

Q12をふまえた技術移転実施での留意点

脇坂 盛雄 ミノファーマーゲン製薬(株)

1 Q12のガイドラインの項目と日本のレギュレーション

目次

1. はじめに
2. CMCに関する承認後変更の分類
3. エスタブリッシュトコンディション
4. 承認後変更管理実施計画書(PACMP)
5. 製品ライフサイクルマネジメント(PLCM)の文書
6. 医薬品品質システム(PQS)及び変更マネジメント
7. 規制当局による審査と調査の連携
8. CMCに関する頻繁に行われる承認後変更に対する体系的なアプローチ

「1.1. 目的

本ガイドラインは、CMCの承認後変更のマネジメントを、より予測可能かつ効率的な形で行うことができるようにするための枠組みを示したものである。」

⇒つまり、製造販売承認書の変更について述べている。

「2. CMCに関する承認後変更の分類

⇒日本では、軽微変更届と一部変更申請の2つである。

「3. エスタブリッシュトコンディション 3.1. 序論 本

ガイドラインでは、承認申請において製品品質を保証するために必要と考えられ、したがって承認後に変更される場合には薬事手続きが必要となる要素について規定する調和したアプローチを確立する。本ガイドラインでは、これらの要素を「製造及び管理に関するエスタブリッシュトコンディション」(本ガイドラインでは以下ECとする)と定義する。」

⇒海外の新規製造所であれば、外国製造業者認定・登録が必要になる。また、原薬の承認書制度は廃止され、製剤の製造販売承認書に記載されることになった。そのため、原薬の製造方法が特許に絡む場合は原薬製造所が

その品目のMF登録を行い、製販は製造販売承認書にそのMF番号を記載する。

新規申請及び一部変更申請時にGMP適合性調査との名で製造所のGMP適合性調査が実施される。これには実査と書面調査があるが、どちらになるかは当局の判断になる。そのGMP適合性調査に適合しないと新規承認あるいは一部変更承認が認められない。

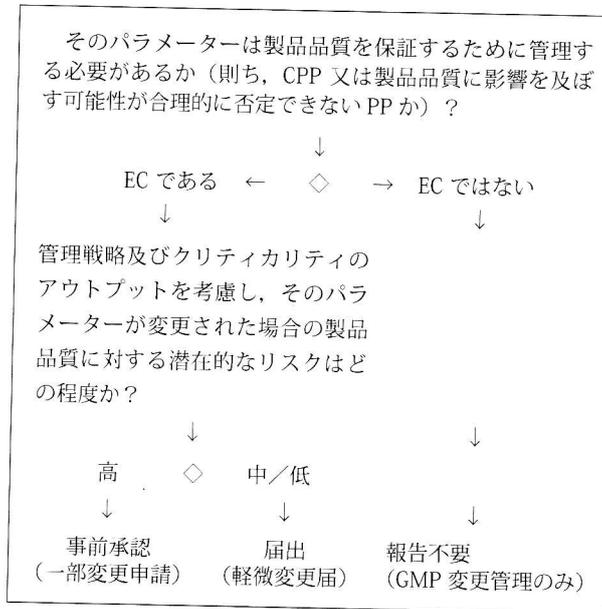


図1 製造工程パラメータのEC及び関連する変更カテゴリーを特定するためのディシジョンツリー

⇒変更する内容の品質への影響で一部変更申請と軽微変更届に分かれる。かつ製造販売承認書にその変更箇所がレギュレーション上の変更管理の位置づけがどう記載されているかにも左右される。つまり、製造販売承認書に”一部変更申請”の記号あるいは何も記号がない場合は”一部変更申請”になる。一方、”軽微変更”の記号になっ

ている場合は、原則“軽微変更”届で良いが、その軽微変更届が一部変更申請あるいはGMP適合性調査で確認されていなければ注意が必要になる。なぜなら、軽微変更届は届出であり、当局が確認していないため、後日「それは軽微変更ではなく、一部変更申請である」と言われる場合がある。そして軽微変更届は取り消され製品回収になる場合がある。実際にそれによる製品回収が起きている。

販売名：(1) ワイドコールクリーム 20% (旧製品名)

