

製薬業界の意見

検討会構成員 柏谷祐司

日本製薬工業協会 薬事委員会 委員長

本邦における医薬品製造に関連する 薬事規制の変遷

2002 改正薬事法公布 → 2005 施行

製造販売業制度導入

- ✓ 全面委託製造が可能となった

改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針
(2月10日通知)

- ✓ 製造方法の承認内容（記載量）を充実

製造方法を変更する薬事手続き制度

- ✓ 事前承認が不要な軽微変更届出制度の導入

GMP適合性調査制度

- ✓ 品目承認の要件化
 - 製品の承認前査察導入
 - 承認後5年毎の更新制へ

2019 改正薬機法公布 → 2021 現在 施行

変更なし

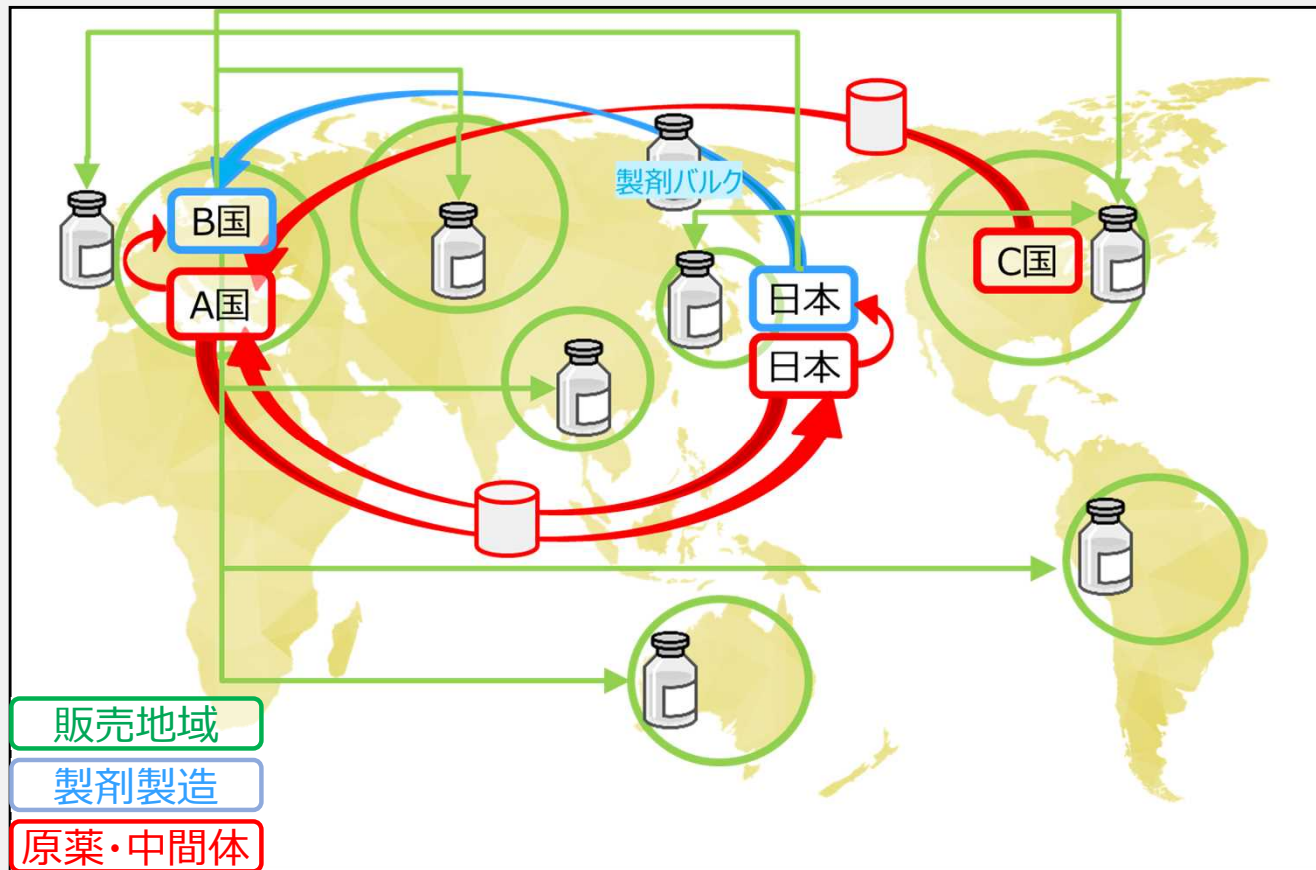
薬事手続き制度

- ✓ ICH Q12変更計画確認(PACMP)制度の導入

GMP適合性調査制度

- ✓ 基準確認証制度の導入
 - 希望により、製造所単位の調査を受けることが可能となった

サプライチェーンのグローバル化



第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会：眞鍋淳氏 特別講演の資料より

- 2002年薬事法改正以降、日本に供給される原薬、製剤の製造は、内資/外資、先発/後発ともに委託化が進み、医薬品製造はグローバルへ展開
- 各製造所の設備を用いて製造される製品の製造方法は一つ。出来上がる製品も一つ。
 - ✓ 供給する国の求めに応じて、規格値を設定、管理している。
 - ✓ 管理方法を変更するときは、各国の要求に応じた手続きを行っている。

