



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 12 号

2018
7
July

2018 年 7 月 15 日発行（年 3 回発行）

CPhI Japan 2018 原薬国際調達フォーラム

「原薬国際調達と承認後の国際調和」概要報告

- PMDA の GMP 調査の状況と GMP の今後
- 海外原薬製造所の共用原薬 GMP 確認システムの紹介
- パネルディスカッション
- 多国間の同時変更管理について原薬製造業者の経験：事例研究
- PMDA のジェネリック医薬品及び変更管理の審査実績
- ICHQ12 + 変更管理
- 中国との交流
- 中日医薬健康産業の提携が迎える新たな発展への好機

「APIC 代表と厚生労働省及び PMDA との意見交換」

緊急
特集

世界の人口動態と経済力の今後の予測

「第 56 回定時総会開催」

「追悼 前専務理事 故 飯谷史典 様」

「協会試験所増築・改修工事が完了しました！！」

CONTENTS

03 CPhI Japan 2018 原薬国際調達フォーラム

「原薬国際調達と承認後の国際調和」概要報告

- PMDA の GMP 調査の状況と GMP の今後
- 海外原薬製造所の共用原薬 GMP 確認システムの紹介
- パネルディスカッション
- 多国間の同時変更管理について原薬製造業者の経験：事例研究
- PMDA のジェネリック医薬品及び変更管理の審査実績
- ICHQ12 + 変更管理
- 中国との交流
- 中日医薬健康産業の提携が迎える新たな発展への好機

23 「APIC 代表と厚生労働省及び PMDA との意見交換」

24 「世界の人口動態と経済力の今後の予測」

26 「第 56 回定時総会開催」

27 「追悼 前専務理事 故 飯谷史典 様」

裏表紙 「協会試験所増築・改修工事が完了しました！！」

今年の CPhI Japan は、平成 30 年 4 月 18 日～20 日の日程で開催され、主催者発表では延べ約 2 万人の来場者があった。日薬貿では、期間中ブースを設置して協会ガイド、会報誌の配布、会員募集や薬事相談等に応じた。

また、4 月 19 日午前中には日薬連、中国医保商會に協賛して「中国企業との交流会」に参加し、午後には「原薬国際調達フォーラム」を開催。フォーラムの第一部では共同監査をテーマとして、PMDA 品質管理部鳴瀬諒子課長と NPO-QA センター 萬弘太郎顧問による講演の後、パネルディスカッションを行った。第二部では変更管理をテーマとして、APIC マリエケ・ファン・ダーレン理事と PMDA ジェネリック医薬品等審査部渡邊佳奈審査専門員による講演を行った。第一部、第二部は入れ替え制にしたが、いずれも 600 名程の聴講者があり、会場は満席になった。

第三部は非公開で、PMDA 新薬審査第四部八木聡美審査専門員による ICHQ12 の紹介が行われた後、第二部の講演者と PMDA ジェネリック医薬品等審査部からの参加者及び日薬貿によるパネルディスカッションを行った。

CPhI Japan 2018 原薬国際調達と承認後の国際調和



CPhI Japan 2018 「原薬国際調達フォーラム」

「ジェネリック医薬品市場シェア 80%の時代に対応するための原薬の安定供給と品質管理の在り方」

—監査・査察および変更管理

■日程：2018 年 4 月 19 日（木）

■場所：東京ビッグサイト展示ホール内 基調／特別講演会場 定員：600 人

第一部 共同監査の提案

主催：一般社団法人日本薬業貿易協会（UBM + 化学工業日報協賛）

言語：英語／日本語同時通訳

13：30～13：40 角田秀雄会長挨拶

13：40～14：10 PMDA 品質管理部医薬品品質管理課 鳴瀬諒子課長
「PMDA の GMP 調査の状況と GMP の今後」

14：10～14：40 NPO-QA センター 萬弘太郎顧問
「海外原薬製造所の共用原薬 GMP 確認システムの紹介」

14：40～15：10 パネルディスカッション（PMDA、NPO-QA センター、日薬貿）

第二部 変更管理

主催：一般社団法人日本薬業貿易協会（UBM + 化学工業日報協賛）

言語：英語／日本語同時通訳

16：00 ～ 16：30 APIC マリエケ・ファン・ダーレン理事

「多国間の同時変更管理について原薬製造業者の経験：事例研究」

16：30 ～ 17：00 PMDA ジェネリック医薬品等審査部 渡邊佳奈審査専門員

「PMDA のジェネリック医薬品及び変更管理の審査実績」

EU の原薬製造業者の世界的なディストリビューションにおける変更管理の進行の実態の発表に加え、PMDA により日本のジェネリック医薬品と変更管理審査状況の説明と一変申請等の現状の説明を受けた。

閉会挨拶：一般社団法人日本薬業貿易協会 藤川伊知郎副会長

第三部 ICHQ12 + 変更管理（非公開）

17：15 ～ 18：30 APIC、PMDA、日薬法規委員により、PACMP 品質相談の適用範囲、ICHQ12 への期待内容、CMC に関する承認後変更の分類等について意見交換を行った。PMDA 新薬審査第 4 部の八木聡美審査専門員に ICH Q12 のガイドラインの進行状況について説明を受けたが、APIC としては一変の審査期間が短縮していることと ICHQ12 の検討が日本で進んでいることを理解し現状の変更管理の差異についてここでは発言はなかった。

開会の挨拶：角田秀雄会長

本日は大勢の方にお集り頂き誠にありがとうございます。またこの場を提供して頂いた UBM 様、化学工業日報様に厚く御礼申し上げます。

皆様もご経験があるかと思いますが、海外の原薬製造所の GMP 遵守あるいは変更管理は原薬の安定供給のために非常に重要ですし、沢山ある海外の製造所を効率的に経済的に管理することは皆様にとりましても大きな課題になっているのではないのでしょうか。本日は PMDA から品質管理部医薬品品質管理課の鳴瀬諒子課長に「GMP 調査の状況と GMP の今後」について講演して頂きます。鳴瀬課長には昨年 CPhI 上海においても素晴らしい講演をして頂いております。

続いて QA センターの萬顧問に、海外原薬製造所の共用原薬 GPM 確認システムについてご紹介頂きます。最近海外原薬メーカーの多くが個別の監査を拒否し、監査をする専門会社を利用するよう求めてきております。原薬の安定供給確保のためには海外の要望を受け入れながら品質を確保することが重要ですので、QA センターの今後の活躍を期待するところであります。できれば将来 PMDA の査察基準と民間監査のレベルが同一となり、それが欧米と調和することを強く期待しているところであります。

後半は欧州原薬委員会、すなわち APIC を代表してマリエケ・ファン・ダーレンさんに「変更管理における経験と実例」についてお話頂きます。ダーレンさんには昨年も素晴らしい講演をして頂いております。続いて PMDA ジェネリック医薬品等審査部の渡邊佳奈審査専門員に変更管理の現状と着目点についてお話頂きます。皆様ご承知のとおり変更管理については、PMDA も私どもも大変な苦勞をしています。欧米との考え方に大きなギャップがありますが、本日のような機会に少しでもギャップを縮めて新しい製法の原薬が早く輸入できるようにしたいと期待しております。

本日使用するスライドなどは演者の許可を頂いたら、当協会のホームページに載せる予定でございます。

今から長い時間になりますが是非最後まで聴講下さいますようお願い申し上げます。



〈第一部 共同監査の提案〉

「PMDA の GMP 調査の状況と GMP の今後」

PMDA 品質管理部医薬品品質管理課 鳴瀬 諒子 課長

PMDAのGMP調査状況

- 調査実績
- 指導事例

海外医薬品製造所数

- 認定製造所 **約2800** (2018年3月時点*)
(* PDMA HP 外国製造業者認定・登録一覧 H30.3.16時点より)
- 5年間(2012年-2016年)の
原薬製造所のGMP適合性調査申請数

	①EU域 (MRA締結国)	② ①以外の PIC/S加盟国	③その他の 地域	合計
バイオ原薬	44	65	7	116
ケミカル原薬	296	186	341	823

GMP調査の最近の実施状況について

- インドを含むアジア諸国を生産拠点とした原薬製造所の増加に対応し、これら地域の製造所への実地調査を強化

実地調査件数からの抽出データ

地域	日本	アジア	欧州	北米	中米	その他	合計
原薬製造所 調査件数	24	130	7	4	3	0	168

実地調査全388施設のうち約40% (168施設) を原薬製造所が占める
そのうち、約77%がインドを含むアジアの製造所

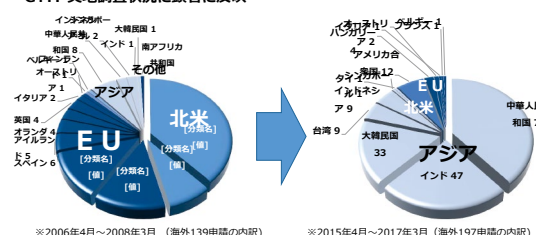
分野	一般	無菌	生物	放射	包装	試験	合計
件数	232	62	72	7	8	7	388
割合(%)	60	16	19	2	2	2	100

(2015年4月～2017年3月)

【参考】 区分による分類では、全体の約60%が一般区分

GMP実地調査国の変化

- 医薬品業界のグローバル化、後発医薬品の普及による医薬品の流通、調達の変化がGMP実地調査状況に顕著に反映



製造所の格付けについて

【PMDAによる評価データ】

製造所ランクがCもしくはDの比率 (%)

地域	国内	アジア	欧米
2014～2015年	50	34	18
2016年	32	40	0

※製造所ランク：前頁記載の6つのサブシステムの結果を総合的に評価
S：適合(指導事項なし)
A：適合(指導事項あり。軽度の不備のみ)
B：適合(指導事項あり。中程度の不備あり。)
C：適合だが継続的な指導が必要。
D：重度の不備あり。不適合も含まれる。

