



JAPAN  
PHARMACEUTICAL TRADERS'  
ASSOCIATION

# 日本薬業貿易協会

第 18 号

2023

1

Jan

2023 年 1 月 1 日発行

年頭の御挨拶

藤川伊知郎 日薬貿会長

新年御挨拶

本田 顕子 厚生労働大臣政務官

新年御挨拶

八神 敦雄 厚生労働省医薬・生活衛生局長

インタビュー

「日本ジェネリック製薬協会高田会長に聞く」

第 25 回 APIC 年次会合参加報告

インボイス制度について

グリーン・トランスフォーメーションに関する知っておきたい基礎知識

## CONTENTS

- 03 「年頭の御挨拶」 藤川伊知郎 日薬貿会長
- 04 「新年御挨拶」 本田顕子 厚生労働大臣政務官
- 05 「新年御挨拶」 八神敦雄 厚生労働省医薬・生活衛生局長
- 06 インタビュー 「日本ジェネリック製薬協会高田会長に聞く」
- 10 第25回 APIC 年次会合参加報告
- 22 インボイス制度について
- 23 グリーン・トランスフォーメーションに関する知っておきたい基礎知識
- 裏表紙 新規会員のご紹介





# 年頭の御挨拶

一般社団法人日本薬業貿易協会

会長 藤川伊知郎

謹んで新年のお慶びを申し上げます。皆様には、お健やかに新たな年を迎えられたことと存じます。本年も当協会への変わらぬご指導をよろしくお願い申し上げます。

さて、昨年は「値上げ」の1年であったように思います。以前から新型コロナウイルスの影響で輸送コストが高止まりしていたところに、ロシアのウクライナ侵攻に伴う経済制裁の影響で原燃料価格が高騰し、原薬の製造コストが大幅に上昇しました。また、一部原料では世界的な需給悪化による価格高騰も起きました。それに加えて、一昨年水準からすると約3割という急激な円安が輸入原薬の価格上昇に拍車をかけました。値上げの要因はどれも一企業や業界では対応のしようがないものであり、かつ上昇幅が企業努力では吸収しきれない大きさでした。

このような状況でも医薬品は安定供給しなければなりませんので、原薬や中間体の輸入業者も、それを購入する製造販売業者も、大変な苦労をされていると思います。今年は少しでも状況が好転することを祈りますが、昨年後半からの物価上昇が人件費にも影響してくることを考えると悲観的にならざるを得ません。ここ数年、薬業界は品質管理・品質保証体制の充実に努力しており、品質部門の人件費は増加の一途でしたから、原料メーカーにおいても製剤メーカーにおいても、今年も採算性がさらに悪化するのではないかと危惧しております。

一方で、安定確保医薬品のサプライチェーンのリスク分析は、昨年「医薬品・医療機器のサプライチェーン実態把握のための調査事業」として進みました。カテゴリーCにまで対象が拡大し、優先順位を付けたうえで調査が行われています。サプライチェーンの実態が把握された後、有効な安定確保策が検討・実施されることにはなりますが、対策には全て費用がかかることを考慮しなければなりません。備蓄であれば、保管のための設備投資や保管コスト、立替資金コスト、廃棄リスク等の費用がかかることが容易に想像できると思いますが、セカンドソースを用意するといった対策にも多額の費用がかかります。セカンドソースの調査から始まり、評価、データ収集、薬事手当といった費用に加え、承認書に記載されている限り管理が必要となり、品質部門のコストとして払い続けなければなりません。また、リスクヘッジのためだけのセカンドソースで少量しか調達しないのであれば、そのセカンドソースのメーカーにとっては負担にしかならない可能性があり、考慮が必要です。サプライチェーンのどこかに過度の負担がかかるビジネスは長続きしないのではないのでしょうか。

輸入業者としての経験上、過度な品質要求をされたり、薬事対応等で負担感が大きかったりすると、海外サプライヤーの日本向け輸出意欲が低下し安定供給に影響が出ます。また、いたずらな管理コスト増は原薬価格の上昇を通じて最終的には患者さんの利益を損なうと考えられ、サプライチェーンの適切な管理について関係当事者で協議する必要性を感じております。一昨年には製造業者／製造所と製造販売業者の連携強化の観点からGMP省令も改正されました。協会自身が外部試験検査機関として、あるいは会員が区分製造業者としてGMPをレベルアップすることはもとより、行政や製造販売業者とは単に情報のやり取りだけではなく、同じ方向性に向かって議論したいと考えております。

ジェネリック医薬品の品薄状態がなかなか解消されませんが、協会として今年も原薬の品質・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

謹んで新年のお慶びを申し上げます。

一般社団法人日本薬業貿易協会会員の皆様には、お健やかに新たな年を迎えられたことと存じます。本年も変わらぬご指導をよろしくお願い申し上げます。

さて、昨年2月に、藤川伊知郎会長はじめ役員の皆様から輸入原薬の実状についてお話を伺い、原薬のサプライチェーンの水平分業が進み、出発物質や中間体を含む原材料の多くが海外に依存していることをあらためて勉強させていただきました。

こうした「学び」の機会を得て、国内で使用される医薬品の供給ルートには世界的な災害や国際情勢の影響などを受けるリスクをはらんでいることを実感しました。

そのため、3月の予算委員会でのウクライナ情勢に関連した質疑の中で、海外で生産される原薬等の輸送に多くの人が関わっていることに触れ、制裁措置に伴う原油価格の高騰などをもたらして、逆に制裁を与えた国のダメージにつながらないように、影響が及ぶ業種の調査および注視をお願いしました。

政府は10月28日に「物価高克服・経済再生実現のための総合経済対策」を閣議決定いたしました。

エネルギー等の価格高騰の影響によって厳しい状況にある生活者や事業者の方々を引き続き支援するための取組をはじめ、感染症対応、経済安全保障、研究開発の強化などの医薬品産業にも関係が深い取組が含まれています。

そして12月にはこれら経済対策の裏づけとなります第二次補正予算が可決成立いたしました。

原薬等のサプライチェーンの確保は国民の生命に関わる重要課題です。

貴協会が世界の医薬品原料製造国及び製造業者等との情報交換の窓口となって、輸入医薬品原料等の水際における協調体制を構築され、医薬品原料等の品質管理と安定供給につながる活動を円滑に行うことができるよう、私も精一杯取り組んでまいります。

結びに、貴協会の益々のご発展と、会員の皆様にとりまして本年が実りある輝かしい一年となりますことをお祈り申し上げ、新年にあたっての挨拶といたします。



参議院議員・薬剤師

本田 顕子

本田顕子（ほんだ・あきこ）

1971年 熊本県生まれ  
1996年 星薬科大学薬学部衛生薬学科卒業  
1998年 福神株式会社（現アルフレッサ株式会社）入社  
2002年 参議院議員本田良一秘書  
2017年 日本薬剤師連盟副会長  
2018年 日本薬剤師会災害対策委員会委員  
2019年 参議院議員当選（第25回）  
参議院厚生労働委員会委員  
自由民主党厚生関係団体委員会副委員長  
自由民主党女性局次長  
自由民主党女性活躍推進本部事務局次長  
2020年 自由民主党政務調査会厚生労働部会副部会長  
参議院地方創生及び消費者問題に関する特別委員会理事  
自由民主党女性活躍推進特別委員会事務局次長  
2021年 自由民主党孤独・孤立対策特命委員会事務局次長  
参議院自由民主党副幹事長  
自由民主党副幹事長  
自由民主党女性局局長代理  
自由民主党労働関係団体委員会副委員長  
自由民主党青少年健全育成推進調査会事務局次長  
2022年 厚生労働大臣政務官兼内閣府大臣政務官