製品回収 (2) 尿素クリーム 20% 「***」

対象ロット 数量及 出荷時期

多数 多数 2017年12月18日～

2022年6月20日

回収理由 2022/9/27

平成28(2016)年5月30日付け軽微変更届において添加物1成分(セタノール)の分量を変更しましたが、当該変更は、承認事項一部変更申請の対応が必要な事項であることが判明しました。現在の市場流通品において、添加物の分量が承認事項と相違があるため、市場にある使用期限内の全てのロットを自主回収することと致しました。

危惧される具体的な健康被害

当該製品に使用したセタノールの分量は、承認事項との相違はわずかであり、製品の試験項目は承認書に準じた手順で実施し、規格に適合しております。

⇒製販がこの変更は“軽微変更届”と判断したが、当局は「それは軽微変更届ではなく、一部変更申請である」と判断したため、製品回収になっている。軽微か一変かの判断にはグレーの部分があり、一変に近いグレーは事前に当局に確認することである。

「4. 承認後変更管理実施計画書(PACMP) 4.1. PACMPの定義 PACMPは、承認された実施計画書がMAHと規制当局の間の合意をもたらすため、変更の実施に必要な要件と検討に関する、予測性及び透明性をもたらす規制のツールである」

⇒医薬品等の変更計画の確認申請等の取扱いについて
薬生薬審発0616第14号

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長

令和3年6月16日

第1 変更計画を用いた承認事項の変更制度の趣旨 変更計画を用いた承認事項の変更制度は、ICHで合意されたガイドラインである「ICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメント」において示された考え方である。厚生労働大臣が承認する医薬品、医薬部外品又は化粧品(以下「医薬品等」という。)の製造販売承認後の品質に係る承認事項の変更に係る予測性及び透明性の向上に資するよう、製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者(以下「製造販売業者等」という。)とPMDAとがあらかじめ、製造方法等の変更内容、変更内容に対する評価方法及び判定基準、品質に係る承認事項の変更案、医薬品等適合性確認の要否等について合意しておき、その後、合意された評価方法に従って検討を行い、予定された結果が得られた場合は、届出により、品質に係る承認事項を予定していた案へ迅速に変更できる制度である(別紙フロー図を参照)。

