



輸入商社における原薬の流通の現状と 安定供給に対する取り組み

コア商事株式会社

医薬品製剤に用いられる輸入原薬の流通や安定供給に対する取り組みの全体像については、前号で“原薬の流通の現状と安定供給に対する日薬貿の取り組み”として一般社団法人 日本薬業貿易協会から紹介されています。本号においては輸入商社の立場から、この課題にどのように取り組んでいるかを紹介します。

1. ジェネリック医薬品製剤に用いられる輸入原薬について

ジェネリック医薬品製剤に用いられる原薬のうち、輸入原薬の占める比率については、平成 24 年度に行われた調査検討事業¹⁾では、薬価基準に収載されているジェネリック医薬品の原薬等の調達状況において、輸入原薬を使用しているとの回答が 45.8%、輸入中間体、粗製品等を国内で加工した原薬を使用しているとの回答が 14.0%(いずれも金額ベース)でした。また検討事業報告(平成 30 年 3 月版)²⁾では、使用原薬の製造所数の 59.5% が海外製造所であると回答されています。医療用医薬品製剤の承認申請においては、使用する原薬の製造所情報や製造方法を記載することになっており、原薬の製造方法等の知的財産に関する情報は、任意に原薬等登録原簿(Master File:MF)として登録することが出来ます。登録した原薬の情報は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)のHPに公示されており、5月31日に公示された情報では、医薬品等原薬は4134品目が登録されており、このうち国内の製造業者が登録しているものが約35%、海外の製造業者が登録しているものが約65%となっており医薬品製剤での使用実態をある程度反映しているものと思われます。いずれにしても、輸入原薬の使用は医療を維持していく上で欠かせないものとなっています。

2. 外国製造業者における原薬の管理について

医薬品はヒトの疾病の治療や予防に用いるものであり、国や人種の壁とは無関係に健康福祉に貢献する役割を負っており、優れた有効性を持つ医薬品はグローバルに流通する性質を持っています。世界の医薬品の市場シェアは欧米が約65~70%を占めており、日本は約8%(2016年)³⁾となっています。原薬のグローバルビジネスを志向する製造業者は、市場の大きい欧米をターゲットとし、日本市場につ



いては品質、価格、供給能力がマッチする場合にビジネスとして参入する傾向があります。医薬品を製造する際には、製造管理及び品質管理の基準 (Good Manufacturing Practice:GMP) に従う必要があり、原材料の受け入れから、保管管理、製造加工、製品の保管管理及び出荷に至るまで、品質規格の制定、標準的な操作法の制定及び遵守、製造に関する標準指図、製造中の工程管理、製造設備及び試験設備の計測機器の定期的校正等により、品質劣化、異種混入、異物混入及び人為的ミスをそれぞれ防止するシステムが構築されています。新薬（新有効成分）の承認を円滑に進め、より良い医薬品をより早く患者さんへ届ける目的で 1990 年から始められた医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) では、原薬を対象とした GMP 基準である原薬 GMP のガイドライン (ICH Q7) がまとめられ、日本では 2001 年にガイドラインとして発出されています。また規制当局間の連携を目的とする医薬品査察協定 (PIC) / 医薬品査察共同スキーム (PIC Scheme) である PIC/S には現在 49 箇国が加盟しており (表 1)、PIC/S では原薬については” Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part II ” が適用されますが、基本的にこの基準は ICH Q7 と共通しています。PIC/S の GMP ガイドラインには強制力はないものの、PIC/S 加盟国を対象にグローバルビジネスを展開する製造業者は、基本的に PIC/S の GMP (原薬については ICH Q7) に基づいて製造所の管理を行っています。

医療用医薬品の製造販売承認においては、承認申請書に記載された製造業者の GMP 基準に対する遵守が承認要件となっており、原薬の製造業者に対しても GMP 適合性調査が実施され、外国の製造業者に対しては PMDA により 4 日間の実地査察または書面による査察が行われます。日本は 2014 年に PIC/S に加盟しており、基本的には PIC/S の GMP (ICH Q7) に基づいての調査となり、適切な構造設備 (ハードウェア) 及び手順 (ソフトウェア) を持つ製造業者が適合の判定を受けることができます。

