



一般社団法人 **日本薬業貿易協会**
JAPAN PHARMACEUTICAL TRADERS' ASSOCIATION

輸入商社が感じる原薬安定供給 における課題考察～薬事編～

2023年4月20日

CBC株式会社
ライフサイエンス ディビジョン
原島 敏行

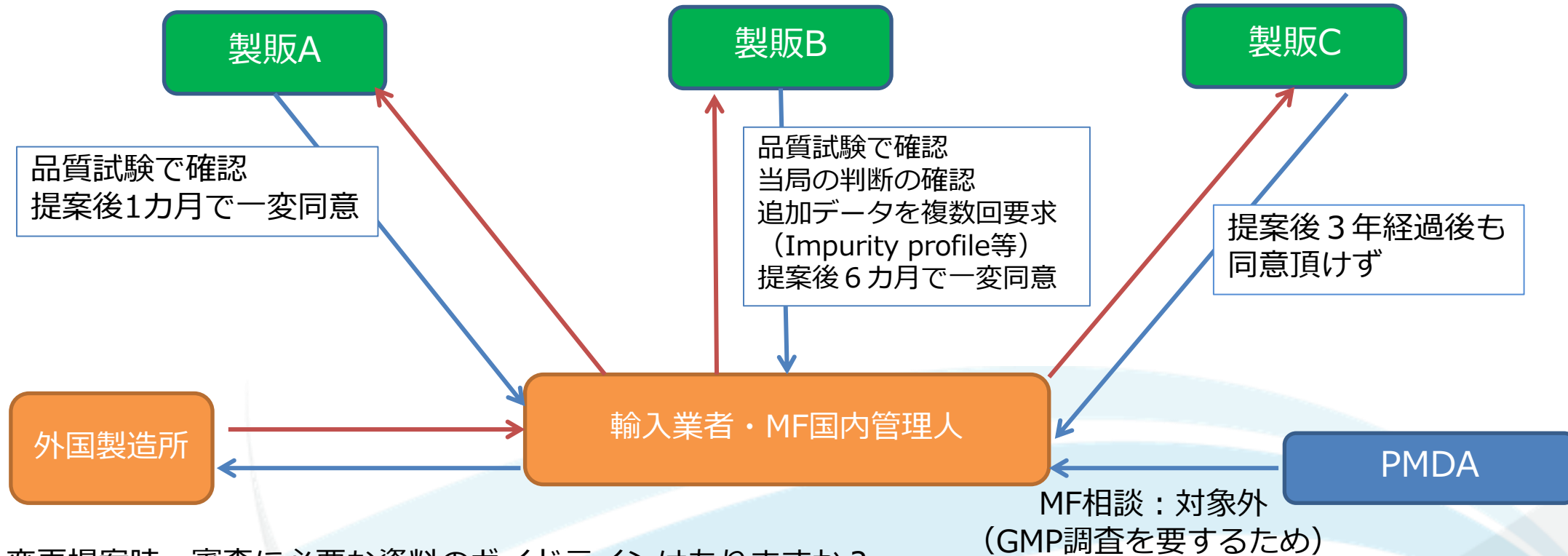


輸入商社の原薬安定供給の**薬事的課題**

- ① 日本と海外での薬事変更管理システムの違い
- ② 日本と海外市場での薬事上の出発物質(RSM)の違い

◆原薬の変更に関する手続きの一例

変更内容：原薬の中間体製造所が環境問題対策により急遽価格が高騰⇒他社製品へ切り替えたい
 (合成ルート・原料は同じ。但し、パラメーターや手順が少し変更されている。)



変更提案時：審査に必要な資料のガイドラインはありますか？

提案後3カ月：まだ顧客から合意得られませんか？

提案後6カ月：いつから完全に切り替えることができますか？

→：【変更提案書】

- ・製造方法の比較レポート
- ・中間体の試験結果の比較レポート
- ・原薬の試験結果の比較レポート

- ・各製販でその時点での状況（1stか2ndか／他の件で一変申請中／その他諸事情で評価出来ない等）が異なる
- ・変更時に必要な資料や条件についての開示がないため、各製販/外国製造所で判断プロセス（当局確認が先？品質や製剤品質への影響評価が先？）が異なる

