用を、適 切に確保できるようにすることが必要である。

(医薬品産業をめぐる環境の変化)

- (1) 創薬環境
- (2) 供給環境

効率性の追求の下、グローバルなサプライチェーンが拡がっていくなかで、安定供給という観点から 懸念される事態が生じた。さらに、新型コロナウイルス感染症パンデミック時に生じたグローバルな生 産・流通網の停滞・断絶、自国第一主義の顕在化により、サプライチェーンの問題は、経済安全保障に も直結する課題であることが認識された。後発医薬品は、国民に広く浸透し医療上の必要性が高まって いるなかで、2020 年末以降、複数のメーカーの不正製造による行政処分に起因し、多数の品目で長期 的な供給不足が起きており、改めて品質確保と安定供給の問題に向き合う必要が生じている。

(3)制度的·社会的背景

近年の医薬品市場の市場規模の伸長率が諸外国と比べて高くないことから、日本市場の相対的な魅力 に懸念を示す声もあるが、日本市場は、国民皆保険制度による安定・確実な販売見通しと予見性が比較 的高い薬価制度がその特長であり、引き続き、国民皆保険制度の持続性と企業としての投資回収の見込 みを両立させ、グローバルでみても日本の医薬品市場の魅力を維持することが重要な課題である。

国民皆保険の持続可能性を考慮すると、革新的創薬の推進と同時に、国民自らによる健康維持・増進 の取組を進めることや、我々が日常的によくり患する疾病に対処するための医薬品についての薬剤費の 効率化を図っていくことも重要な課題であり、セルフケアの推進を図りつつ、後発医薬品への置換えの 推進や、一般用医薬品(OTC 医薬品)を適切に活用したセルフメディケーションの実施の必要性が高まっ ている。経済安全保障や医薬品の安定供給の確保は、制度的な対応も含めて、今後その重要性を増して いくと考えられる。

(医薬品産業政策の基本的方向性)

○ 従来は、製薬企業であれば、すべからく産業政策の対象としてきたが、国として産業政策に割くことが できるリソースには限りがあることから、政策ターゲットを明確に設定して産業政策を展開していく必 要がある。今後は、「医薬品産業政策が目指すビジョン」の実現を図るため、「革新的創薬」「後発医薬品」 「医薬品流通」の3点に焦点を当てて、「経済安全保障」の視点を加えつつ、医薬品産業政策を展開して いく。

- まず第1に、「革新的創薬」である。アンメット・メディカル・ニーズは、現在も数多く存在し、今回の新型コロナウイルス感染症のように突然に現出することもある。こうした健康・生命が脅かされる事態から我々を守り続けるには、絶え間ないイノベーションにより創薬力の強化を継続しなければならない。そのためには、アカデミア・ベンチャーのシーズを積極的に導入していくことも重要である。
- 第2に、「後発医薬品」である。その経済性に加えて飲みやすさの改良等の努力も重なり、ここ 10 年 ほどで使用割合は約2倍となり、国民が服用している医薬品の多くが後発医薬品となっている。また、 特許期間を満了した医薬品が後発医薬品に切り替わることは、医薬品ライフサイクルの加速に貢献する 側面もある。一方で、一部の企業において、その製造管理体制が不十分との課題が顕在化し、品質と安 定供給の確保をこれまで以上に強化する必要がある。
- 第3に、「医薬品流通」についてもフォーカスする必要がある。どのような状況下であっても、末端の 医療機関、薬局等まで医薬品流通が滞りなく機能し、必要な時に必要な医薬品にアクセスできることで、 初めて医薬品の効果が全国民に行き渡ることになる。また、医療用医薬品の公定価格である薬価は、市 場で取引される実勢価格をもとに改定されることから、卸売業者と医療機関等との適正な価格形成は政 策的にも重要な位置づけとなっている。
- さらに、近年の様々な供給不安事例を踏まえると、「経済安全保障」の視点も必要である。新型コロナウイルス感染症などの新興感染症や大規模災害の発生等の緊急事態下において、「革新的創薬」、「後発医薬品」、「医薬品流通」の3分野を中心に、国民の健康と生命を守るための医薬品の研究・開発・製造・供給をいかに迅速かつ安定的に行うかも重要であり、医療政策と経済安全保障政策の両面から医薬品産業政策に取り組むことが求められる。