実地調査の傾向

1. 調査申請ごとのリスク評価に従って実地調査先を選定。
2. 国内企業その他、アジア地域に注力。
3. PIC/S加盟(2014年7月～) 国間の査察報告書入手し、適切と判断とされれば 実地→書面 と変更する運用。
4. MRAの拡大(2016年4月～) (国：15カ国→28カ国) による査察の簡略。
5. APIプログラムへの参加(2016年11月～)：(医薬品原薬製造業者に対する国際的なGMP調査合理化プログラム：EU, FDA, HC, TGA, WHO) での情報も加味して判断。
6. 無通告査察の実施。(海外の場合は、立入検査を強化)

PMDA は医薬品原薬製造業者に対する国際的なGMP調査合理化プログラムに参加

参加国以外の第三国にある原薬製造所のGMP調査に係る国際協力

抜粋 平成28年11月25日 ニュースリリース

PMDAは、平成28年11月24日から本プログラムに参加することを決めました。本プログラムへの参加により、守秘取り決めの下、他に参加する各国規制当局から調査計画・調査結果等のGMP調査関連情報を入手することができるようになります。PMDAはこれらの情報を活用することで、より質の高いGMP調査を効果的かつ合理的に実施することが可能となります。また、PMDAからも、同様の情報を参加する各国規制当局に提供する予定です。

- 医薬品原薬が様々な国々で製造されている中、GMP調査の効率性・効果の向上を目指した規制当局間の国際協力
✓ 査察リソースの適正配分
- 欧州(EMA, EDQM)、米国、オーストラリア、カナダ、WHOが参加
- PMDA 国際戦略2015に沿うもの

PMDAのGMP調査状況

- 調査実績
- 指導事例

PMDAが実施したGMP調査における指摘事項の紹介

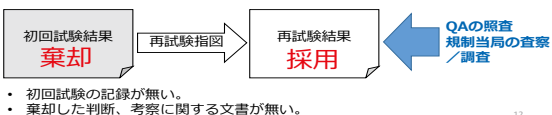
順位	2014年		2015年		2016年	
	項目	件数	項目	件数	項目	件数
1	バリデーション	35	バリデーション	33	文書管理・記録	41
2	文書管理・記録	34	文書管理・記録	25	製品の汚染防止	18
3	製品の汚染防止	24	逸脱管理	19	バリデーション	15
4	逸脱管理	18	製品の汚染防止	13	変更管理	13
5	原材料・中間体の保管管理	10	変更管理	11	逸脱管理	10
6	品質リスクマネジメント	9	製造手順	7	施設設備の管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点検、校正)	8
7	施設設備の管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点検、校正)	7	施設設備の管理 (IQ, OQ, PQ, 日常点検、校正)	5	品質リスクマネジメント	7
8	教育訓練	5	教育訓練	5	原材料や中間体の保管管理	6
9	出荷判定	5	洗浄バリデーション	5	洗浄バリデーション	6
10	供給者管理	4	製品品質の照査	5	出荷判定	4
	安定性モニタリング	4				

GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

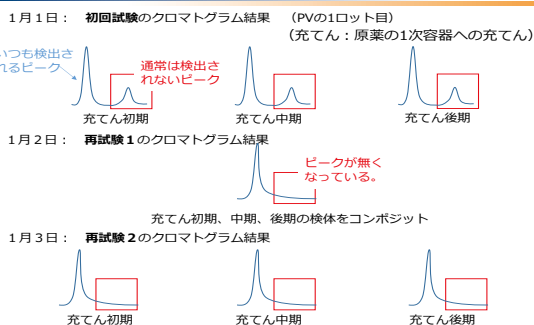
事例1：文書管理（データの信頼性）

<不備事項の内容>

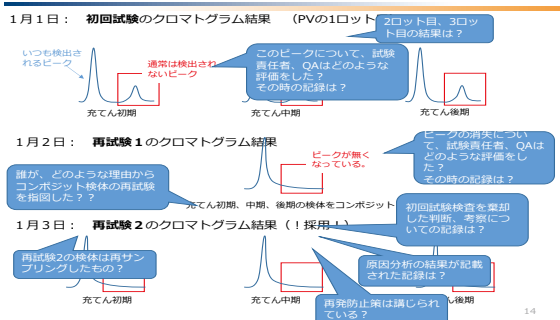
- ✓ PV1ロット目の原薬の類縁物質試験（HPLC）について、初回試験結果を科学的かつ合理的な根拠なしに棄却し、再試験結果を正式に採用していた。
- ✓ その「初回試験の記録」、「初回試験結果を棄却した判断・考察について言及された文書」を作成していなかった。
- ✓ さらに、QA責任者は、製品品質への影響も評価せずに採用した再試験結果のみが記載されたPV報告書を承認していた。



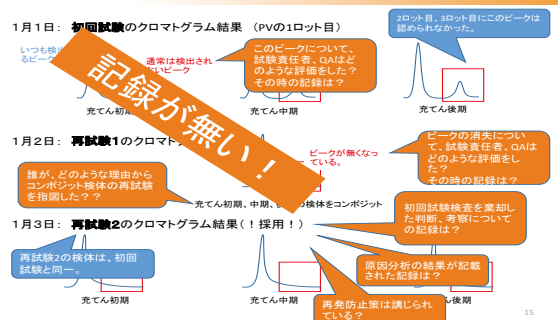
事例1：文書管理（データの信頼性）



事例1：文書管理（データの信頼性）



事例1：文書管理（データの信頼性）



GMP調査(海外原薬製造所)における指摘事項の紹介

事例2：交叉汚染

製造品目：注射剤用の化成品非無菌原薬

<不備事項の内容>

- 製造設備に洗浄済みの表示及び洗浄後であるとの説明もあったが、下記のような表面に目に見える明らかな残留物を調査中に確認した。
- 複数の製造タンクの白色の残留物
- 洗浄済みの遠心機内のジェル状の残留物
- 配管やバルブから液漏れ、結晶の付着

洗浄工程がバリデートされていることを保証できず、製造設備を共有する原薬間の交差汚染の可能性が否定できない。

GMPの今後の動向

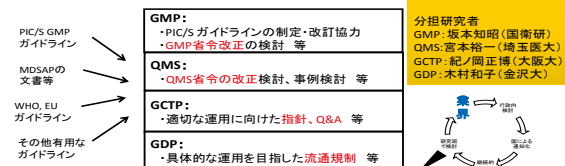
○厚労科研 GMP省令改正

GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究

研究の目的

医薬品（GMP）、医療機器（QMS）及び再生医療等製品（GCTP）の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通規制（GDP）や医薬品添加剤について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

方法と期待される効果



高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進

厚労科研（櫻井班）の研究（GMP関連分野）

「GMP省令改正の検討」

【目的】

公布後約12年が経過したGMP省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案を策定すること。

厚労科研（櫻井班）の研究 （GMP関連分野）

【班メンバー】

研究代表者 櫻井 信豪（PMDA品質管理部）
研究分担者 坂本 知昭（国立医薬品食品衛生研究所）
研究協力者

日本PDA製薬学会、日本製薬団体連合会（日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本OTC医薬品協会）並びに東京都、京都府及び大阪府の業務主管部署の方々
PMDA品質管理部

オブザーバー 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課

GMP省令改正の方向性

患者の保護
国際標準のGMP基準を有する省令を策定

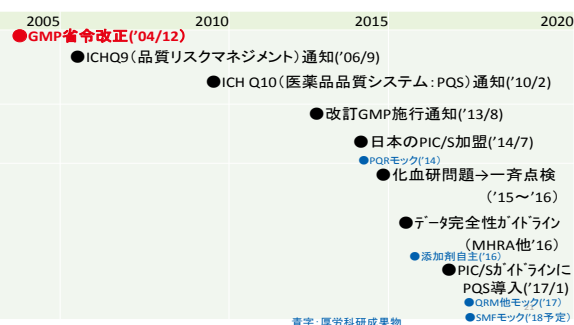
【見直しの観点】

- ◆品質保証体制の充実の観点
- ◆グローバルな観点
- ◆最近の不正製造問題や承認書との整合性確保も意識

- ✓ ICH Q10ガイドライン（医薬品品質システム）を省令に導入
- ✓ GMP施行通知（2013/8/30）追加項目を省令に引き上げ
- ✓ 製造業者と製販業者の情報共有・連携の強化
- ✓ GMP活動における必須プロセス・事項を省令に明示
- ✓ その他

【背景】

医薬品GMPをとりまく環境の変化 年表



GMP改正省令案の紹介 （厚労科研 櫻井班）

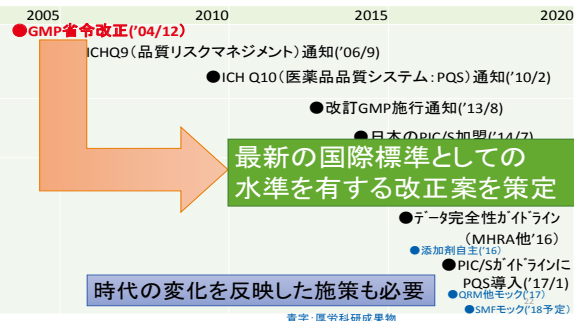
【主な改正提案事項】

- ◆医薬品品質システム
- ◆GMP施行通知（平成25年8月30日付）に追加した、PIC/S GMPガイドライン重要項目
- ◆承認書遵守の徹底
- ◆品質保証（QA）部署/担当の設置
- ◆製販への連絡・製販との連携
- ◆設備共用に関する規定
- ◆Data Integrity

※ あくまで研究班の提案

【背景】

医薬品GMPをとりまく環境の変化 年表



厚労科研（櫻井班）が提供したサポートツール

□製品品質の照査の事例

平成26年6月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」

<http://www.pmda.go.jp/files/000202986.pdf>

□医薬品品質システム、品質リスクマネジメント、品質マニュアル、マネジメントレビュー

平成29年7月7日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0001.html>

□医薬品添加剤GMP自主基準2016版

平成28年8月24日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品添加剤GMP自主基準について」

<http://www.jpec.gr.jp/gmpguide/gmp2016.pdf>

□サイトマスターファイル（準備中）

製薬協・APAC (Asia Partnership Conference of Pharmaceutical Associations) での課題としてアジア規制当局、業界団体も調整して作成中。