# 新年御挨拶

謹んで新春のお慶びを申し上げます。

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

この冬は、新型コロナウイルス感染症に加えて、季節性インフルエンザが同時に流行する可能性も想定されていますが、そうした中で、治療薬・ワクチンの安定供給は引き続き重要な課題となっております。昨年5月には、「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」を改正し、緊急時に、安全性の確認を前提として、医薬品等の有効性が推定されたときに、迅速に承認を与える緊急承認の仕組みを整備いたしました。

この新たな仕組みを活用して、昨年11月に、重症化リスクのない患者でも使用可能な経口薬として、塩野義製薬のゾコーバ錠を承認したところです。

引き続き、基本的な感染予防対策に取り組んでいただくとともに、開発、導入されたワクチン、診断薬、治療薬等もうまく活用いただき、本年こそコロナ禍を乗り越える一年となるよう、力を尽くして参る所存です。皆様方におかれましても、引き続き医薬品の安定供給への御協力を期待申し上げます。

適切に品質が担保された医薬品の安定的な供給は、感染症対策に限らず、国民の保健医療水準の向上に大きく寄与するものです。

医療現場に供給される医薬品の品質管理においては、責任者たる製造販売業者がその役割を果たすことが求められており、具体的には、GQPの適切な運用や、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ことが必要です。

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。

末筆ではございますが、今後とも、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共に、益々の御発展と御健勝を祈念いたしまして、新年の挨拶とさせていただきます。



厚生労働省医薬・生活衛生局長

## 八神敦雄

八神敦雄（やがみ・あつお）

1987年4月 厚生省大臣官房人事課  
厚生省保健医療局企画課  
2013年7月 厚生労働省年金局総務課長  
2016年6月 厚生労働省大臣官房人事課長  
2019年7月 厚生労働省大臣官房審議官  
（命：医療介護連携、データヘルス改革担当）  
2021年4月 内閣府健康・医療戦略推進事務局長  
（併：内閣官房内閣審議官〈内閣官房副長官補付〉）  
（併：科学技術・イノベーション推進事務局長補）  
（併：日本医療研究開発機構担当室室長）  
（命：内閣官房健康・医療戦略室次長）  
2022年6月 厚生労働省医薬・生活衛生局長  
（併：内閣官房内閣審議官〈内閣官房副長官補付〉）  
（命：内閣官房健康・医療戦略室次長）



令和4年5月31日、日本ジェネリック製薬協会（GE 薬協）会長に高田製薬株式会社社長の高田浩樹氏が就任されました。高田会長は就任記者会見にて「患者様や医療関係者が安心して使用できる、品質が担保されたジェネリック医薬品が安定して流通する状況を作ることが役目だと考えている。ジェネリック医薬品の信頼回復の取り組みを優先したい」と抱負を語っておられました。この度、当協会の藤川伊知郎会長が、ジェネリック医薬品の品質や安定供給について高田会長にお話を伺いました。



**藤川伊知郎会長（以下藤川）** 本日はご多忙の中、お時間をいただきましてありがとうございます。

ジェネリック医薬品の品質問題と安定供給についてお伺いします。GE 薬協の会員各社では需要を満たすように製造努力をなさっていると思いますが、医療現場からは厳しい要求もきている状況があります。この2年間は、ジェネリック医薬品を巡って様々な問題も起きたわけですし、信頼回復という事にも力を注がれていると思います。

5月末にGE 薬協の会長に就任されて半年ほど経ちましたが、現在の状況をお伺いできればと思います。

**高田浩樹会長（以下高田）** まずは安定供給の面ですが、増産をして数量を伸ばしているジェネリック医薬品は多いと思います。しかし医療現場では足りない状況が続いていますので、引き続き改善に取り組んでいきたいと考えています。

また、不祥事が起きてしまいましたので、そういうことが今後起こらないための取り組みを今まで以上にしっかりと進めているところです。

#### ジェネリック医薬品の安定供給を巡る課題と対応策

**藤川** 安定供給についてですが、そう簡単には、これ以上の増産ということも難しいのかと思いますが。

**高田** そうですね。設備を今以上に充実させて、人材も確保してということは、なかなか厳しい状況ではあります。

また、多くの企業で人材の確保が重要課題の1つとなっているかと思いますが、異業種の方に来ていた

だいても、すぐに生産に従事していただけるものではなく、教育訓練に一定の期間を要します。

1 年間の製造計画に基づき人員を手当てし製造している企業がほとんどですので、急な増産要請に対応できないというのが現状です。

**藤川** 昨年あたりから原薬をはじめ原材料等が値上がりしています。電気料金などの値上がりもありますし、人件費も高騰してきています。いろいろな物が値上がりした結果として不採算品が増えているとお聞きしますが、安定供給は確保しなければならない。さらに信頼回復の面で、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をはかり、品質を最優先して取り組んでいる状況だと思います。

この点について現状の認識と今後の課題を教えてください。

**高田** 薬価という公定価格がございまして、製薬企業はエネルギー価格や原材料価格の高騰分を他の商品のように価格に転嫁することはできません。よって、どの企業もコストを抑える工夫に取り組んでいます。

原材料価格等の高騰を理由として、安定供給ができなかったり、品質がおろそかになったりすることはあってはならないことです。

品質確保や増産に今まで以上のコストがかかるうえに、薬価改定により価格が下がっていますので、不採算品目が増えているという面があるかと思います。今後さらに不採算品目が増えてしまうことが業界全体の大きな懸念と言えます。

**藤川** 薬価は中間年改定ありきみたいな感じになっていますね。

**高田** この 5 年間の薬価改定の影響で、不採算品目がジェネリック医薬品全体の 3 割を占めると言われますけれど、増えてきているのは間違いないことです。

不採算だから生産をやめるということはできませんが、不採算品目の供給については、懸念せざるを得ないと思います。

**藤川** 供給を続けるのであれば、薬価問題が最終的には重要なポイントになるのでしょうか。

**高田** そうですね。今の制度ですと薬価が下がり続ける仕組みになっていますので、そういった事もいろいろところで議論はしていただいています。

いろいろな要素を合わせて検討していただかないとなりません。急激な為替変動ですとか原材料価格の高騰への対応だけではなく、今後も設備投資や人材投資も続けていかなくてはなりませんので、薬価が下がり続ける仕組みについては見直していただきたいと思っています。場合によっては薬価を上げたり、特定の品目は改定対象から除外したりするなど、原価に応じた薬価が付けられる仕組みも検討していただきたいと考えております。それは供給面に影響を出さないためでもあります。

従来は、ジェネリック医薬品の新製品の薬価が先発品の 7 掛けなどといった時代もありました。薬価の低下があっても原材料の原価の見直しですとか、新製品の投入によって吸収できてきた面もありましたので、薬価の低下に応じて原価を下げていくのが当たり前のような時代でした。

ジェネリック医薬品は、現在先発品の薬価の 5 掛け、又は 4 掛けといった低い段階からスタートします。最近のラインアップを見ますとバイオ製品が増えてきていますので、新製品の上市品目数も減ってきていると思われ、収支でカバーできるような余力が全体として無くなってきているという危機感をもっています。

**藤川** 不採算品目については、行政にも訴えておられると思いますが、ご理解いただけているのでしょうか。

**高田** 有識者検討会などいろいろな場でご議論いただいておりますが、約 190 社もジェネリック医薬品を取り扱っている企業があるではないかと、1 成分で品目数が 10 も 20 もあるというのは多いのではないかと、業界のビジネスモデルとしても非効率な面があるのではないかと指摘を受けることもございます。