Ⅱ 各政策領域における基本的な認識と課題

- i 革新的創薬
- ii 後発医薬品

(後発医薬品等の品質確保と安定供給)

- 後発医薬品がここ 10 年ほどで使用割合は約2倍となり、現在、国民が服用している医薬品の多くが後発医薬品となっている。つまり、後発医薬品は国民に対する医療を支える重要なファクターの1つとなっており、後発医薬品企業は改めて、その品質担保に関する責任の重さを改めて認識するとともに、医療上の必要性に鑑み、医療現場に継続して安定的に供給することの重要性を再認識すべきである。
- ビジネスモデルについてみると、これまでは、国の使用促進策もあり、後発医薬品市場全体として、先発品からの置き換え効果による量的市場拡大が見込まれ、それを原資として価格競争を行っても一定量の売上を確保できることから一定の質を保つことができた。使用割合が約8割となっている今、少なくとも国内市場では大きな量的拡充が期待できないなかで、医薬品に対して当然求められる品質の確保と安定供給が十分には達成されていないことが大きな課題となっている。
- 医薬品のライフサイクルという観点からは、特許期間を満了した先発医薬品について、品質が確保された後発医薬品を低価格で安定的に供給することは、極めて重要な役目を担っている。一方で、上記のような現状を踏まえると、たとえば、価格だけではなく、品質確保・安定供給の取組・担保状況の評価なども踏まえて、医療現場・患者に信頼され選択されるといったビジネスモデルを確立していく必要がある。

(医薬品の情報提供の促進)

(後発医薬品製造販売業者等の在り方)

○ 一部の後発医薬品企業の GQP・GMP 違反と行政処分、その結果の製品の供給不安によって、後発医薬

品全体についての不信感が高まっている。改めて品質と安定供給に対する信頼性を回復することが、業 界としても政策としても大きな課題となっている。

- 製造販売業者は、品質確保と安定供給について最終責任を負う主体であり、他社であっても製造所の実 態を把握し、適切な GQP で製品が製造されているかを管理監督できるもののみが製造販売業者となる べきである。そして、当該製造販売業者の管理監督の下、GMP を遵守できる企業が製造業者として製 造管理・品質管理に努めるべきである。
- また、後発医薬品は少量多品種の生産が多いため、スケールメリットが少なく、製造費用等の増大につ ながりやすいことに加え、医薬品に求められる品質の高度化や安定的な供給に対応するための設備更新 等が求められる。前述のとおり、国内市場では大きな量的拡充が期待できないなかにおいて、こうした 投資回収が安定的に行われる仕組みを再構築する必要がある。そのためには、後発医薬品企業がそれぞ れの特色を活かして、自らの事業展開を考えていく必要がある。
- 品質確保と安定供給の体制が整えられ、情報の開示・提供を行うことができ、海外市場展開や新たな領 域への挑戦、製造業への特化など自社に合った事業戦略を立てられる事業者が後発医薬品企業の中核を 担うことが期待される。

(後発医薬品の海外展開等)

- 後発医薬品はその経済性故に、品質が確保された製品を安定的に提供し続け事業継続するためには、一 定の販売量が必要となる。
- 従来、日本の製造業は良質な雇用を背景に、「ジャパンブランド」として世界中にその品質が認知され ており、医薬品に関しても前述の各種基準の遵守などを通じて一定の品質を確保してきた。「ジャパン ブランド」を訴求した後発医薬品の海外普及もビジネス展開の選択肢の一つであり、世界各国の医療水 準の向上と健康長寿の実現につながる取組みともなるため、国としても支援を図っていく。
- 併せて、製造販売事業者の特長を活かして、まだ国内での後発医薬品への置き換えが進んでいない疾患 領域や製剤技術などに踏み込むことで、量的拡充に依存しないビジネスモデルを確立していくことも考 えられる。

(バイオシミラー産業の育成)

