

第15号

2021 Jul

2021年7月1日発行

CPhl Japan 2021

「原葉の安定供給と変更管理―海外の状況と日本の薬事規制」

- 「ICH-Q12 の実装に向けて:日本 における直近の状況と原薬への影響」(録画) JPMA 仲川知則 ICH Q12 EWG トピック・リーダー
- 「欧州における変更管理の現状と日本の薬事規制に対する提案」(録画) Ms. Marieke van Dalen, APIC
- 「日本における変更管理に関わる提案」 日薬貿法規委員会 浅越正委員長
- 「日本における変更管理のあり方 変更管理の運用と MF 相談制度の活用」 PMDA ジェネリック医薬品等審査部 小川卓巳主任専門員、加藤雄大審査専門員
- 「日本における変更管理の望ましい姿」座談会

日薬貿藤川会長(座長)、PMDA 小川主任専門員、PMDA 加藤審査専門員、浅越法規委員長



2021年7月 第15号

CONTENTS

- 03 「原薬の安定供給と変更管理―海外の状況と日本の薬事規制 |
 - 04 「ICH-Q12 の実装に向けて:日本における直近の状況と原薬への影響」(録画) JPMA 仲川知則 ICH Q12 EWG トピック・リーダー
 - 08 「欧州における変更管理の現状と日本の薬事規制に対する提案 | (録画) Ms. Marieke van Dalen, APIC
 - 12 「日本における変更管理に関わる提案」 日薬貿法規委員会 浅越正委員長
 - 15 「日本における変更管理のあり方―変更管理の運用と MF 相談制度の活用」 PMDA ジェネリック医薬品等審査部 小川卓巳主任専門員、加藤雄大審査専門員
 - 21 「日本における変更管理の望ましい姿」 座談会 座長:日薬貿藤川会長、PMDA 小川主任専門員、PMDA 加藤審査専門員、浅越法規委員長
- 22 「第 59 回定時総会開催 |
- 23 「GMP に関する最近の動向 |
- 27 **「新型コロナワクチンに関する知っておきたい基礎知識**」
- 裏表紙 新規会員のご紹介



表紙写真:ヘルシンキ港(フィンランド)

当協会主催によるシンポジウムが 2021 年 4 月 15 日に東京ビッグサイトにて開催されました。これは国 際医薬品開発展 2021 (CPhI Japan) における特別講演の一つとして行われたものです。その目的は、欧州 における変更管理に関わる実施状況や ICH-O12 の実装に向けた国内の状況を受け、日本の薬事規制(変更 管理)に関わる改善策を提案することであり、日薬貿が企画し実現させました。コロナ禍の中、実に多く の方々が来場されましたが、十分な感染対策を施して、盛会のうちに終えることができました。

テーマは「原薬の安定供給と変更管理―海外の状況と日本の薬事規制」であり、第1部にてICH-Q12に 関する直近の状況説明と、APIC(欧州原薬委員会)の日本の薬事規制に対する改善要請を受けました。第 2部では、日薬貿から変更管理に関わる提案を行い、PMDAの講師から変更管理の運用と MF 相談制度の活 用についての解説が行われました。その内容を踏まえて、これら講師による座談会を持ち多様な意見交換 が行われました。全体の企画運営及び司会進行は日薬貿国際・広報担当顧問の荒井裕之が務めました。

各演者が使用された資料の一部を次ページより抜粋してご紹介します。





- 第1部
- 1. 「ICH-Q12 の実装に向けて:日本における直近の状況と原薬への影響」(録画) JPMA 仲川知則 ICH Q12 EWG トピック・リーダー
- 2. 「欧州における変更管理の現状と日本の薬事規制に対する提案」(録画) Ms. Marieke van Dalen, APIC
- 第2部
- 3. 「日本における変更管理に関わる提案」 日薬貿法規委員会 浅越正委員長
- 4. 「日本における変更管理のあり方―変更管理の運用と MF 相談制度の活用」 PMDA ジェネリック医薬品等審査部 小川卓巳主任専門員、加藤雄大審査専門員
- 5. 座談会「日本における変更管理の望ましい姿」(座長:日薬貿藤川会長) PMDA 小川主任専門員、加藤審査専門員、浅越委員長





1. 「ICH-Q12 の実装に向けて:日本における直近の状況と原薬への影響」

TOPICS

Background of developing ICH Q12 guideline Highlights of ICH Q12 Guideline >Outline of important section of the guideline Introducing ICH Q12 guidelines Implementation of PACMP Work Continues



JPMA 仲川知則 ICH Q12 EWG トピック・リーダー

Issues to be Resolved

Regulatory Dossier

Level of detail, Definition of "Regulatory Commitment"

Pharmaceutical Quality System (PQS) aspects a harmonized risk-based change management system, Knowledge management

Post-Approval Change Management Plans and Protocols (PACMP)

Purpose of ICH Q12

ICH Q12 harmonized the change management throughout the pharmaceutical product lifecycle as it was described in ICH Q8, Q9, Q10, and Q11

ICH Q12 guideline is established to have transparency between industry and regulators on changes made to Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) and Pharmaceutical Quality System (PQS) and secure the stable supply of the product and mutual reliability

ICH Q12 Overview

Objective

- ... Harmonize change management... in a more transparent and efficient manner... across ICH regions
- ... Facilitate risk-based regulatory oversight...
- · Emphasize... control strategy as a key component of the...dossier
- · Support continual improvement and facilitate introduction of innovation
- Enhance use of regulatory tools for prospective change management... enabling strategic management of postapproval changes...

Scope

- Applies to pharmaceutical drug substances and pharmaceutical drug products, including marketed chemical, and biotechnological/biological products.
- Applies to drug-device combination products that meet the definition of a pharmaceutical or biotechnological/biological product
- Changes needed to comply with revisions to Pharmacopoeial monographs are not in scope of this guideline

ICH Q12 Regulatory Tools and Enablers

Harmonised regulatory tools and enablers with associated guiding principles, will enhance the management of post-approval changes and transparency between industry and regulatory authorities, leading to innovation and continual

- Categorisation of Post-Approval CMC Changes (CH 2) Categorisation of Post-Approval CMC Changes is a framework that encompasses a risk-based categorisation for the type of communication expected of the Marketing Authorisation Holder (MAH) with the regulatory authority regarding CMC
- Established Conditions (EC) (CH 3) The concept of ECs provides a clear understanding between the MAH and regulatory authorities regarding the necessary elements to assure product quality and identify the elements that require a regulatory submission, if changed
 - This guideline describes how ECs are identified as well as what information can be designated as supportive information that would not require a regulatory submission, if changed.

