



CPHI Japan 2023 「原薬の安定供給を巡る諸課題」 医薬品の安定確保のために企業が取るべき対応

2023年4月20日

熊本保健科学大学 品質保証・精度管理学共同研究講座

特命教授 蛭田 修

CPHI Japan 2023 「原薬の安定供給を巡る諸課題」 医薬品の安定確保のために企業が取るべき対応

1. 医薬品安定確保における課題
2. 原薬の安定調達の課題
3. 医薬品企業の課題
4. 医薬品企業としてとるべき対応
(製造業者と製造販売業者の連携強化)

最近の医薬品供給不安の主な要因と負のスパイラル

トリガー



供給の滞り、回収→市場からの製品の消失

代替品の需要

二次的要因



業界全体の供給能力の弾力性不足

- ・長期のリードタイム
- ・規模の問題
- ・設備投資、新規参入意欲

情報提供の不足

根底には
薬価の問題

不信感、
必要な情報の不在

欠品、出荷調整

最近の医薬品供給不安の主な要因(原薬等の調達上の課題)

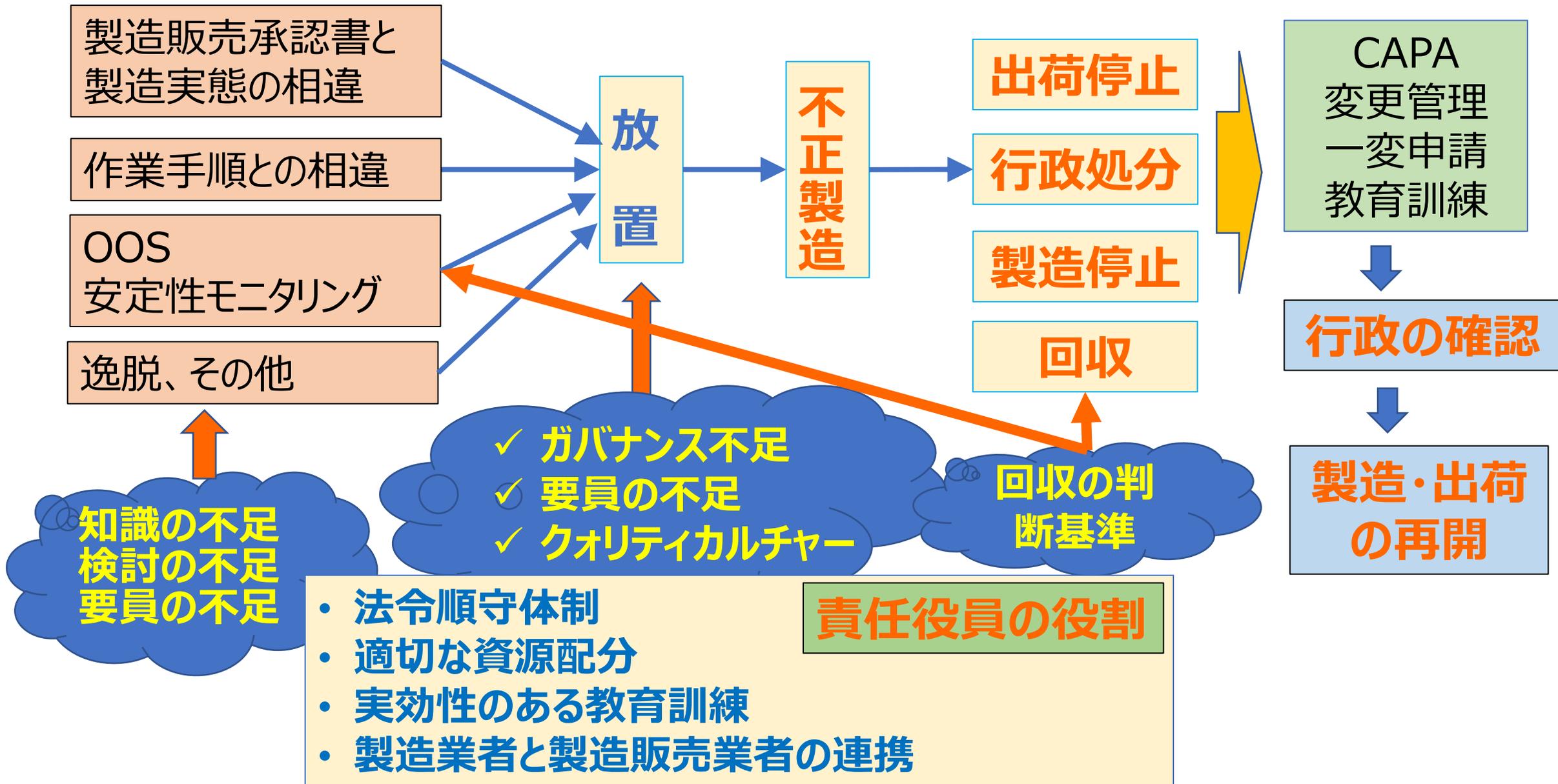
	抗菌薬問題	Covid19関係	ウクライナ情勢
概要	抗菌薬について、中国等での原薬製造上のトラブル、原料製造停止に起因する供給停止	Covid-19の拡大に伴い、麻酔薬や経口ステロイド剤の需要が急増し、供給が滞った。	ロシアのウクライナ侵攻やそれに伴う西側諸国のロシア制裁
直接的な要因	<ul style="list-style-type: none"> ・原薬製造所の品質問題 ・原薬原料の環境政策による供給停止 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造、物流の滞り（都市ロックダウン） ・製造国における医薬品の困り込み 	今現時点では限定的 <ul style="list-style-type: none"> ・輸送費の高騰

