



JAPAN
PHARMACEUTICAL TRADERS'
ASSOCIATION

日本薬業貿易協会

JAPTA Quarterly 日本药业贸易协会会报 第11号

2018

1

January

2018年1月25日発行（年3回発行）

「年頭のご挨拶」 一般社団法人日本薬業貿易協会会長 角田秀雄

「新年御挨拶」 厚生労働省 医薬・生活衛生局長 宮本真司

「新春座談会」

出席者／角田秀雄会長 藤川伊知郎副会長 市山一聖事務局長 藤野保顧問（司会）

緊急 第20回
特集 APIC/CEFIC 欧州会議



CONTENTS

03 「年頭のご挨拶」

一般社団法人日本薬業貿易協会会長 角田秀雄

04 「新年御挨拶」

厚生労働省 医薬・生活衛生局長 宮本真司

06 「新春座談会」

出席者／角田秀雄会長 藤川伊知郎副会長 市山一聖事務局長 藤野保顧問（司会）

12 第20回 「APIC/CEFIC 欧州会議」

1. 品質指標—最近の業界経験

アメリカ合衆国 ジョンソン & ジョンソン Betsy Fritschel

2. API 製造業者の査察と国際協力

EMA 全委員会と査察部部長 Anabela Marcal

3. 原薬出発物質 (Regulatory Starting Material) : GMP の視点

ベルギー・ヤンセンファーマ François Vandeweyer

4. API の GDP: 改訂 APIC ガイド、どのように GDP を実施するか

APIC QWG Jelle von Gauwbergen

5. API の偽造: 現実の世界へようこそ!

アイルランド HPRA Hugo Bonar

6. 連続製造プロセス: 業界での経験

アイルランド イーライ・リリー Raymond Boyse

7. EDQM の最近の活動についての総括

EDQM Hélène Bruguera

8. ICH Q11 Q&A 出発物質の選択とその正当化の議論——審査当局の見方

イギリス MHRA Keith McDonald

9. ICH Q12 Step 1 医薬品のライフサイクル管理

Co-opted CHMP メンバー ICH Q12 EC トピック主任 Jean-Louis Robert, Ph. D.

10. 日本でのジェネリック医薬品レビューの現在のステータス

PMDA ジェネリック医薬品等審査部 岡田佑輔審査専門員

11. ICH Q3D 信頼と協力のための努力

ドイツ AET Alfred E. Tiefenbacher

12. ICH Q3D 世界的実施: ジェネリック業界の見方

ドイツ Mechthild Sander Alfred E. Tiefenbacher

13. ICH Q3D-QWP の視点 (Quality Working Party, EU Committee)

スウェーデン医薬品庁 Sven-Erik Hillver

14. API のバリエーションを持つジェネリック業界の経験

ベルギー Medicines for Europe Koen Nauwelaerts

15. 承認後の変更: 事例研究

オランダ アスペン Oss b. v.、グローバル CMC RA/CRS マリエケ・ファン・ダーレン (APIC 理事)



年頭のご挨拶

一般社団法人日本薬業貿易協会

会長 角田秀雄

新年おめでとうございます。

旧年中は皆様に多大なご支援を賜り、厚く御礼申し上げます。

また昨年は、試験件数の急激な増加により、試験日数が長くなり、ご迷惑をおかけしたことをお詫び申し上げます。

お陰様で大阪試験所は無事移転完了し、増加する試験に対応できるようになりました。東京の試験所も増設工事と改修工事を5月中には完了し、大幅に受け入れ態勢が強化されます。

会員の皆様におかれましては、商社とMF国内管理人としての業務負担が増加していることと申します。

協会の法規委員会ではMF国内管理人業務の明確化などを関係の業界団体と行政に求めているところですが、なかなかご理解いただけないのが現状です。我が国もPIC/Sのメンバーになってからいろいろ新しい要求がでてきて、その対応に追われているところでもあります。

最近ではデータインテグリティ（DI）という新しい課題への対応を迫られています。協会では大阪試験所にも信頼性保証部担当者を配置して、DIの整備を含めたGMP管理強化に取り組んでいます。

欧州原薬委員会（APIC）との関係も年々深まっております。昨年10月にはAPICの年次総会にPMDAと共に参加して、意見交換をいたしました。

今年のCPhI JapanにもAPICは参加予定であり、協会と一緒にフォーラムなどを開催し、同時に厚労省・PMDAとの面談により、欧州の意見を直接訴える予定であります。変更管理の問題については欧米と日本での運用の違いなどを詳細に説明しており、当局の理解も深まりつつあります。

中国医薬保健品輸出入商会（CCCMHPIE）は、今年も30社ほどの企業を同行してCPhI Japanに参加し、70社ほどの中国出展社と合わせてフォーラムやマッチメイキングを開催する予定です。これには日薬連のご協力を得る予定です。

CPhI Chinaにおいては、毎年CCCMHPIEが積極的に協力してくれ、今年は100人以上入る部屋を用意してくれますので、薬機法について説明し、意見交換をする予定であります。

韓国、インドの業界団体とも交流予定ですが、まだ具体的な予定は決めておりません。

近年、協会の活動も拡大してきましたが、試験所移転あるいは増築などにより、今年から多額の借入金返済が始まりますので、支出を抑えて試験料金の値上げを少しでも先に延ばせるように努力してまいります。会員の皆様には是非沢山の試験を依頼して頂きますようお願い申し上げます。

今年が皆様にとりましても協会にとりましても良い年でありますように祈念して、新年のご挨拶と致します。

新年御挨拶



厚生労働省 医薬・生活衛生局長
宮本真司

1984年一橋大学法学部卒業。

同年厚生省に入省。

保険局、香川県民生部高齢者対策室課長、厚生科学課長補佐、薬務局経済課長補佐などを経て、医薬食品局総務課長、東北厚生局長を歴任し、日本年金機構理事（事業企画部門担当）を経て、2017年7月より現職。

謹んで新年の御祝辞を申し上げます。

年頭に当たり、今年の医薬品、医療機器、再生医療等製品の行政を展望し、所感を述べさせていただきます。

まず、昨年の特別国会において、C型肝炎救済特別措置法が改正され、給付金の請求期限が5年間延長されました。特定フィブリノゲン製剤等によるC型肝炎ウイルス感染被害者の早期救済を図るため、厚生労働省としては、医療機関に対し、医療記録からの投与事実の確認や、確認された方へのお知らせと肝炎ウイルス検査の受検勧奨を行うよう促すとともに、本法の内容の周知に努めてまいります。

次に、少子高齢化の進行、再生医療・AI等の科学技術の進歩、国際化の進展など、行政を取り巻く環境も変化している中、国民の皆様にも有効かつ安全な医薬品、医療機器、再生医療等製品をできる限り早くお届けするため、承認審査等を行う独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の機能の強化をはじめ、様々な施策を進めてまいります。

特に、世界に先駆けて日本で開発され、早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる画期的な医薬品、医療機器、再生医療等製品の審査期間を通常の半分にするなど、各種支援により早期の実用化を目指す「先駆け審査指定制度」について、昨年3回目の募集を実施しました。また、昨年医薬品と医療機器の承認において「条件付き早期承認制度」を導入いたしました。こうした制度を活用して、革新的な医薬品・医療機器等の早期実用化を推進してまいります。

一方、革新的な医薬品の中には、有効性の発現の仕方、副作用の種類や頻度が既存の医薬品と大きく異なるものがあります。そのような医薬品については、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、その医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対し、副作用が発現した際に対応が可能な医療機関でのみ使用を認めるなど、医薬品の最適な使用を推

進することが重要です。こうした観点から、最適使用推進ガイドラインを作成し、医療現場での普及に努めてまいります。

また、これまで医療情報データベースシステム「MID-NET」の構築を進めてまいりましたが、平成30年度から本格運用を開始し、製薬企業やアカデミアの方にも薬剤疫学解析などに活用していただけるようになります。また、本年4月に改正GPSP省令が施行され、製造販売後調査の一類型として「製造販売後データベース調査」が位置づけられることとなります。大規模な医療情報の活用により、医薬品等の安全対策の高度化と効率化をさらに推進してまいります。

国際的な取組に目を向けますと、昨年10月には、日本、米国、EU、中国等の世界29か国の薬事規制当局の責任者が集まる「薬事規制当局サミット」が京都市で開催され、日本が初めて主催しました。本サミットでは、再生医療等製品に関する国際的な規制調和の推進等が合意されたことから、各国と連携しながら、合意事項の実現に向けて、更なる国際協力を進めてまいります。

また、近年の国際化の進展に対処するために「国際薬事規制調和戦略」を策定しており、これを着実に実施してまいります。PMDAに設置したアジア医薬品・医療機器トレーニングセンターでは、国内外でアジア等の規制当局を対象とした医薬品・医療機器の規制に関する研修を実施しています。昨年は一昨年を大きく上回る数の参加者が集まる等、海外からの評価が高まっていますが、本年はさらに、対象国をアジアから新興国に広げるなど、その活動を充実強化してまいります。

本年は、医薬品規制調和国際会議（ICH）等を日本で開催する予定であり、引き続き、国際規制調和において主導的な役割を果たしてまいります。

地域で暮らす方々が医薬品等を適切に使用いただく環境づくりも重要です。薬物療法におけ

る有効性や安全性の確保や、地域住民による主体的な健康の維持、増進に向けて、かかりつけ薬剤師・薬局が、地域包括ケアシステムにおいて医療機関等と連携しつつ、在宅医療・介護の一翼を担っていくよう、薬局、薬剤師のあるべき姿の実現を図ってまいります。

また、現在、日本の少子化により、献血可能な人口が減少しています。そのような中でも、将来にわたり血液製剤の安定供給を確保すべく、特に若年層への普及啓発活動の強化等、献血の推進に取り組んでまいります。

違法薬物対策にも力を入れていく必要があります。覚醒剤事案については、検挙者に占める再乱用者の割合が近年は6割を超えており、再犯防止の取り組みも行っています。また、大麻事犯については、インターネット上で「タバコよりも危険ではない」等の誤った情報が流布されており、これに影響を受ける、特に若年層に乱用が広がっている傾向が見られます。そのため若者向けの薬物乱用防止の啓発に更に力を入れるとともに、取締を徹底してまいります。

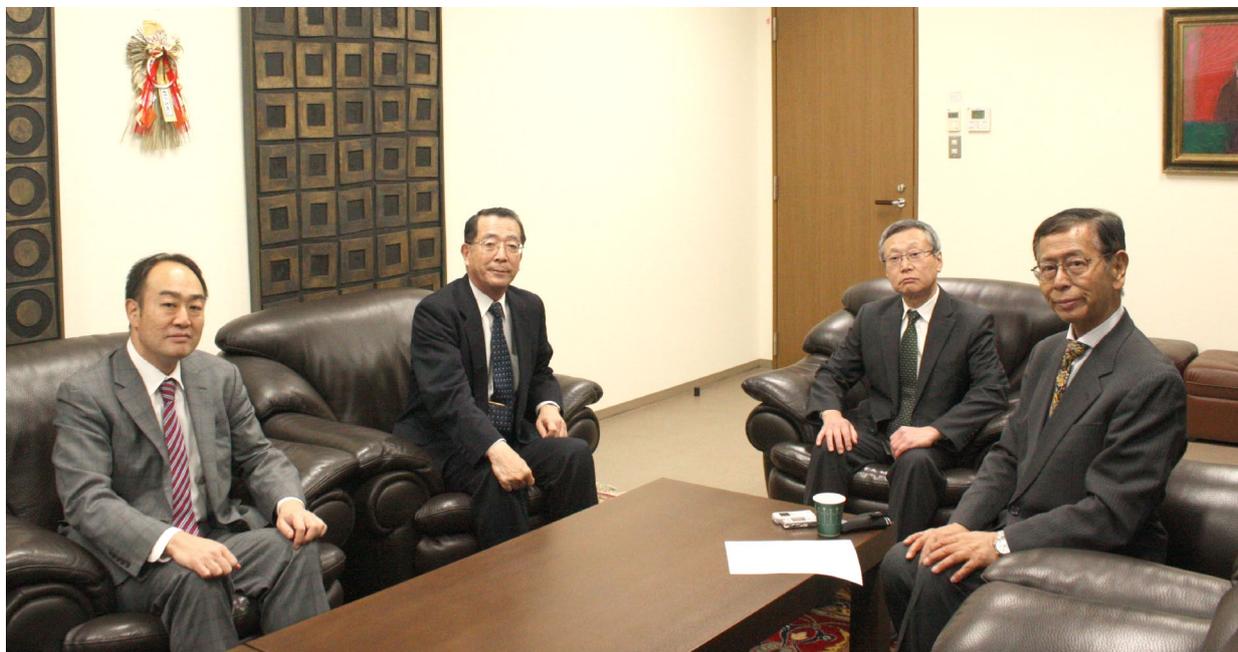
また、薬物乱用対策推進会議において、政府全体での薬物に対する強力な取締り、広報啓発その他総合的かつ積極的な施策を推進するため、本年夏までに、次期計画である「第五次薬物乱用防止五か年戦略」をとりまとめます。

