

〔第4回学術大会 教育講演要旨〕

輸入原薬の現状と課題 —薬事法改正が及ぼす影響—

Current Status of Imported Active Pharmaceutical Ingredients and Associated Issues — Effects of Amendment to the Pharmaceutical Affairs Law —

角田 秀雄 HIDEO TSUNODA

社団法人 日本薬業貿易協会

1. (社)日本薬業貿易協会について

1) 輸入原薬の試験検査施設の整備拡充

昭和35年(1960年)に薬事法が改正され、医薬品を輸入する企業(当時の薬事法上、医薬品輸入販売業)は、自社に試験設備を備えることが義務付けられたが、オフィス街に事務所を持つ商社等においては、社内に試験設備を併設することは構造及び環境的に困難であった。このため、当時の厚生省と協議した結果、原薬については会員制による共同試験設備の利用が認められた。これにより、昭和38年当時、原薬を輸入する商社を組織して、共同試験設備を東京に設置したのが(社)日本薬業貿易協会の始まりである。また、昭和46年には、関西に在住する会員のための試験所大阪分室を開設した。

以来、当協会試験所は輸入原薬の品質検査という重要な責務を果たすため、常に高度の分析技術を保持し、設備を最新のものにする努力を続けて来たところである。更に、2005年の改正薬事法の施行並びにGMPが改訂されたことなどに対応するため、2009年11月東京都北区に、施設及び設備の整備・拡充を行った新試験所を建設した。また、試験所大阪分室も設備の拡張を行った。

* 〒115-0051 東京都北区浮間 3-23-4
TEL: 03-5918-9101 FAX: 03-5918-9103
E-mail: nichiyakubo@japta.or.jp

2) 薬事法の周知活動

協会のもう一つの重要な業務として、会員への薬事法の周知活動がある。特に、近年は、改正された薬事法やその運用方法を、海外原薬メーカー(外国製造業者)へ紹介する活動を行っている。また、2008年には、外国製造業者に関する薬事法及び関係する通知などについて、業界統一の英語訳を作成し、会員企業が外国製造業者への説明用資材として活用することとした。一部は中国語にも翻訳した。これにより、外国製造業者の日本の薬事制度への理解が促進された。

現在では、当協会等と厚生労働省(以下「厚労省」という)及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という)との間で、外国製造業者並びに原薬の輸入に関する諸問題の協議も頻繁に行われ、原薬の輸入が円滑に出来るための努力が行われるようになった。

2. 輸入原薬の現状

1) 原薬は重要な医薬品

原薬(又はAPI)は製剤原料という取り扱い区分で、薬事法上医薬品と位置づけられており、その多くは医薬品の有効成分として使用されるため、きわめて重要な医薬品であるが、我が国では、その多くを、国内品に比べて価格が安く種類が豊富である輸

入品に依存しているのが現状である。

医療用医薬品には、新薬として承認された「先発医薬品」と、新薬として既に承認された医薬品と有効成分、用法、用量、効能効果等が同じである「ジェネリック医薬品」があるが、価格が安いジェネリック医薬品は国民にとってきわめて優しい医薬品となっている。また、高齢化が進む我が国においては、医療財政逼迫の折から、ジェネリック医薬品の普及は国の重要政策となっており、その安定供給は医療政策上重要課題となっている。

このため、多くのジェネリック医薬品に使用されている輸入原薬の安全かつ安定的供給は、国民医療にとって重要である。

2) 平成 17 年（2005 年）4 月改正薬事法が施行

2005 年 4 月に改正薬事法が施行（以下「改正薬事法」）され、医薬品審査制度の大幅な改正が行われた結果、輸入原薬承認制度の廃止、MF 登録制度及び外国製造業認定制度の新設など、海外の医薬品製造業が製造した原薬の輸入に当たっての制度改正が行われた。

これにより、製造販売業等が行う輸入原薬の入手手続き等に様々な影響を及ぼすこととなったが、以下詳述する。

3. 輸入原薬の品質確保と当協会

1) 輸入時における品質確保

医薬品（原薬を含む）の輸入に当たっては、不良医薬品の輸入を防止するため、関税法第 70 条（輸入貨物の品質の証明又は確認）が定められており、これに対応するため、原薬は医薬品輸入業者が輸入の都度、品質試験検査を行い、合格した貨物のみに厚生労働省の薬事監視員により発給された薬監証明を税関に提示し、通関をすることとなっている。