「海外原薬製造所の共用原薬 GMP 確認システムの紹介」

NPO-QA センター 萬 弘太郎顧問

【NPO-QAセンターにおける事業活動の一部をご紹介します】

➢ セミナー・講演などの教育・啓発活動

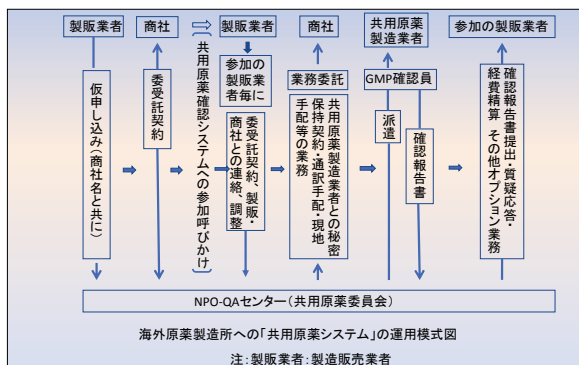
わが国のPIC/S加盟に伴い、グローバルなGMP、品質保証に対応するため、特に中小企業の皆様のためにセミナー、講演会を開催しています。

➢ 事業所調査・技術指導や講師派遣などのコンサルティング活動

個別企業からの要請に応じて、施設等を訪問し、GMP適合性調査、技術指導、必要な改善方法の助言、手順書類など関連文書の作成支援や教育研修のための講師派遣を行っています。

2018CPA Tokyo





□ GMP確認員の資格要件と研修：

GMP確認員の資格要件および研修内容は、共用原薬システムを運営する共用原薬委員会が規定する「確認担当者研修会規則」に定められています。「確認担当者研修会規則」の主たる事項を以下にお示しします。

1) GMP確認員の資格要件と研修：
確認担当者研修会委員長が、以下の条件を満たし、かつGMP確認員としての適性を有すると認める者。
①行政、医薬品企業、医薬品関連企業、医薬品関連団体等でGMP関連業務経験が5年以上。
②GMPリーダー確認員としては、さらにGMP確認業務経験5回以上。

2) GMP確認員の研修
「確認担当者研修会規則」に定める規定に基づいて研修を受けること。

2018/04/13 2018CPA Tokyo 49

□【Q&A】

Q1：製造販売業者に代わってGMP確認を行う「適切な認証機関等」としてNPO-QAセンターが相応しいかどうかを判断する公的な機関あるいは基準はあるのか？

A1：現在、我が国にそのような公的機関、基準というものはありませんが、NPO-QAセンターは医薬品の製造・品質保証・製造販売後安全管理に関して経験豊富で専門的な知識・技術を持つ医薬品企業および薬事行政、PMDAのOBが参加している専門家集団です。また特定非営利活動法人として中立的立場で活動できるため、「適切な認証機関等」として相応しいと考えています。

2018/04/13 2018CPA Tokyo 50

Q2：原薬だけでなく、出発物質や中間体でも調査を実施してもらえるのか？

A2：原則的には可能ですが、GMP確認を製販又は商社から受け付けた際の状況（出発物質製造所単独であるか、原薬製造所も同時にか、等）について個別に判断することになります。

2018/04/13 2018CPA Tokyo 51

日薬貿よりのコメント

鳴瀬課長からは、ここ数年のPMDAの査察データを開示していただいた。その膨大な件数や問題点を参考に、民間の対応策としてNPO-QAセンターの共同監査の提案の説明を萬顧問より受けた。

- ・今回QAセンターにご参加いただいたのは海外製造所のGMP監査がジェネリック医薬品製造販売業者の喫緊の問題となっており、当協会メンバーも影響を受けるためである。
- ・現在ジェネリック医薬品に使用される賦形剤や中間体等を含めると国内消費の原薬の約7～8割が海外を起源としている。
- ・製造販売業者は海外の原薬製造業者を含めた供給者の品質管理を義務づけられており、ジェネリック医薬品の場合、商社を通じて数社が同じ原薬を同じ製造業者から購入する場合が多く、製造販売業者数社が同様な調査を繰り返すこと

Q3：GMP確認だけで指摘事項等の改善等についてのコンサルティングを同時には実施しないのか？

A3：共用原薬システムは、最終確認報告書の提出で終了します。確認報告書に記載の指摘事項等の最終的な評価実施はGQP省令に従い、各製販の方で行っていただくことになります。評価の結果改善等が必要になった場合の原薬製造所への対応等についてQAセンターでは別途、ご相談に応じることができます。

2018/04/13 2018CPA Tokyo 52

Q4：製造販売業者は、このようなシステムがNPO-QAセンターにある事を知らないケースも多く、自社で確認することを前提として、海外製造所の実地確認を必要最小限にし書面審査で済ませようとする傾向もあるように思う。国内は製造販売業者、原薬製造所両方に広報する場も機会もあり、徐々に周知されていくと思うが、今後、海外の原薬製造所への周知・アピールをNPO-QAセンターはどのように考えているか？

A4：現在のところ、海外の原薬製造業者にはGMP確認を依頼された日本の製造販売業者により、NPO-QAセンターの業務を連絡して頂くことを考えています。今後は海外の原薬製造業者が参加するフォーラムなどが日本で開催される際には、主催者との話し合いになりますが、可能な範囲でNPO-QAセンターからのアピールの機会を設けたいと考えています。

2018/04/13 2018CPA Tokyo 53

になり、原薬製造業者からの苦情も増加している状況である。同じ作業を纏めて行い結果とコストをシェアすることは、有益な手段と思われる。

QAセンターが提案している共用原薬確認システム利用の呼びかけについて

- ・ジェネリック医薬品製造販売業者が利用しやすいシステムとコストをオファーできるかどうか。
 - ・調査結果を規制当局が受け入れられるかどうか。
 - ・原薬製造業者が関係の無い第三者組織を簡単に受け入れてくれるかどうか。
 - ・個々の製造販売業者の要求事項をどのように調整できるか（オプションとして受けられるか）。
- など、色々な問題が考えられる。欧州では既にAPICを中心に、コンサルタント数社が同様のサービスを展開しているという状況であり日本の規制当局においても国際協力の下、GMP調査の効率性・効果の向上を目指しており、製造販売業者が行うGMP監査も省力化とコスト低減を目指すべきではないだろうか。

「パネルディスカッション」

ここでご講演いただいた、PMDA 品質管理部医薬品品質管理課鳴瀬諒子課長、NPO-QA センター 萬弘太郎顧問、一般社団法人日本薬業貿易協会角田秀雄会長が登壇。藤川伊知郎副会長の司会進行でパネルディスカッションを行った。



〈第二部 変更管理〉

「多国間の同時変更管理について原薬製造業者の経験：事例研究」

APIC マリエケ・ファン・ダーレン理事




変更内容

- RSM(登録した出発物質)から追加精製工程を含めた2段階で製造される原薬(注: RSM自体も原薬である) = regulatory starting material
- 出発物質(RSM) -> 中間体(Intermediate) -> 精製中間体(Intermediate pure) -> 粗製原薬(API crude) -> 半次精製原薬(API semi pure) -> 最終原薬(final API)
- 1次原薬精製工程(粗製原薬から半精製原薬にする工程)でトリクロロエチレンが使われていた
- EU指令348(2013.4/18発出)によりトリクロロエチレンは生産において利用代替されるべきとされた






変更内容

- 検討の結果トルエンに替えることが最善の方法とわかった。トルエンは出発物質(RSM)から最終原薬の合成工程で初めて使われるもので最終工程での使用だったので原薬の管理規格に設定された必要があった。いうまでもなくトリクロロエチレンの規格は削除された。
- これはメジャーな変更(一変)になると判断した。
- 我々はこの工程の変更(SHE誘発)にジメチルホルムアミドから低毒性のメタノールに変える機会と捉えた(ICH限度3000ppm から 880ppm に)。




変更方針

方針は次のようなものであった:

- 3 件のフルスケール バリデーション・バッチの製造と1通のバリデーションレポートの発行
- 薬事規制コミットメント(縛り)のある全顧客には何が当方から提供されるか連絡され(情報とバリデーション用の製造量に関して)、また当方が顧客から貰いたい必要なタイムラインと情報について伝えた。
- 特に重要だったことは EC指令がトリクロロエチレンの使用中止を 2016.4月と命令していることであった。




変更内容

- メタノールは最終精製工程に使用されていたので規格に追加設定する必要はなく、ジメチルホルムアミドはもちろん削除された。
- ベンゼンがトルエンの中に少量存在することもあるので、最終原薬数バッチで再試験をしてベンゼンが残っていないことを確認した。結果は合成法のLODで0.6ppm以下ということだった、これはベンゼンのICHQ3Cオプション1の限度の30%以下なので最終原薬で常時試験しなくてもよいものであった。




変更方針

- バリデーション・レポートの承認後、顧客および規制当局の双方にとって裏付けになる情報として使用することができ、変更後の製品と変更前の製品との同等性が示された、いわゆる検証文書が作成された。
- また、溶剤や規格の変更が顧客の承認文書や試験成績書にも影響を及ぼすので、法令の縛りのない顧客(通常は規制要件があまりないか、またはあまり明確でない国で営業している顧客)に通知する必要がある。
注:これらのファイル(「オープンパート情報」)が承認文書として使用されているかどうかは不明。



変更方針

- ・ 全顧客に変更後の製品しか製造及び出荷できない日時を連絡した。
- ・ 最終精製工程は変更せず残っていたので製剤化において原薬の異なる反応は予測されなかった。
- ・ 最終日時はEU規則によって設定されているので交渉の対象にはならなかった。だから顧客が必要とする変更前製品の繋ぎ在庫量を連絡してくれることが非常に重要であった



変更方針

- ・ 明らかにこの変更が米国におき事前承認(PAS)を受けなければならないものであり、日本においては一変承認事項(PCA)であるので、変更し製品の市場導入前に地域によっては当局の承認を事前に得なければならないことは認識している。
- ・ しかし、顧客は我々に繋ぎ在庫の量を連絡する責任がある。



