

中日意見交流会Q&A篇

一般社団法人日本薬業貿易協会

Q1. 日本代理店(国内管理人)からPMDAに提出するバリデーション評価用データでは1ロットに対して3資料の実測値結果が求められます。

- ①日本ではこの点のガイドラインがあるでしょうか？
- ②その目的は何でしょうか？
- ③バリデーションの最終製品サンプルに対しては具体的な要求がありますか？

A1: ①新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するGLがあり、実測値は原則として実生産工程を反映した3ロット以上の検体について記載する。統計的な考え方を適切に取り入れる。また新医薬品以外についての考慮すべき事項としての通知で実測値は原則として3ロットの試料について1ロットにつき3試料(計9試料)の提出を要するとされている。

②品質確保を目的とし統計的な考え方を適切に取り入れ、規格値/判定基準の設定、その妥当性を立証するため。但し、日局等公定書収載の試験方法、国際調和され同意された試験方法は、バリデートされたものとみなされている。

また、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいていれば、このかぎりではない。

③ 意味がよくわかりませんが、実生産工程を反映した検体であること、

Q2. 日本に輸出する製品の工程に化学反応が2工程以上のものが有れば記載が要求されます。

- ①これには日本の法規定はありますか？
- ②目的は何でしょうか？
- ③塩の形成や脱塩、酸加水分解は一つの化学反応として認められますか？
- ④例えば、化学反応工程は別々の会社で製造することは許されていますか？

A2: ①② 化学薬品原薬の製造方法の記載について:

出発物質から原薬の一時包装工程までの全工程を工程に従い記載する。-----、ただし、反応工程が1工程のみの製造工程は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため、原則としてさけるべきである。と通知されている。

- ③ 反応工程は共有結合が形成あるいは切断する反応とし、塩交換反応、混合工程、精製工程は含まれない。
- ④ 複数の製造所に委託することは可能であるが、それぞれについて外国製造業者認定、GMP適合性調査による適合等調査確認が必要となる。また、MF登録の有無など含めて最終承認申請書への記載が異なり、負担も大きい(出発物質の出発点が確定できていない)。

Q3. 日本薬局方JP17は2016年4月1日より開始になりますが、JP16と比較するとどこが変わっていますか？

A3: 日本薬局方は法律で規定され、現在では5年毎に全面改正が行われ、5年の間に2度追補、一部の改訂が行われる。

JP16からJP17への改正においては

- 新規品目の収載 76品目を新規収載、各条の改正は472品目
- 最新の学問・技術の積極的導入・国際化、国際調和の推進
一般試験法に5項目を新規収載、18項目について改正、参考情報の改正削除、注意点として「残留溶媒の管理取扱い」、医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方をICHQ6A/Bを中心とした最新の世界標準の考え方であることを明示したり、ICHQ9にある品質リスクマネジメントの考え方を取り込むことを明示したりと多くの点で変わっている。

Q4.API承認手続きにおいて、例えばCEP (EU)や迅速承認などの制度はありますか？ 具体的な手順は何ですか？

A4:日本では、2005年の法改正以降 API(原薬)に関する承認制度は廃止された。

日本のDMF制度は欧州のASMFに近く(届出)、登録時の内容の審査は行われず、製剤の承認申請で参照されて他の申請データと合わせて審査される。

Q5. ①API品質基準は日本薬局方に必ず適合する必要がありますか？
②その他の国際的な規格がありますか？

A5: ① 日本では、規格及び試験方法の設定に際して、日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法、標準品及び試薬・試液等を準用することを原則としている。しかし、日本薬局方以外の試験方法等を採用することは、それらが米国薬局方及び欧州薬局方等に収載されている場合には差支えない。とされている。

言い換えれば、

製造販売承認書に記載された規格及び試験方法に適合した原薬しか受け入れられない。承認書への規格及び試験方法の記載は日局品の場合はそのまま、自社規格の場合は日局に準じた文言、記載方法によって、バリデートされた試験方法が設定され、それに適合した原薬であれば受け入れられる。

②EP/USP規格の場合

製造販売承認申請品目にMF登録されている原薬を使用する場合であって、製造販売承認申請書において原薬の規格及び試験方法を別途規定する場合にあつては、当該MFの成分及び分量又は本質欄の規格は空欄とした上で、規格及び試験方法を「USP(又はEP)〇〇〇による」とすることで差支えない。と指導されている。

Q6. 日本は、中国の原料製造に存在する主要な問題をどう考えていますか？どう解決しますか？実際の現場査察の状況を踏まえ説明してください。

A6:

1. 製造所のGMP適合性調査による不適事例が多い。
2. 品質の不安定が見受けられる。
3. 異物混入が多い。
4. 製造所の閉鎖、製造所の移転、製造所保有者の変更が多い。
5. 労働者の意識が低い。

