

原料等の供給者管理

2020年3月

公益社団法人 東京医薬品工業協会
品質委員会

目次

1. はじめに	1
2. 一部改正施行通知の要件の具体的な手順の検討	2
2. 1 新たな供給者の承認	2
2. 2 供給者のリスクに応じた確認の手順	3
2. 3 原料等に関する技術移転	5
2. 4 供給者から入手すべき原料等の事前確認事項	6
3. 取決め書、仕様書の記載内容	7
4. 原料等のリスク分類と分類に応じた供給者の管理について	11
4. 1 リスク分類表	12
4. 2 リスク分類表の集計結果	15
4. 3 リスク分類表の活用について	17

1. はじめに

原料等の供給者管理は平成 25 年 8 月 30 日付の「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準に関する省令の取り扱いについて」（薬食監麻発 0830 第 1 号）

（以下、一部改正施行通知という。）に規定されたが、GMP 省令の一部改正において原料等の供給者管理が取り込まれることとなり、さらに厳格な管理が求められることとなった。

原料等の供給者管理については、求められる品質の製品を安定的に製造していくために、これまでも、企業単位で様々な取組みがなされている。

供給者が適切な原料等を供給できる能力を有していることの評価、供給される原料等が製品を製造する側が求める要求品質を満たすものであることの評価を行った上で、供給契約や、リスクに応じて何らかの文書での品質に関する約束事が取り交わされている。

供給者から原料等を購入するに当たっては、重要度に応じて評価を行い、重要な変更時には、変更の妥当性と製品品質への影響の有無を評価し、逸脱発生時には、改善策の実施状況を確認し、継続的な供給に支障がないことの確認等も行ってきた。

一方、管理すべき供給者の範囲は広く、また必ずしも GMP 管理のもとでの品質システムが構築されているとは限らない。原薬以外の原料等は製品品質に直接影響するものも多いが、それらの供給者が有している品質システムは様々であり、GMP の要求事項をそのまま求めることはできず、リスクに応じた管理が必要となる。

供給者の管理の方法は、各企業が自らの製品の特性や品質リスクの考え方によって定めていくものと考えられる。このことから、供給者管理に関して参考になる情報を整理することとした。本資料が原料等の供給者管理に関する取り組みを行う上で、参考になれば幸いである。

2. 一部改正施行通知の要件の具体的な手順の検討

一部改正施行通知に示された次の3項目に基づいて、製造業者が供給者管理を行っていく手順の例を示すこととした。

(ア) 原料及び資材は、品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、これらが文書により規定されていること。 → 供給者の承認に関する手順を検討する。
(イ) 重要な原料及び資材は、供給者との間で製造及び品質に関する取決めを行うこと。 → 重要な原料等の供給者との取決め書の締結に関する手順を検討する。
(ウ) 供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認すること。 → 供給者のリスクに応じた確認の手順を検討する。

