◆講演テーマ：

海外メーカーに原薬、製剤等の製造を委託する際の品質確保と品質契約の取決めおよび異物不良/品質異常の防止の取組み

◆講座主旨

医薬品の製造は、すでにグローバル化され、海外製造所での原薬を輸入して、製剤バルクを輸入して、完成品を輸入する機会が増えている。製剤を海外で製造する場合、原薬/添加剤/資材も海外で調達される場合がほとんどである。海外製造で問題になるのは外観不良で特に異物が大きな問題になり、製品回収にもつながっている。

今回、海外で製造する場合の異物のリスクをいかに減らすか、そしてそれを品質取決め書の中でいかにリスクを減らし、相手先にも品質契約の視点からも異物削減のインセンティブが働くように努めることが海外からの調達リスクを下げることになる。

◆講習会のねらいなど

海外の製造所から原薬、製剤を輸入する場合の課題を学ぶ。海外製造所の確認、指導並びに

品質取り決め時の注意事項を知る。

◆講演項目（箇条書きで20～25項目程度（小項目含む））：

１．異物による製品回収事例

1.1 異物による製品回収

1.2 当局の査察における製品回収

２．回収に関する通知

2.1 医薬品・医療機器等の回収について

2.2 生物由来異物の製品回収について

３．固形剤の異物の選別と試験検査

3.1 品質管理部の異物試験/外観検査方法

・異物試験

・外観検査

3.2 製造における全数異物・外観検査/全数選別方法

・人による方法

・機械による方法

3.3 異物・外観限度見本の設定

3.4 異物の同定方法

・顕微拡散反射IR

・X線マイクロアナライザー

3.5 検査者の訓練と認定

3.6 異物検出の確率と母不良率との関係

3.7 外観検査のセンサーの役割

４．注射剤の異物選別と試験検査

1) 不溶性異物

　　・非破壊による異物のサイズ/形状測定

　　・限度見本の設定

　 ・標準見本/限度内見本/限度外見本の違い

　 ・標準粒子と実際の異物を用いる場合の違い

・官能検査の手法による標準見本の設定

・検査者の評価/訓練/認定

・QC試験方法

・目視による方法（観察方法と観察時間）

・観察機を用いる方法

・判定基準（n数と欠点数Cの設定）

・凍結乾燥製品（ゴム栓）の溶解

・凍結乾燥製品（アンプル）の溶解（ホールバーニング）

・製造の目視による全数選別

・凍結乾燥製剤

・溶液

2) 不溶性微粒子

・ろ過試験方法

・光遮蔽（HIAC）測定方法

・観察機を用いる方法

3) 異物の同定方法

・異物の取り出す時の注意事項

・顕微鏡FTIRによる測定

・電子顕微鏡X線マイクロアナライザーによる同定

５．異物対策の考え方＆製造での異物を入れない＆除く方法

1) 入れない（原料/資材の異物対策）

2) 出さない（取り除く）

3) 造らない（異物を製造中に入れない）

６．海外製造所の異物対策の例

1) 海外製造所に全数異物検査機導入

2) 外観異物の削減

3) 原薬の異物逸脱により、返品時の品質トラブル

4) 注射剤導入品の異物低減（プラスチックアンプル）

　5) 開発段階の取組みⅠ（海外製造品 イタリア編）

6) 開発段階の取組みⅡ（海外製造品 米国編）

7) 開発段階の取組みⅢ（海外製造品 ベルギー編）

７．海外製造所の異物低減への方法

1) 開発段階品の評価（製造品と安定性試験品）

2) 海外製造所への訪問

3) 現状の理解

4) 協力の取付け

８．品質契約の締結

　1)売買契約と品質契約のすみ分け

　2)品質契約の例

　3)品質契約で注意事項

　　・製造所の監査が行える

　　・品質トラブル時に製造所に監査が行える

・受入れ時に適合しなかった場合の返品の可能性

　　・日本で外観選別した時の不良品の費用の負担

　　・変更時の連絡と承認

　4)製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱確認

９．製造所の監査

　1)SOPと製造販売承認書との一致性確認

　2)逸脱ログの確認

　3)変更管理ログの確認

　4)原薬製造での注意事項

　5)製剤製造での注意事項

10．海外製造所との良好な関係の維持

　1)日本市場で必要な品質レベルの紹介

　2)相手先責任者の理解

　3)現場の製造者とのコミュニケーション

　4)信頼関係を高める