また、医療用医薬品の製造販売承認書に記載された、または承認書に引用された原薬の製造方法等については PMDA による厳格な審査が実施され、出発物質の妥当性や変異原性不純物を含めた類縁物質の管理等が適切であるか確認がされ、適切な品質を持つ原薬のみが審査に合格します。

製造販売承認された原薬については、原料、製造スケール、製造方法、製造設備、試験方法等について変更が発生することがあります。これらの変更は GMP の変更管理の中でその影響が評価され、また変更が製造販売承認書に記載された、または承認書に引用された原薬の製造方法等に影響する場合は、影響の程度により軽微変更届出または一部変更承認申請が必要となります。原薬の製造業者においては、予定する変更がどのような薬事的処理が必要になるかについて、事前に原薬を利用している製造販売業者に連絡しどのような対応が必要となるか検討する薬事機能も求められます。この場合、日本の変更管理のシステムが欧米のシステムとは整合性がないことを把握しておく必要があります。

このように原薬の製造業者には、原薬を製造するための設備や技術だけでなく、GMP を遂行し遵守するための管理能力や技術的課題を解決するための技術能力、及び輸出する各国の法規制に対応するための薬事能力が必要となります。



3. 輸入商社における原薬の管理について

輸入商社は製造販売業者の要望を的確に捉え必要とされる原薬について、自社のネットワークや国際医薬品開発展 (CPhI) 等で原薬の製造業者を選択し、候補先のリストアップを行います。新規に選択する製造業者については、規模、製造品目、輸出先等の基本的な情報を集め、継続的なビジネスが可能であるかの評価が欠かせません。候補先の製造業者とは秘密保持契約を結んだ上で、原薬について開発の経緯やスケジュール、製造方法等の基本的な情報を入手し、特許抵触の無いことを確認し、原薬サンプルを入手して物理特性や品質の評価を行います。これらの検討を行ったうえで最も適切な製造業者を選びます。その際に、実地や書面による監査を並行して実施し、原薬を製造するための設備や技術、管理能力、技術能力、薬事能力及び安定供給能力の評価を行います。選択した原薬を製造販売業者に紹介し、製造販売業者で製剤化の検討を進めて貰います。

海外の製造業者が新規である場合は、業者コードを取得した上で外国製造業者認定が必要となります。外国製造業者認定の申請は外国製造業者自らが行うことも可能ですが、日本語での提出や収入印紙での支払いが必要なため、必要な場合は契約を結んだ上で、輸入商社が認定申請代理人として PMDA に申請し、提出資料についての照会を受け、外国製造業者から回答を得て PMDA に提出し認定を取得します。認定については、構造設備や責任者等の登録事項に変更が生じた場合は変更届を提出し、また 5 年毎の更新が必要であることから、スケジュール管理を行い更新の手続きを行います。

外国製造業者が原薬の製造方法等について原薬等登録原簿 (MF) に登録する場合は、国内に居住する原薬等国内管理人 (In-Country Care Taker: ICC) が登録に係わる事務を行う必要があります。外国製造業者の指名により輸入商社が ICC を行う場合は、契約を結んだうえで日本の関連するガイドラインを説明し、コモン・テクニカル・ドキュメント (Common Technical Documents : CTD) を作成して貰い、製造指図書や試験規格等の必要な資料を入手して MF 案を作成します。作成した MF 案は、製造業者に確認して貰い PMDA に提出し登録します。医療用医薬品製剤の承認申請に登録した MF が引用され、製剤の承認審査が開始されると引用した原薬についても PMDA による審査が開始されます。重要工程、一変パラメータ、出発物質、類縁物質の生成と除去、変異原性不純物等について照会が出され、照会事項を製造業者に連絡し期限内に回答を貰い、PMDA に提出します。提出した回答に対して、更に確認のための照会や新たな照会が出され、これらの照会を数度繰返したうえで MF 登録事項が確定します。審査終了した MF について、原料、製造スケール、製造方法、製造設備、試験方法等について変更が発生する場合は、その変更の影響の程度を評価し、その結果に基づいて製造販売業者と協議を行い、必要があれば PMDA と簡易相談を行って軽微変更届出または変更登録を行います。