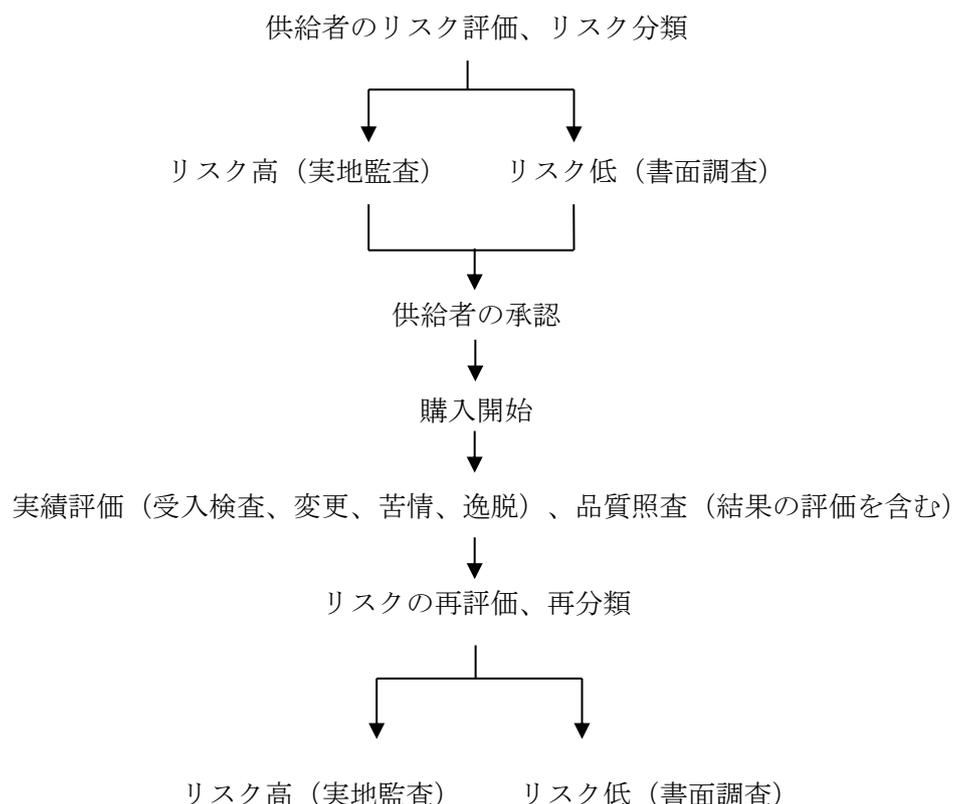
2. 1. 新たな供給者の承認手順

① 供給者の評価項目
企業情報の調査、安定供給能力の調査（与信調査等）
品質管理及び製造管理状況の確認（実地確認又は書面調査）
② 原料等の評価項目
試験成績書の要求仕様への適合性評価
サンプルの品質評価による要求仕様への適合性確認
試作、バリデーション、安定性試験（原料）
製造ライン適合性確認、バリデーション（包装資材、表示資材）

2.2 供給者のリスクに応じた確認の手順

供給者のリスクをどのように分類するか、リスクに従ってどのような評価を行うか（確認頻度、確認方法、確認事項、評価基準）等を検討した。

供給者の確認の一般的な手順（流れ）は次のとおりである。



2.2.1 確認(評価)の方法

供給者の管理状況の確認は、採用前の初回評価及び採用後の定期的評価が行われる。また、定期的評価は通例、計画的に行われるが、それ以外に品質情報、逸脱及び重要な変更等において随時評価も実施される場合がある。

供給者の適格性を評価するために、次の方法でリスクに応じて承認前又は定期的に製造及び品質管理の状況を確認する。原料等の特性と製品への影響の度合いに応じて実地監査又は書面調査を選択する。

1) 品質保証体制

GMP 省令、ISO9001、QMS 省令（ISO13485 を含む）、医薬品添加剤 GMP 自主基準、その他の品質システム

2) 過去の取引状況

納入状況、検収の結果、納期、苦情、逸脱発生状況、重要な変更の評価、原料等の定期評価

3) 企業情報

- ・安定供給能力の調査
- ・与信調査

調査方法は、企業データベースの利用等がある。

原料等の検証(要求仕様への適合性)

原料等の新規採用時には、供給者の評価と同時に原料等の要求仕様への適合性も評価される。検証の方法は以下の事例の中から一つ又は複数を組み合わせるのが通例である。

例) 新規原料等の承認時の評価

- ・原料：サンプルによる規格適合の評価（仕様書への適合性）
試作、PV での評価、製品の安定性試験
- ・包装資材：表示適性、製造ライン適合性確認（製造ラインに流す資材）
- ・表示資材：表示適性、製造ライン適合性確認（製造ラインに流す資材）

2.2.2 供給者の変更管理

供給者の変更管理は、供給者管理が GMP に規定される以前から変更管理に関する手順に基づいて実施されており、現在もこの流れは変わらないと考える。変更管理の大きな流れは、変更申請、供給者の適正評価及び品質への影響評価、評価結果の報告、変更承認、実地監査又は書面調査（品質システム等の確認）等となる。

供給者の変更は、製造販売業者に対しても取決め書に定めた変更管理の手順に従って連絡する。

2.2.3 汎用原料の管理

汎用原料については、個々の製品標準書に記載しなくとも、独立した書類を作成し、品質部門が承認することでよいとされる。また、個別のロットに関する情報の入手について、代理店、仲介業者が適切な連絡ルートとなる場合は、これらの代理店、仲介業者を管理すべき供給者として承認し、登録する。代理店、仲介業者とともに当該原料の製造業

者を併記して承認することでもよい。代理店、仲介業者を供給者として承認、登録した場合は、これらの変更も変更管理の対象となる。

また、汎用原料では、販売会社（市販している販売業者が最終の製造業者の場合は、最終製造業者）は取引先として認識されているが、その先の製造業者の実態（製造業者の製造工程の範囲等）を製剤の製造業者が直接把握することは難しい場合がある。また、これらの製造業者との直接の連絡ルートは確立されていない。