この計画に巻き込まれた国々と顧客

- ・ 欧州: CEP (15社、82申請)
- ・ 米国 (2社)
- ・ カナダ(1社、動物薬用)
- ・ 日本(3社)
- ・ インド(1社、輸入許可)
- ・ ロシア(1社、DMFではない、規範書面 Normative documents)
- ・ 台湾(2社、CEP使用、DMFなし)

ご注意:これより多くの国が関与している可能性がある(オープンパート情報を使用している顧客)。
一部の顧客は複数の地域で活動している。



顧客への連絡

- ・ 全顧客に連絡書として2015年1月/2月に我々の意向を通知した: 検証文書と顧客の製造販売承認登録書を一部差し替えのために変更したCTD資料(モジュール)。
- ・ 変更の理由が何か、変更のタイムラインはどうか、顧客からどんなフィードバックをもとめているかを明確にのべたものであった
- ・ 規制の縛りがない顧客に対して、2015年9月から変更した製品の出荷を始めたことをつたえた。少なくとも6か月以上の猶予を与えた。



顧客への連絡

- ・ 一方では同時にEDQMIにCEPの改訂を要求した。
- ・ 改訂CEPを受領後、2015年6月末までに全CEP顧客に対して改訂CEP証明書と2015年9月から供給することを示した書類を案内した。
- ・ CEPを使っている顧客にとってはType Iaの変更であり、1年以内に変更処理が必要ということである。



顧客への連絡

- ・ 2015年9月に大部分の顧客に変更後の製品を供給開始することができた。

顧客からのフィードバック

- ・ ほとんどの対応は、我々の提案とタイムラインの容認と受入れの確認であった。EU内でCEPを使用している顧客の場合、CEPの使用は単なる変更管理のタイプIaのバリエーションであることを意味するので、明らかに問題はなかった。
- ・ 我々の顧客が社内で検討するためにする質問はそれほど多くなかった。原薬の6ヶ月間の安定性データの入手可能な日に関する2,3の質問である。
- ・ ある顧客は、最終精製段階が変更されていないので、結晶多形が変わっていないという我々の主張に対して追加の保証を要求したので、追加の証明が送られた。



顧客からのフィードバック

- ・ 日本の顧客には別の問題があった: 一変申請の平均時間が承認まで18か月であり我々は2年以内に追加の一変申請がありうると連絡した。(3社のうち) 2社はあとの変更は待つことにし、ひとつの一変申請を行った
- ・ これは彼らが詳細で正確なブリッジ在庫量を計算しなければならぬということであった。
- ・ PMDAの助言(相談の後の)に従い、顧客は変更前製品の在庫を利用できるように、J-DMFに変更前の製法の代替製法として変更した製法を記載した。これは2組の(残留溶媒)規格をまた意味した。



規制当局への連絡

- ・ EDQM: 2014年12月に連絡した。EU内とCEPの利用と利用の無い国の両方に展開している顧客が存在するので、CEPの改定のリクエストから始めた。2015年2月にEDQMIによって(変更に関係しない)照会がなされ、照会に回答がされ、回答が受入れられ、改訂CEPは2015年4月に発行された。
- ・ FDA: 2015年1月に改正案が連絡された。これはほとんど、顧客への連絡と同じ時期であった。顧客はPASを提出し、追加照会無しに受付られた。



規制当局への連絡

- ・ **カナダ** (動物薬): 当局に2015年1月連絡された。照会もなく、2015年9月から(顧客届出連絡のとおり) 変更後の製品が出荷された
- ・ **日本**: PMDAに提出する資料を準備し2015年2月に国内管理人を通じて申請した2016年2月に一連の照会があったが、実変更に関係するものはほとんどなく(Q11の実行の照会)だけであった。回答がされ、2016年6月に2回目の照会があった。



規制当局への連絡

- **日本(続き)**: 1社から一変が申請され承認された。他の2社は他の変更と合わせた変更を遅れて登録することを望んだ。このため変更前の製品がまだ供給され使われている。
- **ロシア**: この変更が規範書面の変更に関係するので、我々の代理人に2015年2月すべての情報を提供した。2016年6月30日に規範書面の補遺が発行され、その後変更後の製品が供給された。



考察

- すでにいったように、変更そのものに多くの照会はない。
- しばしばあまり関係ない点の明確化に規制当局に利用されている様である
- 「規制の縛りのある国々」にはタイムラインが固定されている。これらが調和されていないので、最終的な製剤製造業者が必要とする繋ぎ在庫量を見積もる状況を作っている。
- あまり規制されていない国は、ガイドラインが異なるか、まったくなく、必ずしも明確に記述されているわけではなく、しばしば結果は予測不能である。
- これは最終製剤製造業者の問題であるが、原薬製造業者の問題でもある



22



規制当局への連絡

- **インド**: 2015年2月にインドの代理人を通じて連絡された。多くの関係ない照会(手続きや認証など)があったが、変更自体への照会ではなかった



考察

- もっと調和された変更管理のやり方が好ましい
- 調和されたタイムラインがまた前進をもたらすだろう
- EU外でのCEP制度の受け入れがとても役立っていることが証明されている。我々は今も多くの国がCEP制度を受け入れたり理解してくれればありがたい
- ICHQ12も差異を減らすことに役立つと思う



規制当局への連絡

- ここまでは順調であった。
全ての国で変更を評価されOKであった。
- しかし、一部の顧客は一部の国でオープンパートの情報だけで登録していることを覚えておいてください。
- 日本の顧客は遅れた。



結論

- 多国間に提出される変更を世界的に受け入れるためのタイムラインを予測することは不可能である。
- 変更の分類と設定されているタイムラインの調和の必要がある。
- 変更に関連しない質問は変更の導入を遅くする可能性がある。これは、特に今回のSHEの理由で行われた変更に対しては望ましくない。



タイムライン

○我々の計画はトリクロロエチレンを使っているこの原薬の製造を2015年9月に製造終了することであった

○実際に製造された最終バッチは2015年11月に出荷された。

- しかしながら、変更される前の製造品の供給が継続されている。
 - * 日本の2社
 - * 違う国にも承認を得ていた。変更管理基準が不明瞭な国の顧客で実際、その顧客ではいつ承認が得られるのかわからない状況である。
 - * ある1社はまだブラジルでの変更登録が必要である。



21

「PMDA のジェネリック医薬品及び変更管理の審査実績」

PMDA ジェネリック医薬品等審査部 渡邊佳奈審査専門員

April 19, 2018, International API Procurement Forum, CPhI Japan 2018

Current Situation of Generic Drugs Assessment, and Expectation in Japan

Kana Watanabe
Office of Generic Drugs
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

The views and opinions expressed in this presentation are those of the presenter and should not necessarily represent the views and opinions of the PMDA.

PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Reviews and Related Services Conducted for Generic Drugs

Fiscal Year	Applied	Approved	Withdrawn, etc.	Under review
2012	4,077	3,421	190	3,559
2013	3,893	3,504	343	3,605
2014	3,452	3,447	214	3,396
2015	3,502	3,235	281	3,382
2016	3,160	3,192	254	3,096

Note: The figure in "Withdrawn etc." do not include the number of products that were switched to other review categories during the review.

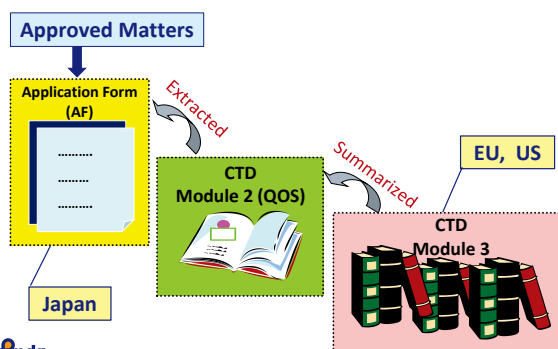
PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Today's Contents

- Application Form (AF) is a legally binding document in Japan.
- A post-approval regulatory action is required if a marketing authorization holder changes the description in the AF (included MF).
- AF provides the transparency and flexibility in terms of post-approval changes.
- In change control of AF, scientific justification of the change must be thoroughly explained using CTD at the time of application.

PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

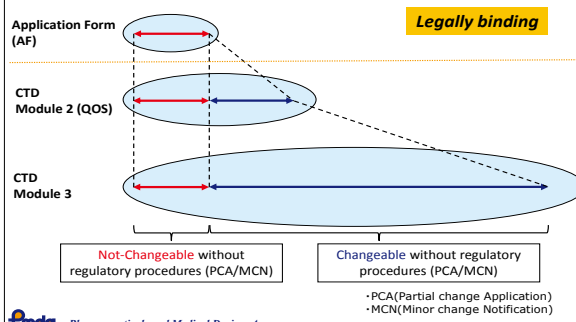
Relationship between AF and CTD Documents in Japan



PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency



Japan's Effective/Efficient/Flexible Quality Regulation



PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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)	Moderate change 1) Supplement-changes being effected (CBE) in 30 days 2) Supplement-changes being effected (CBE)	Type IB variation (Notification before implementation and MAHs must wait a period of 30 days) Type IAN variation (Immediate notification)
Low	SOP (Under GMP change control)	Minor change (Annual report)	Type IA variation (Notification within 12 months after implementation)

PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Matters to be described in Manufacturing Field of AF

All processes from raw materials to packaging process

- A flow diagram of manufacturing process including:

- Raw materials
- Charge-in amount
- Yield
- Solvent
- Intermediate materials
- Process parameter (e.g. Target Value/Set Value)



- A narrative description of manufacturing process
- Acceptance criteria of the starting material and intermediate materials
- In process control, Design Space and RTRT etc.

PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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 charge-in amounts in
 - 《 》 : Partial Change Matter
 - 『 』 : Minor Change Matter

Step 1 (Critical Step)

CP-6f(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℃.『

Acknowledgement : Sakuramil (Sakuramil S2 mock)

[http://www.nih.go.jp/drug/section3/H23SakuramilMock\(Eng\).pdf](http://www.nih.go.jp/drug/section3/H23SakuramilMock(Eng).pdf)

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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.

