



JAPAN
PHARMACEUTICAL TRADERS'
ASSOCIATION

日本薬業貿易協会

第 17 号

2022

7
Jul

2022年7月1日発行

CPhI Japan 2022 開催
日薬貿薬事説明会開催

「日薬貿への期待」在日インド大使館 モナ・カンダル公使

CPhI China オンライン開催

第 60 回 日薬貿定時総会開催

国際物流に関する知っておきたい基礎知識



CONTENTS

- 03 「Expectations from Japan Pharmaceutical Traders' Association」
在日インド大使館 モナ・カンダル公使
- 05 CPhI Japan 報告
日薬貿主催シンポジウム開催
レギュラトリーサイエンス財団 特別セミナー報告
- 21 日薬貿主催 薬事説明会開催
- 27 CPhI & P-MEC China オンライン開催
- 29 第60回日薬貿定時総会開催
- 30 国際物流に関する知っておきたい基礎知識
- 裏表紙 令和4年春の褒章について



表紙写真：バルパライソ（チリ）

Ms. Mona Khandhar, is presently appointed as Minister (Economic & Commercial) in the Embassy of India, Tokyo.

She is a Mason fellow and MPA in International Economics from Harvard Kennedy School, Harvard University. In the span of 25 years of public service, she has worked on health policies, international health project besides working in the field of Finance, Urban Development and Urban Housing.



Expectations from Japan Pharmaceutical Traders' Association (JAPTA)

在日インド大使館 モナ・カンドル公使

In the changing Geo Political and Economic world with growing complexities, exacerbated by Covid 19 global pandemic, Supply Chain Resilience and Economic Security are key concerns globally, making pharmaceuticals and health care all the more priority area. Our engagement with Japanese pharma and health care sector over past two years has further strengthened the fact that India and Japan are natural partners especially in this sector.

40 billion USD Indian pharma industry is 3rd largest by volume and 13th by value. Japan is world's third largest Pharma market in value terms. According to the MHLW, the Japanese market for pharmaceuticals was 107 billion USD, of which about 24 % was imported in 2020. Japanese generic medicines import about 50% of their API requirement. With about 400 APIs, India is ranked third globally for APIs. The Government of Japan has adopted a policy to encourage the usage of generic drugs with an objective to ensure sustainability of the national health care system. India's Generic strength is globally acclaimed as out of every 20 generic companies in the world, 8 are from India. However, India's pharma exports to Japan during the FY 2020-21 was only USD 236.10 million, though API import from India to Japan was 3rd by value. Therefore, there is a lot of scope for increasing our bilateral pharma trade. We look forward to work closely with JAPTA to achieve this by jointly organising regular business matching events and Buyer Seller Meet.

India has about 2050 WHO-COPP facilities, about 664 US FDA facilities and 700 EDQM certified facilities. Support from PMDA is quite good. Despite of over 55% of India's total pharma exports is to the highly regulated market, Indian Pharma companies still face some challenges to navigate through Japanese regulatory system. We seek JAPTA's support for interested Indian pharmaceutical companies to navigate through regulatory requirements. Indian Pharma companies need support to identify & engage capable In Country Caretaker for DMF. They also need support for smooth review process and consultations with PMDA.

Government of India has launched a Scheme for Strengthening of Pharmaceuticals Industry (SPI) on 11th March, 2022 with three components of common facilities, technological upgradation and promotion. Earlier Product Linked Incentive (PLI) scheme for pharmaceuticals was launched on 3rd March 2021 to incentivise manufacturing of APIs, KSMs, drug intermediates, bio-pharmaceuticals, complex generics, gene therapy drugs, phyto pharmaceuticals and others. We propose to promote Japanese investment in Indian Pharma sector through the network of JAPTA. We are equally keen to support JAPTA for its India plan.

「日本薬業貿易協会への期待」

モナ・カンダル氏…在日インド大使館 経済・商務担当公使。

ハーバード・ケネディ・スクールで国際経済学の修士号を取得し、メイソン・フェローとして活躍。25年間の公職生活の中で、保健政策や国際保健プロジェクトに携わったほか、財政、都市開発、都市住宅の分野でも活躍。

在日インド大使館 モナ・カンダル公使

地政学及び経済面で絶えず変化し複雑化する世界において、Covid19 パンデミックの影響もあり、サプライチェーンの回復力と経済安全保障が世界的に重要な課題となっており、医薬品とヘルスケアはとりわけ重要な分野となっています。私たちの過去2年間における日本の製薬・医療産業との関わりは、インドと日本は特にこの分野においてナチュラル・パートナーであるという事実をより強固にしました。

インドの医薬品産業は400億ドルの規模であり、数量ベースで世界第3位、金額ベースで第13位となっています。ちなみに、日本は金額ベースで世界第3位の製薬市場です。厚生労働省によると、日本の医薬品市場は2020年において1070億ドルであり、そのうち約24%が輸入されています。日本のジェネリック医薬品に関しては、必要な原薬の約50%を輸入しています。約400の原薬を有するインドは、原薬に関して世界第3位にランクされています。日本政府は、国民保険制度の持続可能性を確保する目的で、ジェネリック医薬品の使用を奨励する政策を採っています。インドのジェネリックの強さは世界的に評価されており、世界のジェネリック医薬品企業20社のうち、8社がインドの企業です。しかしながら、2020-21年度のインドの対日医薬品輸出額は2億3610万ドルに過ぎず、原薬の日本における国別輸入額では第3位です。したがって、二国間の医薬品貿易を拡大する余地は大いにあります。私たちは、日薬貿と密接に協力し、定期的なビジネス・マッチング・イベントやバイヤー・セラー・ミーティングを共同で開催することを通じて、これを実現したいと考えています。

インドにはWHOの医薬品証明制度の認証を受けた施設が約2050か所あり、アメリカFDAの認証施設が664か所、欧州EDQMの認証施設が約700か所あります。PMDAの支援は充実しています。インドの医薬品輸出の55%以上が規制の厳しい市場向けであるにもかかわらず、インドの製薬会社は日本の規制制度を乗り越える面でいくつかの課題に直面しています。日薬貿の支援により、インドの製薬会社が規制の壁を乗り越えられるようになることを期待します。インドの製薬会社は、日本のドラッグマスターファイル取得のための有能な国内管理人を特定し従事してもらえるような支援を必要としています。また、スムーズな審査プロセスやPMDAとの相談のための支援も必要としています。

インド政府は2022年3月11日、共通施設、技術向上、プロモーションの3つの要素からなる「医薬品産業強化スキーム(SPI)」を開始させました。それ以前に、「医薬品向け製品連動型インセンティブ(PLI)」スキームが2021年3月3日に開始され、原薬、主要出発原料、医薬品中間体、バイオ医薬品、複合ジェネリック医薬品、遺伝子治療薬、植物性医薬品などの製造にインセンティブを与えるようになっています。私たちは、日薬貿のネットワークを通じて、インド製薬業界への日本の投資を促進することを提案します。また、日薬貿のインドに関わる計画を支援することも強く望んでいます。

CPhI Japan 2022

2022年4月20日から22日まで、毎年恒例の国際医薬品開発展 CPhI Japan が東京ビッグサイトにて開催されました。



1 日薬貿主催シンポジウム開催

CPhI Japan 2022 における特別講演の一つとして、4月21日（木）に日薬貿主催シンポジウムを開催しました。2021年8月に施行された改正薬機法や改正GMP省令に関して、その適切な運用や法令遵守に向けては、実務面での対応が難しい点や運用面での改善が望まれる点もあります。そこで関係者による意見交換を通じて、改正省令等の趣旨を踏まえた対応が関係企業において更に進むことを目指しました。当日の参加者数は約240名でした。なお、全体の司会進行は日薬貿顧問の荒井裕之が務めました。

●プログラム「原薬の安定供給と品質確保－薬機法、GMP省令の改正に係わる対応」

「開会挨拶」 日薬貿 藤川伊知郎会長

① 「GMP Ministerial Ordinance - the APIC view」

APIC 理事 Ms. Marieke van Dalen

② 「日薬貿における改正GMP省令等に関する検討」

日薬貿法規委員会 TF2 中村浩士リーダー

③ 「GMP/GCTP 調査制度の改正とGMP調査に関する話題について」

PMDA 医薬品品質管理部 高橋正史 調査専門員

④ 「オープンディスカッション」

コーディネーター 日薬貿 藤川伊知郎会長

以下に、これらの概要と講師資料の一部をご紹介します。

① 「GMP Ministerial Ordinance - the APIC view」

APIC 理事 Ms. Marieke van Dalen が Global GMP、日本の GMP 省令、国際協調等について事前に自ら録画された講演を会場にて放映しました。

APIC **cefic**

GMP Ministerial Ordinance

Global GMP

- Because the Industry is very keen on learning "how to do", APIC has published a document called the "Interpretation of ICH Q7". The document is revised regularly to keep up with Industry practice.
- This document can be found on the APIC website (also open for non members) [publications \(cefic.org\)](https://www.cefic.org/publications)
- APIC regularly gets positive feedback on this very useful document.



Ms. Marieke van Dalen, APIC

APIC **cefic**

GMP Ministerial Ordinance

Global GMP

- A very important topic when it comes to GMP is the so-called "level playing field". All companies should comply with the same set of rules (e.g. GMP) in order to protect patient safety.
- It is also important that companies know that their compliance with the rules can be checked, e.g. through on site inspections.

APIC **cefic**

GMP Ministerial Ordinance

Global GMP

- GMP comes at a price: it takes time and effort to train personnel, it means that Quality Management Systems need to be fully in place and it means that the company needs to have a good Quality Culture. Doing things in a certain way "since the guideline says to do it in that way" should be replaced by a good understanding of the basis of the guidelines. GMP needs to become a way of thinking, not just doing.
- There is the expectation that companies are implementing programs to build/strengthen their quality culture

APIC **cefic**

GMP Ministerial Ordinance

The Japanese GMP Ministerial Ordinance

- APIC members have studied the ordinance and see only one point of concern.
- Obviously, we have studied the english translation, which means that there may be some misunderstandings as a result of that.
- The point of concern we found is article 15: control of deviations.

APIC **cefic**

GMP Ministerial Ordinance

The Japanese GMP Ministerial Ordinance

- It is stated in article 15 that marketing license holders are to be notified in case of *serious deviations*. There is however, no explanation of what the criteria to list a deviation as "serious" are.
- As a consequence, Japanese License holders are now requesting to be notified of all deviations.



GMP Ministerial Ordinance

The Japanese GMP Ministerial Ordinance

- We do not disagree with the fact that License holders should be notified of critical deviations, e.g. deviations with a potential impact on API and/or Product quality, but the current wording is not transparent and leads to misunderstanding.
- We hope that there will be some further clarification on this point, to avoid unnecessary discussions with the Japanese License holders.



GMP Ministerial Ordinance

International cooperation

- As stated, it is important for companies to realize that their compliance with the rules can be checked, e.g. through on site inspections. We all know that having requirements in place does not always mean that people will adhere to them.



GMP Ministerial Ordinance

International cooperation

- Health Authorities worldwide acknowledge the need for inspections at API suppliers, however, resources are lacking.
- As a consequence only a small part of API sites world wide gets inspected on a regular basis.
- In some countries/regions there are provisions in the law that prevent inspections:
 - * EU: no legal basis for API inspections: the responsibility for the GMP compliance of the API supplier lies with the Drug Product Manufacturer.
 - Exception: EDQM in relation to the CEP system.
 - * China: API company's only producing for export are not inspected.