原薬の輸入業者は、輸入時の品質確認試験を実施するため、輸入通関前に同梱のサンプルによる試験又は事前に送付されたサンプルによる試験を行っており、その試験の多くは輸入業者から当協会試験所に試験依頼されている。

2) 試験施設の充実強化

当協会試験所は、前述のとおり、近年の輸入原薬の増加傾向に対応するため、施設の拡充を図ると共に、JP（日本薬局方）試験法の高度化に対応するため、GMP 適合の試験施設として、設備の整備・充実を図ることにより、ジェネリック医薬品の品質確保に貢献している。

4. 薬事法改正が原薬輸入に及ぼす影響

1) 新薬向け原薬の物流とジェネリック向け

原薬の物流

輸入原薬の流通の仕方には二通りある。一つは、主に新薬向け原薬であるが、特定の品目に限られるため、ユーザー（国内製造販売業者）と原薬メーカー（外国製造業者）が 1 対 1 の関係となっている。これに対して、ジェネリック向け原薬は 1 社が多品目を製造するため、通常、複数のユーザーと複数の原薬メーカーが取引している。当然、後者においては多面的な取引関係が生じる。

ジェネリック医薬品は、上質で且つ安価で、多品目の医薬品を安定供給することが、医療現場からのニーズであるが、これらのニーズに応えるためには、今日では、より良い原薬を求めて、欧米やアジアなど世界各国から輸入が行われている。

今回はこのような状況にある、ジェネリック医薬品向け原薬が、改正薬事法によりどのような影響を受けているか等について、以下、述べてみたい。

2) 輸入医薬品に影響を与える薬事法改正内容

2002 年の通常国会で、薬事法は、それまでの医薬品等の製造承認、許可の概念を大きく変える、「製造販売承認、許可制度」の導入を行い、2005 年 4 月から施行された。

(1) 外国製造業認定制度における申請代理人

外国製造業者が日本へ医薬品等を輸出する場合は、国内製造業者に求められている条件と同じ条件を満たしているかどうかを、厚生労働大臣が審査して外国製造業の認定を行うこととなった。この認定の申請は、本来、外国製造業が行うものであるが、申請は日本語で行うこととなっているため、国内の製造販売業者が申請を代行できることとなってお

り、それが通例となっている。しかし、申請手続きにあつては、外国製造業との連携が必要となるため、第三者である認定申請代理人に委託することも可能となっている。ところが、この第三者である認定申請代理人は日本国内に在住しておれば、特に資格等は必要でなく、誰でもよいこととなっているため、翻訳はできるが、薬事制度を理解しない代理人である場合、その後の手続きに支障を生じるケースが発生する。

(2) MF 登録制度における国内管理人

また、薬事法改正で新たに設けられた MF（マスターファイル）制度とは、原薬の製造業者が、予め、原薬の製造方法に関する資料を総合機構に登録しておき、この原薬を使用した製剤の承認申請書には、当該原薬の製造方法の記載や審査資料を省略できる制度である。この MF 登録申請は国内管理人に委託して行わなければいけないこととなっている。この国内管理人についても、前述の認定申請代理人と同様、日本国内に在住しておれば、特に資格等は必要なく、誰でもよいこととなっている。これについても、審査担当者等からの内容に関する照会に対応する場合、国内管理人が MF ホルダー（外国の原薬製造業者）と適切なコミュニケーションに基づいて行うこととなるため、国内管理人に薬事制度や製剤技術に関する知識が無い場合は、MF ホルダーの意向を正確に反映できない結果となり、その後の手続きに支障を生じることとなる。

3) 法改正前後における情報伝達のあり方

(1) 法改正前の輸入先製造業者からの情報伝達

法改正以前は、輸入販売業者（法改正により廃止された。以下「旧輸入販売業」という）が物流と輸入先製造業者（外国製造業者）の情報の両方を管理していた。また、旧輸入販売業の業許可取得者だけが輸入することが可能であった。一方、製薬メーカーは原薬の輸入承認規格と並行して製剤の開発を行っていたので、原薬の規格及び品質が原因で、製造承認審査に影響することはなかった。10 年前に輸入医薬品の製造及び品質管理規則である GMPI（医薬品等の輸入販売管理及び品質管理規則）が導入されたとき、外国製造業の理解も得て、輸入販売業の制度は整備されたかに思われたが、再び法改正が行われ、輸