⇒足並みが揃わないことが多く、外国製造所での切替タイミング・採算性の点で安定供給問題に

① 日本と海外市場でのRSMの違い

	日本	欧州	米国
新規承認時の上流工程の追加要求度	高	高	中
上流工場へのGMP適合性調査	実地・書面で当局が実施	上流工場によるGMP製造の宣誓書の提出のみで当局は未実施	実地で当局が実施
上流工程の薬事的な変更管理	原薬と同レベル	原薬と同レベル	原薬と同レベル

注意：あくまで外国製造所の薬事担当者個人の経験に基づく見解です。

② 日本と海外での薬事変更管理システムの違い

	日本	米国	欧州 (ASMF)
事前審査及び承認を要する	変更登録 (GMP 調査あり 事前審査：1年) (GMP 調査なし 事前審査：0.5年)	PAS (事前審査：目標4カ月)	Type II (事前審査：60日)
照会等なければ受理から30日後に変更可	-	CBE-30日 (事前審査：30日) (事後審査：目標6カ月)	Type IB (事前審査：30日)
届出受理後に変更可	-	CBE-0日 (事前審査：なし) (事後審査：目標6カ月)	-
変更後速やかに届出	軽微変更届 (変更後/出荷後30日以内に届出) (事後審査：次回審査時)	-	Type IA _{IN} (変更後14日以内に届出) (事後審査：30日)
年次報告	-	Annual Report (審査：なし)	Type IA (変更後12カ月以内に届出) (事後審査：30日)
その他	MF相談 PMI相談 CCG相談	-	-

外国製造所に対し、
日本市場のために変更前工程を維持／2年分の追加在庫をするように説得が必要

現行中間体メーカーからの
値上幅が大きく、その
対応分は価格改定が必要

その製造分は、他国に販売出
来ないので、全て買取が条件

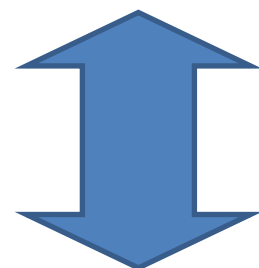
1.5年後

- ・製販A社・B社：本件の一変が承認。製販C社：まだ結論出ず。
- ・メーカーからは、ここまでの時間もかかっているにも関わらず、まだ完全に切替が出来ないとクレームが出る。

【考えられる原因】

- ・本変更の当局申請に必要な書類が公開されておらず、製販での変更判断に差が出る
- ・当局によるGMP調査が必ず必要であるため、審査期間が長めに必要である
- ・状況が異なる複数の製販の申請スケジュールをまとめる必要がある
- ・MF相談制度の対象外であるため、外国製造所では主導出来ない

