

〔総 説〕

輸入原薬の品質と安定供給の確保

Ensuring the Quality and Stable Supply of APIs Imported from Foreign Countries

藤川 伊知郎 ICHIRO FUJIKAWA

藤川株式会社代表取締役社長

Summary : The quality and stable supply of APIs are directly related to those of the pharmaceutical products. To ensure the quality and stable supply of imported APIs, appropriate measures must be taken based on a proper understanding of the API manufacturing process through the global supply chain and various risks involved in the process.

Key words : generic APIs, quality and stable supply, global supply chain, risk

要旨 : 原薬の品質と安定供給は医薬品の品質と安定供給に直結している。輸入原薬の品質と安定供給の確保のためには、原薬がグローバルサプライチェーンで製造され、様々なリスクが潜んでいることを理解したうえで対策を講じなければならない。

キーワード : ジェネリック原薬, 品質と安定供給, グローバルサプライチェーン, リスク

はじめに

近年、医薬品の品質と安定供給に原薬の品質と安定供給が大きく影響していることが広く認知され、原薬のサプライチェーンにも注目が集まっている。原薬の品質と安定供給そしてサプライチェーンを考える時、原薬も他の工業製品と同じく「大量生産される工業製品」であるという見方をすると理解しやすい。ジェネリック医薬品の原薬の輸入商社として、化学合成原薬の製造・管理状況やサプライチェーン、輸送の実態を説明する。

1. 原薬の製造方法とサプライチェーン

1-1 原薬の製造方法

原薬の製造方法は様々である。大きく分けても、

動植物からの抽出、発酵、化学合成またはその組み合わせ等である。色々な技術あるいは設備が使われるため、1社で全ての品目を製造するのは不可能で、必然的に、原薬メーカーによって得意分野というものができる。

インフラや人材だけでなく、気候、地理的環境、歴史的・経済的背景等多くの要素が絡み合い、品目によって、高品質な原薬を作るメーカーは世界中に分布している。

言い換えれば、品質・安定供給・価格といった面から原薬メーカーを選定した結果、必然的に世界中から調達することになった。一般に価格が安いため中国はじめアジア圏からの輸入が多いと考えられがちだが、原薬の場合は価格だけで選定することはないし、チャイナリスクがあるからといって他国に簡

* 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-3-13
TEL : 03-3241-4162 FAX : 03-3246-2195
E-mail : ichiro.fujikawa@fujikawa-1910.co.jp

〔筆者略歴〕

・学歴

1991年 3月 慶應義塾大学経済学部卒業

・職歴

1991年 4月 株式会社三和銀行入社

2001年 10月 藤川株式会社入社
2004年 12月 同社代表取締役社長

・委員会活動ほか

2003年 5月 一般社団法人日本薬業貿易協会理事
2007年 5月 同協会副会長・法規委員長
2011年 10月 公益社団法人東京薬事協会理事
2019年 6月 一般社団法人日本薬業貿易協会会長

単に変更できるものではない。

製造販売業者にとって原薬を外部から購入するというのは、その時点で最高のものを選べることになり、特にジェネリックメーカーには有利である。自社製造は安定供給の観点からは非常に有効だが、自社製造のみとなるとコストが高くて簡単にやめられないし、特定のメーカーだけと契約するというのも、割高なものを買わざるを得ない状況になりがちである。また、そもそもジェネリックメーカーは品目が多いので、原薬をすべて自社製造というのは難しい。

なお、製造販売業者が原薬を自分で製造せず外部から買うというのはジェネリックメーカーに限ったことではない。そもそも、新しい有効成分を見つけないか作り出したりすることや製剤設計は製造販売業者の仕事だが、原薬を効率良く大量生産するというのは化学メーカーの得意分野である。ジェネリック医薬品に関する特許係争を見ていると、原薬の物質特許と製法特許の出願人が別というケースは多く、原薬の開発と商業生産技術は別だということが分かる。

1-2 原薬製造のサプライチェーン

原薬の製造過程をサプライチェーンの切り口から見ると、分業化が進んでいる。原薬メーカーが、高品質の原薬を安価に安定供給することに取り組んだ結果、出発物質や中間体を外部の優れたサプライヤーから調達することになった。つまり、品質・安定供給・価格という観点から完成されたサプライチェーンである。

Fig. 1 が化学合成原薬の一般的な製造工程であるが、原薬メーカーは中間体メーカーから中間体を購入、中間体メーカーは出発物質メーカーから出発物質を購入する、というサプライチェーンになっている（もちろん、出発物質や中間体から一貫製造する原薬メーカーもあるが、分業化されており外部購入の方が多）。原薬の品質・価格は、中間体の品質・価格に大きく影響を受ける。原薬の不純物を減らすためにはより高純度の中間体を購入すべきだし、原薬価格を下げるためにはより安価な中間体を探す必要がある。原薬メーカーは、高品質で価格競争力のある原薬を製造するために、常に、中間体メーカーと品質改善を協議したり、より良い中間体メーカーを探したりしている。中間体メーカーも、出発原料の調達に際しては同様の考え方で行動する。

自動車産業が下請け・孫請けと裾野が広がっていくのとは逆で、原薬のサプライチェーンは Fig. 2 の通り上流に行くほど集約されていくイメージとなっている。原薬の製造方法を、基本骨格や側鎖等のパーツを買ってきて組み立てると考えれば、使い道の多いパーツは汎用品となる。例えばロサルタンを始め ARB は基本骨格が同じで側鎖が違うだけだが、このように、汎用品とその他のパーツの組み合わせという事例は多い。汎用品は世界中で大量に必要となるため、設備投資を先行させ価格競争力を持ったメーカーの寡占状態となりがちである。