ICH Q12 Regulatory Tools and Enablers

- regulatory tool that provides predictability regarding the information required to support a CMC change and the type of regulatory submission based on prior agreement between the MAH and regulatory authority.
- Product Lifecycle Management (PLCM) (CH 5) document serves as a central repository for the ECs and the associated reporting category for changes made to ECs
- The document also captures how a product will be managed during the commercial phase of the lifecycle including relevant post-approval CMC commitments and PACMPs.
- An effective Pharmaceutical Quality System (PQS) as described in ICH Q10 and compliance with regional GMPs (CH 6) are necessary for implementation of this guideline.
- CMC change control management throughout supply chain is a must have as a part of effective change management

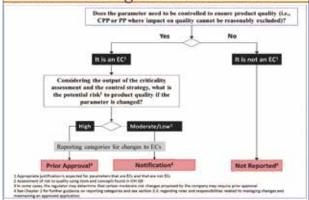
ICH Q12 Regulatory Tools and Enablers

- Relationship Between Regulatory Assessment and Inspection(CH 7) outlines the complementary roles of regulatory assessment and inspection, and how communication between assessors and inspectors facilitates the use of the tools included herein
- Structured Approaches for Frequent CMC Post-Approval Changes (CH 8) describes a strategy for a structured approach applicable to frequent CMC changes, and a discussion of data expectations, to enable the use of immediate or other post-implementation notification. Simplified approach to accomplish certain CMC changes for products whose marketing authorization did not involve identification of ECs and reporting categories
- Stability Data Approaches to Support the Evaluation of CMC Changes (CH 9) provides additional science- and risk-based approaches that are relevant to strategies for confirmatory stability studies to enable more timely implementation of CMC changes and the data needed to support the submission to the regulatory authority

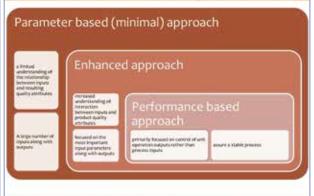
Identification of ECs

- •The scope of EC depends on the company's developing method and potential risk reside in the product quality
- This guideline discusses the outline of the approaches available to determine the EC for manufacturing process and analytical method
- Other EC (performance of container closure) could be determined using similar approaches, however, it requires scientific justification to the regulator and need to be approved
- For better understanding of what is important and not important to determine the EC for securing product quality, a brief description of the manufacturing process need to be submitted
- The use of this guideline need to be linked to CTD module 3

Identification of ECs for Manufacturing Process Parameters



ECs for the manufacturing Processes





ECs for Analytical Procedures

Where the relationship between method parameters and method performance has not been fully studied at the time of submission, ECs will incorporate the details of operational parameters including system suitability.

When there is an increased understanding of the relationship between method parameters and method performance defined by a systematic development approach including robustness studies, ECs are focused on method-specific performance criteria (e.g., specificity, accuracy, precision) rather than a detailed description of the analytical procedure.

Knowledge

- Detailed Analytical Procedure System Sultability Test Specification

- High-level method description Method-specific performance criteria Specification

Use of PACMP Change content & verification Impact evaluation Result · Accep. criteria • Propose change category Step 1 Step 2 Perform testing and verification Submit

- Post-Approval Change Management Protocol (PACMP)
- →Content agree between industry and the regulator
- according to PACMP
- If obtained result fulfills acceptance criteria in the protocol, follow the change category listed in the protocol to implement the change (may be a case where this need to be agreed with regulators)
- If necessary, submit the result of Step 2 to the regulator

Product Lifecycle Management (PLCM) document

- A summary that transparently conveys to the regulatory authority how the MAH plans to manage post-approval CMC changes.
- Encourage prospective lifecycle management planning by the MAH and facilitate regulatory assessment and inspection.
- The PLCM document can be based on regional recommendations.
- Elements of PLCM document
 - Summary of Product Control Strategy

 - Reporting Categories for making changes to approved ECs
 - PACMPs
 - Post-approval CMC Commitments

Responsibilities of MAH

All stakeholders in the supply chain of the product have responsibility and expected to pass on the quality and regulatory information to the next interested party in the supply chain without delay

When the manufacturer defines ECs, MAH have a responsibility to share such information to all manufacturer in the supply chain depending on the impact of the work they perform.



Thorough Implementation of Pharmaceutical Approved Matter

1. Thorough check between Approved Matter and manufacturing

- Non-production associated person from the manufacturer periodically check the production operation is no different from the approved matter
- 2. Securing adequate organization to implement change control
- The MAH adequately place personnel for Pharmaceutical Officer and Quality Assurance Mar conduct and monitor the requirements in Pharmaceuticals and Medical Device Law
- Collect Information from the pharmaceutical manufacturer on changes to the manufacturing process and conduct necessary procedure as in Pharmaceuticals and Medical Device Law in the organized manner without delay.

3. Thorough prevention

- In case there is excursion between in the actual manufacturing and approved matter and/or from other requirement in Pharmaceuticals and Medical Device Law, report agency without delay. Conduct cause Investigation to resolve non-conformance and conduct immediate preventive measure and thoroughly execute such measures

Handling, etc., of changes in the approved matters relating to the quality of drugs

平成30年3月9目付け業生業香発0309第1号、業生監察発0309第1号 厚生労働省医業・生活衛生局医業品香膏管理課長、監視・指導原業対策課長連名通知

It is aimed at thoroughly ensuring adequate changes in approved matters accompanying changes in the manufacturing methods, etc., of drugs, and promoting the smooth changes in the manufacturing methods, etc.

The following six items were written together:

- Trial use of a system of changing approved matters, using PACMP
- Rationalization of descriptions in the column for standards and
- Post-inspection procedures relating to consistency between the approved matters and the actual manufacturing status
- Descriptions on applications made with flexible disks, etc.
- Approved matters that may be changed later, when making revisions because of other reasons
- Procedures to extend the validity period of biological preparations, etc.

Health Sciences Council (Pharmaceuticals and Medical Device System WG)

http://www.mhlw.go.jp/stf/shingl/shingl-kouse/_430563.html

Discussions for post-5 years implementation after the Law revision* For the enhancement of the safety measures and revision of the

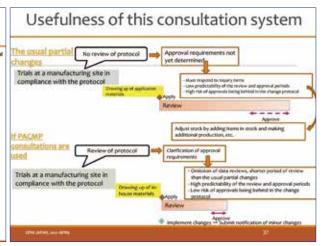
marketing of pharmaceutical products, the 2013 revised two law supplement include proposed discussion topics to be implemented 5 years after endorsement of the law

*: 2013 partial revision of Pharmaceutical and Medical Device Law. 2013 partial revision of Pharmacist Law

Theme ①: Fulfillment of Faster access and safety measures for innovative pharmaceutical and medical device

Theme 2: Fulfillment of manufacturing, distribution, and marketing scheme for pharmaceutical products and medical device

Theme 3: Conditions for Pharmacy and Pharmacist, obtaining safe pharmaceutical products



Overview of PACMP pilot program in Japan If PACARP (not, draft application Form) is changed, a follow-up meeting is used to confirm revised PACARP and agree b/w PMOA with MAM. <Step 1> <Step 2> PCA PACMP GMP The number of PMDA Quality Consultation is limited for the time being.

Other Issues to Introduce Q12 in Japan

Implementation of effective Pharmaceutical Quality System (PQS)

Documentation and handling of EC and PCLM Revision of content in Approved Matter ([Manufacturing Process][Spec & test method])

Handling of PLCM

→ New notifications in Japan

Post-Approval Change Management Protocol (PACMP)

Further elaboration of the regulatory process

→ Improvement after trial

Issues to be considered in the future

- Expansion of application to items in which the local government has the right to implement GMP inspections
- Expansion of application to matters that were registered with a drug master file (MF)
- Expansion of application to items whose new drug application has been submitted
- Expansion of application to a broader protocol
- ■Improvement of management operations







2. 「欧州における変更管理の現状と日本の薬事規制に対する提案」





Contents

- Introduction
- · The European Variation system an overview
- Practical examples on how to use the Variation Regulation
- · A short excursion around the world
- Can the regulatory system in Japan benefit?



Ms. Marieke van Dalen, APIC



The European Variation system - an overview

- Commission Regulation (EC) 1234/2008 (as amended May
- · In the EU changes are called Variations. There are three (four..) types of variations: Type 1A and 1AIN, Type 1B and Type 2. Type 2 are the majors, type 1A the minors (with the subcategory Type 1AIN for specific changes), and everything that does not fit into these two types is Type 1B (moderate) by default. For all Type 1A, 1AIN and some Type 1B variations it is described what conditions should be met and what documentation needs to be provided.





