

# ジェネリック製薬企業の 原薬の品質・安定確保の取り組み

日新製薬株式会社  
川俣 知己

# ジェネリック医薬品の原薬調達の位置付け

新薬は、世の中に存在しない化学物質等の創生から始まるため、医薬品の原薬は、新薬メーカー自らが製造するか、技術導出を行い、委託製造を行う

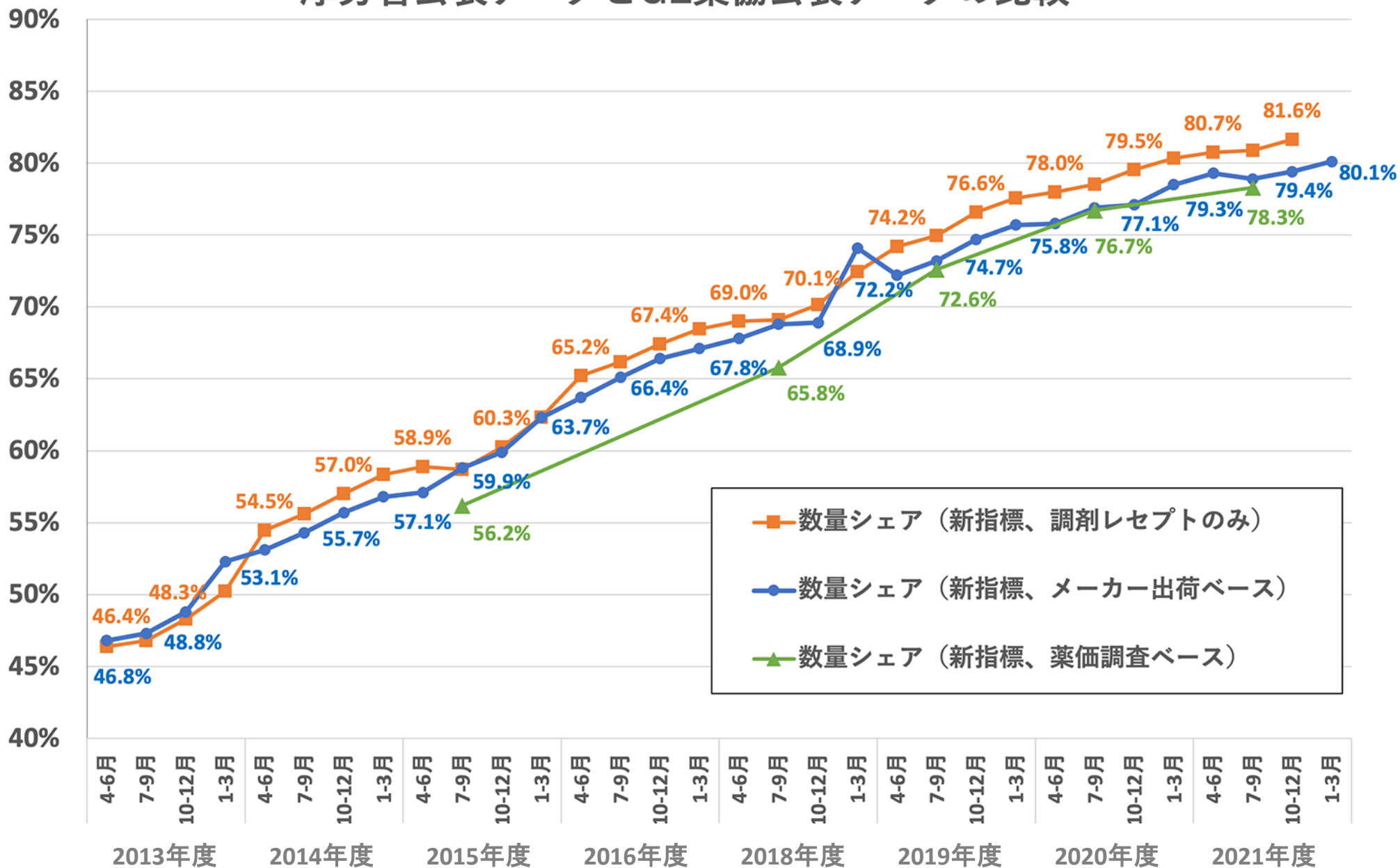
ジェネリック医薬品では、新薬の特許期間中にこの化学物質等の合成方法等を、世界中の原薬製造企業が開発する

