



第11回 医薬品品質フォーラムシンポジウム 「薬事法改正施行5年を迎えて－製造販売業者の役割」

医薬品原材料の品質確保について －製造販売業者の立場から－

武田 幸雄（旭化成ファーマ）
日本PDA製薬学会 原薬GMP委員会

ヤクルトホール
2011年2月3日(木)



目次

- **医薬品原材料を取り巻く環境**
- **医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点**
 - 1. 契約前調査**
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
 - 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)**
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
 - 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書**
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- **医薬品原材料の品質確保における課題**



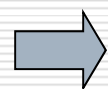
目次

- **医薬品原材料を取り巻く環境**
- **医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点**
 - 1. **契約前調査**
 - (1) **情報収集**
 - (2) **現地調査**
 - 2. **規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)**
 - (1) **規制対応**
 - (2) **品質契約**
 - 3. **品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書**
 - (1) **品質のモニタリング**
 - (2) **定期的な監査、年次報告書**
- **医薬品原材料の品質確保における課題**



医薬品原材料をとりまく環境

- 市場のグローバル化
- コスト競争力確保:薬価切り下げ、ジェネリック医薬品使用の推奨



原料、中間体、原薬、添加剤等の海外製造業者からの購入、委託が増加

- 海外、特に新興国の製造業者では、品質に関する意識、品質保証レベル、GMP、薬事制度などに相違があり、多くのトラブルが発生
 - 原薬ヘパリンの不純物(コンドロイチン硫酸)汚染
(米国)
 - シロップ剤中のグリセリンの不純物(ジエチレングリコール)汚染
(パナマ)
 - 動物飼料、乳児用粉ミルクの不純物(メラミン)汚染
(米国、中国)



-
- **以下、中間体・原薬を新興国の製造業者から購入する場合を中心に、品質確保のために留意すべき点を説明致します。**

ただし、

- **日本PDA 製薬学会 原薬GMP委員会のメンバーから提供あるいは他社、一般情報を基に、本委員会で検討した結果です。**
- **新興国の製造業者を誹謗、中傷するものではなく、一般的に調査すべき事あるいはリスクなどを説明するものです。**



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
- **医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点**
 - 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
 - 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
 - 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- 医薬品原材料の品質確保における課題



医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点

□ 製造業者の適切な選択と管理が重要

1. 契約前調査

- 可能な限り多くの情報を収集し、適切な製造業者を選択
- 現地調査を必ず実施

2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)

- 相手国の規制の理解と日本の規制の製造業者への説明を実施
- 詳細な内容の品質契約を締結

3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書

- 購入品の品質を継続的に評価
- 定期的に製造業者の現地監査を実施
- 年次報告書の作成を要請

密接なコミュニケーションと連携を図る。



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
- 医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点
- 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
- 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
- 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- 医薬品原材料の品質確保における課題



1. 契約前監査 (1) 情報収集

(1) 情報収集

国内製造業者と共通の項目	海外製造業者特有の項目
購入品の品質(サンプル評価) 品質保証、GMPLレベル(証明書) 取引実績 査察履歴 設備 技術力 供給能力 経営状況、会社規模 価格	薬事規制 品質に対する経営姿勢 アクセス、輸送状況 政情、治安、国民性 言語(非英語圏) 時差、長期休暇 為替リスク



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
- 医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点
- 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
- 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
- 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- 医薬品原材料の品質確保における課題