低価格販売により市場シェアの大半を押さえると、サプライヤーの価格決定権が強まり、「買ってやる」

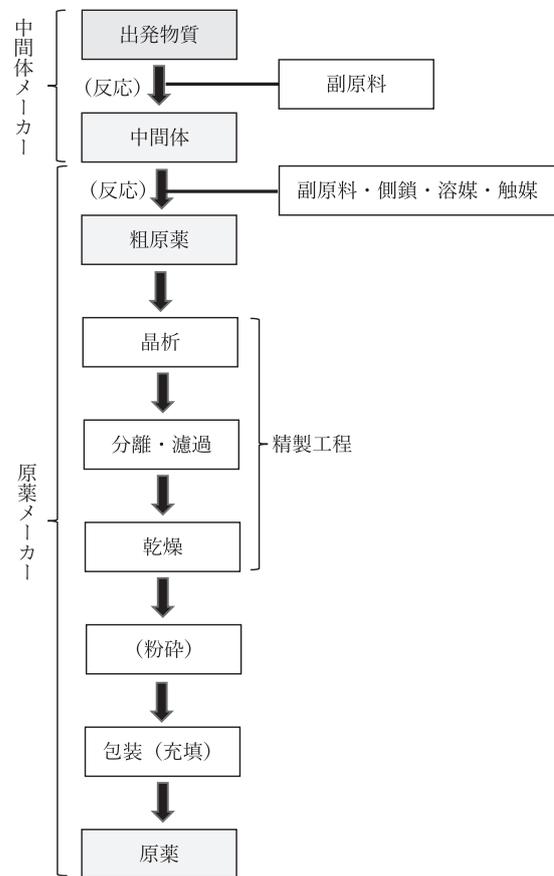


Fig. 1 化学合成原薬の一般的な製造工程

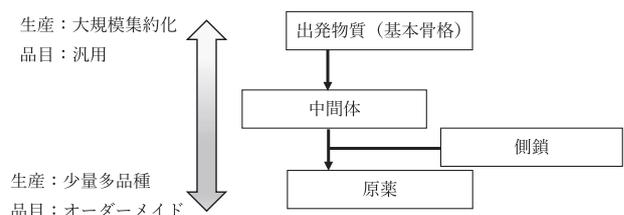


Fig. 2 段階ごとの商品特性

から「売ってもらう、分けてもらう」状態になる。そのうち供給が需要に追いつかなくなり、価格も高騰すると、新たなサプライヤーが市場に参入し低価格でシェアを奪いに来る。この繰り返しとなる。

サプライチェーンというと安定供給といった供給面にばかり目がいくが、原薬メーカー・中間体メーカー・出発物質メーカーは商品の売り買いで繋がっているということを忘れてはならない。ビジネスである以上、購入量が多い者が優遇されるし、取引する双方にメリットがないと長続きするものではない。

統計はないが、経験的に、出発物質は中国、中間体は中国とインドのサプライヤーが多い。原薬メーカーはイタリアだが中間体をインドから調達しており中間体メーカーは中国から出発物質を調達しているという構図はよく見られる。日本国内で原薬を一から製造しようとする場合、出発物質や中間体の調達が障害になるのではないかと考える。

なお、原薬メーカーも製造業なので、年間の製造計画や中間体購入計画を立てて原薬を製造している。しかも、多くの原薬が、日本向けだけに作っているわけではなく、1年間に世界中に売る分を考えて製造スケジュールを組んでいるため、特定の顧客向けにそのスケジュールを後から変えるというのは難しい。通常、欧米の原薬メーカーでは、顧客と供給契約を結び、次年度の購入計画を購入側が示し、製造計画に反映してもらったうえ、6ヶ月以上の余裕を持って発注することが常識となっている。

安定供給を確保するためには原薬メーカーと供給契約を結ぶことが望ましいが、日本の場合は薬価改定が販売にどう影響するか読めず、その状態で翌年の数量を契約してしまうのは製造販売業者にとってリスクが高い。海外メーカーの年度は1月～12月なので、毎年9月～12月頃に翌年分の数量と価格を交渉して契約したいと言ってくるのが常だが、薬価改定が通常は3月告示4月改定なので、タイミングが悪い。それでも、予定でも構わないので、フォーキャストとして翌年の購入数量と時期を原薬メーカーに伝えるべきで、安定供給を要求するからには可能な限り安定購入してあげた方が良好な関係を保てる。

1-3 原薬メーカーにおける品質管理

原薬の品質といえば、GMP 遵守状況や製造方法

(承認書通りに製造されているか) ももちろん重要だが、純度と物性が製剤の品質に直結する。

不純物は、「最後に精製して除去すれば良い」という問題ではなく、その生成・挙動・除去つまり不純物がどこから来てどう除去されるのか、の管理戦略を ICH Q11 に則って確立しなければならない。

実際の製造時には、不純物の管理のため、重要工程(品質に重要な影響を及ぼす反応や最終精製工程)ごとに規格を設定し、規格通りに製造されているか、製品の試験をして確認する。これを工程内管理(In-Process Control “IPC”)という。

特に晶析以降の工程は不純物や結晶の管理のためにノウハウが必要である。

不純物は晶析→分離・濾過の工程(場合によっては繰り返し)ではほぼ除去されるが、結晶化の冷却過程や乾燥時の加熱過程といった温度が関係する工程で増加することもあり、温度や時間の管理が重要となる。