The European Variation system - an overview

- Type 1A variations: minor variations that do not require any prior approval, but must be notified by the holder within 12 months following implementation ("Do and Tell" procedure). However, certain minor variations of Type IA require immediate notification after implementation, in order to ensure the continuous supervision of the medicinal product
- A Marketing Authorization Holder can _collect" Type 1A variations over a time period of maximum of 12 months (the piggy bank). Time starts with the first entry in the piggy bank. At most 12 months later: time to collect!
- This holds for one single marketing authorization
- The waiting time is not mandatory; this means that more than one annual report could be filed during one year.







The European Variation system - an overview

- Type 1A variations are not actually assessed at the Health Authorities. There is an official review period of 30 days, in which the completeness of the documentation is checked.
- If a variation is filed as a Type 1A but is rejected (very uncommon), the MAH must cease to apply already implemented variations.

APIC



The European Variation system - an overview

- Type 1B variations are also considered minor, however they need to be notified before implementation and can only be implemented after review, which typically occurs within a 30 days time period ("Tell, wait and do" procedure).
- Upon receipt at the Health Authorities there is a validation phase, in which the HA determines whether the variation is rightfully submitted as a Type 1B variation or whether it should be resubmitted as a Type 2.
- Following validation a 30 days time period starts. After this period the variation is accepted or rejected (in case of rejection the change can not be implemented)







The European Variation system - an overview

- · Type 2 variations are considered major, which means that they can not be implemented before approval from the Health Authorities
- Upon receipt at the Health Authorities there is a validation phase, in which the HA determines whether the variation is complete. Following validation a 60 days time period starts (can be extended to 90 days). During this phase, the holder can be requested to submit further information (clock stop).
- Following the evaluation phase, the change is either accepted or refused. In case of grouped submissions, the holder is allowed to withdraw one change (if rejected).



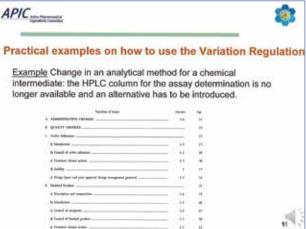


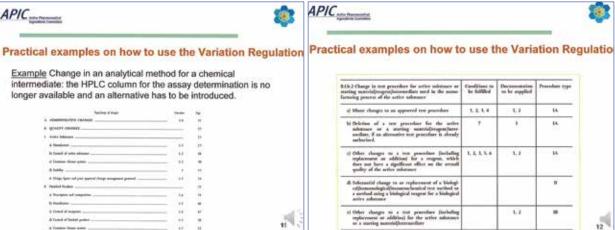
The European Variation system - an overview

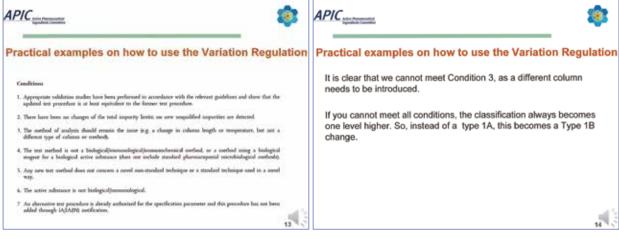
Concluding:

in the EU three types of changes: minor, moderate and major. The guidelines give very specific information on conditions to be met and information to be provided.









APIC



It is clear that we cannot meet Condition 3, as a different column needs to be introduced.

If you cannot meet all conditions, the classification always becomes one level higher. So, instead of a type 1A, this becomes a Type 1B change.

11







Practical examples on how to use the Variation Regulation Practical examples on how to use the Variation Regulation

IA2 Change in test processines for active automore or orting material/reagraphenessedister used in the same studing practic of the artise salintance	Se fulfilled	Decementation on he supplied	Procedure type
a) Moor changes to me approved test poscoláre	1, 2, 1, 4	3,4	18.
ht Deferious of a rost procedure for the action substance or a starting manufalesqualitate- mellate, if an alternative ver procedure is already surfacelant.		5,00	NA.
c) Other changes in a rest procedure familialing replacements or additional for a reagent, which does not have a significant effect on the arrest! quality of the arrive columns;	1,2424	1.1	EA.
de fubiciontel change in an explorament of a blobagi- cutformenologically-memorabenical icor method or a method using a blobagical respect for a biological active informat			
Other changes as a test poccodure fundading replacement or addition) for the active automates or a standag manufal/hateranediate		3610	





- ent of the referent section(s) of the dension (presented in the EU/CTD format or NTA volume 63 format early products, an appropriate), socialing a description of the analysical methodology, a minimum of data, revised specifications for impunition of applicable.
- eative validation is ultim, or if jumified comparative analysis results showing that the current test and the ed one are equivalent. This requirement is not applicable in case of an addition of a new test procedure.

So, we were able to categorize the change, to know which conditions need to be fulfilled and what documentation we should submit to support this change.











Practical examples on how to use the Variation Regulatio

Second example: A minor change in the manufacturing process: change of a reaction time from 3 to 3.5 hours in the first step of a four step synthetic route.

B.La.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,	1, 2, 3	IA

As you can see: 7 conditions to be fulfilled! Only then it is a Type IA variation.



So, let us have a look at the conditions:

- 1. No adverse change in qualitative and quantitative impurity profile or in physico-chemical properties.
- 2. The synthetic route resours the same, i.e. intermediates remain the same and there are no new reigents, catalysts or solvents used in the poccess. 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 easite or production of a herbal medicinal
- 7. The change does not refer to the restricted part of an Active Substance Master File.









Practical examples on how to use the Variation Regulation

Condition 4 - the change is fully described in the Applicants Part Condition 7- the change does not refer to the Restricted Part of an ASMF

Manufacturing process changes will almost never meet these

And thus not a Type IA variation, but a Type IB!

A short excursion around the world

Obviously this trip around the world is not meant to give you an extensive overview or training in how to do changes around the world.

The purpose of this overview is to show you that when changes are described in more detail in guidelines, less discussion is needed between the different partners: between the MAH and the drug substance manufacturer, between the MAH and the Health Authorities.



Can the regulatory system in Japan benefit?

In Japan, there is no guideline with such an extensive description of all potential changes, their classification and the documentation needed to support the change

Obviously the Pharmaceutical Affairs Law does give information, but there is a lot of room for interpretation.

This means that it is often difficult to categorize a change, and this often leads to dicussions with the MAH's and the in country caretakers.

We would therefore very much support the development of more detailed guidance with respect to changes

APIC ACIDA PRAGRACIANA

Can the regulatory system in Japan benefit?

Consultations:

Even though the principle of such a consultation is highly appreciated by Industry, we feel that it should only be used for complicated changes (complicated because of the nature of the product, the complexity of the change, anticipated shortages etc.). Also we feel it would be beneficial if the actual manufacturers could sit in on such meetings to provide further background information (in english) if needed.

The fact that consultations are now requested and granted for sometimes simple changes puts an unnecessary additional burden (in terms of workload and thus costs) on the PMDA.



Can the regulatory system in Japan benefit?

A big applause goes to Japan for changes in the manufacturing description, as there in fact the consultation is done during the review: for all parameters it is already defined in the review stage whether a change leads to a Minor Change Application or a Partical Change Application. This is in principle a truly science based approach.

Unfortunately, we do have some feed back from our APIC members that sometimes they are "forced" to mention parameters as critical.

The implementation of ICH Q12 will hopefully lead to further harmonization of the regulatory classification and handling of changes in the future. As for many other topics, international harmonization is key.