我々としては今まで、政府のジェネリック医薬品の数量シェア 80% の目標を受け、業界全体で増産や普及に取り組んでまいりました。非効率な面もあるかもしれませんが、医薬品の製造・供給という点では急激な変更が非常に難しい中で供給を担い、がんばってきた結果でございますので、そこは理解をしてい





**高田浩樹（たかだ・ひろき）氏**

平成 5 年 3 月 東京薬科大学薬学部卒業

平成 20 年 3 月 博士号取得（薬学）

平成 10 年 1 月 高田製薬株式会社入社

平成 22 年 12 月 同社 代表取締役社長（現任）

現在、日本ジェネリック製薬協会会長、日本製薬団体連合会理事を務める。

ただきたいと思っています。

**藤川** 品目数が多いということは競争が生まれますので、患者さんのために良い面もありますよね。

**高田** ジェネリック医薬品の数量シェア 80%に至る成長期としては、それが良かったのだと思います。参入企業や品目が多すぎるのではないかとのご指摘がありますけれど、安定供給の面からは 1 社が何か問題を起こしたことによって多くの事態が生じてしまうということがございますので、ある程度は役割分担をして生産していくのが必要なかと思っています。

以前はある程度の余裕がありましたので、利益を確保することが可能だったと思います。しかし今は、メーカーも利益を得ることが難しく、流通も非常に厳しい状況にあります。

国民のためには、ジェネリック医薬品の供給や品質に影響を及ぼしてはいけませんので、適切な医療を提供するという意味で、すべての関係者が同じ方向を見て検討していくべき課題かと思っています。

### ジェネリック医薬品に求められるもの

**藤川** ジェネリック医薬品の数量シェアが 80%程度にまで伸びてきましたので、社会インフラのような感じになりましたね。

**高田** ジェネリック医薬品は生活に欠かせないカテゴリーになったかと思っています。私が社会人になった頃のジェネリック医薬品は「ゾロ」と呼ばれて、品目もシェアも認知度も、とても低かったわけですから、当時のことを思い返しますとずいぶん役割が変わってきたと認識しています。

**藤川** 単に品質が先発品と同等以上ということだけではなく、飲みやすさや味などの工夫もされているかと思っています。情報提供についてのお考えは如何でしょうか。

**高田** 情報収集、情報提供の役割は、先発品にも後発医薬品にも等しく重要だと考えています。

また、特許が切れた後に出てくるジェネリック医薬品の役割として、先発品にはなく患者さんのためになる付加価値、つまり価格が安くてさらに製品としての価値が高ければ、それは間違いなく医療に貢献するものだと思います。

今後も薬価制度に関するさまざまな議論が行われますが、付加価値がある医薬品には、付加価値に応じた薬価が設定されるべきだという考え方が必要ではないかと私としては思っています。

医療機関におかれては、付加価値も踏まえてジェネリック医薬品を選んでいただければと思います。

ジェネリック医薬品は、アメリカでは国民皆保険がないため医療費が高額であり、より多くの人々に医薬品を提供するために普及してきた歴史があります。日本では国民皆保険が確立しており、誰でも同じように医薬品にアクセスできるインフラがありますので、服薬アドヒアランスの向上や医療過誤の防止に繋がるような医薬品であることがジェネリック医薬品のもう一つの役目ではないかと思っています。それには原価の面で、その価値も考慮されるべきではないかと思っています。

**藤川** そういったジェネリック医薬品ならではの付加価値のある品目や、安定供給をしている企業を評価し選んでいただきたいということでしょうか。



**高田** 信頼できる会社、製品というのは、やはり品質確保とか安定供給がしっかりなされているという事かと思います。本来は医薬品であれば当たり前のことであり、それを価値基準とするのは本来おかしいことですが、最近のような事態になりましたので、それもある程度認めていただいて、品質確保や安定供給がしっかりなされていて、続けることのできる品目、会社なのかということも見ていただく必要があるかと思います。そのためにもしっかり情報提供していくことも必要と考えています。



インタビューする藤川伊知郎会長

## 日薬貿に対する期待

**藤川** 薬価の問題は今の状況からはすぐには変わるとも思えませんが、製造コストの面で言えば、私ども日薬貿の会員企業は GE 薬協さんの会員企業の皆様に輸入原薬等を販売させていただいています。値上がりしているものも多いかと思いますが、日薬貿または日薬貿会員企業に対して、どのようなことを望まれますか。

**高田** コストも品質もそうですが、医薬品の製造販売業者だけの努力では品質は確保できません。

ニトロソアミンのような問題が出てきますと、2 工程、3 工程だけではなく、さらに上流に遡っての品質確保ということが必要になってきています。原薬製造業者とか医薬品の製造販売業者とかという区分ではなく、医薬品として、コストも品質も両者が一緒に考えていかなければならない。関係者の連携がこれまで以上に必要であると考えています。

現在ジェネリック医薬品で使用している原薬の 50% 近くが輸入原薬ですので、日薬貿さんの役割はとても重要であると考えております。

セカンドソース、マルチソースにリスク回避策を求めたとしても、その上流工程が一緒であったり、あるいはサプライマネジメントの中で非常に複雑な状況があったりしています。我々製造販売業者や行政でも、また医療機関ではなおさら理解されていない、把握されていない問題があると思います。

何か問題が発生した時に、状況を把握していないとどう対応してよいかわからないという面では、やはりしっかりリスク管理する必要があると思いますので、そういう面では原薬に限らず、上流工程のマッピング、そういった日頃からの状況把握ということは、ぜひしっかりと対応していただきたいと望んでおります。

**藤川** 我々輸入商社が窓口になって、輸入原薬を管理していくことがさらに重要だと改めて思いました。さらなる連携強化が求められていますね。

**高田** 各社が独自に査察を行っていくことが現実的には難しい状況ですので、そういうところはお願いしたい。そういった面からいっても、連携は大切かと思っています。

問題が生じた時に安全保障の観点から、国内で製造すべきではないかとかいろいろな意見が出ますけれど、ジェネリック医薬品をその原薬も含め国内だけで生産するというのは困難です。国内外問わず、常に品質と供給は信頼できる取引先との関係性を構築しておかないといけないと考えております。日薬貿さんとも、また日薬貿の会員企業の皆さんとも協力関係を構築できればと思います。

あとは先ほども申しましたが、ニトロソアミンのような問題がでてきています。この数年はコロナ禍にあり、現地査察に行くことのできない状況であったと思いますけれども、引き続き医薬品としての品質確保のためにも原薬メーカーさんを含めたリスク管理をお願いしたいと思います。

**藤川** 日薬貿でも原薬の品質確保という課題については、常に関係委員会で検討しています。

GE 薬協さんとは、ぜひ情報交換等をさせていただければありがたいと思います。今後ともよろしくお願ひ申し上げます。本日はありがとうございました。

## 「第 25 回 APIC 年次会合参加報告」

APIC (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS COMMITTEE) の第 25 回年次会合が 10 月 26 日から 27 日までアムステルダム (オランダ) にて、対面とオンラインを活用したハイブリッド形式で開催されました。

この会合は毎年欧州にて開催され、EMA、EDQM、FDA などの規制当局や原薬メーカー関係者が参加し、原薬の GMP や諸規制に関する最新の動向について話し合われています。