課題

- ・原薬サプライチェーンの海外依存
- ・いびつなサプライチェーン構造
上流工程が同一製造所
- ・政策による供給停止
- ・外国の原薬製造所管理の困難さ

「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」

後発医薬品の不正製造問題の発生要因



医薬品の安定確保（供給）に向けた課題

原薬の安定調達に関する課題

環境対策等による突発的な製造停止

品質問題

- ・原薬サプライチェーンの海外依存
- ・いびつなサプライチェーン構造
上流工程が同一製造所
- ・政策による供給停止
- ・外国の原薬製造所管理の困難さ

製剤製造所の不正製造に関する課題

GMP違反

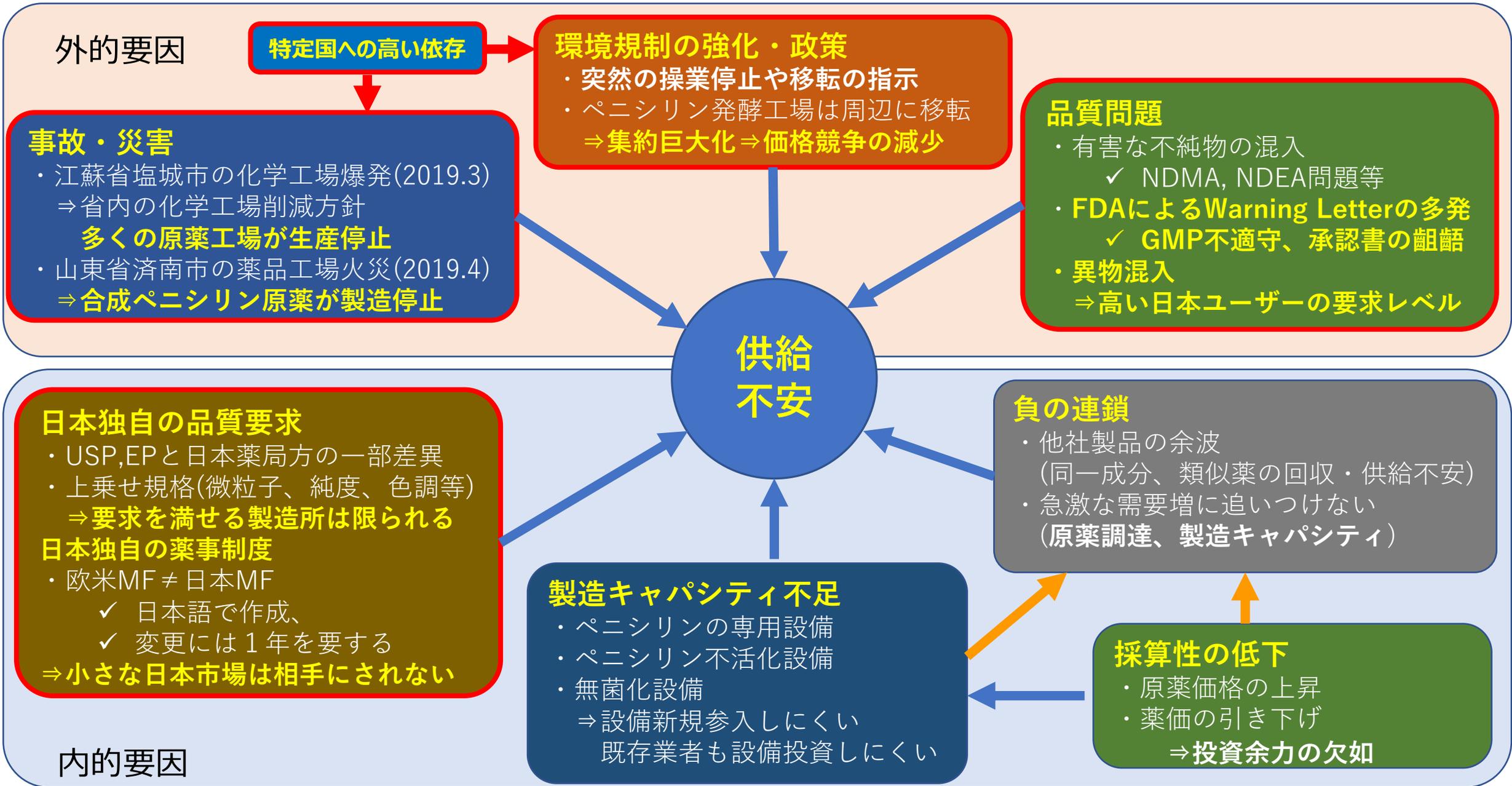
製造販売承認書と製造実態の相違

- ・法令順守体制
- ・適切な資源配分
- ・実効性のある教育訓練
- ・製造業者と製造販売業者の連携
- ・責任役員(経営者の責務)

CPHI Japan 2023 「原薬の安定供給を巡る諸課題」 医薬品の安定確保のために企業が取るべき対応

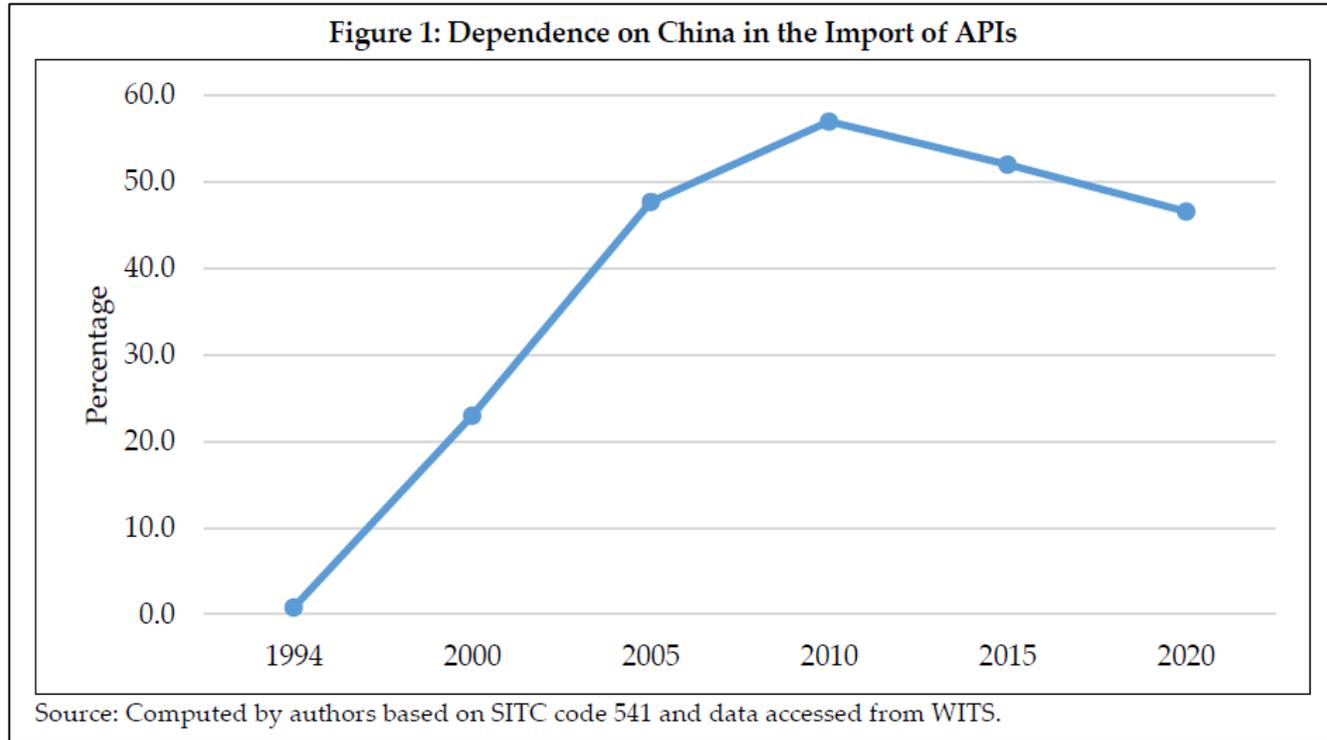
1. 医薬品安定確保における課題
2. 医薬品原薬の安定調達の課題
3. 医薬品企業の課題
4. 医薬品企業としてとるべき対応
(製造業者と製造販売業者の連携強化)