Ms. Marieke van Dalen が講演を通して PMDA に要請した事項について、司会者が PMDA の講師に回答 を依頼したところ、次の2点のコメントがありました。

APIC:変更管理に関する、より詳細なガイダンスの作成をお願いしたい。

PMDA:講演中の説明にあった分類事例は便利で有用性もあると感じたが、審査ではやはり個別品目の特 性に応じて判断すべきである。PMDA がそのような仕組みを導入してしまうと、却って枠に縛ら れる運用に陥る懸念がある。

APIC: 相談の際、外国の実際の製造業者も同席する方が合理的なので改善して欲しい。

PMDA: 簡易相談においては会議室の広さによる制限もあって、出席者数が限られている。しかし、外国 の製造業者の同席を禁じているわけではないので、MF 国内管理人等が同席する前提で出席しても らって構わない。



第2部

3. 「日本における変更管理に関わる提案 |

本日の内容 Table of contents

Outline of Revised Pharmaceuticals and Medical Devices Act

- ・第十三条の三の二 Article 13-3-2 (医薬品等外国製造業者の保管のみを行う製造所に係る登録)
- 第十四条の二 Article 14-2 (基準確認証の交付等)

 第十四条の七の二 Article 14-7-2
 (医薬品、医薬部外品及び化粧品の承認された事項に係る変更計画の確認) 変更計画の確認で望まれること 後発医薬品贮確認相談

Change Control system in the approval system

変更管理システムで望まれること

Another proposal for MF system MFシステムで望まれること

Another proposal for Notifications

通知/ガイドラインの発出で望まれること



日薬貿法規委員会 浅越正委員長

Adoption of internationally consistent quality control method

第十三条の三の二 Article 13-3-2 (医薬品等外国製造業者の保管のみを行う製造所に係る登録)

New Registration system for a foreign manufacturer that only storing operation

保管のみを行う外国製造所について登録を行うことにより、外国製造業者認定を取 得する必要はない。

It is not necessary to get an Accreditation by registering a foreign manufacturer that only storing operation.

[Current system]

保管のみを行う外国製造所であっても外国製造業者認定を取得する必要がある。 It is necessary to get an Accreditation for a foreign manufacturer that only storing operation.

Adoption of internationally consistent quality control method

第十三条の三の二 Article 13-3-2 (医薬品等外国製造業者の保管のみを行う製造所に係る登録)

New Registration system for a foreign manufacturer that only storing operation

In this case, the manufacturer that only storing operation dose not include

- following case. ・表示や包装、検査を行う製造所
- A manufacturer that performs labeling, packaging, testing.
 ・市場出荷判定直前の製品の保管を行う製造所
- A manufacturer that stores a product just before the market releasing decision. 特に適切な管理が求められる製品の保管を行う製造所
- A manufacturer that stores products that require special management, such as biological products and radiopharmaceuticals.

保管のみを行う製造所に対してもGMP適合性調査が必要となる。

The manufacturer that only storing operation must accept GMP Compliance Inspection.

登録は5年毎に更新する。 Registration needs to be renewed every 5 years.

Adoption of internationally consistent quality control method

第十四条の二 Article 14-2

(基準確認証の交付等)

New application system of periodic GMP Compliance Inspection

[New system]

同一の製造工程の区分の医薬品につき、製造業者が定期GBP適合性調査の申請を行うことができる。同一の製造工程の区分の医薬品は、全ての品目を含める。(3年毎に更新)

For all products that are same manufacturing process category, the manufacturer can apply an application of periodic GMP Compliance Inspection. (Every 3 years.)

[Current system]

特定の医薬品につき、製造販売業者が定期GMP適合性調査の申請を行う。(5年毎に 更新)

For specific product, only MAH can apply an application of periodic GMP Compliance Inspection for specific product. (Every 5 years.)

Adoption of internationally consistent quality control method

第十四条の二 Article 14-2 New application system of periodic GMP Compliance Inspection

[Selection of Application system]

定期GMP適合性調査の申請に当たり、従来のシステムか新規のシステムを選択する。 When applying periodic GMP Compliance Inspection, it can be selected either New system or

[Selection conditions]

どちらのシステムを選択するかは、同一製造工程区分の品目数や有効期間の違いを 考慮する必要がある。

It is necessary to carefully consider which one to select, the number of products in the same manufacturing process category and the difference in validity period.

If MAH approves, the application from the manufacturing site will be possible

[Issuance of Certificate]

調査の結果CMP適合が確認されれば、基準確認証が交付される。基準確認証が交付さ れた場合、品目毎の定期GW適合性調査の申請は必要ない。

The certificate will be issued to the manufacturer that meets the inspection

If the certificate exists, there is no need to apply each product for periodic GMP Compliance

Adoption of internationally consistent quality control method

第十四条の二 Article 14-2 New application system of periodic GMP Compliance Inspection

[今後、確認が必要なこと]

- 外国製造業者は直接申請が可能か。
- Can foreign manufacturers apply directly?
- ・基準確認証により品質システムが確認されている場合、新規品目の適合性調査に おいて品質システムは調査対象外となるのか。

If the quality system is confirmed by the certificate, is the quality system excluded from the conformity survey of new product?

- 基準確認証券行後に利用を希望する製販はどの様に扱うのか。
- After the certificate is issued, how will MAH that newly wish to use it be handled?

Adoption of internationally consistent quality control method

第十四条の七の二 Article 14·7·2

(医薬品、医薬部外品及び化粧品の承認された事項に係る変更計画の確認) Confirmation of Post Approval Change Management Protocol

MA日は、承認を受けた逐業品の承認された事項の一部の変更に係る計画について、次に該当 する時は確認を受けることができる。

MAH can receive confirmation of plans for partial changes to the approved matters of red pharmaceutical products in the following cases

製造方法の変更

Change of manufacturing method

定められた基準に適合しない変更でないこと

The change meets with the established standards.

効能又は効果に影響を与えないもの等

The changes do not affect efficacy or efficacy etc.

[fee] Application: 20,600JPY (193US8) Confirmation: 323,000~1,386,800JPY (3,019~12,961US8)

医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について(薬生薬審発0300第1号、薬生監察 現0309第1号、平成30年3月9日)により軟行していた事前相談制度が拡制化された。 The pre consultation system for PACMP that had been implemented on a trial basis from

April, 2018 by notification has been legislated.

Adoption of internationally consistent quality control method

第十四条の七の二 Article 14-7-2

Confirmation of Post Approval Change Management Protocol

ICH Q12 Life Cycle Management

PACMPの要素 Elements of a PACMP

- ・提案する変更及びその妥当性を含む詳細な説明 A detailed description of the proposed
- ・概案する変更の際在的な影響を評価するために実施する試験及び検討の一覧 A list of specific

- ・機索する変更カテゴリー Proposed reporting category ・PQSの下で繊維的な検証が行われることの確認 Confirmation that ongoing verification will be performed under the PQS.

*Elements of PACMP are consistent with Questions and answers on post approval change management protocols (EMA, 30 March 2012) and

Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics (DRAFT GUIDANCE, FDA, April

Adoption of internationally consistent quality control method

第十四条の七の二 Article 14·7·2

Confirmation of Post Approval Change Management Protocol

変更計画の確認で望まれること

PACMPに要求される項目はICH Q12等のガイドラインで統一されている。

各項目に対して要求される技術資料の内容は、グローバルに整合性が図られること

It is expected that the contents of the technical data required for each item will be globally consistent.

Contents of required Technical data for PACMP

Elements of a PACMP



It is desirable to be globally consistent.