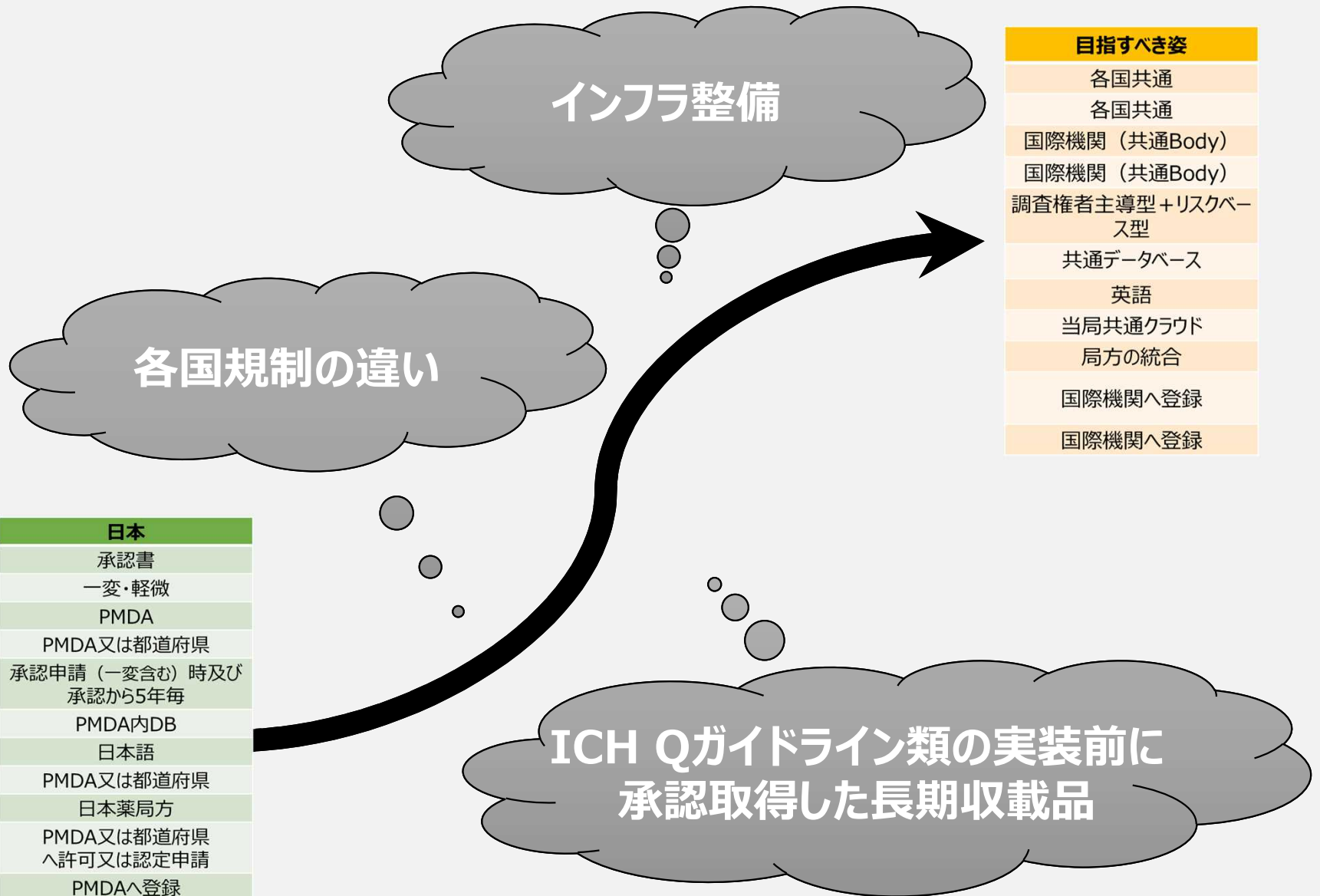
日本の現状		
		日本
承認事項	管理文書	承認書
	変更手続き	一変・軽微
審査・相談		PMDA
GMP適合性 調査	調査権者	PMDA又は都道府県
	手法	承認申請（一変含む）時及び承認から5年毎
	データベース	PMDA内DB
言語		日本語
提出先		PMDA又は都道府県
局方		日本薬局方
製造所		PMDA又は都道府県 へ許可又は認定申請
Master File		PMDAへ登録

課題解決に向けた目指すべき姿

検討の方向性：高い品質の医薬品をグローバルで継続して提供するために目指すべき姿を検討。品質データは、気候の影響を受けるが、人種差はなく、最近のICMRAやICHによる国際整合の流れを考慮し、共通の資料とすることはできないか。

		目指すべき姿
承認事項	管理文書	各国共通
	変更手続き	各国共通
審査・相談		国際機関（共通Body）
GMP適合性調査	調査権者	国際機関（共通Body）
	手法	調査権者主導型＋リスクベース型
	データベース	共通データベース
言語		英語
提出先		当局共通クラウド
局方		局方の統合
製造所		国際機関へ登録
Master File		国際機関へ登録

目指すべき姿までの道程



		日本
承認事項	管理文書	承認書
	変更手続き	一変・軽微
審査・相談		PMDA
GMP適合性調査	調査権者	PMDA又は都道府県
	手法	承認申請（一変含む）時及び承認から5年毎
	データベース	PMDA内DB
言語		日本語
提出先		PMDA又は都道府県
局方		日本薬局方
製造所		PMDA又は都道府県へ許可又は認定申請
Master File		PMDAへ登録