このような汎用原料の取決めは製造業者と直接取決めを試みるより、直接取引をされている販売業者等（代理店）と納入仕様等の必要な事項を取り決める方が、適切な連絡体制が確立できると考えられる。また、このように代理店と取り決める場合、製造所における製造の実態は、当該原料が製品に与える影響を考慮して必要に応じて把握する努力が必要である。

2.2.4 製造販売業者が供給者と取決め書を締結している場合の供給者の管理

製造業者は、製造販売業者が供給者を選定、評価した結果（与信調査等の結果、原料の事前確認事項、要求仕様への適格性評価、実地監査又は書面調査の結果）のうち、自らが当該供給者及び原料等を評価するために必要な事項を入手する必要がある。

製造販売業者が承認しても、製造業者として、表示内容、容器の材質・形状、封緘方法が製造所の設備等に適応していない場合は、製造業者が承認できない場合もありえる。

原薬は製造販売業者からの支給又は指定の場合があるが、添加剤は通例、製造業者が調達する。製造業者が自ら調達する原料等では、製造業者自らが実地監査又は書面調査により管理状況を確認できる。

製造販売業者が供給者と取決め書を締結した場合、製造業者は、製造販売業者の取決め状況を把握するなどが必要である。

製造業者が自ら取扱う原料等の供給者の変更は、製品標準書に反映され、製造販売業者への事前の変更連絡事項になり得る。

2.3 原料等に関する技術移転

新規の供給者については、開発部門から起案されることが一般的である。開発部門で起案され、評価された結果を製造業者側に適切に技術移転し、情報を共有する必要がある。

技術移転の必要な事項は各社で異なると考えられるが、一般的に必要と考えられる事項は次のとおりである。

技術移転の内容には、供給者自体の情報とともに、供給される予定の原料等に関する品質、安全性に関する情報及びこれを使用した製剤の試作検討結果等の情報も含まれている。

- ・メーカーと特定グレードの原料の指定
- ・開発部門が評価した結果（規格適合、試作、スケールアップの結果）
- ・SDS、取り扱い上の注意事項（包装形態も含めて）、保管条件
- ・実地監査又は書面調査の結果
- ・その他の情報

2.4 供給者から入手すべき原料等の事前確認事項

製造業者が原料（添加剤）を選定するにあたり、事前に入手すべき情報は次のとおりと考えられる。

- ・原料の由来（生物由来原料は原料の原産国、使用部位）、遺伝子組換え原料（GMO）、アレルギー物質特定原料等
- ・残留農薬
- ・残留溶媒
- ・供給者の品質システム
- ・SDS その他安全性にかかる情報

3. 取決め書、仕様書の記載内容

重要な原料等の供給者とは取決め書を締結し、これに従って供給者が納入する原料等の要求仕様、品質システム、品質管理及び製造管理状況の確認に関する事項、情報連絡の内容と方法等、必要な事項を取り決める。

取決め書は、GQP で求められるような取決め書の形もあり得るが、必ずしもこれに依る必要はなく、原料等の製品に与えるリスクの大きさによって必要な事項を取り決めることでよいと考えられる。

取決め書には、要求仕様を定めた仕様書等も含まれる。

取決め書及び仕様書の締結内容は、原料等の分類によっても異なると考えられる。

原薬については、当該原薬製造業者と製造販売業者が取り決めている内容のうち製造業者として必要な事項を把握しておくことでよい。GMP に基づいて管理されている原料の製造所との取決め書は、GMP に関する要求事項の実施に関する記載は不要な場合がある（報告のテンプレートを示せば必要な報告はされる）。

GMP の適用を受けない製造所との取決め書については、GMP の要求事項に関する指示事項を示さないと実施されないので、必要な実施事項（例えば変更管理、逸脱処理等）は取決め書に明記する必要がある。

包装表示材料のみの供給者との取決め書は、要求事項を制限する等使い分ける場合もある。これらの供給者との取決め書は、表示の適格性（印刷機の適格性、表示適正の管理）等の記載について考慮する。

添加剤は、取決め事項のうち、製造工程に係る事項について、製造方法は開示されないことが多いので、これを詳細に取り決めることは難しいが、添加剤のリスクに応じて工程の概要を取り決めることを考慮する。