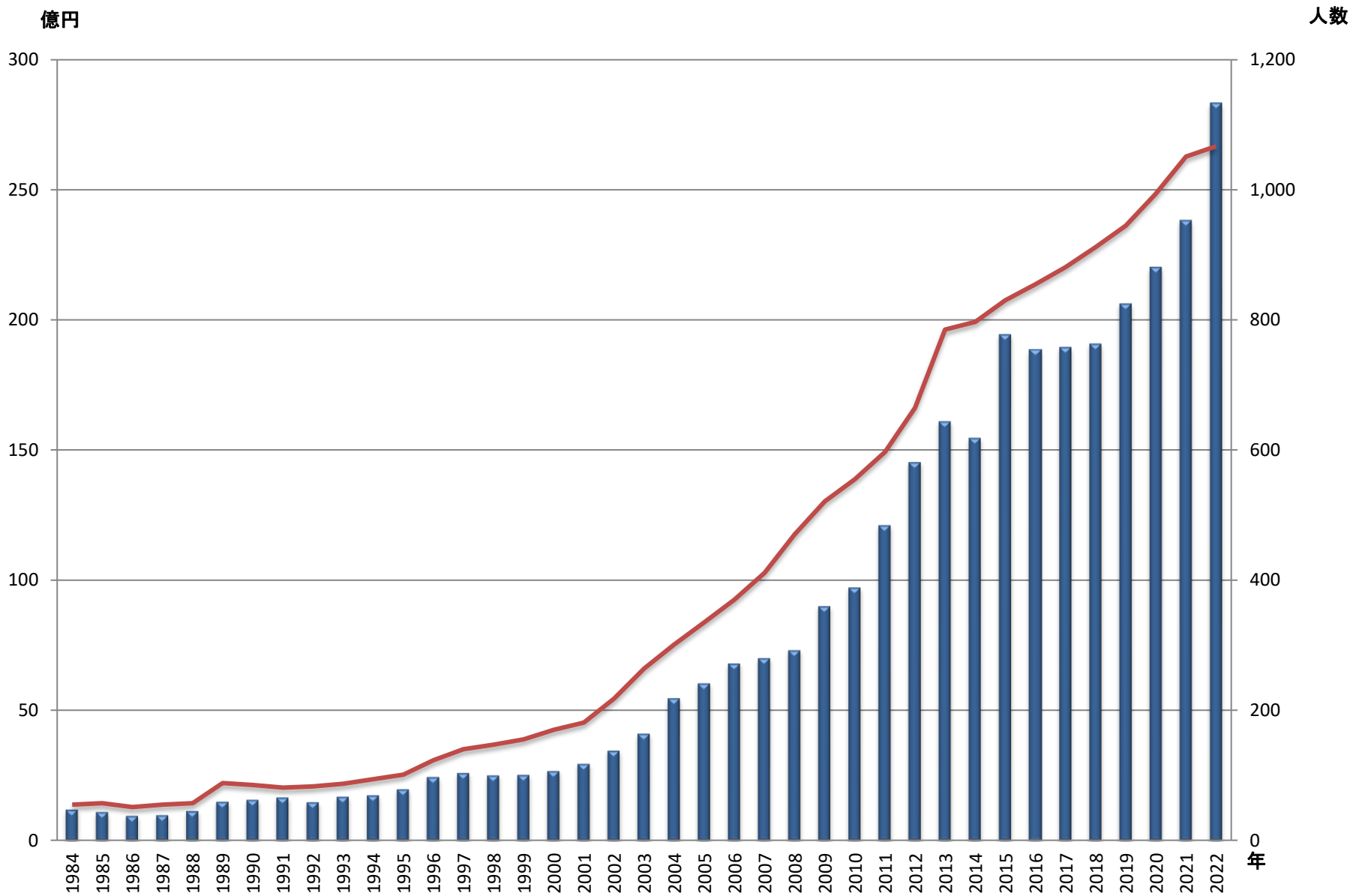
ジェネリック医薬品製剤製造企業は、こうした原薬製造企業から原薬を購入して、製剤を製造する方法を開発する分業化が進んでいることが多い

# 原薬選定スキーム

1. 供給時期
2. 特許回避
3. 品質・物性・安定性
4. 供給能力
5. コミュニケーション能力
6. 実績
7. 価格

# 厚労省公表データとGE薬協公表データの比較





| 品名               | 購入金額         |
|------------------|--------------|
| デュタステリド          | ¥523,313,000 |
| シロドシン            | ¥348,555,000 |
| レベチラセタム          | ¥329,455,800 |
| アムロジピンベシル酸塩      | ¥320,793,200 |
| タムスロシン塩酸塩        | ¥253,300,000 |
| エトリプタン臭化水素酸塩     | ¥215,070,000 |
| フェキソフェナジン塩酸塩     | ¥199,899,600 |
| クエチアピンフマル酸塩      | ¥168,864,500 |
| モサプリドクエン酸塩水和物    | ¥152,930,490 |
| アトルバスタチンカルシウム水和物 | ¥152,220,280 |
| セレコキシブ           | ¥115,139,840 |

| 品名          | 購入数量        |
|-------------|-------------|
| グルコン酸カリウム   | 63,400,000g |
| レベチラセタム     |             |
| 精製ブドウ糖 ブドウ糖 | 16,800,000g |
| 膵臓性消化酵素 T A | 15,000,000g |
| セレコキシブ      |             |
| アセトアミノフェン   | 7,520,000g  |
| ポビドンヨード     | 7,484,250g  |
| 塩化ナトリウム     | 5,960,000g  |
| 水酸化カリウム     | 4,900,000g  |
| エペリゾン塩酸塩    | 4,290,900g  |