今後とも、国民の皆様には有効かつ安全な医薬品、医療機器、再生医療等製品をできる限り早くお届けするという責務を果たすとともに、平成25年の医薬品医療機器法改正法に定められた検討規定に基づき、制度の見直しを進めてまいります。このような取組に向け、関係者の皆様とも、透明性のある率直な意見交換等を行いながら、施策を進めてまいりたいと考えています。

皆様の医薬品・医療機器行政に対する一層の御理解と御協力をお願い申し上げますとともに、皆様方のますますの御発展と御多幸をお祈りいたしまして、新年の御挨拶といたします。

新春座談会

2018年の年頭にあたり、当協会の役員が集まり座談会を行った。業界の抱える問題や解決に向けた活動・新年の展望など語り合った。



■ 昨年を振り返って

司会（藤野保顧問・以下司会） あけましておめでとうございます。新年早々、ご多忙中お集まりいただき有難うございます。

まず最初に角田会長にご挨拶とメッセージをいただきたいと思うのですが、今年のことを振り返っていただき、どんな状況だったでしょうか。

角田秀雄会長（以下角田） 昨年のご承知の通り、急激な試験件数の増加があって、少し、後手に回った感がありますが、大阪試験所の移転拡張が春に完了しました。引き続き東京も拡張工事に着工し、今年春には完成予定になっております。会員の皆様には一時期試験日数が1か月を超える事態を招いたことをお詫び申し上げます。それが影響しまして、昨年後半から試験依頼件数が大幅に減少という事態になっておりますが、大阪試験所は十分余裕がありますので、試験依頼の増加回復を期待しているところであります。

東京も試験依頼件数は多いのですが、休日出勤などで対応し、現在では10営業日前後で対応しております。

是非会員の皆様には協会試験所を利用していた

だきたいと思っております。

昨年から大阪にも信頼性保証部担当者を配置して、東京、大阪のどちらもGMP基準に則って業務が遂行できるような体制作りに取り組んでいます。そういうことで作業手順書などの整備を今年前半で完了させたいと思っております。製販の監査にも信頼性保証部と一緒にやって対応するようにしていきます。

藤川伊知郎副会長（以下藤川） 大阪試験所は信頼性保証部担当者が新たに配置されましたし、大阪の会員の方は施設も見学されていると思いますが、試験室も広々として効率の良い試験ができる体制になっております。現在では試験日数もかなり短縮されており、使い勝手は非常によくなっています。

■ 協会全体の活動について

司会 協会全体の活動についてはどうお考えですか。藤川副会長には昨年は海外にも行っていただいておりますが、原薬の需要、供給について協会活動全般について、お聞かせください。

藤川 去年の後半くらいからジェネリック医薬品（GE）の使用シェアの拡大スピードが以前に比

べると少し落ちたきらいはありますが、現在では70%くらいまで進んでいるようです。若干遅れ気味かもしれませんが。政府の政策通り市場が拡大していると思います。その中でオーソライズド・ジェネリック（AG）がそれなりに重要な位置を占めているとか、GE といっても抗がん剤、バイオシミラーの所にはなかなか拡大しづらいという問題もありますけれど、これから先の80%目標に向けて粛々と進んでいくのかなと考えています。一方、原薬も安定供給ということで、これから益々、役割が重要になってくると思います。特に品質管理に対しては要求が厳しくなっていますので、我々は輸入業者ですが、海外のサプライヤーと一緒にどうやって安定供給、品質確保をしていくか、益々重要になっていくと考えています。

■ データインテグリティ対応について

司会 最近データインテグリティ（DI）が巷では言われるようになってきていますが、試験所もその準備はされているのでしょうか。

角田 現在、コンサルタントの力を借りてコストも考えながら、DIに対応できるようなシステムを構築できるよう準備に取りかかっています。

■ 大阪移転・試験所増築工事後の展開について

司会 事務局長に伺いますが、東京は増築工事が着々と進んでいますし、大阪は移転拡張が完了しましたが、今後、どういう方向に展開して行っほしいか、考えをお聞かせ下さい。

市山一聖事務局長（以下市山） 先ほど会長からも話がありましたが、試験設備の整備と共に、東京、大阪のGMP管理体制を統一して両方が利用できるような体制にしていって、どちらか片方に偏った試験対応にならないようにすることにより、試験日数が遅延しないようにできればと思っています。信頼性保証部の体制の充実については、必要なことではありますが、コストもかかる話ですので、財政状況も考えながら充実していく必要があると思っています。

昨年後半から大阪試験所の利用が少なくなっていますが、早急に会員の皆様へ大阪試験所の現状を説明し、協力要請して、できるだけ早く回復させたいと思っています。

■ 輸入原薬の品質について

司会 今、協会試験所で受託し提供した試験データの利用の仕方が変わってきているような印象を受けていますが、どうでしょうか。今までは輸入したものの品質検査でしたが、検査を一度するのであれば、そのデータをお客様の製造販売業者（製販）が自分たちの受入検査をしなくてもいいのではないかといった発想が出てきているようなことを伺ったのですが、どうでしょうか。

藤川 実際には製販は契約で謳っていなければ、自社で試験しているはずですが、原薬サプライヤーも試験するし、製販も試験しており、それを省略するのではなくて、それぞれがやっていることを突き合わせて、より品質管理をきちっとしていこうということで、使われていくのではないかと思います。

角田 協会試験所の課題は、あるとき突然たくさんさんの試験依頼がくることがあります。その場合全体の試験日数が通常より増えてしまいます。それが予測つかない。今後は会員、製販の協力を得て、東京、大阪両方の試験所を外部試験機関として登録してもらっておけば、空いている方の試験所へ回して試験ができます。ピーク時の件数に合わせて人員確保すると財政が持ちません。試験所運営委員会でも議論していますが、再度、会員、製販にお願いして東京でも大阪でもどちらでも試験が行えるような体制にしていけば、試験の数の平準化に役立つのではないかと考えています。

司会 最近は購入数量が増えているので、海外の出荷試験ぎりぎりの製品も来るようになって、受入検査をやるとこちらの規格に合わないと思われることがあり、再検査、再々検査が必要になって検査回数が増えているのではと思われますが、その辺の予防措置みたいなものは何か考えておられますか。

角田 この問題は以前からあります。原薬メーカーなりに品質向上していますが、それでもロットによっては不適になるものは防げません。不適が出ると、その原因を探るためにもう一回試験をします。それで適合したときは、再度その結果が間違いはないか試験をします。

これは手順書で決められていることなので、今後も減ることはないだろうと思います。

司会 そういう意味では本当は製販に現地に



角田秀雄会長

行ってもらって原薬メーカーを指導するといったことがあってもよいのではないのでしょうか。

角田 それはどうでしょう。指導して改善するという部分もあるかも知れませんが、製品によっては難しいものもあります。局方の国際的調和や相互受け入れは進行中ですが、日本ではJPの試験にこだわりがあります。欧米向けに輸出している海外メーカーはEPあるいはUSPを中心に動いています。我々はJPに合うものを買わざるを得ません。日本向けだけに作るという例は少ないです。

司会 今後、行政当局や製販がその辺の啓発を進める必要があるかも知れませんね。JPをもう少しプロモートするかどうかですね。

角田 JPを世界に普及させるということは希望はしますが、普及させるコストを考えると膨大なものになると思います。欧米が何十年かけて築いた努力をこれからやるよりも日本側が海外の公定書も受け入れるというのが合理的な判断だと個人的には思います。

司会 その辺は解決すべき問題が大分あるかも知れませんか。

角田 作る側の立場に立てば量の多いところの基準を優先するのは当然ですから、日本のジェネリックは市場が大きいと言っても、購入する量が少なければ発言力は何年経っても強くならないと思います。

■今年のCPhIについて

司会 今年もいろいろな行事があると思いますが、CPhIではどんな計画を予定されていますか。

藤川 我々の活動も4月のCPhI Japanからスタートしますが、7年前から講演会やパネルディスカッションをやっています。その中で日本の薬

機法や原薬の安定調達に関したことをテーマにやっていますが、今年はまだ詳細は決まっていません。

司会 CPhI Chinaはどうですか。会長が昨年12月に中国医保商会とコンタクトを取られたようですが。

角田 中国医保商会の立場から、中国メーカーにはもっと良い企業がたくさんあるので、日本はそういう良い企業と取引してほしいという要望があり、今年の4月CPhI Japanでも話をしたいと言っています。日本への輸出額は昨年も2ケタくらい伸びているようで喜んでおられました。

一方で我々から見れば、まだまだGMPをしっかり守れていないメーカーがあるので、是非そういう人に講義をする場を下さいと言っているのですが、それはCPhI Chinaで説明してほしいと言われていきます。CPhI Japanでは中国側の説明とマッチメーキングに絞ってやりたいという要望がありました。

藤川 薬事規制については、昨年のCPhI ChinaでもPMDAの講演や我々が行ったQ&Aセッションでも会社によって法律の理解にかなりバラツキがありますので、今年のCPhI Chinaでも薬事規制について引き続き行う意味があると思います。

角田 中国医保商会からはCPhI Chinaでは時間をたっぷりとるので、丁寧に薬機法の説明をやってほしいと言われています。CPhI Japanではビジネス中心だと先方は捉えています。

司会 上海のCPhI Chinaもそれなりの方向性は出てきて、よかったのではないかと考えておりますが、如何でしょうか。

角田 3日間のCPhI期間中、何せ1日しか開催できないので、参加者も少ない。全メーカーに影響力が及ばないのが歯がゆいのですが、やらないよりはいいと思います。もう一つは中国も急速にGMPに従って原薬メーカーの査察をして、不備な会社を営業停止にするという強硬手段で会社の体質改善を急いでいる気がします。特に試験室のDIに関してはかなりの会社がそれに対応した機器を購入してデータを全部一つのサーバーに集約するという体制が整ってきましたから、日本企業よりアメリカに近い水準にあると思っています。

司会 中国もICHに昨年からおブザー参加するようになりましたから、インドに比べて積極的と思われます。

角田 ICHに参加しているということが、中国企業にはまだ広がっていません。中国当局でも一

部の人しか知らないという印象を受けています。中国全体がグローバルな流れにも従うという雰囲気にはなっていない。今、急いでいるのは排水と大気汚染対策はエリア毎の行政府が熱心に取り組んでいます。排水設備がない企業は営業停止になっています。

司会 医薬品原料でも高活性の物は作れないという現象が起きています。今までは作れたものが作れなくなるという可能性も出てきていますね。

角田 人件費も高騰していますので、今後、中国の原薬価格が安いという時代はそう長くは続かないような気がします。

司会 そうなるとインドから購入するようになりますか。

角田 インドからかどうかは分かりませんが、日本の薬価がこのまま下がり続けると、製販も我々商社も商売の存続が危くなる可能性すら感じます。

■ 欧州原薬委員会 (APIC) との協力について ■

司会 欧州の原薬メーカーの団体で APIC というのがありますが、ああいう所で色々やっていることについて、もう少し日本も積極的に参加できるような窓口を作ってもらってはどうでしょうか。APIC は欧州内の改革だけに留まっているように思えます。米国の会社は子会社の一部が参加していますが、世界的にみると原薬は中国やインドなどが大量に供給しています。欧州は欧州のルールだけで固めてしまうわけにはいかないと思います。かといって、日本の業界団体では原薬工と日薬買が原薬ビジネスを長くやっていますが、将来的にはどうなるのでしょうか。

