

〔総 説〕

医薬品原薬業界の現状と安定供給等の課題

The Present Situation of the API Industry and Issues Concerning Stable Supply

富田 純弘 YOSHIHIRO TOMITA

富田製薬株式会社代表取締役

Summary : Recent trends in pharmaceutical market globalization and medical cost optimization have drawn public attention to the quality assurance and stable supply of pharmaceutical products. Demands for quality assurance and a stable supply of generic drugs and their active ingredients have increased in particular as generic drugs are becoming major players in healthcare, with a penetration rate that has almost reached 80%. However, the spread of the COVID-19 infection is posing an increasing threat to the stable supply of pharmaceutical products since its outbreak. As president of the Japan Bulk Pharmaceutical Manufacturers Association (JBPMA), I would like to broadly present my views regarding quality assurance and stable supply in the present situation of the manufacture and import of APIs, as well as GMP issues.

Key words : API, stable supply, GMP issues, spread of COVID-19 infection

要旨 : 近年の医薬品市場のグローバル化や医療費適正化等の流れを受け、医薬品の品質確保と安定供給は、世間から大きな注目を集めている。なかでもジェネリック医薬品の普及率は80%に近づき、医療の主役となりつつあることから、ジェネリック医薬品及びその原薬の品質と安定供給への要望が高まっている。また、新型コロナウイルス感染拡大を受けて、安定供給等にも問題が出始めている。このような中、現在、日本医薬品原薬工業会の会長を拝命している立場から、原薬の品質確保や安定供給に関し、原薬製造や輸入の現状、GMP上の問題等について幅広く考察した。

キーワード : 医薬品原薬、安定供給、GMP、新型コロナウイルス感染拡大

はじめに

医薬品を取り巻く環境は大きく変化し厳しさを増している。医療の質を落とすことなく医療費を抑制し、全ての国民が安心して良質な医療サービスを受けることができる体制を維持するために、ジェネリック医薬品の使用促進や薬価引き下げといった様々な施策が国主導で行われてきた。ジェネリック医薬品の使用促進に関しては、目標としてきた数量

シェア80%が達成される見込みであり、この80%達成後は市場の伸びは鈍くなることが予想され、企業間の競争も激しくなると想定される。この流れに同調し、我々、日本医薬品原薬工業会の会員企業が製造している医薬品原薬においても、品質を確保した上でのコストダウンの要望がこれまで以上に厳しくなると想定される。市場からはよりいっそう品質に対する信頼性と安定供給に目が向けられるため、これらの要求を満たすべく努力する必要性に迫られて

* 〒771-0360 徳島県鳴門市瀬戸町明神字丸山 85-1
TEL : 088-688-0511 FAX : 088-688-0565
E-mail : y_tomita@tomitaph.co.jp

〔筆者略歴〕

・ 学歴

1982年 3月 東邦大学理学部化学科卒業

・ 職歴

1987年 5月 富田製薬株式会社経営企画室

1989年 5月 同社専務取締役

1991年 6月 同社代表取締役

・ 委員会活動ほか

日本医薬品原薬工業会会長

日本製薬団体連合会評議員

徳島県製薬協会副会長

徳島県薬事協議会理事

徳島県製薬工業協同組合理事長

一般社団法人発明協会徳島支部副会長

一般社団法人徳島県労働基準協会連合会代表理事

鳴門商工会議所会頭

いる。

また、医薬品業界のグローバル化の流れはますます進んでいると感じる。新薬企業のみならずジェネリック企業においても、海外資本のメーカーが台頭し、また、内資系のメーカーであっても様々な理由から原薬を海外から調達するケースが多くみられるようになっている。

コストの観点では、中国、インド等、人件費や原材料費の安い国で製造される原薬には勝てない場合が多いと思われるが、原薬の安定供給という観点では、国内生産の原薬にも一定の利があると考えている。安定供給に影響を与えるファクターは数多くある。国内海外問わず規制当局から GMP 上の不備等を指摘された場合は、安定供給に支障をきたす可能性がある。また、要求レベルが日々高くなる規制に対して遵守するのが困難となった旧来の製造設備においては、設備更新等の投資に見合う利益が見込めない場合があり、製造中止の判断をせざるを得ない。このように古い設備で製造せざるを得ない場合も安定供給が困難となるリスクがある。高価な原薬であっても、安価な原薬、例えば、最低薬価の医薬品や基礎的医薬品に用いられる原薬であっても、原薬メーカーとして遵守しなければならない規制レベルは全く同じであり、規制対応にかかるコストは同じである。こういった背景で安価な原薬、なおかつ少量しか流通していない原薬は、規制対応コストをまかなうための利益が見込めず、製造が継続できなくなる場合もある。