入販売業の業種と原薬の輸入承認制度が廃止された。

(2) 法改正後の輸入先製造業者からの情報伝達

法改正により医薬品輸入販売業は廃止され、輸入医薬品の品質管理については全て医薬品製造販売業者の責任となった。

従って、旧輸入販売業は、輸入業者として物流にかかわるのみとなり、外国製造業者の GMP など品質管理に関する情報の把握は必須ではなくなった。

一方、医薬品製造販売業者は、使用する原薬の情報は第三者である国内管理人が管理する MF 登録を利用することとなるほか、外国製造業の認定申請は、委託された第三者である認定申請代理人が行うことができるのは前述のとおりである。

すなわち、医薬品の品質管理情報に全ての責任を持つべき製造販売業者は、外国原薬製造業者との間に、国内管理人、認定申請代理人、及び輸入業者が並存するため、この三系統から情報を入手しなければ、全体像がわからないこととなり、情報管理が極めて複雑となった。

4) 法改正後の薬事法の海外向け周知について

改正された薬事法が、外国製造業を規制する内容であるにもかかわらず、改正後数年は、法律及び通知等の英語訳が無かったため、改正薬事法の内容が外国に理解されない期間があった。

その後、外国原薬製造業者が改正薬事法を次第に理解し、あるいは GMP 適合性調査を受けるようになってから、その手法などに対して多くの疑義が協会に寄せられることとなった。その原因は、EU 加盟国が採用している PICs（各国政府又は査察機関の間の GMP に関する医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）などの審査のポイントと日本のそれとの間に大きな相違があることである。

以下、いくつかある問題点を絞って説明することとする。

5) 日本だけの仕組み (1)

[申請代理人、国内管理人]

前述のとおり、運用上いくつかの問題点が指摘されている国内管理人や認定申請代理人の制度は、輸入業者、外国製造業者あるいは製造販売業者に、実地確認や翻訳等の大きなコスト負担を強いることに

なるので、できれば、審査担当者が外国製造業と直接英語でコンタクト出来るようになる事を望みたい。専門能力の無い管理人を経由する制度は廃止したほうが良い。

一方、物流を担当している我々輸入業者が、国内管理人等を行行情報と合わせて把握することが、問題解決の近道と考えられており、一定の努力が行われている。しかし、輸入業者として、全ての製造販売業のニーズに応えられるだけの人材を確保することの可否について更に検討が必要である。

6) 日本だけの仕組み (2)

[申請は日本語]

国や総合機構へ提出する申請書等は日本語で記載することが省令で定まっているようであるが、グローバル化が進んでいる現在、この省令の見直しが必要ではないか。

MF登録には膨大な資料が必要であるが、それをイタリア語やフランス語などから、まず、英語に翻訳する作業が必要であり、莫大な費用と時間を必要とする。また、国内管理人はその英語訳を更に日本語に翻訳しなければならないが、その際、誤訳を防ぐためには、その翻訳者は製剤技術に必須の合成化学の知識と専門英語の知識を兼ね備えている必要がある。

一方、海外原薬メーカー（外国製造業者）からは、審査官の質問に関しても、専門的知識に裏付けられたものであって欲しいとの指摘がなされている。また、審査過程で明らかな翻訳違いと判っても、製造方法の変更などと同等の一部変更申請手続きを求められるという、不合理な場合も伝えられている。

7) GMP 適合性調査について

定期 GMP 適合性調査、あるいは業更新の際の GMP 適合調査についても、日本の手法に疑問が出されている。

GMP 実施調査にあたっては、申請者は、審査当局から、二人の通訳を用意するよう求められ、費用がかかるうえ、日本の GMP を理解している、良質な通訳を見つけることが困難な場合が多い。また、機密を守る通訳の確保について制度的な手当てはない。

更に、ここに二つの問題がある。

[審査基準]