目指すべき姿
各国共通
各国共通
国際機関（共通Body）
国際機関（共通Body）
調査権者主導型+リスクベース型
共通データベース
英語
当局共通クラウド
局方の統合
国際機関へ登録
国際機関へ登録

課 題

日本の独自制度の実態

生じている問題

1. 製造方法（規格及び試験方法等含む）を変更する手続き制度

- ✓ 一部変更承認申請（一変申請）が行われる場合の変更後製品への切替えタイミングが承認日（又は6カ月以内の企業が希望した日）のみ
- ✓ 品質関係の変更は様々あるが、薬事手続きの区分は2区分（一変申請/軽微変更届出）
- ✓ 軽微変更届出後、内容の妥当性については、後に行われる一変審査において確認される。
- ✓ 承認事項と変更手続き区分の特定の仕方
日本は承認書に記載された文章一言一句すべて、かつ、変更手続きの区分を判別する指標は、文章や各パラメーターにつけられた変更の区分を示す記号（承認時に特定）

- ✓ 切替日に向けた生産調整の難易度の高さ（欧米は新旧並行出荷可能）。
- ✓ 同じ変更でも日本は、欧米より時間（特にバイオ医薬品）と手間がかかる（出荷時期の予見性低下）。
- ✓ 変更手続き区分の間違いによる品質事案の発生が防止できない。（欧米は提出直後に確認）
- ✓ 欧米の薬事手続きと異なる場合がある（欧米は、変更時点のリスク評価によってリスクレベルを判断、保管のみの製造所の取扱い）。

2. GMP適合性調査制度

- ✓ 承認前の調査は、承認申請品目に関係する全ての製造所について調査が行われ、承認後は5年毎に調査を受けなければならない。
- ✓ いずれも企業が調査申請をする制度

- ✓ 制度上、低リスクの製造所でも調査頻度が高い場合がある（GMP調査経験や製造所のリスクを考慮していないため）。
- ✓ PMDAによる実地調査率が低い。

3. 欧米薬局方（USP、Ph.Eur.）収載品の取扱い

- ✓ 他国の局方収載品は、試験の手順を詳細に書き下す形式
- ✓ 日本独自の局方に基づいた原料調達が必要

- ✓ 日本で個別に審査・承認を経ないと製品出荷できない。
- ✓ 独自原料調達によるコスト増・納期遅延

究極のゴール「目指すべき姿」へ向けて今できること

業界が考える目指すべき姿を達成するために外国との協働が必要

		目指すべき姿	目指すべき姿に 近づけるために 日本だけで出来ること
承認事項	管理文書	各国共通	
	変更手続き	各国共通	 次ページ1
審査・相談		国際機関（共通Body）	
GMP適合性 調査	調査権者	国際機関（共通Body）	
	手法	調査権者主導型＋リスクベース型	 次ページ2
	データベース	共通データベース	
言語		英語	
提出先		当局共通クラウド	
局方		局方の統合	 次ページ3
製造所		国際機関へ登録	
Master File		国際機関へ登録	

本検討会において議論したい 課題に対する解決の方向性

1. 製造方法（規格及び試験方法等を含む）を変更する手続き制度

- ✓ 欧米を参考に3段階様の変更手続き制度の導入
- ✓ 届出後短期間で手続区分及び変更内容の妥当性が確認される制度へ
- ✓ 承認時に将来の変更手続き区分を決めるのではなく、欧米と同様に蓄積された製造実績や知識に拠るリスクベースの考え方を取り入れた変更時に手続区分が選択できる仕組みの導入

2. GMP適合性調査制度

- ✓ 承認申請時（一変申請を含む）は調査要否を当局がリスク（製造所、品目や製造工程等）に基づいて判断し決定した製造所を調査する方式へ
- ✓ 5年毎の定期調査を廃止し、製造所のリスクに応じた頻度で実地による調査へ
- ✓ 品目の承認申請や変更手続きのタイムラインへ影響しない製造所単位の調査制度へ

3. 局方

- ✓ 欧米局方（USP、Ph.Eur.）を日局と同等の局方として受入れ

**障壁となり得る他国との法・制度の違いを解消
更なる品質確保のための制度を総合的に整理**

參考資料

まとめ：本邦の品質に係る薬事制度

【背景】

- 医薬品産業のサプライチェーンは、国内にとどまらず世界中に広がっている。
- 品質に関して他国と異なる日本に特化した薬事制度があり、市販後の変更管理や製品品質の確保における複数の課題の原因となっている。

【日本の現状：課題】

- 承認事項：日本だけ最初に変更区分が決まっている。
- 変更手続き：手続き区分が2段階（一部変更承認申請/軽微変更届出）のみ。
- GMP調査：調査頻度が製造所の調査実績やリスクに依存しない（無通告査察を除く）。
- 欧米局方収載品の取扱い：他国の局方収載品であっても、試験の手順を詳細に書き下す記載形式

【目指すべき姿】

- 現状の制度（他国との違い：過剰/過小）に、新たな制度を上乗せするのではなく、根本から見直し、究極に目指すべき姿を検討して適切な制度とする。

【目指すべき姿に近づけるために日本で出来ること】

- 承認事項：承認時に変更区分を決めるのではなく、変更時のリスク評価で変更区分を決める
欧米方式へ
- 変更手続き：国際整合性を踏まえた変更手続き制度を導入する。
- GMP調査：承認申請時は調査要否を当局がリスクに基づいて判断し決定した対象を調査する方式へ
5年の定期調査を廃止し、製造所のリスクに応じた頻度での実地による調査へ
- 欧米局方収載品の取扱い：欧米局方の受入れ