GMP Ministerial Ordinance

International cooperation

- When authorities start to recognize each other's inspection outcomes, the total number of API sites inspected around the world will increase.
- Risk based approaches for inspection planning means that the risks related to non-compliance will decrease. This will have an immediate impact on drug shortages (as a result of non compliance) world wide.



GMP Ministerial Ordinance

Conclusion

- Authorities need to work together with their local industry to provide a clear understanding of what is expected from them in terms of GMP.
- GMP is a way of thinking, it is more than merely "following the rules".
- there is the expectation that companies are implementing programs to build/strengthen their quality culture.
- Worldwide inspections, preferably with 100% coverage is needed to ensure a secure and non disrupted supply of good quality, reliable medicines for the patients.



② 「日薬貿における改正 GMP 省令等に関する検討」

日薬貿法規委員会タスクフォース2の中村浩士リーダー（アリストヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社）が改正 GMP 省令における主な変更点、日薬貿タスクフォースにおける活動、活動結果の報告を中心に講演しました。

改正GMP省令における主な改正点

1. 国際整合を図る
(PIC/S ガイドラインとの整合)
2. 法令遵守の強化
3. 国内制度の整理
(過去に通知等で示されてきた内容の法制化)



中村浩士リーダー

会員向けアンケート実施結果

アンケート実施期間: 2021.9.1.~9.22.

回答社数: 47社

2021年11月 調査結果の中間報告を会員各社へ共有

(回答例)

2. 改正GMP省令の対応状況

Q1: 2021年8月1日、すでに施行されていますが、事前に検討され対応はお済みですか。

はい 84% →Q2へ いいえ 16% →Q3へ

6. 品質システム 第3条の3

Q1: 品質方針を定めていますか。

はい 82% いいえ 18%

8. 品質部門 第4条第3項

Q1: 品質保証に係る業務を担当する組織(QA)は設置されましたか。

はい 92% いいえ 8%

アンケートから見えた疑問点

No.	項目・法令	課題・疑問点
1	承認事項の遵守 第3条の2	製販から承認書内容の開示、CTDの原薬部分の記載内容の開示がされないため、製造実態との確認が出来ない。
2	外国製造業者	英語版がないため、外国製造業者に説明が出来ていない。
3	品質システム 第3条の3	品質方針及び目標について、包装等区分で何を定めたらよいのか。
4	品質リスクマネジメント 第3条の4	包装等区分で、どこまでやればいいのか。
5	品質部門 第4条第3項	QAとQCの分掌の仕方について、会員は兼務していることが多いが今後も兼務が認められるのか(行政指導等が入らないのか)。

アンケートから見えた疑問点

No.	項目・法令	課題・疑問点
6	手順書等 第8条	信頼性を継続的に確保するために、具体的に何をすればいいのか。
7	原料等の供給者管理 第11条の4	包装等区分での管理対象は何か。製販における管理が曖昧ではないか(GQP管理していない)。
8	バリデーション 第13条	包装等区分でどんなことをやればいいのか。
9	文書及び記録の管理 第20条 原薬 第22条	DIについて何をすればいいのか。試験施設では試験機器における手順は定められるが、手書き管理の時のDI対応の手立てについて何をすればいいのか。

疑問点No.1について

承認事項の遵守(第3条の2)

Q: 製販から承認書内容の開示、CTDの原薬部分の記載内容の開示がされないため、製造実態との確認が出来ない。

A: 製造販売業者等に法令遵守義務について伝え、製造販売承認書の該当部分を入手して欲しい。

というような考え方は示されている。

<h3 style="text-align: center;">疑問点No.5について</h3> <p>品質部門(第4条第3項) Q: QAとQCの分掌の仕方について、会員は兼務していることが多いが、 今後も兼務が認められるのか(行政指導等が入らないのか)。</p> <p>A: それぞれの業務に支障がない限り、兼任して差し支えない。 ただし、品目量や他にバイアスがかからないかといったこと、第6条を 十分考慮すること。</p> <p>というような考え方は示されている。</p>	<h3 style="text-align: center;">疑問点No.7について</h3> <p>原料等の供給者管理(第11条の4) Q: 包装等区分での管理対象は何か。</p> <p>A: 輸入販売を行っている包装・表示保管等の製造業者の場合、輸入する外国製造業者も評価は必須である。</p> <p>というような考え方は示されている</p>
<h3 style="text-align: center;">製造所調査について</h3> <p>医薬品品質システムは責任役員の方々が主体的に取り組む内容となるので、製造区分等に関わらず責任役員の方に原則ご同席していただき、直接お話を伺っているところである。</p> <p>製造所と責任役員の方の勤務地が別場所である場合もありますが、その場合は調査当日に製造所にお越しいただきご同席いただいている。</p> <p>都合上製造所にお越しできない場合や、新型コロナウイルス感染症等時節柄の理由でご同席が叶わない場合は、別場所からオンライン等でご出席いただくこともあるので、随時可能な形でご同席をお願いしている。</p> <p>といった対応も求められている。</p>	<h3 style="text-align: center;">まとめ～今後について思うこと、望むこと</h3> <p>■今回の改正目的は、PIC/S GMPとの完全な整合を図ることである。今後はPIC/S GMPの動向に合わせてともに、日本特異な要求は避けて、国際的な調和、国際的な信頼を確保することが大切となるのではないだろうか。</p> <p>■PIC/S加盟は共通のルールが適用されることから、正式には相互承認協定(MRA)が必要となるであろうが、GMP適合性調査についての対応は、MRAによらずとも加盟国間での柔軟な運用を望みたい。</p>

③ 「GMP/GCTP 調査制度の改正と GMP 調査に関する話題について」

PMDA 医薬品品質管理部の高橋正史調査専門員が GMP/GCTP 調査制度の改正における区分適合性調査、GMP 調査に関する話題として遠隔調査、最後に GMP 省令の改正と承認書との整合性などについて、個人的見解を含めて講演されました。

区分適合性調査の導入経緯 改正前

- 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製造所あたりの定期GMP調査申請数: 平均 約3.2 申請/5年





高橋正史調査専門員

区分適合性調査の概要

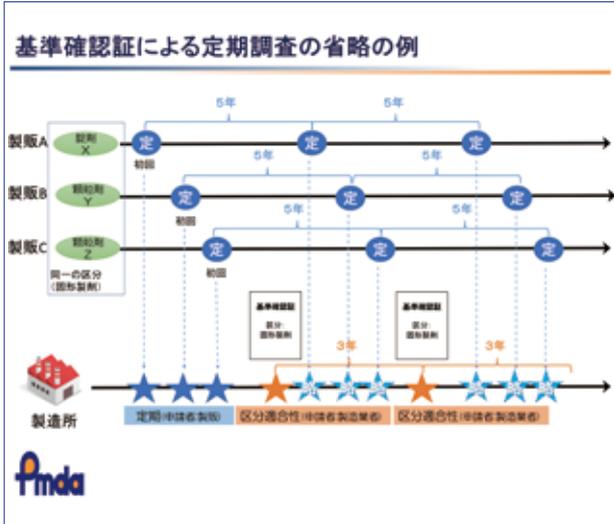
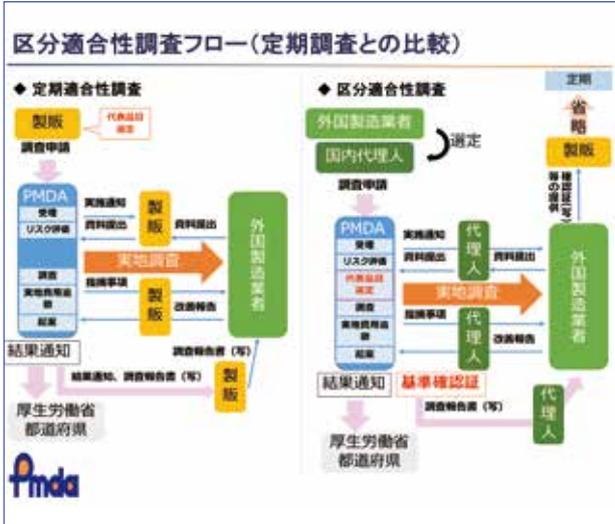
改正後(令和3年8月施行)

- 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条の25の2】
- 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年間の有効期間を有する「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】



定期適合性調査と区分適合性調査の比較

定期適合性調査	区分適合性調査
申請者	申請者
製造販売業者	製造業者* *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	申請の単位
品目ごと(製版ごと・製造所ごと)一括申請可	製造工程の区分ごと
申請の時期	申請の時期
承認の取得後5年ごと(業許可等の更新時期に合わせて前倒し可。)	任意(定期を省略しようとする品目の承認後5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	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項違反に該当(承認取消し、改善命令等)	任意の制度であり、法令違反には関わらない(ただし、定期調査の省略ができて、結果的に左記の違反に該当する可能性あり。)
調査結果の通知	調査結果の通知
適合性調査結果通知の交付(有効期限の概念なし)	基準確認証の交付(有効期限:3年間)

区分適合性調査の標準的業務処理期間等

- 区分適合性調査にかかるPMDAの調査に要する期間(標準的業務処理期間)は**1年**(新規・定期・一変は6か月)。
- 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に調査申請が必要。
基準確認証の有効期限又は取得希望日の1年前までに申請

- 区分適合性調査を申請した場合であっても、**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、別途定期調査を受けることとなります。**
- 基準確認証による定期調査の省略を行う場合は、適切な時期に基準確認証が取得できるよう、品目の更新期限を踏まえ、計画的に申請をお願いします。



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**。
*現時点で適用の想定なし
- 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。
- 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、**当該原薬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**。



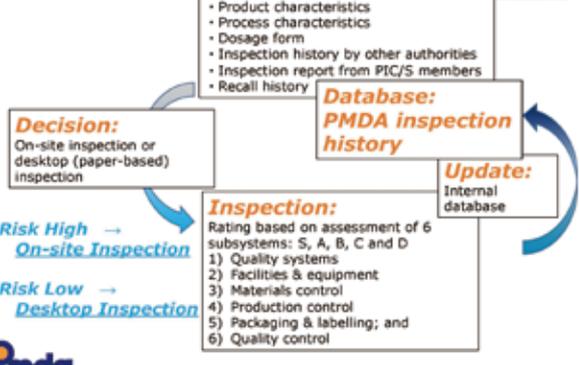
GMP調査手法

On-site inspection; takes place in manufacturing sites
Desktop inspection; takes place in the PMDA using pre-submitted documents from applicants

Type of Inspection	利点	課題
On-site	<ul style="list-style-type: none"> 製造所の状態を、現地で確認できる 必要な設備、資料にすぐにアクセスできる 製造所の担当者と直接議論できる 	<ul style="list-style-type: none"> 調査員、製造所側の拘束時間が長い
Desktop	<ul style="list-style-type: none"> 資料を必要な時間をかけて確認することができる。 	<ul style="list-style-type: none"> 製造所の実態はわからない。



リスク評価



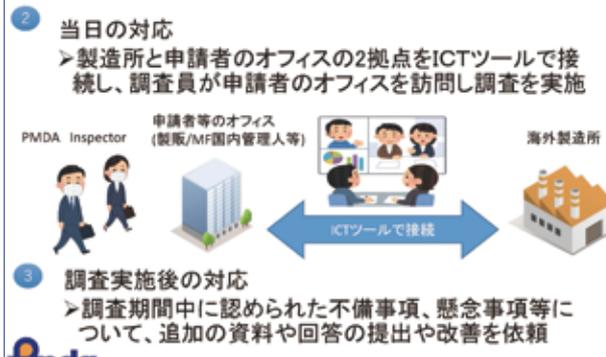
2020年度より導入の検討・運用を開始した調査手法

調査手法	具体的な調査方法
1. 書面調査 (Advanced)	<ul style="list-style-type: none"> 従来の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 必要に応じ、特定の事項に限定して電話会議等を実施 実地調査時の書類調査に準じたものとして運用する
2. 遠隔調査 ※	<ul style="list-style-type: none"> 製造所に赴くことなく、製造現場を遠隔的に確認 製造現場の確認方法としては、以下を想定 <ul style="list-style-type: none"> Webカメラを用いて、リアルタイムに確認 事前に収録された動画を視聴 等 文書及び記録に関する質疑応答をオンラインで実施