結晶形(結晶多形が存在するものが多い)、結晶形態(等方的なものだけでなく、針状結晶や板状結晶が指定されることもある)および粉末の粒度の管理は非常に重要でノウハウが必要である。製造販売業者から、製剤の製造時、例えば打錠時に問題が出ないように結晶の形状・かさ密度が指定されることがある。また、製剤の溶出に粒度や結晶の形状が影響することもあり、これらが指定されるケースも多い。粉碎工程で粒度分布等の微調整は可能だが、それだけで製造販売業者の様々な要求に応えることは難しく、晶析段階からの管理が必要となる。

精製から充填までの工程は外部から異物が混入しないように清浄度を管理したクリーンルームにて実施される。

2. 原薬の包装と輸送

2-1 原薬の包装および包装単位

包装も輸送方法も、製造販売業者と原薬メーカーが取り決めを結んでいる。

原薬の包装は、Photo. 1 の例のように多様であり、原薬の特性によって最適なものが選ばれる。

物質が安定していて 5 kg～25 kg 程度の入れ目のもの(少量だと容器が大きすぎ、逆に 50 kg ともなると人力で扱いにくい)であれば、外部からの異物混入を防ぐために内袋を二重とし、それぞれインシュロックで縛り、ファイバードラムもしくはポリ

〈内装例〉

二重袋の内側の袋



二重袋の外側の袋



アルミパウチ (窒素充填)



〈外装例〉

ファイバードラム



ポリドラム



缶



ボトル



カートンボックス



〈封緘例〉



〈ダメージ例〉



Photo. 1 原薬の包装形態

ドラムという形が一般的といえる。アルミパウチは、空気を遮断すべきもの、凝集しやすいもの、吸湿性のあるもの、遮光すべきもの、等で使われる。外装も、密封や遮光という条件では金属製のものが選ばれることもある。また、原薬メーカーにとっては充填のしやすさ、ユーザーである製造販売業者にとっては製剤製造時の投入のしやすさ、といったものが考慮される場合もある。

どの容器においても、万が一輸送中に開封された場合に痕跡が残るよう、Photo. 1の封緘例のような封緘をしたり、キャップを開けたら元に戻せない工夫をしたりしている。

入れ目（包装単位）は、原薬メーカーが、ロットサイズの他、使われる製剤の処方量、販売先数、想定される1回あたりの出荷数量等を考慮して、残らず販売しやすい入れ目を設定する。製造販売業者から、製剤製造時の仕込み量に合わせた入れ目を設定して欲しいという要望が来るケースもある。なお、原薬メーカーによっては、通常の入れ目より細かい数量の注文に対し、小分け対応をしてくれる場合もある（小分け後の入れ目と包装形態は事前に取り決めておく必要がある）。

余談だが、製造される原薬の数量はロットごとに多少のブレがあり、必ずしも入れ目の整数倍にならず、入れ目に満たない原薬が端数として余る。端数は売れ残りがちであり、高価な原薬の場合は原薬メーカーのロスとなる。そのため、原薬メーカーにとって製造したロットを端数を含め丸々買ってもらうのは助かるため、買う側としては交渉材料になり得る。

2-2 原薬の輸送（輸入）

原薬は原薬メーカーで数個ずつパレットに載せられ、外部からのダメージや汚れを防ぐために全体を透明ビニールでグルグル巻きに（シュリンク）されたうえで輸送される。

原薬は、原薬メーカーから出荷された後、Fig. 3の流れで飛行機もしくは船舶で日本に運ばれる。現地の運送業者、輸出業者、税関職員、空港／港湾の職員、航空会社の地上職員、船会社の職員、日本の空港／港湾の職員、運送会社の職員とドライバー、通関業者、税関職員、国内の運送業者等々、輸送の過程で多くの人関わっていることが分かる。

海外からの輸送は、原薬の場合、船舶による海上

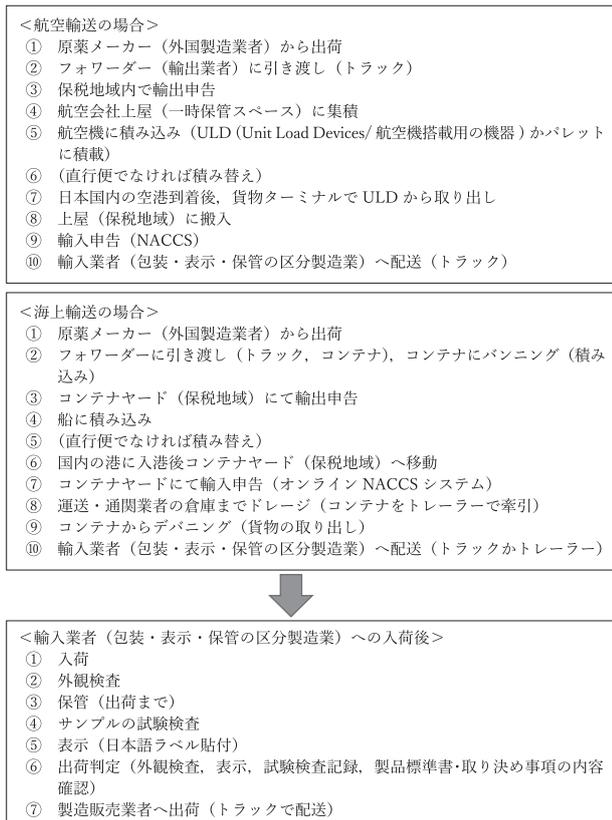


Fig. 3 原薬輸入の流れ

輸送ではなく貨物便・旅客便による航空輸送が大半である。一般的に1回の輸送が数十kgから数百kg（例えば原薬が1kgあれば10mg錠を10万錠製造できるので、原薬はいわば高付加価値商品である）なので、輸送時間の短い航空輸送が適している。また、旅客機でも機体の下半分には貨物を40~70tほど積載できるし、貨物便よりもネットワークが充実しているので、旅客機で輸送されるケースは多い。