医療用医薬品原薬の安定調達への阻害要因



インドにおけるAPI, API原料の中国依存

特に中国からの輸入比率の高い
原薬(API)及びAPI原料



Reji K Joseph & Ramaa Arun Kumar, Reducing Import Dependence on APIs in the Indian, Institute for Studies in Industrial Development, December 2021

特に発酵生産物(API, 原料)の
中国依存度が高い



API or 中間体	中国からの輸入比率 (%)
ストレプトマイシン	100.0
テトラサイクリン	99.6
ルフロキサシン	99.5
スルファジアジン	99.4
パラアミノフェノール (アセトアミノフェン最終中間体)	99.3
シプロフロキサシン	97.1
リファンピシリン	95.9
ネオマイシン	95.8
ペニシリンG/6-APA	95.0
ゲンタミシン	92.3
ビタミンB6	74.9
アシクロビル	72.1
エリスロマイシン	71.5
ビタミンB1	66.2
アスピリン	29.2

Based on the Average Value of Imports during 2018-2020

日本における後発医薬品使用促進策の経緯

平成25年4月「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」策定

○後発医薬品の数量シェア※を60%以上(H30年3月末まで) →80%(R2年9月まで)

- － 主な取組内容 －
- | | |
|----------------|----------------------|
| ① 安定供給 | ④ 使用促進に係る環境整備 |
| ② 品質に対する信頼性の確保 | ⑤ 医療保険制度上の事項 |
| ③ 情報提供の方策 | ⑥ ロードマップの実施状況のモニタリング |

※後発医薬品に置き換えられる先発医薬品及び後発医薬品をベースとした数量シェア

日本製薬団体連合会「ジェネリック医薬品供給ガイドライン(平成26年3月)」原薬の安定確保のための留意事項

- ・ **製造先の選定**
 - ① 製造所の製造能力と品質保証体制、**安定供給する能力**を有することを確認
 - ② 原薬等登録原簿（マスターファイル）の**国内管理人の適格性を確認**すること。
- ・ **供給契約**
 - ① 供給中止する場合の事前報告には、十分な時間的余裕を設定
 - ② 品質問題等が生じた場合の迅速な情報提供義務の設定。
 - ③ 製造方法、製造場所等を変更する場合の情報提供及び協議
- ・ **製造所との連携**
 - ① **製造所と緊密な連絡による生産の状況の把握**
 - ② **製造所への製造管理及び品質管理の確認は原則実地**
 - ③ 原薬の供給状況、製剤の市場性等を踏まえて、原薬の**ダブルソース化**などの対応を図る