※ 現在、遠隔調査は書面調査の手法の一つとして区分している。

遠隔調査の流れ

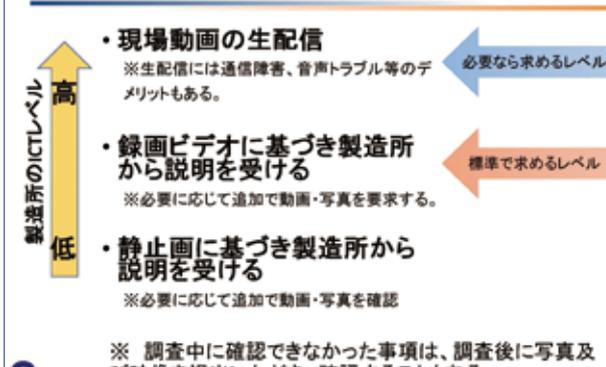


遠隔調査のスケジュール例 米国の製造所のケース

1日目	項目	詳細
日本時間 7:00-13:00 米国時間 17:00-23:00	オープニングミーティング・製造所からのプレゼンテーション	<ul style="list-style-type: none"> 調査目的の説明・出席者紹介等 スケジュールの確認 製造所による説明(製造所概要・品目概要等)
	製造現場の確認	原料の受入から製品出荷までの一連の流れに沿ってリアルタイムで撮影した動画により確認
	書類調査	製造記録、試験記録の確認等
2日目	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
日本時間 7:00-13:00 米国時間 17:00-23:00	製造現場の確認(追加)	調査員から追加依頼がある場合。
	書類調査	プロセス/リビジョン、施設管理、OOS管理、変更管理、教育訓練、品質情報等
	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
日本時間 7:00-13:00 米国時間 17:00-23:00	書類調査(続き)	1日目の続き/追加の確認事項
	調査員の検討時間	クローージングミーティングに向けての検討時間(closed)
	クローージングミーティング	検討事項の伝達、意見交換等



遠隔調査におけるプラントツアー



<h3>遠隔調査の課題</h3> <p>課題</p> <ul style="list-style-type: none"> 安定したICTツールの確保が必要(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が必要 ITトラブルを想定しておく必要がある 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ケーション <ul style="list-style-type: none"> 質疑応答、資料の確認により時間を要する。 実地調査に比べ、得られる情報が限定的。不正の検知やData Integrityについて掘り下げた調査は困難 <p>Pmda 遠隔調査は実地調査を完全に代替することはできない。</p>	<h3>“改正GMP省令”と“公布通知”</h3> <p>【改正GMP省令】 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(平成16年12月24日 厚生労働省令第179号) (最終改正 令和3年4月28日 厚生労働省令第90号)⇒ 令和3年8月1日施行</p> <p>【公布通知】 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について (令和3年4月28日付け 薬生監麻発0428第2号) ◆ GMP省令の逐条解説 ◆ パリテーション指針</p> <p>➢ 国際整合(PIC/Sガイドラインとの整合化) ➢ 国内制度の整理(通知等で示してきた内容の法制化) ➢ その他(用語の整理等)</p> <p>Pmda</p>
--	--

<h3>製造業者/製造所と製造販売業者・MF国内管理人との連携</h3> <p>《“取決め”に基づいた連続・連携の実施》 品質に影響するおそれのある事案の発見・情報入手</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 安定性モニタリング結果の異常値【省令第11条の2】 ◆ 品質・承認書に影響のある変更【省令第14条】 ◆ 重大な逸脱【省令第15条】 ◆ 品質情報【省令第16条】 <p>Pmda</p>	<h3>GMP調査における指導事例の公表を開始します</h3> <p>令和4年3月22日 医薬品品質管理部からのお知らせ より</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 各製造所における品質向上のための自主的な改善 ◆ 製造販売業者による管理監督の強化 ◆ PMDAによる調査業務の透明性・予測可能性の向上 <p>GMP ATTN! (指導事例) ① 4.3 Change Letterの見直し</p> <p>これまでに... ◆ GMP調査における指導事項については、調査対象製造所のみ交付 ◆ 指導事項は調査結果等が紹介しているが、貴社の製造所は別の品質の状態を知らない場合もあり、指導事項を積極的・定期的に公表し、製造所の品質向上の機会とする</p> <p>Pmda</p>
--	--

④ 「オープンディスカッション」

会場のコロナ感染予防対策を受けて、フロアからの質疑応答などは残念ながら実施できませんでした。そこで、事前に取り纏めた3つのテーマを中心に、日薬貿藤川会長をモデレーターとして、PMDA 高橋調査専門員と日薬貿中村リーダーとの間で意見交換を行いました。

藤川 これから薬機法、GMP省令の改正に係る対応についてのオープンディスカッションを始めます。高橋さん、中村さん、引き続きよろしくお願いたします。本日の講演でのポイントをいくつか確認したいと思えます。まず、APIC(欧州原薬委員会)のMarieke van Dalenさんの講演の中では、重大な逸脱について言及されていました。

この点について、もう少しわかりやすくして欲しいということかと思えます。中村さんにお聞きしますが、

テーマ1:第十五条 逸脱の管理について

第十五条(逸脱の管理)第2項 重大な逸脱が生じた場合においては、「イ当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。」について、APICは重大な逸脱の要件を明確にすることを求めています。PIC/S GMPではこの様な要件は定められていないため、外国製造業者に対してのより詳細な説明が必要ではないかと考えます。

重大な逸脱であるかどうかについては、GMP施行通知で示されていますが、外国製造業者に対して詳細な説明を行う体制が必要と考えます。

GMP施行通知:「製造業者等において当該逸脱による品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべきものであるが、例えば、当該逸脱により製品品質に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合、承認事項に従っていない又はそのおそれがある場合等は、重大な逸脱と考えるものであること。」

海外との業務の中で、行政のサポートが必要と感じられる事例にはどのようなことがありますか。

中村 ある外国製造所から複数の製造販売業者（製販）に原薬を供給していることがあります。逸脱が起きた場合、製造所は製販に連絡するわけですが、会社によって基準にばらつきがあります。かなり細かい会社であれば、問い合わせを受ける外国製造所は対応に苦慮するわけです。例えば錠剤ですとか、注射剤ですとかジャンルが同じものであれば、ある程度基準が揃っていれば外国製造所側は対応がしやすいかなという印象を持っています。

藤川 製販の中では、原薬については詳しくご存知ではない場合がありますので、難しい面もあるという気がいたしますが、高橋さんにお聞きします。こういう形でやったらいいのではないかというお話はございますか。

高橋 重大な逸脱の要件を明確にという点ですが、何をシリアス、クリティカルにするか、メジャーか、マイナーにするかというところは各製造所で定めるものだと思います。規制当局側からこういったものをクリティカルにしないで、シリアスにしないでということを確認にはできないと認識しています。逸脱の分類に限らず、変更管理の分類も同じかと思えます。ですので、PIC/Sのガイドラインにもこのような要件は明確化されていないと思います。

製販が外国製造所に対して、逸脱を詳細に把握したい理由は分かりかねるところはあるのですが、個人的な推定でお話すれば、逸脱のクラスに関わらず、製法を変更する、パラメータを変えるなどの行為が行われた際に、承認書の記載事項との相違・齟齬が生じてしまうことを懸念して、細かいところまで把握したいという状況に繋がっているのではないかと思います。逸脱が起これ、そのために何かを変更するとなれば、変更管理を行うのが一般的だと思いますが、逸脱・CAPAのシステムの中で変更を行う外国製造所もございまして、そういう細かいところを把握したいという事かなと思いました。

藤川 中村さん、実際どういうものがクリティカルなのか、シリアスなのか、あるいはランク付けを事前に製販と外国製造所で共有する、レベルを合わせるというようなことは行われますか。

中村 品質取り決め、GQP 取り決めを結ぶ中で、ある程度ランク分けをして、ここまでは報告という指定をする企業もありますので、製販ごとに要求が違って、あらかじめ取り決めで両者が同意していればいいのではないかという感じはいたします。



藤川 次のテーマに移ります。区分適合性調査、これはぜひ利用した方がいいと思いますが、製造所が申請できることが一番のメリットかと思えます。従前の適合性調査を5年ごとに維持していて、このスライドで言いますと、さくら工場、うめ工場が2015年、2020年とやって、次が2025年ですけれど、基準確認がいいのでしょうか。このケースについて高橋さんからお話しいただけますか。

高橋 このケースはA錠が新医薬品として2011年1月1日付で承認されました。その後、2014年10月に安定供給のため、原薬の追加、製造所の追加の一変承認を取得したという記載があります。多くの皆さんが誤解されている可能性がありまして、まず定期調査の更新期限の考え方なのですが、品目の承認日からの起算で5年ごとになりますので、一変申請の承認日は関係のない情報となります。2011年から5年ですから、1回目が2016年です。その次が2021年、2026年です。5年ごとに更新期限がやってくるようになります。

このテーマの内容は、スライドの赤枠で示されている2022年1月1日から2024年の12月31日までの基準確認証で3回目の承認日から15年後の定期適合性が省略できますかという点なのですが、こちらについては3回目の更新期限の2026年1月1日がカバーされていない状態ですので、質問に対する答えとしては、用いることはできませんということになります。ですので、2026年1月1日をカバーできるように、2回目の更新をもっと前に持ってくるか、2022年1月1日から2024年12月31日の初回に取得した基準確認証を、もうちょっと後にずらす、2026年1月1日をカバーするような範囲で取得していただくのがよろしいのではないかなと思います。

藤川 この制度の趣旨は定期適合性調査を省略できるという、そこに注目して戦略といいますか、どうしても繋がるかを考えていただきたいということですね。また、お話の中で重要と思いましたが、一変申請を出したらリセットされると誤解していることが多いということですか。

高橋 そうですね。よく聞く話です。一変申請から5年と思いついで、切れてしまったということが実際に起こっています。

藤川 これはぜひ気を付けていただきたいと思います。

中村さんにお伺いします。外国製造所なんかは使いやすいかと思いますが、今までのご経験の中で、こういうケースだったら区分適合性調査を出すメリットがある、あるいはこんな方に適しているというケース、または気を付ける点はありますか。

中村 区分適合性調査についてPMDAや行政側の説明をお聞きして、一つの区分で多数の原薬のMF登録などをしてしていると、煩雑になりすぎずに良いという印象を最初に受けました。一方で、弊社でも外国製造業者の代行を務め、MF国内管理人として多数のMFを取得しているのですが、弊社が持っていないMFの国内管理人の方たちと、例えば調整をどうすればいいのかとか、国内管理人がどこか教えてくれない外国製造業者もあつたりするという問題があります。そうすると我々としてはどうやってコンタクトをとればいいのか、外国製造業者に任せっきりでいいのかという懸念が出てきています。あと、今までは製販が申請して費用も出していたわけですが、外国製造業者側が費用を出したときどうするのか。外国製造業者から直接送金してもらおうわけにもいきません。一旦、国内代理人が立て替えるにしても結構な額になります。躊躇するという話も聞いたことがあります。