開催地となったアムステルダムは季節外れの暖かさとなりました。欧州各国では、気候変動による被害と損失、エネルギーや物価問題などに関する報道も目立っていました。これらに加え為替変動やウクライナ関係によって、原薬メーカーにも大きな影響が危惧される中で当会合は開催されました。サステナビリティは経営上のマストな重要課題であり、環境への配慮無しに企業は成り立たないことが強調された会合でもありました。

現地での参加者は 100 名強、オンラインでの参加者が 65 名程度、併せて約 170 名の行政・業界関係者が参加しました。講演においては多くの質問が寄せられ、予定時間がオーバーするほど活発な意見交換が行われました。

アジアからの現地参加者は、日薬貿顧問の荒井だけでした。来年のベルリン会合には日本の行政担当者も講演に参加して、日本のプレゼンスを高めて欲しいとの声も聴かれました。

### ●第 25 回年次会合における演題

(Plenary Session)

Update from EMA

Sustainability Initiatives: Impact on API industry

Keep up-to-date with EDQM Work

ICH Q2/Q14 – Analytical Procedures – Development and Validation

Cloud-based Regulatory Assessment: ICH M4Q(R2) and FDA KASA Initiative

FDA – Update on current initiatives

Q13 and Continuous Manufacturing Advancement

(Parallel Sessions)

(1) Risk-based Approach during Supplier Qualification and Management

(2) Practical Experience with the Brazilian CADIFA

(3) How to assure Successful Investigations and CAPA's

(4) Information Sharing between the API Manufacturer and the Drug Product Manufacturer

(5) Regulatory Hurdles and Opportunities

(6) Auditing Manufacturers of Regulatory Starting Materials

(7) Latest Developments in Nitrosamines

(8) Challenges with API Registration in China

(9) ICH Q12 Implementation in Practice

(10) Cloud Computing in the API Industry

これらの中から、関係者より使用許諾を得られたスライド資料を抜粋して、以下にご紹介いたします。



会場の様子





## (4) 「Information Sharing between the API Manufacturer and the Drug Product Manufacturer」

講師：Marieke van Dalen, Aspen Oss B.V. Sabina Jurca, Sandoz

### 目次（内容）

1. Information sharing guidance
2. What has changed?
3. Regulatory vs Quality aspects
4. Information sharing since the nitrosamine case
5. Good customer practice: a two way street
6. Take home messages







### 1. Information sharing guidance

In regards to what type of information needs to be shared between the API manufacturer and the Marketing Authorization Holder (MAH) it is important to realize that in Europe the MAH is fully responsible for the product including the API.

This is different from e.g. the USA, where the API manufacturer is held responsible for the API and the MAH for the finished dosage form.

In order to enable the MAH to take that responsibility in Europe, the concept of an Applicant's Part was developed (and taken over by some other authorities at a later date).

3




### 1. Information sharing guidance

In the EU, this is laid down for ASMFs in CHMP/QWP/227/02 Rev 4/Corr \*.



In this guideline there is a table depicting which information should go into the Applicants Part (AP), and which information should go into the Restricted Part (RP).

In the text it is stated "The AP contains the information that the ASMF holder regards as non-confidential to the Applicant/MA holder, whereas the RP contains the information that the ASMF holder regards as confidential".



This seems to suggest that the API manufacturer can decide on its own...

4




### 1. Information sharing guidance

However, the text continues to state:



*"In all cases the AP should contain sufficient information to enable the Applicant/MA holder to take full responsibility for an evaluation of the suitability of the specification for the active substance to control the quality of this active substance for use in the manufacture of a specified medicinal product".*

And this, obviously, is the source of all discussions.

It is also in contradiction to the text on the former slide.



MAH is responsible for the quality of the API, but there is no guidance that would define which data API manufacturer is required to share with MAH to fulfill the responsibility.





### 2. What has changed?

As a result of the nitrosamines issue, it was clearly demonstrated that the contents of the Applicant's Part was insufficient for the MAH to perform the requested detailed risk assessments.

MAH had to request more specific information from their API suppliers, who were not always willing to provide the requested information.

- Some did not want to share any information at all, some referred to their CEP and stated EDQM should have raised questions during assessment (and as they did not, "there was no issue"..).
- Others used the APIC template to provide both HAS(when requested) and MAHs with the requested information.



## 2. What has changed?

Obviously, there are (as always) **two sides to the story**:

- **API suppliers not wanting to provide** (any or sufficient) **information**
- **MAHs wanting more and more information** (preferably a copy of the Restricted Part)

**In the end it is a matter of trust...**


- If the API supplier did a good job, the information they provide to the MAH should be trusted and the MAH should not re-do the assessment.
- But the MAH wants 100 % security and thus asks for the basics of the assessment.





## 2. What has changed?

There have been cases where the API supplier concluded no risk, however when tested by the MAH, the API contained nitrosamines.

If the risk assessment provided by the API manufacturer is only a conclusion ("our API does not pose any risk"), this does not help.



## 3. Regulatory vs Quality aspects

**Selection of an API supplier/manufacturer by MAH: two main aspects to consider**

- **Regulatory aspects:** Does the API supplier hold ASMFs/DMFs/ CEPs to support registration in the required regions? What exactly is required in those regions? Is the API supplier aware of current guidance?
- **Quality aspects:** is the API supplier aware of their responsibility to share information with the MAH? Does the API supplier move with changing insights and implement state of the art requirements?

Price should not be the main driver!






## 4. Information sharing since the nitrosamines case

**Regulatory perspective:**

- **Unclear whether M7 requirements in general should be met for "old" products**
- (in Europe this is not expected, but in other countries, e.g. China, Korea this is expected-> but there the Applicant's Part is not used)
  - Issue: in older Applicant's Parts mutagenic impurities and nitrosamines were often not addressed. A change in the filing would lead to many variations.
- **Hesitancy with API suppliers to provide information**, as they do not know where their information will be used (by the MAH).
- **Need for MAHs to provide the nitrosamines risk assessment for the product**, which should also cover any potential carry-over from the API (not just for nitrosamines themselves, but also for precursors that could lead to nitrosamines in the drug product).

This turned into an almost impossible situation where MAHs wanted very detailed information on the process and the API suppliers simply denied or looked for easy ways out.

## 4. Information sharing since the nitrosamines case

**Quality perspective:**

- It is **key** that information on impurities should be shared with the MAHs, as they are providing material to the patients and they need to assess the risk of using a specific API.
- **API suppliers not willing to share that information are posing a problem, but**
- **MAHs requiring more or less a Restricted Part are also posing a problem.**
- There should be a clear understanding on both sides of what is expected from the other.
- **Need for MAHs to provide the nitrosamines risk assessment for the drug product**, which should also cover any potential carry-over from the API (not just for nitrosamines themselves, but also for precursors that could lead to nitrosamines in the drug product).

This turned into an almost impossible situation where MAHs wanted very detailed information on the process and the API suppliers simply denied or looked for easy ways out.




## 4. Information sharing since the nitrosamines case

**Quality Agreement = comprehensive written agreement that establishes the quality and GMP obligations of the drug product manufacturer and the API supplier.**

- Legally-binding document.
- Essential part of the drug product manufacturer and the API supplier relationship. It provides clarity of roles & responsibilities, fosters good communication, facilitates operations for both the MAH and the API supplier.



- **For a partnership API Supplier-MAH to be effective, expectations and processes need to be stated & clear.**
  - An example template is provided by APIC.



#### 4. Information sharing since the nitrosamines case

Quality Agreements - The „N-Nitrosamine issue“ revealed...