藤川 APIC も原薬関係団体といつつも、欧州の大きな製薬メーカーも加入しており、製剤と原薬が一緒になって話し合うのがいいということで、そこへ行政、WHO など関係者が入る場を敢えて作っていることだと思います。日本もここ何年か参加しています。その場で何かを決めるということではなくて、参加して意見交換することが必要だと思います。扱っているのが原薬だから原薬の話だけをするというのではなく、薬業界全体の話をするというのがいいと思います。その方向になるのかなという気がします。

司会 先ほど ICH の話が出ましたが、APIC もオブザーバー参加することになりましたので、原薬



(司会) 藤野保顧問

に関する意見も間接的には具申できると期待していますが、どうでしょうか。

藤川 実際に製造に関わる現場の声も聴いて、そういった意見も取り込んでいかなければ、非現実的なものを作っても仕方がないということだと思います。

角田 欧州の良い点は、行政と民間が常に話し合う場を持って、いろんなルールを作る上でも両方ともコスト意識を持ってルール作りをしているので、決まったルールがすんなり実行されています。日本は少し前までは、厚労省と色々な団体が自由にミーティングを持って、年中意見交流していたので、通知が出ればすんなり受け入れられていました。それが最近では交流が減っているのか、行政の今の姿勢はどちらかという取締りという意識が強いように見えて、そこにはコスト意識がないように思えます。そこが欧州と日本の大きな違いだと思います。行政と産業界がもっと討論できる場があれば日本の薬業界ももっと活性化されると思います。

司会 行政に強く感じるのは、輸入原薬が増えていることについて、ある種の危機感を持ってほしいということです。国際分業が進んでいる中で万一供給がストップした場合の準備が感じられません。

角田 海外原薬メーカーは日本市場がなくても食っていける、売り手市場になっています。本当は国産がいいが国産がない場合、海外に頭を下げて売ってもらっている、こういった現状を産業界も行政にもご理解いただけたらと思います。

司会 特に中国の場合、合併させて規模を大きくしていくという産業政策はないのでしょうか。

角田 その傾向はまだないですね。逆に品質が悪い所は潰される方が多いように思います。



藤川伊知郎副会長

司会 国際展開も今後考えなければなりません。CPhI (Japan, China)、APIC もそうですが、今後、重要になるであろうインドについては、どうお考えですか。インドのCPhIについては時々お誘いはあるのですが、過去にアプローチして余りよい結果を得ていないため、そのままになっています。

藤川 多分、中国と同じような形ですかね。どうやって人を集めるのかは別として、テーマとしては中国でやってきたようなことをやることになるのでしょうか。韓国もやったり、やらなかったりですが、韓国もPMDAのアジアシフトの中に入っているの、何かやった方がよいと思います。

角田 インドも交流したい国ですが、インドの団体は頻繁に人が代わり、日薬貿とのチャンネルが確立していません。また日薬貿も人が少ないため、そこまで手を広げられません。韓国はKPTAという日薬貿と同じような団体があって、先方も交流を望んでいます。準備期間がいつも短か過ぎて、今年のCPhIについて昨年12月に問い合わせましたが、今だに何も返事がありません。なかなか、交流が深まりません。

司会 国と国との付き合いも一方ではあり、他方でそれが影響しているのでしょうか。ビジネスの場ではこれまで余り感じられなかったですが。

角田 韓国の原薬メーカーは以前より輸出意欲がないように感じます。日本に対しては積極的なアプローチはここ1、2年減っている。むしろ韓国は国を挙げて中近東、アフリカ方面の市場開拓に行っているように感じます。

■ 今年の原薬輸入の見込みについて

司会 GEシェアは伸びると思いますが、原薬の輸入は伸びる余地があるのでしょうか。

藤川 多分伸びるでしょうね。GE製販の話では80%時代に備えた設備投資は済んでいて、あとはどれだけ伸びるか。昨年前半くらいは在庫調整的な面がありましたが、伸び方が少し鈍ったといえども伸びています。ただ、原薬の価格競争が激しくなるでしょうね。

司会 薬価制度改正があり、まず、先発薬に影響があって結果としてGEが下がる、そうすると原薬の価格にも値下げの圧力がかかることになります。

角田 今年からもっと問題になりそうなのは、MF国内管理人業務のコストです。今もものすごくかかっていますが、今後もPMDAの姿勢が変わらない限り、このコストが増えていくと思います。原薬の価格が上がって、薬価が下がってくるとMF国内管理人をやっていると採算を維持するのが難しくなってきます。もう少し、業界全体でMF国内管理人業務に対して正当な報酬が支払われる仕組みを検討しないといけないのではないのでしょうか。

司会 今までの議論を聞いていて、これまで行政当局との遣り取りもしていましたが、行政当局はこの辺のことについて理解を示す反応はあったのでしょうか。

市山 厚労省医政局経済課に窓口になってもらって関係各課を集めた勉強会がありますが、これまで2年間で2回しか開催されておらず、まだまだ、こちらが言っていることについて十分理解してもらっている状況にはありません。現在、法規委員会を中心として、メンバーも増やして盛んに色々な意見をくみ上げた形のを、もう一度要望書として取りまとめていますので、今年は早々に厚労省に持ち込んで理解を深めてもらう努力を、こちらとしてもしていく必要があると思っています。

■ 医薬品適正流通基準 (GDP) について

司会 欧州では偽薬対策と保管と輸送中の温度管理の二つのポイントについて厳しく言っているだけで、他については詳しく触れられてはいませんが、日本はどういう形になるのでしょうか。

角田 原薬について言えば、輸送中の温度管理については、戦後何十年もそういう管理をしなくて、輸入した原薬が変質した事例は知る限り1件も起きていません。そういう事実を無視して欧米

のような発想で輸送中の温度管理が本当に必要かどうか、科学的な検証をした上で、導入するかどうか判断していただければいいと思います。今の所、原薬は GDP から除かれると聞いていますが、これが過度な要求であれば、そのコストが補償されるような措置まで考えて導入されないと商社は立ちいかなくなるだろうと思います。

保管場所も含めて、色んな要求が話題になっていますが、それでは日本は安い原薬が買えなくなり、結果的に安い GE の供給ができなくなると思っています。

■ 最後には是非伝えておきたいこと

司会 今後の原薬の市場、今年はどうなるかといったことについて、お話を聞いてきましたが、最後に是非伝えておきたいことがありましたら、お願いします。

角田 コスト削減に大いに役立つと思っているのは、QA センターの第三者監査が実現すれば、MF 国内管理人の負担も軽減されるので、当協会としては第三者監査の支援をしていきたいと思えます。

藤川 先ほどの GDP と関係ありますが、商社は GMP に則って原薬を輸入していますが、昔から輸入原薬に関する GMP (GMPI) を早くから導入して、輸入原薬の品質管理をやってきた実績があります。今は製造業という名称になっていますが、品質管理はしています。これからどうやって GDP が組み込まれていくかというところは、我々がやってきた品質管理の状況を行政とも話し合いながら考えて行くべきだろうと思います。

我々は製品を作っているわけではないので、本当の製造業者とは違います。しかも製剤ではなく原薬ですので、我々なりの管理の方法があるのではないかと思います。

品質管理はきちっとやっている自信ありますので、行政とも話し合いながら進めていけたらと思います。それから、MF 国内管理人の問題も製販が原薬をどうやって管理していくのかという中で重要な地位を占めていく話であろうと思いますが、製販とも交流しながら話をしています。

MF 国内管理人の立場について、当局や製販が期待するものと国内管理人自身が理解しているものとにギャップを感じます。国内管理人は特定の MF を管理する人ですが、その言葉の響きからか外国



市山一聖事務局長

製造業者も管理する人のように思われているのかもしれませんが。GMP 適合性調査のお手伝いをする GMP の管理まで期待されたりしますが行き過ぎでしょう。

また、輸入商社と MF 国内管理人が兼務の場合の夫々の立場というのがあって、厳密には違うわけですが、製販からすると同じに見えます。MF 国内管理人は外国製造業者から指名されておりますので、製販からすると管理される側にあります。その人に外国製造業者の管理をしてもらおうと矛盾が生じますし利益相反になる場合もあり得ます。輸入商社はサプライヤーとして外国製造業者を管理する立場なので、MF 国内管理人を兼務すれば社内に 2 つの相反する立場が生まれるとも言えます。複雑な状況ですが、どうやったらうまくいくのかという方法を見つけていきたいと思えます。

角田 今年は試験所も拡張され増加する試験に対応できるようになりますので、会員の皆様がたくさん試験依頼をだしていただけるようお願い申し上げます。試験機器も常に改善充実させるように皆様のご意見も積極的にお聞きしてご期待に応じていきたいと思えます。MF 国内管理人と商社業務の違いを関係方面にご理解いただき、原薬輸入が円滑にできるように一層の努力をしていきたいと思えます。皆様のご指導ご鞭撻を賜りたくお願い申し上げます。

司会 新年早々貴重なご意見、大変ありがとうございました。本日まで参加の皆様をはじめ会員及び読者の皆様も本年も良いお年になりますようお祈りいたします。

第20回「APIC/CEFIC 欧州会議」

2017年10月25～27日、シュタイゲンベルガーホテル (am Kanzleramt)、ドイツ・ベルリン

第20回を迎えた APIC の 2017 年会合が下記のようにドイツのベルリンで開催されました。

今回は PMDA ジェネリック医薬品等審査部より、岡田佑輔審査専門員が講師として招待され、ご講演いただきました。会議は原薬に関して、各国の薬事行政、ICH Q11、Q12 の承認後の変更管理等品質管理や流通について講演が行われ、行政当局と産業界とで高度で率直な議論が交わされました。下記に講演の概略を説明いたします。

I) GMP の部 (2017年10月25日 水曜日)

1. 品質指標—最近の業界経験

アメリカ合衆国 ジョンソン & ジョンソン Betsy Fritschel

現在品質について FDA を中心に数値化する方向性を打ち出している。

印象に残った言葉では「測定して数値化できれば品質の良し悪しが目に見えて理解できるのではないか」である。意図は分かるが医薬品の品質の絶対的基準とか、どの様に数値化するか見えない部分があると思われる。

2. API 製造業者の査察と国際協力

EMA 全委員会と査察部部长 Anabela Marcal

現在の EMA の責任範囲

- EudraGMDP のデータベース管理
- 製造・輸入承認
- GMP 証明
- 第三国における GMP 査察の計画策定
- 卸売り業許可
- GDP 証明
- GDP 違反の説明
- EEA に所在するヒト用原薬の製造業者、輸入業者および流通業者の登録

EMA の査察に対する権限

- EDQM と異なり直接の査察チームはないがメンバー各国の査察チームの調整が主な役割である。
- GMP コンプライアンスの検証の調整
- 第三国における医薬品製剤・原薬等製造業者の査察のため EU 加盟国間協力の促進
- MRA の確立への技術支援
- 中央審査方式で承認された製品 (CAP) のサンプリングと試験の計画策定
- 品質の欠陥について EU 全体レベルでアクションの調整
- EudraGMDP データベースの開発と保守
- GMP/GDP 査察ワーキンググループ運営
- GMP 査察及び関連する活動の EU 全体の手順の開発