# 原薬の製造所は製造国で決めるものではない より高い品質・安定供給の出来るの原薬ならびに製造所を選択

## 国内製造所

- 言葉の壁がない
- 納期・期限に対する安心感
- 治安面での安全性
- トラブル対応
- 安定供給に関する考え方

- 生産キャパシティが小さい
- 監査実績が少ない
- 価格が高い
- ICHに基づいたデータ不十分
- 申請までのスケジュールが遅い

## 良い点

## 悪い点

## 海外製造所

- 生産キャパシティが大きい
- 監査実績が多い
- 価格が安いものがある
- ICHに基づいたデータ十分
- グローバル展開している場合が多い

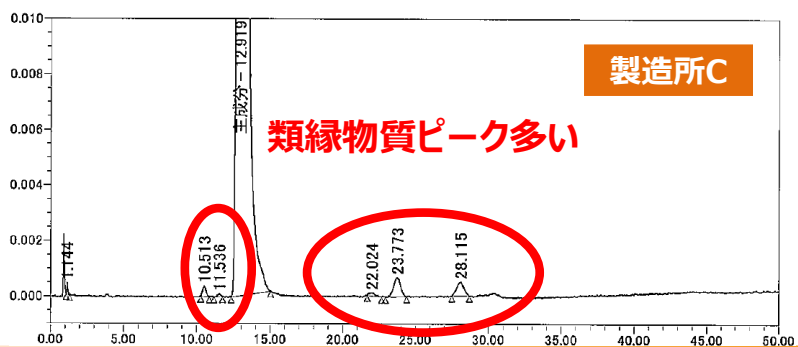
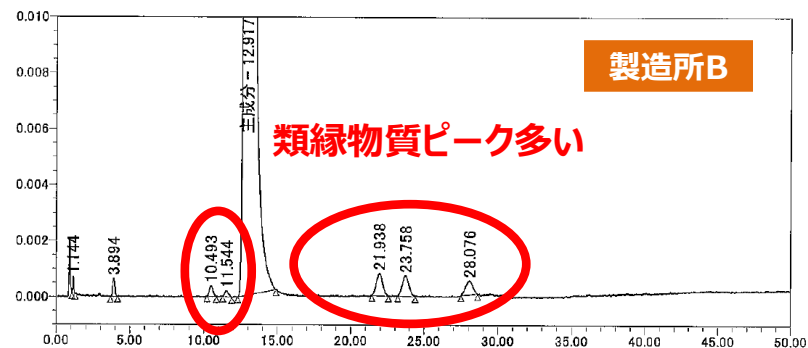
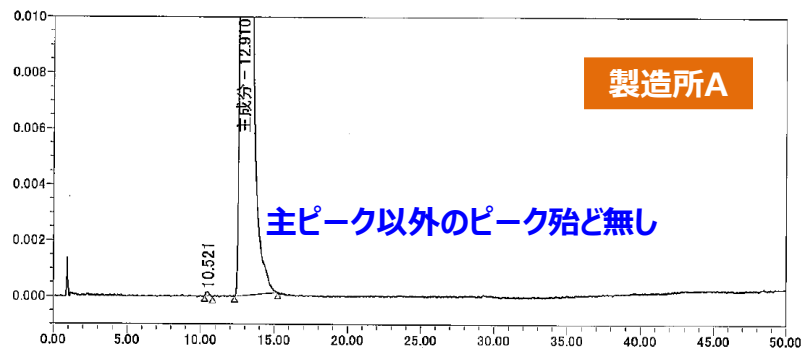
- 言葉の壁がある
- 納期・期限に対する不安定さ
- 治安面での不安国がある
- トラブル対応の融通に不安
- 日本国法規に対する理解不足

# 原薬選定スキーム 純度

## 液体クロマトグラフィー



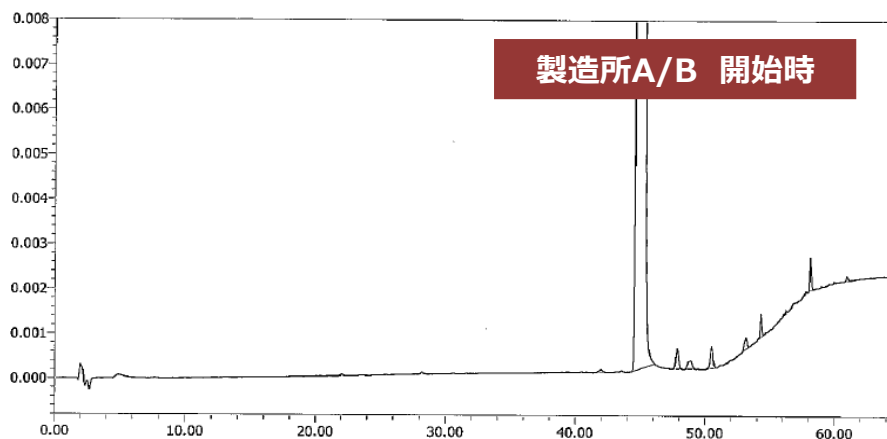
原薬A



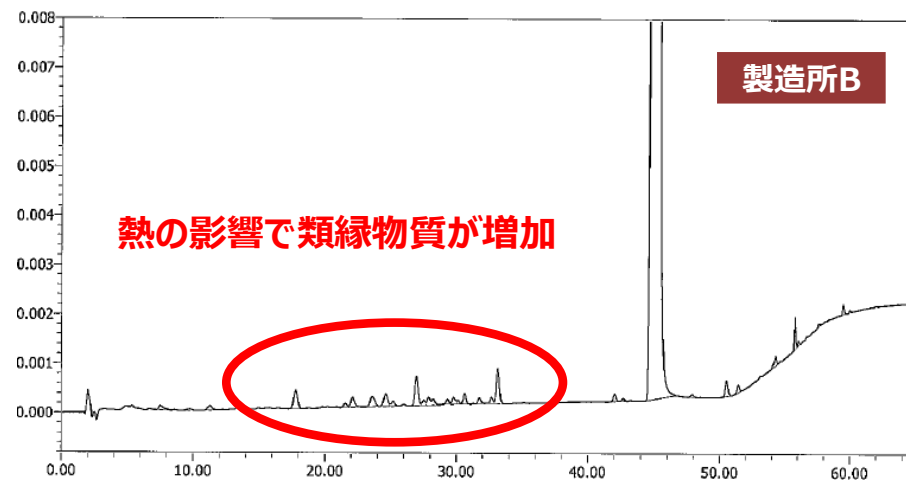
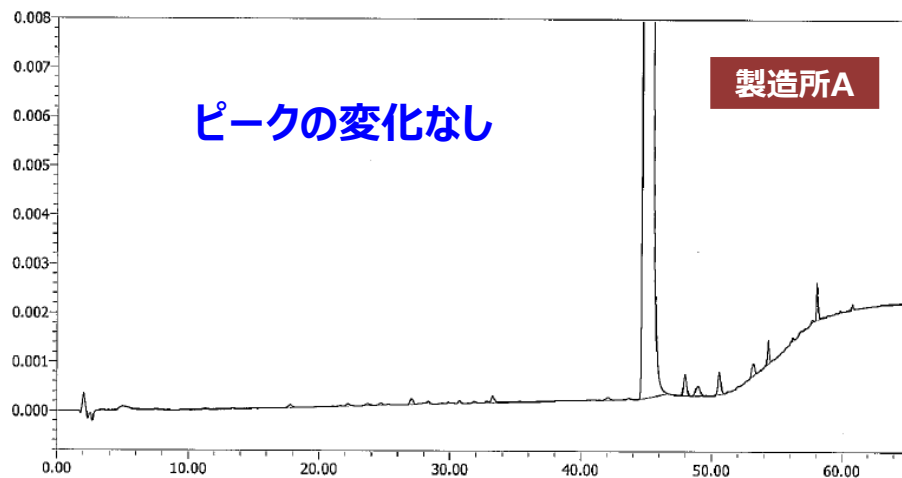