1. 契約前調査 (2) 現地調査 ①

(2) 現地調査

契約前に、

- 品質保証、GMPLレベル
- 設備
- 技術力

については、**現地に赴いて調査を実施**



1. 契約前調査 (2) 現地調査 ②

□ 新興国の製造業者の場合、下記事項についても現地調査で確認

1) 製造実態

■ 実際に製造していること、事前説明の工程から製造していること

- ヘパリン問題では、申請されている工場とは異なる工場(会社)で製造

2) 製造設備

■ 稼働状況:事前説明の製造設備があること

- 商用スケールの製造実績 ⇔ パイロットスケール、予定のみ
- 工場建設の予定 ⇔ 経営環境の変化による投資凍結

■ 設備の適格性:医薬品関連の製造に適したものであること

- パンフレットは新築時の写真 ⇔ 著しく老朽化
- 製品ろ過室 ⇔ 昆虫が飛行、窓が網戸
- 事前説明の作業手順 ⇔ 現場の設備で実施不可、説明と相違



1. 契約前調査 (2) 現地調査 ③

3) 工場の雰囲気

- やる気があるか、できるか。
 - 別の製品ばかり説明する。
 - 具体的な計画を説明できない。
 - 作業員をあまり見かけない。

4) アクセス

- 訪問に支障がないこと
 - 飛行機の乗継ぎ便の接続不良、運行スケジュール遅延
 - 治安が悪く、自動車で移動中に襲撃される。



1. 契約前調査 (2) 現地調査 ④

5) 製品輸送

■ 製品が確実に納品されること

- ブローカーが介在し、製造と供給の前後関係が追跡不可能
- がけ崩れ、家畜による走行妨害、都市部の渋滞、交通事故などが多発し、納期通りに届かない。
- 物流業者の取り扱いが悪く、製品の梱包破損、水濡れ、内容物が漏洩

6) 工場環境、用役(原水、空気)

7) 使用している原材料のメーカー、グレード

8) 農薬などの非医薬品の製造の有無

9) 高生理活性物質の製造の有無、封じ込め

10) 品質に対する経営姿勢



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
 - 医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点
 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
 - 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)**
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
 - 医薬品原材料の品質確保における課題
-



2. 規制対応、品質契約 (1) 規制対応 ①

(1) 規制対応

薬事規制は、国ごとに異なるので、**日本と相手国との違いを明確にする。**

1) 相手国のGMPの理解

新興国のGMPには、

- 責任者の責任・役割
- 変更管理や逸脱処理の概念
- バリデーションなどの規定
- 製造記録等の保管期間

など、日本のGMPと異なっていたり、明確に規定されていない場合がある。



2. 規制対応、品質契約 (1) 規制対応 ②

対応

- 製造業者の国のGMPを入手
- 契約前に、製造業者の現地調査を実施
- 製造業者の国の状況に詳しい商社やコンサルタントを利用



- 相手に、ICH Q7(日本のGMP)に従うように要求
- 製造業者の国のGMPで不十分な点を、品質契約で要求事項として盛り込む。
- 既に欧米と取引きがあり、ICH Q7を採用している製造業者を探す。



2. 規制対応、品質契約 (1) 規制対応 ③

2) 日本の規制の製造業者への説明

- 製造販売業制度(GQP)
- 外国製造業者認定
- 原薬等登録原簿(MF)
- GMP適合性調査

など、日本特有の規制内容がある。

対応

製造業者へ詳しい説明を行い、内容を正しく理解してもらう。

- 製造販売業者が説明資料を作成し、製造業者に説明
- 日本の薬事規制に詳しい商社やコンサルタントを紹介



2. 規制対応、品質契約 (1) 規制対応 ④

①外国製造業者認定

トラブル事例

- 会社名が変わっていた。
- 構造設備として届けていない、別の製造棟にある同一設備を使用していた。

対応

- 外国製造業者認定申請時の申請内容について変更がある場合は、国内管理人、製造販売業者に必ず連絡することを品質契約に盛り込む。
- 製造業者の現地監査の際に、外国製造業者認定申請時の申請内容と実際が一致していることを確認



2. 規制対応、品質契約 (1) 規制対応 ⑤

②原薬等登録原簿(MF)

トラブル事例

記載と実際で不一致が見られた。

- **製造所**
国内管理人がMFへ間違った製造所を記載
(製造所の変更を知らなかった。)
- **製造スケール、原料の使用量**
実生産規模での確認時に原料の使用量を変更
- **工程パラメータ**
晶析温度を勝手に変更
- **使用設備**
ガラスライニング装置で製造する予定が入手できず、類似の装置を使用
- **溶媒・母液の回収、再利用**
記載がないのに、回収、再利用を実施



2. 規制対応、品質契約 (1) 規制対応 ⑥

対応

□ 原薬等登録原簿 (MF) 開示パート

MF利用契約を結び、必ずコピーを入手して内容を確認

- 規格が複数グレードある場合、必要なグレードが記載されているか。
- MFに記載の出荷規格と承認規格(受入れ規格)の関係は適切か。



2. 規制対応、品質契約 (1) 規制対応 ⑦

□ 原薬等登録原簿 (MF) 制限パート

製造販売業者には開示されないので、内容の把握が困難

- 記載と実際に不一致があった場合のリスク(回収、承認取り消しなど)を説明し、MFの適切な記載の重要性を製造業者に理解してもらう。
- 製造業者の現地監査の際に、製造工程や製造管理に関する情報を収集する。
- 品質契約に、製造工程概略等の添付を盛り込む。
- 変更管理や逸脱処理が発生した場合に、製造工程や製造管理に関する情報を要求する。
- MF登録事項について変更がある場合は、製造販売業者、国内管理人に必ず連絡することをMF利用契約、品質契約に盛り込む。
- 国内管理人と密接にコンタクトできるようにしておく。
(特に、MF一変時は、同時に製造販売承認書の一変必要)