- Expectations regarding Mutagenic Impurities and N-Nitrosamines are typically very scarcely described (relatively “new” topics).
- **Recognized need to strengthen Quality Agreements** to include specific expectations regarding Mutagenic Impurities & N-Nitrosamine assessments (N-Nitrosamine Lessons learnt document, EMA/526934/2019).
- **Explicitly state the responsibility for compliance with API relevant guidelines**, what data to be provided to MAH, communication in case of changes, new findings, deviations?



19

#### 4. Information sharing since the nitrosamines case

A mindset change is needed:

- **All Suppliers in the supply chain** of a drug product (raw materials suppliers – API manufacturer to DP manufacturer) **have the same goal:**
  - to bring good quality and effective medicines to the market, and ensuring patient safety.
- **Suppliers in the supply chain of a product are not competitors, but should be partners.**



Collaboration should be the driver, and not competition.

20

#### 4. Information sharing since the nitrosamines case

Guideline revisions could support this:

Update guidance in the area of quality, good manufacturing practice and regulatory requirements to:

- **Clarify responsibilities of MAH, DP manufacturer, API manufacturer, ASMF holder, raw material suppliers** throughout the product lifecycle (regulatory & quality).
- **Improve exchange of information between the API manufacturer and the MAH.** Guidelines to better define what data need to be shared with MAH & HA, including for post-approval changes. AP / RP DMF.
- **Strengthen Quality Agreements API manufacturer – MAH.** What data falls under Quality versus Regulatory.

#### 6. Take home messages

- The regulatory landscape is changing rapidly : more information sharing is expected, and in the EU some guidance has already been published to support that.
- In the API supplier selection process, ensure that the API supplier is capable and willing to fulfill its obligations and to move along with changing requirements.
- In the end, all parties in the supply chain are part of the road towards safe and effective medicines for the patient.

#### 5. Good customer practice: a two way street

##### MAH

Please provide information on the risk of presence of (potentially) mutagenic impurities and N-Nitrosamines in xxx active substance.

Please provide more details on the assessment of mutagenic impurities; information whether assessment is done in-line with ICH M7 guideline, list of identified mutagenic impurities, established control. For Nitrosamines, please provide Risk assessment report outcomes following relevant guidelines.

We need more information since we are responsible for the quality of API & DP according to the guidelines; how do we know that the API manufacturer adequately performed the assessment and how can we assess if the API impurities impact FDF quality? Even if the API has a CEP, we need this information to assess impact on DP.

##### API Manufacturer

Please note that our API has a valid CEP, therefore data on mutagenic impurities has been assessed and approved by EDQM.

Regarding Nitrosamines, conclusion of N-nitrosamine assessment is no risk for formation.

Requested data is part of the RP and is considered confidential, therefore we do not wish to provide these data.

The company is our potential competitor, we must not share confidential process information with them. RP data are confidential. AP-RP DMF system has been established for a reason and should remain as is.

(5) 「Regulatory Hurdles and Opportunities」

講師：Marieke van Dalen, Aspen Oss B.V.

目次 (内容)

1. Who are you?
2. APIC interactions with Health Authorities in 2022
3. APIC interaction with EFCA in 2022



Annual meeting with EDQM

Pharmacopoeial Harmonisation

- APIC asked for an update on the status of harmonisation of individual monographs.  
EDQM: the Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) works to harmonise excipient monographs and general chapters, NOT API monographs.  
When manufacturers submit a proposal for a new monograph or revision of an existing monograph, they can request that it is harmonised. This is the best way to trigger harmonisation. Ph Eur and USP will exchange information and try to harmonise where possible.  
When a monograph is updated to cover a new impurity profile, this must be approved in at least one Member State.  
When the Ph Eur starts working on a new monograph, they always look at what is already published in other pharmacopoeias as a starting point.



Annual meeting with EDQM

Pharmacopoeial Harmonisation

- APIC commented that the possibility of having a single dossier for different markets is being discussed within the ICH M4Q(R2) EWG, but this is not feasible if the pharmacopoeias are not harmonised. EDQM said that this is a question for the regulators not the pharmacopoeias.



Annual meeting with EDQM

Nitrosamines and other mutagenic impurities  
Nitrosamines and CEPs

- Nitrosamines in other active substances than sartans  
EDQM has undertaken specific reviews of dossiers for pioglitazone, ranitidine hydrochloride, metformin hydrochloride, rifampicin and other substances, based on information received from CEP holders or authorities.
- Nitrosamines in (all) active substances covered by CEPs  
There is a stepwise approach for CEP holders in line with EU call for review in October 2019. Step 3 (update of CEP application) to be completed by 26 September 2022 at the latest.



Annual meeting with EDQM

Nitrosamines and other mutagenic impurities  
Nitrosamines and CEPs

- Since 1 October 2020, CEP applicants are required to include risk assessments in new CEP dossiers, renewals and revisions where a risk of nitrosamine formation may be introduced (changes to the manufacturing process, change of suppliers of starting materials or intermediates etc).
- EDQM continues to collaborate significantly with worldwide partners via the Nitrosamines International Strategic Group (NISG) and its Technical Group (NITWG).



Annual meeting with EDQM

Applicability of ICH M7 to impurities listed in monographs

- EDQM commented that, generally, authorities accept the limit in the monograph. However, some authorities may ask for the limits to be updated in line with M7. In a new CEP submission, the applicant is expected to follow the monograph not M7. If the applicant believes the monograph limit is too tight based calculations in accordance with M7, or not tight enough, they can present the case for a monograph revision.
- APIs made via fermentation are not within the scope of M7. If a manufacturer gets a request from another authority to apply M7 to these products, they should inform EDQM. However, semi-synthetic APIs are within scope, so if there is at least one synthetic step, they should be assessed.



## Annual meeting with EDQM

### Ph Eur general texts in the pipeline

- Update of general chapters
  - \*Balances for analytical purposes, 2.1.7 – Ph Eur supplement 10.6.
  - \*General Notices, chapter 1 – Ph Eur supplement 10.7
  - \*Implementation of pharmacopoeial procedures, 5.26 – Ph Eur 11<sup>th</sup> edition. This gives more details on how to implement. A document containing concrete examples will be published soon.
  - \*Comparability of alternative analytical procedures, 5.27 –Pharmeuropa 34.2. This provides more information than the General Notices on what users need to do to present an alternative method and demonstrate comparability. Public consultation closed on 30 June 2022.

## Annual meeting with EDQM

### CEP related issues

- A significant increase in the number of new CEP applications, combined with a lack of experts, led to delays in the treatment of dossiers. Experts are now back on site and the situation is improving (always reported in the monthly reports).
- There have been no on-site inspections since 2020. These will resume in September 2022. The pilot of the remote inspection project (RTEMIS) was successful and will be introduced as an integral tool in EDQM's inspection programme.

## Annual meeting with EDQM

### CEP related issues

- Some new guidances were published, e.g.
  - \* GPS coordinates for manufacturing sites– the coordinates should now be expressed in decimal degrees
  - \* Revised application forms for all submissions to include the SPOR-Organisation Management Services (OMS) ORG\_ID and LOC\_ID
  - \* A change of contact details for a CEP form is now available
  - \* Use of DCEP sharing tool
  - \* CEP holders responsibilities towards their customers.
- APIC has shared some concerns on the latter with EDQM, as we think the terminology used is too harsh. There have already been examples where MAHs ask for the exact text to be copied in quality agreements.