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Change of Generic drug approval application data to CTD format

- “Handling of documents to be attached with the prescription drugs approval application” (PSEHB/ELD Notification No. 0311-3 dated Mar 11, 2016)
 - Basic concept
In principle, the documents to be attached with the approval application shall be compiled in accordance **with the CTD**
 - CTD application from **March 1, 2017 onward**
 - Checking of required items using the attached checklist
- ⇒ **Checklist would be useful for efficient review (shorten review times)**

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Review in change control of AF

- Trigger
 - Partial change application
- Review documents
 - AF and CTD Module1
 - CTD Module2&3 (e.g. actual 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

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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** must be explained at the time of application **using CTD**, in the view of the control strategy

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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)

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

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**

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Inspection on Consistency between Actual Manufacturing Practices and Drug Approval Documents (1)

- “Implementation of Inspection on Consistency between Actual Manufacturing Practices and Drug Approval Documents” (PSEHB/ELD Notification No.0119-1 dated Jan 19, 2016)
- “Procedure After Inspection on Consistency between Actual Manufacturing Practices and Drug Approval Documents” (PSEHB/ELD Notification No.0212-4 dated Feb 12, 2016)
- Minor change Notifications were submitted by 22,297 items (69% of all items) of 479 companies by May 31, 2016

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Inspection on Consistency between Actual Manufacturing Practices and Drug Approval Documents (2)

- Reported Cases
 - Change of testing method of critical raw material control points
 - Major manufacturing scale was changed with no information sharing
 - Validation was not conducted for the changes in manufacturing process
 - Analytical procedure is not the method described in AF but alternative method
- Major causes
 - Lack of change controls
 - Lack of communication between applicant, MF folder and in-country caretaker
 - Lack of understanding the Japanese pharmaceutical regulations and the guidance
 - Mistranslation

They can influence the quality !

Trial Consultations

- Consultations to confirm the change correspond to minor change notification with data evaluation
- 91 consultations were conducted (2015-2017)
- Consultation cases related to the API
 - Extension the shelf life/retest period of API (no commitment)
 - Change of measurement condition/model of NIR
 - Change of the reagent used in the analytical procedures
 - Specification change by USP/EP monograph update
 - Change of container

Consultation Service for Quality

- Simple 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)
- Trial Consultations (2015-)
 - (PMDA Notification No.0914001 dated Sep 10, 2015)
- PACMP Quality Consultations for Generic Drugs (draft) (FY 2018-)
- Change Notification simple consultation for Generic Drugs (draft) (FY 2018-)
 - (PSEHB/ELD, PSEHB/CND Notification No.0309-1 dated Mar 9, 2018)

Third Mid-term Plan (FY 2014-2018)

- “Mid-term Plan of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)”
 - (Notification No.0331-44 of PFSB, MHLW, dated Mar 31, 2014)
- Enhancement of review system
 - The office of generic drugs was established in Nov 2014.
 - The number of reviewers is to be increased.
- Promotion of streamlining / Establishment of transparent review
 - Encouragement of CTD application.
 - Make a review report.
 - Make use of experience in face-to-face consultations to develop product-specific BE guidance etc.
- Enhancement of consultation service
 - All applications for consultation have been accepted since Nov 2014.
 - New category of consultation is under trial.

Simple Consultations

- Consultation cases related to the API
 - Regulatory procedures by changing of..
 - Manufacturing process (change-in amount, machine, operation orders, scale up, batch mixing, grade of solvent)
 - Specification and analytical procedures (alternative methods, reference standards or materials)
 - Process management
 - Control points and control values of the starting material
 - Re-working/Re-processing
- Points of Response (without data evaluation !)
 - Reasons for the changes
 - Related notifications
 - Quality attributes of the API
 - The possible impact of the change on quality of the API
 - Research on the similar cases

Review time for new generic drugs

- Targets for shortening review time
 - Regarding pharmaceuticals which applications were submitted after April 1, 2004, the target review times for the items approved in respective fiscal years, shall be as shown in the following table. The regulatory authority shall make efforts to achieve these targets with the cooperation of the applicants.
 - The review system shall be enhanced to achieve these targets.
 - Review time for new application of generic drugs
 - The following targets shall be achieved at 50% (median) by FY 2018.

Fiscal Year	Regulatory review time (months)	
	Targets	Results
2014	10	6.1
2015		8.2
2016		8.2
2017		-
2018		-

Quality Consultations for Generic Drugs

- Consultation cases related to the API
 - Selection of the starting material
 - Material control
 - Manufacturing control
 - Establishment or change of Specification
 - Retest period
 - Safety evaluation of the impurities from the API
- Issues to be discussed (with data evaluation!)
 - Will the quality will be ensured equal or better than before?
 - Is the proper validation is established to evaluate the quality change?

← Issues to be discussed at the Pre-consultation meetings

Review time of application for partial change approval (1)

- Targets for shortening review time
 - [1] Review time for partial change application for generic drugs etc. (standard review products)
- Targets shall be achieved at 50% (median) by FY 2018, based on the following plan

Fiscal Year	Total review time (months)	
	Targets	Results
2014	15	15.5
2015	14	13.0
2016	13	11.7
2017	12	-
2018	10	-

Review time of application for partial change approval (2)

■ Targets for shortening review time

- Review time for **partial change** application for generic drugs etc. (excluding the products that fall under “(1)” above)

The following targets shall be achieved at **50%(median) by FY 2018**.

	Fiscal Year	Total review time (months)	
		Targets	Results
Partial change (change in procedure of study, etc.)	2014	6	7.3
	2015		6.9
	2016		7.0
	2017		-
	2018		-
Partial change (expedited reviews)	2014	3	4.0
	2015		4.8
	2016		4.3
	2017		-
	2018		-

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Current policies, practices and available relevant documents for DS

- "Guideline for Descriptions on Application Forms for Marketing Approval of Drugs, etc. under the Revised Pharmaceutical Affairs Law"

(PFSB/ELD Notification No.021001 dated Feb 10, 2005)

- referring to filing of the drug substance(DS) manufacture, which recommends for applicants not to register a simple step.

- ICH Q11: "Development and Manufacture of Drug Substances" dated July 10,2014

- Implementation of Q11 in Japan has made the starting material (SM) selection more risk-based and applicants have submitted a longer manufacture route.

 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

日薬貿よりのコメント

ファン・ダーレン女史により、自社の事例から原薬製造業者が多国間に販売している原薬の変更管理を進めるとどの様な問題が発生するか、また CEP 制度の利用でいかに容易に処理できたかの実情の説明を得た。

渡邊審査専門員により、日本の PMDA におけるジェネリック医薬品および変更管理の審査がどのようなものかの紹介を得た。

今後 ICH Q12 の国際調和の進展により製品の性

能の登録が要求される医薬品という特殊な業界の日々の改善活動の新しいアプローチが進むであろう。

既承認医薬品における変更管理の必要性は原薬等からの素因が 60%程度で残りは製剤からの素因と言われているが、いずれも最終的には一変の場合製造販売業者 (MAH) の承諾が必要であり、原薬製造業者のもどかしさがある。国際分業が進むことで発生する将来的に解決すべき課題が浮かんできたように思われる。

〈第三部 ICHQ12 + 変更管理 (非公開)〉

「PMDA 新薬審査第四部・八木聡美審査専門員の解説と APIC、PMDA、日薬貿によるディスカッションフォーラム」

八木審査専門員の解説の後、APIC、PMDA、日薬貿法規委員により、PACMP 品質相談の適用範囲、ICHQ12 への期待内容、CMC に関する承認後変更の分類等について意見交換を行った。

残念ながら発表された資料は協議中の部分も多いので転載はできないとの連絡を受けた。主な内容は当協会報第 11 号及び ICH 会合後の即時説明会および東京と大阪で行われた ICHQ12 の説明会と同じであるのでそちらを参照願いたい。

現在検討されている項目は既に各報告に有るように下記の通りである。

1. 導入部・適用範囲
2. 承認後 CMC 変更の分類
3. エスタブリッシュト・コンディション
Established conditions (ECs)
4. 承認後変更管理実施計画書 (PACMP)
5. 医薬品ライフサイクル管理 (PLCM)



6. 医薬品品質システム (PQS) と変更管理
7. 審査と査察の関連
8. 既発売医薬品の承認後変更
9. 用語
10. 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

日薬貿よりのコメント

「項目 2」については今後 3 極で軽微変更、一変等についての分類を統一するか議論の余地がある。「項目 4」及び「項目 5」については将来の予測であり、経験のない部分であるので方法を理解して実施できるようにするのに時間がかかることが予想される。

PACMP 相談制度を導入しすすめるようであるが、ものに対する発想において新薬開発とジェネリック開発、更に原薬あるいは製剤の開発において相当アプローチが異なるが、ビジネスの環境に応じて責任の範囲と適用の範囲が変わってくることを理解する必要がある。

APIC としては一変の審査期間が短縮していることと ICHQ12 の検討が日本で進んでいることを理解し、又 6 月 20 日の厚労省での会談に期待してか、現状の変更管理の差異についてここでの発言はなかった。

PACMP、PLCM 等の提出書類の実施について日本は米国、EU に比較して遅れてついていく印象であるが、PMDA も ICHQ12 の実施については熱意



を持って進めていることが感じられた。

ICHQ12 で求められる提出書類の多くは、今までの承認申請書類と異なり、過去の実験や調査結果を纏めて考察したものでなく、それらのデータをベースに当該医薬品の将来の姿や展開を考察したものであることが大きな違いであろう。

●講師及び各参加団体幹部懇親会

セッション終了後 UBM 主催により、講師、各団体参加者の懇親会が開催された。APIC、中国医保商会、PMDA、日薬貿により、フォーラム内容等について意見交換をすることができた。



