



JAPAN  
PHARMACEUTICAL TRADERS'  
ASSOCIATION

# 日本薬業貿易協会

第 20 号

2024

1

JAN

2024 年 1 月 1 日発行

年頭の御挨拶  
年頭所感

日薬貿会長 藤川伊知郎  
厚労省医薬局長 城 克文

第 26 回 APIC 年次会合参加報告

Global Bio & Pharma Plaza 2023 参加報告

医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会報告書



## CONTENTS

- 03 「年頭の御挨拶」 藤川伊知郎 日薬貿会長
- 04 「年頭所感」 城 克文 厚生労働省医薬局長
- 05 第26回 APIC 年次会合参加報告
- 14 Global Bio & Pharma Plaza 2023 参加報告
- 18 医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会報告書
- 裏表紙 令和5年秋の褒章について  
会員の皆様へのお知らせ（空調工事に伴う休業）



表紙写真：神戸港





# 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。

また、日頃より協会の活動にご理解とご協力を賜り大変感謝しております。おかげさまで当協会は昨年6月に創立60周年を迎えることができました。時節柄、大規模なセレモニーは行いませんでしたが、定時総会の折りに記念講演会を開催いたしました。また、直近の10年間の活動をまとめた創立60周年記念誌を刊行することができました。

この10年を振り返りますと、大阪試験所の移転拡充（2017年）と試験所（東京）の増改築（2018年）により試験検査体制のさらなる充実が図られたほか、薬事法も薬機法に改正され、海外への周知活動に力を入れてきました。

直近2年ほどはCOVID-19パンデミックにより輸入原薬の供給に一部支障が出たため、はからずも原薬のグローバル・サプライチェーンに注目が集まり、協会として輸入原薬の実状を対外的に説明する機会も増えました。

会員各社では一昨年の半ばから海外出張が本格的に再開されたのではないかとと思いますが、当協会でも、この1年間は海外の関連団体との交流が活発になりコロナ前の状態にほぼ戻ったと感じております。4月のCPHIにはAPIC（Active Pharmaceutical Ingredients Committee）、CCCMHPIE（China Chamber of Commerce for Import & Export of Medicines & Health Products）およびKPTA（Korea Pharmaceutical Traders Association）のメンバーが来日し情報交換することができ、またこちらから中国、韓国、ヨーロッパに行きイベントへの参加や講演をすることができました。これらの活動を通じて、原薬の安定供給に対する世の中の関心が引き続き高いことと、解決すべき課題が依然として多く残されていることを実感いたしました。当協会は、今年も国内外の関連団体と連携しながら、これら課題を解決すべく活動をしていきます。

さて、協会試験所（東京）ではゴールデンウィークとお盆休みの時期に大規模な空調工事を予定しております。できるだけ休日を充てるようにいたしますが、どうしても営業日を一部使わざるを得ません。ご利用の皆様には大変ご迷惑をおかけしますが、適切な温度管理のために必要な工事であることをご理解いただき、原薬等の安定供給に支障が出ないようお取り計らいいただきますようお願い申し上げます。

改めまして皆様には本年も当協会の活動へのご理解ご協力と、引き続きご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

# 年頭所感

厚生労働省医薬局長 城 克文

平成 元 年 4 月 厚生省採用  
21 年 7 月 厚生労働省保険局総務課医療費適正化対策推進室長  
23 年 7 月 内閣府参事官（社会システム担当）（政策統括官〈経済社会システム担当〉付）  
25 年 7 月 厚生労働省医政局経済課長  
27 年 10 月 厚生労働省保険局医療介護連携政策課長  
28 年 6 月 厚生労働省保険局総務課長  
29 年 7 月 社会保険診療報酬支払基金審議役（企画関係担当）  
令和 元 年 7 月 内閣官房内閣審議官（内閣官房副長官補付）  
（併：内閣府本府日本医療研究開発機構・医療情報基盤担当室次長）  
（命：内閣官房健康・医療戦略室次長）  
2 年 8 月 国立研究開発法人日本医療研究開発機構理事  
4 年 7 月 厚生労働省大臣官房医薬産業振興・医療情報審議官  
5 年 7 月 厚生労働省医薬・生活衛生局長  
5 年 9 月 厚生労働省医薬局長



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り、医薬品の品質管理及び安定供給に御尽力いただき、誠にありがとうございます。

適切に品質が担保された医薬品の安定的な供給は、国民の保健医療水準の向上に大きく寄与するものであり、非常に重要です。

しかし、昨今、後発医薬品製造業者等における製造管理上の法令違反が相次いでおり、製品の出荷停止や回収等による後発医薬品の供給不安など、医療現場に混乱が生じている状況であります。このような事案は、医薬品の品質や安全性に対する国民の信頼を失墜させるものであり、大変遺憾であります。昨今の事案の背景には、製造業者において法令遵守の意識が欠如していたことなどが挙げられており、厚生労働省においても、製造業者に対する無通告立入検査の強化、GMP 省令の改正、行政処分基準の厳格化などに取り組んできたところです。

さらに今後は、令和 4 年に設置された「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」における議論を踏まえ、医薬品の安定供給の確保に向けた政府による基盤整備の一つとして、薬事監視の質的な向上を図ることとしています。

新年を迎えるに当たり、厚生労働省として一層の薬事監視体制の強化に取り組む所存でございますので、本年は会員企業の皆様におかれましても、国民や医療現場に対する信頼回復に努めていただけるよう、引き続き法令遵守の徹底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ともに、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。



## 第26回 APIC/CEPIC Global GMP & Regulatory API Conference 参加報告

APIC (Active Pharmaceutical Ingredients Committee) 主催の第 26 回年次会合が 2023 年 10 月 25 日から 26 日までベルリン (ドイツ) にて開催されました。