海上輸送の場合、貨物はコンテナに積まれる。コンテナはコンテナごと原薬メーカーから輸入業者までそのまま運べるというメリットがある。デメリットは、数量が少ないと割高になる（コンテナ1個チャーターするため、空きスペースが出来てしまう）こと、輸送時間の長さおよび温度管理の難しさだが、例えば中国からであれば2、3日あれば日本に着いてしまうので、1回に輸送する数量によっては船便という選択肢もある。

なお、厳しい温度条件のある原薬、例えば2℃-8℃の冷蔵であれば、航空輸送・海上輸送ともに冷蔵コンテナで対応する。また、輸送中の実際の温度については、温度データロガーを原薬に同梱することで確認できる。

輸入業者は中身を抜き取ることが出来ず（小分けになるので製造業になってしまう）、外観検査とサンプル評価を行う。サンプルは、原薬に同梱（添付）もしくは先行して送られてくる。サンプルが当該ロットを正しく代表していることは、原薬メーカーでのサンプリング手法を確認し、試験結果も原薬メーカーおよび製造販売業者（受入試験）の結果と差異がないことで確認している。サンプルは原薬に同梱されていれば輸送条件も原薬と同じといえるが、先行サンプルでは輸送ルートは同じでも厳密に言えば全く同じ条件ではない。しかし、よほど不安定な原薬でない限り影響は小さいと考えられる。先行サンプルの試験で不適判定となった場合、不良原薬が日本に入ってくる前に出荷を止められるというメリットもある。

外観検査では以下の点を確認する。輸入業者は原則、外装を開けることは出来ないため、外観検査となる（特別な理由があって開けた場合はその旨を連絡し記録する）。

- ① 入れ目と数量が連絡通りか。
- ② 包装形態が取り決め通りで輸送条件を満たしているか。
- ③ 外装ダメージはないか。ある場合、ダメージは中身に及んでいないか。
- ④ 外装が汚れていないか。外装の汚れで輸送途中での取り扱い（乱雑に取り扱われていた、一時保管の環境が悪い、等）が分かる。
- ⑤ ラベルが間違っていないか（品目、数量、ロット番号等）。
- ⑥ 封緘が開けられていないか（取れていたり切れていれば、原薬メーカー出荷後に開封されていないことが保証できない）。

③で中身が無事なケースと④で水濡れ等でなければ受け入れられるが、それ以外は即返品対象となる。輸送の関係者にも、貨物の中身が医薬品でありデリケートな扱いが必要なことを理解してもらう必要がある。Photo. 1のダメージ例は、ファイバードラムの載ったパレットをフォークリフトで移動させる際に誤ってドラムをフォークで刺したと思われるダメージ。輸送途中での移動や積み替えが多い輸入品は、国産品に比べ必然的にダメージを受ける可能性が高い。

3. 原薬の管理体制

3-1 全体像

原薬は Fig. 4 の通り管理されている。

法律上、市場に出荷された医薬品については製造販売業者が品質の全責任を負っているため、製造販売業者は承認書に記載された全ての製造所を管理しなければならない（製造販売業者が、製剤の製造工程の一部である原薬の製造を原薬メーカーに委託しているという考え方）。そのために品質の取り決め（GQP 契約）を締結し、定期的な監査によって管理状況を確認する。

図にはないが、原薬メーカーが粉碎工程や試験の一部を外部に委託しているケースもあり、それら製造に関わる者は全て管理の対象となる。なお、原薬メーカーの、外部委託企業や中間体・出発物質・副原料・溶媒等の調達先企業は、原薬メーカー品質保証部門が監査し承認した企業のみである。

承認審査では、不純物の挙動を学術的見地と試験の実測値から確認し、不純物の少ない製法や適切な工程内管理値と規格（限度値）が設定される。また、GMP 適合性調査により、製造所の品質保証体制が確認される。

なお、不純物や異物は以下のようにいろいろなところから混入する可能性があるため、承認取得後も常にその動向には注意し、問題が発生した場合に速やかに原因究明と対策を講じなければならない。

① 出発物質、重要中間体、副原料、溶媒、触媒等の外部調達物に由来するもの

- ② 製造工程中で反応や分解により生成されるもの（副生成物、類縁物質、分解生成物）、機器の洗浄不足やメンテナンス不足あるいは空調等クリーンルームの問題で混入するもの
- ③ 製造後に経時変化や保管条件の問題で分解生成されるもの

3-2 管理の詳細

① 輸入業者での事前確認

輸入業者は、原薬を製造販売業者に提案する前に、品質と安定供給について自社で確認する。原薬自体の品質の確認（原薬メーカーの分析表と、提供されたサンプルの自社評価）はもちろんのこと、原薬メーカーの状況について、例として Fig. 5 に挙げた項目を確認し、取引可能な会社かどうか判断する。

安定供給については、将来を想定すると Fig. 5 の③、⑤、⑥、⑪の情報だけでは不十分である。変更管理の連絡ミスによる製造実態と承認書の相違による供給停止を防ぐためには同⑦、⑨、⑫、⑬、⑭、⑮、⑯の確認が必要である。GMP 違反による供給停止を防ぐためには同⑦、⑧、⑭、⑮、⑰、⑱を確認すべきである。また、中央/地方政府や規制当局による国家政策・環境規制や薬事関連法規の突然の変更の影響を受けるかどうか、あるいはそもそも国家間の貿易が円滑に維持できるか（国交）といったことも同⑩、⑰として確認しておきたい。