外国製造業者の GMP の実施状況については、輸入商社が事前に監査を行い問題点があれば計画的に改善を行ってもらい、同時に日本の GMP の紹介や PMDA による GMP 適合性調査の特徴、MF の変更管理の注意点等の教育訓練を実施します。また製造販売業者が外国製造業者の GMP の監査を行う場合は、輸入商社が日程の調整や監査に同行し、指摘事項に対する回答の調整を行います。

PMDA による GMP 適合性調査は 4 日間の実地査察または書面による査察が行われ、ICC が PMDA



からの照会に基づき資料の手配や実地査察では同行し、指摘事項の外国製造業者への連絡及び回答作成と提出を行い適合の結果を得ます。GMP 適合性調査は 5 年毎に定期調査が行われますので、申請者である製造販売業者や外国製造業者とスケジュール管理を行い必要な手続きを行います。

医薬品製剤の承認申請に使用された原薬については、承認書に記載された製造所と、関係する業務の範囲、技術的条件、GMP の定期的確認、品質管理の方法、変更の事前連絡、品質に関する情報の連絡等について取決め (GQP 取決め) や製造販売業者の要望を反映した品質や包装仕様を含めた原薬の品質仕様を結びますが、輸入商社は外国製造業者と製造販売業者の仲立ちとして締結作業に携わります。

原薬が市販され流通後には、品質情報に対する外国製造業者への連絡や原因究明、各種変更に関する変更管理の連絡や製造販売業者との協議や在庫調整、ICC である場合は MF 登録事項の定期的確認を行います。

日本のレギュレーションやガイドラインについて変更がある場合は、CPhI や外国製造業者訪問時等にその内容を連絡し、外国製造業者に理解して貰い対応に問題が発生しないように周知することも輸入商社の重要な役割となります。

医薬品を輸入できるのは製造業者であり、輸入商社が自社で輸入し販売するためには包装、表示又は保管区分の製造業許可が必要であり、製造所を保有し GMP 組織や手順を整え、GMP 適合性調査を受けます。製造業の GMP として供給者管理、安定性モニタリング、品質照査等の業務を行います。輸入した原薬については、製造業許可の下で自社又は外部試験機関により医薬品の製造販売承認書に登録した規格及び試験方法により試験を行い、適合した品質のものを出荷します。

この様に、輸入商社は原薬を輸入し販売するために、外国製造業者や製造販売業者とのコミュニケーションを密にして、認定申請代理人や原薬等国内管理人として機能、外国製造業者の GMP の監査、PMDA による GMP 適合性調査への対応、GQP 取決めの締結、品質情報の処理や変更管理、包装、表示又は保管区分の製造業者としての保管や試験検査等の機能を備え、原薬の品質保証を達成しています。

- 1) 平成 24 年度ジェネリック医薬品の信頼性向上のための評価基準等に関する調査検討事業—報告書— (厚生労働省医政局経済課 委託事業)
- 2) 後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書 (平成 30 年 3 月)、(厚生労働省医政局経済課 委託事業)
- 3) 米国における医療関連市場動向調査 (医薬品 / 医療機器 / デジタルヘルス) (2018 年 3 月)、日本貿易振興機構 (ジェトロ) より

表 1 PIC/S 加盟国

<p>アイスランド、アイルランド、アルゼンチン、アメリカ、イギリス、イスラエル、イタリア、イラン、インドネシア、ウクライナ、エストニア、オーストラリア、オーストリア、オランダ、カナダ、キプロス、ギリシャ、クロアチア、シンガポール、スイス、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、タイ、チェコ、デンマーク、ドイツ、トルコ、ニュージーランド、ノルウェー、ハンガリー、フィンランド、フランス、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マルタ、マレーシア、メキシコ、ラトビア、リトアニア、リヒテンシュタイン、ルーマニア、韓国、香港、台湾、南アフリカ、日本</p>