この会合は例年欧州各地にて開催され、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。

今回の開催地となったベルリンでは、悪化するパレスチナ情勢を受けてテロ活動が活発化し、学校や鉄道の駅などに爆発物が仕掛けられたとの報道が相次いでいました。

現地参加者は 100 名程度で、その 4 分の 1 が演者や司会者等の開催関係者であり、オンラインでの質疑を含め活発な質疑が行われました。日本からの現地参加者は 3 名で、日薬貿会員会社から 1 名、一般のコンサルタントが 1 名、そして日薬貿から顧問の荒井が出席しました。

### ●第 26 回年次会合における演題

(Plenary Session)

- (1) Opening
- (2) Development of second generation APIs
- (3) Update from PMDA
- (4) Quality aspects of the submitted API documents to SFDA and GCC countries
- (5) New APIC Guide on best practices for managing suppliers to API mfr.
- (6) The role of the EDQM in protecting public health – current initiatives
- (7) Update from the ANVISA inspectorate
- (8) Nitrosamine impurities-Regulatory aspects and current standing
- (9) ICH Q9(R1): What is New?
- (10) Closing remarks

(Parallel Session)

- (1) Stability studies for API
- (2) Navigating the complexities of sterile injectable submissions
- (3) How are health authorities inspections evolving in the world of APIs?
- (4) ICH M7 – Risk Assessment from API perspective
- (5) How did COVID affect our API industry
- (6) Quality Agreements: APIC Guidance and Templates
- (7) Revision of the ICH M4Q guideline: A Regulator's perspective
- (8) The case for Quality Metrics
- (9) Digitalization in API
- (10) Recent breakthroughs in ANVISA API requirements and Emerging Markets novelties

これらの中から、興味深い内容をご紹介します。



会場の様子

## “Development of second generation APIs”

講師：Mr. Dirkjan van Zoelen, Aspen Oss B.V.

アスペン社におけるテストステロンなどへの取組の事例紹介の後、結論として次のように述べられた。

第二世代の原薬開発に必要なのは新しい化学だけではない。化学の背後にあるメカニズム、分析に関する知識、プロセスに関する知識、RCA ツールに関する深い知識も必要である。ネットワーク能力によって可能であるが、その開発は困難でコストがかかる。当局や顧客と緊密に連絡を取り合うことが大切であり、持続可能性の大きなチャンスである。

グリーンエネルギーとグレーエネルギーについての変化は止まらない。エネルギー、食料、自動車などに関して選択することができる今、API についても選択することができる。グリーンな選択が主流になるのは時間の問題だ。

## “Update from PMDA”

講師：PMDA ジェネリック医薬品等審査部 日景俊胤審査専門員

「日本におけるジェネリック医薬品の規制の枠組みと審査プロセス」について、日景俊胤審査専門員が講演された資料の一部を以下に掲載いたします。



| Today's Contents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Japan's Effective/Efficient/Flexible Quality Regulation                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Application Form (AF) is a legally binding document in Japan.</li><li>■ A post-approval regulatory action is required if a marketing authorization holder changes the description in the AF (included MF).</li><li>■ Regarding post-approval change of AF, scientific justification of a change must be adequately explained in CTD.</li><li>■ Consultation Service for Quality</li></ul> | <p>Application Form (AF) is a legally binding document.</p> <p>CTD Module 2 (QOS)</p> <p>CTD Module 3</p> <p>Not-Changeable without regulatory procedures (PCA/MCN)</p> <p>Changeable without regulatory procedures (PCA/MCN)</p> <p>PCA (Partial change Application)</p> <p>MCN (Minor change Notification)</p> |

## AF system in Japan provides a clear description of post approval change controls

### ■ Transparency

- We can clearly share the regulatory commitments between applicants and regulators.

### ■ Efficiency

- Module 2 (QOS) can be a good communication between applicants and regulators.
- Module 2 (QOS) can facilitate our assessment because Module 2 summarizes the points of reviewing.

## Review in change control of AF

### ■ Trigger

- Partial change application

### ■ Review documents

- AF and CTD Module1
- CTD Module2&3 (e.g. lot testing data, validation data, stability data)

### ■ Points of reviewing

- Reasons for the changes
- Justification of change in the view of the control strategy and the quality attributes
- Checking based on the current review standards (justification of the starting material, impurity management, control of crystal polymorphism, control of residual solvents, use of recovered solvent etc.)
- Minor change Notification

## Points to be considered when creating documents for application (1)

- In the drug product application, objects pertaining to **minor change notification** and application for approval for **partial changes** must be mentioned separately
  - The possible impact of description of changes such as manufacturing process on quality (As per PFSB/ELD Notification No.0210001 dated Feb 10, 2005)
  - Risk assessment based on the quality attributes
- In partial change application, **justification of the change and control strategy** must be explained in CTD.

## Points to be considered when creating documents for application (2)

- Quality attributes of the active pharmaceutical ingredient (API)
  - Quality attributes of the API is an essential information for explaining the propriety of the control strategy and the manufacturing process
  - Examples
    - Solubility
    - Polymorphic form
    - Related substances and impurities
    - Particle size
    - Stability (influence of light, humidity and temperature)

## Points to be considered when creating documents for application (3)

- Describe the pertinent starting material and multiple chemical transformation steps.
- Note that the adequacy of manufacturing process shall not be judged only by the sufficiency of the number of reaction processes.
  - Justification of the starting material (Ref. ICH Q11)
  - Evaluation of the control strategy

## Consultation Service for Quality (1)

- Abbreviated Consultations (2004-)
  - (allowed or required in PFSB/ELD Notification No.0210001 dated Feb 10, 2005)
- Face-to-Face Consultations (2012-)
  - Quality Consultations for Generic Drugs (PMDA Notification No.1004003 dated Oct 4, 2011)
- Consultation on confirmation before minor change notifications of drugs(2015-)
  - (PMDA Notification No.0914001 dated Sep 10, 2015)
- Abbreviated consultation on confirmation before change notification of generic drugs(FY 2018-)
  - (PSEHB/ELD, PSEHB/CND Notification No.0309-1 dated Mar 9, 2018)
  - (PMDA Notification No.0330001 dated Mar. 30, 2018)