日本製薬団体連合会「医薬品の安定供給に関する自己点検の実施について(2019年7月)」

- ・ 医薬品の安定供給に対するリスクの「見える化」
- ・ 医療上の必要性が高いと判断される医薬品を優先
- ・ 早めに対策を進め、安定供給の確保に努める。

原薬等の安定調達の確保に関するチェックリスト

CPHI Japan 2023 「原薬の安定供給を巡る諸課題」 医薬品の安定確保のために企業が取るべき対応

1. 医薬品安定確保における課題
2. 原薬の安定調達の課題
3. 医薬品企業の課題
4. 医薬品企業としてとるべき対応
(製造業者と製造販売業者の連携強化)

医薬品の安定確保を図るための取組（現状と今後の取組）

医薬品の安定供給の責務は、一義的には各企業にあるが、重要な医薬品については、国も各企業の取組により積極的な関与が必要。**医療上必要不可欠であって、汎用され、安定確保について特に配慮が必要な医薬品を選定し、カテゴリを考慮しつつ、以下に掲げるような対応を順次進める。**

安定確保に特に配慮を要する医薬品「安定確保医薬品」の選定

※日本医学会傘下の主たる学会の各専門領域において、医療上必要不可欠であって、汎用され、安定確保が求められる医薬品として、専門領域ごとにそれぞれ10成分を検討対象として提案

※以下の要素を勘案して、カテゴリを取り決める予定。

- イ) 対象疾患が重篤
- ロ) 代替薬がない
- ハ) 多くの患者が服用
- 二) 各医薬品の製造の状況やサプライチェーンの状況等

(1) 供給不安を予防するための取組

⇒下線：今後予定している新たな取組

①製造工程の把握

個別の医薬品の製造工程について、各社で把握・管理

抗菌薬10成分のサプライチェーンを厚労省で把握（マッピング）
⇒安定確保医薬品について、カテゴリを考慮しつつ、厚労省で各社の協力の下、サプライチェーンを把握（マッピング）

②供給継続の要請、製造の複数ソース化の推進

後発医薬品について、薬価収載後5年間の供給継続や複数ソース化を厚労省から要請
⇒安定確保医薬品について、在庫積み増しや、複数ソース化、サプライチェーンの国際展開等を要請（国もカテゴリを考慮しつつ、支援検討）

③薬価上の措置

保健医療上必要性が高い品目について、薬価改定時に、不採算品目は薬価を引き上げ、基礎的医薬品は薬価を維持
⇒（既存の仕組みの活用、安定確保医薬品の流通改善）

(2) 供給不安の兆候をいち早く捕捉し早期対応に繋げるための取組

④各社でのリスク評価

昨年7月から、業界団体において、医薬品の安定供給に関するチェックリストを策定し、自己点検（リスク評価）
⇒安定確保医薬品について、定期的な自己点検を実施。可能な場合には、判断のための客観的な数値的基準を設定

⑤供給不安事案の報告

各社に対して、医薬品の供給不安が発生しうる場合には、自主的に厚労省に報告するよう要請
⇒安定確保医薬品について、供給不安時の対応の事前整理、供給不安情報の事前報告（報告の対象は、安定確保医薬品以外も含む）、供給不安情報を必要に応じて公表（公表の仕方は要検討）