- 国内製造所：日本語の通知を見れば把握でき、自己で考えることが出来る



- 外国製造所：英語の情報は少なく、自己で考えることが困難

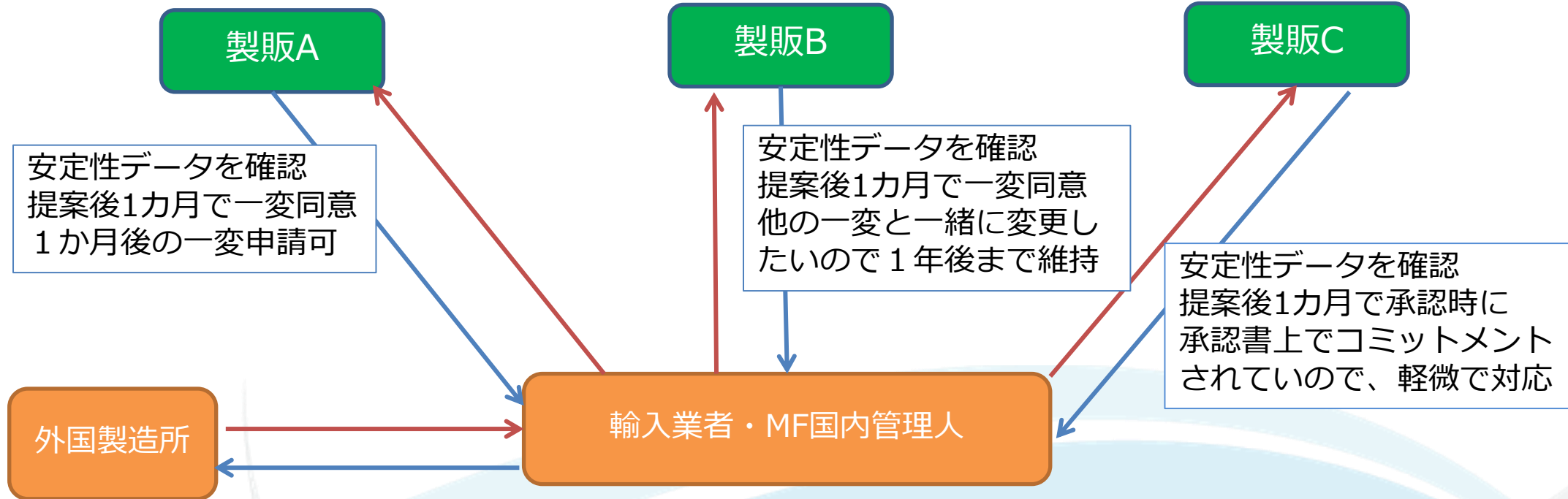
日本の長期収載品・後発医薬品を取り巻く環境で、海外原薬を活用していく必要性も高まっている中、、、外国製造所が、自身で日本の薬事・GMPルールを正確に把握出来ない。

これでいいの
だろうか？

⇒弊社としては、「外国製造所の日本市場向けの主体性がなくなってきている。」と感じることもある。（輸入業者・国内管理人に、どうしても頼ってしまうため。）

◆ 最後に
PMI相談制度について

変更内容：原薬リテスト期間延長（12カ月⇒24カ月）（承認時にコミットメントされていない。）
（生産量が少なく、現在製造後12カ月の原薬しかなく、当分製造の予定がない。）



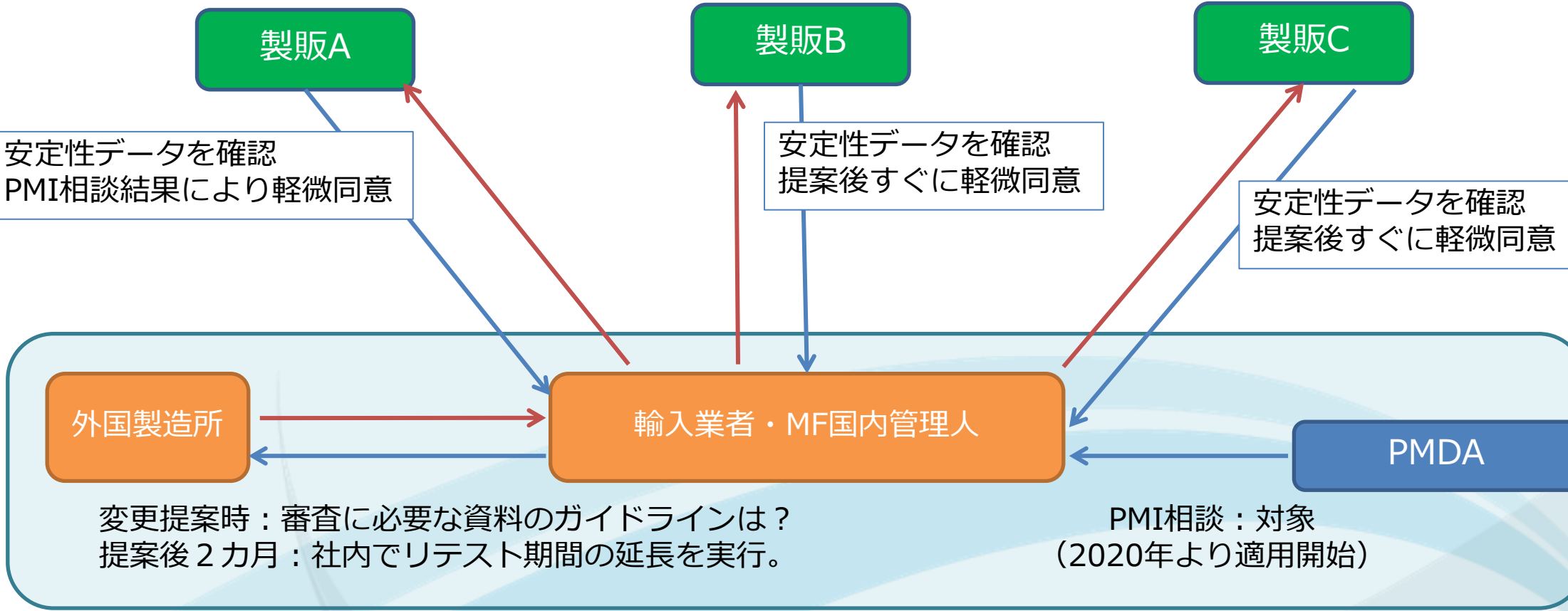
変更提案時：審査に必要な資料のガイドラインは？
提案後2カ月：顧客によりタイミングが違うの？GMP管理上、リテスト期間を個別に設定出来ないの、リテストを超えたものしか供給出来なくなってしまう