## Annual meeting with EDQM

### CEP related issues

- Information on the route of synthesis of the API, details of risk evaluations for impurities that CEP holders have performed (nitrosamines, elemental impurities, etc.)  
In this description there is no balance between what should be shared with authorities and what should be shared with customers.  
In our view the current wording is therefore undermining the ASMF/DMF system as well.  
The proposal poses a high risk for API companies to infringe their intellectual property.

## Annual meeting with EDQM

### CEP related issues

















- Variations / CEP revisions: To allow the MAH to evaluate the impact of any change introduced by the API manufacturer/CEP holder  
The wording "any change" should in our view not be mentioned in any guidance. There are many changes without any regulatory and/or quality impact.

Also, this is not common practice at the moment: many companies will not inform their customers of "notification level (with EDQM) changes". Reason behind that is NOT that they do not want to share, but that there are customers who will then again evaluate the change and file a variation "to be sure".

## Annual meeting with EDQM

### CEP related issues

- EDQM explained that both sections of the document referred to above (sections 3b and 3c) state that any **necessary** information that is needed to guarantee the quality, safety and efficacy of the medicines should be provided. The CEP holder and the MAH should agree what needs to be shared by way of a quality agreement. EDQM does not believe this is difficult to implement.  
The EDQM inspection team have started enforcing this document during GMP inspections.

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">   </div> <h3>Annual meeting with EDQM</h3> <p>CEP related issues</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EDQM informed APIC that, as part of the update to the EU pharmaceutical legislation, some authorities are calling for an Applicant's Part to be included in the <u>MAA</u> in addition to a CEP, as a way of pushing communication. This is high on the agenda as part of the nitrosamine's lessons learnt exercise.</li> <li>APIC stated that, generally, there is no problem in sharing Applicant's Part information in line with the ASMF guidance, but it should only be used for information. APIC strongly disagrees with submitting it in the MAA in addition to the CEP. In APIC's opinion, this is a backward step and undermines the CEP procedure and EDQM's assessment.</li> </ul>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">   </div> <h3>APIC interaction with EFCG in 2022</h3> <p>The EU Green deal has 8 focus areas</p> <div style="display: grid; grid-template-columns: repeat(4, 1fr); gap: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p>fresh air, clean water, healthy soil and biodiversity</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>renovated, energy efficient buildings</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>healthy and affordable food</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>more public transport</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>cleaner energy and cutting-edge clean technological innovation</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>longer lasting products that can be repaired, recycled and re-used</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>future-proof jobs and skills training for the transition</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>globally competitive and resilient industry</p> </div> </div> <p>It is easy to see that this also impacts our industry..</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">   </div> <h3>APIC interaction with EFCG in 2022</h3> <p>The green deal in a few words:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>no net emissions of greenhouse gases by 2050</li> <li>economic growth decoupled from resource use</li> <li>no person and no place left behind</li> </ul> <p>As an in between goal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduce emissions by at least 55% by 2030, compared to 1990 levels.</li> </ul> <p>A tough job!</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">   </div> <h3>APIC interaction with EFCG in 2022</h3> <p>The Pharmaceutical Strategy</p> <p>The COVID pandemic has served as a catalyst to reveal the dependency of the European pharmaceutical market on Asian imports. Maybe one of the very few advantages of the pandemic.</p> <p>Some critical technologies are completely offshored.</p> <p>The major problems with productions no longer available in the EU lies with intermediates and generic APIs.</p>



コーヒーブレイク



## (6) 「Auditing Manufacturers of Regulatory Starting Materials」

講師：Mr.Danny De Scheemaeker, Janssen, Belgium

### 目次（内容）


- 1.Introduction of the APIC guide for auditing registered starting material manufacturers
2. Examples and experiences in applying the guide during audits in China





### Introduction of the APIC guide for auditing RSM manufacturers

Slide 3





### Guide: Some background

- Application of ICH Q7 towards API manufacturing

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediates	Isolation and purification	Physical processing, and packaging

Increasing GMP requirements

Slide 4





### Guide: Some background


- Increased Q-risk:
  - Outsourcing of RSM manufacturing versus internal manufacturing
- HA expectation:
  - Applicant should keep control on 'good manufacturing process principles' at RSM supplier to control quality of the API
- ICH Q9 Guideline on quality risk management
  - Applied as appropriate

-> Resulted in (see [Audits of RSM Suppliers - APIC \(cefic.org\)](#))

- APIC guide in 2018
- Annex 1 'Aldememoire for auditing RSM suppliers'
- 'Q&A'




Slide 5



### Guide content

- Approach:
  - Evaluation of ICH Q7 chapters
  - What is applicable for RSM suppliers?
  - Anything missing
- Next slides: specific highlights of some different chapters

Slide 6

## Preamble: Audits at RSM suppliers mandatory?

- No, not a legal requirement
- Evaluation of the Q-systems of the supplier part of supplier qualification
  - Different tools: audit, questionnaire, evaluation of public information, ..
  - Different criteria can be used to evaluate what tool to use (not limited):
    - ⇒ complexity of the molecule
    - ⇒ number of manufacturing steps between RSM and API
    - ⇒ knowledge of the supplier (e.g. past experience)
    - ⇒ worldwide available or custom made
    - ⇒ continuous process or single campaigns
    - ⇒ dedicated or multipurpose equipment
  - Issues, complaints, regulatory actions can change the decision not to audit

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 7

## Preamble: Refusals and distributors

- How to handle refusals (IP, business, concerns)
  - Alternative solutions (TP audits)
  - A documented risk evaluation:
    - ⇒ additional questionnaires,
    - ⇒ additional testing/sampling upon receipt of the material,
    - ⇒ on-line interview/audit or change supplier.
- Audits at distributors or suppliers?
  - ⇒ Evaluate the production site
  - ⇒ Evaluate the supplier: what activities can impact the quality of the product?

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 8

## Chapter 3: Q-management

- No Q-unit at the supplier
  - Person(s) that can take independent Q-decisions
  - Clear roles and responsibilities

## Chapter 4: Personnel

- Documented training of contractors
  - Depending upon the criticality of the activities
  - Linked to activities, not to individuals

## Chapter 5: Buildings and facilities

- Manufacturing in 'open – partly open' environment allowed
  - Yes, with the right control strategy
    - ⇒ Mobile boots, specific filtration downstream, more protection during final steps

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 9

## Chapter 6: Process equipment

- Cleaning
  - Dedicated <-> multi purpose equipment, details in SOPs
  - Visual clean -> supported by analytical data
- Calibration certificates by the government (critical equipment)
  - OK, but internal review necessary
- Computerized systems
  - Verification to demonstrate suitability for critical activities
  - Sufficient controls (access, deletion)

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 10

## Chapter 7: Documentation and records

- Overall: Good documentation practices
- Batch release
  - Review of BMR
  - Analytical records
  - Review of critical deviations and OOS

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 11

## Chapter 8: Material management

- Complete testing of all incoming RM?
  - Assessment in place
  - Other controls can be applied
    - ⇒ Review of CoC
- (continuous manufacturing)
  - ⇒ Review of CoA against internal specs
  - ⇒ Downstream testing (IPC, intermediates)



© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 12



## Chapter 9: Production and IPC



- RM handling and production stages: prevent (cross-) contamination
- More precautions towards final stages
  - Isolation
  - Physical processing
  - Packaging
- Documenting and evaluating critical deviations

© ECA Academy – [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Academy  
Your compliance  
information source

Slide 13

## Chapter 12: Laboratory testing

- Expiry and re-test dates (ICH stability tests?)
  - Literature
  - Historical data
  - Re-testing of stock/retain samples
- Methods used to release RSM by the RSM supplier
  - Should not be validated if RSM user is testing with validated methods
  - Be careful with reduced testing by RSM user!