解決策としては、
指導の徹底、情報提供、定期の調査

Q7.日本の原薬市場の現状、見通しと将来の政策傾向は？

1. 国産原薬と輸入原薬は **4 : 6**の割合で使用されている。
品質管理の面から1stは国産で対応し、その後価格等で輸入原薬に切り替えられていくケースが多い。
2. **GE市場80%**に向けて原薬の需要が増えると見込まれるが、高品質、安価対応、行政対応と人的にも、費用的にも負担は大きい。
3. 国際調和、科学的リスク評価等行政の動きも厳しく、早くなっている中、業界間の協調も必要であり情報収集、教育、自己管理と作業量も多い。
4. 安定供給に向けての対応が重要である。

Q8.日本の後発医薬品の現状と将来は？中国の後発医薬品が日本市場に進出する際の障害と問題点は何でしょうか？

1. 2020年央 シェア80%に向けて進んでいるところである。
2. 中国企業が製剤としてGE市場参入を検討するとき、同等性の確保、品質の安定性確保の大命題と国情イメージ払拭が障害ではないか。
3. 原薬の販売拡大を検討するとき、製造所調査不適、品質不安の点がダメージとして大きい。

Q9.日本における医薬品の同等性評価試験の経験を紹介してください。

1. **GE製剤**に関する生物学的同等性試験という狭義については、試験の計画書作成、試験場所の選定確保、標準製剤の選定が大事。試験結果の評価、特にマイナス事例の扱い、評価に注意。
2. **GE製剤全般**の同等性、同一性担保の点ということであれば、開発成分の特定、特許問題の有無、物性評価(結晶形、粒度等)に注意し、市場性、同一製剤か製剤開発か、必要試験結果収集時間を確認して目標上市時期に遅れないようにする。

Q1.日本では、MARKETING AUTHORIZATION HOLDERSは自由譲渡できますか？新医薬品および後発医薬品ともに譲渡できますか？上市承認後、製造業者より製造業者以外に譲渡できますか？

A1: 日本でMAHとなれるのは、法に則った医薬品製造販売業許可を取得したものである。そして、条件が整っているものへの承継は可能であるが、自由に譲渡、廃止等はできない。業許可を取得するには要件をみたさなければならない。2005年法改正以前と比べて製造部分を委託できることになったので、緩やかになった印象はある。

製造業者と製造販売業者とは、別業態となっているので注意が必要、製造業者以外とは、商社、研究機関等をいうとすれば、上述のように業許可を取得したもので条件を満たしていればそのものに承継はできる。

Q2. 日本のMARKETING AUTHORIZATION HOLDERSはどのように管理されていますか？特許に類似する制度でしょうか？行政許認可が必要でしょうか？

A2: 医薬品・医療機器法により、製造販売業者は細かく規定されている。補完する規則も多く発出され、義務責任は大きい。細分化された業許可制度となっている。

製造販売業者 = Marketer

製造業者 = Manufacturer

医薬品企業の多くは、上記の2つのカテゴリーに含まれる業許可を保持している。

特許制度とは異なる。

Q3. MARKETING AUTHORIZATION HOLDERS 制度の日本薬品流通業界における地位と役割はどうか。

A3: 日本では、**2005年**の法改正以前医薬品の承認は製造承認が主であったが、法改正後、欧米と同様に販売承認に重点を移した。製造販売業者(MAH)は医薬品の製造、販売における品質、効果、安全性について市場にある製品について最終責任を負うこととなった。

Q4: 日本のMARKETING AUTHORIZATION HOLDERSが製造業者ではない場合、委託側が製造し自社で販売する場合、GSP承認書の申請が必要ですか？

A4:

GSP=Good Supplying Practiceは、日本医薬品卸売業連合会が自主基準として作成、運用されているが、公的な規則ではない。GSPに承認等の規定はない。

Q5.日本MARKETING AUTHORIZATION HOLDERSには商業保険制度が付属していますか？具体的な内容はどうですか？

A5:商業保険制度はない。

製造販売業者が医薬品の売上の一定割合を公的基金に拠出し、副作用被害が発生した際に患者の救済が行われる医薬品副作用被害救済制度という仕組みはある。

具体的にはPMDAのHPを参照

Q6.日本のMARKETING AUTHORIZATION HOLDERSの品質責任者と製品
上市安全責任者は兼任できますか？

A6: 医薬品製造販売業者は人的要件として、医薬品等総括製造販売責任者、品質保証責任者、安全管理責任者をおこななければならない。

これら責任者については、医薬品の種類、業務を行う事務所の所在地等により、ある一定の条件を満たせば異なる種類の許可及び責任者間での兼務が認められる。

但し

第1種医薬品製造販売業では、兼務は認められない（処方薬）

第2種医薬品製造販売業では、総括と品責、総括と安責の兼務は可能とされている。（処方薬以外）

Q7.日本ではMARKETING AUTHORIZATION HOLDERSの受託企業数の制限
はありますか？

A7:製造販売業者が委託できる業者について法的な数の制限はない。
但し、製造販売業者は製造業者管理や品質管理、販売管理等において
遵守事項が多くそれを考えると限られた数の委託先になっていると
考えられる。

ご清聴有り難う御座いました！

皆様の会社のご発展と日本市場で
のご成功を祈念いたします！

一般社団法人日本薬業貿易協会 <http://www.japta.or.jp/>