このように様々な要因が存在しながらも、規制を遵守し、高品質な原薬をできる限り安定供給することが原薬メーカーの使命であると考えており、この使命を共有する原薬製造業者同士で、日本医薬品原薬工業会という業界団体を組織し、技術情報の交換や原薬製造業者特有の問題を解決する場として活動している。

厳しい環境の中でも、品質を最優先しながら、安定供給とコスト削減という難しい課題を確実にクリアしていくことが我々原薬メーカーの使命と考え、以下、国際的な原薬市場の現状、安定供給に関する問題、規制の動向、品質確保への課題について概説する。

国際的な原薬市場の現状

厚生労働省から公表されている平成 31 年度後発

医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書¹⁾によると、承認を得ているジェネリック医薬品のうち、輸入した原薬をそのまま使用する品目の割合は 46.6%であり、国産の原薬を使用した品目の割合、すなわち、MF または承認書記載の全ての工程を日本国内で製造する原薬を使用した品目の割合は、35.0%であった。この他、粗製品または最終品を輸入し日本国内で精製等を行った原薬を使用する品目の割合は 9.9%、中間体を海外から輸入し、日本国内で一部の反応工程を経る原薬を使用した品目の割合は 6.6%であった。すなわち、承認書に記載された工程だけを見ても海外に 65%程度依存していることが示されている (Fig. 1)。なお、平成 25 年度からの海外依存度の推移をみると、平成 25 年度の国内製造の割合は 35.6%程度であったため、大きな変化はみられないものの、この 5 年間で若干上がる傾向であった。

輸入原薬の調達国について、平成 30 年 3 月末時点の状況は Fig. 2 及び Fig. 3 に示すとおりである。輸入原薬をそのまま使用する場合は、韓国、中国、イタリアからの購入が最も多く、韓国の 355 社から 179 億円あまり、中国の 385 社から 153 億円あまり、イタリアの 309 社から 122 億円あまりの購入となっている。続いて、インドの 334 社から 55 億円あまりを購入しており、残りのその他の国からの購入金額も併せ、輸入原薬をそのまま使用する場合の合計購入額は 821 億円となっている。また、日本国内で精製等がされる粗製品または最終品の購入につ

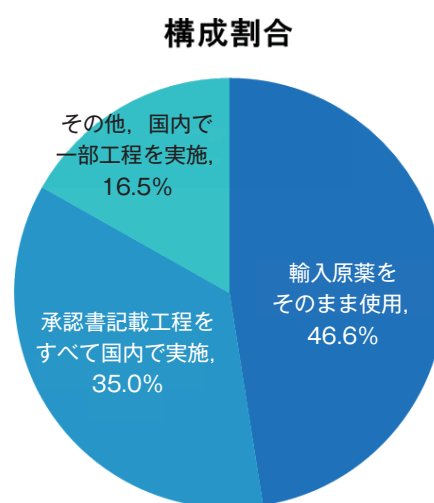


Fig. 1 後発医薬品の原薬調達状況
(平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書からグラフ化)