藤川 外国製造業者にMF管理人が複数いた場合というのは、要するに品目、同じ区分は全部取り出さなくては行けませんから、そこでまず引がかかってしまうということですね。

中村 そうです。あとその費用が折半となったときどうするか、現実的な問題として出てきます。

藤川 高橋さんにお聞きします。すでに申請されている方がおられると思いますが、申請者の方、外国製造業者の方とお話する中で、この区分適合性調査で気を付けることがございましたら、教えていただければと思います。

高橋 実は申請事例があまりなく、特にPMDAにおいては少ない状況です。こちらとしても、実際に動かし始めてから、いろんな課題が出てくるのではないかと考えております。先ほどの中村さんのお話ですが、まず多数のMFが入っていない製造所から検討いただいて、外国製造業者に基準確認証を持っていただければ該当区分の全ての品目がカバーできることが認識してもらえれば、本制度のメリットを理解いただけると思います。また、費用については従前の適合性調査においても、一製造所に対して複数のMF国内管理人を伴って、通常の新規、定期の適合性調査をすることもございます。その時には、秘密保持の契約を複数間で結んでいただき、費用のこともその中で調整していただいているのではないかなと思います。

中村 一つ抜けていましたが、複数品目を持っている外国製造所ですと、ある定期適合性調査が終わって、また別の品目でとなると、この前やったばかりで、今度はこの品目という説明をして、何とか調査

をやってもらうという事例もありました。そうした意味ではある程度まとめられるというのは、5年に一度から3年に一度とはいえ、製造所はトータルの負担としては減るのかなという印象を受けております。

藤川 行政も我々も外国製造所も負担が減るケースがあるはずなので、どんどん利用していきたいと思えます。利用していくと課題が出てくると思えますので、また相談させていただきたいと思えます。

藤川 次のテーマですが、GMP省令のオフィシャルな英語の発出についてです。これは、行政が正式に訳した文章が、例えばPMDAのホームページに載っている状態でないと困るということです。

中村 単純に今回の改正GMP省令などは大変ボリュームがあります。全てを事細かに伝えようとするには、翻訳の手間がかなりかかります。会社によっても英訳の能力に隔たりがあるかもしれません。意を汲んでの英訳ができず、間違っって製造所に伝わってしまうリスクもあります。そういう面ではやはり、行政からオフィシャルな英訳版を出していただいた方が、製造所にも説明しやすいと考えております。

藤川 高橋さん、何かございますか。

高橋 GMP省令の英語版を作成発出するのは厚労省になると思えますので、厚労省の方に要望・依頼をしていただければと思えます。発出されましたら、速やかにPMDAのホームページに掲載することは、対応できると考えております。PIC/Sガイドラインの和訳が、厚労省の通知という形で出されることがあります。これに関しては、業界団体の方で和訳を作成して、それを厚労省に持って行って調整して、厚労省の通知として発出する形を取っている例もあると伺っています。同じようなアプローチをとっていただくと、話が少し早く動くかなと思えます。

藤川 私ども日薬貿で英訳をして、厚労省からお墨付きをもらえれば、ホームページに掲載ということもしてきたいと思えます。高橋さん、調査に行かれたときに、英訳がないので、例えば「GMP省令の第何条に書かれている」という指摘をできないとか、あるいは用語が今ひとつ不統一であったりとか、実際にお困りになったことはございますか。

高橋 それはありますね。GMPの事例集の記載事項は、海外の製造所はほぼご存知ないので、そういうことを理由に説明もできないので、違うアプローチをとって、それが本当に不備であれば改善いただくということになるかと思えます。

藤川 PIC/Sはみんな知っているもので、そのレベルの話だとわかる。でも事例集がないと判らないようなことだと正式な英訳があった方がいいということでしょうか。ありがとうございました。

藤川 続きまして、クオリティカルチャーの話がよく言われています。製造販売業者は、自社で製剤を作って直接患者さんに供給しているわけですから、クオリティカルチャーの醸成がしやすい。患者さんが目の前にいるということで責任を感じやすいと思えます。輸入業者や、例えば中間体の外国製造所ですと、自分たちが製造しているものが日本に行って、患者さんが服用しているということが、おそらく実感として湧きにくいのではないかと個人的に懸念しています。そういう人たちにクオリティカルチャーと言っても、どう伝えたら良いのだろうかということが個人的な課題としてあります。高橋さんが調査に行かれたときに、例えば原薬メーカーで患者さんのためを思ってここまでやっているとか、いい事例、クオリティカルチャーが醸成しているようなケースがあったりしますか。また、どういうところを見て判断をされるか教えていただけますか。

高橋 クオリティカルチャーは最近よく聞く単語ではあると思えますが、実際調査していても、どういったところに出てくるかは難しいです。たくさんの製造所と接していらっしゃる企業の皆さんに逆に伺いた

テーマ3:GMP省令のofficialな英訳の発出について

PMDA ホームページ(English version)でのGMP省令の改正に関する情報の掲載予定についてお伺いしたい。

GMP省令等の外国製造業者への影響が大きい法律・通知等は、製造業者の理解を促進するためにもOfficialな英訳の発出が重要となります。

Officialな英訳版を作成、発出するための体制についてお伺いしたい。

いぐらいですが、海外の製造所に関して言いますと、調査を行うときに説明して下さるのは、責任者クラスの方が多くいます。しかし調査員は、現場で実際に手を動かしている方と会話をしている方もヒアリングしたい。そういう局面はたくさんあるわけですが、お会いできないことも多くあります。現場の方にお聞きすることができれば、品質方針は分かっていますか、品質目標を立てていますか、などとお聞きすることができるわけです。



責任者クラスの方から、こちらの製造所については、今年度はこうした方針で目標を立ててやっています、と完成された回答を伺った後に、現場の方、試験所の方に同じ質問をして、同じ答えが返ってくるのか、そういうところを確認して、製造所の方みなさんが把握して、同じベクトルを向いて活動されていることが判ると素晴らしい製造所だなと感じたりします。今は海外の調査は止まっていますので、これから調査員も知見を重ねていくことになるかと考えています。

藤川 FDAでも同じように現場の方に直接話を聞いたりすると聞いたことがあります。中村さん、何かコメントございますか。

中村 コロナ前、監査に同行させていただいたときに、クオリティカルチャー的なことを冒頭で示してくる製造所もあったと記憶しておりますが、そのときは、個々の作業員に聞くようなことはなかったように思います。一方で、今後は弊社も行政の査察を受けるにあたって、クオリティカルチャー、品質目標といったことを聞かれたときに、当然弊社も包装・表示・保管の製造業としての品質目標は定めているものの、これで大丈夫なのかなという気持ちは持ちながら運営しているというのが正直なところですよ。

藤川 いわゆる製販じゃない会社、海外の製造所でも保管だけとか、試験だけとかいう企業も当然あるわけで、そこも含めて、どこまでクオリティカルチャーを言えば良いのか悩むところでもあります。高橋さん、リスクに応じてメリハリみたいなものを考えるのはいかがですか。

高橋 包装・表示・保管の他に行っている製造業者でも、品質方針も品質目標も立ててくださいというふうにしかな答えられないところではあるのですが、実際どういう保管を行っているのか、どういった製品を取り扱っているのかによって、軽い重いは出てくると思います。全てを同じレベルで、ということをお願い過ぎるのもおかしいのかなと個人的には思います。

藤川 それぞれの会社が考えて、うちはこちらまでします、ということだとは思いますがね。次にリモート監査のことでお聞きしたいことがあります。リモート監査をする場合は、PMDAの方が製販に行くということですか。

高橋 第一選択として、製販のオフィスに行きつけて繋いでもらう。もしくはMFの国内管理人のオフィスに伺い製造所と接続頂いて調査を実施しています。

藤川 国内管理人というケースもあるってことですね。

高橋 あります。

藤川 ちょっと気になったのは、製販のオフィスに行きつけて一緒に見せようと、秘密保持上まずいのではないかと。

高橋 MFを利用されているケースにおいては国内管理人のオフィスに伺い調査を実施しております。

藤川 あと製造現場の動画を見る場合に、もしリアルタイムで行う場合、管理エリアにも入りますか。

高橋 例えば原薬の製造所でしたら、そもそも製造エリアに電子機器を持ち込めないケースもありますので、そこはご相談で、全てリアルタイムの動画を求めることもしませんし、一部写真に置き換えたりすることもあります。担当の調査員にご連絡ご相談いただければ対応できます。

藤川 管理エリアも見ないと意味がありませんので、どうしているのかと思ったのですが、そこはご相談ということですね。お二方、本日は長時間ありがとうございました。

(敬称略)

2 RS 財団特別セミナー「日本の医薬品品質規制について考える」報告

CPhI Japan 2022 開催中の4月21日(木)には、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団の特別セミナー「日本の医薬品品質規制について考える」も開催されました。

同財団の津田重城専務理事が最近の日本の医薬品品質規制の動向、米国や欧州の品質規制との比較(変更管理を中心に)、そして今後の日本の医薬品品質規制改善のための処方せんについて、個人の立場で1時間にわたって講演をなされました。

そこで、その資料の一部を以下にご紹介します。



津田重城専務理事

<p>最近の日本の医薬品品質規制の動向</p> <p>1. 問題(混乱)の始まり 準備不足!!!</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2002年の薬事法改正: 製造販売制度(MAH: Marketing Authorization Holder)の導入、<u>製剤の製造方法(原薬はより詳細な記載)、規格及び試験方法が承認書記載事項とされた</u> - 2005年2月10日付 審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」(2月10日通知) → 施行は4月1日 - 同通知 第2.2.(7)「本来軽微変更では行うべきではない製造工程の変更等に関して、軽微変更届出を行ったことがGMP調査の際に判明した場合にあっては、当該軽微変更届出は無効となり、薬事法違反を問われる可能性があること」 ⇒ 法的には正しいが、「2月10日通知の出来」 実際に合っていたか? - 新規申請は2005年4月1日申請分から適用、既承認分は許可期間満了時までに「承認書記載事項届出」を提出する。→ <u>従前の承認書や製品標準書の内容を洗脱しないこと</u> 	<p>2. 2月10日通知を補完する「解説」</p> <ul style="list-style-type: none"> - 「承認申請書記載例解説」by「厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究班」(05.3.23) ✓ はじめに: 『「2月10日通知」に関して・・・多くの問い合わせを頂いた。また、各分担研究者も、研究協力者にも個別に多くの質問が寄せられた。・・・<u>詳細な解説が必要であると認識した</u>』 ✓ 1. キーワード解説 <u>前提条件、目標値と設定値</u>、「参考」の位置づけ、<u>流れ図、出発物質(原薬出発物質)</u>、原材料の管理基準及び管理値・・・ 2. 記載例解説(原薬)、3. 記載例解説(製剤) 3-1. 錠剤の記載例、3-2. 注射液の記載例、3-3. 凍結乾燥注射液の記載例 ✓ 関係者からも内容は評価。「2月10日通知」と「解説」をセットで理解。大手企業間で内容理解やPMDAの照会に基づく情報交換。外資系では本社に何度も連絡・理解を求めた。 <p>https://www.nih.go.jp/drug/PhForum/shouninkisa/050323.pdf</p>
<p>2. 2月10日通知を補完する「解説」(続)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ それに対して、中小企業にはなかなか理解が深かったのではないかと - 最近でも、大手企業の方に説明して頂くと、「漸く分かった」「感じが理解できた」との声が。一部には「あの考え方は、科学ではなく文字」との辛辣な意見も - 「承認書の記載事項と異なる場合は薬事法違反となるため」(解説 p3, 2行目)「品質への影響が小さいプロセス・パラメータや標準仕込量については、目標値・設定値を記載し、管理範囲はGMPの管理対象とする(製品標準書 or 作業手順書)。もし管理範囲を外れた場合であっても、ただちに薬事法違反には問われず、GMPの逸脱として対処できる」 ✓ 薬機法第56条(販売、製造等の禁止) <ul style="list-style-type: none"> - 第3号「第14条の承認を受けた医薬品で、その成分・分量(成分不明のものではその本質又は製造方法)又は性状、品質・性能が承認内容と異なるもの(軽微変更届出済みのものを除く)」 - 同条1号(薬局方)、5号(放射性医薬品基準、生物製剤基準、生物由来原料基準など) <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 主に規格及び試験方法 ✓ 薬機法第14条第1項(医薬品等の製造販売の承認) <ul style="list-style-type: none"> ⇒ ともに法第84条の罰則の対象。しかし、「承認事項」には「製造方法」は含まれるが、「使用上の注意(副作用など)」は含まれない 	<p>4. 国の対策の問題点</p> <p>【多くあるマネジメントが不十分な会社、実力不足の会社に加えて、国などの規制の問題点を挙げる】</p> <p>4-1. 承認書記載事項と製造実態の齟齬の問題について</p> <p>1) 一言で言えば分りにくい、それが2月10日通知・解説が出てから15年以上も経ってなお、業界、特に中小業者の間に理解が広まらない理由(大手企業も、解説を頼りに理解にかなりの努力をかけた。また最近でもかなり大変とこぼす。同一社内でも製造現場とCMC薬事部門との認識の違い。委託の際には承認書のほかに、「解説」をわたす)</p> <p>2) 分りにくさの主要原因に、製造方法欄が記載事項に誤りがある(法違反)とされる承認書記載事項であることがある</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 使用上の注意(安全対策)は、どんなに重要でも承認事項でない ⇒ 事務系の厚労省担当課長の時に、承認書に合わないものは皆回収ということがあったとのこと(そうならば、異人行政の典型) ⇒ PMDAの判断は大体良さそうだが、地方庁に問題