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
- 医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点
 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
 - 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)**
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約**
 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- 医薬品原材料の品質確保における課題



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ①

(2) 品質契約(製造業者等との取決め)

- 製造業者とは**供給契約／品質契約を必ず締結**
 - 製造業者との**直接契約**を目指す。
 - 直接契約が困難な場合は、
まずは商社等を含めた三者契約を締結し、
その後、製造業者との直接二者契約への改訂を
働きかける。
 - 製造業者とは別の会社で、中間体、粗原薬などを製造している場合は、こうした**直接取引がない会社とも、製造業者を含めた三者契約等の形式で品質契約を可能な限り締結**する。
 - 製造業者との契約に、製造業者の責任で、中間体、粗原薬などの製造所も同等のGMP管理下に置き、必要な情報は製造販売業者に提供することを規定



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ②

- **責任範囲、費用負担を明確に取り決める。**
 - 日本で見られる「発生のとど、両者誠意を持って協議の上、対応する」という漠然とした記載は意味がない。

- **新興国の製造業者との契約では、下記責任を明示する。**
 - **納入責任** 容易に製造をやめる場合がある。
 - **輸送責任** インフラ整備不足で、遅延、変質を起こすことがある。
 - **労働安全、廃棄物処理に対する責任** 薬事法以外の規制で製造停止になることがある。



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ③

- 細かいこと、当たり前と思えることまで**具体的かつ詳細に**取り決める。
 - 新興国の製造業者は契約書、規格書に書いてあることはきちんと守るが、書いてないことは都合のいいように解釈して対応する場合がある。

- 契約で特に詳細に取り決める事項
 - 規格
 - 輸送条件: 輸送経路、輸送時温湿度条件
 - 監査
 - 変更管理、逸脱処理
 - 原材料の管理
 - 年次報告書
 - 対応責任者



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ④

①規格

- 色、異物、類縁物質、残留溶媒、金属(触媒)、遺伝毒性不純物など
 - 色:色の判定結果が両社で異なる。
 - 限度見本、JIS標準色票, EP Color Standardなどを用いて色の判定に客観性を持たせる。
 - 異物:国内とは異物に対する感覚が異なる。
 - 規格に異物試験を加え、異物の大きさ、量など詳細な規格を設定
 - 類縁物質:あいまいな表現はトラブルの元
 - 個々の類縁物質や新規類縁物質の量も規定する。
 - 個々以外にも、類縁物質の総量も規格に入れる。
 - 残留溶媒、金属(触媒)、遺伝毒性不純物:製造工程が開示されないので、不明な場合多い。
 - 残留溶媒、金属(触媒)、遺伝毒性不純物に関する情報を問い合わせ、ICHガイドライン等を参考に規格化する。



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ⑤

②変更管理

- コストダウンのために、原料・中間体・粗原薬の調達先の変更、製造プロセスの変更を連絡なしに行う。
- 詳しい変更管理の手順のない会社もある。

- 当初は、変更はすべて報告とするのが無難
- 取り決める事項
 - 変更発生時の報告手順
変更実施後のフォロー手順も含める。
 - 変更対応のレベル分け
できるだけ詳細かつ具体的に記載



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ⑥

③原材料の管理

- 製造業者が自国内で原料を調達している場合、品質管理が不十分な原料しか入手できないことがある。

- 使用する原材料の品質確保については、第一には、使用者である製造業者が責任を負う旨を規定

- 取り決める事項
 - 製造業者が、原材料メーカーとの品質契約、原材料メーカーへの定期的な監査を実施すること



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ⑦

④年次報告書

- 製造状況、変更や逸脱の内容を把握する上で重要であるが、GMPに作成の規定がないことがある。

■ 取り決める事項

- 年次報告書を作成してもらえよう取り決める。
- 年次報告書の記載内容



2. 規制対応、品質契約 (2) 品質契約 ⑧

⑤対応責任者

- SOPの内容が不十分で、SOPと実際の操作が一致していない。
SOPはあっても教育が不十分で、担当者がSOPをきちんと理解していない。

そのため、責任者の資質により品質が決まり、責任者が変わると品質が変わることがある。

■ 取り決める事項

- **品質面でのキーパーソンを対応責任者として記載**
- **キーパーソンの変更時は、連絡することも取り決める。**



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
- 医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点
 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
 - 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書**
 - (1) 品質のモニタリング**
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- 医薬品原材料の品質確保における課題