○ 残念ながら、バイオ医薬品全般について国内の開発・製造の拠点整備や技術開発は、米国などの先進諸 国やバイオ医薬品製造の振興を進めてきた韓国等に後れをとっていることは否めず、そのことも新型 コロナウイルスワクチンの国産開発や製造の遅れの一因との指摘もある。こうしたことを背景に、現在 のバイオシミラーの殆どが海外製造品の導入品となっている。バイオシミラーの国内普及を進めるに当 たっては、国内においてバイオシミラーを含むバイオ医薬品の製造技術や開発手法を担う人材の育成、 品質と安定供給が確保された国内での開発・製造品を増やすことも重要な課題である。サプライチェー ン上のリスクを踏まえ、特に経済安全保障上重要な医薬品については、バイオ医薬品・バイオシミラー の安定的な供給を確保することが重要となる。そのため、国としても、国内のバイオ医薬品製造技術の 普及や製造拠点の整備などを進めていくことも、バイオ及びバイオシミラー産業の育成のために必要な 政策である。また、バイオシミラーについては、その効果等について先発品との違いがあるのではない かなど切替え上の不安もある。医療従事者や患者の不安を取り除くことも必要である。

iii 医薬品流通

(医薬品卸売業の存在意義)

(医薬品卸売業の商流機能の改善)

(医薬品卸売業の物流機能の改善)

○ 近年は、医薬品の開発促進や後発医薬品の普及により、医療用医薬品の品目数や製造販売業者数が増加しているなかで、様々な理由により、製品の供給停止や出荷調整、回収などの事例は増加している。こうした事例が生じた際の代替薬への変更等の連絡・調整業務、引取りや代替薬の配送、管理等の業務を卸が担っているが、こうしたイレギュラーな業務は増大の一途をたどっている。

(地域における医薬品卸の在り方)

iv 経済安全保障

(緊急時の医薬品の安定供給)

- 医薬品は、疾病の脅威から健康・生命を守る手段である。安定した品質の医薬品の存在は国民の日々の安心感の醸成につながっており、その欠品は社会全体の不安を招くとともに、実際に健康面の被害が想定される。その供給の断絶はすなわち国民の危険を意味し、医薬品の安定供給は重要な視点である。
- その際、平時の安定供給は当然のことではあるが、緊急時も含めてその供給に不安が起きないように平 時からの備えが必要となる。
- 医薬品は一般的な工業製品に比べ、製造工程自体はあまり多くはないものの、原薬・原材料や製品を特定国に依存している場合が多い。このサプライチェーンの構造上のリスクによって、前述のような国際的な需要増加等による欠品が現実に発生しており、特に医療上必要な医薬品については、供給不安リスクを低減させる必要がある。

(ワクチン・感染症治療薬産業の育成)

- 国民の健康水準の維持・向上と安心できる生活の維持による経済成長が医薬品の価値であることを踏まえると、新興感染症や AMR への対応は、まさに医薬品がその役割を発揮するべき場面である。ワクチンや感染症治療薬が戦略的自律性・戦略的不可欠性の両面から重要な医薬品であることも踏まえれば、安全保障上の観点から国内におけるその開発・生産体制は重要である。
- 今回の新型コロナウイルス感染症対応において、新型コロナウイルス感染症のワクチンや治療薬の開発 が遅れることとなってしまっており、その一因としてワクチンや治療薬の収益や投資回収が見込みづら いことが挙げられる。
- 感染症の危機管理に資する治療薬については、平時においては需要が乏しいことが課題であるほか、AMR 対策で必要な抗微生物薬については、さらなる AMR の出現を防ぐためにも適正使用が必要であり、使用頻度が低い薬剤であるなど事業性の低さを抱えている。

Ⅲ フェーズに応じた具体的な施策の在り方

i 研究開発

(重点領域の設定と伴走支援)

○ 政策的優先度の高い領域や分野、たとえば、新たな感染症の発生時におけるワクチンや AMR 対策の抗菌薬を含めた感染症治療薬や難病・希少疾患の治療薬等については、入口である研究段階から上市後の出口までを見据えた伴走支援を行っていく。

(オープンイノベーションコミュニティづくりを中心とした研究開発環境の整備)

○世界のイノベーションの潮流を捉えて製品の実用化を進めていくためには、国内ベンチャー企業に加え、 高い技術を有するが、日本に拠点を持たない海外の創薬ベンチャー・バイオテック企業などが、日本で の研究開発に参入しやすくなるよう、承認プロセスの周知や行政とのコミュニケーション、投資回収の 予見性向上をはじめとした環境整備を行っていく必要がある。

(人材による研究開発力強化)

(リスクマネー供給・マッチング支援)

(研究開発データ基盤等の整備)

(知財戦略策定支援)

(研究開発投資の充実)

ii 薬事承認・保険収載

(レギュラトリーサイエンスの確立)