# 原薬選定スキーム 純度

原薬B



熱苛酷試験



# 原薬選定スキーム 純度

## 残留溶媒 Q3C

- 原薬製造方法の確認
- 残量溶媒の種類と残留量の管理

## 元素不純物 Q3D

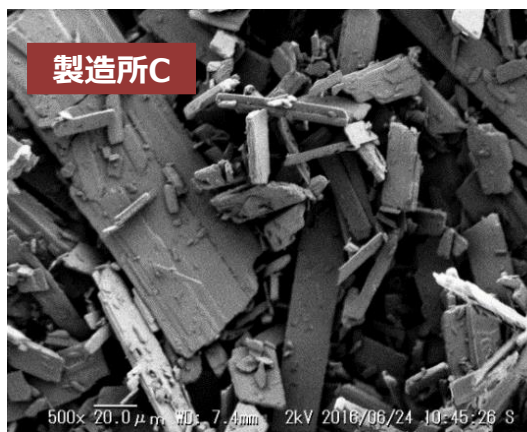
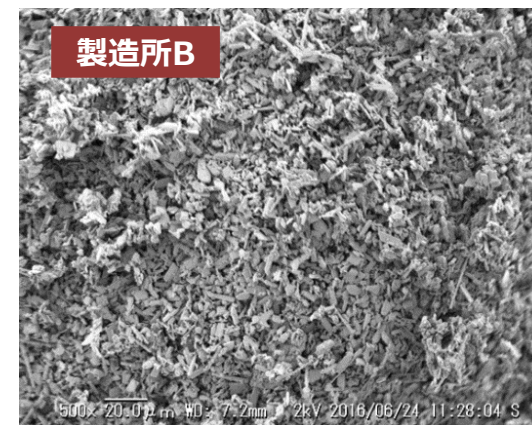
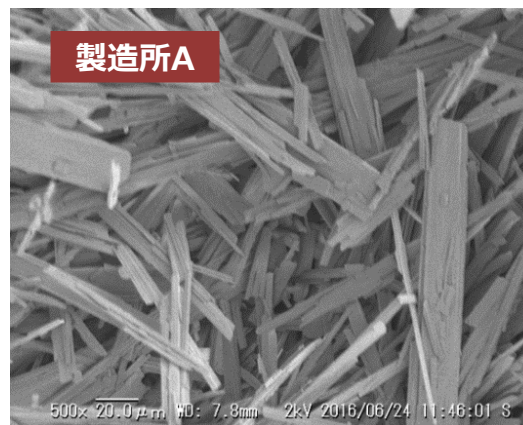
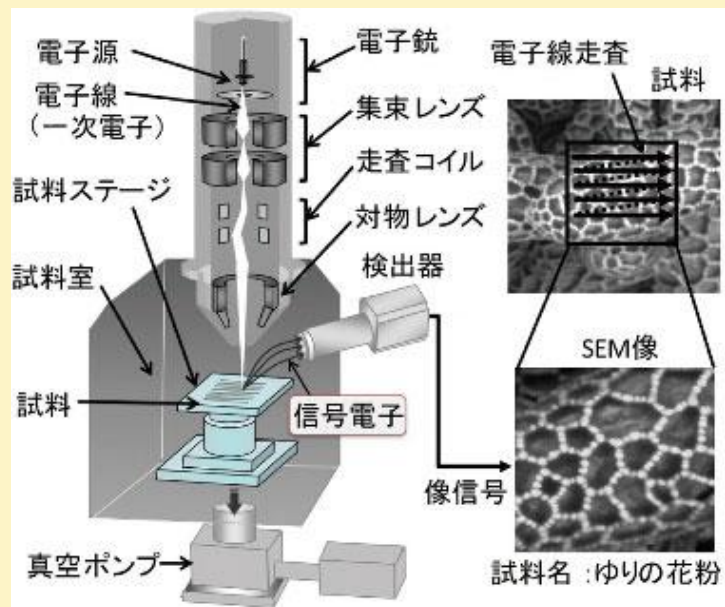
- 原薬、添加剤等の供給業者の管理
- リスクアセスメントに基づいた評価

## 変異原性不純物 M7

- 原薬製造方法の確認
- ニトロソアミン類などの生成リスク分析

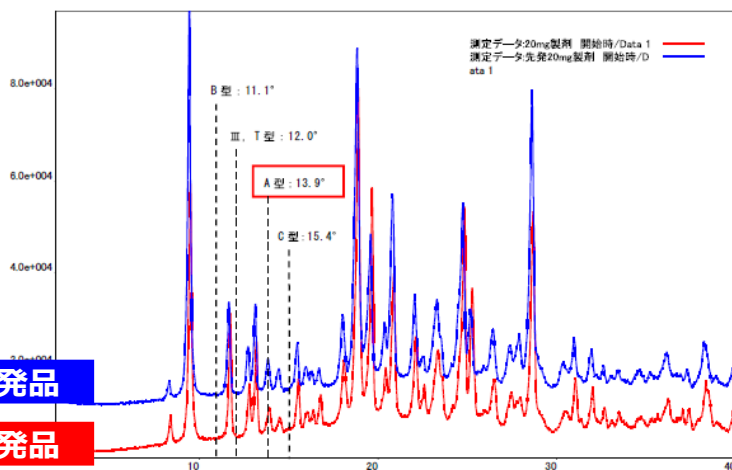
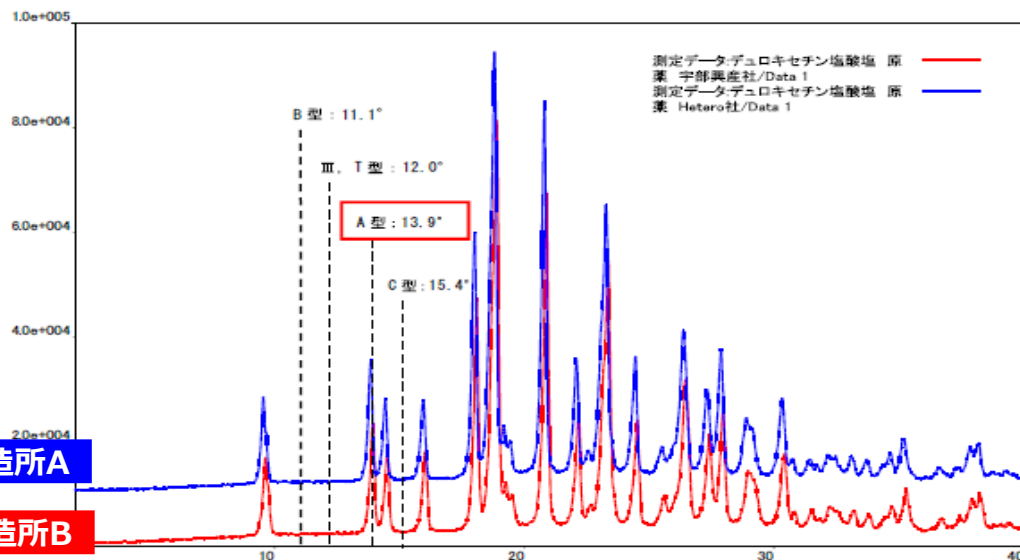
# 原薬選定スキーム 原薬物性