- ・ EU GMP 要件と関連する技術的な問題の共通の解釈を確保

EMA

国際 API 査察パイロット プログラム：

・ 非公式のイニシアチブにより API 製造業者の GMP 査察に関する国際協力のため 2012 年から運営目的：

- ・ 活性物質（原薬）の世界中の製造業者の GMP 査察を合理化するためのプログラム
- ・ 重複を最小限にして査察のグローバルなカバレッジの拡大

活動：

- ・ 共同査察数の増加（共通の利害関係ある第三国の API 製造拠点の GMP 査察のコラボレーション）
- ・ 査察結果の交換
- ・ API トレーニングについての情報交換の協力

協力メンバー国：米国 FDA と EMA（共同リード）、イタリア、フランス、デンマーク、アイルランド、英国、US-EU MRA、EDQM、カナダ、日本、オーストラリア

アメリカ、EU の査察に関する MRA が既報のように進行中である。これに関しては既に報告済みなので協定の内容については前号をご参照。査察の相互承認・認証を行うことを基本的に合意し、2017 年から実施を開始し 27 ヶ国各国を実際の査察の作業を共同で行い実力を確認して少しずつ米国が EU の対象国を広げる作業が始まっている。

3. 原薬出発物質 (Regulatory Starting Material) : GMP の視点

ベルギー・ヤンセンファーマ François Vandeweyer,

ICH の Q7 と Q11 で扱われている原薬について、特に出発物質について APIC のタスク・フォースで纏めたポジション・ペーパーの解説である。RSM（直訳“規制開始材料”）との用語が多用されるが、ICH 用語には定義がされておらず、“規制”が「申請用の」としか理解できないところである。

各国の審査当局が問題としている点として、①出発物質から原薬までのプロセスの段階が以前より短くなっている为上流を管理出来ていない。②更に RSM の情報が不十分等でリスクが高くなっている。

EU では未だ議論が続きそうである。

4. API の GDP: 改訂 APIC ガイド、どのように GDP を実施するか

APIC QWG Jelle von Gauwbergen

EU Directive 2001/83/EC1 (3a)条に定義される GDP は、流通業の医薬品の移送中の取り扱い、包装、表示、保管が医薬品の品質保全との関連で対象となっているガイドラインである。EU は既に実施されており経験を積んでいるようであるが、品質に関しては主な関心は移送中と保管中の温度と湿度管理とその記録装置に重点がある。これに加え次の発表にある偽造品への対処が GDP の主な対象になっている。

5. API の偽造：現実の世界へようこそ！

アイルランド HPRA Hugo Bonar

日本でもバイアグラでは騒がれましたし、最近オプジーボの偽物が市場に出回りこの分野の危険性につ

いて、漸く注意しなくてはならないという社会全体の神経が繋がったようである。じつは GDP はこちらの問題を強く意識して作られたガイドラインのようである。EU は日本と異なり、複数の国家からなる市場であり、商品の自由な流通を目指しているので医薬品も輸出国と輸入国で販売承認が取れているものは並行輸入が可能である。国によって薬価が異なるので同じ薬がギリシャであれば薬価が高い、例えばドイツやフランスで承認が取れていればそちらに流れる。一次包装が有れば問題ないとされ包装がばらされたものも有るので、国境が陸続きという物理的条件も有り、偽物が流通の途中で紛れ込こむリスクが日本などより高いようである。従って医薬品の受け渡しには厳しいルールを設けている。

特に、(1) 供給チェーンの追跡可能体制 (サプライチェーンのトレーサビリティ) と、(2) 供給チェーン参加者の品質保証体制の構築をもとめており、①従業員、②文書管理、③操業は製造業者と供給チェーン参加者の責任に区分けされている。製品の流れについては①受領、②保管、③配送と④文書類の送付に分けて管理されている。更に製品の返品、苦情、リコールの処理および自己監査等を含むことの解説があった。

6. 連続製造プロセス：業界での経験

アイルランド、イーライ・リリー Raymond Boyse

医薬品の製造は原薬の合成や製剤の製造では一定のプロセス毎に区切って今まで製造しているところが多いようであるが、特に製剤製造業者では原料を頭から投入して製剤として液剤や錠剤やカプセルの完成まで一貫してラインを動かすシステムを導入するところが出て来た。

ラインは必ずしも完全な一貫生産ではなく有効成分や添加剤等との攪拌等でラインの途中で不安定になりそうなところは一息入れられるシステムとなっている。

大量生産よりは少量生産や無菌調剤製品あるいは設備の単回使用しかできないバイオ医薬品などにこのアプローチは向いているように思われる。

又在庫を大量に持たず、RTRT が出来れば市場の要求に早く対応が可能かと思われる。ICH の Q8、Q9、Q10 などのデザイン・スペース、QbD 等のアイデアの取り込みで一定の範囲の変更であれば変更管理もかなり自由に行える可能性があると思われる。バイオ製品も今後対応可能である。

II) GMP と薬事に関する部 (2017年10月26日 木曜日)

7. EDQM の最近の活動についての総括 (The European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare)

EDQM H el ene Bruguera,

CEP 申請の審査状況

- ・ 毎年約 350 件の新規申請がある (主に化学純度)
- ・ 変更は毎年約 1600 件の要求がある
- ・ 毎月申請の 90% 以上が審査の公式期間限度内で処理されている
- ・ 新しい CEP を得るために合計で平均 17 ヶ月 (最短 6 ヶ月最長 3.5 年) かかる

CEP 申請の管理

- ・ 申請の評価のための (3 ラウンド) ポリシー (2017 年を始めに公開) を取る
 - (1) 初期審査後 不備通知書の送付
 - (2) 回答の審査後 最終不備通知書送付
 - (3) 承認或いは拒否の最終決定 (出発原料の見直しがあっても関係ない)

新規申請と変更申請

2017年には、2件の新規申請が登録拒否され、16件が無回答のため申請取り消し

CEPについて（Q3Dに関して）

リスクマネジメント概要が提出された場合

- ・その情報は CEP に添付されていると記載される
- ・最終物質の仕様に関して元素不純物 (EI) の (限度値 + 実験値の添付) として製造業者によって提案される

リスクマネジメント概要が提出されない場合

- ・「EI が意図的に導入されていない」ステートメントの添付、または
- ・意図的に合成に加えられた EI のリスト、(物質の濃度レベルに関係なく)
- ・最終物質の仕様に関して元素不純物 (EI) の (限度値 + 実験値の添付) として製造業者によって提案される

EP（欧州局方）モノグラフ (3) の改正について

- ・改訂案は EDQM 発行の Pharmeuropa に年 4 回公表されている
- ・草案を見てコメントすることが重要
- ・コメントのレビュー、必要であれば追加作業
- ・改訂されたモノグラフの採用
- ・EP 追補で出版
- ・出版後 6 ヶ月で施行

モノグラフの改正を要求するには

- ・ヨーロッパ内: 各国薬局方当局経由
- ・域外: (EDQM ウェブサイト上と Pharmeuropa のリスト)
- ・連絡先: EDQM (ヘルプデスク)、要望を明確に示すこと。出来れば具体的な提案を示すこと

EDQM 査察プログラム

- ・プログラムはよく確立されている
- ・プログラムによって 65 サイト以上毎年カバーされている
- ・現地査察と EU/EEA/MRA と国際的パートナーとの情報交換の組み合わせ
- ・現地査察の 30 ~ 40% は再査察である

EDQM 査察プログラム (2)

不適合

- ・EDQM の現地査察の 20%
- ・これらの情報は EDQM ウェブサイトや EudraGMDP を参照のこと
- ・2016 年、EU/EEA 査察当局によって発行された不適合の陳述により、6 社に対してアクションを取った
- ・2016 年、2 社が査察を拒否し CEP を取り下げた
- ・CEP に関与しているサイトの 50% 以下はこのプログラムでカバーされていて EU/EEA 外である

CEP 申請のライフサイクル

- ・EDQM は承認された CEP のライフサイクル中はホルダーの指名された連絡人と連絡を維持する
- ・全体の申請のモノグラフ改訂、更新の場合、査察等の届出
- ・連絡先の変更がある場合: EDQM に通知すること

EDQM website contact

https://www.edqm.eu/sites/default/files/form_changes_of_contact_details_certification_september_2015.doc

EEA は EU 地域にノルウェイ、アイスランド、リヒテンシュタインを加えた地域。

EDQM と ICDRP (国際ジェネリック医薬品規制当局) プログラム (www.igdrp.com)

- ・ジェネリック医薬品規制の能力を強化し、保健当局に彼らのそれぞれの要件を満たすためにコラボレーションとの融合を促進する
- ・参加メンバー：世界各国の当局の代表者 + EDQM + WHO
- ・目的：規制のギャップ分析—法律、主要な規制ガイドライン、レビュープロセス、タイムライン、利用料金等の比較研究調査

8. ICH Q11 Q&A 出発物質の選択とその正当化の議論——審査当局の見方

イギリス MHRA Keith McDonald

本来 Q11 (化学化合物および生物学的原薬の開発と製造に関するガイドライン) は EU では 2012 年 11 月に発出したが、実行する際の企業および規制当局に解釈上の問題が残っているため、この Implementation Working Group により Q&A の追加となった。

特に「出発物質の選定の妥当性」についてこの Q&A は焦点が当たっている。

又、特にセクション5の解釈の差異が問題となった。

- ・どの様なデータを提出すべきか：審査するにあたり、どの様な出発物質、製造プロセス管理戦略を取ることが十分な品質を保証することになるのか理解する
- ・Q11 で要求される更に高度な原則の説明を供して、産業側が求めることを審査側に理解してもらうこと
- ・全ての関連する全般的な原則を考慮することを明確にすること

化学合成物のお出発物質

6つの一般的原則

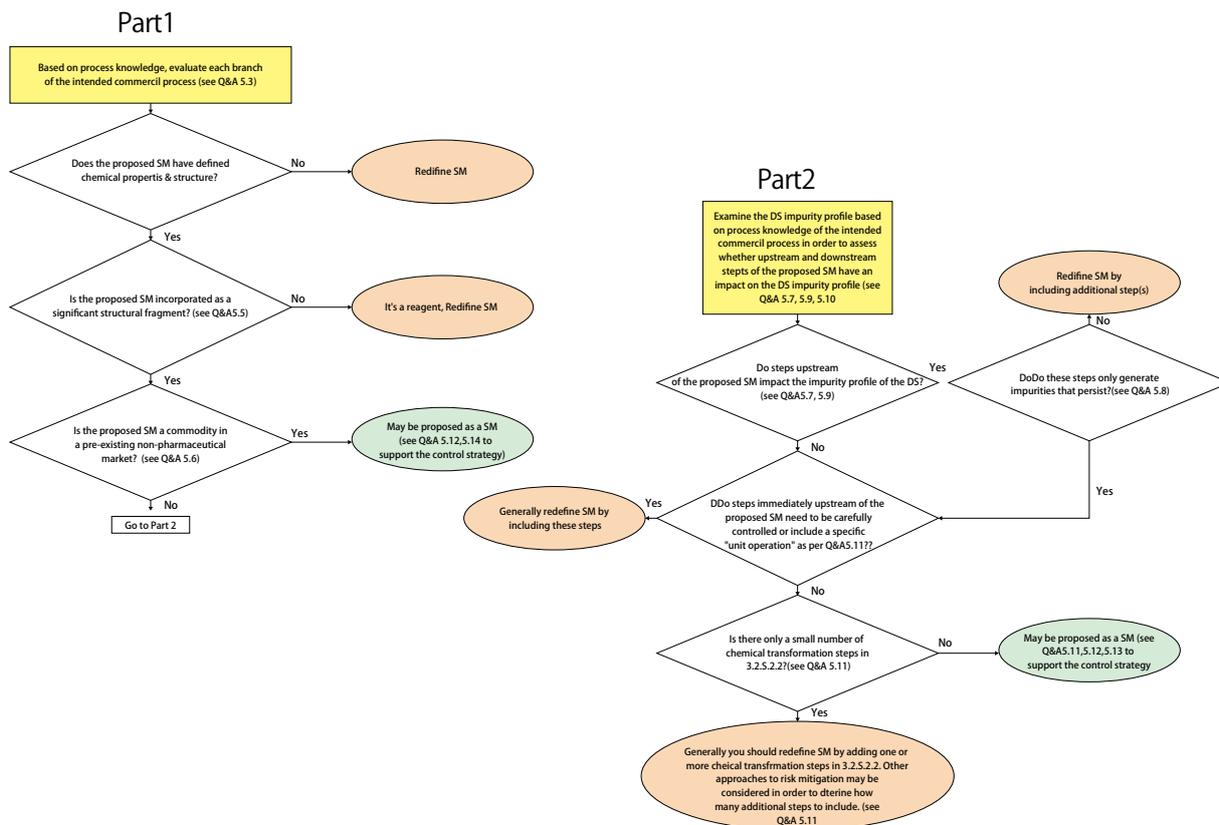
- ・製造工程の初期に発生する変化は一般的に医薬品原料の品質に対する潜在的インパクトは少ない
- ・医薬品原料の製造工程については不純物の管理をふくむ工程の管理を十分に審査させるために充分 (例えば、CTD) に記載されるようにする
- ・Section 3.2.S.2.2. に医薬品原料の不純物プロファイルに影響を与える各段階を含めること
- ・いくつかのお出発物質で開始される収束合成の個々の枝の管理
- ・お出発物質とは、はっきり定義された化学的特性と構造をもつもので、通常単離されている
- ・お出発物質は医薬有効成分の構造の一部に重要な構成部分として含まれている