4-2. JGA（日本ジェネリック製薬協会）の取組みについて（続）

○記者会見時の記者とのやりとりで説明された「一変申請」の内容

- ・不具合を溶液に溶かして再処理するケースがあるが、それを承認書に書いていなかった
- ・粉体をふるいを用いて再利用することがあるが、それを承認書に書いていなかった
- ・乾燥工程で、水をかけ物性を悪くすることがあるが、それを承認書に書いていなかった

→ 品質に大きな影響を与えるものではないが、一応「一変」に入れた

深夜・休日残業を続け、何とか出荷調整の窮地に陥っているが、容易ではない。

JGAの使命や対応を見ると、行政（地方庁のGMP体制などを含む）の責任が問われていないと感じる。

否、即ち各社で判断のつかない微妙な事項を統一した

国は何か、企業は何か？

○規制やその運用として上の例は「行き過ぎ」（一字一句チェックを含め）（企業も審査当局も優先順位の高いことにも力を入れているように感じる。QAの主要項目）。

○JGAの取組みではあるが、会員以外も招き、また、JGAの自主点検結果を踏まえ、一変申請等の通知（22.4.1）を出しているので、薬業と当局の関係・方針とどうなる。

4-2. JGA（日本ジェネリック製薬協会）の取組みについて（続々）

○記者会見時に現れた非常に慎重な「一変」に対する判断基準

→それは2021年7月19日の医政局経済課通知を厳格したものでなかったか？「後発医薬品の薬価基準への収載等について」（医政経発 0719第1号）

・別添 留意事項2. 収載についての方針（B）

『2016年12月以降に薬価収載された医薬品について、収載日から5年以内に欠品、出荷調整、回収等により供給不足を生じたことのある製造業者については、収載希望書提出の際に本書を提出頂く場合があり、その内容は、「先上げた対象医薬品（今回そして今後収載する品目を含む。）のうち、収載日から5年以内の医薬品について、本書提出以後新たに供給不足を生じた場合は発生日以降の最初の薬価収載とその次の薬価収載を自発的に見返す』というものである。』

・厚労省の医療保険審議会だか中置協で、このような厳しい措置を講じた場合、却って医薬品の供給を乱すおそれはないかとの質問が出て、当時の経済課長が大丈夫と答えた。

【大丈夫】の前提は、あくまで薬事規制など（承認審査と主に地方庁によるGMP査察や内部通報などに対する対応）とそれに対する企業の対応がしっかりしていることではないか？

4-2. JGA（日本ジェネリック製薬協会）の取組みについて（続3）

○外部機関による製造所の管理体制の確認

- ・問題を未然に防ぐには、外部機関による「監査」が必要との指摘がある。
- ・第一段階として、協会各社が外部機関のGMP専門家に製造管理・品質管理体制の確認を依頼する体制の構築。外部機関（推奨）は「NPO QA-センター」。協会と外部機関が円滑な契約を支援する。
- ・協会は管理体制の確認における重点がイントを作成（検討中）
- ・ただし、いわゆる大手製薬業者等が国内外の製造業者に行うような「監査」程、網羅的なものではないとのこと。

○ただし、あくまで法律上の査察権者は地方庁（47都道府県）であるので、行政はその体制強化（質・量）を怠ってはならない。

国内対しての査察の際、TVに映し出された映像を見ます。当該地方がGMP査察はできずと批判が。

4-3 行政の方針・運用に対する批判・意見 厳格チェック

日本では、往々にしてRisk-basedの考え方がありますが、運用も約半定規になり難く、7/10通知の形にそれらも考慮に入れ、柔軟性は図られたが。

○企業人から (1)日本の医薬に携わる行政も企業も大きなグローバル化の波に巻き込まれ、試行錯誤しながら対応を進めざるを得なかった時代の背景にも根本原因の一つが隠れているようにも思える。

承認書の書き方も、細かすぎるとはSOPと変わらない。品質を確保できるパラメータの幅であれば、細かく書く必要はないのではなかろうか。

変更は、より良い品質と生産性のために絶対必要なもので、過剰な細かさば行政も企業も一変に潰れてしまう。また、中央の当局と現場に近い都道府県の業務課等の役割を明確化すれば、承認書とSOPのあり方も考え直さなければならぬ。

同様の事を繰り返さないために、産官学が連携して、日本のGMP（GQP）について総合的に取り組んで欲しい。

日本では、往々にしてRisk-basedの考え方がありますが、運用も約半定規になり難く、貴のGQP査察、後の分野でも。

4-3. 行政の方針・運用に対する批判・意見（続）

- 企業人から (2) 2月10日通知やその解説は、その後のPMDAの対応実態、その後の別の規制（ICH Q11（原薬の開発と製造）、MIT（潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理）などを踏まえて、また、通知は開発が従来法を前提としていたため、最近主流となっているQbD（Quality by Design）の場合とは異なったりして、昔の経験を知っていないとのことまでは対応し切れない状態になっていると思料される。
- さらに、Q12のEC（エスタブリッシュドコンディション）の内容を今後反映する必要もあり、この機会にこの通知等の見直しをする（ラスト）チャンスと思うのだが、どうであろう。せっかく、Q12という一部変更等の変更管理を国際的にハーモナイズするという、多くの関係者が望んだ枠組みが出来上がり、この分野で日本が果たすことができる役割は大きいと考える。
- その他 (3) 製造委託の進展などの世の中の動きに、規制が追いつかなくなっているのではないかと。連続生産や今後の3D-printingなど（動的工程、継続的工工程確認）をも考えて、中長期的に承認書制度を考えて行く必要があるのではないかと。

4-4. 委委託に関連する課題

○委託側（製造販売業者）の受託側（製造業者）に対する監査の問題は、当局の通知もあり、かなり意識されていると思う。

→しかし、逆の方向の問題も大きい（大手企業は大丈夫と思うが）。

1) 委託側と受託側のパートナーシップが課題（両者の力関係によらず）

- 当該品目の一変や軽微届出の承認に関する状況のタイムリーな連絡を確実に
- 館館確認の際は、「判断基準や詳細な指示」を出す
- 行政からの指導・照会の際の協力
- 製造業者（GMP）、製造販売業者（GQP-日本独自の規制）の供給者管理における協力
- 技術移管の際の協力 など

2) GMP査察（調査）は厳しく行われる方針 ⇨ GQP査察（調査）はどうか？

両者が別の都道府県に存在する場合はどうか？ 課題として認識されているか？

日本の医薬品品質規制の改善のために 2

(2) GMP査察結果の公表

- PMDAも2022年4月から「GMP調査における指摘事例の公表」を開始予定

[第1歩]

- ・業界への周知が特に有用と考えられる事例
- ・具体的な指摘事例 (**企業名は出さない**)、関連するGMP省令の条項、製造所の概略

1) 臨時公表 (Orange Letter, 4月から) , 早急に業界全体への周知・注意喚起が必要と判断した指摘事項 (組織的な不正が認められたものや、品質への影響が高いもの等)

2) 定期公表 (Annual Report, '23.6から)

- 今後は、**早期に欧・米のように、企業名が分かる形でデータベース**を作成したり、問題事例の公表を行って欲しい。

※ 原産国幹部 (医薬品以外) は、「規制を守る」ことのできる企業には、「**進出を促す**」と以前から、語り話し最盛

- PMDAが開始する「ラウンドテーブル会議」のような試みは、今後も充実して欲しい

PMDAもまだまだ人員不足

日本の医薬品品質規制の改善のために 3

(3) 厚労省・PMDAと地方庁との連携の改善・透明化

○ 頻発した地方庁による「**回収**」 (最近、報道は減ったようだが)

- 判断基準に疑問を抱かせるようなケースも少なくなかったのではないか?
- 例えば、PIC/S GMPを導入した改正GMP ('21.8) による**安定性モニタリング規定違反への対応** → **企業の製剤設計の甘さか当局(地方庁)の行き過ぎか?**

○ 行政措置の背景の説明に関して、経済課はフランクに説明する傾向 (善悪は別)

- 供給問題の解決に向け、何かしなければならぬ! 手探り状態である

○ **医薬・生活衛生局の方針は見えにくい**

1) 多分、申請数が増えているであろう**一変申請等**に迅速に対応する?

2) (地方庁の) 回収問題の手当? 承認書の適合性の問題?

日本の審査期間は欧米より長い

(4) 日本独自のGQP (製造販売業の義務) について

- 見直しの必要性は?

GQP制定の背景は?

日本の医薬品品質規制の改善のために 4

(5) 軽微変更届出の事後審査の問題 **「日本独特の制度」**

○ 日本では、一変申請の審査時に、過去の軽微届の内容が審査される。

例えば、製剤に係る一変申請で、過去の原薬の軽微変更届出の内容について照会をうける。問題があると審査で判断されれば、あとで指導・回収のおそれがある。

(6) 日本のQA人材は足りるのだろうか?

- 大手会社が50人採用したなどのニュース 国際的水準か?

(7) 2005年の記載整備後に、きちっとしていない「**積み残し**」が相当あるのではないかと 地方庁のGMP査察 (調査) でそれらは改善指導ができるだろうか?

日本の医薬品品質規制の改善のために 5

※ **薬機行政の透明化・国際化の向上に尽きるのではないかと?**

(1) 価値・相違問題のようなことが起きた場合には、官民が知恵を合わせて、米欧のようにWorkshopのような公開の場でも議論し、**行政への信頼向上と科学とグローバルな規制トレンド**も考慮に入れ、方策を考えるべきではないかと?

- 「**製造方法**」を「**効能効果・用法用量**」や「**規格及び試験方法**」と同様に扱うのだろうか?