どんなに品質が良くてもまずは承認が取得できなければ意味がないので、出発物質・中間体メーカー

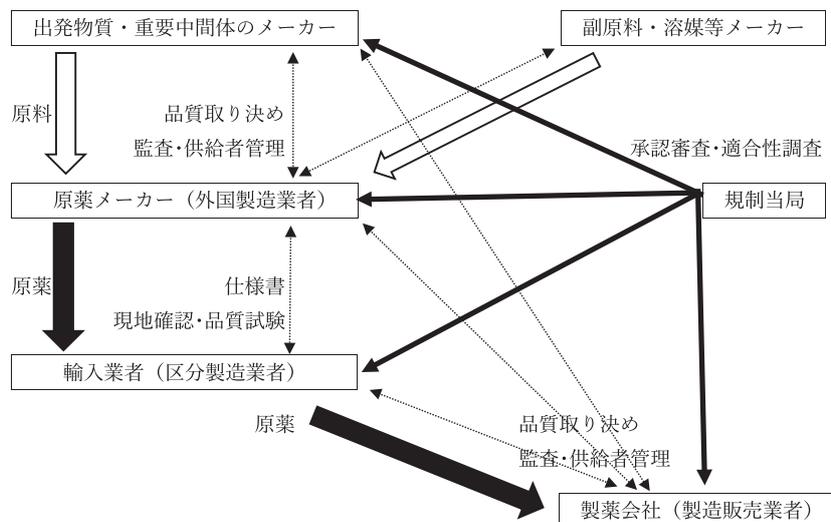


Fig. 4 原薬の管理体制

を含めて薬事対応が可能か（承認審査時に当局からの照会にきちんと対応出来るか、GMPに問題はないか）の確認も重要である（Fig. 5の①，②，③，⑥，⑦，⑧，⑨，⑫，⑬）。

原薬の製造に関しても法令違反が発生しているが、Fig. 5の⑫クオリティカルチャー（経営陣から現場までの、会社の品質に対する意識）の欠如が根本的な原因であると考えられる。

製造販売業者であれば、自社の製剤が患者さんに投与されるわけで「患者さんのため」という意識は当然持てるが、原薬や中間体・出発物質は言ってみれば化学製品というただの粉であり、上流工程に行けば行くほど患者さんから離れ、その意識を持ちにくくなる。上流工程の企業にも医薬品の原料を製造しているという意識と責任感を持ってもらわなければならないが、特に原薬は、有効成分としてそのまま患者さんの体に入るという意識を持って仕事をすべきだし、そのための教育訓練が必要となる。原薬も安全性が一番大事で、そのために品質の改善やGMPのレベルアップをしているわけで、クオリティカルチャーの醸成は必須である。もちろん、医薬品の安定供給の責任の一端を担っているという認

識も必要である。製造される原薬の表面上の品質や価格だけが良くて取引が始まって、クオリティカルチャーがしっかりと醸成されていないと長続きしない。また、現場がいくら頑張っても経営陣の理解がなければ会社としての対応が出来ないため、いわばコスト部門である品質管理・品質保証へのお金のかけ方（人材、設備等）、研究開発部門（品質を向上させるための製造方法改善等）、環境規制対応（排水・排気の浄化設備）への投資が十分なされているか、といったことに会社の方針が反映される。⑬は非常に重要な事項なので、これらの様々な情報から確認する。

Fig. 5の項目のうち①～⑫は、原薬メーカーの窓口（通常は国際部門の営業担当者）と会って話すかメールでのやりとりでも確認できるが、⑬～⑯は現地を見て、製造現場、品質管理、品質保証の担当者と会って話をしないと分からない。輸入業者は、原薬を製造販売業者に提案する前に、これらの確認のために何度か現地を訪問する。

②原薬メーカーの選定

採用候補の原薬について、輸入業者は上述①の情報製造販売業者に提供し、製造販売業者が行う確

No.	確認事項	内 容
①	品質	分析表およびサンプルにて評価
②	純度、粒度、結晶形の要求に対する対応	製造販売業者から要求があった場合対応可能か
③	製造方法	特許への抵触の有無、不純物が少なく価格競争力のある製法か、製造工程の一部を他社に委託していないか等
④	価格	現在だけでなく将来の薬価改定を見越して価格競争力を維持できるか
⑤	製造キャパシティと製造実績、他国への供給状況	将来にわたり日本市場に十分供給可能か
⑥	原料や中間体の調達先	安定供給が確保されているか、薬事対応可能か
⑦	日本企業との取引実績及び監査結果	日本の法制度への理解度と対応度合い
⑧	日本及び他国の規制当局の査察実績	GMP 遵守状況
⑨	日本及び他国でのマスターファイル ^(注) 登録状況	円滑なマスターファイル申請～照会対応及び登録後の変更管理が可能か
⑩	製造所の立地(上流の製造所含む)	カントリーリスク
⑪	経営状態、業歴	企業の永続性
⑫	メール等での問い合わせに対する対応	社内の連絡状況(特に製造、薬制、品質部門)は良好か
⑬	薬制部門の対応	承認審査の照会に対応可能か
⑭	品質部門の充実度	人数、知識、意識、社内での発言力
⑮	製造実態、製造現場の状況と設備投資	実際の製造方法の確認、清浄かつ整理整頓され十分な設備を有するか
⑯	研究開発部門の充実度	品質改善や収率アップ等への対応
⑰	環境規制対応(上流の製造所含む)	排水・排気の処理設備への投資と法令遵守状況
⑱	クオリティカルチャー	経営陣から現場まで、会社全体の品質に対する意識が醸成されているか