主な論点

- ・重要な構成部分
- ・医薬品原料に影響を与える不純物
- ・合成の多段階で継続して残留する不純物
- ・変異原性不純物
- ・申請書類において製造工程・方法等について十分に記載すること
- ・通常の商行為で購入できるお出発物質に対して注文生産するお出発物質の差異

(申請者は市場で取引されている化合物についてお出発物質としての理論武装は必要ない。)

【Decision Tree】理解を促進するため決定樹を添付することになった。



9. ICH Q12 Step 1 医薬品のライフサイクル管理

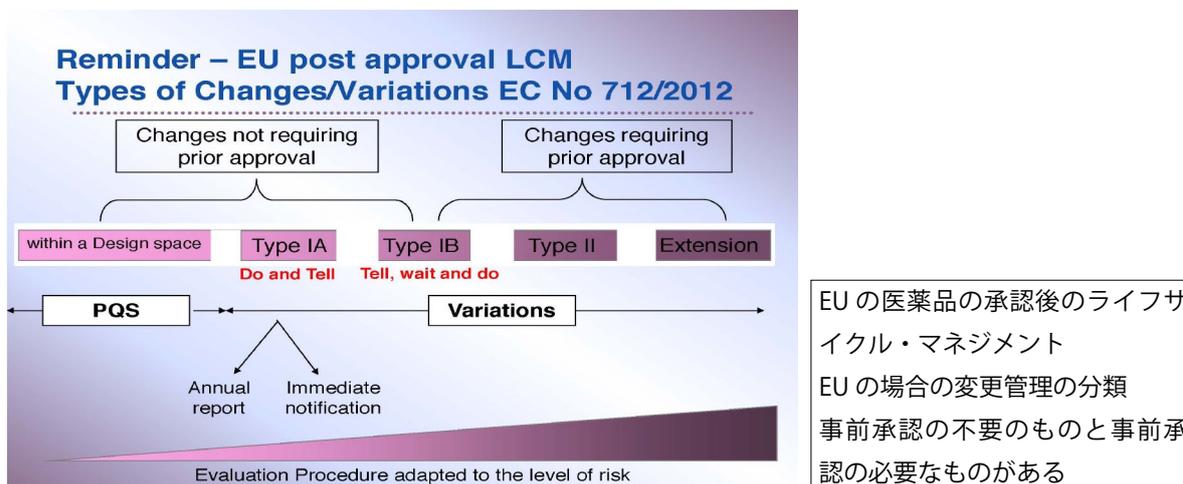
Co-opted CHMP メンバー ICH Q12 EC トピック主任 Jean-Louis Robert, Ph. D.

ICH での変更管理の定義は Q10 に存在する

販売承認後の変更の提案、審査、承認、実施及び点検のシステムチックな方法

- 全ての変更は GMP に基づいて行われるべき
- 届け出無しの変更で全て GMP の基準で行われる
- 届け出有りの変更で法令に従って行われるもの

【Q12 の内容は EU の変更管理の法令に似ている】 (EU Official Journal 2013/C 223/01)



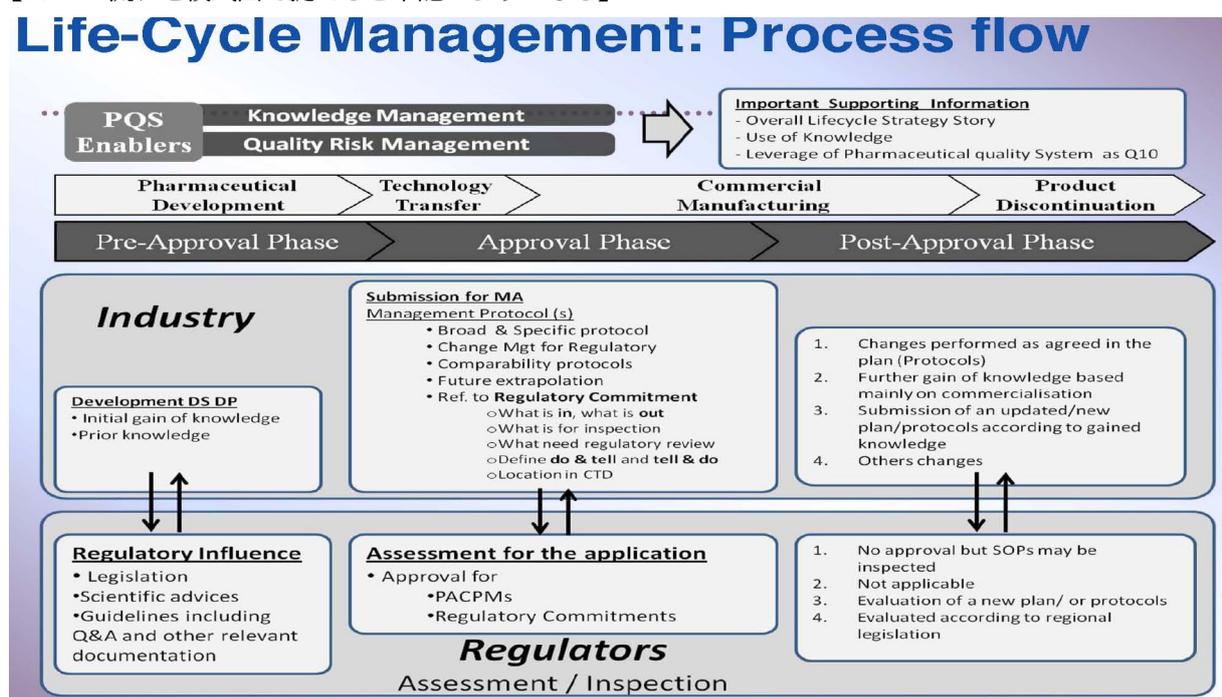
目的

- CMC の部分における承認取得後の変更を製品ライフサイクルを通じて予見可能な効率的なやり方で分析方法も含む特に頻繁な製造変更管理を容易にするため
- 世界における薬事手続きは複雑で必ずしもリスク・ベースでなく製造の改善とリソースの大幅な消費において不要な遅滞を招いていることの解決

Q12 の概念の基礎：医薬品の品質における新しいパラダイム

科学（技術的理解）のリスク管理、製品のライフサイクルを通しての品質システムとプロセスの改善

【LCM の流れを模式図で捉えると下記のようなになる】



2つの書類

A. Q12のコアガイドライン

- 導入部・適用範囲
- 承認後 CMC 変更の分類
- エスタブリッシュト・コンディション (Established conditions / ECs)
- 承認後変更計画書 (仮約) (PACMP)
- 医薬品ライフサイクル管理 (PLCM)
- 医薬品品質システム (PQS) と変更管理
- 審査と査察の関連
- 既発売医薬品の承認後変更
- 用語
- 参考文献

Appendix 1：エスタブリッシュト・コンディションを含む CTD の該当箇所

Appendix 2：変更管理の基本指針

B. 添付文書 Annex

エスタブリッシュト・コンディション、PACMPs、医薬品ライフサイクル管理の用例

1. 適用範囲

- ・医薬品原料 (APIs)
- ・化学合成、生物学、生物による、既発売品を含む医薬品
注:ATMP (advanced therapy medicinal products) は生物学的製剤であるが、各地域毎に検討され、このガイドラインには別途文書で記載されることになるであろう
- ・医薬品と医療機器の組み合わせはこのガイドライン定義に合致するもの
- ・局方モノグラムの改訂に従うものはこのガイドラインの適用範囲には含まれない
- ・ICH Q12 の適用・採用は必須ではない
- ・これが適用されない場合は各極・地域の法令を適用する

2. 承認後 CMC 変更の分類

上記のように Q12 の内容は基本的に EU の変更管理の法令に似ている
変更について基本的に次の記載が必要とされる

- ・事前の承認を要するもの
- ・中庸から低度のリスクのもので届け出を要するもの
- ・届出を必要としないもの

このような分類を持たない極や地域はこの項目を作る必要がある

【EU の変更管理の分類】

Reminder EU: Variation classification guideline

B.I.a.2 Changes in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Minor change in the manufacturing process of the active substance	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Substantial change to the manufacturing process of the active substance which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the medicinal product.			II
c) The change refers to a biological / immunological substance or use of a different chemically derived substance in the manufacture of a biological/immunological medicinal product and is not related to a protocol.			II
d) The change relates to a herbal medicinal product and there is a change to any of the following: geographical source, manufacturing route or production.			II
e) Minor change to the restricted part of an Active Substance Master File.		1, 2, 3, 4	IB

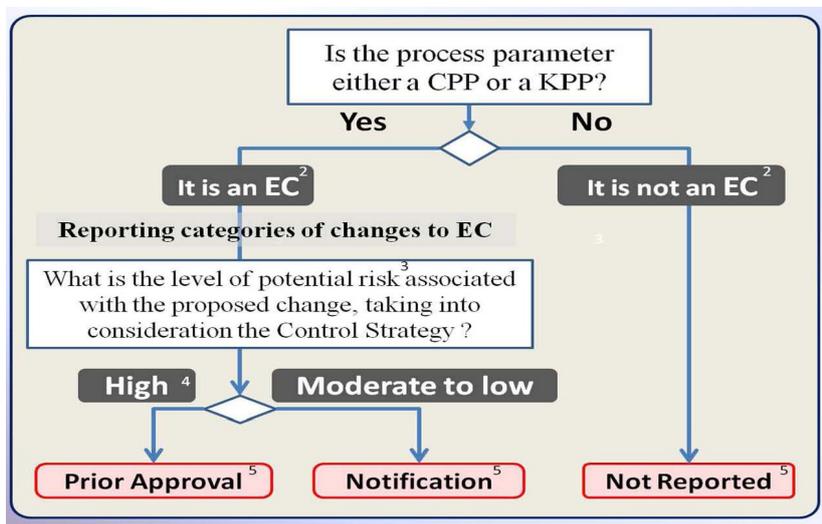
Conditions
1. No adverse change in qualitative and quantitative impurity profile or in physico-chemical properties.
2. The synthetic route remains the same, i.e. intermediates remain the same and there are no new reagents, catalysts or solvents used in the process. In the case of herbal medicinal products, the geographical source, production of the herbal substance and the manufacturing route remain the same.
3. The specifications of the active substance or intermediates are unchanged.