3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書

(1) 品質のモニタリング

トラブル事例

- D体のアミノ酸を要求していたが、ラベル(要求のもの)と中身が異なり、L体が幾つかのドラムに混入していた。

対応

- 十分な実績が得られるまでは、
受入れ検査を全ての梱包容器について行う。
受入れ試験は全試験項目について行う。
(確認試験のみでは不十分)
- リスクの高い原材料(注射剤の原料、新興国からの原料など)については、
予期せぬ不純物混入への対策として、通常受入れ試験項目以外にも複数の分析機器(NIR、LC-MS、TLC、NMR)、分析法(GC昇温、LCグラジエントによる押し出し)による測定を行い、変化がないことをモニタリングする。



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
- 医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点
 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- 医薬品原材料の品質確保における課題



3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書 ①

(2) 定期的な監査、年次報告書

1) 定期的な監査

- 可能な限り、**現地に赴いて**実地調査を行う。
- 確認事項
 - **GMPLレベル**
 - **原薬等登録原簿、外国製造業者認定の内容と相違は生じていないか。**
 - **品質契約で取り決めた内容の遵守状況**

2) 年次報告書

- 年次報告書の作成を要請する。
- 確認できる事項
 - **品質傾向の把握や異常の予知**
 - **変更や逸脱処理の妥当性の再確認**



3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書 ②

- 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書を通じて、**製造業者と密接なコミュニケーションと連携を図る。**
- 変更時は品質トラブルが発生しやすいので、変更後のサンプル評価は慎重に行う。
- 発生した逸脱、苦情に基づく是正措置・予防措置は、製造業者任せにせず、積極的に関与することで、**コミュニケーションと連携を強化**
- 新興国の製造業者との取引での心構え
 - **調達先の国の文化を理解**
 - **日本と異なる考え方、習慣への理解と寛容が必要**
 - **Win－Winの姿勢で接する。**



目次

- 医薬品原材料を取り巻く環境
- 医薬品中間体・原薬の品質確保のための留意点
 1. 契約前調査
 - (1) 情報収集
 - (2) 現地調査
 2. 規制対応、品質契約(製造業者等との取決め)
 - (1) 規制対応
 - (2) 品質契約
 3. 品質のモニタリング、定期的な監査、年次報告書
 - (1) 品質のモニタリング
 - (2) 定期的な監査、年次報告書
- **医薬品原材料の品質確保における課題**



医薬品原材料の品質確保における課題 ①

<医薬品及びその原材料のおかれている状況>

- 医薬品は、原薬、添加剤など多くの原材料を用い、種々の製造工程を経て、最終製剤となる。
- 原材料の産地から最終製剤の製造まで、多くの原材料、工程、業者が関与することに加え、医薬品産業のグローバル化に伴い、原材料の調達・加工・供給・生産・流通に、多くの国の多くの業者が関与するようになった。