(2) やはり、時間をかけてでも、「**承認書内容の是非や真に必要な情報に関する議論**」を行わなければ、今後の技術進歩への対応や本来、市場から退場すべき業者の扱いに関して、将来大きな禍根を残すことにならないだろうか?

(3) 例えば、**年次報告 (米)** や**Type I A (欧)** のような**カテゴリー**を法律上に設けなければならないのではないかと? **【一例】手数料の引き上げ、任期付き職員採用など**

(4) 本来は、**旧態依然とした昔ながらのせわしない審査承認-薬価収載のScheduleの見直し**が避けられないのでは?

例えば、現在の後発品審査・GMP査察を、20年前の後発品審査などと同様には考えられないのではないかと?

日本の医薬品品質規制の改善のために 6

※ **薬機行政の透明化・国際化の向上に尽きるのではないかと?**

(5) EUのQuality Working Partyのような組織を設けてはどうか

(休止中のようだが)?

- 新薬・後発品の**品質審査担当者**+ 専門家が年に4回、数日の会議 (非公開) を持ち、広範な品質関連のテーマについて議論する。
- 年に1回 or 数日のうちの1日は、**GMP査察官 (本省・PMDA・地方庁)** と合同会議を持ち、課題について話し合う。
- 議論の概要や年間テーマは公表

未だに、「**由らしむべし、知らしむべからず**」ではないかと?

※ 論語 泰伯篇から (成立前漢時代 (紀元前)、孔子 (BC 5~6世紀) とその高弟の言葉を集めたものとされる)



薬事説明会開催

2022年3月、日薬貿は会場聴講とオンライン配信を併用した形での薬事説明会を開催しました。11日には大阪のメットライフ本町スクエア、18日には東京の主婦会館プラザエフにて、感染予防対策をしっかりと取ったうえで、講師の方々には会場にて有用かつ明解なご説明を頂戴いたしました。

そこで今回は、説明会の概要とGMP省令に係る資料の一部をご紹介します。

大阪会場

演題 「薬機法改正及び大阪府におけるGMP調査方針について」

講師 大阪府健康医療部生活衛生室薬務課製造調査グループ 大塚佳奈様



●内容

1. 薬機法改正（法令順守体制）について

度重なる不正事案の再発防止策から法令遵守体制が打ち出されたこと、行政処分事例、条文新設、ガイドラインの発出、不十分な場合の改善命令措置等につき説明された。

2. 大阪府におけるGMP調査方針について

法令遵守体制の整備の確認、製造管理体制の整備の確認、改正GMP省令への対応状況の確認、現場における実作業（製造および試験検査）の確認の強化、無通告での立ち入り検査の徹底強化について説明された。また、無通告査察の背景、通知、実例などに加え、GMP調査実施要領についても詳しく解説された。

3. 大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会について

設置の目的や令和3年度の検討内容、更には今後の活動についても紹介された。

1. 法令遵守体制の整備の確認

改正された医薬品医療機器等法の規定に基づき、薬事に関する業務に責任を有する役員（以下「責任役員」という。）の責任の下、社内における法令遵守体制が整備されていることを確認する。また、責任役員は、製造所における製造・品質管理業務のすべてに責任を負い、その根幹となる**実効性のある医薬品品質システム**の構築等について主体的に取り組む必要があることから、実地調査の場合は「責任役員」の出席を求める。

2. 製造管理体制の整備の確認

最近発生した不正事案において、医薬品の製造過程で承認書に記載のない原薬が混入し、重大な健康被害が多数生じたことを踏まえ、**原料の保管管理、出納管理**等の製造管理体制が整備されていることを確認する。

特に、重要な秤量等の作業について、**作業者以外の者の立会のもと**での実施又はそれと同等以上の管理が行われているか、原料の保管について、**取扱い防止のための管理体制**が構築されているか等、原料の取扱いについて確認する。

3. 改正GMP省令への対応状況の確認

一層の国際整合を図る観点等から改正されたGMP省令の規定に基づき、**医薬品品質システム**の構築、**品質保証に係る業務を担当する組織**の設置等がなされていることを確認する。

■ 医薬品品質システム

1. 品質方針の確認
2. 品質方針に基づいた製造所における品質目標の確認
3. 品質方針及び品質目標の周知、記録の確認
4. 必要な資源の配分、医薬品品質システムの照査・措置の状況、記録の確認
5. その他必要な手順及び記録の確認（法令遵守体制の整備等）

■ 品質リスクマネジメント

1. 品質リスクマネジメントの文書・記録の確認

■ GMP組織・業務分掌表の体制

1. 製造部門、品質部門の設置及び独立性の確認
 2. **品質部門（品質保証・試験検査に係る業務を行う組織）の確認**
 3. 製造管理者、**あらかじめ指定した者**、責任者、職員の責務、管理体制、能力、配置等を確認
- #### ■ 文書体系及び記録の管理
1. 文書体系の確認（上位文書・下位文書等）
 2. 製品標準書の確認（原則、調査対象品目に限る。）
 3. 各種手順書等の確認
 4. 文書・記録の保管期間の確認
 5. 文書の作成及び改訂、承認、配布、保管（旧版を含む。）等の方法
 6. 電磁的記録等の確認
 7. **文書・記録の継続的な信頼性（データインテグリティ）の確保の確認**

3. 改正GMP省令への対応状況の確認

- 製造管理（原則、調査対象品目に限る。）
 1. 製造指図書・製造記録の確認
 2. 清浄（清掃）手順・記録の確認
 3. 出納管理手順・記録の確認（原薬・資材等）
 4. 製造機器の日常点検・定期点検・キャリブレーションの確認
 5. 交差汚染を防止するための措置の確認
 6. その他必要な手順及び記録の確認
- 品質管理（原則、調査対象品目に限る。）
 1. 受入試験手順・指図・記録の確認（原薬・資材等）
 2. 製品（中間製品を含む。）試験手順・指図・記録の確認
 3. 参考品等（保存品を含む。）の保管手順・記録の確認
 4. 試験機器の日常点検・定期点検・キャリブレーションの確認
 5. O.Sに関する手順・記録の確認
 6. M.R.Aによる品質管理の特例を活用している場合は、その内容を確認
 7. 動物試験がある場合は試験動物の飼育管理状況の確認
 8. その他必要な手順及び記録の確認（サンプリング手順、標準品の管理等）
- 安定性モニタリング
 1. 安定性モニタリングの手順・記録の確認
 2. 製造販売業者への連絡等、措置の記録の確認
- 製品品質の調査
 1. 製品品質の調査の手順・記録の確認
 2. 所要の措置の記録の確認
- 原料等の供給者の管理
 1. 取決め内容の確認（規格の設定を含む）
 2. 供給者の適格性の評価の手順・記録の確認
 3. 定期的な確認の手順・記録の確認
- 外部委託業者の管理
 1. 取決め内容の確認
 2. 外部委託業者の適正及び能力の確認の手順・記録の確認
 3. 定期的な確認（改善指示を含む）の手順・記録の確認

3. 改正GMP省令への対応状況の確認

- 衛生管理
 1. 職員の衛生管理・記録の確認
 2. 防虫・防鼠対策に関する手順・記録の確認
 3. 空調設備の管理手順及び記録の確認
- 生物由来製品等
 1. 原料から製品までの記録の適及性が確保されていることを確認
 2. 記録等の保管期間の確認
 3. 参考品の保管期間の確認
 4. その他、製造管理・品質管理において上乗せとして講じている措置・手順等があれば確認すること。
- 製造所からの出荷の管理
 1. 製造所からの出荷可否手順・記録の確認
- 製造販売業者
 1. 取決め内容の確認
 2. 市場への出荷の可否の決定業務を行っている場合は、その手順・記録及び製造販売業者との連携等を確認
- バリデーション
 1. バリデーションに関する手順・記録の確認
 2. 必要なバリデーション（新規機器の導入、CSV等）
- 変更の管理
 1. 変更管理の手順・記録の確認
 2. 変更に伴う文書の改訂、職員の教育訓練に関する確認
 3. 製造販売業者との連携について確認
- 逸脱の管理
 1. 逸脱管理の手順・記録の確認
 2. 重大な逸脱と判断した場合の対応を確認
 3. 重大な逸脱と判断しなかった場合の次ロット以降の対応を確認
 4. 製造販売業者との連携について確認

3. 改正GMP省令への対応状況の確認

- 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
 1. 品質等に関する情報の処理手順・記録の確認
 2. 品質等に関する情報に伴う改善状況の確認
 3. 品質不良等の処理手順・記録の確認
 4. 製造販売業者との連携について確認
- 回収処理
 1. 回収処理手順・記録の確認
 2. 製造販売業者との連携について確認
- 自己点検
 1. 自己点検手順・記録の確認
 2. 自己点検結果に基づく改善状況の確認
- 教育訓練
 1. 教育訓練手順・記録の確認
 2. 教育訓練計画（年次計画等）の確認
 3. 教育訓練の実効性の評価（改善措置を含む）の確認

是正措置・予防措置について

- 文書体系及び記録の管理（記録の欠落、内容の不正確若しくは不整合）
- 品質管理（規格外）
- 逸脱の管理
- 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

↓

是正措置、予防措置をとり、その記録を作成、保管すること

4. 現場における実作業（製造及び試験検査）の確認の強化

現場において最新の手順書等が周知され、当該手順書等に基づき業務が行われていることを確認する。

5. 無通告での立入検査の徹底強化

無通告での立入検査については、「医薬品に係る立入検査等の徹底について」（平成28年1月15日付薬生監麻発0115第4号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知）により実施しているが、不正事案を踏まえ、引き続きリスクを考慮して取り組む。

無通告査察について

経緯

- 化血研の事案では、承認書と異なる製造方法により製造が行われてきた不正行為に関し、組織的隠蔽が図られ、過去複数回にわたる立入検査では不正を発見できなかった。
- これを踏まえ、医薬品の製造所等に対して、無通告（抜き打ち）での立入検査等を実施することとし、その旨を関係機関に通知。（平成28年1月15日付薬生監麻発0115第4号）

再発防止の観点から、立入検査等の手法を見直す必要がある

査察手法の見直しについて

- 組織的隠蔽等を防止する観点から、製造管理及び品質管理に注意を要する程度（製造工程の複雑さ、製品のリスクの程度等）、過去の立入検査における結果等を考慮し、必要に応じ、無通告での立入検査等の実施を考慮すること。
- GMP調査要領第2、の3、の（2）の特別調査については、特段の理由が無い限りにおいて、原則として無通告での立入検査等を行うこと。
- 調査にあたっては、不正行為の防止、発見等の観点から、特に承認書、手順書等の規程及び実際の作業との整合性について、作業者の観察、聞き取り、一次記録の確認等、作業等に係る直接的証拠に基づき検査を実施すること。

無通告査察について

時間経過	査察状況等
00:00	受付に趣旨説明
00:05	会議室へ入室
00:10	製造管理者到着。GMP調査通知書の手交、趣旨説明、当日の作業内容の確認、入室に必要な手続き（教育、更衣の準備等）の確認
00:25	製造現場へ移動
02:45	現場確認終了
03:00	査察員で打ち合わせ 記録類の確認
03:40	記録類確認終了 査察員で打ち合わせ
03:45	講評等（意見交換含む）
04:00	退場