○ 日本がレギュラトリーサイエンスに基づいて国際的な評価方法等の策定のためのグローバルな議論を リードしていくことは、製品の研究開発環境の整備や国際展開にも資するものである。

(治験環境の整備)

(緊急時の薬事承認プロセスの迅速化と基準整備)

○ AMR も含め、新興・再興感染症の発生時に、治療薬・ワクチンのより効率的かつ迅速な研究開発・実 用化が図られるよう、安全性、有効性の確保を前提とした上で、実現可能な合理的承認基準を検討する。

(薬価制度等における透明性・予見性の確保)

- 医薬品市場は、薬価制度による公定価格を前提として運営されている一方で、創薬技術の進歩により医 薬品の研究開発費用は増大の一途をたどっている。上市までに非常に長い期間が必要ななかで、製薬企 業における新薬の研究開発への投資を促し、我が国における医療に新薬が早期に確実に導入されるよう にするためには、投資の回収の見込みが重要である。
- 革新的医薬品を創薬し日本市場に上市するための研究・開発や、我が国への質の確保された医薬品の安 定的な製造・輸入・流通を実現するためには、それぞれの医薬品に応じた投資の回収の見込みが重要で あることも踏まえながら、検討を進めていく必要がある。
- 薬価設定は、基本的に類似薬と比較して行われ、類似薬が存在しない場合には、原材料費や臨床試験に 係る研究開発費等の原価を積み上げることで行われるが、公費も投入される薬価の性質に鑑み、製薬企 業は原価の算定根拠等を厚生労働省に示し、算定の透明性に協力する責務がある。一方で、医薬品の研 究開発・製造のグローバル化が進んだなかでは、他企業が海外で製造した新薬について、国内の自社製 造と同水準の原価内容の開示を求めることは、基準や考え方の違い等から理解が得がたい場合があるこ とに留意しなければならない。さらに、医薬品は、基本的な研究開発成果の発現は成功し製品化に至っ た製品のみであり、研究開発には、製品化に至らなかったものも含めた十数年にわたる研究開発期間を 支える資金、製品上市後の安全性リスクに対する経営資金の確保、そして、今後の新たな革新的創薬の ための投資費用なども必要となることにも留意が必要である。
- 個別の新薬の薬価算定について、ルールが複雑となっていること、革新性・有用性の評価等については、 治験デザインや審査段階からの対応がポイントとなることから、できるだけ早期からの相談対応が、薬 価設定段階での官民の認識の乖離を防ぎ、予見性と納得性を高めるためにも重要である。このため、厚 生労働省において現在概ね薬事承認後に行っている薬価等相談の早期化とその体制の充実・強化が求め

られる。

(後発医薬品企業の安定供給に関する責任強化)

- 前述のとおり、後発医薬品の品質確保・安定供給が求められている。現在、直近の事案からも、一部の 後発医薬品企業において、法令遵守意識の欠如による品質確保のための体制整備の不十分さが浮き彫り になっている。その対策としては、製造管理体制が十分なことは当然ながら、開発段階から医薬品の品 質や管理体制を自社としてどのように担保しているのか、責任を持った対応を行うことが求められる。
- 後発医薬品の製造体制の特性として、多品種製造が挙げられる。多品種製造を実現するためには、製造品目に応じた製造ラインの適切な切替え、洗浄などのコンタミ防止など、同一品を大量に製造することに比べて手間がかかる面がある。このため、製造管理体制に関しては、原薬管理を含めた現在の GMP に基づく製造管理・品質管理の徹底を図るだけではなく、製造品目数・製造量等に見合った管理体制が確保されているかを承認段階及び定期的な GMP 適合性調査で確認する。
- 開発段階に関しては、共同開発の際に、提出データの省略を認める現在の承認制度について、まずは、 運用上、それぞれの後発医薬品企業にデータの説明責任を持たせる。また、当該規制緩和策の在り方に ついては、規格揃えの在り方と併せて見直し検討を行う。加えて、供給不安等が生じた場合には当該企 業の収載見送り等の対応を行う。
- また、薬価には、将来の整備投資も含めた製造の品質と安定供給に必要な流通経費等が含まれているが、これらを考慮しない相当に低廉な価格で販売し、一定の資金回収が実現できると製造販売から撤退するような事案は、他事業者の波及影響も含め、安定供給上の懸念がある。このため、流通改善ガイドライン等に基づき、こうした行動を厳に慎むよう求めるとともに、保険収載時に確認している少なくとも5年間の安定供給などの事項について、その趣旨も含めて改めて徹底する。
- さらに、安定供給は企業の法的義務とはなっておらず、企業の任意の協力に委ねられている。こうした 医療用医薬品の安定供給の責務について、供給予定数量の報告のあり方等も含め、法的な位置づけも含 めてさらなる徹底を検討する。
- 多くの欧米諸国では、医薬品規制当局又は規制当局から委託を受けた者が、医薬品の供給不足について 一元的に情報を得ることができるウェブサイトを開設している。供給不足に関する報告が法的に義務付 けられていることがその基礎となっている。我が国は、供給不足情報を個別企業からの直接の情報提供 に頼っており、効率的な情報収集と適切な情報公表の仕組みについて検討する。