→：【変更提案書】
・24か月の長期安定性試験結果

各製販様でその時点での状況（他の件で一変中／その他諸事情で評価出来ない／承認書への記載内容等）が異なるため足並みが揃わない。
⇒メーカーにとっては切替タイミングが合わず、日本向けにリテスト期限切れの原薬しか供給できなくなる恐れ

◆ 最後に
PMI相談制度について

変更内容：原薬リテスト期間延長（12カ月⇒24カ月）（承認時にコミットメントされていない。）
（生産量が少なく、現在製造後12カ月の原薬しかなく、当分製造の予定がない。）



変更提案時：審査に必要な資料のガイドラインは？
提案後2カ月：社内でリテスト期間の延長を実行。

PMI相談：対象
(2020年より適用開始)

- 【変更提案書】
- ・ 24か月の長期安定性試験結果
- ・ PMI相談結果要旨
- MF：変更登録申請
- 本MFを引用する承認書：軽微変更届

事前にPMDAより軽微変更の了承が得るため、各製販様毎のその時点での状況に関わらず、本件の足並みが揃う。
⇒メーカーにとっては切替タイミングが合わすことが出来、日本向けにリテスト期限内の原薬を供給出来る。

より良い医薬品を安定供給していくためには、承認審査や変更審査を迅速（効率的に）に進めていくことが重要であり、そのためには業界と当局が相互理解をし、関係を強化していくことが必要です。これらの過程を経て、双方のガイドラインの拡充や手続きの円滑化につながり、安定供給に寄与すると私は考えています。

例えば・・・

- ・ 当局と原薬関係者との相互理解や問題点を共有するコミュニケーションの場として、計画的に日局/後発向け原薬に関する審査や変更管理のワークショップの開催
- ・ MF照会発出前に当局-ICC間で電話会議の実施

さらに期待することとしては・・・

- ・ 変更カテゴリ・要求事項の欧米に少しでも合わせていく。
- ・ MF相談制度の間口を軽微変更対象以外にも拡大かつ、製剤品質へ影響のない原薬の変更に関してMF手続きのみで完結するような相談制度の適用範囲の拡大
- ・ GMP調査を含む上流工程の変更の相談制度の拡充
- ・ 審査（特に変更管理）に関する詳細なガイドライン（英語版含む）の更新及び拡充（円滑なコミュニケーションのツールとして）
- ・ 軽微変更の事後審査の定常化へ向けた仕組み作り（CCG相談・MF相談）

ご静聴ありがとうございました。