医薬品等の変更計画の確認申請等の取扱いに関する質疑応答集(Q & A)について

事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 令和3年7月30日

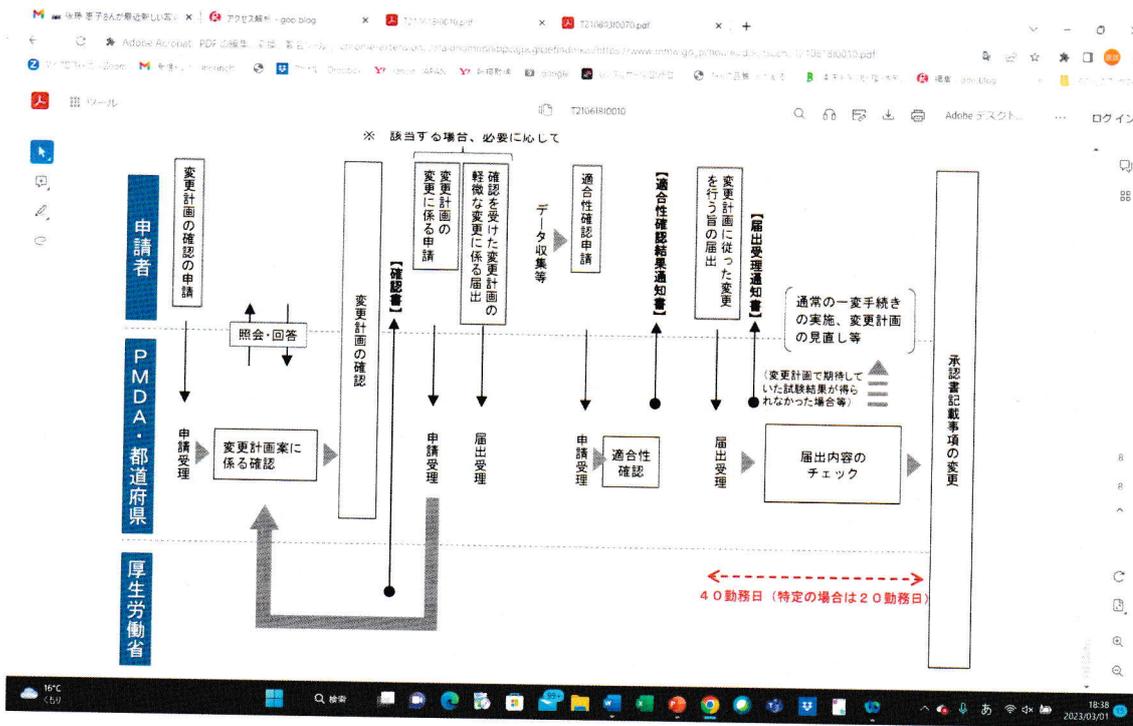


図2

⇒令和3年8月1日より、改正薬機法に基づくPACMP 確認申請制度を開始している。

「6. 医薬品品質システム (PQS) 及び変更マネジメント
6.1. PQS の全般的事項

ICH Q10 で記述され、申請書を提出した地域の GMP の要求事項を遵守した実効的な PQS は、サプライチェーン全体を通して、また、製品ライフサイクルを通して、本ガイドラインに記述されている手法を使うことを支持するために必要である。それは、知識管理によって可能となる適切な変更マネジメント、及びマネジメントレビューを含む。」

⇒変更管理では、品質の確認と GMP 変更管理を確実にし、もしその変更が軽微変更／一部変更申請に関係する場合はその手続きを行う。事前に確認したい場合は PACMP を利用することもできる。では実際の事例から留意点を紹介する。

まえがき
製薬企業で30年品質管理／品質保証を担当してきて、技術移転でバリデーションを行っているのに、品質トラ

ブルが起きることをよく体験した。つまりバリデーションは技術移転の一部であって、全部ではないのである。技術移転の目的は、相手先で一定の品質が確保され、計画通りに生産が行え、かつそれがコスト的にも見合った状況で医薬品製造が行われ、回収を起さずかつ苦情がコントロールできる範囲であることである。

2 技術移転の抱える問題点と留意点

2.1 委託先の増加

医薬品の製造所を持たなくても、医薬品の製造販売承認書を持つことができるようになり、多く企業が委託している。

1) 剤型の多様化

- ・注射剤；シリンジ、バック
- ・固形剤；コールドフォーム（アルミの両面 PTP）
- ・液剤；ゼリー など

剤形が多くなると、一品のためにその剤形の製造ラインを確保することは難しい。また、その製造のノウハウ

を蓄積することも難しく、その剤形に特化した委託先、あるいは、ラインを持って実績のある会社に委託する。委託する前に、新製品の開発段階から、その委託先と協力しながら申請を行う。

2) 新製品の開発が続かない

- ・凍結乾燥製剤のラインがあっても続く製品がない

ペニシリン／セファロスポリン系の製造は、空調などを別にするために建屋を別にしている。高薬理活性は兼用ラインだと、高レベルの洗浄バリデーションが求められている。洗浄不備で製品回収を起している。

販売名：(1) ナフトピジル OD 錠 50mg 「***」

製品回収 (2) ナフトピジル OD 錠 75mg 「***」

| 対象ロット | 数量及 | 出荷時期 |
|-------|---------|--------------------------------------|
| 2 ロット | 5,278 箱 | 2021 年 10 月 21 日～ 2022 年 1 月 27 日 |

回収理由 2023 年 3 月 1 日

他社製販品において異種成分であるテルミサルタンが認められたため、同じ製造設備を使用した当該ロットについても調べたところ、同様にテルミサルタンが検出されました。検出されたテルミサルタンは極めて微量でしたが、安全性への影響が完全には否定できないため自主回収いたします。

⇒異種品コンタミでの製品回収だが、洗浄バリデーションの基準はどうだったのか？インドの原薬会社でドーピング薬を製造していて、それが平均 1.0ppm レベルであったが問題になったケースもある。

- ・コスト削減
- ・受託会社の方がライン稼働率が高い
 - ・受託会社の方が新しいライン
 - ・受託会社の方が製造コストが低い
- ・外部試験機関活用

設備には減価償却が発生する。それだけの費用を生産量が少ないあるいはそれほど高薬価でない製品に負わすことは赤字になる。委託先を多く訪問したが、委託先の方が最新鋭の製造設備が装備されていた。設備が新しい方法品質保証のレベルも一般に高くなっている。