〈中国との交流〉

中国医薬保健品輸出入商会（CCCMHPIE）＋日薬連（FPMAJ）＋日薬貿（JPTA）

●日程：2018年4月19日（木）9：15～12：30

●会場：東京ビッグサイト 会議棟102号室（約70名参加）

●言語：中国語／日本語逐次通訳

9：15～9：25 日薬連木村政之理事長挨拶

9：25～9：35 在日中国大使館公使挨拶

9：35～10：00 孟冬平副会長講演「中国の薬政及び医薬品市場事情」

10：00～10：40 厚生労働省医薬品審査管理課 大原 拓課長補佐 講演

「医薬品等の製造販売に係る規制の概略」

PMDA ジェネリック医薬品等審査部 内野雅浩審査専門員 講演

「原薬に関する審査事例」

10：40～11：00 質疑応答

11：00～12：20 ビジネスマッチング

12：20～12：30 日薬貿角田会長挨拶、集合写真



木村政之理事長



大原 拓課長補佐



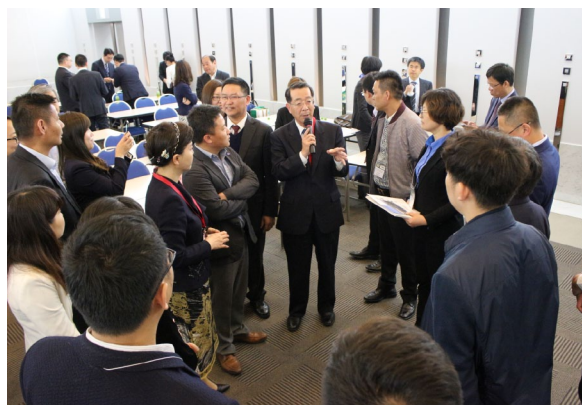
内野雅浩審査専門員



中国側からの質疑を受ける大原課長補佐、内野審査専門員



ビジネスマッチングの様子



中国企業側と対話をする角田会長



記念写真

「中日医薬健康産業の提携が迎える新たな発展への好機」

中国医薬保健品輸出入商会 孟冬平副会長

ご挨拶

本会議の主題として次のコメントに沿ってお話したいと思います。現在まさに世界的に医薬面の開発で大幅に変化し始めているところですが、中国医薬産業の環境にも高度な変革が生じています。日本企業を含め各国がより高いレベルで中国の業界との提携を求めている情勢において、中日が医薬健康産業の貿易や発展で提携を強化して、中日双方の医薬面での提携や市場の融合を促進し、政策とのリンクを推進するよう共同で考察すること



は、現実的で重要な意義があります。

始めに

長年にわたり中国の医薬健康産業代表団を引率

し日本を訪問することができ光栄に存じます。中

日は一貫して深まりのある友好に根ざした悠久の歴史や文化があり、中国は既に日本と良好な戦略的パートナーとしての関係を構築しています。近年両国の政治的な関係は決して順調なものではありませんが、医薬産業界での交流や提携は間違いなく非常に頻繁かつ密接であり、提携分野も数年前には中国は化学原薬取引の供給関係における産業リンケージ全体の特定プロジェクトでの提携にすぎなかったものから、提携の手段も日々豊富となり、貿易・研究開発・製品導入・技術移転・生産外注・合併買収などの資本提携などを含めて、双方の提携の先行きは広がりを見せています。

2017 年の中日医薬貿易は総額で前年比 8.9% 増の 84 億米ドルに達しました。うち中国としては日本からの輸入は前年比 11.8% 増の 43 億 2 千万米ドル、日本向けの輸出は前年比 6% 増の 40 億 8 千万米ドルで、日本からの輸入の伸びは輸出をはるかに上回り、中日双方の医薬貿易は既に中国側の輸出超過から輸入超過へと転じ、日本は中国にとって医薬面では第 3 位の貿易相手となっています。中日双方は製薬分野で比較的高い相互補完性があります。日本は創薬やバイオ技術医薬品の研

究開発面での経験が豊富で優位性があります。一方中国は世界最大の原薬の生産および輸出元として、ジェネリック薬開発の潜在能力が非常に高く、中国医学の医薬品や植物抽出物の資源も豊富です。日本政府は近年ジェネリック薬を使用するよう総力を挙げて奨励しており、既に数年前のジェネリック薬のシェア 70% という目標を 80% まで引き上げています。原薬の生産規模では優位性はないものの必要とする輸入量は多いことから、この目標を実現するには中国市場からの継続的で安定した原薬供給が必要となります。

中国の医薬健康産業は今まさに発展に向けて活気にあふれており、産業としての生産製造能力や水準であれ技術的な研究開発やイノベーションの能力であれ著しく向上しています。中国企業は絶えずモデルチェンジし変化することで、これまでのように市場競争を受け入れさせられるのではなく現在では自社の潜在的優位性発掘を自主的に受け入れる傾向へと、受動的から能動的へと転換して、自社の実力を示しており、中国本土の企業の位置づけはグローバルな枠組みにおいて明らかに向上しています。

中国企業の国際的販売承認取得参加への積極性がさらに向上

国際的でレベルの高い品質標準の認証を受け、国際的な主流の医薬市場に進出することは、発展への打破を求める中国医薬企業が追究する共通認識となっています。同様に、中国国内企業の販売承認取得数も急上昇しています。

近年、中国国内では比較的高度な原価制御能力と良好なハードウェア／ソフトウェアの基盤や資金面で実力を備えた企業が中国国外の先進的な市場で新薬やジェネリック薬の登録を申請する歩みを加速させています。日米豪などの先進国の販売承認を取得することで自社の実力を証明することが中国企業の共通に追い求める目標です。日米欧や WHO などの薬事査察機関による現地査察企業数、ANDA（米国でのジェネリック医薬品の登録）・DMF 登録や EU のジェネリック薬の登録なども増え続けています。

2017 年だけでも中国企業は米国で計 34 件の ANDA 登録の認可を受けており、史上最高となりました。現時点で中国製薬企業が米国から認可を受けた ANDA の登録は既に 150 件以上にのぼりま

す。

中国は世界最大の原薬生産国であり、従来の製薬業界で生産可能な化学原薬は約 1500 種であるほか、生産量は全世界の 1/5 以上のシェアになっています。中国の製剤生産能力は世界一であり、60 以上の剤形の 4500 以上の品種の西洋医学の製剤を生産することができます。

中国は現在栄養や健康産業では世界で最も活気のある地域であり、世界的な栄養健康原料の主な生産供給の場でもあり、また栄養保健産業の発展への潜在力も世界最大であり、消費市場としても最も成長しています。

現時点で既に 70% 以上の医薬製品が日米欧韓などの先進的な国や地域に輸出されています。原薬の生産能力や価格に依存して長らく世界的な競争に参加していた局面は変わりつつあり、中国国内の数多くの優良企業は既にイノベティブな研究開発、豊富な品種、品質重視、厳格な生産プロセスを追究するようになっています。

政策緩和によるボーナスとしての産業発展が迎える新たなチャンス

中国国内の医薬監督管理制度の水準も段階的に科学的で体系化したものとなっています。

中国政府も医薬の各種奨励政策を発表しており、審議や認可のスピードや新薬上市の歩みを加速させています。政策面の支援および資本の配慮によって中国医薬のイノベーションは良好な環境を迎えることとなり、こうした変化は中国の業界に大いなる影響を与えています。

2015 年以降、中国の医薬監督管理部門が大蛇を振った改革により追い風を受けた帆は、範囲や取り組みの大きさとしては前代未聞で前例のないものです。一連の措置を伝えるシグナルは非常に明確です。

つまり監督管理は国際的にリンクしなければならず、医薬製品をめぐる供給側の改革は既に全面的に展開されています。審議のスピードアップ、品質向上、イノベーション奨励、価格引き下げという目標を実現するため、中国薬品監督管理機関は一連の改革を実行して、スピーディな審議のルートを構築し、ジェネリック薬の同一性評価を展開し、イノベーションに対する保証を健全化して研究可能な水準を引き上げて、市販承認取得者制度を実行して、ICH に加入して入札募集改革を実行

するなどしています。改革の推進に伴いより多くの政策が発表され、中国医薬市場の成熟に向かって常に推進し、各種政策を国際的にリンクさせています。

李克強首相は国務院常務会議を開催して、中国に輸入する抗癌剤に対して関税をゼロにし新薬の輸入を奨励することを決定しました。2018 年 5 月 1 日付で抗癌剤を含むすべての一般的な医薬品や抗癌作用のあるアルカロイド系医薬品および実際に輸入する中国医学の製剤の輸入関税をゼロに引き下げます。

中国に輸入する新薬でも特に急務の抗癌剤を医療保険償還対象にすみやかに組み込み、新薬の輸入や上市を加速して、臨床試験の申請を承認制から満期黙認制に改め、イノベティブな化学薬については最高 6 年のデータ保護期間を設定しました。

一連の政策はすべて中国による知的財産権やイノベーションへの重視や奨励を示すものであり、中国市場での発展を求めようとするすべての外国企業にとっては、日本の医薬品健康製品を含め、大いに利益となるものと信じております。

中国国際輸入博覧会

習近平国家主席はボアオ・アジアフォーラムで理念を発表して講演し、中国および外国企業の正常な技術交流の提携展開を奨励して、国際的な経済貿易ルールとの対応や知的財産権保護を強化することを再度明確にしました。



2018 年 11 月 5 ～ 10 日には中国政府は上海で中国国際輸入博覧会を開催して、各国が中国で貿易を展開するために提携を強化する新たなルートを切り開きます。私は中国商務部の委託を受けて中国輸入博覧会医療機器および医薬保健パビリオンの手配や全面的計画および協調のお仕事を担当することになっています。会期ではあわせて一連のイベントを開催し、出展企業の懸念を払拭するよう支援して、政策を分析しビジネスチャンスを根付かせます。中国の国家衛生健康委員会、国家薬品监督管理局、税関総署、民政部などの各関連部門の役人自ら博覧会に訪れ出展業者と直接交流し考察します。その際にはさらに 15 万もの専門的な調達チームを構築して現場で対応することとなっています。

現時点では国際的な製薬業界リーダーである

ジョンソン & ジョンソン、アストラゼネカ、ロシュ、サノフィ、メルクなどが出展に応募済みであり広めのブースを予定しています。現在日本側からは日本臓器、ファンケル、テルモ、オリンパス、ロートなども参加を申し込んでいます。