EU

Adoption of internationally consistent quality control method

第十四条の七の二 Article 14·7·2

Confirmation of Post Approval Change Management Protocol

後等医薬JAF線製料算

 MFの新規登録に先立ち、MFに関する事前の論点整理や資料の十分性等についての新相談システム Prior to the new registration of MF, a new consultation system regarding the arrangement of issues regarding MF in advance and the adequacy of documents, etc.

MFに登録された事項の変更に関する新和鉄システム

New consultation system regarding changes in matters registered in MF

軽微変更の要当性について、データの審査に基づいての確認を行う。 In new system, the validity of minor changes is reviewed based on the data review.

後来の簡易相談では、ゲータに基づく審査は行われていない。 In the conventional simple-consultation, the examination based on the data is not performed

Simple Consultation

New Consultation

No data-b Fee: 22.600JPY(211US8)

Arrangement of issues/ Data-based review Fee: 320.000JPY(2.991USS)

Change Control system in the approval system

Change Control system

Comparison for Reporting Categories

変更管理システムで望まれること・1

軽微変更届出はMinor changeと対訳されているが、 US-DMFのMinor changeやASMFのType IA variationと混同して理解される恐れがある。 US·DMFのMinor change等と区別する必要がある。

It is translated as Minor change, but it may be confused with Minor change of US-DMF and Type IA variation of ASMF. It is necessary to distinguish it from US-DMF Minor change etc.

[Example] J-DMF

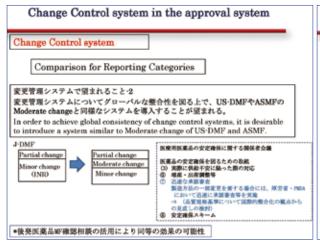
Minor change

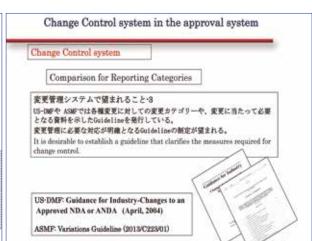


Minor change(INR)

INR: Immediate Notification required after the time of releasing











Another proposal for Notifications

通知/ガイドライン Notification(s)/Guideline(s)

通知/ガイドラインの発出で望まれること

外国製造業者の理解を促進し、通知/ガイドラインに従った適切な対応を求める ためには、これらの発出と同時に英訳版の公表が望まれる。

In order to promote the understanding of foreign manufacturers and request appropriate responses in accordance with notifications / guidelines, it is desirable to publish an English translation at the same time as these promulgation.

これらの対応が困難な場合も、キーとなる用語について通知/ガイドラインの発 出時に英訳の公表が望まれる。

Even if it is difficult to deal with these issues, it is desirable to publish an English translation of key words when notification / guidelines are issued

[例] 基準確認証

QMS適合性調査における「基準適合証」については、 "Certification of conformity" とされている。





4.「日本における変更管理のあり方―変更管理の運用と MF 相談制度の活用」

Today's Contents

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



PMDA ジェネリック 医薬品等審査部 加藤雄大審査専門員

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

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)

Review in change control of AF

- Trigger
 - Partial change application

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

- Review documents
 - AF and CTD Module1
 - . CTD Module 2&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

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)

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

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

Consultation Service for Quality

- Abbreviated Consultations (2004-) (allowed or required in PFSB/ELD Notification No.0210001 dated Feb 10, 2005)
- Face-to-Face Consultations (2012-)
 - Quality Consultations for Generic Drugs (PMDA Notification No.1004003 dated Oct 4, 2011)
- Trial Consultations (2015-) Consultation on confirmation before minor change notifications of drugs

(PMDA Notification No.0914001 dated Sep 10, 2015)

PACMP Quality Consultations for Generic Drugs (FY 2018-)

(PSEHB/ELD, PSEHB/CND Notification No.0309-1 dated Mar 9, 2018) (PMDA Notification No.0330001 dated Mar. 30, 2018)

Consultation Service for Quality

- Abbreviated consultation on confirmation before change notification of generic drugs(FY 2018-) (PSEHB/ELD, PSEHB/CND Notification No.0309-1 dated Mar 9, 2018) (PMDA Notification No.0330001 dated Mar. 30, 2018)
- Consultation on confirmation before partial change application of generic drugs (FY 2019-) (PMDA Notification No.0329003 dated Mar. 29, 2019)
- Consultation of MFs used for Generic drugs

Abbreviated Consultations

- Consultation cases related to the API
 - Regulatory procedures by changing of..
 - Manufacturing process (charge-in amount, machine, operation orders, scale up, batch mixing, grade of solvent)
 - Specification and analytical procedures (alternative methods, reference standards or materials)
 - 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

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 be ensured equal or better than before?
 - Is the proper validation established to evaluate the quality change?
 - ← Issues to be discussed at the Pre-consultation meetings

Trial Consultations Consultation on confirmation before minor change notifications of drugs~

- Consultations to confirm the change corresponds to minor change notification with data evaluation
- 30 to 50 consultations were conducted in each FY
- Consultation cases related to the API
 - Extension of the shelf life/retest period of API (no commitment)
 - Change of measurement condition/model of NIR
 - Change of the regent used in the analytical procedures
 - Specification change by USP/EP monograph update
 - Change of container

centicals and Medical Devices Agency

Abbreviated consultation on confirmation before change notification of generic drugs (1)

- This consultation is conducted when a discrepancy between approval matters and actual conditions is found.
- Consultations to confirm the improvement of the discrepancy corresponds to minor change notification
- Consultation target
 - <u>Discrepancy arisen from simple typo</u> or oversight with the minor change notification
 - Discrepancy which is confirmed by MAH that it doesn't affect quality, efficacy and safety and the change had been conducted under appropriate change management
 - →If there are crucial improvement points, the MAH has to receive administrative guidance from the MHLW without applying this consultation

Abbreviated consultation on confirmation before change notification of generic drugs (2)

- The PMDA confirms whether a discrepancy does not affect quality, efficacy and safety
 - If there is no problem, the deficiency would be solved by submitting a minor change notification
 - If there are crucial improvement points, the MAH has to receive administrative guidance from the MHLW
- PMDA requires to be more careful to avoid these deficiencies against the MAH and MF Holder

Consultation of MFs used for Generic drugs

- Application for new MF registration
 - To solve the issues which arise in a process of the review in
 - To confirm sufficiency of the documents for application
- Minor change of MF
 - To confirm the change corresponds to minor change notification with data evaluation

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.0210001 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.





第2部

4. 「日本における変更管理のあり方―変更管理の運用と MF 相談制度の活用 |

生物学的国家性相談	BEに関する相談
新教授政	品質に関する相談
子供さ相談	主に販売名の収益性について
軽減変更雇事前確認相談(PMI)	(契執支売用計事所への販出性に関して、事務の データ評価が必須となる事業に対する相談
後発医薬品変更管理事前確認相談(CCG)	一変甲請について、審査段階で生じる問題 を事前に解決する組造 (一部44を含む)
PACMP相談(承認後変更管理実施計畫書)	PACMPを用いた承認事項の変更手続き競技
以 自己的	承認申請の申請区分及び添付資料、や記載 整備に関する相談
後発展東高軽減至東超出事前確認問意相談 (GCN)	一斉高校後の手続きに関する相談



PMDA ジェネリック 医薬品等審査部 小川卓巳主任専門員

当部の現行の相談の問題点

- 後発医薬品の申請はMFの利用が多いにも関わらず、企業が利 用できる相談制度は製販向けが多くを占め、原薬製造者が直 接、行政と打ち合わせる機会が少ない。
- 品質相談(約53万円):開発中の品目に対する科学的な相談 であり、変更の業事規制を踏まえた相談設計ではない
- 簡易相談(約2万円): データの評価を伴わない相談
- GCN相談(16万円):実態との相違等の不備に関する相談 ※R3.4改定