iii 製造

(安全保障的観点からのサプライチェーン強靱化)

- 医療上必要不可欠であり、幅広く使用され、安定確保について特に配慮が必要である医薬品を「安定確保医薬品」とし、優先度に応じたカテゴリ分けを行っている。こうした安定確保医薬品のうち優先度の高いものについては、関係各社の協力を得ながら、また、必要に応じて米国などとの連携を図りつつ、そのサプライチェーン等を早急に把握し、具体的な構造的リスクや戦略的不可欠性を洗い出す。
- 近年の供給不安事例などから、一般的には、特定国への原薬・原材料の依存や国内生産量の低さなどが 構造的要因となることがわかっており、定期的な自己点検・供給不安情報の事前報告の他、在庫の積み 増しや複数ソース化、サプライチェーンの国際展開等を企業に対して求めていく必要がある。
- 併せて、企業努力だけでは実現が不可能な場合など支援が必要な事例と支援内容についても検討を行っていく。支援措置としては、国内製造支援・備蓄制度や現行の基礎的医薬品との関係も含めた継続的安定供給のためのコストが賄える薬価制度上の対応やいわゆるプル型インセンティブの検討等が必要である。

(バイオ医薬品・再生医療等製品の製造拠点整備)

(後発医薬品の製造管理体制の監視と透明性の向上)

- 承認段階の確認を行ったとしても、上市後も責任ある製造管理体制が維持されている必要があるため、 現在も行っている都道府県による GMP 立入検査について、立入検査手法の質の向上などを図ることで 監視機能を強化する。
- 製造販売企業が製造企業に製造委託することが可能であるが、企業間での製造受託関係を表示する等、 外部的に明確にすることは求められておらず、現に、製造業者がどこか分からない物も存在する。その ため、表面上は問題が発生した企業とは別の企業の製品ではあるが、製造元は同一である場合があり、 近年の供給不安事例において、2次的に影響が拡大したことが確認されている。
- まずは、安定供給の確保も含めて、製造販売承認を有している製造販売企業が一義的に当該医薬品の責 任を有していることを改めて認識し、GQPに基づき品質の管理を徹底すべきである。
- これまでは、後発医薬品などの同種・同効能医薬品の採用においては、価格のみが判断根拠とされ、製 薬企業も卸売企業もそうした情報のみを提供してきた。上記のような事例も踏まえると、医薬品採用に 当たり、各社の安定供給や品質確保の取組・担保状況がわかるような情報に基づき判断ができるように、 これらの情報の開示を求めていく必要がある。結果として、信頼性の確保に資するとともに、購買側の 選択を促す環境作りによる適正な市場形成効果も期待される。
- 併せて、市場流通段階においても、品質が損なわれていないかを確認する収去調査を強化する。具体的 には、不適格品が見つかった場合に無通告検査を行い、さらに監視機能を強化する。

iv 流通

(卸売業者の交渉支援)

○ メーカー、卸、医療機関等の間の契約自体は民・民の取引による市場メカニズムにより形成されている が、最終的な償還価格は薬価という公定価格制度に基づき決定され、社会的影響も大きい。医薬品卸は、 メーカーと医療機関等の仲立ちを務めてきたが、本質的な医薬品の価値に基づく価格形成力があったと は言い難く、商慣行の改善に向 けた支援が必要である。特に、令和3年度からは毎年薬価改定が行わ れる状況となり、取引環境に大きな変化が生じてきていることも踏まえ、引き続き、国においても流通 改善ガイドライン等の改善と現場への指導・徹底や制度の見直し等を通じて、適切な 価格交渉など流 通改善の実現に向けた支援を行う。