中国医薬保健品輸出入商会は中国商務部直属の業界組織としては、現時点では中国で最も国際化した国家レベルの医薬業界の団体であり、2400以上の会員が存在し、中国で最も優良な医薬品の生産・取扱企業を網羅しています。

今回私とともに来訪した30名以上の企業家はいずれも中国で最も優良で体系化された医薬および健康製品の生産製造や貿易経営企業の代表であり、彼らの製品は抗腫瘍、抗感染、抗ウイルス、心血管調節、消化系調節、血糖降下などの原薬や製剤製品だけでなく、植物抽出物や中国医学の生薬および製剤化した品種などもあります。同時に今回同行した企業は研究開発段階の良好な品種も持ち込んでいます。

例えば**揚子江薬業**は長年中国医薬工業トップ100の第1位にランクしており、複数の化学医薬品やバイオ医薬品そして中国医学の医薬品の研究開発基地を備えています。

江蘇恒瑞は抗腫瘍や手術麻酔用薬の面で独自の優位性があり、研究中の化学およびバイオ医薬品が幾つかあり、研究中の製品を中国国外の有名企業にlicense-outすると同時に名古屋に支社を設立しています。

華北製薬の製品は抗感染系、心／脳血管系、免疫調節系などの複数の治療分野に照準をあわせており、複数の製品で日米欧やWHOの認証を取得しています。

海正薬業は抗腫瘍、心血管、血液脂質降下などの特色ある原薬および製剤の分野で非常に抜きん出ています。

中国医薬は特色ある化学医薬品と現代的な中国医学医薬品の研究開発生産の基盤があり、抗感染系、抗ウイルス系薬物の研究開発生産および甘草などの生薬および製品の栽培加工分野でもリーダーとしての地位にあります。

岭薬業は中国科学院会員が研究開発を主導した治療効果の著しい複数の中国医学医薬品を創薬すると同時に欧米の認証を受けた作業現場を備えており、中国で最も優れた製剤委託加工企業でありイノベーティブな製品の研究開発と投資での提携

を求めています。

浙江江北は非常に優れた心血管および抗ウイルスの原料や中間体のメーカーです。

九州通国際は中国最大の民営流通企業であり、中国全土の至る所に営業販売ルートを広げています。

匯鴻医保、上海栄恒、辰豊生物は中国での対外貿易専門の企業であり相当な実力があります。

小売業者としては**浙江惠松、江蘇天晟、内蒙古億利**などは代表的な中国の植物抽出物メーカーであり、業界では高い評価を受けています。

成都通靈、遼寧智宇、吉林裕盛、乾元本堂などは中国の伝統的な中国医学の生薬や製剤のメーカーであり、それぞれの製品に特色があり、長年中国国外の複数の国々に納品しています。こうした企業の多くの製品は世界各地に販売されており、企業の技術基準や研究開発の水準は国際的にも先進的な水準に達しています。低価格で高品質であり治療効果も著しく誠意をもって経営していることから非常に評価されています。

同時にこれらの企業の多くは中国国内でも優れた小売ルートや研究開発センターを備えた、理想的で信頼するに足る提携パートナーであり、ご出席の日本側の皆様がより交流を深めていただければ幸いです。

今日は素晴らしい契機として、今日のこの場をお借りして中日医薬産業界の提携をさらに推進して、双方の企業の能力の確立を強化し続け、両国の企業がお互いの市場に進出する歩みを推進して、両国企業が認証やコミュニケーションの障害を乗り越えるよう支援し、中日医薬提携の素晴らしい発展を促進するよう祈念しております。

今回は下記の皆様にご来賓としてご参加いただきました。

日本側

木村政之理事長（日薬連）、大原拓課長補佐（厚労省医薬品審査管理課）、内野雅浩審査専門員（PMDA）、角田秀雄会長（日薬貿）

中国側

在日中国大使館経済商務参贊 処 花曉川様
中国企業代表団ご一行

APIC 代表と厚生労働省及び PMDA との意見交換

●日 程：2018 年 4 月 20 日（金）10：00～12：00

●訪問先：厚労省医薬・生活衛生局長、医薬品審査管理課長

APIC のマリエケ・ファン・ダーレン理事、ピーター・ファン・デル・フーベン氏は、4 月 20 日、厚労省医薬・生活衛生局宮本真司局長を表敬訪問した。その後、医薬品審査管理課山本史課長と PMDA 担当官を交えて、予め APIC から提出されていたトピックについて意見交換を行い、厚労省側からは概略以下のようなコメントがあった。

- ① MRA プログラム：既に査察等の手続きについては EU と話し合いは終了、他の産業分野との平仄を整えるべく外務省からの指示待ちである。
- ② 変更管理手続き：ICHQ12 において 3 極での調和に向けた協議が進行中である。結論はそれを待つ。
- ③ 日局：改訂前のパブコメ募集時には英訳も添付し、時間を長くとするようにする。
- ④ 3 バッチ×3 サンプル試験：全部をこの形式で要求するわけではなく、納得できる理由が提示されれば別の形式でも良い。但しサンプル数が充分あれば全体の傾向値が見られるので参考になる。
- ⑤ ICH Q3D：第 17 改正日本薬局方第 2 追補から収載をはじめて、第 18 改正では完載とする予定。
- ⑥ 製造所認定：PMDA の査察を受けた時 GMP・GQP とは関係が薄いような質問が



宮本真司局長を訪問



山本史課長、PMDA 担当官との意見交換

あったと指摘があったが、これについては先方からの詳細な情報がないので問題があれば医薬品審査管理課に問い合わせるようお願いした。

PMDA からの CPhI の講演会参加を始めとして、変更管理手続き等のトピックに対して厚労省・PMDA の方々には熱心に質問に答えて頂き感謝申し上げたい。

世界の人口動態と経済力の今後の予測

現在の人口の大きさと夫々の国と地域の占める割合が、今の変化の傾向で続いていった場合、20年後の状況はどのようなになるか、米国国税調査局（US Sensus Bureau）は以下のように推計している。

人口の変化と経済の成長に応じて、New-Developing Countries と称する国々が世界における人口や経済規模の順位の上位を占めることになる。

更に人口の都市集中がそのような国々で進展すると、今までマイナーな都市が浮上してくると推定される。特にアフリカでの変化は激しいものとなると推定される。

人口の増減で変化が激しいのは中国とインドであるが下記のような変化が進展する。

中国では一人っ子政策は最近改正され2人までは子供を持てるようになったが、過去の過剰な男子切望の結果7000万人もの男子の結婚相手がいないという異常な状況となったが短時間では解決せずに、人口ピラミッドが正常な三角形をしていない歪な状態になっている。

人口動態は今後10年、20年後の予測に重大な要素であるが、中国の場合は要注意と言える。

このような中で日本は人口が減少しつつあるが、人口減が経済力の減少に直結することのないような政策を政府は立てて実行すべきであり、産業もビジネスの展開においてユニークな創造性の発揮に力を入れ、生産性を上げるよう智慧を絞ることが必要と思われる。これはつまり魅力のある付加価値の高い製品やサービスを作り出し高い利益を得ることにあり、そのような開発の効率をあげる社会全体の投資文化の育成と教育が重要と思われる。

中国とインド

2018年を迎えて少し当協会が関係している国の市場が今後人口においてどのような発展をするのか下記にお示しする。下記のように中国とインドの人口は増加を続けるがインドは10年後には中国を追い越すことが予想される。

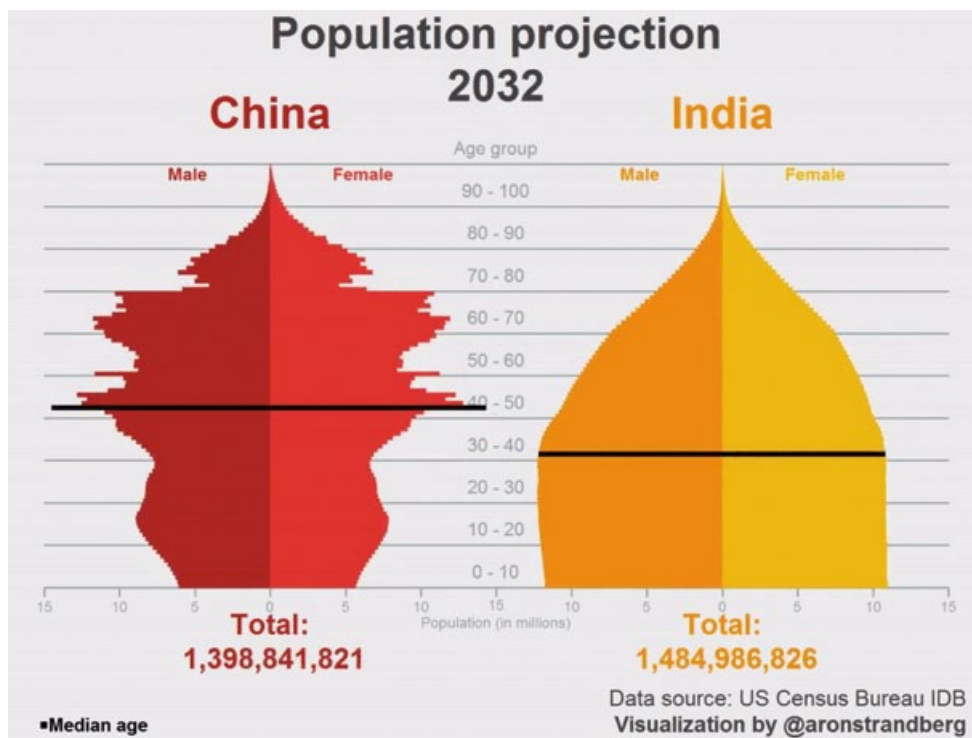
中国

Year	Population	Area (Sq. Km.)	Density (Persons Per Sq. Km.)
2017	1,379,302,771	9,326,410	147.9
2027	1,407,599,219	9,326,410	150.9

インド

Year	Population	Area (Sq. Km.)	Density (Persons Per Sq. Km.)
2017	1,281,935,911	2,973,193	431.2
2027	1,422,588,029	2,973,193	478.5