人件費の問題もある。派遣労働者が製造現場に入るようになり、従来正規社員で構成していた人員が、正規／

契約／アルバイト／パート／派遣と多様化してきた。一番の目的は人件費削減だが、製造コストが低い製造所は非正規労働者が多い場合があり、要注意である。

導入した時点の責任者はコストを下げたと高く評価される。ところが物事には良い面だけでなくマイナス面もある。一般に正規以外の方の勤続年数は短く、短期間で人が変わる。知識や技術はどうしても人と共に存在している。かつ、正規社員は新人の教育訓練に時間を取られているが、そのリソースは当てがわれていない。またせっかく覚えた人が直ぐに辞めるので、知識の集積もできていない。このようなマイナスのコストが出てくずに、正規社員の大きな負荷になっている。これが長い目で見ると、品質トラブルの元凶になっている。小林化工での間違いも、新人だったとのことである。もちろん、それ以外に多くの GMP の脆弱性とルール違反も何よりも知識&経験不足もあった。よって、製造コストが低いから、トータルのコストが低いことにはつながらない。小林化工はこの問題で経営の継続が不可能になった。まさに諺「一文惜しみの百損」になってしまった。委託している会社や販売している会社もメリット以上にマイナスの大きな負荷を背負った。コスト削減が創意工夫による効率によってなされているなら問題ないが、非正規労働や SOP 違反での効率や納期を焦り逸脱 & OOS 時の調査不足では品質の地雷を埋めていることになる。委託コストが安さだけで委託先を選定していると思ひもかけないしっぺ返しをくらう。

3) 多くの会社が製造販売と製造を別会社化 & 製造所の売却

大手製薬企業の多くが、製造と製造販売を別会社化にしてコスト削減を図った。あるいは、製造所を売却した大手製薬企業も多い。

何が発生したか？ 製販の QA が品質を知らなくなってきた。製造技術や品質保証は物造りと一緒に存在する。物造り失くして、品質保証はありえない。

小林化工の問題で、監麻課の田中徹課長が、他社が製造販売している 10 社ほどの責任を問うている。製販であれば、対お客様／対当局の責任は製販にある。製販が別で販売だけであっても、お客様は販売会社を信頼して購入している。また、お金は販売会社に支払っている。

どこで造ったかは気にせずに販売会社を信頼して購入している。その信頼に応える品質保証ができていますか？が問われる。小林化工の健康被害を起こした製品の販売は別の会社であった。それがどの会社かが直ぐに頭に浮かぶ人は案外少ない。他社製造の委託先の場合は、それ相当のエネルギーとリソースが品質保証には必要になるが、経営のトップにはその理解が低い。

2.2 グローバルな製剤の与える影響の大きさ

1) 品質問題が生じると世界中の製剤への影響

一つの品質トラブルが大きな問題になる。品質が得意と言われていた、日本の多くの製造業で何十億、何百億円の製品回収が行われた。それだけ、影響が大きくなっていることへの研究開発段階での保証が従来以上に重要になっている。

2) 変更管理が国ごとに違う

医薬品はレギュレーションでいろいろと縛られている。そのため変更にかなりの労力と時間が必要になる。この変更管理に遵法をしていないと製品回収や欠品を来す。特に今は当局が“承認書との齟齬”でどんどん回収させている（自主回収が建前）。

3) リスク対応のために、製造サイトの複数化

複数サイトの管理（取決め事項など）には多くの品質保証の課題がある。そのリソースを確保が必要になる。コスト無しにリスク対応は図れない。

2.3 製造設備の同一性

1) 設備の新設の場合

新設できる場合は、同じ原理の同じ型式の設備を導入できるので、バリデーションの条件もほぼ同じで問題がないが、同じメーカーでもどんどん新しくなっているので、それでの確認が必要になる。新設備の適格性だけでなく、今はユーザ要求仕様書（User Requirements Specification：URS）の確認も行う。URSはまだ日本のGMPでは求められていないが必須である。

2) 既存設備の場合

原理が同じかどうか？／型式が同じかどうかによっ

て、条件を変える必要が生じる場合がある。条件が変わってくると条件設定の適格性とPVが必要になる。同じであればPVだけの確認で済む可能性もある。またメーカーが違っている場合などでは原理が同じと見なされずに、軽微変更／迅速一部変更申請にならずに通常の一部変更申請になる場合もある。