(注) マスターファイル：原薬メーカーは、ノウハウが含まれる詳細な製造方法等を外部に開示せずマスターファイルとして登録可能。製造販売業者はマスターファイルを引用して製剤の承認を取得する。

Fig. 5 輸入業者による原薬メーカーとの取引開始前の確認項目（例）

認に協力する。承認前に、特に以下のような点が確認される。

- ・原薬の品質（特に不純物）（データとサンプル試験で確認）
- ・製造方法と製造現場、製造管理および品質保証の体制（書類と製造現場の現地確認）
- ・環境対応等の規制遵守状況
- ・経営陣から現場までの、会社の品質に対する意識（クオリティカルチャー）

③規制当局による承認審査

製剤の承認審査の中で原薬についても審査される。以下のように専門的な照会があるため、製造販売業者と輸入業者と原薬メーカーが協力して対応しなければならない。

- ・不純物の少ない原薬を安定して製造できる頑健な製造方法でないと承認されない
- ・特に有害物質（毒性・発がん性・遺伝毒性・催奇形性）を厳しく審査
- ・不純物が原料に入っていないか／取り除けるか、工程中で混入しないか／生成されないか、製造後の経時変化で生成されないか、といった不純物の挙動を把握し理論的に説明しなければならない
- ・有機合成に関する知見と試験による確認で、含まれ得る不純物を把握しているか
- ・反応や加熱により不純物が生成されるのを適切に工程内管理しているか
- ・不純物を減らすための製法の開発や中間体の選別を行うこともある
- ・不純物除去方法の検証と限度値の規格設定（試験方法の検証と設定を含む）
- ・製造後に不純物が分解生成されないか（長期安定性試験・加速試験）
- ・日本だけでなく生産国や他の輸出先国の規制をクリアしているか

④規制当局による GMP 適合性調査

承認前に規制当局による GMP 適合性調査に適合する必要がある。製造所の製造現場確認（プラントツアーといい、合成～充填の設備だけでなく原料・資材倉庫や製造用水製造設備、溶媒タンク、ユーティリティー等も含め関係する全ての設備とその運用状況を確認）と文書（手順書や記録類や契約取り決め類の実物）の確認を実施する。現地に行かない書面調査という手法もあるが、同等の確認を行う。主に以下の点が確認される。

- ・承認書に記載された製造所が対象（輸入業者も対象）
- ・品質リスクマネジメントを活用した品質システムが構築されているか
- ・行われる全ての行為に整合性がとれている（改竄、誤魔化し、無記録等がないか）、つまりデータの完全性（データインテグリティ）は確保されているか
- ・承認申請通りに製造および製造管理されているか
- ・製造管理、品質管理、品質保証体制の確認（外部の調達先の管理も含む）
- ・製造現場で不純物や異物が混入するリスクはあるか、バリデーション（プロセスバリデーション、洗浄バリデーション）の実施状況
- ・製造後の定期的長期安定性試験の実施状況
- ・保管中や輸送中に不純物が増加したり不純物や異物が混入したりするリスクはあるか
- ・教育訓練の実施状況
- ・規制当局は他国の規制当局とも情報交換し常に製造所の最新情報を集めている

なお、日本は PIC/S^{脚注1)} に加盟しており、GMP の実質的な国際標準である PIC/S-GMP を取り込んでいるため、適合となる製造所の GMP レベルは国際標準以上ということになる。現在、製造販売業者が自社製剤に使われる原薬の原産国を開示しているが、承認審査と GMP 適合性調査を通過している以上、品質に関して原産国がどこかということとは関係ないと言える。

⑤品質の取り決め

製法変更や包装形態、保管輸送条件は不純物に影響を与え得るため、製造販売業者は製造業者と品質に関する取り決めを結ぶ。

- ・承認書記載の全ての製造業者が対象（粉碎や試験等の外部委託業者も含む）
- ・製造方法、規格、変更管理、包装、保管、輸送、監査、保存サンプル等を規定
- ・物質の特性（例えば吸湿性や、熱や光に対する安定性）により適切な包装形態、保管および輸送条

脚注 1) PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム) のことで、医薬品分野における国際的に調和された GMP 基準および査察当局の品質システムの開発・実施・保守を目的とした査察当局間の非公式な協力組織。

件を決める

- ・輸入業者と原薬メーカーも同様の仕様書を締結する

⑥原薬メーカーでの原薬製造時の確認

- ・GMPに則り全ての行為を記録し、後でトレース可能な状態にする
- ・原料受入試験、工程内管理、最終の品質試験で規格通りか都度確認
- ・出荷判定（製造記録に逸脱がないか、試験記録、品質取り決め内容等の確認後）

⑦輸入業者による輸入時の確認

- ・外観検査（入れ目と数量、包装形態、外装ダメージ・汚れ、ラベル、封緘）
- ・ロット毎のサンプル品質確認試験（自社か外部試験機関）
- ・外観検査結果と試験結果と品質取り決め内容を確認して出荷判定
- ・外観検査、試験結果で問題があった場合は原薬メーカーや輸送業者に原因究明を依頼

