医薬品製造における変更管理・逸脱管理および手順書作成と適切な申請/届出対応

■講座主旨（セミナー開催背景）

2005年の改正薬事法により、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と詳細な製造方法記載＆MF制度がスタートした。それにより、それまでは品質＆GMPに注意を払っていれば良かったのが、軽微変更/一変申請事項のレギュレーション対応が必須になった。この対応を行っていないと、製品回収＆欠品が生じる。実際、当局は製造販売承認書の齟齬が見つかると製品回収を指導している。

原薬製造所、委託先の品質トラブルも製造販売会社の責任になっている。そのため、逸脱発生時や変更管理時の稚拙な対応により問題を大きくしてしまうことがある。その対応は先ずは軽微変更/一変申請の仕組みを知ること、それを実際の事例からどのように問題が大きくなるかを知ることである。過去の失敗事例を知り、対応していると7割は防ぐことができると言っている先生もおられる。その通りだと実感している。

変更管理では、品質の確認、バリデーション実施、安定性確認をどこまで行うかだけでなく、その変更が軽微変更/一変申請事項に関係するかの判断も必須になり、その判断ミスは製品回収や欠品リスクを高める。

本セミナーでは逸脱と変更管理を取り上げ、その関連する知識と実際の事例から学び、逸脱を適切に対応することと、変更管理の稚拙な判断で大きくしないことを事例を紹介しながら説明する。

■習得可能な事項
・逸脱管理

・逸脱発生時の対応

・軽微変更/一変申請に関する通知並びにＱ＆Ａを知る
・軽微変更と一変申請の違いを知る

・変更管理
・幾つかの実際の事例から変更管理の注意点、対処法を知る

・実務に役立て、不要な顛末書提出/製品回収を未然に防げるようになる
・PMDAのGMP適合性調査で最近の指摘事項を知る

◆講演テーマ：

１．逸脱/異常について

1) 逸脱/異常の考え方

 2) 逸脱/異常の仕組み

２．逸脱の初動調査で行うこと

 1) 逸脱の品質への大きさの確認

 2) ロット内、他のロット、他の製品への広がり確認

 3) 発生頻度の推定

 4) ロットの処置＆対応

 5) 改善/是正処置

３． CAPA（是正予防措置）の仕組みとSOP

1）CAPAの仕組み

2）SOP

3）運用

4）CAPAが正しく実施されていることの根拠としての記録

5）KPI（Key Performance Indicator）として

４．変更管理について

　1) 変更管理の仕組み

　2) 変更管理の内容

　3) GMP/GQPとの関係

　4) 製造販売承認書と変更管理

　5) 軽微変更と一変申請の判断

　6) 変更実施後の評価とフォロー

　7) 一変申請/軽微変更届の失念/判断ミスの事例

５．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）PMDAによるディシジョンツリー

６．製造販売承認書の記載方法

　１）原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

　２）製造方法の記載（一変/軽微事項）

　３）一変申請事項と軽微変更届の記載の混乱

　４）医療用医薬品の承認審査から見た課題（PMDA）

７．一変申請・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

　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）試験方法の変更（日局対応含む）

　８）製造販売承認書管理ソフト（Open-Approvalを使って）

８．逸脱発生時の対応

　１）原薬計量時に異物を発見（１）

　２）グローバル原薬の中に，ガラス異物が何個か見つかった

３）注射剤バイアル瓶の個装箱への包装時に他社製品のフリップキャップが見つかった

　４）溶出試験で出荷時に1/12個アウトがでている

　５）製造業の更新時に品目漏れがあり，製造所のある県の監視指導が製品回収を示唆

　６）研開から移管された注射剤の新製品の不溶性異物の不良率が高い

　７）製造販売承認書からの逸脱（一変事項の個所だが品質には影響しない）

　８）リプロセスとリワークの対応

９．変更管理時の対応

　１）３H（初めて、変更、久しぶり）でトラブルが発生しやすい

　　　・試験法変更に伴う試験サイトの変更ミスによる製品回収

２）注射剤の海外製造所が買収され，注射剤棟とそれ以外に分離される

　３）新規申請中に製造所がFDA483Formを受け自主操業停止決断/承認後1年後に欠品

　４）原薬製造所追加/出発物質変更/製造工程変更時に注意すべきこと

　　　・原薬の出発物質変更時の確認ミス

　　　・溶出試験の経年データの

　５）ロットサイズの変更

　６）海外製造所の製造所変更時の対応

　７）製剤を外部に委託する時の対応

　８）初めてのことはトラブルが起きやすい（食品を販売）

10．変更時の軽微変更/一変事項の齟齬対応と提出

　１）申請段階からの齟齬が見つかった時の対応

　２）2005年の記載整備前に製造方法で齟齬が見つかった時の対応

　３）2005年の記載整備後に製造方法で齟齬が見つかった時の対応

　４）軽微変更届

　５）一部変更申請

11．医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る 新たな薬事⼿続き

　１）背景

　２）概略

　３）今後の対応

12．SOPの作成と管理上の注意点

　１）SOPはQAが管理する

　２）現場の掲示物もSOPの一部と理解する

３）ルールは自ら作成すると守る

　４）SOPの内容を理解すると人は守る

５）SOPにはすることだけでなく、してはいけないことも明記する

13．品質リスクの項目

　1）品質のよくないものが出荷される/製品苦情として来る

　　・不適切な，逸脱/OOS対応

　　・年次安定性試験における規格不適合

　　・製品苦情で回収対象となる苦情

　　・法定表示違反

　2）レギュレーションへの不適合

　　・製造販売承認書の記載事項から逸脱する

　　・変更管理が適切でなく，製造販売承認書に反映されない

　　・原薬/委託先管理が適切でなく，製造販売承認書に反映されない

　3）査察（GMP適合性調査含む）での不適合

　　・新製品申請時のGMP適合性調査に期日まで適合しないため，新製品の承認が遅れる

　　・定期あるいは一変時のGMP適合性調査で問題点が見つかり製造に影響する

　　・外部の査察での不備が，自社にも影響する

14．GMP査察の指摘事項から学ぶ

　１）PMDA/県の査察＆無通告査察

　　・無通告査察

　　・PMDAの指摘事項

　２）FDAの査察

　　・Warning Letterの指摘事項　有機合成化学、協和発酵バイオ追加

　　・データインテグリティ

15．GMP基準への上乗せ基準（製造で品質を造り込む）

 1）ラインで薬機法違反を造らない（フェール・セーフの考え）

 2）表示資材はラインでバーコード管理（異種品の全数保証）

 3）金属は粉と成形で二度検査

 4）直接薬剤に接する資材の異物対策

 5）師過可能な原料は師過/ろ過する

 6）外観のビデオ検査

 7）異種品のラインでの検出

8）テストサンプルの管理

16．逸脱を減らすために

　１）逸脱報告は多くする（航空業界のCRM）

　　　・CRM

　　　・FDAの逸脱件数に対する指摘

　２）ミスの背景まで遡って対策する（SHELLモデル）

　３）犯罪行為（意図的にSOP違反を行う）を皆無にする

　４）３H、５H（初めて、変更、久しぶり＆犯罪、普段と違う）の実践

17．変更管理において重大なミスをなくすために

　１）変更管理担当者並びに品責の教育/訓練

　２）製造方法記載の手引き（SOP兼研修資料）

　３）製造所の変更管理の確認（特に海外製造所）

　４）変更提案のフォロー管理（PDCA）

18．人が創る品質/Quality Cultureの醸成

以上