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <h3>Consultation Service for Quality (2)</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Consultation on confirmation before partial change application of generic drugs (FY 2019-)<br/>(PMDA Notification No.0329003 dated Mar. 29, 2019)</li> <li>■ Consultation of MFs used for Generic drugs (FY 2021-)</li> </ul> <p> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <h3>Abbreviated consultation on confirmation before change notification of generic drugs (1)</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ This consultation is conducted when a discrepancy between approval matters and actual conditions is found.</li> <li>■ To confirm whether the improvement of the discrepancy corresponds to minor change notification.</li> <li>■ Consultation target <ul style="list-style-type: none"> <li>● Discrepancy arisen from simple typo or oversight with the minor change notification</li> <li>● Discrepancy which is confirmed by MAH that it doesn't affect quality, efficacy and safety and the change had been conducted under appropriate change management</li> </ul> <p>→Other than those mentioned above, a MAH needs to receive administrative guidance from the MHLW without applying this consultation</p> </li> </ul> <p> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <h3>Abbreviated consultation on confirmation before change notification of generic drugs (2)</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ PMDA confirms whether a discrepancy affect quality, efficacy and safety. <ul style="list-style-type: none"> <li>● If not, the deficiency would be solved by submitting a minor change notification</li> <li>● Other than those above, the MAH needs to receive administrative guidance from the MHLW</li> </ul> </li> <li>■ <u>MAH and MF Holder are required to avoid these deficiencies.</u></li> </ul> <p> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <h3>Consultation of MFs used for Generic drugs</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Registration of a new MF <ul style="list-style-type: none"> <li>● To solve an issue which can arise in a process of the review in advance.</li> <li>● To confirm sufficiency of data.</li> </ul> </li> <li>■ Post approval change of a MF <ul style="list-style-type: none"> <li>● To confirm whether a change corresponds to minor change notification based on data.</li> </ul> </li> </ul> <p> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <h3>Current policies, practices and available relevant documents for API (1)</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ "Guideline for Descriptions on Application Forms for Marketing Approval of Drugs, etc. under the Revised Pharmaceutical Affairs Law"<br/>(PFSB/ELD Notification No.0210001 dated Feb. 10, 2005) <ul style="list-style-type: none"> <li>● referring to filing of the drug substance(DS) manufacture, which recommends for applicants not to register only a single step.</li> </ul> </li> <li>■ ICH Q11: "Development and Manufacture of Drug Substances" dated July 10,2014</li> <li>■ ICH Q11 Q&amp;As dated August 23, 2017 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Implementation of Q11 in Japan has made the starting material (SM) selection more risk-based and applicants have submitted a longer manufacture route.</li> </ul> </li> </ul> <p> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</p> | <h3>Current policies, practices and available relevant documents for API (2)</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ "Self-inspection on Risks of Contamination with Nitrosamines in Drugs"<br/>(PSEHB/PSD Notification No.1008-1, PSEHB/PSD Notification No.1008-1, PSEHB/CND Notification No.1008-1 dated Oct. 8, 2021) <ul style="list-style-type: none"> <li>● The risks of contamination with nitrosamines shall be evaluated by April 30, 2023 with reference to the known root causes of contamination with nitrosamines.</li> <li>● As a result of self-inspection, items that are found to be contaminated with nitrosamines exceeding the limit shall be subject to risk reduction measures such as setting an acceptance criteria or changing the manufacturing process to reduce the amount of nitrosamines.</li> <li>● The measurement of the amount of nitrosamines and the risk reduction measures shall be taken by October 31, 2024. In addition, if an application for approval of partial change or a notification of minor change is required due to the measures taken, such application or notification shall be made by October 31, 2024.</li> </ul> </li> </ul> <p> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</p> |



講師：Mr. Dieter Vanderlinden, Ajinomoto Bio-Pharma Services  
Mr. Gerold Haake, Siegfried PharmaChemikalien Minden

## 1. サプライヤー・マネジメントに関する今日の課題

- ①製薬業界におけるアウトソーシングの増加傾向はサプライヤーへの依存度を高めている。
- ②グローバル化によりサプライチェーンは複雑化しサプライヤーも遠隔地にいる。
- ③新興国である中国やインドが原薬／原薬 RM 市場を支配している。
- ④持続可能性やカーボンフットプリントへの関心が高まっている。
- ⑤規制当局／査察官のサプライヤーへの注目度が高まっている。
- ⑥製薬会社は原薬サプライヤーが適切なサプライヤー資格認定および評価プログラムを持っていることを期待している。

しかし、行政当局によるガイドラインは、どれも詳細ではない。非規制物質にどの程度の "GMP " が必要なのかのガイダンスがないため、原薬メーカーにとってチャンスであると同時にリスクでもある。