⑧製造販売業者での確認

- ・全ての包装単位からサンプルを抜き取り受入検査
- ・原薬に温度データロガーを同梱し、輸送時の実際の温度変化を定期的に確認

⑨販売後の確認

製造販売業者と輸入業者と原薬メーカーは、原薬の販売後も連絡を密にし、問題発生時の対応や、再発防止策・予防策を講じる必要がある。取り決め上、製造方法や設備を少しでも変更したい場合は原薬メーカーから輸入業者と製造販売業者に事前連絡が来る契約になっている。しかし実態は必ずしも漏れがないわけではなく、輸入業者は書面での確認の他、定期的に現地を訪問して確認したり、担当者と直接会う機会を増やして情報を取ったりしている。輸入業者と製造販売業者は以下のような対応を継続している。

- ・原薬の安定性モニタリングにより不純物の動きを確認（製法変更や逸脱が発生していないか）
- ・輸入業者や製造販売業者から不適等のクレーム連絡があった場合の原薬メーカーでの原因究明と対策
- ・監査時の指摘事項・推奨事項や年次照査等から原薬メーカーでCAPA（是正措置・予防措置）を実施
- ・継続的な情報収集（学術発表、他国でのWarning Letterや健康被害情報）と不純物を減らすための

製法や分析法の開発、中間体の調査

- ・製造方法や製造設備に変更がないことの定期的な確認

ここまで管理していても不純物や異物の問題は発生するものだが、中には以下のような原因で発生することがあり、別の対応が必要となる。

- ・故意や不正で承認通りの製造をしていないケース：このケースでは規制当局による無通告調査や性悪説に立った調査手法が必要となる
- ・見逃しや今までなかった知見：製造方法や分析方法の改善、情報収集が必要
- ・分析機器、分析技術の進化で今まで検出できなかったものが検出できるようになった：分析方法の改善や、交叉汚染が原因であればその防止のための改善といった対応が必要

4. 安定供給阻害要因と対応策

4-1 様々な安定供給阻害要因

ここまで見てきた原薬の製造方法（サプライチェーン含む）・管理方法・輸送方法の実態から、様々な安定供給リスクが潜んでいることが分かる。

①製造・サプライチェーンに関するリスク

- ・原料や資材（原薬の内外装の包装資材）が調達できなくても、全ての原料と資材は選ばれたサプライヤーと契約しており、また製造販売業者と取り決めて承認書に載っているものもあるため、すぐには変更できない。
- ・原薬メーカーやサプライヤーがGMP違反となると、改善されるまで操業と出荷が停止される。
- ・原薬メーカーやサプライヤーが爆発等の事故を起こすと突然操業停止となる（特に死亡事故を起こした場合は操業停止が長期化する）。
- ・異物混入等の製造上の問題が解決できず長引くと、出荷できない、あるいは受入検査で不適合となる状態が続く。

②輸送に関するリスク

- ・海外の原薬メーカーから日本の輸入業者の倉庫に届くまで、前述の通り多くの関係者が介在しており、そのどこか1か所が欠けても日本に輸送できない。

③カンントリーリスク

- ・国家的イベント（オリンピック、万博、サミット等）時に強制的に工場の操業を停止させられる、

あるいは物流の制限により原料や原薬を物理的に移動できなくされる。

- ・ 国家間の緊張が高まったり経済制裁が発動されたりすると、通関等の輸出入業務に影響が出る。
- ・ 医薬品の自国内の需要を満たすことを優先する、あるいは原薬よりも付加価値の高い製剤の輸出を振興する政策が発動されると原薬の輸出が制限される。
- ・ 環境規制等が準備期間もなく急に変更されると、すぐに対応できず、許可が下りるまで操業停止となる（対応できなければ廃業）。
- ・ 以下に中国で実際にあった例を挙げる。
 - 国家の環境・安全目標を達成するために国や省が工場や工業団地の数を減らす。
 - 工場もしくは工業団地の排水を行政がモニタリングし、汚染度が基準を上回ると排水バルブが当局によって閉じられ、即座に操業停止となる（工業団地の1社だけが問題でも団地ごと操業停止となる）。
 - 死亡者が発生した事故の場合、操業停止あるいは廃業を余儀なくされ、廃業に至らなくとも再稼働まで長期間を要する。
 - 危険物に対する国内移動および輸出の規制により物理的に原料を動かせなくなる。
 - 環境保護のため、工場を市の中心部から郊外へ強制移転させられる。
 - 集合住宅や高速道路・鉄道といったインフラ建設のために工場が強制移転させられる。

④その他のリスク

- ・ 原薬メーカーや中間体メーカーが他国の規制当局による査察で問題を指摘されると、予期せぬタイミングで操業停止となることがある。
- ・ 購入数量が少ないと、品目整理の対象となり終売か値上げかの選択を迫られることがある。
- ・ 世界中に供給している原薬でも、製法変更時に日本での薬事対応に負担感があり日本向けのみ終売されることがある。
- ・ 同製品を製造する他メーカーでの欠品により、ユーザーが原料確保に動き実際の需要以上の発注がなされ割当制になる（世界中で取り合いになる）。
- ・ 祝祭日等その国特有の事情で製造および物流が止まる期間がある。この時期（祝祭日等の前後を含めた期間）は、製造依頼も出荷も避けた方が良

い。中国・韓国の旧正月、韓国の秋夕（お盆休みのようなもの）、欧州のクリスマス（クリスマスを待たず12月20日過ぎから休みに入る）、イスラム圏のラマダン等は特に考慮すべき。