4. The change is fully described in the open (“applicant’s”) part of an Active Substance Master File, if applicable.
5. The active substance is not a biological / immunological substance.
6. The change does not refer to the geographical source, manufacturing route or production of a herbal medicinal product.
7. The change does not refer to the restricted part of an Active Substance Master File.
Documentation
1. Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format or NTA volume 6B format for veterinary products, as appropriate), and of the approved Active Substance Master File (where applicable), including a direct comparison of the present process and the new process.
2. Batch analysis data (in comparative tabular format) of at least two batches (minimum pilot scale) manufactured according to the currently approved and proposed process.
3. Copy of approved specifications of the active substance.
4. A declaration from the marketing authorisation holder or the ASMF Holder, where applicable, that there is no change in qualitative and quantitative impurity profile or in physico-chemical properties, that the synthetic route remains the same and that the specifications of the active substance or intermediates are unchanged.
Note: For B.I.a.2.b For chemical active substances, this refers to substantial changes to the synthetic route or manufacturing conditions which may have a potential to change important quality characteristics of the active substance, such as qualitative and/or quantitative impurity profile requiring qualification, or physico-chemical properties impacting on bioavailability.

3. Established Conditions (ECs)

- ECs とは製品の品質を保証するために必要と見なされるデータを指す
例：工程パラメータ、規格、品質特性、等
これらの変更は薬事当局に届け出る必要がある
- Implicit ECs と Explicit ECs がある
Implicit ECs (standard) : 地域毎の法令によるもの
Explicit ECs (product specific) : 申請者により個別に提案され薬事当局から承認されたもの
- Explicit ECs は低い分類のクラスになる傾向がある
- 主として製造工程及び分析方法が焦点となる (ECs の定義は他の部分でも可能)

【ECs と関連する製造工程の変更管理の報告分類の決定樹】



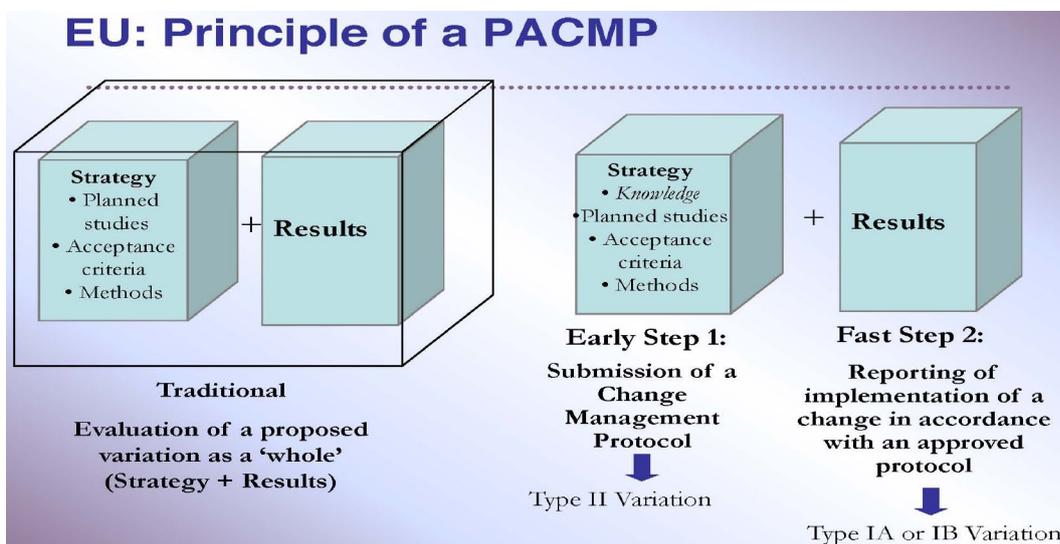
ECs の定義の方法

- Critical Process Parameter (CPP) :
- Key Process Parameters (KPP) :
Parameter of manufacturing process
- その他の方法
 - Parameter based approach
 - Enhanced approach
 - Performance based approach

4. PACMP 承認後変更計画書 (仮約) (PACMP)

審査のための手続きで変更を実施する際、予測可能性と透明性を得るためのもの
リスクの低い変更向け、審査期間の短縮、製品毎の計画、分業審査による広域の計画

【PACMP の方式】

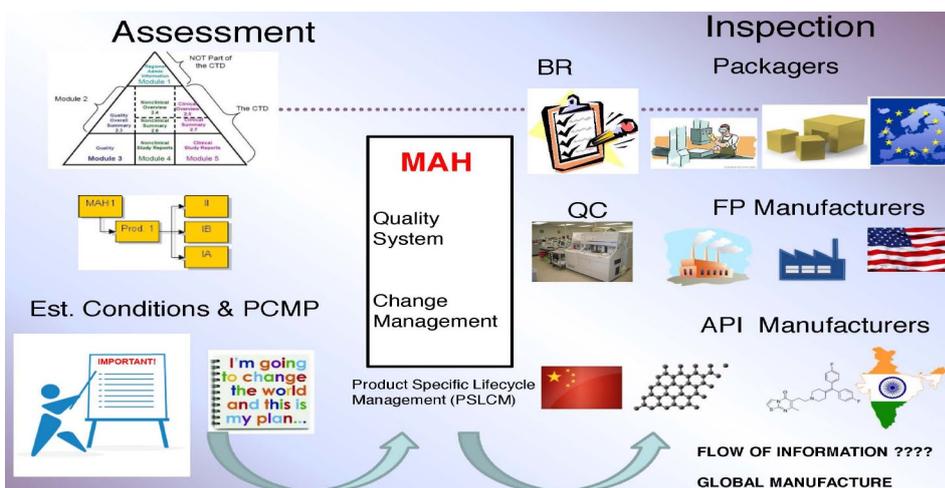


5. 医薬品ライフサイクル管理 (PLCM)

PLCM は概要書類である。これは申請書の ECs のセクションと ECs の変更を行う部分のセンター書類となる。ECs と報告分類と参照で述べられている主要な要素を含む。

PLCM の提出は推奨されるが承認保持者が Explicit ECs を提案する時は提出が要求される。

6. 医薬品品質システム (PQS) と変更管理



- ・当該企業がこのガイドラインの原則を使える前に、このガイドラインの意図として PQS の状況を調査するため査察をすることはない
- ・更に検討すべきことを挙げると
 - 効果的な PQS を示すこと
 - Q12 の要件に変更申請が基準に最低限度を満たすが充分でない場合、薬事上のアクションは如何
 - ライフサイクルの途中での変更？
 - 製販と製造業者の関係
 - 外注

7. 審査と査察の関連

- ・承認審査と査察は相互に補完的業務である
- ・夫々の役割はこのガイドラインにより変わることはない

8. 既発売医薬品の承認後変更

2 箇所に記載がある。

- ・体系的な分析手続きの変更 (8.1)
- ・体系的に準備して届出をする (“Do and Tell”)
- ・CMC 変更をサポートする必要なデータの準備 (8.2)

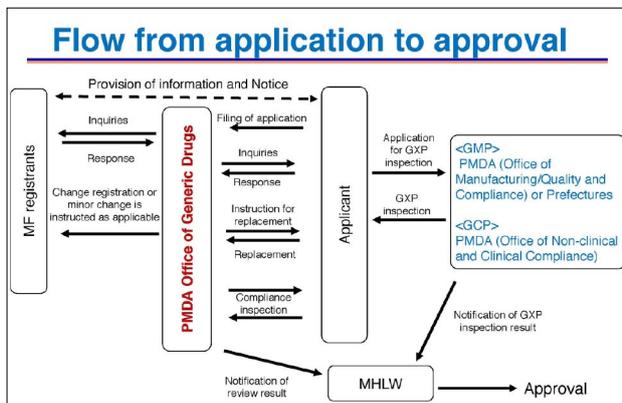
10. 日本でのジェネリック医薬品レビューの現在のステータス

PMDA ジェネリック医薬品等審査部 岡田佑輔審査専門員



Current Status of Generic Drug Review in Japan

Yusuke Okada
Office of Generic Drugs
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
October 26, 2017 20th APIC/CEPIC European Conference on Active Pharmaceutical Ingredients



Department in PMDA responsible for generic drugs

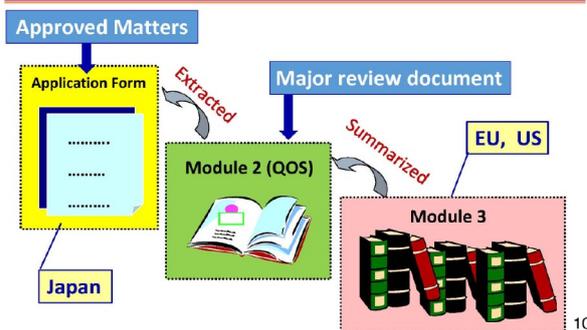
- ◇ **Regulatory Reviews/Consultations: Office of Generic Drugs**
- ◇ GCP on-site inspection: Office of Non-clinical and Clinical Compliance
- ◇ GMP inspection: Office of Manufacturing/Quality and Compliance
 - * Each prefecture responsible for domestic manufacturing sites excluding biological products or radiopharmaceuticals.

Requirements for application/approval of generic drugs

- Re-examination period for the original product has expired.
 - What is "Re-examination period" ?
Applicants are required to continue surveys and studies on the use of their drugs even after approval, and their safety and efficacy are re-examined after 4 to 10 years as a rule.
If APIs and their content, dosage and administration, or indications of drugs are clearly different from that of already-approved drugs, they are subject to re-examination.
Re-examination period is designated at the time of approval for marketing.
- No valid patent (substance patent or utility patent for the active ingredient) exists at the time of approval.
- Equivalent quality and bioequivalence to the original drug are warranted.

8

Relationship between Application Form and CTD Documents in Japan



10



Approval Matters (JAPAN) (Contents of AF)

- General name
- Brand name
- Composition
- Manufacturing process, including control of materials
- Specifications and analytical procedures
- Dosage and administration
- Indications
- Storage condition and shelf-life
- Manufacturing sites information

11

Description of Manufacturing method

- Concept for description of manufacturing method
Refer to "Question-and -Answer (Q&A) on Description of Manufacturing Method in Application Forms for Drugs"
 - Concept for eligibility for minor change notification/application for partial changes
 - Each company should evaluate eligibility based on the following notifications. Simple consultation is available for a case in a gray zone.
- Administrative Notice from ELD, PMSB, MHLW, dated May 20, 2008
PFSEB/ELD Notification No. 0210001 dated February 10, 2005
- > "Guideline for Descriptions on Application Forms for Marketing Approval of Drugs, etc. under the Revised Pharmaceutical Affairs Law"
 - > Other relevant notification and administrative notice (Q&A)
 - Administrative Notice from ELD, PFSEB, MHLW, dated Nov 16, 2006
 - Administrative Notice from ELD, PFSEB, MHLW, dated Dec 14, 2006
 - PFSEB/ELD Notification No. 0112001 dated Jan 12, 2007
 - Administrative Notice from ELD, PFSEB, MHLW, dated Jun 28, 2010
 - Administrative Notice from ELD, PFSEB, MHLW, dated Jul 26, 2010
 - PFSEB/ELD Notification No. 0530-8 dated May 30, 2014
 - PFSEB/ELD Notification No. 0710-9 dated Jul 10, 2014

12

Matters to be described in Manufacturing Field of AF

- All processes from starting material(s) to packaging process should be described.
- From among all processes, the matters needed for ensuring the constancy of quality should be appropriately selected and described.
 - ① Quantities of raw materials, solvents, catalysts and reagents, as well as equipment, operating conditions, percentage yield, critical process steps, key intermediates, process parameters, etc. should be appropriately described.
 - ② Acceptance criteria of following material/intermediate should be described.
 - Starting material
 - Raw material(s) that affect the quality significantly
 - Raw material(s) that are used after the final intermediate
 - Key intermediate and final intermediate

13

Description of Partial & Minor Change Matters in AF

- Enter items other than target/set values in
 - Nothing: Partial Change Matter
 - " " : Minor Change Matter
 - Enter target/set values of process parameters and standard change-in amounts in
 - 《 》 : Partial Change Matter
 - 『 』 : Minor Change Matter
- Step 1 (Critical Step)
CP-6『(230kg)』, tetrahydrofuran『(1300L)』, sodium carbonate『(42.4kg)』 are combined. Ethyl chloroformate "158~592kg" is added and the mixture is heated at temperature up to reflux.
Water ("25 to 35%" *weight per weight of ethanol) is added and the mixture is stirred at 『20°C』.