具体的に立ち入る室名は伝達せず。

現場に入って、その都度、確認する室名を伝達。作業に支障のない範囲で作業員への質疑及び必要な記録等を確認。

実際に、記録等が保管されている室に向き、必要な記録等を確認。

無通告査察について

<お願い>

1. 無通告査察への対応部署（担当者）を決めておいてください。
 - ✓ 査察対応等に対して、一定の決定権を持っている方
 - ✓ 担当者不在を想定した、対応体制の構築
2. 製造所受付（守衛など）の方へ、周知をお願いします。
 - ✓ 大阪府の調査員がアポイント無く来訪する可能性があること
 - ✓ 対応部署の連絡先
3. 対応する場所（会議室等）を想定しておいてください。
 - ✓ 無通告査察の趣旨説明等を行う場所
 - ✓ 記録等の確認や質疑を行うための場所
 - ✓ 調査員のみで協議が可能な場所
4. 調査員のための更衣の準備をお願いします。
 - ✓ 一般的なサイズ（衣履：L、靴：26cm前後）を少なくとも2名分
5. 無通告調査にご対応いただくため、予定していた業務（会議等を含む）の中止や延期をお願いする可能性があります。

GMP調査実施要領について

【調査までの手続き】

（1）調整方法

1. 電話連絡等により、随時、調査の日程調整を行う。
2. 調査を実施する前にヒアリングを実施するが、その際に『事前資料等について（資料1-1、1-2）』に記載の資料を提出すること。なお、書面調査の場合は、基本的には事前のヒアリングは実施しないため、事前資料については、メールなどにより提出すること。
3. 業務課又は保健所（以下「調査実施者」という。）は、調査当日までに、調査対象の製造所に対して『GMP調査（実地）計画書（資料2-1、2-2）』を作成し、医薬品等製造業者へ交付する。なお、書面調査の場合は、当該計画書の交付は実施しない。

GMP調査実施要領について

【調査までの手続き】

（2）代表品目の選定

1. 更新調査や区分適合性調査など製造所全体に係る調査を実施する場合、多品目の医薬品等を製造している製造所においては、少なくとも製造工程の区分ごと又は許可区分ごとに代表品目を選定し、調査を実施する。
2. 代表品目の選定方針は、製造工程（高度技術、複雑性等）や製剤特性（含量均一性、溶出性、無菌性等）を考慮し、原則として、よりリスクの高い品目を選定する。なお、代表品目については、調査実施者側が製造所としてのGMP適合性を客観的に評価する観点から、調査の当日（開始日）に選定する。

（3）調査方法

1. 調査当日は、『GMP調査（実地）計画書』に沿って各事項を確認することとし、関係資料等の提示を求める。
2. 構造設備の調査時には、許可対象の施設全体を確認することを原則とするが、特に前回調査以降に変更した構造設備のうち、今までに実地調査を行っていない部分を優先的に調査する。

GMP調査実施要領について

【調査日程】

原則として、実地調査は2日間以上（ただし、「無菌区分の施設」及び「製造施設が固形製剤棟、注射剤棟のように複数棟に分かれるような大規模施設」等は3日間以上）として、調査時間は「午前10時から午後5時（昼食時間を除く。）まで」とする。

【改善指導】

調査の結果、不備（指摘）事項が判明した場合は、その軽重により次のとおり改善指導する。

1. 『重度の不備事項（critical）』については、『GMP調査指摘事項書』を医薬品等製造業者へ交付のうえ改善を求め、交付した日から15日以内に改善を完了させ、『GMP調査指摘事項改善結果報告書（資料4）』の提出を求める。
2. 『中程度の不備事項（major）』については、『GMP調査指摘事項書』を医薬品等製造業者へ交付のうえ改善を求め、原則2週間以内に『GMP調査指摘事項改善計画書（資料3）』の提出を求めたうえで改善指導を実施する。なお、改善が完了し改善状況の確認を行った後は、『GMP調査指摘事項改善結果報告書（資料4）』の提出を求める。
3. 『軽度の不備事項（minor）』については、『GMP調査指摘事項書』を医薬品等製造業者へ交付のうえ改善を求め、原則2週間以内に『GMP調査指摘事項改善計画書（資料3）』の提出を求める。なお、原則として当該不備に係る改善結果の確認は、次回以降の実地調査時等に実施することとする。



中村副会長（閉会挨拶）



会場の様子

東京会場

演題① 「改正 GMP 省令について」

講師 東京都健康安全研究センター広域監視部薬事監視指導課 医薬品第1区担当主任 大野みふゆ様

●内容

改正 GMP 省令について、その背景、観点、新設項目などの説明に続いて、医薬品品質システム、安定性モニタリング、品質照査、原料等の供給者の管理、外部委託業者の管理、変更の管理、逸脱の管理、品質情報及び品質不良等の処理、教育訓練、文書及び記録の管理などの項目について詳しく解説された。

演題② 「改正医薬品医療機器等法について」

講師 東京都福祉保健局健康安全部薬務課 統括課長代理（監視計画担当） 渡辺大介様

●内容

令和元年の医薬品医療機器等法改正の概要、過去の違反事案の例、許可業者等への法令遵守に向けた課題、製造販売業者・製造業者における法令遵守体制の整備、責任役員の責務、業務体制、総括製造販売責任者・製造管理者の権限明確化、課徴金制度、業務停止命令等取扱い規則の制定と基準改正のポイント等について詳しく解説された。



浅越法規委員長（開会挨拶）



大野みふゆ医薬品第1区担当主任



渡辺大介統括課長代理

原料等の供給者の管理

第11条の4

製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること。
- 二 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること。
- 三 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。
- 四 前三号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

- ・原料等＝原料及び資材
- ・「資材」とは製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む）をいう。
- ・品質試験に用いる標準品等を対象とすることも考えられる。

原料等の供給者の管理

第11条の4

第2項

製造業者等は、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者等と当該供給者との間において締結されている場合においては、この限りでない。

外部委託業者の管理

第11条の5

製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部を外部委託業者に委託する場合においては、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者等と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない。

- ・製造販売業者と外部試験検査機関で締結されている取決め内容が、GMP省令で要求される内容（施行通知参照）を網羅しているか？
- ・製造業者として取決めの内容を把握する必要あり。

外部委託業者の管理

「外部委託業者に委託しうる製造・品質関連業務」は施行通知に例示列挙されている。（以下、一部抜粋）

- ・第11条第1項第四号に規定する試験検査（外部試験検査機関）
- ・第9条第1項第一号に規定する構造設備の清掃及び保守
- ・第11条第1項第二号に規定する検体及び試験検査用標準品の保管
- ・第18条第1項第一号に規定する自己点検
- ・第20条第1項第三号に規定する文書及び記録の保管
- ・第21条第1項に規定する原薬たる医薬品の参考品の保管及び試験検査
- ・第21条の2第1項第三号に規定する安定性モニタリングに係る検体の保管及び試験検査
- ・第22条第1号に規定する文書及び記録の保管

外部委託業者の管理

第11条の5

第2項

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力について確認すること。
- 二 外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること。
- 三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

- ・製造販売業者が定期的な確認を行った結果、改善指示した結果を共有することは差し支えない。

変更の管理

第14条

製造業者等は、原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該変更による製品品質及び承認事項への影響を評価すること。
- 二 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合に又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者等に対して連絡し、確認を受けること。

- ・承認事項への影響を評価する必要あり。
- ・製造業者のみで判断せず、製造販売業者に連絡・確認を受けることが望ましい。

変更の管理

- 三 前二号の評価及び確認の結果に基づき、当該変更を行うことについて品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること。
- 四 前号の承認を受けて変更を行うに際して、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を講じること。
- 五 前各号の業務の実施状況を、品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。
- 六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

- ・変更に伴い対応する必要のある事項について評価し、その実施状況を記録に残す必要あり。

変更の管理

第14条

第2項

前項の変更を行った製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製品品質への影響を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価を行うこと。

- ・変更実施後に行うべき内容が規定された。
- ・変更の目的には、第3条の3第2号に規定される品質目標が含まれる。
- ・目的の達成確認のための評価に要する製品のロット数、製造期間等は予め定めておき、遅滞なく評価を行うことが求められる。

変更の管理

- 二 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合には、当該製品に係る製造販売業者等に対して連絡すること。
- 三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

・製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合、変更の実施前後で連絡が必要となる。事前連絡の際の確認をもって変更後の連絡に代えることはできない。

文書及び記録の管理

第8条第2項

製造業者等は、医薬品製品標準書及び手順書並びにこの章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保するため、第二十条第二項各号に掲げる業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。

第20条第2項

製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第8条第2項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

・いわゆるデータ・インテグリティ (DI) の確保に係る規定。

文書及び記録の管理

第20条第2項

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。
- 三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。

・データのライフサイクルを通じて管理することが求められており、作成時のチェックのみだけではない。

・作成後の措置として、適切なバックアップをとること、不正な改変等が生じないよう保全措置を取ること、他の記録等との照合を行うこと等が考えられる。

文書及び記録の管理

第20条第2項

- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。
- 五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務
- 六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

・第五号については、文書及び記録の作成及び保管に関連する業務に従事する職員への必要な教育訓練の実施、作成及び保管に使用する設備、物品等の点検整備が考えられる。

・第一～三号の継続的な管理の方法、記録の残し方については各製造業者で実施方法を決め、文書化しておく必要がある。



会場の様子



藤川会長（閉会挨拶）

CPhI & P-MEC China オンライン開催

CPhI & P-MEC China は 2021 年 12 月 16 日から 18 日まで上海にて開催される予定でしたが、急激なコロナ感染の広がりを受けて、開催間際にオンラインのみの開催となりました。なお、対面での会合を 2022 年 6 月 21 日から 23 日に開催する予定であると発表しています。

昨年 12 月には多様なウェビナーが順次行われましたが、期間終了後もオンデマンドで本年 1 月 18 日まで聴講することが出来ました。日薬貿顧問の荒井裕之が聴講したウェビナーについて、その概略を以下にご紹介いたします。

API Trend Outlook 2022 (パネルディスカッション) から

日時：2021 年 12 月 7 日 (火) 3:00pm~4:00pm

パネリスト：

Aurelio Arias, Engagement Manager, IQVIA (Moderator)

Cathy O'Brien, Managing Director, Enterprise Accounts Europe & ISMEA region, UPS

Elisabeth Stampa, Board Member, EFCG and CEO of Medichem

Gian Mario Baccalini, Board Member, EFCG and Former President Aschimfarma

Maurizio Schiavazzi, Member of the Managing Committee, Chemical Pharmaceuticals Generic Association

サプライチェーンの複雑性を解消し、その透明性を高めるため、流通業者も含む多くのステークホルダーによって、大陸を跨いだ諸課題に包括的に対応することが大切である。

環境問題に対する関心の高まりによって、中国の規制当局による指導も厳しくなった。原料・中間体の 8 割は中国の多様な中小企業に依存している。中国の中小企業はグリーンエネルギー等に対する新規投資を迫られようになり、短期的には価格競争力が落ちるかもしれない。

一方、欧州の API メーカーは欧州内で脱炭素社会への対応を含む様々な規制を受けているので、グリーンエネルギーへの対応で中国の企業に負けることも考えられる。しかし、AI やマイクロテクノロジーなどの新技術を中間体製造に用いることにより、欧州の API 企業が成長力を取り戻すことも考えられる。

品質システムは世界共通の要件であるが、欧州の当局に規制緩和・効率的運用を求めるべきだろう。特に、中国から輸入する原料・中間体の変更に応じた DMF の変更について、より短期間で許可を行うよう要請したい。

バイオシミラーなど、より高度の API については欧州の企業が競争力を持つであろう。

また、ニッチマーケットではあるが、オーファンドラッグの市場は他の市場より成長が見込まれる。そして、力価の高い製品に対する需要が増大するだろう。

欧州では API は主にイタリアやスペインで製造されているが、フレキシブルな規制や投資を促進するインセンティブを期待したい。

India Pharma Innovation Landscape から

日時：2021 年 12 月 8 日 (水) 10:00am~10:50am

Dinesh Dua (Executive Director on Board, Nectar Lifesciences Limited)