2.4 製造場所の自社以外の委託先との関係

1) 委託先の技術／品質保証による品質

委託側にその技術や品質保証のポイントが分かっていないケースがある。そうすると委託先に丸投げ状態になる。ブラックボックス化である。それだと品質保証をしたことにならない。また会社のお客様への信頼を確保することができない。QAで委託先と対等に話し合えるだけの力を付ける必要がある。そのためには、委託先に行き、3ゲン、5ゲンの実践がますます重要になっている。

2) 委託先での他社の受託品などの影響

ある原薬製造所のPMDAのGMP適合性調査で不備が見つかった。MFの変更を軽微変更で行っていたが、当局にそれは一部変更申請だとの指摘になった。その問題が既存品の何品かに広がっていた。製販はMFの詳細な製造方法を知ることではでないのに、製販が顛末書をだすとの審査管理課の判断になった。この時は顛末書で事なきを得たが、今は製品回収になる場合も増えている。つまり、製販にはそれだけ委託先の管理責任を問われている。MF内容を製販が知る知らない関係なく原薬製造所の管理を製販に求めているのが今のMF制度である。それをしっかり理解することである。

3) 委託先との品質取り決め

すべての委託先（外部試験機関含め）との品質の取り決めが求められている。ところが、原薬はドイツ、製剤はイタリアと両方が海外の場合、製販は原薬と製剤の製造所両方に品質の取り決めを求められている。しかし、製販と原薬会社には取引がない。海外メーカーの多くは「取引がないのになぜ品質の取り決めをしないとイケないのか？」との考えでなかなか取り決めをさせてくれない。つまり、日本のルールを海外にも当てはめているので、そういった課題も生じている。きちんとレギュレー

ション上の課題を理解することである。

4) 企業買収などの変更に伴う影響

海外製造所には外国製造所認定が必要になる。日本独自の制度で、これが取得されていないと、海外から医薬品が輸入できない。企業買収が起きたら、法人格が新規になり、新たに外国製造所認定が必要になるかどうかを判断して早期に対応を図る必要がある。もし、出荷できる製品あるいは製造を早めて出荷させることができるなら、法人格が変わる前に輸入する。また、外国製造所認定が更新されていないと、製品回収があった。日本独特の制度による海外企業の管理にはそれ相当の管理が必要になっている。

5) 逸脱/OOSの報告/変更時の連絡

製品の責任は製販である。そのために製造時トラブルがあった場合、最終判断は製販になる。委託先に任せきりにできない。

6) 不良品/受入れ試験規格外(特に海外)時の取決め

海外では異物や外観不良はあまり問題になっていないが、日本では海外で問題にならないレベルでも苦情や製品回収になる。そのために海外製品の評価/品質向上は大きな課題/負担になる。特に海外で問題になっていない課題は、海外製造所には改善する技術力がないので、まずは理解と具体的な指導が必須である。

2.5 受託会社の品質面のメリット

1) 査察/監査を無料で受けられる

対応時間と準備の費用がかかる

2) 品質でわからない時は委託側に尋ねられる

3) ラインの稼働率を高めることができる

設備の更新を早くできるチャンス(最新の設備)

4) 自社工場を持たない製造販売業者の品質保証担当者は製造のことがわからなくなる

自分たちこそ、品質を理解できる

2.6 受託会社のデメリット

委託先の依頼をそのまま受け入れると委託元ごとの品質保証になってしまう。意味のある指摘か要望かを考え

る。意味のない指摘であれば話し合う。

3 固形剤の技術移管で注意すること/同等性評価の確認: 溶出挙動の4液性での評価

技術移管時、製造方法変更時など、必ず4液性を確認することを社内の変更時の確認項目に追加した。それまでは技術移管しても溶出試験だけで4液性の溶出プロファイルの同等性まで確認していなかった。実際、調査したところ、異なっている製品があり、改善検討テーマに登録して改善した。

各社は変更時、溶出試験は規格に入っているのを確認しているが、4液性の溶出プロファイルの同等性まで確認しているのだろうか?