## 2. APIC による新しいガイドの目的

APIC メーカー間の調和されたアプローチ

サプライヤーに対するより強い立場

タスクフォースメンバーの経験とベストプラクティスに基づく実際のなサプライヤー管理

## 3. APIC による新しいガイドの目次

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1 General Section</b>                                                           | 5  |
| 1.1 Introduction                                                                   | 5  |
| 1.2 Objectives                                                                     | 5  |
| 1.3 Scope                                                                          | 6  |
| 1.4 Overall Process for Supplier Management                                        | 6  |
| <b>2 Supplier Management</b>                                                       | 8  |
| 2.1 Selection Phase                                                                | 8  |
| 2.1.1 Define the product / service requirements                                    | 8  |
| 2.1.2 Request for information - Request for proposal - Request for quotation (RFX) | 9  |
| 2.1.3 Evaluation of the information (Pre-qualification assessment)                 | 9  |
| 2.2 Qualification Phase                                                            | 9  |
| 2.2.1 Criticality Assessment of the material or service                            | 10 |
| 2.2.2 Detailed Definition of Qualification Requirements                            | 11 |
| 2.2.3 Execution & outcome of the Qualification                                     | 13 |
| 2.3 Operational Phase                                                              | 13 |
| 2.4 Termination Phase                                                              | 16 |
| <b>3 Risk Management applied to Supplier Management</b>                            | 16 |
| 3.1 Risk management process                                                        | 16 |
| 3.2 Risk Identification and Analysis                                               | 17 |
| 3.2.1 Delivery issues (supply interruption risk)                                   | 17 |
| 3.2.2 Ethical issues                                                               | 18 |
| <b>4 Auditing</b>                                                                  | 20 |
| 4.1 General                                                                        | 20 |

|       |                                                   |    |
|-------|---------------------------------------------------|----|
| 4.2   | Audit organisation .....                          | 21 |
| 4.3   | Audit rating .....                                | 21 |
| 4.4   | Audit Types .....                                 | 23 |
| 4.4.1 | Initial Qualification Audit .....                 | 23 |
| 4.4.2 | Follow-up audits .....                            | 23 |
| 4.4.3 | For-cause .....                                   | 24 |
| 4.4.4 | Routine audits .....                              | 24 |
| 4.4.5 | On-Site Audit .....                               | 24 |
| 4.4.6 | Remote Audit .....                                | 24 |
| 4.4.7 | 3rd party Audit .....                             | 24 |
| 4.4.8 | Joint Audits .....                                | 25 |
| 4.5   | Refusal of audits .....                           | 25 |
| 5     | Quality agreements .....                          | 25 |
| 5.1   | General .....                                     | 25 |
| 5.2   | Refusal or partial acceptance of agreements ..... | 26 |
| 6     | Definitions and abbreviations .....               | 26 |
| 6.1.1 | Abbreviations .....                               | 26 |
| 6.1.2 | Definitions .....                                 | 27 |
| 7     | References .....                                  | 30 |

#### 4. 今後の予定

ガイド（バージョン 1） 最終検討中、発行予定：2023 年 12 月

附属書 コミットメント宣言：2023 年 12 月 Q&A（第 1 版）：2024 年上半期

RSM の品質に関する合意書：2024 年上半期 その他の附属書：未定

### “The role of the EDQM in protecting public health – current initiatives”

講師：Ms. Nimet Filiz, Scientific officer, Certification of Substances Department EDQM, France

欧州薬局方と CEP2.0 の状況について解説されましたが、EDQM のウェブサイトが最新かつ詳細で充実した内容であるため、これをお勧めするとのことでした。

ちなみに、ヘルプデスクを通じて更なる情報の入手も可能です。

[Certification of Suitability \(CEP\) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare \(edqm.eu\)](https://edqm.eu)

[FAQ & Helpdesk Certification and CEPs - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare \(edqm.eu\)](https://edqm.eu)

(参考) CEP2.0 とは？……CEP の改訂バージョンであり、関係者の現在のニーズをよりよく満たし、使い勝手の向上と透明性の向上の両方を提供する「新しい外観」の CEP です。

領域 1：CEP および報告される情報

領域 2：CEP 申請書の審査に関する変更点

領域 3：オンライン公的認証データベース

領域 4：当局データベース

領域 5：CEP 保持者と MAH 間の情報共有の促進

領域 6：CEP の改訂の削減

領域 7：変更の影響とその実施

領域 8：CEP 保持者及び CEP 利用者に対する研修

領域 9：EDQM のウェブサイトです入手可能な文書の改訂

講師：Ms. Susan Swiggers, Customer & Regulatory Support, Aspen Oss B.V. - The Netherlands

安定性データに関わる最新の状況を網羅的に解説した後、国別の安定性関係の要件について以下のように述べた。

**中国**… 現行の ChP は、原薬及び製剤の安定性試験に関する一般的なガイドラインを提供している（ガイドランス 9001、p.489-492）：ICH Q1A とほぼ整合している。

有効期限、保存可能期間、再試験日という用語は同じ意味で使用されているようであるが、中国は「再試験」を認めている（ICH Q7 を採用）。

気候ゾーン II の条件（25℃ /60% RH）、または 30℃ /65% RH（INT）を LT 条件として使用することができる。

安定性パッケージには、「影響因子試験」（強制分解）の結果および光安定性試験の結果を含むこと。

DMF にはすべての時点（LT + ACC）における 3 バッチの安定性試験のクロマトグラムを含めること。安定性データは、すべての変更届に必要なである。

**インド**… 「1945 年薬物規則」 および中央医薬品標準管理機構のガイドランス文書番号 IMP/REG/200711。

有効期限を CoA とラベルに記載することが義務付けられている。

原薬の再試験期間の使用は認められていない。

有効期限（インド用）と再試験日（他国用）を同一バッチに適用することは、GMP に従ったものではなく、社内 SOP で対処すべきである。

インドの WHO LT 条件は 30℃ /70% RH である（WHO 国別リスト）。

この条件は同じ気候条件の他国と一致していないため、30℃ /75%RH というやや厳しいゾーン IVb の条件を使用の方が効率的である（注：1945 年医薬品規則の付録 IX には、インドの LT 条件として 30℃ /65% RH が記載されている）。