© ECA Academy – [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Academy  
Your compliance  
information source



Slide 14

## Chapter 13: Validation



- RSM supplier processes
    - production process
    - Analytical method
    - Cleaning
    - Equipment
- Demonstrate and document
- Consistency
  - Robustness
  - Reproducibility



© ECA Academy – [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Academy  
Your compliance  
information source

Slide 15



## Examples and experiences in applying the guide during audits in China

© ECA Academy – [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Academy  
Your compliance  
information source

Slide 16

## Introduction



### Ningbo Nuobai Pharmaceutical Co., Ltd

- Started in 1987 as an import and export company
- Integration in 2006 of trade, R&D and production
- Independent Pharm company since 2017
- What do we do for our clients:
  - Supply chain management
  - QC testing and process safety assessments
  - Process development and optimizations
  - Audits and RA support
    - ⇒ More than 30 audits at RSM suppliers in China since 2018
    - ⇒ Regular technical visits and oversight at RSM suppliers



© ECA Academy – [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Academy  
Your compliance  
information source



Slide 17

## Gap observed



Chapter	Section	Requirements defined in APIC guide for auditing RSM manufacturers (Version July 12, 2017)	Observed during the inspection for RSM suppliers
5 Buildings and facilities	5.11 Design and construction	There should be defined areas/systems for the following activities but not limited to: - Receipt, identification, quarantine and release of incoming materials; - Rejected materials; - Sampling of RSM; - Production Operations; - Laboratory Operations; - Storage of final RSM.	It is observed that the rejection room/area for incoming materials are not available or the room/area is available but not locked.
	5.30 Containment	Appropriate measures should be established and implemented to prevent contamination or cross-contamination.	Open discharging was observed in some RSM manufacturers which have the risk for contamination. It is also observed that there are no sufficient precautions to avoid cross contamination for the production procedure of centrifuge, blending and drying. Please see the slide 19.
	5.52 Sanitation and maintenance	As a minimum all production areas as from the RSM final isolation should be subject to pest control. A suitable pest control system should be implemented for RSM, product contact materials and packaging materials storage areas.	There are two kinds of products, solid and liquid RSMs. For liquid RSM normally by distillation process, it is observed the product is directly into the drum in an open and half-open area. Pest control is very limited. And also there is potential contamination risk.

© ECA Academy – [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Academy  
Your compliance  
information source



Slide 18

## Case sharing for cross contamination prevention-1



After

Before:

- Window is open during manual discharging from the centrifuge
- There are rusty at the bottom of reactor and potential cross contamination risk

After :

- Window is fixed and will never open (LEV is available)
- The site performed cross contamination evaluation and take maintenance measurement

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 19

## Case sharing for cross contamination prevention-2



Separate the room for final step centrifuge (After)



Separate the room for blending and drying (After)

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 20

## Gap observed

Chapter	Section	Requirements defined in APIC guide for auditing RSM manufacturers (Version Feb.2018)	Observed during the inspection for RSM suppliers
6 Process equipment	6.21 Equipment maintenance and cleaning	Written procedure should be established for cleaning of equipment. Cleaning procedure should contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in an effective manner. These procedure should include: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cleaning agents and minimum volume;</li> <li>- Acceptance criteria;</li> <li>- When appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;</li> <li>- Instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;</li> <li>- Inspection of equipment for cleanliness immediately before use.</li> </ul>	Cleaning is always hard topic for chemical manufacturer. Cleaning procedure could be available in the site but not such detail as the guide specified.
	6.24 Equipment maintenance and cleaning	Acceptance criteria for residues should be defined based on the risk of carryover into the next product and as a minimum include a visual inspection for cleanliness. If only visual inspection is applied as routine verification, sufficient analytical data should be generated to support the routine visual inspection (eg. TOC, UV, TLC)	6.24 Acceptance criteria, effectiveness checking/Visual checking with the data supporting. Worst case, without demands. Most cases in multipurpose equipment.

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 21

## Gap observed

Chapter	Section	Requirements defined in APIC guide for auditing RSM manufacturers (Version Feb.2018)	Observed during the inspection for RSM suppliers
6 Process equipment	6.33 Calibration	Deviations from approved standards of calibration on critical equipment should be evaluated for potential impact on the quality of the RSM manufactured using this equipment since the last successful calibration.	Calibration is performed for critical equipment by 3 <sup>rd</sup> party. But the calibration certificate did not provide detail calibration data. Deviations are not evaluated or they do not have resource to evaluate the deviation. Please see the slide 23 for a calibration certificate.
	6.41 Computerized systems	Computerized systems should have sufficient controls and/or procedures to prevent unauthorized access and/or actions (such as making changes, deletion of data etc.).	It is observed during the audit for part of RSM manufacturers: <ul style="list-style-type: none"> <li>- No computer leverage control</li> <li>- No audit trail</li> <li>- No user login permission.</li> </ul>

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 22

## Case sharing for calibration



The supplier changed the 3<sup>rd</sup> party and got the detail calibration result. (After)

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 23

## Gap observed

Chapter	Section	Requirements defined in APIC guide for auditing RSM manufacturers (Version Feb.2018)	Observed during the inspection for RSM suppliers
7 Documentation and records	7.10 Doc. System and spec.	All documents related to the manufacture of RSM should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Systems should be in place to ensure that only the latest version of the documents in paper or electronic form are in use.	It is observed that the procedure for Document Management is in place, but the implement status is quite limited. Please see the slide 25.
	7.12 Doc. System and spec.	Good documentation practices should be established and followed.	GDP is not strictly followed, such as: <ul style="list-style-type: none"> <li>- No requirement on how to correct type;</li> <li>- Correction pen or correction tape is found in the site;</li> <li>- No requirement on how QA to evaluate the type;</li> <li>- No detail and specific training on GDP;</li> </ul>

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)



Slide 24



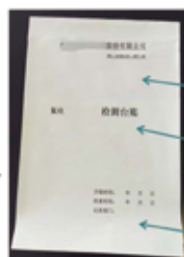
## Case sharing for document mgmt.



Testing logbook (Before)

Limited information No company name No document ID No. No use time for the document

Only shows user department by handwriting



Testing logbook (After)

The document with company name

Testing logbook process step name

Record the start and end date of use

Record user department

All information printed on the page

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)

ECA Academy [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org) APIC 10

Slide 25

## Gap observed

Chapter	Section	Requirements defined in APIC guide for auditing RSM manufacturers (Version Feb.2018)	Observed during the inspection for RSM suppliers
12 Lab. controls	12.10 General control	The RSM manufacturer should have its disposal adequate laboratory facilities.	Laboratory facility and equipment is not clean and/or the maintenance is not sufficient. Please see the slide 27.
	12.13 General control	All testing methods should be suitable for their intended use and verified under actual conditions of use.	The testing methods could be verified if they are transferred from customers. But if the methods are developed by the manufacturer themselves, most of them didn't perform the sufficient validation or verification.
	12.15 General control	Any deviations from the above described procedure should be documented.	The deviation is not reported as requirement. Please see the slide 25.