4 注射剤の技術移管で注意すること/滅菌の条件

古い注射剤だと121℃×20分で滅菌をしていない。115℃×30分、100℃×60分など。既得権でその条件での殺菌は認められているが、新しい製造所に移管する場合は現在のガイドラインが適用される。実際注射剤を移管するときPMDAに確認したところ、滅菌でない温度条件をそのままでは移管時は認められないとのことで、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に従い製造での技術移管を行った。なお従来の温度での殺菌は安全確保の上からも残した。

5 ラインで全数保証の仕組みを導入する

1) ラインで薬機法違反を造らない/検出する

2) 表示資材はラインでバーコード管理(全数確認)

3) 金属は粉(徐鉄器)と成形(メタルチェッカー)で二度検査

4) 直接薬剤に接する資材の異物対策(除電エアブロー&吸引)

5) 師過可能な原料は師過/ろ過する(異物対策)

6) 外観のビデオ検査(全数外観の自動検査)

7) 異種品のラインでの検出(異種コンタミバリデーション)

- 8) ラインをフェールセーフで構築する（悪いことが起きたとき、不良品が混入しない）

6 GMP 適合性調査で適合する

新規申請並びに一部変更申請時には GMP 適合性調査を受ける。実査になるか書面になるかは当局の判断になる。PV ロットの毛髪問題や洗浄バリデーションの不備などで適合性調査が認められず、承認が遅れているケースを何件か聞いている。その対策としては、PMDA の指摘事項を“過去問”として事前に対応しておくこと、製造所の GMP を確実に実践しておくこと、虫毛髪などの異物問題もクリアーしておくことが必須になっている。

7 まとめ

このように多くの委託が増え、かつその品質確保が QA の大きな課題になっている。技術移転は、このような多種多様な課題を含んでいることを経営層が理解することである。そしてその対応に必要なリソースを確保する。「創意工夫せよ／知恵を働かせよ！」で関係者は常に知恵を働かせて創意工夫を忘れないことは当然であるが、「がんばれ！」で出来ることではない。

多くの製造所を見てきて思うことは、人件費を非正規労働者に切り替えコスト削減を図ったつげが見事にしっぺ返しを受けている。つまり、現場が考えることができなくなっている。言われたこと（SOP 通り）をやるだけになっている。また、その言われたこと自体も正しくやらずに楽な方法を選択している。それがどれだけの問題であるかを認識する知識も経験もなく、先輩から言われた“楽な便利な良い方法”だと信じて行って GMP 違反を違反と思わず代々先輩から引き継いでいる。まさに小林化工のケースはそれが健康被害に直結した。小林化工のケースは他の製造所にも程度問題はあがるが、存在していると思って対応するのが適切である。

移管先の評価で難しいのは、移管するものは承認書通りに製造／試験検査を行っていることを確認できても、委託先の自社品や受託品に承認書との齟齬や GMP 不備

があると、こちらが委託した製品にも影響があり、製造停止などで欠品にもつながる。これをどう確認していくかは大きな今後の課題である。

承認書との齟齬があっても速く受け取らない、あるいは責任者自身がそれをすぐに解決せず先送りしている。問題を起こした会社の名前を挙げればきりがない。自社は大丈夫と思わずに謙虚に自分を見ることがとても重要になる。他社の品質問題を“他山の石”として自分の姿を見つめることができているかどうかがいま問われている。

受託会社が増えている。一方委託側には品質保証の低下が起きている。逆に受託会社は品質保証の Up の機会になっている。それを上手く生かしていくことが受託会社の強みになる。このように技術移転の増加により品質保証自体の考え方が変わってきている。小林化工に委託していた製販、小林化工の製品を販売していた販売会社の品質保証の力が問われている。QA が自分たちの力不足とまずは認識することがスタートとなる。製販は製品の品質の責任がある。また販売会社はその会社のブランドを信頼して購入している。当局が問題を発見できなかった責任もあるが委託側／販売側が同じく問題点を事前に把握できていなかった。これは小林化工だけの問題ではない。そのため製販&販売会社は、これまで以上に品質保証に努める必要があると認識することである。

品質は現場で造りこまれている。そのためには製造側の課題は製販&販売会社の課題であると認識して、製造側の要望に配慮し、製造や品質の現場の人のために何ができるかを常に考えることです。それが患者様によりお薬を届けることにつながる。