日本の独自制度から生じる問題-詳細-

1. 製造方法（規格及び試験方法等を含む）を変更する手続き制度

- 変更届出制度は、届出直後に変更の妥当性確認が行われなかったため、手続き間違いによる品質事案の発生を防ぐことが出来ない。また、変更届時と数年後に行われる変更の妥当性確認時で科学の進歩や見解の変化により、届出が不適切と判断されてしまう場合がある。

参考) 欧米は、高中低リスクの区分

日本の変更届出制度と同等制度とされている欧米の中低リスク変更のための届出手続きには、その手続きを行った際に手続きカテゴリと変更内容の妥当性を当局が短時間で判断・審査が完了する仕組みがある。

承認事項（特に製造方法）

- 助詞を含め一言一句が承認事項となっている。ヒューマンエラーによる「誤記」も承認書の齟齬と扱われ、修正するためにも薬事手続きを経る必要がある。（日本と欧米の製造方法の記載量・内容に特徴的な差はない）
- 承認申請時のリスク評価に基づき設定された、将来変更時の手続き区分を示す独特の記号を付すため、変更時点のリスク評価により変更レベルが判断される欧米の変更手続きと異なる場合がある。
- 同じ変更でも日本の方が時間と手間がかかる対応が発生することがあり、出荷時期の予見性が低くなり、安定供給に影響がでる

2. GMP適合性調査制度

- 製造所のリスクに応じた調査要否判断や調査頻度を設定できる制度ではない。
- 承認前の調査は、承認申請品目に関係する全ての製造所について調査が行われるため、品目が異なれば低リスクであっても同じ製造所に短期間に繰返し調査が行われる場合がある。また、PMDAの実地調査率が低い。
- 製品の承認要件であることが製造所評価（実地調査）の妨げになっているのではないか。

参考) 欧米では製造所のリスクに応じて調査頻度を変える制度が構築され、当局側が品目の承認前でも調査を不要とする場合がある。米国では無通告による調査も多く行われる。一方、日本では品目の承認・維持のためGMP調査が必要な制度のため、企業からの申請による調査が主である。このため無通告の調査が成立しにくい。製造所に対して適切な頻度で調査を行える制度とは言い難い。

3. 欧米薬局方（USP、Ph.Eur.）収載品の取扱い

- 各国で流通する欧米薬局方収載品であっても、日本で個別に審査・承認を経ないと製品出荷できないため、安定供給に支障が生じる場合がある。

国ごとに違う要求へ対応するための管理、 薬事手続きの違いから生じる懸念

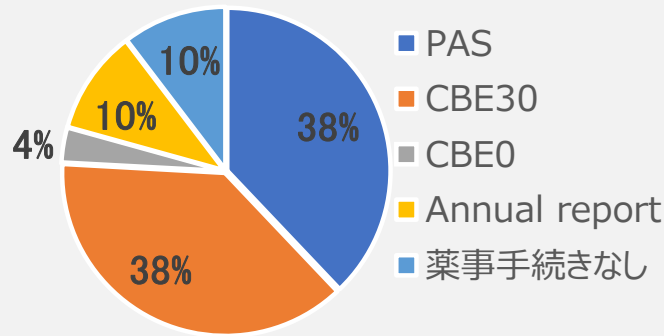
- 審査期間の違いによる患者さんへの同製品の提供タイミングのずれ
 - ✓品質面でのドラッグ・ラグ
- 予見性精度の低下によって抱える安定供給の不安
 - ✓需要を満たすための生産調整の難易度 ↑
 - ✓旧製品の除却増大
- 管理コストの上昇

日米欧三極の変更手続き区分の比較

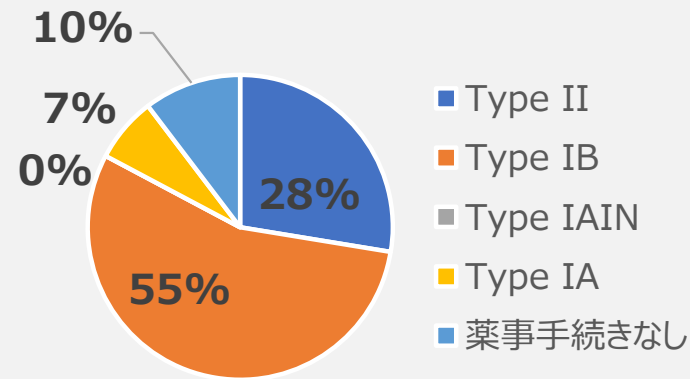
	米国	欧州	日本
事前承認	<ul style="list-style-type: none"> • Prior Approval Supplement (PAS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Type II Variation 	<ul style="list-style-type: none"> • 製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）
届出・中リスク	<ul style="list-style-type: none"> • Changes Being Effected in 30 days (CBE30) 	<ul style="list-style-type: none"> • Type IB Variation 	<p>中リスク・低リスクの区別はない</p> <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売承認事項軽微変更届（軽微変更届）
届出・低リスク	<ul style="list-style-type: none"> • Changes Being Effected (CBE0) • Annual Report 	<ul style="list-style-type: none"> • Type IA_{IN} Variation • Type IA Variation 	
報告不要			