先ず、調査の基準が公表されていないためか、担当者間で判定にバラツキが見られるとの指摘や、MF 審査と重なる審査が行われるとの指摘がある。

[書面調査]

あとの一つは、実地調査に替えて日本独特の書面調査を実施しているところである。書面調査では、あらゆる書類の提出が求められる。実地調査なら、内部機密資料についても査察官が閲覧することができるが、書面調査では、外国製造業者の企業機密資料をコピーして社外に持ち出すことを要求されることとなる。当然、外国企業は機密資料のコピーの社外への持ち出しはできないとして、査察が難航することとなる。更に、母国語が異なる場合には、第三者を介して英語に翻訳し、更に第三者を介して日本語に翻訳しなければならない。

このような、日本独自の書面調査では、査察官は製造工場現場における作業内容を確認しない査察となるため、信憑性も含め GMP 調査の意味がないのでは、との批判が出されている。

[適合性調査申請者]

また、査察の対象となる原薬メーカー（外国製造業者）が、自ら調査を申請できないと共に、審査結果通知書も申請した製造販売業宛のみ日本語の通知書が発給されるだけで、調査を受けた外国製造業者には調査結果を知らされない制度となっており、外国製造業者から疑問視されている。

以上のように、現行業事法の問題点は、外国の製造業者が対象の調査にもかかわらず、国内の製造業者と同様な形で処理しようとしている点である。早く外国の製造業者の理解を得るよう改善されることを期待したい。

5. 原薬の安定供給について

既に述べたとおり、海外メーカーが日本へ原薬を輸出するに当たっては、欧米へ輸出する場合に比して、いくつかの障壁があるので、それについて述べたい。

[欧米に比べ高い査察費用と品質基準の調和の遅れ]

例えば、海外メーカーにとって、日本への輸出の条件となる外国製造業者への査察費用は、旅費や通

訳及び審査資料の翻訳費用も加わり、日本の国内企業に比べて、きわめて高額となり、不公平であるとの認識を持っている。

また、承認審査の対象となる品質規格においては、JP規格とEP及びUSPとのハーモナイゼーションを望む声が少なくない。ICHの場等において、一刻も早く調和への合意がなされることが待望されている。
[日本の薬事法の理解の遅れ]

更に、外国製造業者の日本の薬事法への理解の遅れも大きな障害となっていることから、欧米各国企業に対する、我が国薬事制度の周知と理解促進の手立てがきわめて重要であると思われる。

この点に関して当協会は、EUにおける原薬製造企業の団体であるAPIC（EUにおける原薬製造業者の委員会組織）の幹部と情報交換を図り、日本の薬事制度の、EU諸国企業への理解促進に努めている。

更に本年から、総合機構がEMA（欧州医薬品庁、ロンドン）に職員を長期派遣されており、上記のAPICメンバーを含め、EUの各種のセクションのメンバーと積極的に交流を図られている様子であり、ご活躍を大いに期待しているところである。このような当局のご努力に対して、海外で活動する業界も挙げての協力体制をとって行く必要がある。

[世界市場への展望]

今後、ジェネリック医薬品の安定供給に当たっては、国内品の原薬だけでは、量的にも、種類においても、不足しているのが現状であり、今後とも、欧米はもとより、世界の原薬製造業界を視野に入れた輸入体制をとる必要がある、これは欧米諸国を含め世界の傾向となっている。

既に、欧米諸国では、製造コストの安い中国やインドに、自国の原薬製造工場を移し、自国のGMP基準に基づき製造を指導し、自国で製造するのと遜色のない品質のものを製造し始めている。

また、中国企業の中には、これら欧米諸国の指導により、欧米の製剤メーカーの信頼を得て、安価で高品質な製品を製造出来るようになり、例えばビタミンCなどで、全世界の需要の半数以上を占めるメーカーも出てきている。

最近、当協会では、中国の輸出団体である中国商工会議所医薬保健品進出口商會とも親密な連携関係を持っているが、同商會においても、両国の原薬の

輸出国及び輸入国としての重要性をしっかりと認識して、日本の法律や通達を中国語でホームページに掲載するなど、両国の連携を図る動きが出ている。このような連携をきっかけとして、2009年6月に、上海におけるCPhI（原薬・中間体の国際見本市）に総合機構から講師を派遣し、外国における初めての審査担当者による薬事法説明会が開催された。これにより、中国における日本の薬事制度に対する理解が飛躍的に進んだ。