インドに原薬を輸入する場合、バッチの有効期限／再試験期間が少なくとも 60% 残っていなければならない。

新規原薬については、強制分解試験と光安定性試験が必要である。

**韓国**… 適用ガイドランス（ICH 安定性ガイドラインの完全採用）：

医薬品マスターファイル（DMF）ハンドブック 第 5 版 2020 年 12 月

医薬品の安定性試験に関する規則（2019 年）

室温で保存される原薬の場合、ACC 条件は適切な RH を有する LT 条件と比較して 40℃ /75%RH、または 15℃ 以上であるべきである。

原則として、原薬のリリース時に実施されるすべての登録試験は、安定性について試験されるべきである。特に、特定の試験を省略する場合には、これを慎重に検討すべきである。

少なくとも 1 バッチ（全時点）のクロマトグラムを DMF に含めることが必須である。

他のほとんどの（ICH）地域では、すべての試験／製造活動が GMP の下で実施され、提供されたデータの正確性が十分に保証されているため、この必要はない。

抗生物質（および生薬物質）については、再試験期間の代わりに「使用期間」を設定すべきである。

**General remark**… In case HA questions go further than ICH guidelines, providing a scientific justification for not going along with the request is often the preferred approach.



## How are health authorities inspections evolving in the world of APIs?

講師：Ms. Stéphanie Girard, SEQENS

国／地域別に査察の進展状況を概説され、アメリカについては以下のように述べられた。

The Food And Drug Omnibus Reform Act became law on Dec. 29, 2022

US-FDA に対し、以下のプログラムの強化を求めている

- ▷ リモート・レギュラトリー・アセスメント (RRA) の拡大
- ▷ 相互承認：海外規制当局からの情報提供要請
- ▷ より多くの抜き打ち外国査察 (MUFI) のためのパイロット・フェーズ
- ▷ 潜在的な医薬品不足を示唆する施設の査察に関して、医薬品不足に関する過去の強制措置や警告状、およびそれらの報告を受けて実施されたフォローアップ措置との協議を再開
- ▷ アニュアルレポートの拡張  
承認のみから医薬品不足リストへ  
年度報告書にする

US-FDA Risk Assessment Factors

代替ツールの使用にあたっては以下の要素を考慮

- ▷ FDA または信頼できるパートナーによる査察履歴
- ▷ アプリケーション又は施設特有のリスクが代替ツールで対処可能
- ▷ その製品が緊急の必要性に対応するものである（公衆衛生の危機的状況など）
- ▷ 査察が不可能な状況である（パンデミック、自然災害など）

RRA

- ▷ 施設および／またはその記録の検査の完全な遠隔実施
- ▷ RRA を実施する 2 つの方法（併用または個別）
- ▷ 記録の請求（第 704 条 (a) (4)）
- ▷ リモート・インターアクティブ・エバリュエーション (RIE)

RIE

- ▷ 参加は任意
- ▷ 運営方法：オペレーション映像のライブストリーミング、電話会議、画面共有
- ▷ バーチャル接続の品質の適切さ
- ▷ 参加辞退 → 申請の判断が長引く可能性

GAO (U.S. Government Accountability Office) is preparing a report

- 「FDA と海外のカウンターパートが査察の代替ツールをどのように使用するか；遅くとも 2024 年 6 月まで」
- ▷ 査察を容易にするために、他国が遠隔査察／評価を含むどのような代替ツールを使用しているか？
- ▷ FDA が自身で査察を行う代わりに評価できるような、信頼できる外国の規制当局の検査の頻度は？
- ▷ FDA が相互承認協定 (MRA) をどれくらいの頻度で利用しているか、またそのような協定の利用を拡大できるか？
- ▷ FDA は自身の MRA パートナーによって実施された、中国やインドの施設の査察報告を受け入れているか？
- ▷ FDA が MRA の可能性を検討または拒否した他国はどこか？

Moderated by Dr Rainer Fendt, BASF SE, Board member of APIC  
Chairman of APIC Quality Group

### Supplier Quality Agreements

講師：Mr. Ricardo S. Martins, Vistin Pharma, Norway

品質に関する取決めは、重要度の高い材料やサービスには必須である。

品質要求事項がサプライヤーに明確に伝達され、製品ライフサイクルを通じて維持されることが保証されなければならない。

特定の材料やサービスのリスクに基づき、サインオフに必要な関係者数が異なる場合がある（例：貿易業者が関与する場合）。

特定の要件をカバーする以下のようなテンプレートが用意されている。

- API 中間体：“Quality Agreement Guideline & Template”
- 受託試験所：“Quality Agreement for Laboratories Guideline & Templates”（現在では古い）
- その他の物質やサービス：“Commitment declaration”（近日公開予定）

#### 【推奨事項】

- 品質に関する取決めが合意されている場合、供給契約における品質条項は避けること。
- 望ましい方法は、品質に関する取決めへの簡単な言及を行うことである。
- 法的拘束力を持たせるために、品質に関する取決めは供給契約に関連（参照または付属）させるべきである。
- 供給契約書が存在しない場合、取決めに法的セクションを含めるべきである。
- 供給契約書がある場合は、要求事項が矛盾しないように注意すること。
- 確立された品質に関する取決めの遵守についての検証は重要であり、監査でも行うことができる。
- 既存の品質に関する取決めは定期的に見直し、最新であることを確認すべきであり、サプライヤー又はサービス提供者の定期的な再評価と同時に行うこともできる。

### Quality Agreements: APIC Guidance and Template

講師：Mr. Samuel Perret, SEQENS, Ecully, France, Co-chair of the TF

品質に関する取決めは、法的拘束力のある合意書であり、原薬・中間体メーカー（の製造部門）とその顧客との間で交渉し合意されるものである。品質手順に基づき、品質タスクに関する責任を正式な方法で定義することを目的としている。

そして、品質に関する取決めは、供給契約（商業上または責任に関する条項を含むもの）ではない。

品質に関する取決めは、顧客とメーカー間で多大な作業負荷となっており、時間の損失でもあり、多様性に伴う膨大な複雑さを持っている。これに対し、APIC テンプレートは次のような利点を持つ。