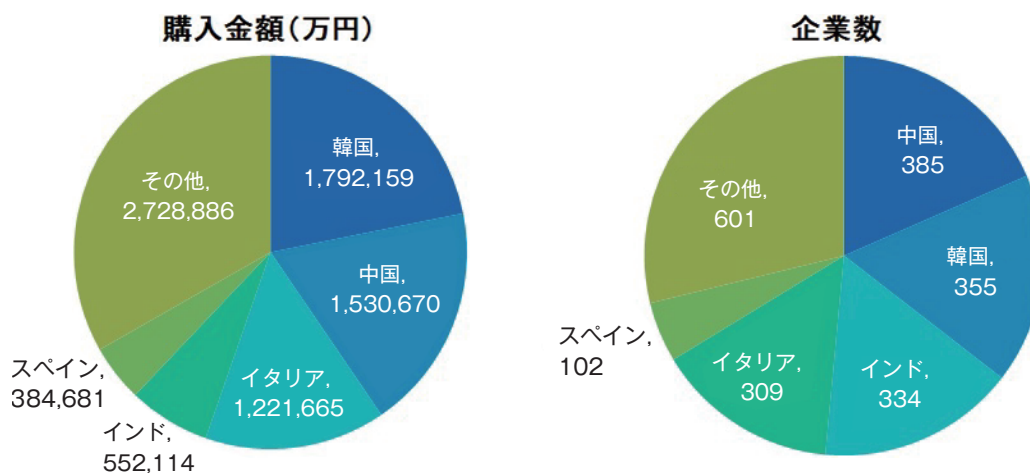


Fig. 2 輸入原薬をそのまま利用する場合の調達国
(平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書からグラフ化)

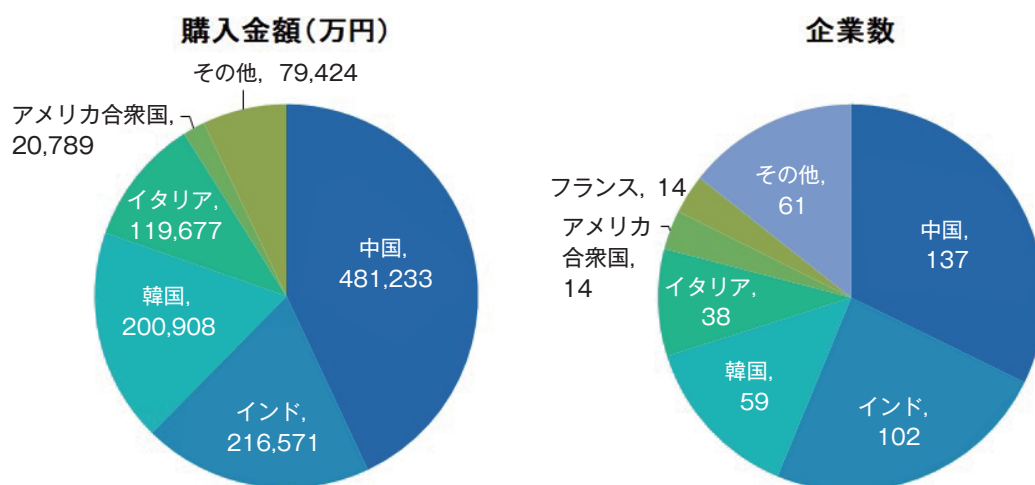


Fig. 3 粗製品または最終品を輸入し国内精製等をする場合の調達国
(平成 30 年度後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書からグラフ化)

いては、中国の 137 社から 48 億円あまり、インドの 102 社から 21 億円あまり、韓国の 59 社から 20 億円あまり、イタリアの 38 社から 12 億円程度の購入を行っていることが示されている。

このように日本は特に中国やインドからの購入が多いが、この傾向は、米国においても同様で、米国市場向け医薬品の原薬製造所数²⁾は、米国内 28%、EU 内 26%、インド 18%、中国 13%と、インドと中国の原薬製造所数を合計すると米国内の製造所よりも多いことが示されている (Fig. 4)。

また、欧州に関しても傾向は同様と推察され、European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (以下、EDQM) が実施した原薬の査察実績³⁾では、2006 年から 2018 年の期間、年間の査察件数の約 80%以上はインドと中国にある製

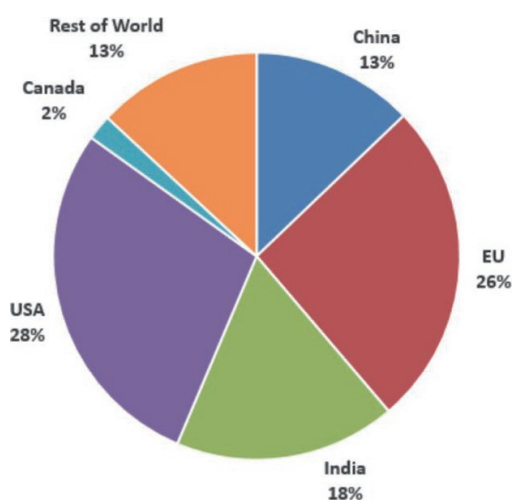


Fig. 4 Manufacturing sites of APIs for U.S.market by country or region, August 2019
(FDA: Safeguarding pharmaceutical supply chains in a global economy から引用)