日本で、事前承認（一変申請）で手続きした事例において、欧米で採られた手続き

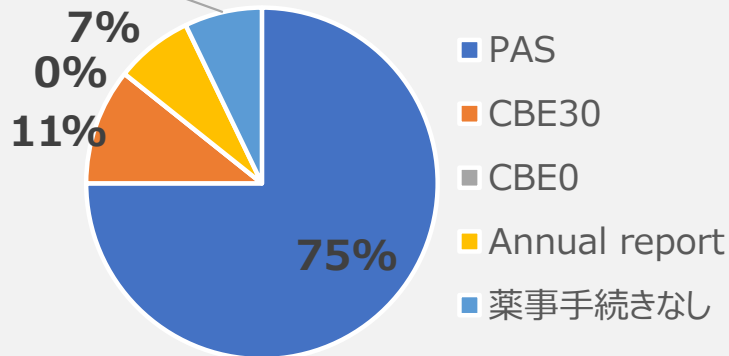
化成品一変-米国手続き



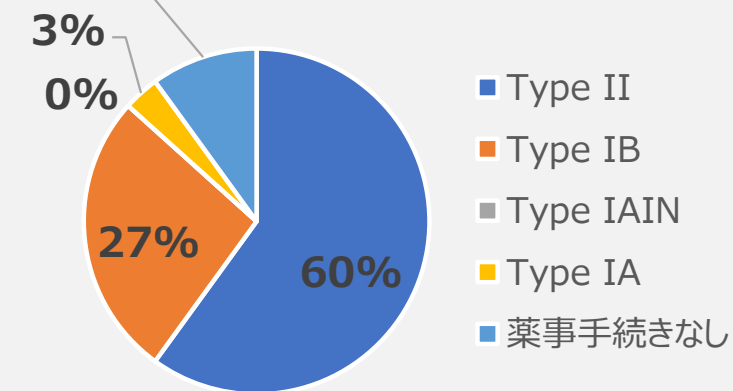
化成品一変-欧州手続き



バイオー変-米国手続き



バイオー変-欧州手続き



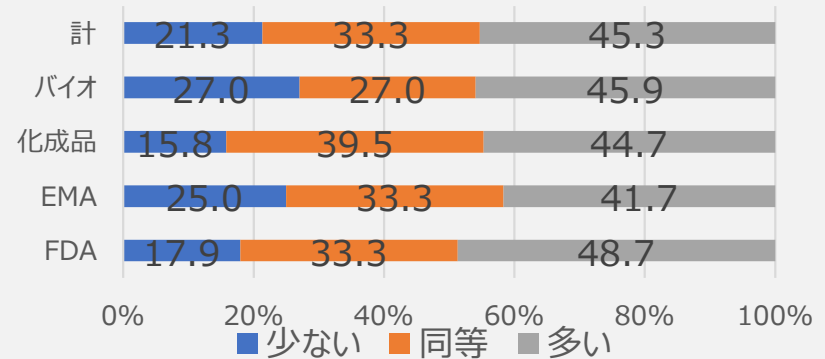
薬事手続きがズれる原因の調査

日米欧における製造方法欄に係る承認事項の差異について

2022年
欧米の記載量と同等もしくは
欧米の方が多という傾向が
得られた。

2023年
各製造工程のリスクの高低に
着目して、承認事項の違いを
調査したが傾向は示されなかった。

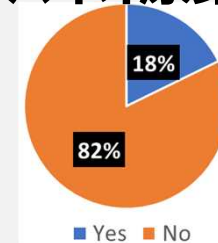
製造方法欄



バイオ原薬

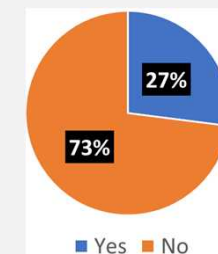
高リスク工程

日本の方が欧米より
記載が多い (%)





低リスク工程

日本の方が欧米より
記載が多い (%)



薬事手続きがズれる原因の考察

	 米国	 欧州	日本って実は。。。
事前承認	<ul style="list-style-type: none"> Prior Approval Supplement (PAS) 	<ul style="list-style-type: none"> Type II Variation 	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売承認事項一部変更承認申請(一変申請申請)
届出・中リスク	<ul style="list-style-type: none"> Changes Being Effected in 30 days (CBE30) 	<ul style="list-style-type: none"> Type IB Variation 	
届出・低リスク	<ul style="list-style-type: none"> Changes Being Effected (CBE0) Annual Report 	<ul style="list-style-type: none"> Type IA_{IN} Variation Type IA Variation 	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売承認事項軽微変更届(軽微変更届)
報告不要			

⇒日本は承認取得時に定めた製造方法の記号に従い薬事手続きを行うため、欧米では変更リスクに応じて届出で対応している変更でも一変で対応している可能性があるのでは？

薬事手続きがズれる原因の考察

日本

- 初回承認時の審査を経て、将来変更する際の薬事手続き区分（一変/軽微変更）を各パラメータに記号として明示したうえで、承認書上の製造方法の内容が確定する。

欧米

- 承認時には製造方法の各パラメータのCriticalityを示す。
- 承認後の変更手続きは、具体的に変更事例と手続き区分の関係が示されたGuidanceに則り、採るべき手続きを判断する。