Pinda

後発医薬品MF確認相談の新設

対象として

- ①迅速で効率的な「開発と審査」
- ②迅速で効率的な「変更」
- ▶原業製造者やMF管理人が直接、行政と打ち合わせる相談枠 ▶ただし、②に関してはGMP調査を要する事案や、最終原業 や製剤に直接影響を及ぼす工程や操作の変更は除外する

MF確認相談新設の意義 (新規登録MF)

当部から垣間見える問題点

- 新規登録MFについて、審査対象となる非開示バートが審査 に耐えうる内容であるか、製販には判断がつきにくいので (t ?
 - ▶ 出発物質は適切であるか
 - > CTDの内容に不足はないか
 - > 審査期間延長への無念
 - ➤ その他、審査で何らかの問題点が見つかる可能性

対象①:迅速で効率的な「開発と審査」

MFの新規登録に先立ち、事前の論点整理や資料の十分性等について、確認を行う相談

今後登録され、ジェネリック医薬品等審査部で審査される新規MFについて、審査段階で生じる問題を事前に 整理する。

MF確認相談新設の意義(既存MFの変更)

当部から垣間見える問題点

- 既に登録済みのMFの変更においては、効率化や適正化を実施した くい状況では?
 - ・ 原業メーカーが製法変更を製版に提案する際には、その時点で何らかの アータを求められる?
 - → 資金を示しています。
 → 後発医薬品の場合、1つのMFを多くの製版が引用する場合もあり、全製版の了承を得るのが国難?
 → その変更が、軽微もしくは一変かを判断しにくい?
 → 要になってしまうと、製版が引用している他のMFにも影響?

 - また逆パターンも存在
- 製販が一変中なので、MFの変更が自由に行えない

対象②: 迅速で効率的な「変更」

既に登録済みのMFの軽微な変更に関して、事前 のデータ評価が必須となる事業に対する相談

- ・
 ・
 は微変更への該当性に関する内容であり、MFで完結できるもの
 (事前のデータ評価により、軽微変更への該当性を確認するもの)
- ▶GMP調査を要しない事案やMBRを審査側で確認する程度であり、事前 のデータ評価により愛更のリスクが低く軽微相当であることが確認できるもの
- ▶製法や試験方法(原料、中間体、工程内試験)の改良などを行いたい
- >他品目のGMP調査結果通知書(写)を利用できる場合の事案

mda

事例1 新規登録MFについて

事前の論点整理

(必要とされる資料)

CTD M2 又はこれに相当する資料

(補足)

後発新規申請に先立った、MFの事前の論点整理 であり、事前審査ではない

事例2 製造方法

『 』又は" " 以外の部分の変更

道深の簡易相談では データの評価は行われないため、グレージーンの 当路がなされるもの

(例えば…)

- ・原料や中間体の管理値又は管理項目の変更
- ろ過、加温、乾燥等の精製条件の変更
- 再処理工程の追加 等

(必要とされる資料)

- ・変更前後の中間休又は原薬のデータ
- ・原料や中間体の試験方法がバリデートされたと判断できる データ
- · MBR 等

データを確認しない前提では変更登録相当と判断されやすい案件についても、 本相談では科学的な議論を行い、MFの手続きのみで完結させることを目指す。

製造方法 事例3

製造スケールの変更

(必要とされる資料)

- ・変更前後の中間体又は原薬のデータ
- プロセスバリデーションの結果 (神足)
- 簡易相談では、「<u>中間体及び最終原薬の品質に影</u> 響を及ぼさないことが確認できる場合」との前提 での回答に留まってしまうが、本相談制度では、 品質に影響を及ぼさないことをデータに基づき確 認することが可能。

事例4 不純物の管理戦略

Q3Dリスクアセスメントに基づく、原薬の規格から の重金属試験の削除

M7リスクアセスメントに基づく、管理戦略の検討

(必要とされる資料)

リスクアセスメントの結果



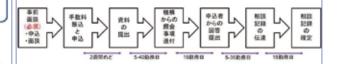
事例5 簡略化記載

・簡略化記載(別紙 流れ図)されている原薬の製 造方法の軽微な変更

(必要とされる資料)

品質への影響がないとする科学的根拠,変更前後 の中間体又は原薬のデータ

後発医薬品MF確認相談の標準的な タイムライン



相談の概要、流れ、実施要項等は、PMDA ホームページをご確認ください。

https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0115.html

相談申込・件数・相談手数料

【相談申込・件数】

令和3年4月から開始しており、審査部のリソースも勘案し、 <u>月3件程度</u>を想定しております。

【相談手数料】

本相談に係る工数等を考慮し、32万円/相談

※R3.1~2にパブコメを実施

相談を希望する場合、まずは事前面談をお申込みください。 その後のスケジュール等について、連絡します。

留意事項

- 変更の妥当性を説明できるデータがある場合でも、 変更登録の必要があるものは対象外です
- 製造方法が同一な新規製造所を追加する場合を含め、 GMP調査を要する案件は対象外です
- 相談申込が多数の場合、ご希望通りのスケジュール で受けられない可能性があります

さいごに

ジェネリック医薬品の信頼性確保、使用促進のために できること

- □ 引き続き審査体制の強化・効率化を目指します
- 製造販売業者、原業製造業者・MF国内管理人との良好なコミュニケーションを推進します
- □ 今般のMF相談を有効に活用頂き、原薬の品質の向上、プロセスの改善 や適正化に貢献したい
- 相談者のニーズを踏まえた相談制度について引き続き検討します
- □ 患者さん第一であることを、絶対に忘れないこと





第2部 5. 座談会「日本における変更管理の望ましい姿」

出席者:座長 藤川伊知郎氏(日薬貿会長)

小川 卓巳氏(PMDA ジェネリック医薬品等審査部主任専門員)

加藤 雄大氏 (PMDA ジェネリック医薬品等審査部審査専門員)

浅越 正氏(日薬貿法規委員長)





藤 川:ICH-Q12 の実装に関して、MF 審査の今後にどのような影響があるでしょうか?

PMDA:各種相談を行っているが、ライフサイクルの中で変更するにあたって、いろいろなアプローチの 仕方がある。どれが利用しやすいのかという面もある。

PACMP は今後のことを描くという点で、難しいところもある。既にあるデータを評価して、今後 の変更の可否を判断する方が動きやすいという意見もあるだろう。

藤 川:新しい相談制度は使いやすい制度であると思われますが、サプライヤーの立場からは、どのよう なメリットがあるのでしょうか?

浅 越: 現時点で明確には言えない。どのようなデータが必要になるのかが見えないと何とも言えない。 現実的には、MF確認相談で経験を積むということになろう。

藤川:変更に関わるカテゴリーの表を各講師が使っていたが、微妙に違いがある。行政側の理解・解釈と、 海外の方で違うように思う。カテゴリーは一緒のものであっても、どこに入るかという判断は違 うので、同じ制度であるとは言えないのではないでしょうか。海外のメーカーにとっては分かり にくい面があるのでしょうか?