Acknowledgement : Sakuramil (Sakuramil S2 mock)
[http://www.nihs.go.jp/drug/section3/H23SakuramilMock\(Eng\).pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/section3/H23SakuramilMock(Eng).pdf)

14

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 .
 - Module 2 can be a good communication document because Module 2 is just a review document and applicants can write their narrative on Quality Overall Summary freely.
- **Efficiency**
 - Quality Overall Summary can facilitate our assessment because of the primary review document in Japan.

15

Post-Approval Change Reporting Categories

Impact on quality	Japan	US	EU
High	Partial change Application (approval of variation)	Major change (Prior approval supplement)	Type II variation (Application for approval of variation)
Moderate	Minor change Notification (within 30 days after implementation or shipping)	1) Supplement-changes being effected (CBE) in 30 days	Type IB variation (Notification before implementation and MAHs must wait a period of 30 days)
		2) Supplement-changes being effected (CBE)	Type IA _{IN} variation (Immediate notification)
Low	SOP (Under GMP change control)	Minor change (Annual report)	Type IA variation (Notification within 12 months after implementation)

16

<h3>Procedure for changes in registered items in MF</h3> <p>18</p>	<h3>Changes in registered items in MF and partial changes of drug products</h3> <p>19</p>
<h3>Using checklist</h3> <ul style="list-style-type: none"> Before submitting CTD, applicants should confirm that CTD was appropriately prepared using checklist. <small>"Handling of documents to be attached with the prescription drugs approval application" (Notification No. 0311-3 of the Evaluation and Licensing Division, PSEHB dated March 11, 2016)</small> Contents of the checklist <ul style="list-style-type: none"> Using checklist began from March in 2017. There are 186 items. All items are basic, and items which should be reviewed individually are not included. Items which applicants tend to forget or which are often discussed during review. <p>⇒ Checklist would be useful tool for efficient reviewing (shorten reviewing time).</p> <p>22</p>	<h3>Point 1. Selection of starting materials</h3> <p><Background></p> <ul style="list-style-type: none"> Although a proposed starting material has an almost same structure to the drug substance, sufficient explanation including upstream steps are not provided. <p><Important points></p> <ul style="list-style-type: none"> Describe from the pertinent starting material and as a rule, describe multiple chemical transformation steps. Adequacy of manufacturing process should not be judged only by the sufficiency of the number of reaction processes. → Applicants should explain the justification of selection of the starting material sufficiently. (Ref : ICH Q11) <p><Checklist></p> <ul style="list-style-type: none"> (AF) Was the selection of starting material considered sufficiently, and the appropriate number of reaction processes described? (salt-exchange or purification process are not included in the reaction processes) (CTD 2.3.S.2) Was the justification of starting material selection (the number of reaction processes) explained? <p>23</p>
<h3>Point 2. Control of impurities and related substances</h3> <p><Background></p> <ul style="list-style-type: none"> Expected related substances are not considered sufficiently. Derivation of expected related substances are not explained. <p><Important points></p> <ul style="list-style-type: none"> Applicants should submit following items. <ul style="list-style-type: none"> List of all expected impurities and related substances (including their derivation) Batch data Validation report of analytical procedure Applicants should appropriately establish their control criteria of starting materials/intermediates or specifications of final drug substances. ⇒ Applicant should explain the justification of their control strategy. <p><checklist></p> <ul style="list-style-type: none"> (CTD 2.3.S.4) Were the derivation (including mechanism) of individual related substances described? <p>24</p>	<h3>Point 3. Control of crystal polymorphism</h3> <p><Background></p> <ul style="list-style-type: none"> Regarding crystal polymorphism, sufficient information including evidence data are not provided. <p><Important points></p> <ul style="list-style-type: none"> Applicants are required to submit the information about crystal forms according to a format. Following information should be explained. <ul style="list-style-type: none"> Existence of crystal polymorphism (Yes/ No/ Other) Type of crystal (Crystal/ Amorphous/ Other) Type of crystal form (e.g. Form A) Existence of transition (Yes/ No/ Other) Hydrate or Anhydride (Hydrate/ Anhydride/ Other) Solubility (e.g. pH1.2; x mg/mL, pH4.0; y mg/mL, pH6.8; z mg/mL) ※:Information about innovator product should be also explained as far as possible. <p><checklist></p> <ul style="list-style-type: none"> (CTD 2.3.S.3) If crystal polymorphism is known, did you explain whether the crystal form of generic product is the same to that of the innovator product and submit the evidence data? <p>25</p>

III) 薬事行政の部 (2017年10月27日金曜日)

11. ICH Q3D 信頼と協力のための努力

ドイツ AET Alfred E. Tiefenbacher

Q3D ガイドラインの導入

- 2016年6月申請から適用
- 2017年12月に承認取得医薬品から適用
- 2018年1月よりEPとUSPの各条改訂適用

【元素不純物の分類】

Class	Toxicity	Occurrence	Elements	Risk assessment
1	High across all routes of administration	High probability across all potential sources	As, Cd, Hg, Pb	YES
2A	Route-dependent	High probability across all potential sources	Co, Ni, V	YES
2B		Reduced probability related to low abundance	Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Tl	Only if intentionally added
3	Less by oral route of administration		Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn	Oral route: only if intentionally added Parenteral, inhalation routes: YES

- ・最終的な薬物の製品の品質に焦点を当てているガイドラインである
- ・24の元素（元素不純物—EI）は人間の健康に対して存在する可能性のリスクにより分類される

新しいガイドライン（ICH Q3D）では、医薬品製造業者／販売承認保持者（MAH）は存在する可能性のある元素全体のリスク管理の一環であるリスク・アセスメントを製品で発生する元素不純物（EI）の管理戦略のベースとする必要がある（ICH Q8、Q9、Q10、Q11の原則の精神）。

リスク評価の構造

1. 製剤について全般的情報
 - ・剤型及び最大一日投与量
 - ・品質及び数量的構成
2. 元素不純物の存在する可能性のある発生源の確認
 - ・原薬からの存在する可能性のある元素不純物
 - ・賦形剤からの存在する可能性のある元素不純物
 - ・製造工程または機器からの存在する可能性のある元素不純物
 - ・施栓系からの存在する可能性のある元素不純物
3. PDEに比較して元素不純物の濃度の評価
4. 管理戦略の結論と説明
5. 添付資料

International Pharmaceutical Excipients Council
 医薬品添加物国際協議会のサイトでも取り上げている。

12. ICH Q3D 世界的実施：ジェネリック業界の見方

ドイツ Mechthild Sander Alfred E. Tiefenbacher

既存の市販製品への実施に向けて

- ・リスク・アセスメントは2017年12月査察のため利用可能にする必要がある
- ・リスク評価の結果は、準拠するために必要に応じた変動はしない

- ・元素不純物のさらなる追加管理はない
- ・交換や材料の品質の変化はない
- ・製造工程の変更ない

それ以外の場合は変更管理が必要である。それは変更管理のガイドライン（公式ジャーナル 2013 年／C 223 / 01）によると、そこに必要なドキュメントを伴い分類する必要がある。

API の製造業者に期待すること

- ・API 製造業者が新しい CEPs の元素不純物の「リスク管理の概要 (RMS)」を提供することを勧める。
- ・API 製造業者が 変更管理申請を「既定でマイナー変更」として提出することにより、RMS を導入することを推奨
- ・API 製造業者が製剤製造業者 (MAHs) に対してコンポーネント・アプローチやテストによるアプローチに基づくリスク管理の概要 (RMS) を提供することが推奨される
- ・API 製造業者が、出発物質と中間原料サプライヤーと緊密に連携することを推奨
- ・API 製造業者の変更管理システムで Q3D を含め、タイムリーな方法で連絡することを推奨

13. ICH Q3D-QWP の視点 (Quality Working Party, EU Committee)

スウェーデン医薬品庁 Sven-Erik Hillver

QWP (品質作業部会) は EU の医薬品品質検討委員会であり ICH の活動を外部から支える組織である

EU の前のガイドラインと異なる点は

- ・リスクベース・アプローチの導入
- ・全ての可能性のある元素不純物をカバーするように適用範囲の拡大
- ・今までの 15 種類から 24 種類の金属不純物の PDE に拡大
- ・分類方法の変更
- ・有効成分のある原薬ではなく製剤に適用される

難しいことは

- ・リスク評価の参考例の不足
- ・製剤製造業者が販売・供給業者からの情報を得るのが難しい
- ・必要な分析方法を開発するのが難しい
- ・リスク評価を報告するために GMP データから関係あるデータを纏めるのに不慣れ

医薬品産業にとって何がむずかしいのか

医薬品産業が答えるべきであるが、基本的には元素不純物のリスクの更に突っ込んだ評価が必要であろう。

薬事当局にはなにが問題か

- ・承認申請審査に新規の情報が追加
- ・提出されたリスク評価概要の審査が難しい
- ・原薬から製剤へ審査の焦点が変更になった
- ・ASMF と CEP を利用して情報交換の方法を見つける

それでは原薬製造業者はお得意先に何を与えることができるか

良く理解されている点は

- ・原薬製造業者は ICH Q3D によるリスク評価はしなくても良い
- ・分析の2つのアプローチ、製剤製品あるいは構成材料による分析の選択権は製剤業者にある
科学と透明性の観点から製剤業者と原薬等業者は協力することが推奨される
- ・成分アプローチを取れるようにするか
- ・あるいは製剤リスク評価アプローチを強化する

活性物質のリスク評価

社内製造の場合

- ・ICH Q3D ガイドラインにより製造元のすべての存在の可能性のある発生源の元素不純物を評価する
- ・全体的なリスク管理のためこの情報を使用する

外注製造の場合

- ・ASMF（活性物質マスターファイル）あるいは CEP（Certificate of Suitability）を保持する製造業者からの情報を全体的なリスク管理に使用する

医薬品のリスク管理

製造業者とサプライヤーの協力

- ・情報交換によるリスク アセスメントの促進
- ・使用目的に応じて DPM からの情報を使用（投与量、投与経路等）
- ・存在する可能性のある元素不純物について製造者からの情報
- ・製剤の販売承認申請者にとって、委託する場合も使用原料について十分に製造業者によって情報を得られれば有益である
- ・ASMF または CEP の有用な情報を可能な限り、リスク評価に利用すること

サプライヤーはどのようにリスク アセスメントを行うことができるか

- ・使用目的に関する情報の欠如で、元素不純物の仕様を設定することができない場合
- ・1つのオプションは、ICH Q3D 管理のオプション 1 に準拠した仕様を設定し、適切な投与ルートのための毎日の医薬品摂取量 ≤ 10 g とする
- ・このように規定すれば当該の成分はオプション 1 の枠内であれば使用する比率は問われない

有効成分の規格

元素不純物を管理する必要が有る場合（例えば合成の後半で触媒の使用）、通常下記の情報を利用する

- ・ASMF データ
- ・合成の際のインプロセス管理

このような情報は製剤製造業者のリスク管理を助けることになる

ASMF と CEP 役割

- ・意図的に添加する元素に関連する要件は ASMF と CEP の両方同じ
- ・有効成分の合成経路をすべての意図的に追加された触媒を含めて説明する必要がある
- ・すべての触媒の変遷を予想
- ・ASMF/CEP の申請書類はリスク管理概略を含むこと、及び意図的に加えられた元素不純物とその含量の軽減措置を含むその他の元素不純物の情報を含むことが推奨される

AMSF と CEP による審査シナリオ

A / リスク評価が含まれている場合

- ・承認審査申請者全体にリスク 評価の概要を知らせる
- ・品質評価者による評価

B / リスク評価が含まれていない場合

- ・意図的に追加する触媒の情報は記載がまだ必須
- ・限定的な情報の品質評価者による評価
製剤製造業者は利用可能な全体的なリスク評価を利用できる

最終的な規制の評価

元素不純物のレベルが日常的に原薬製造業者に管理されているなら、品質評価者により分析手続きは評価される。しかし Q3D の遵守は問わない

ICH Q3D 遵守に関する最終結論は原薬についてではなく製剤について出す

CEP についての追加情報

EDQM は CEP を付与する時、次の追加情報を与える

- ・意図的に追加されたいずれの元素の用法
- ・活性物質や工程中間体に代替する元素不純物に関する規格
- ・CEP ホルダー によって提供される任意のリスク評価の概要
- ・承認の受容の最終的な結論は EDQM では与えられない。それは製剤の申請審査の際に行われる