(3) 実際に供給不安に陥った際の対応

⑥増産・出荷調整等

代替薬を含め、各社で個別に増産、出荷・在庫調整等
⇒各医薬品、代替薬の医療現場での使用のされ方を考慮し、必要に応じ、診療指針等の記載内容の見直し

⑦迅速な承認審査

製造方法の一部変更を要する場合には、厚労省・PMDAにおいて迅速に承認審査等を実施
⇒（品質規格基準について国際整合化の観点から見直しの検討）

⑧安定確保スキーム

セファゾリンナトリウム注射剤の事案の際には、医療機関からの要請を個別に厚労省が受け付け、各社からの提供を調整
⇒安定確保医薬品を対象にカテゴリを考慮しつつ実施

医薬業界の取り組み

「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議とりまとめ（概要）」

医薬品業界としての取り組むべき事項（品質、GMP面での課題）

(1) 供給不安を予防するための取組

② 供給継続の要請、**製造の複数ソース化の推進**

安定確保医薬品について、**在庫積み増しや、複数ソース化、サプライチェーンの国際展開等**

(2) 供給不安の兆候をいち早く捕捉し早期対応に繋げるための取組

→ **監査の精度向上、タイムリーな情報収集**

④ 各社での**リスク評価**

安定確保医薬品について、定期的な自己点検を実施

⑤ 供給不安事案の報告

供給不安時の対応の事前整理、供給不安情報の事前報告、必要に応じて公表

(3) 実際に供給不安に陥った際の対応

⑥ 増産・出荷調整等

代替薬を含め各社で個別に増産、出荷・在庫調整等⇒必要に応じ、診療指針等の記載内容の見直し

⑦ **迅速な承認審査**

品質規格基準について国際整合化の観点から見直しの検討

安定確保策への取組みにあたっての課題と対応策

課題		想定されるリスク要因	対応策
リスク要因の早期発見と対策	→	早期の情報入手	自己点検、早期供給調整
カントリーリスク	→	環境対策	連絡体制、情報収集 セカンドソースの確保
原薬製造所の被監査の負担増、 それに伴う監査の制限（監査頻度、 監査日数）	→	GMP違反の見逃しリスク	GMP監査の充実
購入量が少ない場合等、相手先の 理解が得られにくい	→	購買力の不足	購買力の向上
製造業者が限られている原薬原 材料の調達	→	業者の撤退、ビジネス上の 魅力の消失	原薬製造業者の 製造意欲の向上
海外製造所の日本の法規制の 理解	→	独自の法規制	法規制の調和



購買力を低下させる3つの要素

(1) 購買量の不足

・日本市場の魅力の低下



・日本向け原薬は欧米の1/5～1/2程度
・売り上げ規模の少ない医薬品メーカーが多い

(2) 日本独自の品質要求

・上乘せ規格(純度、色、異物等)
・日本薬局方とEP, USPとの差異



・要求を満せる製造所が限定
・製造工程、試験項目や試験方法の追加
(製造に手間がかかる)