⇒ **グローバルサプライチェーンの中で、関与する業者が複雑化**

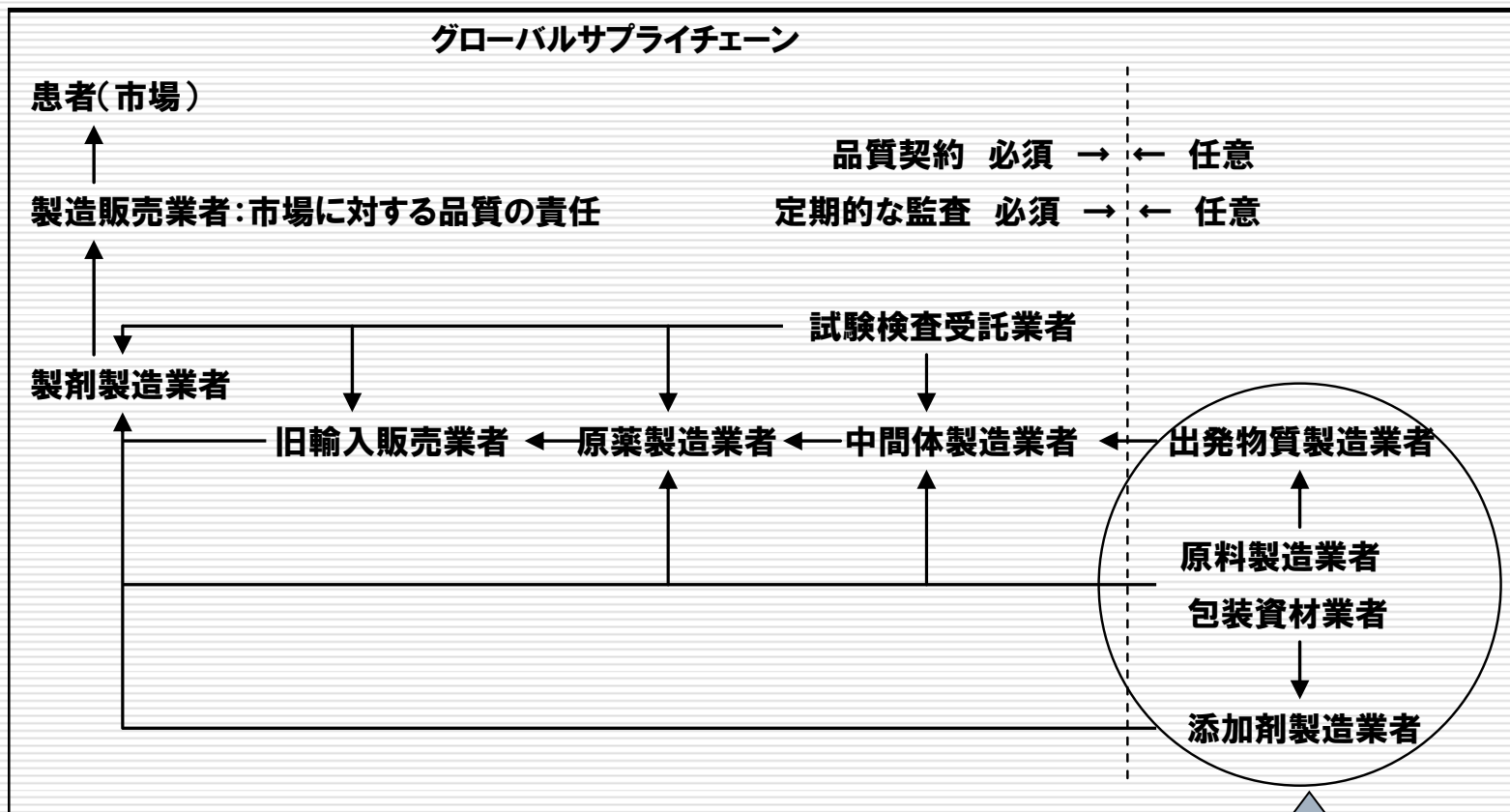
- ヘパリン問題を始めとして、最近発生した重大な医薬品の品質トラブルは、いずれも川上の原材料の不純物汚染が原因

⇒ **医薬品の品質確保のためには、川上に遡った原材料の管理が必要になり、関与する業者の数が増大**



医薬品原材料の品質確保における課題 ②

医薬品に関する業者



この部分の製造業者の管理の比重が、質、量共に高まってきている。



医薬品原材料の品質確保における課題 ③

- 改正薬事法下では、製造販売業者が、患者(市場)に対して供給する医薬品の品質の責任を負う。
したがって、**医薬品の品質確保のために、製造販売業者に原材料業者の管理の責務があることは言うまでもない。**

課題1: 管理すべき原材料業者の数が多くなり、適切な管理が困難

課題2: 製造販売業者と川上に遡った原材料業者との間で、品質契約の締結、監査、情報の入手は困難

(川上に遡った原材料業者との間に、直接のビジネス関係はなく、ビジネスがあって契約があるという普通の商習慣と反する。)

課題3: 原材料業者も、多数の品質契約の締結、監査を受ける必要が生じ、対応に追われている。



医薬品原材料の品質確保における課題 ④

提言1: 直接のビジネス関係がある製剤、原薬、中間体等の製造業者が、各々が使用する原材料業者と、品質契約の締結、監査、情報の入手などを行う。



第一には、製造業者が原材料業者の管理の責務を負う。

- ICH Q10 医薬品品質システム(PQS)の「2.7 外部委託作業及び購入原材料の管理」とも合致
- 「原材料業者の管理」をGMP省令の要件とすることも必要ではないか。

提言2: 原薬等登録原簿(MF)の登録対象品目を「添加剤全般」に拡大し、原材料業者の管理に役立つ情報の入手を容易にする。

- 現時点で登録できるのは、「新添加剤、新プレミックス添加剤」のみ



ご清聴ありがとうございました。