なお、新型コロナウイルス対策（各国のロックダウンと国境封鎖）の影響が最初に表面化したのが物流であった。ドライバー不足と検問等の移動制限により、原薬メーカーから空港への原薬の移動に支障が出た。空港に着いても、空港職員も税関職員も殆ど出勤しておらず手続きが滞る。一番問題となったのが、国際航空便の減便である。人の移動制限のために旅客機がほぼ欠航となり、旅客機が担っていた貨物輸送力が失われた。航空会社は貨物便の増便等の対策も取ったが、輸送力を100%回復できるわけではないし運賃も高騰する。こうなると、貨物が空港に溜まり、ますます混乱する。原薬がせっかく空港まで運ばれても、フライトを取れないという事態になり、「原薬が現地にあるのに日本に運べない」状態になった。ロックダウンや移動制限が解除されれば問題は解消されるはずだが、一旦溜まってしまった貨物を少しずつ処理していくので影響は長引くと考えられる。

医薬関連産業は必需品としてロックダウン下でも操業を許されており、原薬メーカーも工場を稼働させていた（人手不足により稼働率は落ちる）が、手持ちの原料・資材で製造しており、どれか1つでも在庫が尽きれば製造が止まるという状況であった。原料を国外から調達していれば、入手はさらに難しくなる。ロックダウンと国境封鎖が続けば、次は稼働率低下や原料入手難により原薬の製造にも支障が出てくるであろう。

なお、ロックダウン下でも原薬工場の操業が許されるのは輸出を想定しているわけではなく、自国の国民向けの必需品だからである（もちろん、原薬メーカーは国外にも安定供給義務があるとの認識で輸出を続けてくれるが）。医薬品の輸出制限を発動した国があったが、このような非常時には、国家が自国民を守ることを優先するのは当然である。

また、この先も国境をまたぐ移動制限が続く輸入業者が原薬メーカーを訪問できなくなると、製造実態等、現地で確認すべき事項を確認することができず、新たな薬事上のリスクが発生する可能性もある。

4-2 安定供給確保策

残念ながら、これさえやれば安定供給を確保できる、という対策はない。もちろん、サプライチェーンの各段階で在庫を持つ、および複数購買する、という対策は非常に有効である。今回の新型コロナウイルス対策（各国のロックダウンと国境封鎖）の影響を受け、この有効性を改めて実感した。しかし、実際は個々の品目の購入数量等と原薬メーカーの事情を勘案して対策を決める必要がある。例えば使用量の多い原薬は、保管スペースの問題から、何ヶ月分もの在庫を持つのがむしろ難しい。また、使用量の少ない原薬を複数購買化すれば1社当たりの購入量は減るが、原薬メーカーからすれば数量にかかわらず薬事対応（変更管理や調査・監査対応等）の手間は同じなので負担感は増す。

そもそも、原薬メーカーを複数にしても中間体を同じメーカーから購入しているとリスクが残る。サプライチェーン全体を把握した上で、製造販売業者と輸入業者と原薬メーカーの3者が協議して最適な方策を取るしかない。

安定供給義務を原薬メーカーに一方的に要求するのではなく、安定的に購入するという配慮も必要だとも感じる。

原薬メーカーは中間体等の重要な原料の調達先はなるべく複数にしているが、原料によってはサプライヤーが世界で1社しかないというものもある。色々な要因で現在のサプライチェーンが完成しているので、簡単には変えられない。前述の安定供給阻害要因の中で、「①製造・サプライチェーンに関するリスク」を減らすためには、長い目でみれば品質と遵法を意識するクオリティカルチャーの醸成が必要であろう。

「②輸送に関するリスク」については、代替策を用意しておくしかない。

「③カントリーリスク」や「④その他のリスク」については、個々の企業で対応出来ないことが殆どであるが、日頃の情報収集で早めの対策が打てることもある。規制や欠品は必ず他所に波及していくので、情報収集は重要である。

また、サプライチェーンの問題を解決するために最終的には製造方法や製造場所の変更という薬事対応が必要になる。これらの変更には時間を要するが、審査を担当する独立行政法人医薬品医療機器総合機構では様々な相談制度を用意したり、例えば東

日本大震災のような緊急時の柔軟な対応をしたりしてくれるが、これも非常に有効である。

いずれにせよ、原薬のサプライチェーンは原薬メーカーや中間体メーカーが品質と安定供給確保を考慮して現在の形になっているので、それ以外の事情ですぐに変更するのは難しいのが現実であり、どうしても上述のようないわば対症療法にならざるを得ない。しかし、原薬メーカー、輸入業者、製造販売業者、規制当局が早くから連携すれば、多くの問題に対処できると考えている。

中期的には、サプライチェーンの見直しや製造業の国内回帰の流れで、国内製造という選択肢が増えると期待される。厚生労働省が2020年度補正予算に計上した原薬等の国内生産設備への補助や、経済産業省が計上したサプライチェーン見直しに向けた補助金等により、いよいよ実現が近づいている感がある。

おわりに

医薬品の安定供給に関し、欠品となる医薬品の製造販売業者だけでなく、広く関係者を巻き込んで対応しようという動きが活発になってきた。今年（2020年）は、3月27日に厚生労働省が第1回の「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」を開催し、原薬から医療現場までの幅広い関係者が集まって議論した。日本製薬団体連合会は4月13日付で、2月7日にまとめた「医療用医薬品供給調整スキーム」に関する特別運用ルールを加盟団体に通知した。原薬の安定供給については本稿で説明したように様々な阻害要因があり、原薬メーカーだけでは対応できないものも多いため、この動きは心強く、輸入業者として積極的に協力していきたい。

新型コロナウイルス感染症の世界的流行を受け、医薬品の輸出を規制する国があったが、緊急時にはどの国も自国民優先になることを痛感した。折しも4月23日に、外国為替及び外国貿易法（外為法）の規制対象に医薬品と医療機器をコア業種として加える告示改正があった。安全保障に直結すると判断されたわけだが、輸入原薬の確保も安全保障上重要なのではないかと感じている。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。