本項では、添加剤について、取決め書及び仕様書の記載項目例を示した。この記載項目例は全ての項目を規定することを意図しているものではなく、原料等の特性や製品の品質への影響を考慮して、必要な項目を選択することを想定し、参考になる項目を記載した。

【添加剤】取決め書の記載項目例

1. 製造業務の範囲

仕様書に規定

2. 製造管理及び品質管理の手順

GMP、ISO9001、添加剤 GMP、その他のシステム

3. 製造及び試験検査に関する技術的要件

仕様書に規定

4. 出荷の手順

出荷可否決定の手順

出荷時の添付書類

輸送時の管理

5. 変更管理

変更管理対象（製品仕様、包装、表示、製造方法、原料等の供給者、原料等のグレード、委託先）

変更連絡の手順、連絡の時期

変更結果の評価

変更のクラス分け（①事前承認事項 ②その他の事項）

6. 逸脱処理

発生連絡

是正措置

逸脱のクラス分け（連絡の要否）

7. 品質情報（苦情等）の処理手順

品質への影響評価、原因究明、是正措置

8. 実地監査又は書面調査

定期評価、随時評価、適用判断（実地又は書面）、頻度、改善指示と改善結果の報告

9. 連絡担当者、連絡方法

【添加剤】仕様書の記載項目例

1. 添加剤の情報

製品名	
一般的名称	
公定書規格	
化学名	

その他特記事項への該当性の有無

生物由来原料基準の適用原料、遺伝子組換え原料（GMO）、アレルギー物質特定原料等

原料起源調査書

SDS

別添サンプルの場合、同等性証明

2. 製造所情報及び製造業務の範囲

〇〇〇株式会社

製造所名	
製造所の住所	
製造業許可区分	
許可番号	

3. 製造方法に関する技術的条件

- (1) 製造工程フロー
- (2) 製造方法

4. 試験検査方法に関する技術的条件

- (1) 規格及び試験方法
製造所の出荷規格、承認規格、購入者の受入規格（参考規格を含む）

例)

規格項目	規格値
性状	白色の結晶又は結晶性の粉末。

試験方法

参考規格及び試験方法

例) 粒度、かさ密度、残留溶媒、細菌数、真菌数、特定微生物、
異物試験法／判定基準

5. 運搬及び受渡し時における品質管理の方法

(1) 包装仕様

①容器

内装：

外装：

②包装単位：入れ目

③荷姿写真

④表示事項（ラベル見本）

(2) 輸送方法

①輸送手段：

②輸送条件：

③送付元：〇〇株式会社 〇〇〇物流センター

④送付先：〇〇株式会社 〇〇工場

⑤添付資料：納入書、試験成績書

⑥輸送温度記録計設置の有無（温度記録の添付の有無を含む）

6. 安定性

(1) 保管条件

(2) 品質保証期間

(3) 安定性データ

7. 添付資料

(1) 医薬品製造業許可証、ISO9001等の認定証の写し

(2) 試験成績書の様式

4. 原料等のリスク分類と分類に応じた供給者の管理について

2015年度分科会では、メンバーの各社が原料等のリスク分類表を作成し、どの原料等について、どのようなリスクを認識して対応しているかを調査した。このリスク分類表は各社が自らの考え方に基づいて作成したものであり、必ずしも正解を示すものではないため、ここでは、各社が作成したリスク分類表を省略し、リスク分類表の作成方法、作成項目等について解説する。

無菌製剤と非無菌製剤、及び原薬の3種類についてリスク分類表の調査様式を作成し、分科会メンバー各社が、自社に該当するものについて、様式に従ってリスク分類表を作成した。

調査様式には、原料等の分類項目として、大分類、中分類、小分類と原料等を必要な深さで細分化し、リスク分類を示した。原料等と共に、外部委託業務についても供給者としてリスク分類表に加えた。

この3種類の調査様式を以下に示した。この資料では、個々の調査結果を示さないで、リスク分類表へのリスク評価結果及び管理戦略に関する結果の記載を例示した。

各社がそれぞれの分類に関するリスクの見積もり、管理方法などを記載することとした。

各社は、分類毎にリスクの重要度（大～小）を記載し、品質、有効性、安全性のうち、リスクとなる項目を複数選択可として記載した。

決定したリスクに基づいて取決めが必要か、どのような取決め書の形があり得るかを記載した。

供給者の評価方法として、監査、受入検査、納入実績（逸脱、苦情、重大な変更、品質照査）のうち該当するものを記載し、評価の実施頻度も記載した。

各社が記載したリスク分類表について、調査結果を集計した。これにより、会社によって原料等ごとのリスクの見積もり方が異なることが分かった。詳細は後述する。

リスク分類表を作成することは、自社が供給を受けている原料等が品質にどの程度影響しているかを明らかにし、取決めや原料等及び供給者の評価の方法をリスクに基づいて定めることができるので、有用と考えられる。