- 作業負担の軽減と迅速な実施（ドラフトやレビュー時間の短縮）
- 複雑さの軽減（多様性の軽減）
- 2017 年以降のテンプレートはジェネリック製品にも独占的製品にも使用できるよう構築

#### 【結論】

APIC テンプレートの使用は Win-Win の視点から行われ、当事者間で議論が生じやすい点についても合意文書を（容易に）作成できるようにする。

# Global Bio & Pharma Plaza 2023 参加報告

2023年9月14日(木)から15日(金)にソウルの Lotte Hotel World にて、Global Bio & Pharma Plaza (GBPP) 2023 が開催され、内外から約 150 名が参加しました。

GBPP は、韓国の製薬およびバイオ医薬品業界の重要なビジネスイベントの1つとなっていて、業界のグローバル化を支援するため、KOTRA(大韓貿易投資振興公社)と KPTA(韓国薬業貿易協会)が共催し、MOTIE(韓国貿易産業エネルギー省)が後援しているものです。

第1日目のプログラムは次の通りで、日薬貿の藤川会長も招待され1時間に亘り講演しました。



## Opening Ceremony

9:40 Opening speech & Welcoming speech by KOTRA, KPTA, and MOTIE

9:50 Photo Session

9:55 Keynote speech by KPTA

“The growth momentum of the Korean Pharmaceutical Industry in the global markets”

10:20 Keynote speech by Global Director, Frost & Sullivan

“Key Trends and Opportunities driving the Global Pharmaceutical Industry”

11:00 VIP Roundtable



商談会会場の準備風景



フォトセッションの様子



## Global Market Access and Registration Seminar

- 13:00 Opening Ceremony
- 13:10 East Asia (Japan), 日薬貿 藤川会長
- 14:10 Overseas M&A investment support by KOTRA, KOTRA
- 14:40 North America (USA), Venable LLP
- 15:10 Europe (Croatia), Octal Pharma d.o.o.
- 15:40 Europe (Spain), Laboratorios Rubio
- 16:10 Africa (Tanzania), Medical Stores Department
- 16:40 Latin America (Brazil), Sindusfarma
- 17:10 Latin America (Paraguay), SYNEX
- 17:40 Closing Ceremony

今回は、これらの中から、KPTA の Lee Dong-hee 副会長と日薬貿藤川会長による講演の一部について、以下の通りご紹介いたします。

## Lee Dong-hee 副会長による基調講演

### “The growth momentum of the Korean Pharmaceutical Industry in the global markets”

#### 1. 行政に求められること

適切な規制が行われる条件として法的基盤や国際標準との整合性が大切であり、そうでなければ規制の遵守は難しい。

#### 2. 医薬品企業の輸出に関する調査結果

調査目的：医薬品輸出企業が直面する困難と支援ニーズの把握

調査期間：2023 年 7 月 24 日～ 31 日

回答数：医薬品輸出企業 156 社の中から 205 名

- ①国産医薬品の主な輸出国は、東南アジアと北東アジアが中心であった。
- ②輸出プランにおいては、アメリカ、カナダ、メキシコ、フランス、ドイツ向けが多かった。
- ③かなりの企業は多様化を志向し、中南米や中東地域への輸出も目指している。
- ④国内製薬企業は、先進国市場に参入するための最も重要な課題として、韓国の規制が世界的に認められることを挙げている
- ⑤医薬品輸出における課題として、輸出額が 100 万ドル以上の企業においては、国毎の規制制度の難しさを挙げ、輸出額 100 万ドル未満の企業においては、グローバルバイヤーを見つけることを挙げている。
- ⑥国内製薬企業は、KOTRA や KPTA による支援プログラムに高い満足度を示しており、特にグローバル展示会や商談会を評価している。

## 日薬貿藤川会長による講演

午後に開催された世界各国への市場参入戦略に関するセミナーにおいて、藤川会長は最初に登壇し、日本のジェネリック医薬品市場への参入にあたって大切な「GMP 省令の改正と検討課題」について、1 時間に亘り講演された。

講演後には、PMDA による査察に関わる問題やオレンジレターに関する質問が寄せられましたが、会長による丁寧な回答によって、参加者は大いに満足した様子でした。

使用されたスライドの一部を以下にご紹介いたします。



講演の様子

### はじめに

#### 日本市場に参入する戦略

- 高品質と競争力のある価格が前提条件
- それ以外で重要なこと（差別化できること）
  - ▶ クオリティカルチャー（正しい企業文化）
  - ▶ 製造所の管理体制
    - ✓ コンプライアンス
    - ✓ ガバナンス
    - ✓ リスクマネジメント

### 本日の内容

1. 日本薬業貿易協会の紹介
2. 日本のジェネリック市場
3. 日本のジェネリック医薬品原薬の調達状況
4. 輸入業者による外国製造業者の選定
5. GMP省令改正と注意点

## 新たに発生した課題（1）

- 全国平均では数量シェア80.7%だが、都道府県によって達成度にバラツキがある。
  - 今後はシェア80%未満の都道府県を80%以上に引き上げたい
- ジェネリック医薬品企業の不祥事が相次ぎ、ジェネリック医薬品に対する信頼感が低下
  - 2021年以降に医薬品企業での不祥事が多発
  - ジェネリック医薬品の使用拡大を急ぎ過ぎたことも不祥事を起こした要因の1つではないか？
    - ✓承認書と簡略した製造が行われていることを経営陣が知りながら、抜本的な対策を講じることなく放置した。
    - ✓生産・出荷拡大に伴い従業員数も急激に増加したため十分な教育訓練が実施されなかった。
    - ✓過度の出荷優先の姿勢が、製造現場や品質管理の現場での不正を誘発した。
    - ✓製造人員は採用できたが、QA/QC部門の人員を増やすことができなかった。