## 走査型電子顕微鏡

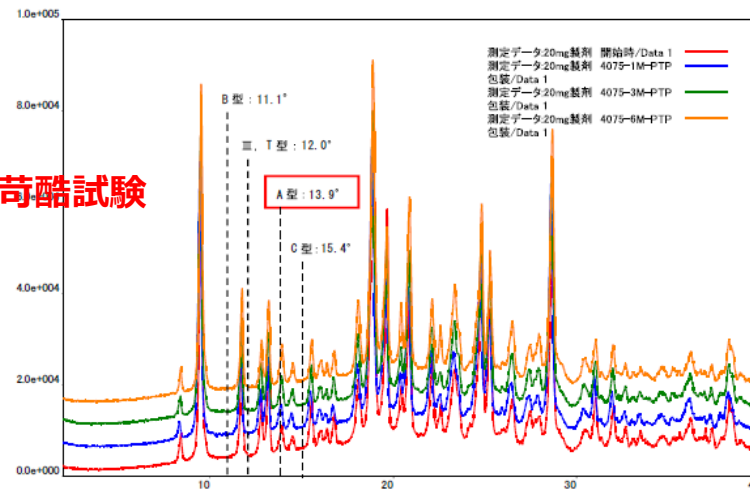


# 原薬選定スキーム 結晶形

## XRD回折装置

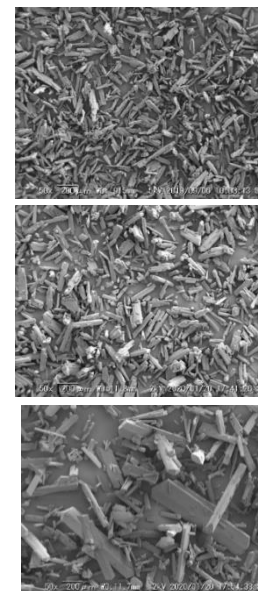
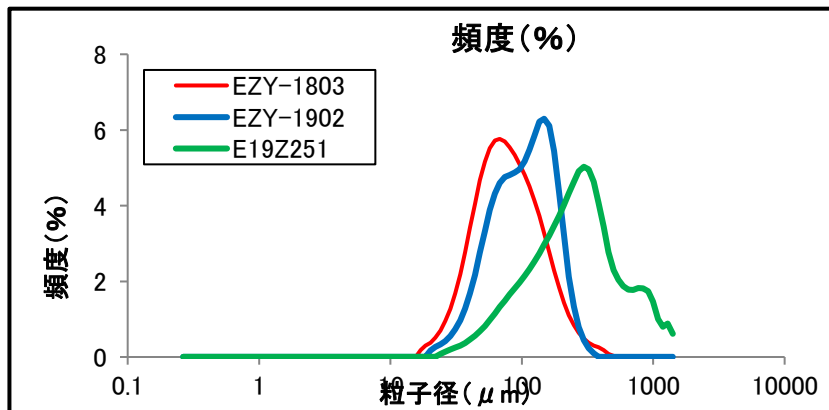


## 熱苛酷試験



# 原薬選定スキーム 粒度

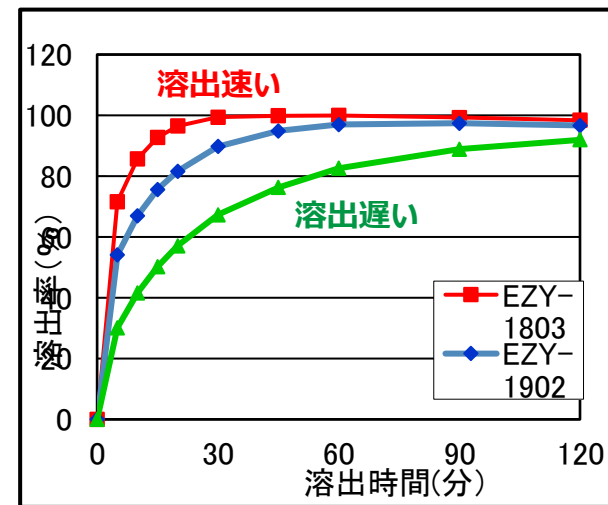
## レーザ回折散乱式粒子径測定装置



## 含量均一性試験

| Lot No      | EZY-1803       | EZY-1902 | E19Z251         |
|-------------|----------------|----------|-----------------|
| 1錠ずつの含量     | 101.9%         | 101.4%   | 115.7%          |
|             | 101.7%         | 109.3%   | 109.5%          |
|             | 96.6%          | 100.6%   | 97.1%           |
|             | 101.7%         | 97.6%    | 90.0%           |
|             | 102.1%         | 100.1%   | 95.9%           |
|             | 103.7%         | 108.3%   | 96.2%           |
|             | 100.2%         | 99.2%    | 101.0%          |
|             | 100.9%         | 101.4%   | 98.5%           |
|             | 102.5%         | 102.4%   | 97.1%           |
|             | 99.9%          | 102.5%   | 108.8%          |
| 10錠の平均値     | 101.1%         | 102.3%   | 101.0%          |
| JP判定値 (≦15) | 4.6<br>《バラつき小》 | 9.8      | 18.8<br>《バラつき大》 |