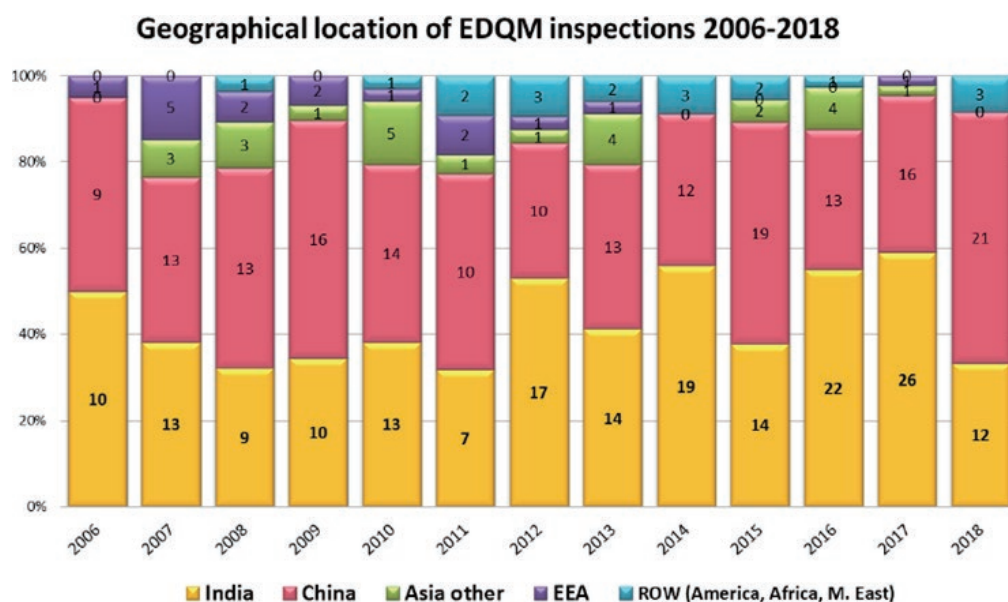


Fig. 5 The distribution of outcomes of EDQM inspections is given in the following chart (EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018 から引用)

造所の査察を行っていた。よって、これらの国の原薬が多く利用されていることが推察される (Fig. 5)。

安定供給に関する問題

安定供給に関する最近の話題として、セファゾリンをはじめとする抗菌薬の供給問題があげられる。セファゾリンは、感染症の治療や手術期の感染予防に広く使われる医療上重要な原薬であるが、約9か月の間供給停止の状態であることが報道された。当該原薬はダブルソース化も実施済みで、イタリアにある2か所の製造所から調達していたが、このうちの1か所で製造していた原薬に不溶性異物が多く混入しはじめたため、もう1か所からの調達を進めていたが、原薬出発物質であるテトラゾール酢酸を製造していた中国の製造所が環境規制の問題で製造を中止したため、供給不足を招いたとのことであった。

セファゾリンに限らず、現在、抗菌薬の製造の多くを海外に依存していると思われる。抗菌薬は、医療上必須の医薬品であるため、国内製造が望まれるが、耐性菌対策を目的とした適正使用推進策で市場規模は小さくなっている。さらに、セファゾリンをはじめとする β -ラクタム系の抗菌薬の製造においては、特段の封じ込め対策が求められており、専用化や特別な空調設備が必要となる等、規制面、製造コスト面から国内製造への課題は多いと考える。

この他、バルサルタン原薬から発がん性が疑われ

る物質であるN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) が検出されたことに端を発し、日本でもクラスI回収が行われた。その後、同様にN-ニトロソジエチルアミン (NDEA) が検出され、世界的にも、イルベサルタンやロサルタン等、サルタン系医薬品の回収がおこり、米国ではこれらの医薬品の供給不足に陥る事態となったことも記憶に新しい。NDMAやNDEAは、バルサルタンの類縁物質というわけではなく、テトラゾール環を含むサルタン系原薬の製造過程において特定の反応条件が満たされている場合に生成する可能性があり、また、汚染された原材料や設備が使用されている場合に混入する可能性がある不純物⁴⁾ とのことである。発端となった中国のZhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., LTDにおいては、溶媒の変更がNDMA混入の原因であると想定されている。原薬メーカーとしては、生じうるリスクを最新の知見と最新の分析方法をもって十分に検討した上で、製造方法の開発や変更を行わなければ、品質が確保できず安定供給にも支障を来すこととなる事例であった。