## 輸入業者による外国製造業者の選定基準

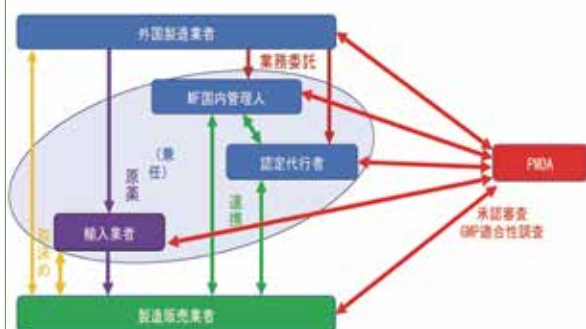
- 長期にわたり質・量ともに安定的に調達が可能かを確認する
  - クオリティカルチャー
  - 品質、製造方法
  - 価格競争力
  - 経営方針
  - 技術力、開発力
  - 構造設備
  - 管理能力、人材 特にQA・QC
  - GMP対応状況
  - 製造キャパシティー、製造品目、輸出入
  - 財務力（会社の安定性）
  - 中間体・出発物質の調達先
  - 国債、カントリーリスク 等々

ジェネリックメーカーの不祥事を受け、製造所の管理体制の確認がより重要になった

- ・コンプライアンス
- ・ガバナンス
- ・リスクマネジメント

COVID-19後、リスクマネジメントとして、上流工程に遡るリスクをサプライチェーン・マッピングにより炙り出すという考え方が強まった

## 関係当事者の連携図



## 日本の薬事手続きや品質管理で注意すべきこと

### 承認取得時

- 医薬品の安全性と有効性を審査するという考え方は欧米と同じだが、実際の審査には違いがある。
  - 欧米の審査では要求されないデータを要求されることがある
  - 審査の中で、薬局方やICH以上の上乘規格設定されることがある（例えば、実測値に基づいて不純物の管理値を厳しく設定される）
  - 原薬メーカーで必ずしもJPの試験をする必要はないが、その場合でも原薬メーカー以外の誰か（基本的には輸入業者）がJPの試験をして適合する必要がある。
  - 原薬の色、臭い、異物に対して、欧米より許容限度が低い

### 承認取得後

- 変更管理の違いに注意
- 何か変更を企画する場合、必ずMF国内管理人もしくは製造販売業者に連絡し、対応を協議する
- 連絡先は内容によるが、製造販売業者との取り決めに規定された事項は必ず連絡する

## まとめ（1）

- 日本の法規制に関する情報を常にアップデートすることが重要
  - 法律、政省令は数年に1度しか改正されない（施行後5年メド）
  - 法律、政省令の改正に続いて、細かい運用に関してガイドラインやQ&Aや通知が発出される
  - 法規制の改正を周知徹底させるために、厚労省、PMDA、日薬連等がセミナーを開催する
  - 原薬製造所における薬機法違反・GMP違反は原薬の供給停止に繋がり、製剤の安定供給を脅かす

法規制は常にアップデートされており、日本にいるパートナーからの情報収集が重要

## まとめ（2）

### ●関係当事者間での連携が重要

- 外国製造業者、MF国内管理人、認定代行所、輸入業者、製造販売業者、規制当局という関係当事者全ての連携が重要
- 関係当事者それぞれが品質・安定供給に関する情報を積極的に発信し情報共有のうえ、必要であれば対策を講ずる
- 関係当事者間の関係維持に努める

充分なコミュニケーションが、トラブルの予防とトラブル発生時の迅速な対応に繋がり、原薬の品質と安定供給が確保される

韓国産原薬の品質・安定供給確保のために、韓国原薬メーカーの皆さまには日本の法制度の理解と日本側関係当事者との連携をお願いします



# 「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」報告書ポイント

令和5年（2023年）6月9日に厚生労働省の「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」が報告書をまとめましたので、そのポイントを以下に転載します。

## 医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する 有識者検討会報告書（ポイント）

- ・検討会では、革新的医薬品の日本への早期上市や医薬品の安定的な供給を図る観点から、現状の課題を踏まえ、流通、薬価制度、産業構造など幅広い議論を実施してきた。議論のとりまとめとして、以下の対策を提言する。

### 安定供給の確保

#### 【主な課題】

後発品を中心として、多くの品目が出荷停止等の状況。背景には、小規模で生産能力も限定的な企業が多い中、**少量多品目生産が行われる**といった**後発品産業の構造的課題**が存在している。

#### 【対策の方向性】

##### 少量多品目生産といった後発品産業の構造的課題の解消等

- ・企業の**安定供給等に係る企業情報を可視化**。当該情報を踏まえた新規収載や改定時の**薬価の在り方**を検討
- ・上市に当たって**十分な製造能力等を求める仕組みの構築**
- ・業界再編も視野に、**品目数の適正化や適正規模への生産能力強化**を進め、少量多品目生産といった構造的課題を解消する観点から**薬価の在り方**を検討するとともに、品目数の適正化に併せた**製造ラインの増設等への支援**などを検討。ロードマップを策定し、集中的な取組を実施
- ・製造効率の向上と品質確保の両立が図れるよう、異業種におけるノウハウの活用について検討するとともに、迅速な薬事承認を可能とする体制の確保や変更手続のあり方を明確化することで、製造効率の向上に向けた企業マインドを醸成することについて検討
- ・後発品以外も含めた**医療上必要性の高い品目の安定供給の確保**に向け、薬価の下支え制度の運用改善を検討し、中長期的には、採算性を維持するための仕組みを検討（その際、企業努力を促す観点や保険財政のバランスを確保する観点を考慮）
- ・原薬等の共同調達等の取組を促す
- ・後発品産業のあるべき姿の策定やその実現に向けた議論を行う**会議体の新設**