更に、インドからも同様の説明会の開催依頼を受けていると共に、APICからも、厚生労働省又は総合機構からの講師派遣の要請を受けており、現在調整中である。

6. 将来へ向けて

それでは、今後ジェネリック向け原薬をどうしたら安定的に確保しやすくなるかについて述べたい。

[査察基準の国際化]

ジェネリック向け輸入原薬が先発医薬品と同等又はそれ以上の品質を確保するためには、日本国内で製造するのと遜色ない製造管理体制が必要である。

このような輸入原薬の品質を保証するため、現行薬事法には外国製造業者へのGMP適合性調査の査察制度が新設された。

改正法における日本のGMPはICH-Q7（日米EU医薬品規制調和国際会議において合意された原薬の製造管理及び品質管理に関する基準）に基づいて改訂されたところであり、その査察手法の運用については、日本独自の基準に基づくものであった。実施後、PICs（各国政府又は査察機関の間のGMPに関する医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）に加盟しているEU諸国の外国製造業者には、日本の書面調査の手法が理解されず誤解を生じている。

是非とも、日本も、世界の多くの国が加盟しているPICsに加盟し、欧米各国にも理解しうる査察手法を取り入れ、各国政府間で査察結果を共用するなど、世界共通の品質管理を目指すことが望ましいと考える。この結果、各国政府が行うGMP調査等に要する、各国製造業者の労力や費用の負担が軽減されることにより、各国製造業者が品質管理や安定供給に専念できることにつながるものと思われる。

[MF 登録基準の国際化]

また、同じく改正法で新設された MF 制度も同様である。MF 登録された原薬の承認審査への利用方法は、日本も FDA や EU と同様であり、登録内容の審査は FDA や EU と同じ ICH-CDT（医薬品承認審査のための国際共通化資料）に基づいている。しかし、日本の審査基準が日本独自のものであり、海外に向けて明らかにされていないため、既に FDA や EU に MF 登録され、審査が済んでいる原薬を製造している外国製造業者が、日本の MF 登録審査担当者から発せられる照会事項に、戸惑う場合があると聞いている。

このような外国製造業者の戸惑いを解決するためには、MF 登録審査の基準を公表するべきであると考えられる。これにより、MF 登録の内容が充実すると共に、結果として、照会事項も少なくなるものと思われる。

また、FDA や EU 諸国で登録審査済みの MF 登録審査に際しては、欧米での流通実績を考慮したものとすべきと考える。これにより、製剤の承認審査が迅速化するものと思われる。

将来は一カ国で審査を受ければ、世界中で共用できる MF 登録制度になり、定期 GMP 適合性調査と相まって、効率よく安定的に生産できるようになるものと思われる。

7. 薬業界発展のために

最後に、余分な一言と思いますが、日本の薬業界が発展するために、基本として大切だと考えていることを、私見として述べさせていただきます。

[官民協力の推進]

最近、何故、日本での新薬開発が遅れるのか、産官学が協力して、対策をとる必要があると考える。その時、官民協力の意義について、マスコミの理解を得る努力も重要ではないかと思う。

[言語の国際化]

また、先に述べたように、日本語だけでは済まない時代となっているので、専門知識だけでなく、語学力のある人材の育成が重要だと考える。数年前、中国の大学の薬学部をいくつか訪問したところ、講義は英語で行われていた。学生に聞くと、英語の講義は日常的であって珍しいことではないとのことであった。質問も英語で活発に行われており、日本の大学も負けないう欲しいと思う。総合機構の審査も海外の外国製造業者が相手となっている以上、審査担当者の語学力も重要ではないだろうか。

実は、当協会も、法律や通達の翻訳は専門業者に依頼しないと間に合わない状態である。予算も限られているので、専門スタッフを十分雇用することも出来ないが、今後とも、日本と海外との接点として、また、多くの外国製造業者の代弁者として、できるだけ努力をして行きたいと考えている。皆様のご支援・ご理解を賜りたい。