さらに、直近では新型コロナウイルスの感染拡大による安定供給への影響も懸念される。インド政府は、3月3日に13種類の原薬とその製剤計26製品について輸出制限を実施した⁵⁾。具体的には、アセトアミノフェン (パラセタモール)、チニダゾール、メトロニダゾール、アシクロビル、ビタミンB₁、B₆、B₁₂、プロゲステロン、クロラムフェニコール、

エリスロマイシン、ネオマイシン、クリンダマイシン、オルニダゾールとその製剤であった。アセトアミノフェンを除きその他の原薬については、4月6日の **Amendment** で制限が解除された⁶⁾ものの、インド全土のロックダウン等によりインド国内の物流が停滞しているため、日本国内の医薬品においても影響が見られた。

また、医薬品に限らず、各国の航空便の運航停止や減便が行われていることなどで、国際的な物流網にも大きな影響を与え、様々な物資の安定供給に支障をきたしている状況も見られる。

このように、新型コロナウイルスの感染拡大等、不測の事態が発生した場合を想定すると、インドや中国など海外1国に頼りきることは一定のリスクがあることが明確になった。

なお、今回の感染拡大ではマスク不足が大きな問題となった。マスクは平時、約8割を海外で生産し輸入していたようで、多くを輸入に依存した状況下、新型コロナウイルスの感染拡大で世界的に需要が高まったことにより、輸入が大きく抑えられ、マスク不足が深刻になった。このため、日本政府は国内生産メーカーに設備導入のための補助金を拠出し、国内での増産体制の支援を行った。

特別な機能を有しないマスクの場合は、迅速に国内で増産することが可能であるが、医薬品の場合は困難である。承認内容に変更が必要な場合が多いと考えられるからである。新たな製造所の追加や新規設備の導入、また、既存製品であったとしてもバッチサイズの変更や製法改良等を実施し増産を行おうとした場合、一部変更承認申請に該当すれば、変更の審査に長時間を要する。新規業者が製造を開始しようとした場合はさらに困難で、業許可取得、GMP 遵守等、様々な規制要件をクリアしなければならない。今回のマスク生産の国内回帰支援策のように迅速に国内で増産体制をとるといような対応は困難であろう。

さらに、品質の観点でも問題が見られた。政府が配布を決めた布マスクに関しては、海外で生産したものを輸入していたようであるが、優先的に配布された妊婦向けの布マスク等において不良品が大量に見つかった。配布したマスクの回収が行われ、配布前の検査の強化が進められた。当たり前のことではあるが、例え緊急時であったとしても、品質不良は許されず、国民には受け入れられない。さらに、マ

スクと異なり医薬品の場合は、見た目では不良が判別できないため、不良医薬品でも使用される可能性があり、使用者に健康被害等を発生させてしまう危険性がある。治療のための医薬品によって健康被害が引き起こされることは決して許されない。

これらのことから、医薬品に関しては、より一層の危機管理をしておくことが重要であり、原薬に限らず製剤化工程についても国内製造所も含めた複数個所を確保しておくことが望まれるであろう。

ただし、複数製造所の確保は、コスト面等でデメリットもある。例えば、原薬の複数ソース化を実施した場合、原薬製造所1製造所あたりの購入数量は減少するため、原薬製造所としては製造コストが上昇する方向に向く。また、製造販売業者にとっても、複数の原薬製造所を管理する必要があるため、定期的な製造所の監査等をより多く実施する必要がある、管理コストが上昇する方向となる。

このような状況下であったとしても医療費抑制を目的とした薬価改正の圧力は強く、製造販売業者としては原薬コストを下げる必要があるため、ダブルソース化が達成できたとしても、より安価な原薬を優先的に購入すると考えられる。原薬製造業者としては、大量に購入してもらえれば、大量生産によるコストメリットを出すなどして利益を確保し、設備の維持向上に向けてリソースを投入しやすいが、少量しか購入されない場合は利益の確保も難しく、結果的に設備の維持管理が難しくなり製造中止という方向へ向きやすい。製造する企業が減り寡占化がすすんだ場合、いっそうダブルソース化は難しくなる。