## 溶出試験



# 原薬選定スキーム 製造所監査



品目数が多いため、実地査察を要する製造所も多数

査察教育を受けたQA部門の担当者が現地でしっかり確認

また、最近では、国際的に高い技能を持つ独立した第三者機関と契約し、製造所が世界中のどこに存在しても容易に評価ができるようになった  
第三者機関は、当社と同じ基準での査察が可能な機関

SGS,Rephine,AFA,

- ◆ 変更・逸脱発生時の連絡体制
- ◆ 供給者管理体制

- ◆ 指図通りに製造が行われているか
- ◆ データ完全性
- ◆ 業務委託、認可エリア外での製造の有無

- ◆ 異物混入の恐れがないか
- ◆ 洗浄方法の確認
- ◆ 防虫対策、個人衛生管理等



原薬メーカー選定票( ●●●●●錠 50mg、2022年2月申請予定)

|                            |  |
|----------------------------|--|
| 原薬名                        | ●●●●●  |
| 先発情報                       | IQVIA:199.43億円(2020年12月)、薬価(令和3年4月):69.00円、年間売上数量:2.9億錠(原薬量換算:14500kg) |
| 新規開発品目のみ入力<br>それ以外は本欄を斜線抹消 | 先発情報から算出される後発予想薬価(×0.4):24.84円(新薬創出加算額6.90円/錠として算出)                    |

判 定:

作成年月日:2021年10月20日

|                       | 製造所1:  | 製造所2:   | 製造所3:   | 製造所4:   |
|-----------------------|--|---|---|---|
| 製造所                   | ①Anhui tingworld pharmaceutical Co.,Ltd.<br>(反応3工程、精製1工程)<br>② Cheer Fine Pharmaceutical Co., Ltd.<br>Tangkoulu gongchang(精製1工程、粉碎)<br>③ダイト株式会社 本社工場(表示、保管)<br>※①:②関連の製造所で、①②:【中国】である。 | KYONGBO PHARMACEUTICAL【韓国】<br>174, Sirok-Ro, Asan-Si,<br>Chungcheongnam-Do, Korea | Biocon Limited【インド】<br>Plot. No. 2, Road No. 21, J.N. Phamacity,<br>Thadi Village, IDA Paravada,Visakhapatnam<br>-531019, Andhra Pradesh, India | Glenmark Lifesciences Limited. 【インド】<br>Plot No. 3109 , GIDC Industrial Estate,<br>Ankleshwar,393002,Gujarat,India. |
| MF登録者                 | Cheer Fine Pharmaceutial Co., Ltd.(予定)   | KYONGBO PHARMACEUTICAL  | Biocon Limited  | Glenmark Lifesciences Limited.  |
| 認定代理人<br>(海外製造所の場合のみ) | △△△△株式会社   | ××××株式会社  | 〇〇〇〇株式会社  | ☆☆☆☆株式会社  |
| 国内管理人<br>(海外製造所の場合のみ) | △△△△株式会社   | ××××株式会社  | 〇〇〇〇株式会社  | ☆☆☆☆株式会社  |
| 品質を担保する試験場所           | Cheer Fine Pharmaceutial Co., Ltd.<br>Tangkoulu gongchang  | ××××株式会社 日薬貿大阪  | 日本薬業貿易協会試験所   | ☆☆☆☆株式会社  |
| ディーラー                 | △△△△株式会社   | ××××株式会社  | 〇〇〇〇株式会社  | 株式会社◇◇◇◇  |

| No.         | 評価項目   | 評価結果    |  |  |   |         |   |         |   |  |    |            |  |
|-------------|--|---------|--|--|---|---------|---|---------|---|--|----|------------|--|
|             |  | 判定      | R&D  | 上市時  | 判定  | R&D     | 上市時   | 判定      | R&D   | 上市時  | 判定 | R&D        | 上市時  |
| 1           | 見積価格は適切である。  | ○       | 140,000円/kg  | 60,000円以下/kg<br>(目標)   | ○   | 検討中     | 60,000円弱/kg<br>(予定)   | ○       | 135,000円/kg   | 59,000円/kg   | ○  | 75,000円/kg | 55,500円/kg<br>(交渉中)  |
|             | 後発予想薬価に対する原薬<br>価格の割合は適切である。<br>原薬価格算出式:<br>上市時価格×1単位主薬量×単位<br>換算係数<br>後発薬価に対する割合算出式:<br>原薬価格÷後発予想薬価×100 | ○       | /  | 原薬価格:<br>¥6万/kg×50mg/錠÷<br>1,000,000<br>=¥3<br>後発予想薬価に対する割合:<br>¥3÷24.84円/錠×100<br>=約12% | ○   | /       | 原薬価格:<br>¥6万/kg×50mg/錠÷<br>1,000,000<br>=¥3<br>後発予想薬価に対する割合:<br>¥3÷24.84円/錠×100<br>=約12%  | ○       | /   | 原薬価格:<br>¥5.9万/kg×50mg/錠÷<br>1,000,000<br>=¥2.95<br>後発予想薬価に対する割合:<br>¥2.95÷24.84円/錠×100<br>=約12% | ○  | /          | 原薬価格:<br>¥5.5万/kg×50mg/錠÷<br>1,000,000<br>=¥2.75<br>後発予想薬価に対する割合:<br>¥2.75÷24.84円/錠×100<br>=約11% |
| 製造所<br>について | 2 安定供給体制に不安がない。  | 判定<br>○ | PV実施時期:実施済み<br>製造スケール:165kg<br>製造方法変更の可能性:無<br>製造スケール変更の可能性:無<br>リードタイム:在庫有りの場合1~2週間<br>在庫無しの場合3箇月 | 判定<br>○  | PV実施時期:未定<br>製造スケール:480kg 予定<br>製造方法変更の可能性:無<br>製造スケール変更の可能性:無<br>リードタイム:在庫有りの場合2週間以内<br>在庫無しの場合4~5箇月 | 判定<br>○ | PV実施時期:実施済み<br>製造スケール:60kg<br>製造方法変更の可能性:無<br>製造スケール変更の可能性:有<br>60kg→120kg<br>リードタイム:約3箇月 | 判定<br>○ | PV実施時期:実施済み<br>製造スケール:100kg<br>製造方法変更の可能性:無<br>製造スケール変更の可能性:無<br>リードタイム:在庫有り場合要相談<br>在庫無しの場合4~6箇月 |  |    |            |  |
|             | 3 当社で実績のある製造所である。  | 判定<br>△ | 使用実績:<br>①無<br>②有  | 判定<br>○  | 使用実績:<br>有<br>:クロピドグレル硫酸塩、モン<br>テルカストナトリウム、ラ<br>ロキシフェン塩酸塩水和   | 判定<br>△ | 使用実績:<br>無<br>(参考:別プラント<br>であればブラバスタ  | 判定<br>○ | 使用実績:<br>有<br>:アダバレン、ソルピデム酒<br>石酸塩  |  |    |            |  |

