講演テーマ

『海外原薬/原料・資材の使用をふまえた

原薬（添加剤含む）の品質トラブル・レギュレーション対応事例』

～「変更管理/軽微・一変」「DMF」「異物低減」「品質契約」「承認書との齟齬」～

講座主旨

海外の原薬/原料・資材の使用はコスト削減並びに海外製剤製造所での現地調達によりますます増えている。海外の原料・資材の使用はコスト削減のためでる。特に中国、インドでの製造が増えているが異物の問題を抱えている。日本の医療機関、消費者は外観に対して諸外国よりも厳しいため、海外の原料・資材・製剤がその期待に達していないことがあり、輸入する製造販売会社の大きな課題になっており、かつ頭を悩ましている事項である。

　また、2005年の改正薬事法により、原薬の承認は廃止され、製造販売承認書に製造場所・保管場所・外部試験機関の記載並びに詳細な製造方法を記載することになった。また、海外製造所は外国製造所認定、MF制度も入り、製造所や製造方法の変更は製造販売承認書に変更にも影響することになった。変更管理が以前よりも難しくかつ重要になって来た。

　PIC/S-GMPガイドラインの６つのギャップに安定性モニタリングが入った。ほとんどの固形剤では品質再評価により溶出試験が設定された。原薬の変更はこの溶出試験に大きく影響する。管理不十分による製品回収が多くなっている。この対応策も紹介する。

　特に原薬の海外製造所を活用する場合の課題並びに実際の事例から学ぶことにより、事前に問題を少しでも減らすことができるものと考える。失敗事例をきちんと学び対応することで７０％のエラーを防ぐことができるとも言われている。

講習会のねらいなど

海外製造所の課題、MF制度、海外原料・資材の品質確保、固形剤異物、注射剤異物、軽微変更/一変申請、承認書との齟齬などについて学ぶ。

講演項目

1. 原薬製造所で起きている品質トラブル（当局の査察で発見）
2. 韓国原薬製造所にPMDA査察による製品回収/改善命令
3. 原薬製造所（日本？）のGMP違反に伴う製品回収
4. 原薬GMPの対応不備による品質トラブル
5. PMDA査察によるMF非開示部分の変更不備に伴う製販の顛末書
6. 原薬製造所の異物/不純物による品質トラブル
7. ヘパリンによる副作用増加（中国原薬製造所の意図的な混入）
8. エチレングリコールによる死亡（中国製造所のグリセリンのラベル添付）
9. グローバル原薬の場合の製剤への影響（グローバルで製品回収？）
10. 原薬の出発物質変更に伴う注射剤の経年での不溶性異物発生
11. 添加剤の銘柄追加に伴う注射剤の不溶性微粒子増加
12. 製剤の毛髪？苦情の原因究明（海外製造所に原因）
13. 改正薬事法の一変申請・軽微変更

１）関係する通知/事務連絡**20160120**

２） 迅速一変申請

３） 医療用医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)

４） 一変申請すべきところを軽微変更届による製品回収

５）国内/海外変更管理

６）軽微/一変ディシジョンツリー

７）MF制度

８）医療用医薬品の承認審査から見た課題

４．ドラッグマスターファイル（DMF）の課題

　１）製造所移転（中国）のDMF対応

　２）国内管理人の管理不十分

　３）海外で連絡なく違う製造所で製造

　４）DMF業者の品質管理は製販の責任

　５）申請段階のDMFの対応事例

　　　・どこまで記載

　　　・DMF利用orフル記載

　　　・リプロセス/リワークの記載

５．溶出試験対応

1. 安定性モニタリングでの溶出試験不適合による製品回収
2. 製品回収を防ぐには

６．不溶性異物試験対応

1. 安定性モニタリングでの不溶性異物試験不適合による製品回収
2. 製品回収を防ぐには

７．海外製造所の異物低減への取り組み方法

１）異物による製品回収事例

２）開発段階品の評価（製造品と安定性試験品）**20160427**

３）海外製造所への訪問

４）現状の理解

５）協力の取付け

８．現在の製造方法と製造販売承認書に齟齬が見つかった場合の対応

１）内部告発で指摘されたケース

２）齟齬がGMP適合性調査で見つかった場合

３）内部で発見した場合の対応

４）どうすべきか（地雷を埋める人/地雷を処理する人）

９．海外との品質契約の締結の注意点

１）売買契約と品質契約のすみ分け

２）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

３）製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱確認

４）研究開発段階での外国製造所認定/GMP適合性調査資料提出の契約

　　・研究開発段階で注意すべき点

　　・海外の製造状況を把握し製造方法に反映させる（ソフトカプセル）

10．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

11．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

12．Q&A事例

１）MF

・原薬の製造方法はどこまで記載すべきか

（充填前の篩過工程、解砕工程、粉砕工程、篩上品の解砕の記述）

・リワークの記載

　２）製造管理

・収率／収量の管理幅は、3σ？

・標準的仕込量からスケールアップ/ダウンした場合の均質性/バリデーションの実施

　３）記載方法

・Stepでのキャンペーン内バッチで収量変動の記載とバリデーション

４）バリデーション

・PV３ロット必要か

　５）安定性試験

・変更管理、逸脱等対象のバッチの安定性試験実施時の判断

６）原材料

・原料の確認試験方法について

以上