リスク分類表を全て記載した後、リスクの見積もりのバランス、評価事項の偏り等がないかを確認し、自社（自工場）としてのリスク分類と管理戦略を完成させる。

実際に使用している原料等について、完成したリスク分類表の該当する部分を参照し、それぞれの原料等の供給者に関する取決めや評価方法を策定する。

リスク分類表は、一度作成することに留まらず、定期的に見直し、新たに分類を追加することやリスク評価を改めて行うなど、メンテナンスすることが推奨される。

4. 1 リスク分類表

4. 1. 1 無菌製剤

大分類	中分類	小分類	製品へのリスク		取決め書 有/無	考えられる具体的なリスク	供給者の評価方法
			重要度	リスク項目			
原薬	最終原薬 (リスク評価は例示)		大	品質、安全性	有	不純物、異物、類縁物質、 粒度(工程での溶解性) 低含量	監査、受入検査、品質照査
			大	有効性			
添加物	機能性付加原料	賦形剤					
	安定性に関する原料	pH調節剤、酸化防止剤 安定化剤					
	その他						
添加物以外の原料	ガス						
直接容器 (内袋含む)	ガラス容器	アンプル、バイアル					
	樹脂容器	バッグ、ボトル					
	栓	ゴム栓					
	アルミキャップ						
表示材料 法定表示有り	ラベル	粘着ラベル シュリンクラベル					
	添付文書						
	個装箱						
その他の材料	段ボール						
	テープ(封緘)						
	シール材(ホットメルト)						
材料以外のもの	送液チューブ						
	充填針						
	エアフィルター						
	PE袋(原料秤量用)						
業務委託	設備保守						
	作業衣洗濯						
	外部試験機関						
業務委託	輸送						
	構造設備の供給者						
	防虫管理						
	倉庫						

4. 1. 2 非無菌製剤

大分類	中分類	小分類	製品へのリスク		取決め書 有/無	考えられる具体的なリスク	供給者の評価方法
			重要度	リスク項目			
原薬 (リスク評価は例示)	最終原薬	合成薬	大	品質、有効性、 安全性	有	異物、含量規格逸脱、粒度不適、類縁物質	GQP定期監査(1回/1～3年)、受入試験
添加物	機能性付加原料						
	安定性	pH					
	その他	色、味、識別(インク)					
添加物以外の原料	溶媒						
	ガス						
直接容器 (内袋含む)	気密容器	瓶(ガラス、PE、PP)					
		PTP(アルミ、塩ビ、PP)					
		三方シール(PE、PP、)					
表示材料 法定表示あり	ラベル						
	添付文書						
	個装箱						
その他の材料	附属物						
	段ボール						
	シュリンクフィルム						
	テープ						
	ピロー材料						
	乾燥剤						
	脱酸素剤						
	吸入器						
材料以外のもの	シール材(ホットメルト)						
	送液チューブ						
	充填針						
	エアフィルター						
	PE袋(中間製品用)						
業務委託	設備保守						
	作業衣洗濯						
	外部試験機関						
	輸送						
	構造設備の供給者						
	防虫管理						
	倉庫						

4. 1. 3 原薬

大分類	中分類	小分類	製品へのリスク		取決め書 有/無	考えられる具体的なリスク	供給者の評価方法
			重要度	リスク項目			
原料 (リスク評価は例示)	出発物質		大	品質、有効性	有	異物混入、類縁増加	実地監査(1回/1年)、納入実績
	試薬		中	品質、安全性	有	異物混入、類縁増加	書面調査(1回/3年)、納入実績
	その他		中	品質	有	異物混入、類縁増加	書面調査(1回/3年)、納入実績
原薬の構造を 構成しない原料	溶媒						
	ガス						
	触媒						
直接容器 (内袋含む)	気密容器	樹脂、金属、ガラス					
	密封容器	ガラス、樹脂					
		ポリエチレン袋					
表示材料 法定表示あり	ラベル						
	添付文書						
	個装箱						
その他の材料	段ボール						
	テープ						
	乾燥剤						
	脱酸素剤						
材料以外のもの	ろ過助剤						
	活性炭						
	培地						
	タンク培養液成分						
	カラムの樹脂						
	送液チューブ						
	エアフィルター						
PE袋(中間製品用)							
業務委託	設備保守						
	作業衣洗濯						
	外部試験機関						
	輸送						
	構造設備の供給者						
	防虫管理						
	倉庫						