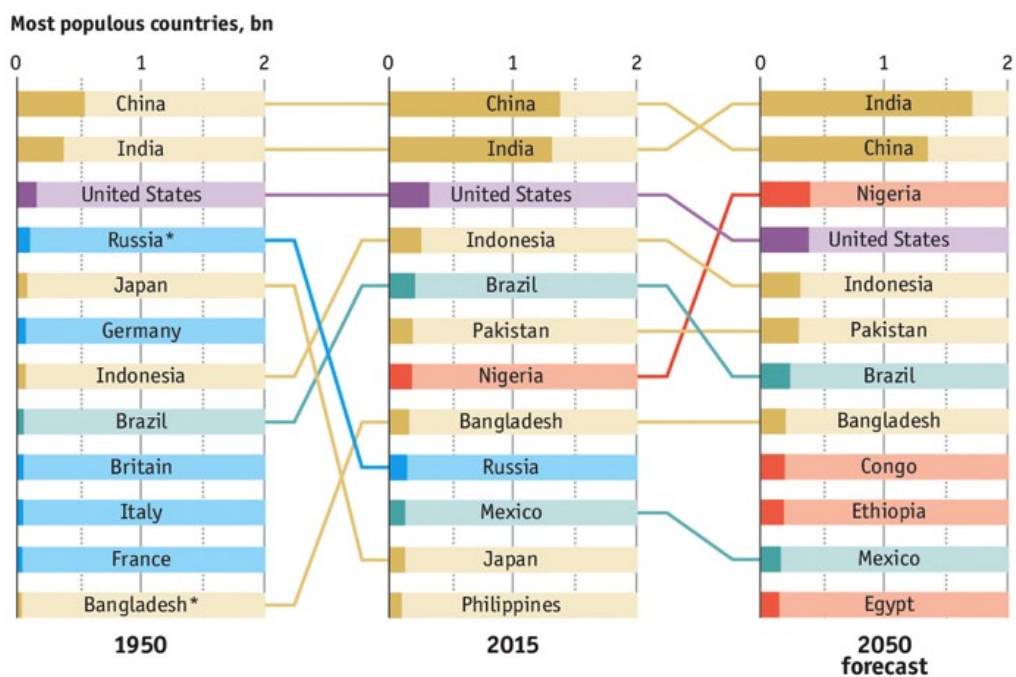
Source: US Sensus Bureau, IDB



上図は 2032 年の段階の 2 カ国の比較であるが、中国は日本と同じ様に今後人口減少に進む可能性が見える。

更に地球上の他の地域では都市化の進むアフリカの衛生と栄養状態の改善のせいと思われるが人口増が目立っている。ナイジェリア、コンゴ、エチオピア、エジプト等に一千万人を超える大都市が出現することが予測されている。下記にあるように人口の世界ランキングが大幅に変わり、経済の流れが変わるおそれがある。

人口ランクの推移予想（十億人）



第 56 回定時総会開催



開会の挨拶に立つ角田会長



審議事項に挙手で応える会員の皆様

第 56 回定時総会は、6 月 14 日、四谷の主婦会館プラザエフで開催され、昨年度の事業報告及び決算内容について承認されるとともに、3 月 28 日の理事会で承認された新年度の事業計画及び予算が報告され、滞りなく終了しました。昨年度は大阪試験所の移転拡張とともに、東京の試験所も増築・改修工事を行いました。両試験所の整備も完了し、今後の試験所利用の増加が期待されます。

総会後の講演会では、「原薬輸入販売における商社の立場」と題して三山裕三弁護士による講演が行われました。

会員の多くが原薬等の輸入業務において、海外のサプライヤーと国内製販の間に位置する立場にあることから法律上の権利義務を整理することも必要と考え、以前会報に「秘密保持契約の実務」を寄稿していただいた三山弁護士に相談しまとめていただいたものについて解説していただきました。薬機法だけでなく広く商法や製造物責任法からの視点を加えて、契約の相手方によってはバイイング・パワーも関わり、それぞれの立場が異なったものになるので注意が必要なことや契約内容の捉え方、考え方についての説明を受け、事前に集まった質問について判例、事例などを交えて回答していただきました。

時間の制約もあり質疑応答に限られ、その後行われた懇親会会場でも多くの参加者からの個別質問に答えていただきました。

今回は約 120 名の参加を得て、講演会後には何人も会の会員の方から、「商法、PL 法等薬機法以外の知識が少ないので大変勉強になった」、「わかりやすい解説で問題点が整理できた」、「契約の重要性を再認識した」、「もう一度講演していただきたい」といった声が聞かれました。



上＝三山裕三弁護士、下＝講演会の様子



懇親会の様子

大変中身の濃いものとなりましたことを三山先生に感謝いたします。

追悼 前専務理事 故飯谷史典 様

平成 30 年 5 月 25 日前専務理事飯谷史典氏がご逝去されました。享年 77 歳でした。訃報を知った人からは、あれほど元気に活動されていた人がどうしたのかと多くの人から聞かれました。

昨年 12 月にすい臓がんが発覚し在宅で薬物治療をされていましたが、効果が出ているという話も耳にしていたことから、まさかこんなに早く逝かれるとは思っていませんでした。

当協会を退職されてから 2 年程しか経っておらず、これから自由な時間を過ごそうと思っておられたに違いありません。無念としか言いようがありません。

昭和 37 年に旧厚生省に採用され、36 年間の公務員生活、退職後は日本医薬品卸業連合会勤務を経て、最後の職場となった日本薬業貿易協会に 9 年間勤務され、平成 28 年 6 月末に退職されました。

この間、長年の公務における功績が認められ、勲章も受章されています。

公務員時代には医薬品副作用被害の裁判対応等で大変ご苦労され、その後再就職された卸連合会では独禁法違反被疑事件対応、事務所移転対応等、また日薬貿でも事務所の移転で会長、副会長と方々候補地を見て回り、今の事務所の建設に携わったほか、一般社団法人への移行、創立 50 周年記念行事も在任中でした。行動するのが早く、常に熱意をもって仕事をされていました。

また、国際活動として行っていた CPhI China への参加では、関係先との調整に精力的に行動して、それが切っ掛けで中国の通訳者（王巧玲氏）とも友達になり、訃報を知った王氏からは、奥様へ哀悼の詩が送られてきました。

そのような多忙な中でも趣味のゴルフは暇を見つけてよく出掛けられていました。

厚労省勤務時代には国会や予算業務で深夜まで待機を命ぜられることがよくありましたが、待機時には会議室にゴルフクラブを持ち込み、スイング練習を行うほどゴルフ好きで研究熱心でした。

私もよく教わったものです。「君のスイングは腰が左右に動くだけで回転運動になっていない」と指摘され、自分のスイングが初めてギッコンバタンになっていることに気が付きました。以来回転運動を心がけて打つようになり、スコアもアップしました。

しかし、飯谷さんとは何度も一緒にさせてもらいましたが、流れるような美しいスイングで好スコアを出されるので、歳は私の方が 10 歳ほど若いのですが、とても勝つことはできませんでした。自宅療養中も自宅の庭でスイング練習を行い、スマホで自撮りをした動画を奥様から見せてもらいました。若干スイングスピードは落ちているように思いましたが、それでも美しいスイング姿は変わっていませんでした。元気になって、またゴルフ場に行きたかったのでしょう。きっと、今頃は天国でもゴルフに出かけているのではないかと思います。

この会報の編集も含め、大変お世話になり有難うございました。

永年の疲れを癒し、安らかにお休みください。

ご冥福を心よりお祈り申し上げます。

日本薬業貿易協会専務理事 市山一聖
並びに役員・職員一同



当協会創立 50 周年記念式典において挨拶に立たれる飯谷氏



協会試験所増築・改修工事が完了しました！！

試験業務の増大に備えて大阪試験所の移転拡張及び試験所（東京）の増築・改修工事を進めておりましたが、大阪試験所は既報（会報第9号）のとおり昨年5月に移転し開業しました。また、同時に進めていました試験所も本年5月中旬に増築・改修工事が完了し、全面稼働しました。工事期間中は会員の皆様の多大なご理解を得てご協力いただきましたこと感謝申し上げます。大阪試験所は以前の試験所の約2.5倍のスペースを確保して、試験所用日数も改善し、ご相談に応じた緊急試験対応も含めて、会員の皆様からの依頼に十分応えられるようになりました。試験所は増築と共に内部整備も進めて試験環境も充実させました。ここに改めて協会試験所をご案内いたしますので、会員の皆様からの試験依頼をお待ちしております。

また、協会では会員を募集しています。入会希望者のご紹介、協会についてのご質問など遠慮なく協会事務局までご連絡ください。

（1）会員による利用

会員の皆様は輸入された医薬品原薬等の品質試験を会員料金で依頼することができます。

- ①一般社団法人日本薬業貿易協会試験所
東京都北区浮間三丁目23番4号
電話：事務局 03-5918-9101
試験所 03-5918-9102

- ②一般社団法人日本薬業貿易協会大阪試験所
大阪府中央区本町二丁目5番7号
メットライフ本町スクエア地下2階
電話：06-6266-1122



（2）会員以外による利用

薬局製剤製造業者や化粧品を輸入する化粧品製造業者（許可区分：包装・表示・保管）等は厚生労働大臣登録試験検査機関である協会試験所を自社以外の試験検査機関として利用できます。

- [登録状況]・試験所（東京）：平成16年3月30日付け 第12号
・大阪試験所：平成16年3月30日付け 第92号

（3）試験検査の種類

受入可能な主な試験検査は以下の通りです。

○理化学試験（機器分析・化学分析）

液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、核磁気共鳴スペクトル測定、赤外吸収スペクトル測定、原子吸光度測定、紫外可視吸光度測定、旋光度測定、水分測定（カール・フィッシャー法）、アンモニウム試験、重金属試験、ヒ素試験、窒素定量

○生物学的試験／微生物学的試験

エンドトキシン試験、抗生物質の微生物学的力価試験、微生物限度試験

この他、日本薬局方・医薬部外品原料規格の多くの一般試験法に対応しています。