(供給不安情報の早期把握と対応策)

- 供給不安は、製造販売企業・製造企業の不祥事だけでなく、国際的な需要の高まりなどによっても発生 する。その場合、一国の努力だけでは解決が困難なことがある。そうした事例を事前に把握する観点か ら、海外規制当局との情報交換を行う。
- 安定確保医薬品のうち特に優先度の高いものについては、欠品情報の把握のための流通在庫や医療機関 等への出荷状況などを収集する緊急時の仕組みを官民で検討する。また、供給不安が予測される場合に は、優先度に応じた使用や代替薬への変更を呼びかけることで国内需要を調整するとともに、海外から の緊急輸入や日本薬局方の柔軟な取扱などで供給の増加を図る。こうした対応を行っても需給がひっ迫 する場合には、最後は国で流通を管理することも考えられ、その法的位置づけも含め、具体的な方策に ついて検討を開始する。
- なお、日本薬局方については、平時から国際調和を図ることで、医薬品上市の円滑化の効果も期待される。
- ワクチン、輸液、血液製剤、生薬・漢方製剤、外用製剤などいわゆる「ベーシックドラッグ」には安定 確保医薬品に含まれていないものもあるが、安定供給が必要である医薬品や薬価上の基礎的医薬品、ま た、不採算品再算定の対象となった品目が多く含まれる。これらの医薬品については、供給不安が生じ ないよう、流通上の配慮も必要であることから、具体的な品目名を公表して対応できるようにする。ま た、実際に供給不安が発生した際の情報提供の在り方について検討する。

○ こうした供給不安に関する対応については、予めマニュアル化した上で、産業界とも内容を共有してお く必要がある。

(緊急時の協働を見据えた平時からの備え)

- 今回の新型コロナウイルスワクチンや治療薬の配送のように、民間商流では市場ニーズを満たすことが できず社会的に大きな混乱が予想される場合などは、国の指示に従い特定の医薬品を全国に計画的に配 送する必要がある。緊急時になって仕組みを考案し、各企業に対応を求めるのでは遅く、平時からの備 えが重要である。
- 具体的には、国として需要(注文)の把握方法、生産量や在庫などの物流状況の把握方法、配送業者の 選定方法、配送業者間の能力や特性に応じた役割分担、国から配送業者・配送先への指示・伝達方法、 医療機関や接種会場等への納入方法、物流・商流システムの構築(既存システムの活用や連携を含む)、 費用負担の方法などの諸課題について、今回の新型コロナウイルスワクチンや治療薬の配送の仕組みの 経験を踏まえたうえで、今後、同様の事態が生じた際に迅速・円滑に体制が整備されるよう、事前に仕 組みを検討する。その際、平時に医薬品を取り扱う卸業者の知見や資産が活用されることとともに、有 事においても継続される通常の医療用医薬品の供給業務に極力支障が生じないような BCP 策定も併せて 検討することが必要である。

v 国際展開

(市場拡大地域への展開支援)

- 医薬品資源が限られている国々における医薬品アクセスを可能とし、公衆衛生の向上や医療のために、 UNICEF などの国連関係機関や国際的な基金などは、多額の医療物資を直接的・間接的に購入している。 これらの国際公共調達市場へ参入する場合には、WHO によるプレクオリフィケーションの取得が必要 とされる製品もあり、価格の設定も含め参入には通常の手法と異なるノウハウが必要となる。
- 国際公共調達は有用な医薬品を新興国・途上国に届ける手段となるとともに、新興国・途上国市場の開 拓につながる可能性があるため、欧米先進国やアジア新興国等は戦略的にこの分野を活用している。特 に、ワクチン・感染症治療薬開発においては重要な出口戦略の一つとなり得る。国際公共調達市場への 展開をチャレンジしたい場合に可能となるよう、国際機関との連携を強化し、これらに関する情報提供 や支援を実施することも必要である。
- ○併せて、知的財産保護の支援として法務支援や訴訟リスク対策提供の支援などを継続する。

vi その他

(バイオシミラーも含めた後発医薬品の使用促進)

