講演テーマ

海外の製造所の原薬/製剤を導入する場合の知っておくべき品質の課題とその対応

講座主旨

日本市場の医薬品の約１８％が海外の製造所で製造されている。かつ、海外製造所の原薬や添加剤を加えると、海外の製造所の医薬品・原料の品質をどのように日本の求めるレベルに合致させるかは大きな課題である。各社がその対応に苦慮しているのではないか。

問題は大きくまとめると下記になる。

１）日本の厳しい外観/異物基準に適合しない

・虫/毛髪への感度

・注射剤の不溶性異物

２）日本のレギュレーションを理解していない、相手と契約していないため必要な書類が貰えない

・外国製造所認定申請

・GMP適合性調査申請

・製造方法/製造場所記載の軽微変更/一変申請

・全ての製造所とのGQP取り決め事項

・連絡せずに変更を行う

・MF制度の課題

３）海外当局が査察してGMP上問題があると日本の製品の回収に

・PMDAが査察して適合製造所であっても製品回収

・PMDAも負けじと査察で指摘して製品回収指導

これからの具体的な事例を紹介し、その対応策を紹介する。

講習会のねらいなど

海外製造所の課題、MF制度、海外製剤・海外原料の品質確保、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

Ⅰ．日本の厳しい外観/異物基準に適合しない

１．異物による製品回収事例

1)異物による製品回収

2)当局の査察における製品回収

２．海外製造所の固形剤異物対策の例

1)海外製造所に全数異物検査機導入（イタリア）

2)外観異物の削減（米国）

3)原薬の異物逸脱により、返品時の品質トラブル（中国）

　4)添加剤の毛髪異物？（米国）

　5)海外製剤製造所の異物によるPV失敗によりGMP適合性調査不適合（イタリア）

３．注射剤の異物

 1) 欧米の異物検査と日本薬局方の異物検査の違い

 2) たやすく/明らかに検出できる異物の大きさとは

 3) 官能検査の観点から検査員のバラツキと評価

 4) なぜ、海外の製造所では注射剤の異物が問題にならないか

 5) 異物検出の確率と母不良率との関係

 6) 自動異物検査機検出力と目視検出力との関係

４．海外製造所の注射剤異物対策の例

 1) 導入品の異物低減（プラスチックアンプル）

 2） 開発段階の取組みⅠ（海外製造品 イタリア編）

 3） 開発段階の取組みⅡ（海外製造品 米国編）

 4） 開発段階の取組みⅢ（海外製造品 ベルギー編）

５．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

Ⅱ．日本のレギュレーションを理解していない/相手先とデータ提供の契約をしていない

１．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

　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)欧米変更管理

　6)軽微/一変ディシジョンツリー

２．一変申請・軽微変更届の変更管理

　1)薬事対応（一変/軽微）の判断

　2)一変申請・軽微変更届時のデータ準備

3)一変判断に迷った時の対応

　・生物学的製剤の添加剤変更/製造場所変更の品質相談事例

　4)海外変更が伴う場合

　5)会社買収に伴う変更と入荷（海外の場合）の注意事項

　6)変更実施後の評価とフォロー

　7)海外製造所と日局試験方法の齟齬対応

３．一変申請・軽微変更届でのミスに伴う対応

　1)製造販売承認書記載事項との齟齬発見時の対応

　2)MF業者の薬事対応のミスに伴う製造販売業者の対応

　3)一変申請・軽微変更の失念/判断ミスの対応

　4)当局に提出する顛末書記載等について

４．一変申請・軽微変更届の失念/判断ミスの事例

　1)保管場所の掲載漏れ

　2)MF業者のMF変更判断ミスに伴う製造販売業者の対応

　3)一変申請失念に伴う変更管理不備の対応

　4)原薬製造方法（イタリア）と製造販売承認書との不一致対応

５．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)どうあるべきか

Ⅲ．海外当局が査察してGMP上問題があると日本の製品の回収に

１．PMDAが査察して適合製造所であっても製品回収

２．PMDAも負けじと査察で指摘して製品回収指導

Ⅳ．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GMP関係の契約

・外国製造所認定

・GMP適合性調査申請

・外部試験機関

　　・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）

Ⅴ．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

Ⅵ．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

以上