Sriram Shrinivasan (Global Generics Leader and India Health & Lifesciences Leader, EY)

(Dua 氏) 中国への輸入依存を解消し、“Vibrant Indian Pharma” として 5 兆ドルの経済規模を目指している。その達成に向けて、首相のイニシアティブを受けたインドの自立を目指す “MAKE IN INDIA” や “Skill India” など 4 つのスキームがある。

2020 - 21 年のインドの医薬品輸出額は 240 億ドルとなり、国内市場は 230 億ドルに成長した。その貿易余剰は 100 億ドルに達し、インドの貿易赤字を削減する 5 大セクターの 1 つになっている。アメリカで消費される錠剤の 33% はインドのジェネリック企業が製造したものである。

“Vision 2030”について紹介する。これは2030年にインドの医薬品産業として1,200～1,300億ドル規模を志向し、物量ベースで世界第1位の生産国になることを目標とする意欲的な計画である。ベースケースでは、2030年まで年率7～8%で伸び、市場規模は800～900億ドルに留まるが、これを年率11～12%に引き上げることを強く志向している。

高い目標ではあるが、この成長を可能とする要因もある。それは、ブランド品の「パテントクリフ（特許の壁）」によって2,510億ドル程度の売上がジェネリック企業にプラスとなること、日本・中国・アフリカ・インドネシア・南米市場への輸出増大が期待されること、国民皆保険のような州レベルのプログラムが期待されること、遺伝子治療、バイオシミラー、スペシャルティドラッグなどの新しい製品が生まれること、多くの薬学部卒業生が輩出し人件費が西側諸国より低いことが挙げられる。

中国のAPI成長物語には政府のイニシアティブが大きく働いている。即ち、投資コストの低減（土地、ごみ処理、フレキシブルな労働法制など）、運営コストの低減（低利融資、労働力や電力関係）、規制当局による制度改革（新たな承認システムによって、新薬申請件数が70%増大し審査期間が64%減少した）、医療におけるデジタル技術の活用（オンライン診療など）等である。

インド市場のトレンドは次のように纏められる。

1. スペシャルティ・ドラッグ（癌、肝炎、自己免疫など）の処方件数シェアは2%だが、市場シェアは50%である。
2. 処方薬の90%以上はアメリカ市場向けのジェネリックである。
3. トップ・ファーマ・ドラッグは、バイオオリジン的高分子薬、モノクローナル抗体、生物学的製剤である。
4. 治療領域別売上高でみると、癌領域が1,260億ドルでトップであり、次いで精神疾患、心血管疾患、糖尿病である。
5. APIとして輸入されている373品目の内、47%がNLEM(National List of Essential Medicines)に収載されている。これらは主として中国に大きく依存している。
6. 輸入は4年間でほぼ2倍になった。原薬の推定国内消費額は130億ドルであり、その内52億ドル相当は輸入（APIと中間体）によっている。なお、輸入の内22億ドルは溶媒であり、輸入総額は74億ドルである。
7. 輸入価格の伸び率を国別に比較すると、輸入製品の構成によって異なるが、概ね中国以外の国のサプライヤーの値上げ率は中国のサプライヤーに比べて極めて小さいといえる。
8. 中国のサプライヤーはアメリカと日本を除く主要国で支配的地位を占めている。

(Shrinivasan氏) インドの特筆すべき点として、60の治療カテゴリーにおいて6万に及ぶジェネリック・ブランドを有していること、物量ベースで世界第3位、金額ベースで同第14位にランクしていること、USFDAによる承認許可を得た工場が米国以外では最多であることが挙げられる。

インドは、バリューチェーンを向上させ、「ボリューム・ドリブン」から「バリュー・ボリューム」プレーに移行する必要がある。そのために重要なポイントは、“Explore beyond generics”, “Contract research opportunity”, “Establish global R&D innovation hub”の3つである。

インドの主要製薬企業は、スペシャルティ・ドラッグに緩やかに移行し、バイオシミラー・ポートフォリオを構築しつつある。上位10社の売上高研究開発費比率は約8.5%である。地域別にみたバイオシミラーの承認数は、WHOの調査によると2019年8月現在で、インド93、EU61、US26、ブラジル21、中国1となっている。

インドのCDMO（医薬品製造開発受託）企業の成長機会として、品質、コンプライアンス、デジタルに、より多くの焦点を当てること、ビッグ・ファルマによるワンストップ・ショップ・パッケージへの要望に応えることなどが挙げられる。

インドのR&Dエコシステムを強化する上で障害となるのは、産業内の有能な人材・資源の不足、政府によるR&Dインセンティブ不足、承認許可制度におけるギャップ等であり、解決すべき基本的課題となっている。政府には、税制、特許戦略、安定的価格政策、産学連携面等での支援を期待したい。

第 60 回 定時総会開催

第 60 回一般社団法人日本薬業貿易協定会時総会が令和 4 年 6 月 16 日に主婦会館プラザエフ(東京都千代田区六番町 15)にて開催されました。

今回も前回同様に新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、表彰式、講演会及び懇親会は中止し、会議開催のみとしました。また、会議出席に代えて議決権行使書の活用をお願いしました。その結果、出席者は正会員 14、議決権直接行使の正会員 42、議決権代理行使の正会員 18 の総数 74 となり、事務局から定款で定める総会の議決に関する要件を満たしていることが報告されました。議長には定款第 15 条に基づき木村貞勝氏(木村産業㈱)が指名され、代表理事と議長が議事録に記名押印することになりました。

議事

(報告事項)

第 1 号報告 令和 3 年度事業報告

第 2 号報告 令和 4 年度事業計画及び収支予算

(審議事項)

第 1 号議案 令和 3 年度決算報告

第 2 号議案 定款の改正について

令和 3 年度決算報告については、継続事業等に係る収支計算書、収益事業に係る損益計算書、貸借対照表、同内訳表、正味財産増減計算書、同内訳表、財務諸表に対する注記、附属明細書及び公益目的支出計画実施報告書等について監事から監査報告が行われ、審議の結果、全会一致で承認されました。定款については、正会員以外の会員には処分規定が定められていないことから、その他の会員(準会員、賛助会員、名誉会員)においても正会員と同様に処分が行われるように改正しました。

報告事項も含め予定していた議事がすべて終了し閉会しました。



藤川伊知郎会長(開会挨拶)



木村貞勝議長(議事進行)



会場の様子

国際物流に関する知っておきたい基礎知識

物流とは簡単に言うとモノの流れであり、正式には物的流通と言います。製商品が消費者に届くまでのモノの流れを指しています。一方、商取引の流れを商流と言います。物流と商流を合わせて流通と呼びます。

国際物流とは

国際物流とは、国際間で発生する物流であり、通関までに貨物を一時保管する場所が必要となる点が国内物流との大きな違いです。なお、貿易とは国と国の間で発生する商取引を指し、国際商流とも言います。

航空輸送

航空輸送においては、旅客機を利用する場合と貨物便を利用場合があります。日本では海上輸送の利用が多いのですが、航空輸送は緊急性の高い製品やサンプルなど、より速く運びたい場合に利用されています。実重量や容積重量が過大にならない場合、原薬の輸送でも利用されています。

航空貨物の運賃重量は、IATA（国際航空運送協会）の規定に基づき、実重量と容積重量のいずれか大きいほうの値が適用されます。なお、実重量は梱包を含めた貨物の実際の重量(kg)を指します。容積重量とは、貨物の容積を6,000立法センチメートル当たり1kgとして換算した重量です。

国際物流における諸課題

1. 物流業務の複雑化

物流件数が急激に増え、業務が複雑化している点が国際物流における課題になっています。物流倉庫の完全自動化に加えて、ロボットやAIが積極的に利用されています。

2. リードタイムの長期化

発注から到着までの期間が長いと、商品や国によっては1ヵ月以上先の状態を予測して発注を行う必要があります。また輸送される時間が長くなるので、事故が起きる可能性も高くなります。トラブルに備えて在庫を多めに抱えることとなり、過剰在庫を招きやすくなります。従って、在庫管理が国際物流の大きな課題になっています。

3. 物流過程のブラックボックス化

複数の国や極めて多様な企業が係るため、物流過程の把握が困難になっています。書類には複数の言語や、種々の計算方法などが混在しています。また、取引時の為替レートの算出等の手続きも煩雑ですし、海外の企業とのやりとりは大変な課題です。

サプライチェーン・マネジメント（SCM）とは

サプライチェーンとは、製商品が消費者に届くまでの一連の生産・流通過程です。すなわち、原材料・部品の調達→商品の製造→在庫管理→物流・流通→販売といったプロセスです。SCMは、サプライチェーン全体を最適化して商品の供給を効率化させる手法を指します。リードタイムの削減や在庫管理の最適化などで、国際物流の課題解決に大きく貢献するものです。

国際物流における DX

DXとはDigital Transformationの略語であり、デジタル技術によって生活をより良く変革する概念を意味しています。企業のIT化によって業務プロセスなどを変革していくという意味で使用します。なお、経済産業省では次のように定義しています。

「企業がビジネス環境の激しい変化に対応し、データとデジタル技術を活用して、顧客や社会のニーズを基に、製品やサービス、ビジネスモデルを変革するとともに、業務そのものや、組織、プロセス、企業文化・風土を変革し、競争上の優位性を確立すること」

さて、国際物流におけるDXでは、どのようなものが考えられるのでしょうか。デジタル化によって既存のさまざまな業務やその手順を効率化・改善すること、何をどのようにデジタル化するのか、その巧拙は企業の業績に大きな影響を及ぼすことになるため、その取り組みは各企業の重要課題になっています。

輸入原薬の輸送 (1)

- ✓ 化学合成で作られる原薬は、白色の結晶性粉末が一般的。
- ✓ 原薬の特性によって最適な包装で運ばれる。
- ✓ 1回あたりの輸入量は数g~数十トンだが、大半は数十kg~数百kg。

原薬10kgで、10mg錠が百万錠作れる

原薬の流通時の荷姿 (外装例①)

ポリドラム ファイバードラム プラスチックコンテナ

輸入原薬の輸送 (2)

原薬の流通時の荷姿 (外装例②)

缶 カートンボックス ボトル

輸入原薬の輸送 (3)

原薬の流通時の荷姿 (内装例)

二重袋外側 二重袋内側 アルミパウチ

輸入原薬の輸送 (4)

- ✓ 輸送途中で開けられない (すり替え、異物混入対策)
- ✓ 開けられた場合は戻せない (輸送途中で開けられていない担保)

梱包の工夫~封緘 (インシュロック)

輸入原薬の輸送 (5)

輸送中の温度管理~データロガー

輸入原薬の輸送 (6)

- ✓ 腐爛れを防ぐ
- ✓ 外部からのダメージ (物理的ダメージ、汚れ等) から守る
- ✓ 航空機ならULD (Unit Load Devices)、船舶ならコンテナで輸送される

梱包の工夫~シュリンク

輸送中のトラブル (例)

- 外装ダメージ (変形、汚れ、穴)
- 温度の逸脱
- インシュロック脱落

資料提供：藤川伊知郎氏 (日薬貿会長)

令和4年 春の褒章について

日本薬業貿易協会の木村貞勝副会長が令和4年春の褒章において、藍綬褒章を受章されました。
藍綬褒章は、医療・社会福祉などの分野で公衆の利益を興した方などを対象としています。
木村副会長の功績としては、「多年保健衛生関係団体の要職にあって斯界の向上に寄与したこと」
が挙げられています。



一般社団法人 日本薬業貿易協会

日本薬業貿易協会報 第17号

2022年7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