- 後発医薬品は、特許期間を満了した先発品と比べて、低価格で広く使用できるようにし医薬品のライフ サイクルを加速する役目を担っており、限られた医療保険財源をより効率的に使用できる経済性を発揮 する。注射剤や小児科領域や精神科領域など後発医薬品の浸透が進んでいない領域はいまだ存在してい
- また、成長領域としてその重要性を増すバイオ医薬品の分野では、先行バイオ医薬品と同等・同質で経 済的優位性もあるバイオ後続品(バイオシミラー)のさらなる使用促進が重要である。
- フォーミュラリの活用、バイオシミラー処方時の診療報酬上の評価、バイオシミラーの特性を踏まえた 新たな目標7の設定やバイオシミラーは先行バイオ医薬品と有効性・安全性が同等であること等の周知・ 広報などを行う。

(一般用医薬品等を通じた国民の健康水準の維持・向上)

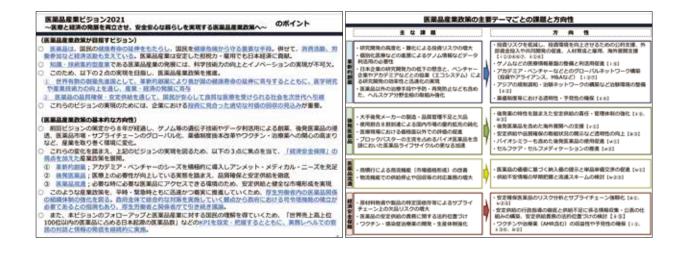
- 国民が自発的に健康管理や疾病予防の取組を進めることは健康水準の維持・向上のためにも重要であり、 国としても、こうしたセルフケアを推進する。
- また、OTC 医薬品も治療や症状改善の選択肢となり得ると考えられることから、OTC 医薬品の服薬等、すなわちセルフメディケーションを活用した場合に、OTC 医薬品の購入費用の一部を税制上控除できる「セルフメディケーション税制」の普及定着を図るとともに、医療費適正化効果も検証しつつ、その対象品目を検討する。

おわりに ~医薬品産業政策推進のための体制整備と国民理解の重要性~

グローバルの創薬環境は、常に革新を続けていることから、その状況を正確にキャッチアップし、必要な軌道修正を行いながら取組を継続していく必要がある。そのため、官民で、KPIの設定・把握を行いながら、医薬品産業の現状や展望、求められる改革や支援などについて実務的に確認・議論していくことが重要であり、厚生労働省として官民対話の実務者WGを継続的に開催する。

また、そうした体制の中で、国には、平時・緊急時を問わず柔軟かつ大胆な政策立案が求められる。本 ビジョンに基づき、必要な医薬品産業政策を迅速かつ着実に推進していく観点から、医薬品業界を所管し、 研究開発・保険収載・薬事承認・国際展開・個別疾病対策など様々な面からアプローチをしている厚生労 働省において医薬品関係の組織体制の強化を図っていく必要がある。加えて、医薬品産業政策には研究開 発や経済安全保障的な側面もあることから、政府全体で総合的な対策を実施していくため、政府における 司令塔機能の確立が必要であるとの指摘もあり、厚生労働省の体制の強化も踏まえ、厚生労働省と関係省 庁で引き続き議論を行っていく。

より多くの国民が、限られた財源のもと、国民皆保険制度を維持しつつ、革新的な医薬品の効果を享受すること、医薬品の品質・安定供給を確保することの重要性・困難性など、公的な性格を有する医薬品産業について理解を深められるよう、官民挙げて、医薬品産業の情報発信に取り組む必要がある。



公益通報者保護法と制度の概要

マスコミを賑やかす企業不祥事は、事業者内部からの通報をきっかけに明らかになることも少なくあり ません。国民の生命、身体、その他の利益への被害拡大を防止するための通報行為は正当な行為であり、 解雇等の不利益な取扱いから保護されるべきものです。事業者においても、適切に対応しリスクの早期把 握及び自浄作用の向上を図ることが求められており、企業価値及び社会的信用を向上させることができま す。

「公益通報者保護法」は、このような観点から、通報者が、どこへどのような内容の通報を行えば保護さ れるのかというルールを明確にするものです。

公益通報者保護制度では、労働者の保護に加えて、事業者の法令遵守を図ることも目的としています。 通報を受ける事業者に求められる主な事項は次のようになっています。

1. 法定の対応事項

不利益取扱いの禁止(法第3~5条)

公益通報をしたことを理由として、解雇その他不利益な取扱いをすることは禁止されています。

是正措置の通知(法第9条)