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)

ECA Academy [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org) APIC 10

Slide 26

## Case sharing for Qc lab

Before



After



© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)

ECA Academy [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org) APIC 10

Slide 27

## Case sharing for the deviation in QC

- A deviation for the sample dispensing in the sample room of QC lab is not reported.
- What happened
  - The sample is taken from the workshop and will be dispensed for releasing testing and retain sample accordingly by the sampling personnel. Then the dispensed sample should be put in the cabinet A labelled as Sample for Testing and waiting for testing. But it is placed wrongly in the cabinet B labelled as Sample Testing Finished by sampling personnel.
  - The 2nd operator did not find the sample in the cabinet A and continue to search the sample in the cabinet B. He did not check the batch No. clearly and used the sample wrongly.
  - Neither employee realized it is a deviation and report to the supervisor.
- Consequence
  - The sample mix-up
  - Wrong sample is tested
  - the failure of releasing result

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)

ECA Academy [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org) APIC 10

Slide 28

## Conclusion

- Since implementation of the guide in 2018:
  - Clearance about the Q-system expectations of the RSM customers
  - Guidance for the RSM suppliers what to install
  - Guidance for critical raw material suppliers
  - Risk based evaluation if specific items are not in place

© ECA Academy - [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org)

ECA Academy [www.apic-compliance.org](http://www.apic-compliance.org) APIC 10

Slide 29



Mr.Danny De Scheemaecker と日藥貿荒井顧問

# インボイス 制度について

本稿は令和5年10月1日から開始される消費税の適格請求書等保存方式（インボイス制度）について、皆様の参考として国税庁から寄稿をいただいたものです。

## 1. インボイス制度の概要

令和5年10月1日から消費税のインボイス制度が開始されます。インボイス制度においては、買手は仕入税額控除の要件として、原則、インボイス発行事業者から交付を受けたインボイスなどの保存が必要になります。

インボイスとは、正確な適用税率や消費税額等を伝えるための手段であり、登録番号のほか、一定の事項が記載された請求書や納品書その他これらに類するものをいい、現行の「区分記載請求書」の記載事項に加えて、「登録番号」、「適用税率」及び「税率ごとに区分した消費税額」を追加したものとなります。

インボイスを交付できるのは、インボイス発行事業者に限られ、インボイス発行事業者となるためには、登録申請手続きを行い、税務署長の登録を受ける必要があります。なお、課税事業者でなければ登録を受けることはできません。

## 2. インボイス制度に向けた準備・登録を受けた場合の留意点

ご自身の事業の内容などに応じて、インボイス制度にどのように対応するかご検討ください。登録を受ける場合の事前準備などの参考としていただくため、売手及び買手の観点から基本的な項目をまとめています。

### (1) インボイス発行事業者となった場合における売手としての準備

- ①何をインボイスとするか…取引ごとにどのような書類を交付しているか確認し、どのように見直せばインボイスの記載要件を満たせるか、システム改修等も含めて検討する。
- ②取引先との認識共有…必要に応じ、取引先への登録番号の通知や、インボイスとした書類、交付方法等の認識を共有する。

### (2) インボイス制度後における買手としての準備

- ①継続的な取引については、仕入先がインボイス発行事業者の登録を受けるか事前に確認し、何をインボイスとするかについて、仕入先との間で認識を統一しておくことが考えられます。
- ②自社の仕入れ・経費についてインボイスが必要な取引か検討する。継続的でないような一度きりの取引、少額な取引についても原則としてインボイスの保存が仕入税額控除の要件となります。3万円未満の公共交通機関や従業員に支払う日当や出張旅費、通勤手当などインボイスの保存が不要となる特例もあります。なお、輸入取引については、現行と同様、輸入許可通知書などで仕入税額控除の適用を受けることができます。

### (3) インボイス発行事業者となった場合における売手の留意点

インボイス発行事業者となると、基準期間における課税売上高が1,000万円以下となっても、免税事業者とはならず、課税事業者として申告が必要となります。

また、インボイス発行事業者には、主として以下の義務が課されます。

- ①インボイスの交付…取引の相手方（課税事業者に限ります。）の求めに応じて、インボイスを交付（データでの提供可能です。）
- ②写しの保存…交付したインボイスの写しを保存。

## 3. 登録申請手続

インボイス発行事業者の登録を受けようとする事業者（登録を受けることができるのは、課税事業者に限ります。）は、納税地を所轄する税務署長に登録申請書を提出する必要があります。登録申請書は、e-Taxは郵送により提出することができます。

## 4. インボイス制度特設サイト

国税庁ホームページの「インボイス制度特設サイト」では、皆様の参考となるリーフレットなど各種情報等が掲載されておりますので、是非ご活用ください。

特設サイト





---

## グリーン・トランスフォーメーションに関する知っておきたい基礎知識

DX（デジタル・トランスフォーメーション）については様々な報道も増え、ビジネス社会にも浸透しつつありますが、GX（グリーン・トランスフォーメーション）という言葉には親しみがない方もいらっしゃるかと思います。日本ではあまり聞きなれない言葉ですが、ヨーロッパなどの企業ではその取り組みが重要視されています。そこで今回は、このGXについてご紹介いたします。

GX とは、地球資源の長期的な管理を考慮した持続可能な価値創造へのパラダイムシフトのことです。地球温暖化や異常気象などによる気候変動への懸念から、脱炭素化やエネルギー転換、原子力発電や化石燃料の使用に対する反対など、環境保護に対する世界的な潮流に沿ったものといえます。また、GX には、気候や人々の健康に害を与える産業プロセスから、温室効果ガスを排出しないグリーンな産業への転換も含まれます。つまり、GX は将来の成長のための投資計画と捉えることができます。GX のプロセスには、産業構造、経済システム、社会環境という発展の3つの側面すべてを連携させて推進する必要があります。

2022 年に開催された第 25 回 APIC/CEFIC Global GMP & Regulatory API Conference においても、「サステナビリティへの取り組み：原薬業界への影響」と題した講演の中で Dirkjan van Zoelen 氏（Aspen Oss B.V.）が、「持続可能な欧州の原薬生産：様々な取り組み」として、次の事項を指摘されました。

### 1. 「グリーン・ディール」

欧州グリーン・ディールの一環として、欧州気候法により、EU は 2050 年までに気候ニュートラル達成という拘束力のある目標を掲げている。そのためには、現在の温室効果ガス排出量を今後数十年の間に大幅に削減する必要がある。

### 2. 「フィット・フォー・55」

気候ニュートラルに向けた中間段階として、EU は 2030 年の気候に関する野心を引き上げ、2030 年までに排出量を少なくとも 55% 削減することを約束した。

### 3. 「ゼロ公害」

2021 年 5 月 12 日、欧州委員会は EU アクションプランを採択した。欧州グリーン・ディールの主要な成果である「大気・水質・土壌の汚染ゼロに向けて」と呼ぶ行動計画である。

### 4. 「ホライゾン・ヨーロッパ（Horizon 2020 の後継プログラム）」

ホライゾン・ヨーロッパは、955 億ユーロの予算を持つ、EU の研究・イノベーションのための主要な資金調達プログラムである。気候変動への対応、国連の持続可能な開発目標の達成、EU の競争力・成長力強化に寄与している。

『【DX の次はこれ！】グリーン・トランスフォーメーション（GX）とは』（<https://gdfindi.com/jp/blog-gx/>）を参考にしました。

## 新規会員のご紹介

令和4年10月以降、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4年10月1日入会)

会員名称 **ユシノ株式会社**

所在地 東京都中央区日本橋小伝馬町 14-10 アソルティ小伝馬町 Lines 10 階

(日薬貿会員数：96 社 令和5年1月1日付)



一般社団法人 日本薬業貿易協会

日本薬業貿易協会報 第18号

2023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

<https://www.japta.or.jp>