日本の医薬品市場は現時点では堅持されているが、グローバルの医薬品市場における日本の比率は下がってきており、今後は医療費抑制の動きからも市場規模の大きな拡大は期待できない。これに対し、ASEAN, BRICS 等の新興国の医薬品市場は大きな伸びが期待できる。我々原薬メーカーも、海外進出を積極的に行う必要がある。海外進出時は、海外当局からの査察や審査に対応しなければならないため、外国語での資料の作成、通訳の確保、日本と異なる視点で行われる調査・審査等、困難に直面することも多い。しかし、これらの困難を乗り越え、国際競争に通用する品質とコストを兼ね備えた原薬を供給する必要がある、日本医薬品原薬工業会では、GMP 委員会や法規委員会といった技術的事項を検

討する委員会内で情報交換や相互研鑽を行っているところである。

規制の動向と業界への影響

現在、原薬業界で関心を集めている事項として、昨年（2019年）12月4日に公布された薬機法改正が挙げられる。特に、製造所ごとのGMP適合性調査の導入、保管のみを行う製造所の扱い、変更計画（PACMP）による変更手続きの導入、薬事に関する業務に責任を有する役員の明確化等について注視している。これらは公布から2年以内の施行ということで、現時点でその運用の詳細は決まっていないが、優れた医薬品をより安全・迅速・効率的に提供するための施策ということであり、規制緩和の方向と法令遵守体制の強化というメリハリの利いた改正であると感じている。詳細な運用方法については日本製薬団体連合会（日薬連）も参加し行政と協議しているところのようであり、日本医薬品原薬工業会としてもスムーズな導入と順守にむけて尽力していきたい。

また、GMP省令の改正も予定されている。改正がアナウンスされてから長期間経過しているが、これまで公表されてきた改正案を見る限り、その方向性は変わっていないようである。改正内容は多岐にわたっており、ICH Q10 医薬品品質システムを元にした上級経営陣の責任に関する事項や、2013年8月30日に改訂されたGMP施行通知に追記された品質リスクマネジメント、原料及び資材の参考品保管と製品の保存品保管、製品品質の照査、安定性モニタリング、原料等の供給者管理等の要件を省令へ取り込むことが検討されているようである。また、データインテグリティの要件も追加され、文書や記録の完全性を確保するための手順書の設置が求められるようである。正式な省令改正を待って、内容の再確認をすすめたい。なお、GMPは、その要件を達成するための手法が種々あり、実際に運用する段階でどう対処すればいいのか悩むことが多いが、原薬製造業者としては、査察官に対してGMP要件を満たしていることを、根拠をもってクリアに説明することが大切であると考えている。日本医薬品原薬工業会内でもGMP委員会を中心に熱心に情報収集と相互研鑽を実施しているところである。

この他、近年、原薬業界内でよく話題にのぼるガイドラインとして、ICH Q3D 医薬品の元素不純物

ガイドラインやICH M7 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインがある。

Q3D 元素不純物については、日本薬局方への収載に関連して業界内でも様々な議論が行われており、原薬メーカーの立場として日本医薬品原薬工業会も議論に加わっているところである。日本国内においては、現時点で厳密に言えば既存の原薬には適用されないと解釈できるが、海外等に展開している原薬については現地規制当局からデータの提出を求められている状況である。いずれにせよ、原薬中の元素不純物量は、製剤中の元素不純物量に影響を与えるため、管理していく必要がある。

M7 変異原性不純物については、先に述べたNDMAの問題から、既存原薬についても関心がもたれている状況である。また、Q3D同様、海外等に展開する場合などは現地規制当局からデータの提出を求められていることもあり、ジェネリック医薬品原薬についてもその対応方法が検討されているところと理解している。

不純物の管理は、品質確保の上で最も重要な要素と考えるが、分析技術の向上と安全性に関する新たな知見等によってどんどん厳しくなっている状況であり、ある種の原薬の安定供給に影響を与える可能性も否定できない。

原薬 GMP 遵守に向けた課題

安定供給に影響を与えるリスクとして製造所のGMP遵守状況の不備も挙げられる。規制当局から重い処分を受けた場合、製造を停止せざるを得ない。また、GMPに問題がある場合は、品質に影響を与える可能性も高い。よって、GMP遵守は、品質確保及び安定供給の両側面から必須である。