次の Q3D ガイドラインで何がカバーされるか

2016 年 9 月の ICH 管理委員会の承認のコンセプトペーパーによると

- ・改訂の範囲は、皮膚および経皮ルートへの投与について PDEs の確立
- ・元素不純物は、安全性に基づく PDE を持っている必要がある
- ・Q3D で説明した手法を使用して PDE の開発を行う

14. API のバリエーションを持つジェネリック業界の経験

ベルギー Medicines for Europe Koen Nauwelaerts

CEP 制度—非常に満足

Medicines for Europe (団体名：ヨーロッパのための薬) は、CEP 制度を EU 薬事制度の中でも非常に満足のいく要素と考えている

- ・一つの中央機関に API 文書を集中していること
- ・業界と審査当局との間の情報交換の円滑化と簡略化
- ・厳密な機密性が保証されている
- ・世界各地の物質の製造業者に開放されている (または代表者)
- ・継続的な手順の改善

Medicines for Europe による EDQM 認証制度の評価

- ・質問の送付が可能 (問い合わせができること)
- ・迅速で専門的な応答
- ・決められたタイムラインの遵守

- ・(EU 各国間で) 調和された審査、例えば不適合通知の質問の均一性

ASMF

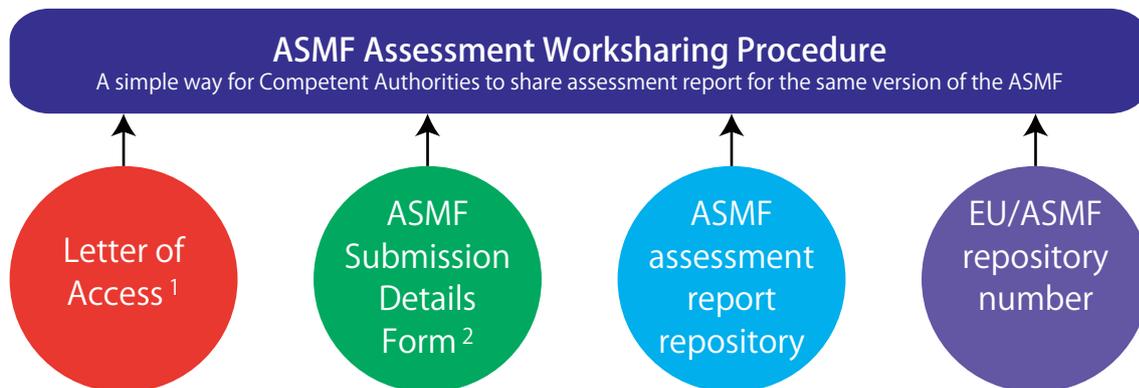
ASMF の簡素化への第一歩として EMA はワークシェアリングのパイロット・スタディを導入したが現状は

- ・新しい ASMF で利用可能
- ・既存の ASMF では利用できない
- ・業界は、既存の ASMF を含めることを希望
- ・HMA* として ASMF を使用することを合意した
- ・EU の立法の変更につながる必須の形態のベースとして ASMF を認めた
- ・CMDh** は、ASMF を独立する文書制度にする為に欧州委員会に草案の準備を求められている

*Heads of Medicines Agencies, 各国薬事機関の長のネットワーク

**Coordinators of MRP & DCP 各国薬事の連絡調整担当者のグループ

【ASMF ワークシェア リングの手順】



Annex2 and 2Annex3of CHMP/QWP-227/02 Rev 3/Corr Guideline on the ASMF procedure

既存の ASMF を含むようにするための提案

ワークシェアリングプロセスには下記のアクションを要する

- ・同じ作用の物質のための別々の ASMF の現状の確認
- ・新しい MRP/DCP (EU の 3 つの承認審査制度の 2 つ; 相互承認審査、分散承認審査) の一部として提出する各国間のルールで調和された ASMF の提出
- ・あるいは出発物質/試薬/中間体の製造において B.I.a.1 (原薬の) 変更 (タイプ II) や活性物質または製造元の変更 (関連する品質管理を含むサイト) の CEP 適合性証明書がないもの
- ・ASMF を取得するワークシェアリング手続きで評価され EU の中央登録番号を与えられ、更に ASMF と ASMF の評価レポートの一元管理されたレポジトリに含めること
- ・調和された ASMF で B.III. 1 (CEP のモノグラフ) のような変更を IA の変更として他の承認申請の書類に包含して使用すること: つまり新規あるいは更新された CEP の提出

変更管理の分類方法にこれを加えることはソフト・ロー*の変更を意味する。

*ソフト・ロー (soft law) 《「ハードロー」に対する語》…行政権による強制力は持たないが、違反すると経済的、道義的な不利を国家・自治体・企業・個人にもたらす規範

15. 承認後の変更：事例研究

オランダ アスペン Oss b. v.、グローバル CMC RA/CRS マリエケ・ファン・ダーレン (APIC 理事)

変更管理の進行と終了について原薬製造業者からの経験と観点である

変更の内容

- ・当該原薬は RMS（市販品の出発物質）から 2 段階の精製を受けて製造されるもので出発物質自身も API である
- ・RSM -> Intermediate -> Intermediate pure -> API crude -> API semi pure -> final API
- ・API Crude から API semi pure の精製の際にはトリクロロエチレンが使用されたが、EU Commission regulation 348/2013（published April 18, 2013）の発出の結果代替品が必要となった
- ・実験の結果、代替品はトルエンが良いことになった
- ・更にこの変更にはジメチルホルムアミドをメタノールで置換することにした

変更計画

- ・薬事的な約束をする前に下記の点の確認
- ・変更に関してどのような情報とその量を必要とするか
- ・いつまでこの変更を実行するのか顧客に連絡（2016 年 4 月）
- ・3 ロットのバリデーションバッチの製造とバリデーションレポートの準備交渉の余地はなかった。
- ・変更前の製品の在庫量を聞き出すことに重点

この計画に巻き込まれた国々と顧客

- ・ヨーロッパ：CEP（顧客先 15 軒、82 製品に使用に適用）
- ・米国：顧客 2 軒
- ・カナダ：1 軒、動物薬用
- ・日本：3 軒
- ・インド：1 軒、輸入ライセンス
- ・ロシア：1 軒、DMF 無し、Normative Document
- ・台湾：2 軒、CEP を利用、DMF 無し
- ・その他の国もあると思われる
- ・何軒かの顧客は 2 つ以上の地域で活動

顧客への連絡

- ・一方で EDQM へ連絡をとり CEP の改定を要請した
- ・新しい CEP を受領した後、全部の CEP 利用者に 2015 年 6 月に同年 9 月から新しい製品を供給することを伝えた
- ・CEP を利用して EU では Ia 型の変更管理方式で変更後 1 年以内に届け出ること
- ・2015 年 9 月から大多数の顧客に提供することが開始できた

顧客からのフィードバック

- ・大多数の顧客は OK。とくに EU の顧客にとっては Ia 型の変更方式であり問題なし
- ・社内試験用のデータはあまり要求されず、6 ヶ月の安定性データへの質問があった
- ・多形性は変わらないことの証明の要求があったが必要なデータを提供した
- ・日本の顧客は更なる問題があった：一変申請の承認に当時は 18 ヶ月を要した。
その上 2 年以内に追加の一変があることも伝えると、2 つの変更を併せて行いたいとの意向があっ

- た。これにより非常に詳細な正確な繋ぎ在庫を計算する必要があった。
- ・PMDA の要請により、変更前の規格と変更後の規格のダブルの DMF を用意した。

薬事当局への連絡

- EDQM：2014年12月に連絡した。顧客でEU及び域外の国々で営業するところが有るので、CEPの改定の要求をした。2015年2月にEDQMから1つの質問（変更に関係のない）があった。改訂されたCEPが2015年4月に発行された。質問は旨く回答された
- FDA：改定のための変更申請は2015年1月に送付された。顧客通知書と同じころ。顧客はそれぞれのPASを提出してFDAからとくに質問なく承認を得た
- カナダ：動物薬…特に無しで承認をえて2015年9月から出荷した
- 日本：日本向けの状況はもっと複雑であった。PMDAに対する申請書類はMF国内管理人を通じて2015年2月に提出された。2016年の2月に質問（Q11に関する事）があり回答すると2016年の6月に又質問がきた。日本の顧客はもっと後に2つの一変を併せて申請したが未だ承認がとれておらず、変更前の規格の製品を供給されている
- ロシア：2015年2月に申請データを提供、2016年6月に承認をうけ新規規格品を供給を開始

タイムライン実行期日

- ・2015年9月に製造停止の予定であった。しかし実際の製造停止は2015年11月
- ・日本：現在未だ変更前の規格品を供給
- ・同様に他の国で変更規則のないところは、いつ承認が取れるか不明
- ・ブラジルはこれから申請

結論

- ・世界的な受け入れの可能性を予測することは不可能である。
- ・世界のルールを変更の分類と審査の時間の長さを調和することが必要
- ・変更と直接関係のない質問は不要な時間の延長となる

以上の講演のあと、最終的なディスカッションが行われ、閉会の辞となった。

2018年のAPICの年次総会はハンガリーのブタペストで10月24日～26日開催予定と発表された。

サノファイ株式会社

生産部門CEPIA本部
日本・アジアパシフィックゾーン

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三-1-20-1-2
電話(03)六三〇-1134五六

KOA
コーア商事株式会社

代表取締役 長
井元 健一

〒223-0061 神奈川県横浜市港北区日吉七-1-31-1-5
電話(045)五六〇-六〇八一

Kimila
木村産業株式会社

代表取締役 長
木村 貞勝

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町四-9-1-2
電話(03)三六六-三三三五二

株式会社イナガキ薬品

代表取締役 長
北島 大作

〒151-0053 東京都渋谷区代々木二-1-7-1-7
電話(03)三三七九-七三一一

日本バルク薬品株式会社

代表取締役 長
平田 公秀

〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三-1-1-2
電話(06)六三三-六二六六

DSF GOKYO FOOD & CHEMICAL
DSP五協フード&ケミカル株式会社

代表取締役 長
老田 哲也

〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田二-15-1-5
電話(06)七-七七-六八六六

SNY
新日本薬業株式会社

代表取締役 長
角田 秀雄

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町一五-1-〇
電話(03)三六六-七五九四一

SHIMA TRADING COMPANY
島貿易株式会社

代表取締役 長
島 公志

〒104-0061 東京都中央区銀座一-1-2-1-4
電話(03)三五四-二三一一

新年 賀 謹

(企業名・五十音順)

Yamakawa
山川貿易株式会社

代表取締役 長
相川 淳

〒101-0025 東京都千代田区神田佐久間町三-1-2
電話(03)三八六-四四九六

藤川株式会社

代表取締役
藤川伊知郎

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町三-1-1-3
電話(03)三三四-四一四一

不二化学薬品株式会社

代表取締役 長
中村 幸彦

〒530-0044 大阪府大阪市北区東天満二-16-1-1
電話(06)六三五八-八一九六

樋口商会
株式会社樋口商会

代表取締役 長
大浜 亘

〒108-0075 東京都港区港南二-16-1-2
電話(03)五四七九-五五三三

本年もよろしくお願ひ申し上げます。



綿半トレーディング株式会社

代表取締役
有賀 博

〒160-0004 東京都新宿区四谷一-1-4
電話(03)三三五-二一三〇四

渡辺ケミカル株式会社

代表取締役 長
渡邊 義之

〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三-16-1-1
電話(06)六二〇-一六四五二

株式会社山口薬品商会

代表取締役 長
穉吉 重正

〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町二-16-1-8
電話(06)六三三-一六三二一