欧米ではリスクに応じた届出で手続きしている変更でも、日本は承認取得時に定めた製造方法に付記した記号に従い薬事手続きを行うため、一変で対応している可能性がある。

承認書記載内容/量の違いではなく、承認書の記載形式が日本と欧米の変更手続きにズレを生じさせているのではないか

欧米でも事前承認の手続きが採られた事例から、 三極を比較

• 審査期間

化成品一変 審査期間 (カ月)			
	日本	米国 (PAS)	欧州 (Type II)
平均	7.0	5.2	4.6
中央値	6	4	4.5
最大値	13	15	7.5
最小値	3	3	2
回答件数	32	10	8

バイオー変 審査期間 (カ月)			
	日本	米国 (PAS)	欧州 (Type II)
平均	11.7	4.2	4.5
中央値	12	4	4
最大値	20	8	13
最小値	6	1	2
回答件数	34	18	17

• GMP適合性調査の有無

化成品一変 GMP調査有無 (件数)			
	日本	米国	欧州
あり	24	9	6
なし	9	15	18
空欄	0	2	2

バイオー変 GMP調査有無 (件数)			
	日本	米国	欧州
あり	24	10	7
なし	11	16	20
空欄	1	0	0

GMP適合性調査

－GMP調査実施の要否判断－

日本

- 調査申請に係る製造所のGMP調査の要否を、申請者が原則判断し、GMP調査申請実施
- 当該申請に係る製造所のリスクに基づき、規制当局が実地調査 or 書面調査の実施を判断¹⁾
- 立入検査の実施は規制当局が判断

米国

- 承認申請に係る製造所のリスクに基づき、規制当局がGMP調査の要否を判断²⁾
- 定期査察 (Surveillance) の実施は規制当局が判断 (Risk basedのSite Selection Model) 、原因究明特別査察 (For-cause) も規制当局が判断

EU

- 承認申請に係る製造所について、規制当局がGMP調査の要否を判断³⁾
- 製造所の査察の頻度はリスクに基づき規制当局が判断⁴⁾

1) 薬生監麻発0728第5号, 令和3年7月28日 GMP調査要領の制定について

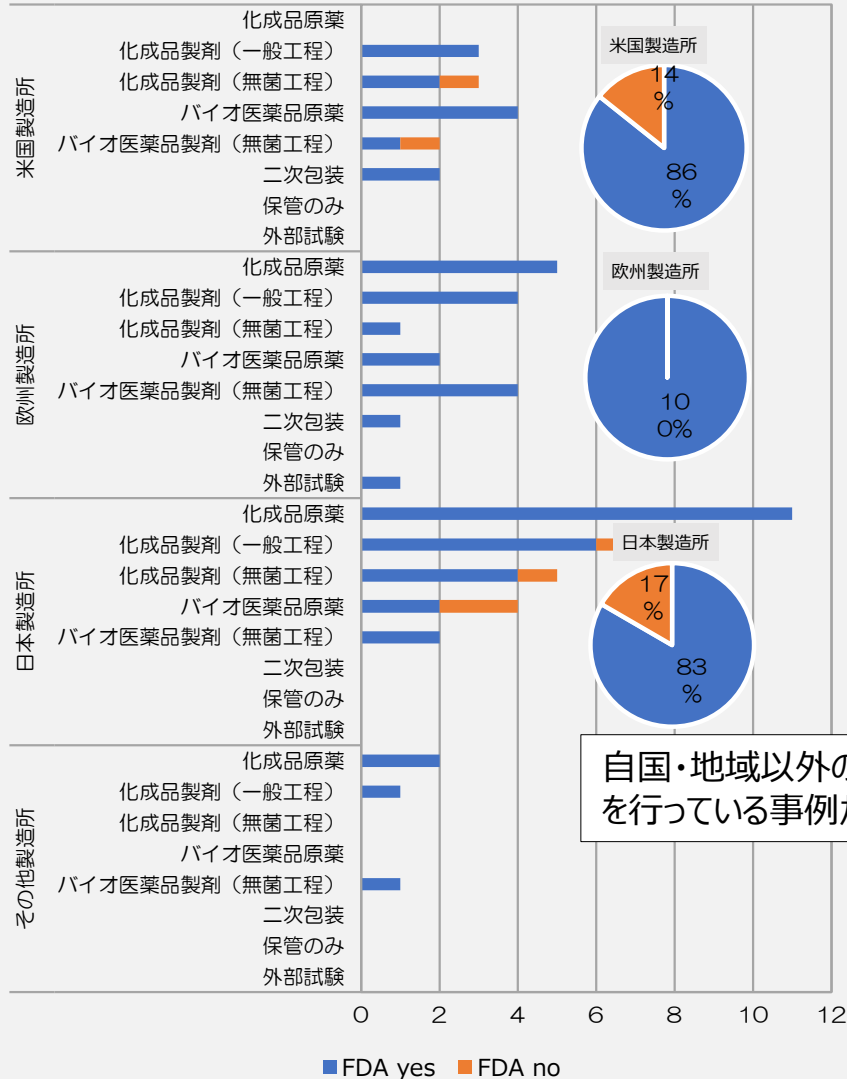
2) Title VII of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) (Pub. L. 112-144) Section 705