(3) 日本独自の薬事制度

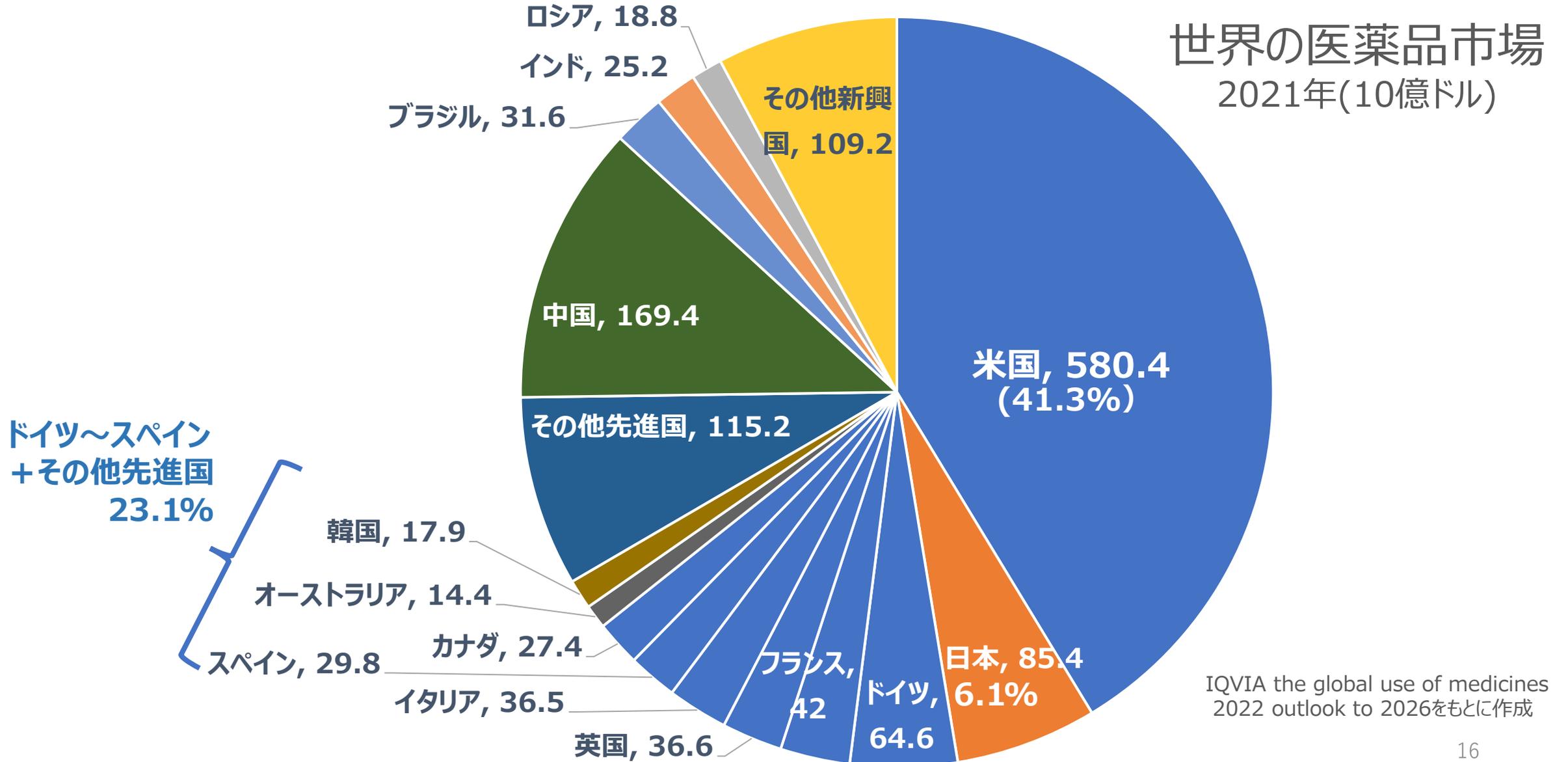
欧米と日本の薬事制度の差異



・外国製造所登録制度
・日本語の薬事資料の作成
・変更制度の差異*

* 日本は変更申請の承認に1年を要するため、審査期間中は欧米向けと日本向け原薬で製法が異なるケースが生じる

購買力向上に向けた課題



CPHI Japan 2023 「原薬の安定供給を巡る諸課題」 医薬品の安定確保のために企業が取るべき対応

1. 医薬品安定確保における課題
2. 原薬の安定調達の課題
3. 医薬品企業の課題
4. 医薬品企業としてとるべき対応
(製造業者と製造販売業者の連携強化)

購買力向上のための方策

品質要求の見直し

学会・行政の理解

欧米の要求レベルとの調和

- ①日本薬局方のEP, USPとの調和(一般試験法、医薬品各条)
- ②品質規格の欧米での承認内容との調和
- ③上乗せ規格の見直し



海外製造所の技術レベル、コンプライアンスの向上

- ①製造所監査、技術指導等による製造所管理の強化
- ②原薬複数ソース化の推進(日本に対応可能な製造所増)

欧米の薬事規制との調和

行政の理解

- ①登録制度・申請資料の欧米との調和(英語での受付)
- ②変更制度の欧米との調和



- ①製造所とのコミュニケーションの確保、タイムリーな変更管理
- ②原薬複数ソース化の推進(日本に対応な製造所増)

第十九改正日本薬局方作成基本方針について

(令和3年10月25日)

2. 作成方針 – 日本薬局方改正の5本の柱 – (抜粋)

第三に、医薬品開発や市場及び**サプライチェーンのグローバル化**とともに、医薬品規制に係るガイドライン等が日・米・欧の三極から世界規模での国際調和・収束に移行し、また、薬局方収載試験法及び添加物を中心とした**医薬品各条の国際調和並びに調和事項の規制当局受入れが促進されている**こと、さらにはアジア地域での貢献等を考慮し、**日本薬局方の一層の国際化・国際統合化を図り、医薬品の開発と円滑な流通を支援する**ことが重要な課題である。

