◆講演テーマ：

原薬の使用期限とリテスト　MFの記載作成方法や原薬の安定性試験、モニタリング・統計解析

原薬の一変・軽微や変更、MFについて

■講座主旨（セミナー開催背景）

トリアゾラムの製造所を偽証した問題がありました。ヘパリン、グリセリンで中国の原薬製造所が意図的に偽造/偽証した問題がありましたが、日本でも起きました。こういった問題への対応も必要になってきました。

原薬製造所のGMP不備のために、その原薬を使った製品の回収が行われている。また、山本化学工業のアセトアミノフェンで中国製を使っていたが、そのレギュレーション対応を行っていなかった。かつ原薬の使用期限管理の不備でその原薬を使った製品の回収が行われている

原薬の詳細な製造方法はMFになっており、製造販売業者は知ることができない。しかしながら、原薬メーカーのGMP不備やレギュレーション対応不備は、その原薬を使っている製造販売業者の責任である。

原薬の不純物が発がん性があり、その不純物が含まれている製品の回収が行われている。また同じ原薬製造所でドーピング薬を製造していたため、そのコンタミが10ppm以下であるが含まれていたので製品回収が行われている。これらの対策についても紹介する。

原薬に関する品質課題とその対応を紹介する。それは原薬製造所だけでなく、製造販売業者にとっても把握しておきたいことである。

理解がふかまるよう実際の事例を多く紹介したい。

■セミナーポイント

本セミナーでは、原薬に関係するレギュレーションと品質問題を取り上げています。

実際の事例を紹介しながら、原薬のGMP管理/品質保証のポイントを紹介します。

原薬を扱う上では、基本知識として把握しておきたい。

原薬のGMP不備、製造販売承認書/MFとの齟齬、異物の問題で製品回収が起きている。原薬のコストだけではなく、製剤の回収となると、原薬価格を大きく超えており、その対応も原薬メーカーにとっては大きな課題になっている。

■習得可能な事項

・外国製造所認定

・MF

・異物  
・残留溶媒  
・変更管理

・軽微変更、一部変更申請

◆講演項目（箇条書きで20～25項目程度（小項目含む））：

１．原薬製造所のQAとして得ておきたい知識

　１）合成の基本知識

　２）分析の基本知識

　３）GMP/レギュレーションの基本知識

　４）類縁物質/不純物を減らすための知識

　５）残留溶媒の基本知識

　６）出発物質/製造方法変更（製造所追加）時の注意事項

　７）原薬の結晶形/粒度分布が製剤に与える影響

　８）原薬の異物対策（グローバル品の異物事例）

２．原薬のGMP不備等によるその原薬を使った製品の回収など

１）中間製品の保管場所の違反

２）一変事項を軽微変更で変更

３）GMP不備のためにその原薬を使った製品の回収（韓国）

４）GMP不備のためにその原薬を使った製品の回収（日本）

５）薬の製造所での試験不備による製品回収

　６）外国製造所未認定による製品回収

３．原薬製造のレギュレーション

１）外国製造所認定

２）原薬の承認制度廃止に伴う製造販売承認書記載

３）MF制度

４）原薬の変更管理

４．原薬の使用期限とリテスト

１）原薬の使用期限不備によるその原薬を使用した製品回収

２）有効期間/使用期限/リテスト/品質保証期間の関係

５．MFの記載作成方法

　１）原薬/製剤の製造所/試験/保管場所の記載

　２）MF制度の位置づけ

　　・MF制度の目的

　　・オープンパートとクローズとパート

　（３）製販との関係

　（４）MFの記載について

　３）製造方法の記載（一変/軽微事項）

　４）一変申請事項と軽微変更届の記載の混乱

　５）医療用医薬品の承認審査から見た課題（PMDA）

６．原薬の安定性試験

　１）加速、長期安定性試験

　２）安定性試験時の容器

　３）経年変化時の予測（回帰式と95％信頼区間）

７．原薬の残留溶媒

　１）日局の規定

　２）対応

８．原薬の異物対応

　１）異物除去時のレギュレーション不備（中国）

２）DQ不備による異物

３）異物除去

　４）異物のモニタリング

９．原薬の変更管理（銘柄追加、出発物質変更、製造方法変更）

　１）出発物質変更時のトラブル

　２）不純物プロファイル

　３）物性確認（溶出試験の視点からも）

10．原薬の品質の取り決め書

　１）品質取決め書

　２）売買契約書との関係

　３）GMPとGQPの関係

11．全梱の同一性確認

　１）製造所の品質保証

　２）均質性

　３）輸送形態

　４）実施について

12．原薬の不純物の発がん性による製品回収

　１）製品回収

　２）問題点

　３）対策

13．原薬製造所のドーピング薬製造の洗浄バリデーション

　１）製品回収

　２）洗浄バリデーション

　３）対策

14.　原薬の物性管理

　１）溶出試験への影響

15．トリアゾラムの偽造/偽証

　１）問題

　２）製販の対応

16．海外製造所の日本のレギュレーション対応

１）原薬製造所の出荷試験

２）製剤製造所の原薬の受け入れ試験

17．原薬会社に期待すること（製販の品責として）

18．人が創る品質/Quality Culture（FDA）