|                                   |    |  |          |   |  |  |         |  |         |  |  |  |  |
|-----------------------------------|----|--|----------|---|--|--|---------|--|---------|--|--|--|--|
|                                   |    |  | ③有       | :アムロジピンベシル酸塩、セレコキシブ等  |  | 物  |         | チンナトリウムで実績あり)  |         |  |  |  |  |
|                                   | 4  | 査察経験のある製造所である。   | 判定<br>○  | 査察経験:<br>①PMDA :有(書面:2021年に2回)<br>②当社 :有(書面:2020年8月)、PMDA :有<br>③当社 :有(書面:2016年9月)、PMDA :有<br>都道府県 :有 富山県 | 判定<br>○  | 査察経験<br>当社 :有(実地 2013年、書面 2019年))<br>PMDA :有(実地 2017年6月)           | 判定<br>○ | MFDS(韓国) :有(実地 2019年)<br>インド政府 :有(書面 2021年)<br>FDA :有(実地 2017年)  | 判定<br>○ | 査察経験<br>当社 :有(書面 2019年))   |  |  |  |
|                                   | 5  | 当該製造所から購入した原薬について、これまで問題が生じていない。   | 判定<br>△  | ①購入実績無し<br>②問題無し<br>③問題無し   | 判定<br>○  | 無し   | 判定<br>- | -  | 判定<br>○ | 無し   |  |  |  |
| 国内<br>管理<br>人<br>に<br>つ<br>い<br>て | 6  | 当社で実績のある国内管理人である。  | 判定<br>○  | 使用実績:有<br>アムロジピンベシル酸塩、セレコキシブ等   | 判定<br>○  | 使用実績:有<br>ジブカイン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、ヘパリンナトリウム、ポピドンヨード、モンテルカストナトリウム、リドカイン | 判定<br>○ | 使用実績:有<br>アダバレン、エバスタチン、ロサルタンカルウム   | 判定<br>○ | 使用実績:有<br>プロカテロール塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ゾルピデム酒石酸塩                        |  |  |  |
|                                   | 7  | 取り扱い原薬について、これまで問題が生じていない。  | 判定<br>○  | 無   | 判定<br>○  | 無  | 判定<br>△ | 対応に時間がかかるときがある。既に組織体制の見直しが行われたことを確認した。   | 判定<br>○ | 無  |  |  |  |
|                                   | 8  | 情報提供が適切である、対応が良い。  | 判定<br>◎  | 本原薬については対応が非常に良かった。   | 判定<br>○  | 適切(製造所により、提供が滞ることがある)  | 判定<br>○ | 内容について確認が必要なきときがある。  | 判定<br>○ | 適切   |  |  |  |
|                                   | 9  | 他製販業者の原薬採用情報   | 判定<br>○  | 採用又は採用予定有   | 判定<br>△  | 採用予定はない。   | 判定<br>○ | 1st採用はないが、複数の製販より2nd選定の最終段階にある   | 判定<br>○ | 採用又は採用予定有  |  |  |  |
|                                   | 10 | MF取得 or MF取得予定の内容が適切である。   | 判定<br>○  | 登録予定:当社希望で対応可   | 判定<br>○  | 登録予定:未定(製販の日程考慮)   | 判定<br>○ | 登録予定: 2021年中   | 判定<br>○ | 登録予定:未定(今後)  |  |  |  |
|                                   | 11 | 特許について問題ない。  | 判定<br>○  | 特許抵触:有・無<br>特許見解書:有・無   | 判定<br>○  | 特許抵触:有・無<br>特許見解書:有・無  | 判定<br>○ | 特許抵触:有・無<br>特許見解書:有・無  | 判定<br>○ | 特許抵触:有・無<br>特許見解書:有・無  |  |  |  |
|                                   | 12 | 原薬の性状、結晶形は適切である。   | 判定<br>○  | 性状:白色の粉末(結晶形:A型)<br>D10値 D50値 D90値<br>61.85µm 132.3µm 226.9µm   | 判定<br>○  | 性状:白色の粉末(結晶形:A型)<br>D10% D50% D90%<br>56.89µm 129.5µm 223.5µm      | 判定<br>○ | 性状:白色の粉末(結晶形:結晶多型はないと判断)<br>D10% D50% D90%<br>74.77µm 236.2µm 464.5µm  | 判定<br>○ | 性状:白色の粉末(結晶形:A型)<br>D10% D50% D90%<br>60.17µm 106.8µm 167.7µm      |  |  |  |
|                                   | 13 | 原薬の純度は良好である。   | 判定<br>○  | 総和:0.081%   | 判定<br>○  | 総和:0.083%  | 判定<br>○ | 総和:0.059%  | 判定<br>△ | 総和:0.316%  |  |  |  |
|                                   | 14 | 原薬の安定性に問題がない。(純度試験総和)  | 判定<br>○  | 60°C-1W 30°C75% D65<br>-1W (1000lx)-1W<br>密栓 開放 開放<br>0.046% 0.031% 0.031%                                | 判定<br>○  | 例)60°C 例)30°C75% 例)D65<br>-2W -2W (1000lx)-2W<br>密封 開放 開放<br>% % % | 判定<br>○ | 60°C-1W 30°C75% D65<br>-1W (1000lx)-1W<br>密栓 開放 開放<br>0.034% 0.028% 0.031%   | 判定<br>○ | 例)60°C 例)30°C75% 例)D65<br>-2W -2W (1000lx)-2W<br>密封 開放 開放<br>% % % |  |  |  |
| 総合評価                              |    | 総合判定   | ファースト製造所 | 総合判定  | 選定しない  | 総合判定   | セカンド製造所 | 総合判定   | 選定しない   |  |  |  |  |
|                                   |    | Anhui tingworld 社で製造された原薬の当社使用実績は無いが、当該製造所は Cheer Fine 社と同等レベルで GMP 管理が可能な関連会社であり、PMDA の査察(書面)実績もある。Cheer Fine 社で製造された原薬の当社使用実績が有り、いずれも問題が無い。原薬の粒度は良好であり、価格面についても問題は無い。国内管理人について、情報提供が豊富且つ迅速である。本原薬の純度について、初期サンプルで他製造所では検出されなかった不純物が検出されたが、精製条件を適正化することで当該不純物の発生を抑制する対応を迅速に実施する等、対応が非常に良好で、CTD 申請の対応協力という面から安心できる。これらの状況から、本製造所をファースト製造所に選定する。 |          |   | KYONGBO 社で製造された原薬の当社使用実績が有り、問題が無い。原薬の粒度、純度は良好であり、価格面についても問題は無い。国内管理人についても問題ないが、まだ本原薬の他製販の採用実績がなく、PV についても実施時期が未定となっているため、本製造所は選定しない。 |  |         | 今回の Biocon 社の製造所は当社使用実績はないが、原薬の粒度、純度は良好であり、価格面についても問題は無い。ファースト製造所選定時には製造スケールが 60kg と小さいことで採用を見送ったが、スケールアップする予定であるため、本製造所をセカンド製造所に選定する。 |         |  | Glenmark 社で製造された原薬の当社使用実績が有り、いずれも問題が無い。価格面でも問題は無いが、類似物質について、個々の類似物質で 0.3%程度示すものがあり、製剤でも増加するリスクがあるため本製造所は選定しない。 |  |  |