3. 作成方針に沿った第十九改正に向けての具体的な方策

(2) 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上

③ 医薬品各条の整備

サ. 試験法や項目の見直しが長期間行われず、国際的な水準から遅れをとっている場合や規格値が国際的な水準とかけ離れている場合には、優先的に見直しを図る

**改正原案作成
は製薬企業の
責務**

原案作成は新薬開発した企業(改正のメリットない場合が多い)

**↓
受益者負担の原則**

・受益者となる企業が協力して原案を作成できる枠組みの検討

・EP, USP収載試験法の分析法バリデーションの必要性

製造業者と製造販売業者の連携

医薬品の品質問題事案を踏まえた、製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について
令和4年4月28日 薬生監麻発 0428第2号

製造販売業者は、医療現場に供給される医薬品の品質に係る責任を負っており、「GQP 省令」に基づき、主体的な品質管理を行うことが求められるが、一連の事案における一部の製造販売業者では、特に、**製造販売業者による製造業者に対する管理が不十分**であったと考えらる。

再発防止にあたっては、**製造販売業者と製造業者間のコミュニケーションをより密**にし、医薬品の品質確保という**共通の目標に向けた相互連携を行う必要**がある。

このような背景も踏まえ、下記のとおり、製造販売業者及び製造業者が取り組むべき事項について示すこととした。



• 製造販売業者における組織及び人員体制の整備

- ✓ GQP省令に定められた業務の量を勘案し、十分な人員を配置する
- ✓ 責任役員の主導で、必要な人員、予算を確保できる体制を整備し、定期的に確認する
- ✓ 自己点検により人員が適切に配置され、GQP業務が実効性を持って行われているか確認する
- ✓ 教育訓練にて、自己点検の意義や方法、結果等について、GQP業務に携わる役員及び職員への周知徹底を行う。

「製造所における人員確保の考え方 (日薬連発第70号)」を参考

製造業者と製造販売業者間でお互いに提供すべき情報

製造業者から製造販売業者への情報提供

製造販売業者から製造業者への情報提供

当該製品に関する事項

定期的に提供

- 製品品質照査の結果

適宜連絡する

- 変更管理に関する連絡
- 安定性モニタリングに関する連絡
- 逸脱に関する連絡
- 品質情報（苦情）に関する連絡

必要な際に提供

- 製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる重要業績評価指標（KPI）
- 製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる重大な事象
- 製造所に起因する回収の情報及びその理由。

監査等の際に提供

- 都度調整

当該製造所に関する事項

- 製品品質の照査の結果の確認と評価
- 承認事項遵守のための承認事項に関する情報
- 製販が直接取り決めを締結している原料供給業者、外部委託業者を製造所が管理するために必要な情報
- 市場への出荷の可否の決定を行う者に対し、出荷の可否決定を行うにあたって必要な情報

• **必要な際に適切な情報提供がなされるよう、あらかじめ取決めを締結しておく**

まとめ：医薬品の安定供給に向けた課題の整理

原薬の安定調達

製剤製造所の不正製造

環境対策等による突発的な製造停止

品質問題

GMP違反

製造販売承認書と製造実態の相違

複数ソース化

製造所リスク評価

製造所監査

承認内容の提供

製造所情報の収集

製造所との連携強化

バイイングパワーの確保
(従来の枠組み、方法にとらわれない取り組み)

教育訓練
監査スキル
法令遵守体制
クオリティカルチャー醸成
知識管理

共同購買

薬事規制の調和

日局(各条)の調和

責任役員のコミットメント

GMP遵守の3原則(私見)

1.GMPを知ること

(知らなければ遵守は出来ない、意識せずに規則を破っているかもしれない)

- 教育訓練の機会を提供する (経営者)
- 教育訓練に参加する (経営者・従業員)

2.GMPを遵守できる資源を有すること

(経営者はGMPを遵守できるだけの資源を提供すること)

- 要求に対応した設備機器、 (経営者)
- ソフト面の資源の提供(要員の確保、時間の確保) (経営者)

3.GMPを遵守する環境(文化)を持つこと

(物理的な環境はもちろん、品質を最優先する組織文化が重要である)

- ポリシーが明示されている (経営者)
- クオリティカルチャー(正しい企業文化)が醸成されている (経営者)
- 確固とした判断基準を持つ (従業員)

ご清聴ありがとうございました