### 創薬力の強化

#### 【主な課題】

日本起源品目の世界市場シェアが低下するなど、**我が国の創薬力が低下**。新たなモダリティへの移行に立ち遅れる等、研究開発型のビジネスモデルへの転換促進が必要な状況にある。

#### 【対策の方向性】

##### 新規モダリティの創出支援

- ・積極的な新規モダリティへの投資や、国際展開を見据えた事業展開を企業が行うよう政府一丸となった**総合的な戦略**を作成
- ・新規モダリティに係る**新薬候補探索**（シーズ・ライブラリ構築）等の支援を検討
- ・バイオ医薬品の製造や人材育成支援を通じた、**バイオシミラーの国内製造の促進**

##### 創薬エコシステムの構築

- ・ベンチャー企業について、資金調達や知財戦略等、開発から上市、海外展開まで一環したサポートの実施
- ・製薬企業やベンチャー企業、アカデミアとのマッチング促進に向けた取組の実施

##### 革新的創薬に向けた研究開発への経営資源の集中化

- ・研究開発型企業においては、**革新的創薬に向けた研究開発への経営資源の集中化**を図るべきであり、特許期間中の新薬の売上で研究開発費の回収を行うビジネスモデルへの転換を促進するため、薬価制度の見直し等を行うことが必要である。
- ・併せて、諸外国に比べて長期収載品の使用比率が高いこと等を踏まえ、**長期収載品による収益への依存から脱却**を促すため、原則として後発品への置換えを引き続き進めていくべきである。
- ・その際、**長期収載品の様々な使用実態に応じた評価**を行う観点から、**選定療養の活用**や、**現行の薬価上の措置の見直し**を含め対応を検討

## ■ ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの解消

### 【主な課題】

欧米では承認されている143品目が日本で未承認。うち、国内開発未着手のものが86品目あり、**ドラッグ・ロス**が懸念される。開発未着手品目は、ベンチャー企業発、希少疾患用医薬品、小児用医薬品の割合が多い。

### 【対策の方向性】

#### 革新的医薬品の迅速導入に向けた環境の整備

- ・国際共同治験への対応の強化。特に、国際共同治験に参加するための日本人データの要否等、薬事承認における日本人データの必要性を整理
- ・希少疾病用医薬品指定制度について、早期段階から指定できるよう制度を見直し
- ・小児用医薬品の開発計画策定の促進や、新たなインセンティブを検討
- ・海外ベンチャー等に対し、日本の制度を伝達

#### 現に発生しているドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスへの対応強化

- ・AMED研究事業による支援により、先進医療・患者申出療養等による治療の早期実施が可能な体制の構築

#### 日本市場の魅力向上させる薬価制度

- ・新規モダリティなどの革新的医薬品についての新たな評価方法を検討
  - ・医療上特に必要な革新的医薬品の迅速導入に向けた新たなインセンティブを検討
  - ・ベンチャー発品目の新薬創出等加算における適切な評価の在り方を検討
  - ・医療上特に必要な革新的医薬品について、特許期間中の薬価維持の仕組みの強化を検討
  - ・市場拡大再算定について、再算定の対象となる類似品の考え方の見直しを検討
  - ・医療保険財政への影響を考慮しメリハリをつけた対応などを検討
- ※上記の薬価上の措置は創業力に係る対策の方向性も兼ねている

## ■ 適切な医薬品流通に向けた取組

### 【主な課題】

- 取引価格のばらつきは、①取引条件等の違い（例えば都市部と離島の配送コスト）から必然的に発生するものと②薬価差を得ることを目的とした値下げ交渉により発生するものがある。
- 現在は、医薬分業の進展とともに、取引主体が医療機関から薬局にシフトしている。
- こうした中で、チェーン薬局・価格交渉を代行する業者の大規模化により価格交渉力を強め、経営原資を得ることを目的に、医薬品の価値に関わりなく前回改定時と同じベースでの総値値引き交渉が行われていることなど、薬価差を得る目的での取引が増加。一部で過度な薬価差の偏在が課題となっている。
- 特に長期収載品や後発品は、品目数が多いことから、価格交渉の実務的な負担を減らす観点から、総値取引が行われることが多く、値引きの際の調整に使用されるため、薬価の下落幅が大きくなっている。

### 【対策の方向性】

- ・まずは、流通関係者全員が医薬品特有の取引慣行や過度な薬価差等の是正を図り、適切な流通取引が行われる環境を整備するため、医療上の必要性の高い医薬品について、従来の取引とは別枠とするなど、総値取引改善に向け、流通改善ガイドラインを改訂

### 【引き続き検討すべき課題】

- ・購入主体別やカテゴリー別の取引価格の状況や過度な値引き要求等の詳細を調査した上で、海外でクローバックや公定マージンが導入されていることも踏まえ、流通の改善など、過度な薬価差の偏在の是正策を検討
- ・薬剤流通安定のためのものとされている調整幅について、流通コストの状況等を踏まえ、どのような対応を取り得るか検討



## 令和5年 秋の褒章について

日本薬業貿易協会の藤川伊知郎会長が令和5年秋の褒章において、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。藤川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。

## 会員の皆様へのお知らせ

### 当協会建物（東京都北区）の空調工事に伴う休業について

当協会の建物につきまして、作業環境の確保及び空調機器の更新等が必要なことから、次のように2期に分けて工事を行うこととなりました。

つきましては、工事期間中の営業は休ませていただきますので、お知らせ申し上げます。

皆様にはご不便をお掛けしますが、ご理解いただきたく、よろしくお願い申し上げます。

なお、大阪試験所は工事の対象外となっておりますので通常通りです。

【第1期】令和6年4月27日（土）から令和6年5月6日（月）

【第2期】令和6年8月7日（水）から令和6年8月18日（日）



一般社団法人 日本薬業貿易協会

日本薬業貿易協会報 第20号

2024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>