GMP遵守に向けては、規制当局が公開している「製造所の不備」に関する情報が参考になる。

GMP査察を実施している規制当局は多数あるが、今回は原薬製造所の話題ということで、EDQMに着目し、EDQMが公開しているデータを参照した。EDQMは欧州薬局方を所管している欧州の規制当局であるが、CEP（Certification of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia）の発給に際して、EU GMPへの遵守状況を確認している。CEPに関連する製造所であれば欧州内だけでなく欧州外の前薬製造所も査察している。この

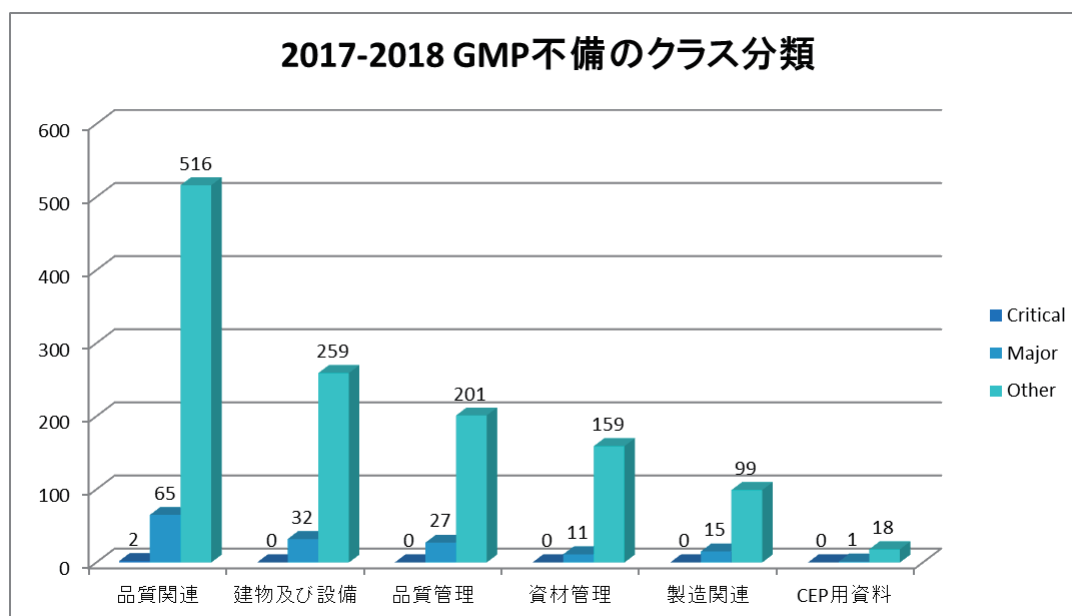


Fig. 6 EDQM 査察における不備事項のクラス分類と領域
(EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018 から作成)

EDQM が 2006 年から 2018 年の間に実施した査察で見られた不備が、EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018⁷⁾ としてまとめられ公開されている。この期間中に 425 件の査察が実施され、このうち適合と判断された件数が 331 件で 78%、不適合と判断された件数が 94 件で 22% であった。また、直近の 2017-2018 年の査察において確認された不備に関し、その重大性のクラス分類と不備が見られた領域とを Fig. 6 に示した。クリティカルな不備、メジャーな不備、その他の不備、これら全てにおいて、品質関連の分野（EU GMP Part II⁸⁾ のセクション 1, 2, 3, 6, 12, 13, 15, 16 に該当）での不備が最も多くなっており、次いで建物と設備（EU GMP Part II⁸⁾ のセクション 4, 5 に該当）での不備が多くなっていることが示されている。

具体的な内容として、以下の不備が例示されている。

まず、品質関連においては、

- ①品質部門による GMP 活動の管理監督が不十分
 - ・紙と電子の双方において、記録や文書化が有効にできていない
 - ・生産とラボ活動の概括が不十分
 - ・苦情、逸脱、OOS、変更管理といった品質イベントの調査が不十分または過少報告されている
- ②記録・文書化の不正
 - ・数値や日付の書換え