浅 越:この点については、輸入業者がいろいろと情報を流しているが、基本的なところで、承認時期、 変更が可能になる時期が違うということで、在庫の確保などの面でよく理解を得ることが現実的 かと思う。解決策はすぐには見当たらない。

藤 川:PMDA ではいろいろな制度を創って頂いているが、最近、困ったケースとか、逆に審査側から、 管理人やサプライヤーに対して、こういうことをしてくれればもっと効率的になるとかいったこ とがあればお伺いしたい。

PMDA:製販の担当者は、審査や相談で普段からやり取りをしていてコミュニケーションをよくとってい るが、原薬メーカー等の担当者はそれほど頻繁に当局とやり取りしているわけではないので、電 話をかけることにも躊躇してしまっているようだ。照会を受けて意図がわからない点があったら、 遠慮なく担当者に電話をかけてもらって構わない。こちらも申請者の皆さんの考えをよく理解し たいので、コミュニケーションをうまくとってやっていきたいと思っている。

第 59 回定時総会開催



挨拶をする藤川新会長

第59回定時総会が令和3年6月17日に主婦 会館プラザエフ(東京都千代田区六番町)にて開 催されました。今回の定時総会は前回に引き続き、 新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、例 年行っている表彰式、講演会及び懇親会は中止し、 会議開催のみとしました。また、会議出席は控え て議決権行使書の提出をして頂くようお願いしま した。

その結果、出席の正会員 11、委任状提出正会員 18、議決権行使正会員39の総数68で正会員数 89 の過半数となり、定款で定める総会議決要件を 満たしていることが報告されました。議長には木 村貞勝氏が指名され、上程された議案は全て原案 通りに可決・承認されました。また、任期満了に 伴う役員改選が行われ、新会長から常設委員会委 員長の指名が行われました。

●議事

(報告事項)

第1号報告 令和2年度事業報告 第2号報告 令和3年度事業計画及び

収支予算

(審議事項)

第1号議案 令和2年度決算報告 第2号議案 役員改選について



壇上に並ぶ新役員

●新役員

役 耶	戠	氏	名	会 社 名
会 县	토	藤川伊	知郎	藤川株式会社
副会長	토	木村	貞勝	木村産業株式会社
副会長	토	島	公志	島貿易株式会社
副会長	토	中村	幸彦	不二化学薬品株式会社
専務理事	Į.	市山	里	協会事務局
理事	Į.	相川	淳	山川貿易株式会社
理事	Į.	飯田	園生	BASFジャパン株式会社
理事	Į.	首藤	利幸	コーア商事株式会社
理事	Į.	角田	秀雄	新日本薬業株式会社
理事	Į.	原	信行	DSP 五協フード & ケミカル株式会社
理事	Į.	平田	公秀	日本バルク薬品株式会社
理事	Į.	二神	英祐	スペラネクサス株式会社
理事	Į.	渡邉	義之	渡辺ケミカル株式会社
監事	Į.	有賀	博	綿半トレーディング株式会社
監事	ļ.	大塚	宏	大塚会計事務所

(役職別50音順)

●常設委員会委員長

	委	員	会		委員	長	会 社 名
総	務	委	員	会	島	公志	島貿易株式会社
法	規	委	員	会	浅越	正	コーア商事株式会社
試	験所	運営	委員	会	渡邉	義之	渡辺ケミカル株式会社
力	阪試験	所運	営委員	会	中村	幸彦	不二化学薬品株式会社
国	際•∫	古 報	委員	会	相川	淳	山川貿易株式会社
関	税	調	查	会	浅越	正	コーア商事株式会社

「GMP に関する最近の動向」(外部講演会)

NPO-QA センター創立 17 周年セミナーが、令和 3 年 2 月 22 日 (大阪会場) 及び令和 3 年 3 月 11 日 (東 京会場)に開催されました。その中から、行政担当者による以下の2つの講演について、使用された資料 の一部をご紹介します。

1. 「医薬品等 GMP に関する法改正の内容 | 京都府健康福祉部薬務課(京都府薬事支援センター) 田中良一 主査

講演は次のような構成で行われました。

- ① はじめに
- ② 薬機法の改正について

なぜ法律は変わるのか

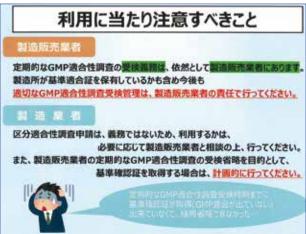
令和初めての薬機法改正

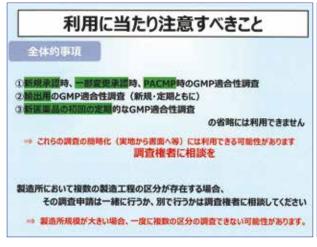
GMP に関する改正内容

- A) 製造所の申請による GMP 適合性調査制度の新設
- B) GMP も含めた法令遵守体制の整備/GMP 省令の改正を見据えて
- ③ 薬機法改正を踏まえた京都府の取組み 京都府薬事支援センターの開設 法改正に関する支援
- ④ 過去、今、そして将来を考える









2. 「GMP に関する最近の話題について」 PMDA 品質管理第二課 本間ひとみ 課長補佐

講演は次のような構成で行われました。

- ① はじめに(これまでの歩み、PMDA 品質管理部の概要等)
- ② 新型コロナウイルスワクチンの製造販売承認に向けた対応
- ③ 遠隔調査の試行
- ④ 製造業者における製造管理及び品質管理の徹底
- ⑤ GMP / GCTP 調査制度の改正(基準確認証制度、PACMP 制度)
- ⑥ 不備事例の紹介
- ⑦ 国際活動、事務連絡等

PMDAが遠隔調査の試行を開始した経緯

- コロナ禍の渡航制限措置等により、海外製造所に対する実地 調査を実施できない状況が継続している。
- 今後の国際情勢が予測できないことから、海外製造所に対す る実地調査が実施できない期間が、長期間に及ぶことが懸念 される。

従来の書面調査と比較して、より有効な調査の手段として、「ICT ツールを活用した遠隔での調査」の検討・運用を開始

- ➤ 製造エリア、試験検査エリアの視認が可能
- オンタイムでのコミュニケーション、質疑応答が可能
- ▶「実地調査」の代替とはならないが、「現場視認+オンタ イムでのコミュニケーション+書類調査」により、比較的 多くの情報を収集することが可能

調査手法	具体的な顕著方法	競麦期間	19.00
実地調査	従来から適用している実地調査		
音面調查 (Advanced)	○ 従来から適用している書楽調査での要求事項に加え、重点的な確認が必要である 事項について、十分な書類の提出を求める の 実地間愛情の書類請素に単じたものと して適用している。	RMIRENI BLTV-62	開催な場合に様 な製菓手法
連陽調査=(例1)	○ Webカメラを用いてリアルタイムに製造 現場を確認し、質疑応答。 ○ 文書及び記録に関する質疑応答。	3-4日間程度を 想定	①時差 ②通駅を介した海外と
ARREST + (912)	○ 非形に依頼されたか一式一名問題にな が5。同題非常。 ○ 2 表表が記録に関する質問用者。	Lenman's fix	のコミュニケーション ③安定したICTツール の確保
連陽調査=(例3)	○ 特定の事項に限定した電話会議○ 文書及び記録の確認は従来から運用している書面調査の方法を採用(間会/図答)	数時間を想定	④データ通信を行うためのセキュリティ確保
非出损 使	従来から運用している音楽調査		

遠隔調査(例2)の概要 <

国内の医薬品製造所にご協力 いただき、令和2年12月に試行 済み。

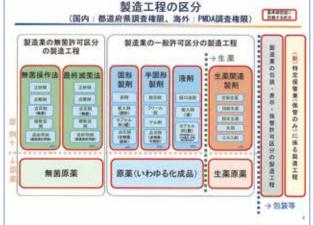
- 調査期間は1~2日間(3~5時間/日 程度)を想定
- 事前に必要な資料等(製造現場の録画、手順書類)を入手
- 調査スケジュール(例)