經濟合理性



經濟安全保障

# 原薬安定確保に対するリスクアセスメント

1. 急激な需要増
2. 原薬製造所の事故・災害
3. 原薬製造所の法令違反
4. 原薬製造国の法令改正
5. 原薬の異物混入
6. 原薬の採算悪化による生産中止

# 原薬安定確保に対するリスクアセスメント

## 1. 急激な需要増

季節性疾患の変化

パンデミック

他の製造所の休廃止

治療指針の変化

# 原薬安定確保に対するリスクアセスメント

## 2. 原薬製造所の事故・災害

自然災害

火災・爆発事故

パンデミックによるロックダウン

生物由来製剤の感染症問題（BSE,鳥インフルエンザ）

# 原薬安定確保に対するリスクアセスメント

## 3. 原薬製造所の法令違反

GMP違反（FDAワーニングレター）

海外製造所の認定代理人、MF国内管理人の  
資質不足

# 原薬安定確保に対するリスクアセスメント

## 4. 原薬製造国の法令改正

薬事関連法規の改正

公害防止法関連法規の改正

政情不安

# 原薬安定確保に対するリスクアセスメント

## 5. 原薬の異物混入

ゴミ・異物の混入

異種混入

ICH-M7 関連物質の混入

# 原薬安定確保に対するリスクアセスメント

## 6. 原薬の採算悪化による生産中止

原薬の使用量の減少による生産性悪化  
競争企業との価格競争の激化



# 原薬安定確保に対する対策

- A. 原薬在庫量の確保
- B. 原薬調達先の複数確保（ダブルソース化）
- C. 原薬製造所とのコミュニケーション維持

# 原薬安定確保に対する対策

## A. 原薬在庫量の確保

1. 急激な需要増
2. 原薬製造所の事故・災害
3. 原薬製造所の法令違反
4. 原薬製造国の法令改正
5. 原薬の異物混入
6. 原薬の採算悪化による生産中止

# 原薬安定確保に対する対策

## A. 原薬在庫量の確保

過剰な在庫を抱える金銭的負担

在庫場所の確保

原薬の使用期限切れによる廃棄ロスの負担

# 原薬安定確保に対する対策

## B. 原薬調達先の複数確保(ダブルソース化)

1. 急激な需要増
2. 原薬製造所の事故・災害
3. 原薬製造所の法令違反
4. 原薬製造国の法令改正
5. 原薬の異物混入
6. 原薬の採算悪化による生産中止

# 原薬安定確保に対する対策

## B. 原薬調達先の複数確保（ダブルソース化）

承認書上のダミーのダブルソースは無意味

製造指図の管理が煩雑

定期適合性調査の負担

定期の安定性モニタリングもダブル

ダブル化した分、在庫量が増える

上流工程において重複していないかの確認

# 原薬安定確保に対する対策

## C. 原薬製造所とのコミュニケーション維持

1. 急激な需要増
2. 原薬製造所の事故・災害
3. 原薬製造所の法令違反
4. 原薬製造国の法令改正
5. 原薬の異物混入
6. 原薬の採算悪化による生産中止

# 原薬安定確保に対する対策

## C. 原薬製造所とのコミュニケーション維持

国内代理人との連携強化

製剤製造業者の多言語対応

時差を解決する勤務体制

## 原薬安定確保に対する対策

医薬品の安定供給策には、いずれにしても費用が発生し、経営を圧迫する

熾烈な価格競争に、負けない企業体質が求められ、

安定供給を評価する市場の醸成とこれを支える薬価基準制度が必要