- ・作業がタイムリーに記録されていない
- ・記録がでてこない
- ・製本されたログブックの代わりにルーズリーフを使用

③品質リスクマネジメントの原則が、生産活動、逸脱、変更といった分野に適切に適用されていない

④年次品質照査が自社の品質ツールとして利用されていない

- ・全てのバッチが照査対象として反映されていない（同じプロセスで製造される非 CEP グレードが対象になっていない）
- ・トレンドの検出や調査がされていない

⑤不十分な教育訓練

- ・上級マネジメント層に対して、GMP 関連のトレーニングがされていない
- ・トレーニング効果の評価がない、または限定的

⑥不十分なバリデーション

- ・回収溶媒の使用、混合、粉碎といった工程について対応がされていないことがある
- ・洗浄バリデーションの様々なアプローチに関する知識の欠如

といったことが挙げられている。

次に、建物と設備に関しては、

- ①以下に起因する汚染および／または交差汚染のリスク
 - ・施設の設計が不適切

- ・設備のクリーニングが不十分
- ・設備のメンテナンスが不十分

②設備の適格性評価に係る適切なユーザー要求仕様書（以下、URS）の欠如

③生産やラボで使用するコンピュータ化システムの管理に関する適切な科学的アプローチの欠如

- ・適切な URS の欠如
- ・バリデーション要件に関する知識が不十分
- ・アクセスコントロールがない、もしくは不十分でトレーサビリティを失うリスクがある
- ・不正防止のための管理が不十分
- ・監査証跡のレビューが欠如している、または不十分
- ・IT スタッフが GMP に関する知識を持っていない、または欠如している

等が挙げられている。

この他、米国の規制当局である Food and Drug Administration (FDA) の原薬製造所査察における不備事項をまとめた記事⁹⁾によると、2018 年度に原薬製造所向けに出された Warning Letter の中で多かった不備事項としては、文書化と記録に関することであった。これらは、EDQM の結果とも共通している。

以上は規制当局からみて、原薬製造業者として不備が多い事例ということであるが、我々原薬製造業者としては、同様の事例がないか確認を行い、頑健な品質システムを構築し、品質確保、安定供給に努めていきたい。

最後に

医薬品業界においてもグローバル化が進み、原薬の製造はインドや中国を中心に輸入に依存しつつある。また、医療費適正化の施策が進む中、コストの問題は避けて通れない。このような中でも、日本の原薬製造所としてその良さをアピールできる場所がある。人件費等を含め製造コストそのものは海外製造所に勝てない面は否めないが、品質情報や変更、逸脱の連絡等、タイムリーで詳細な交渉の手間に関し、見えないコストが抑えられる点は強みであると感じている。品質の安定感という観点では、日本は一定レベル以上を保っているとみられる。

日本医薬品原薬工業会の会員企業内で「日本産原薬の価値と強み」についてアンケートを実施した結

果では、品質、安定供給、信頼性、GMP コンプライアンス、納期、技術力等について、価値や強みがあると考えていた。我々日本の原薬製造所はこれらの強みを伸ばし、さらにコストダウンの努力をすることで、国際競争に勝ち残れる「日本品質」を世界に届けたいと考えている。

資源が乏しい日本にとっては、付加価値の高い製品を製造する医薬品産業を維持発展させることは国益にも資する重要な事項と考えている。また、世界の人々の健康に貢献する医薬品の原薬製造を担うことは崇高で価値の高いものと考えている。この医薬品産業の中で、「品質に対する信頼性」と「安定供給」をキーワードに純良な原薬を供給する原薬製造業者一丸となって貢献していきたい。

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。

参考文献

- 1) 三菱 UFJ リサーチ & コンサルティング株式会社。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 31 年 3 月
- 2) FDA. Safeguarding pharmaceutical supply chains in a global economy, October 30, 2019
- 3) European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, Certification of Substances Department. EDQM inspections and trends of deficiencies Overview 2006 to 2018, PA/PH/CEP (18) 56, April, 2019
- 4) European Medicines Agency. Sartan medicines: Companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities, EMA/248364/2019 Rev 1, April 17, 2019
- 5) Government of India, Ministry of commerce & industry. Notification No.50/2015-2020, March 3, 2020
- 6) Government of India, Ministry of commerce & industry. Notification No.02/2015-2020, April 6, 2020
- 7) European Medicines Agency. Report on the international active pharmaceutical ingredient inspection programme 2011-2016, March 2018
- 8) European Commission. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union Volume 4, Good manufacturing practice, Medicinal products for human and veterinary use, Part II: Basic requirements for active substances used as starting materials, August 13, 2014
- 9) ECA Academy. Frequent GMP deficiencies at API manufacturers reflected in warning letters-current trends, October 2, 2018