3) 5.2.1.3 European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure

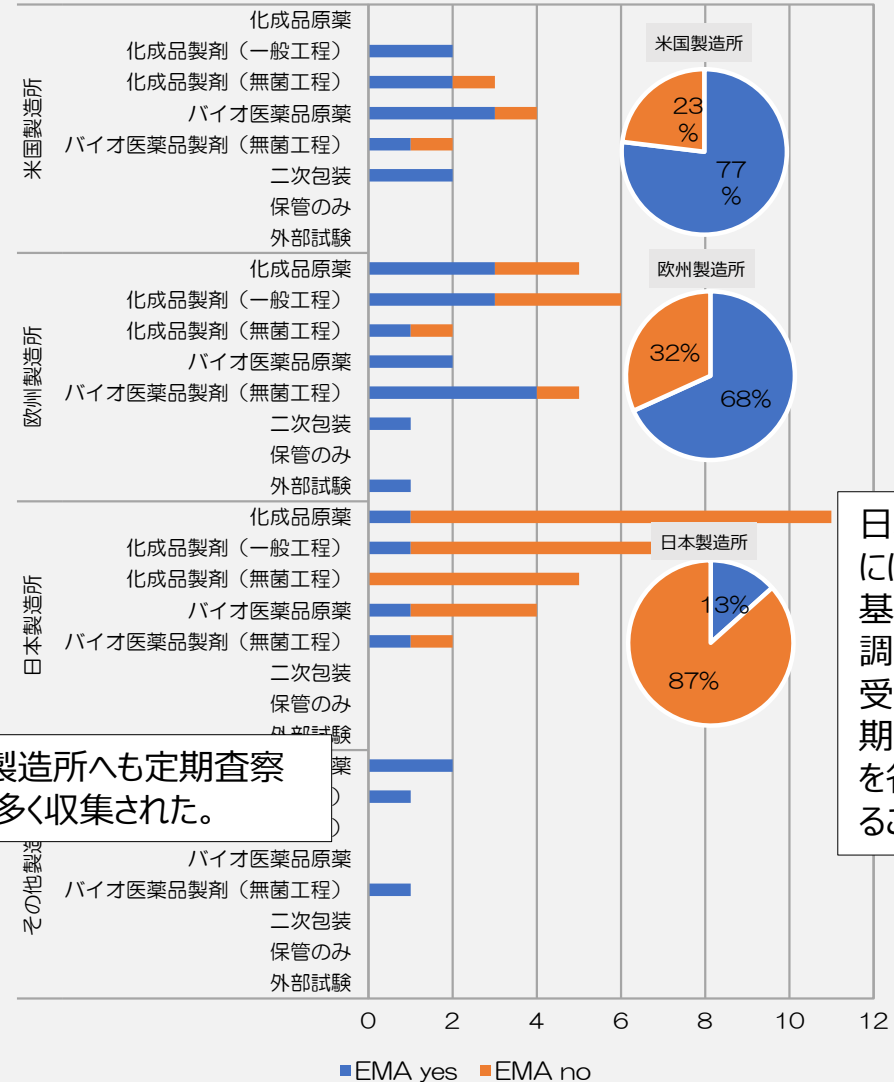
4) Article 111 of European Parliament and Council Directive 2001/83/EC of 06-Nov-2001: The Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use