書面により通報を受けた事業者は、通報対象事実の是正に必要な措置をとったときはその旨を、通報対 象事実がないときはその旨を、通報者に対し、遅滞なく通知することが求められます。なお、文書による 公益通報があった日から20日を経過しても調査をする旨の通知をしない場合又は正当な理由なく調査を 実施しない場合には、報道機関などの組織外部への通報につながる可能性があります(法第3条第3号二)。

2. ガイドラインに定める対応事項

通報・相談窓口の整備・運用

事業者内部での通報対応の仕組みを整備するに当たっては、まず「公益通報者保護法を踏まえた内部通 報制度の整備・運用に関する民間事業者向けガイドライン」(以下「民間事業者向けガイドライン」)を踏 まえて通報対応等に関する社内の運用規程を定め、その内部規程に基づいて通報を受け付ける窓口を整備 する必要があります。

また、内部規程や通報窓口について、経営幹部はじめ全ての従業員に対し、十分かつ継続的に周知をす る必要があります。

さらに、ある行為が法令違反行為に該当するか否か、どのような手続で通報が取り扱われるのかなどの 質問を受け付ける相談窓口を整備することも必要です(通報窓口と相談窓口を兼ねた設置・運営も可能)。

通報に係る秘密保持、個人情報の保護

通報対応では、通報者や通報の対象となった者(被通報者)の個人情報をはじめとする通報に関する秘 密を取扱うことになります。特に、通報者の所属・氏名等が職場内に漏れることは、それ自体が重大な不 利益となり得るため、厳に避ける必要があります。

このため、民間事業者向けガイドラインでは、情報共有が許される範囲を必要最小限に限定するなど、

通報に関する秘密保持の重要性について、経営幹部及び全ての従業員に周知徹底することが必要であると しています。

不利益取扱いの禁止(参照:法第3~5条)

民間事業者向けガイドラインでは、不利益取扱いの事実が判明した場合、通報者に対して適切な救済・ 回復の措置を講じるとともに、不利益な取扱いを行った者に対して懲戒処分その他適切な措置を講じるこ とを求めています。

通報者への対応状況の通知(参照:法第9条)

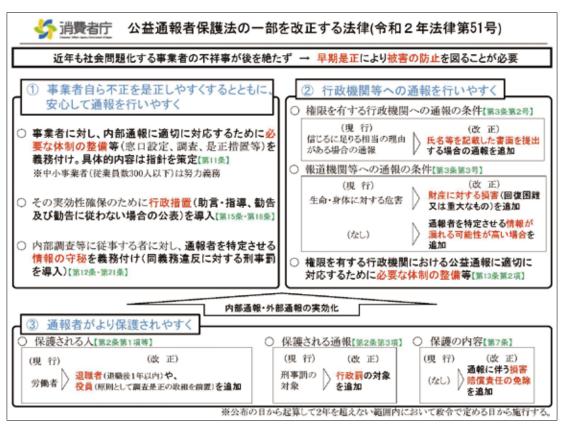
通報への対応状況を通報者へ伝えることは、通報窓口に対する通報者の信頼を確保することにつながり ます。

このため、民間事業者向けガイドラインでは、通報への対応状況に応じて、例えば、調査を行うか否か に加えて、調査結果、是正結果などを通知するよう努めることとしています。

制度の継続的な評価・改善

組織の自浄作用を向上させコンプライアンス経営を推進するには、通報対応の仕組みを整備するだけで は十分とはいえません。制度の実効性を向上させていくことが重要です。

このため、民間事業者向けガイドラインにおいては、制度の整備・運用状況や実績等について客観的な 評価・点検を定期的に実施し、制度を継続的に改善していくことが必要であるとしています。



(出典) 公益通報者保護法と制度の概要 | 消費者庁 (caa.go.jp)

新規会員のご紹介

本年秋以降、当協会に新たに入会された会員会社様をご紹介します。

【正会員】

(令和3年12月1日入会)

会員名称 株式会社 MDL ケミファ

所在地 東京都中央区新川2-15-3 グラーサ東京イースト 101

(日薬貿会員数:98社 令和3年12月1日付)



日本薬業貿易協会報第16号 2022年1月1日発行 編集責任者 藤川伊知郎

発行者 一般社団法人 日本薬業貿易協会 〒 115-0051 東京都北区浮間三丁目 23 番 4 号

TEL: 03-5918-9101 FAX: 03-5918-9103

www.japta.or.jp