4. 2 リスク分類表の集計結果

各社が作成したリスク分類表から得られた結果の一部を次に示す。

供給者の評価方法については、概ね次のような状況であった。

製造所の監査は、重要な原料等は定期評価を適用している例があり、その他は随時実施し、定期評価には書面調査も活用されている状況であった。監査は、製造販売業者と製造業者の間で実施範囲をすみ分けし、分担している事例もあった。

製造に使用される「その他の原料」、即ち法定表示のない材料等の供給者の評価方法は、品質照査、納入実績（受入れ試験結果、納入ロット数、変更、逸脱、苦情）等による例が多かった。

業務委託は、書面調査、納入実績で評価している例が多かった。ただし、外部試験機関は取決め書を締結した上で実地監査を行う場合が多かった。

4. 2. 1 製剤のリスク分類表の集計結果(リスクの見積もり)

原薬

全ての会社がリスク大（A）としていた。

添加物

リスク大（A）か、中（B）がほとんどだった。リスク小（C）でも、何らかの形での取決め書により情報入手、製造管理及び品質管理の状況の確認等に努めている状況が伺えた。

直接の容器、被包

特に無菌製剤では、リスクは大きく、取決め書を締結して品質を維持する状況が伺える。

表示材料

特に添付文書は、リスクの大きさに関わらず、何らかの形での取決めがなされ、表示適性を管理している事が分かった。

表示適正を品質リスクとするか、否かによって会社ごとのリスクの見積もり方が異なっていると考えられたが、法規制に直接影響するという意味では重要度が高いという共通認識があった。

その他の材料

段ボールは、一般にはリスク小（C）としている。

脱酸素剤、乾燥剤は、製品の安定性に影響することから、リスクは大きく設定されてい

る。

材料以外のもの

エアフィルターは、製品の剤形によってリスクの見積もり方が異なっている。無菌製剤に使用するエアフィルターは清浄度管理に直接影響するためリスクが大きい、汎用の材料であるため、取決め書により管理している例は少ない。

業務委託

作業衣洗濯；無菌製剤、非無菌製剤共にリスク中（B）が多かった。

外部試験機関；取決めがされている。

防虫管理；取決め書がないとされている場合であっても、業務委託、定期的な評価、昆虫の同定、原因調査、再発防止策等を進めている。

4. 2. 2 原薬のリスク分類表の集計結果(リスクの見積もり)

出発物質

全ての会社において、リスクを大きく設定し、取決めがされている。

試薬その他

リスクの見積もりは会社によって異なるが、取決めがされている場合が多い。

直接の容器

リスクが大きく見積もられている。

その他の材料

リスクは比較的小さく設定されている。

培地成分

生物由来原料基準に関わる場合はリスクが大きく設定されている。

エアフィルター

リスクは小さく見積もられている。供給者管理の対象としていない場合もある。

防虫管理

リスクは製剤と同様に見積もられている。

委託製造業者

特殊な培養や、抽出精製等の委託工程がある場合は、リスクが大きく見積もられ、取決めもされている。

4.3 リスク分類表の活用について

リスク分類表を全て記載した後に、全体のバランスを考え、リスクの見積もりのバランス、評価事項の偏り等がないかを確認し、自社（自工場）としてのリスク分類と管理戦略を完成させる。

実際に使用している原料等について、完成したリスク分類表の該当する部分を参照し、それぞれの原料等の供給者に関する取決めや評価方法を策定する。リスク分類表は、一度作成することにとどまらず、定期的に見直し、新たに分類を追加することやリスク評価を改めて行うなど、メンテナンスすることが推奨される。

リスク分類表を作成することは、自社が供給を受けている原料等が製品の品質にどの程度影響しているかを明らかにしたうえで、供給者との取決めや評価方法をリスクに基づいて定めることに利用できる。このように、原料等のリスク分類表を作成することは、製造業者が管理する原料等を漏れなく確実に、効率的に管理していく上で有用なアイテムであると考えられる。

2020年3月 東京医薬品工業協会 品質委員会