GMP適合性調査 —FDA、EMA定期査察の実施状況—

FDA surveillance 有無



EMA routine 有無



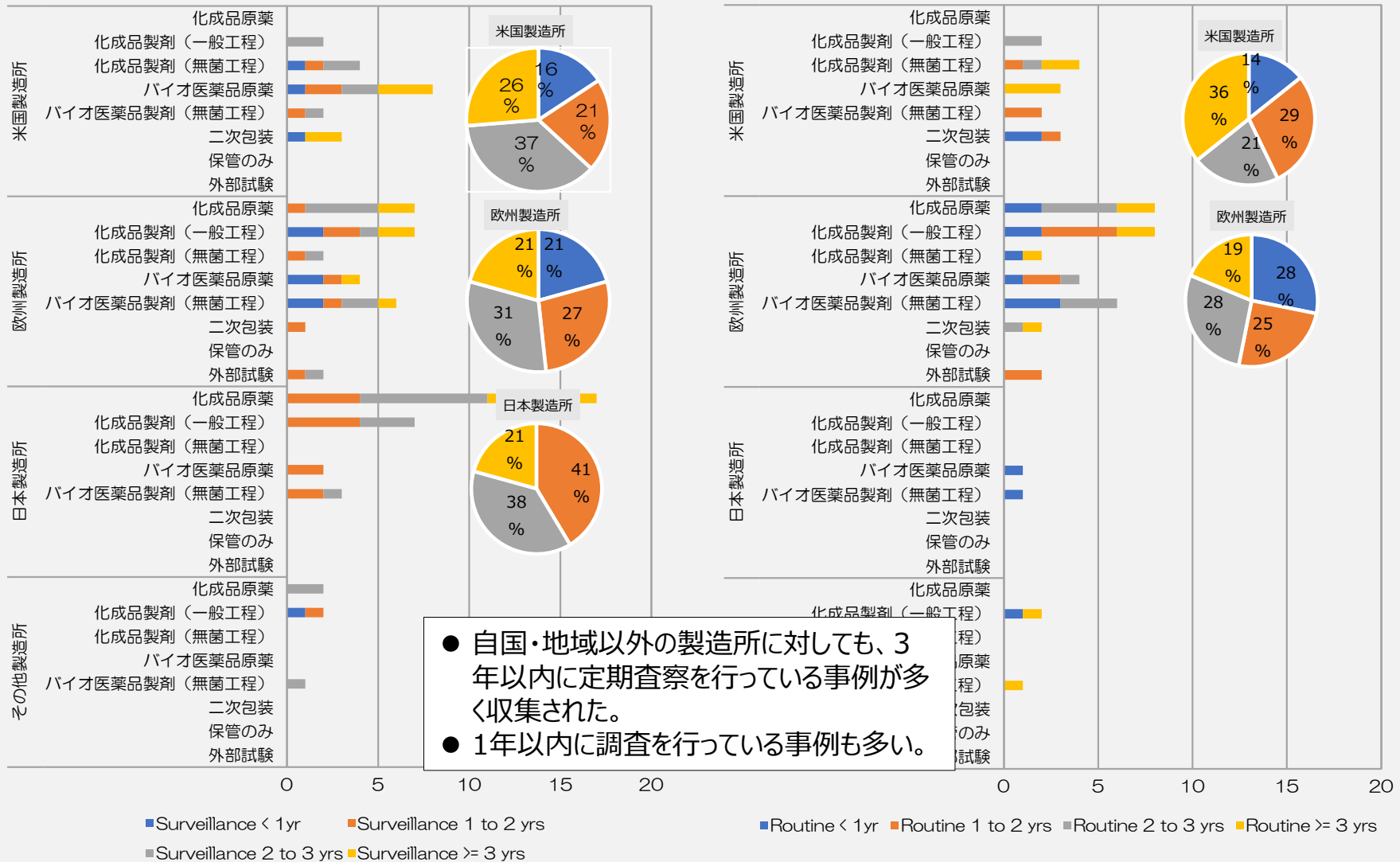
本国・地域以外の製造所へも定期査察を行っている事例が多く収集された。

日本製造所にはMRAに基づくGMP調査結果を受け入れ、定期的な査察を省略していることが伺える。

GMP適合性調査 —FDA、EMA定期査察の頻度—

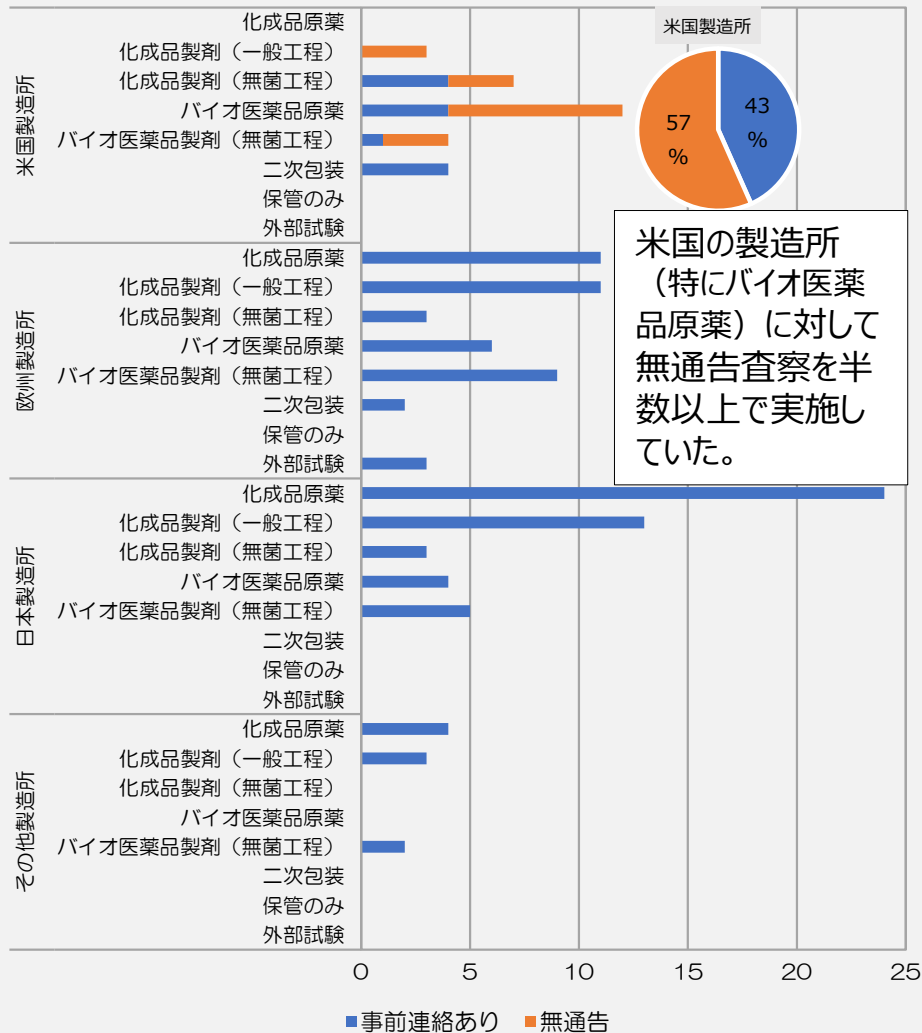
FDA surveillance 頻度

EMA routine 頻度



GMP適合性調査 —FDA、EMA定期査察の事前通告—

FDA surveillance 事前連絡



EMA Routine 事前連絡