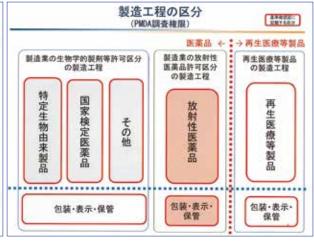
PETER	項目	詳値
概要於明 調查 10日 畫面開業	調査対象品目・製造所の 概要説明	 製造所による説明
	製造関係の確認	 健康された映像により確認しながら、質疑応答
	意思研究	 事前に提供いただいた報告書や手順書に関する質疑 応答
	ラップアップミーティング	 翌日の確認事項・依頼資料の確認
開張 20日	製造現場の確認(流加)	・ 調査員から追加依頼がある場合。
	書面談査(統合)	1日目の続き/追加の確認事項
	顕著員の検討時間	 クロージングミーティングに向けての検討時間(cicsed)
	クロージングミーティング	 確認された点について、調査員よりコメント

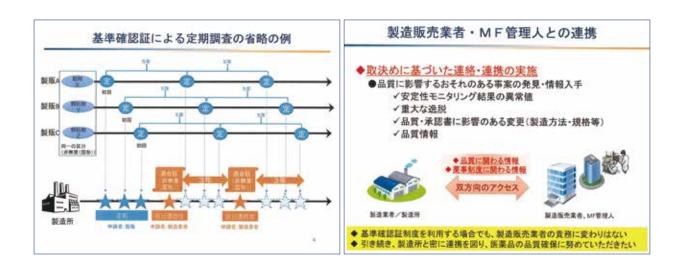
GMP/GCTP調査制度の改正 (基準確認証制度) について

- 製造販売業者からの申請に基づき、製造所に対し、品目の新規承認時、一部変更 時、及び品目の承認後5年ごとにGMP/GCTP調査を実施
- 多くの製造所では複数の製造販売業者の品目を製造しており、また、品目毎に承認 日も異なることから、1つの製造所に対し、5年間の間で締回の調査(※)が発生

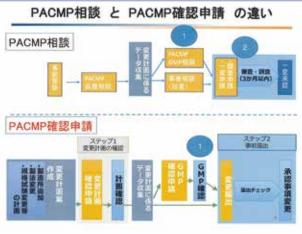
- 製造販売業者からの申請に基づく品目の新規承認時、一部変更時の調査は維持し つつ、国際整合の報点から、製造販売業者による品目の承認後5年ごとの定期調査 に代えて、製造業者からの申請に基づく製造所単位でのGMP/GCTP調査(区分適合 性調査)を選択できる仕組みを導入【法第14条の2第1項/法第23条の25の2】
- 具体的には製造業者からの任意の申請に基づき、工程の技術特性等を踏まえた製造工程の区分ごとにGMP調査を行い、製造業者に対し、製造工程の区分ごとに3年間 の有効期間を有する「基準確認証」を交付【法第14条の2第3項/法第23条の25の2】
- ○「基準確認証」の有効期間の間、当該区分に属する品目を製造する製造所について、 製造販売業者からの申請に基づく品目ごとの定期講査の省略(※)が可能[法第14条 第8項/法第23条の25第7項1
- ただし、製食業品に係る影響の支軽調査は金額不可











新型コロナワクチンに関する 知っておきたい基礎知識



1. mRNA ワクチンとは

ワクチン(vaccine) は感染症の予防に用いる医薬品であり、病原体を無毒化あるいは弱毒化して作 られた抗原を体内に投与することによって抗体産生を促すものです。

ワクチンの製造方法には幾つかの種類がありますが、インフルエンザワクチンのように鶏卵でウイ ルスを増やして作る方法では、大量の鶏卵を準備しなければならないことや製造に半年から1年程度 を要することから、より短期間で大量のワクチンを製造できる方法の開発が課題でした。遺伝子紹換 えによって作る方法では、鶏卵でウイルスを増やしたり不活性化を図ったりするプロセスが必要では なく、人工的にウイルスの遺伝情報を含む DNA や RNA の遺伝子を合成するので、短期間に大量のワ クチンが製造できるというメリットがあります。

mRNA ワクチンとは、抗原たんぱく質の塩基配列に関する情報を有するメッセンジャー RNA(mRNA) を利用したワクチンであり、ウイルスの遺伝子情報を基に人工的に作った塩基配列を利用してヒトの 細胞内でウイルスに応じた抗原タンパク質を作り、免疫を誘導するものです。

2. 副反応と副作用の違い

副作用とは、医薬品を使用した際に生じる望ましくない作用のことであり、副反応とはワクチンの 接種によって生じる免疫付与以外の反応を指しています。

激しいアレルギー反応であるアナフィラキシーの症状が確認された例もあります。アナフィラキ シーとは、じんましん、腹痛や嘔吐、息苦しさなど複数の臓器に同時あるいは急激に現れる過敏反応 のことで、血圧の低下を伴い呼びかけに反応しない場合にアナフィラキシーショックと呼ばれ注目さ れています。今回のコロナワクチン接種においては、アナフィラキシー症状を起こした方々は圧倒的 に女性が多くなっていることが特徴です。

また、欧米と比べて日本でのアナフィラキシー症例報告が多くなっていますが、これは「報告基準 の違い」によるものです。厚労省はワクチン接種後の有害事象を幅広く集め、その情報解析と国民へ の周知を目指しています。

3. 接種方法

ワクチンの接種方法としては、口から飲ませる方法(経口接種)と注射による方法(筋肉注射、皮 下注射)とがあります。筋肉注射とは、皮下組織の下の筋肉に届くように注射針を深く刺すものであ り、インフルエンザの予防接種などでは、日本の場合、注射針を浅く刺す皮下注射で行われています。 一方、筋肉注射は外国では一般的に行われており、皮下注射よりも効果が出やすいと言われています。 筋肉には血流や免疫細胞も多く存在しているため、筋肉注射されたワクチン成分を免疫細胞が見つけ やすく、ワクチンによる免疫活性化が起きやすくなると考えられています。

新規会員のご紹介

本年、当協会に新たに入会された会員会社様をご紹介します。

【正会員】

(令和3年7月1日入会)

会員名称EUROAPIジャパン合同会社所在地東京都新宿区西新宿 3 - 20 - 2

(令和3年6月1日入会)

会員名称 コステックファルマ株式会社

所在地 東京都中央区日本橋堀留町 1-11-10 堀留ファーストビル 4階

会員名称 スペラネクサス株式会社

所在地 東京都中央区日本橋本町 4-8-2

(令和3年3月1日入会)

会員名称 鍋林株式会社

所在地 東京都中央区八重洲 1-3-22 八重洲龍名館ビル7階

(令和3年1月1日入会)

会員名称 有機合成薬品工業株式会社

所在地 東京都中央区日本橋人形町 3-10-4

【準会員】

(令和3年6月1日入会)

会社名称 フォーサイテック株式会社

所在地 東京都中央区八丁堀3-16-6 東八重洲プレイス3階

(令和3年4月1日入会)

会員名称 株式会社トスコ

所在地 東京都千代田区内神田 3-5-5 大同ビル 401

会員名称 PQE Japan 株式会社

所在地 大阪府大阪市阿倍野区阿倍野筋 1-1-43 あべのハルカス 31F

会員名称 三菱ケミカル株式会社

所在地 東京都千代田区丸の内 1-1-1

(50 音順)



一般社団法人 日本薬業貿易協会

日本薬業貿易協会報 第 15 号 2021 年 7 月 1 日発行 編集責任者 藤川伊知郎

発行者 一般社団法人 日本薬業貿易協会

〒 115-0051 東京都北区浮間三丁目 23 番 4 号

TEL: 03-5918-9101 FAX: 03-5918-9103

www.japta.or.jp