

技術移転

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、品質トラブルが多発することです。つまりバリデーションは技術移転の一部であって、全部ではないということです。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ることです。

技術移転について下記の課題で注意点などを述べてみたいと思います(予定)。

1. 技術移転の抱える問題点
2. 技術移転のタイプ
3. ICH Q8 製剤開発のガイドライン
4. GMP 適合性調査
5. サイト変更の技術移転時の GMP/レギュレーション(軽微・一変)対応のポイント
6. 技術移転時の品質トラブル事例
7. 事前に対応を行った事例
8. レギュレーション上の課題
9. スムーズな技術移転のための方法例
10. 技術移転時注意点
11. 技術移管後の品質保証

第1回目 技術移転の抱える問題点

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、多く企業が委託するようになりました。その理由をいくつかあげます。

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です。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します。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います。

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sporin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ます。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ます。そこで設備あるいは建屋自体を別にして製造しているのが一般になってきています。しかし、それに該当する新製品が続かないために、設備投資するだけの費用が算出できません。注射剤の製造ラインは無菌性の確保のために、常にクラス A,B の管理をするために空調を維持管理する必要があります。製造がなくても環境モニタリングも必要です。

- ・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します。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ります。委託先を多く訪問しましたが、委託先の方が最新鋭の製造設備を装備されていました。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ます。

人件費の問題もあります。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ました。一番の目的は人件費削減です。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ます。

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ます。ところが物事には良い面だけでなくマイナス面もあります。一般に正規以外の方の勤続年数が短く、短期間で人が変わることです。知識や技術はどうしても人と共に存在しています。そのため、正規社員は新人の教育訓練に時間を取られていますが、そのリソースは当てが割れていません。またせっかく覚えた人が直ぐに辞められるので、知識の集積もできません。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ます。これが長い目で見ると、品質トラブルに元凶になっているのではないのでしょうか？ 小林化工での間違いも、未熟な作業者だったとのことです。もちろん、それ以外に多くの GMP の脆弱性とルール違反もありました

が。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りません。小林化工の健康被害による 116 日の業務停止命令はまさにコストが膨大になった結果ではないでしょうか。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ありませんが、非正規労働や SOP 違反での効率では品質の地雷を埋めているようなものです。そこに委託することの是非については十分考慮する必要があります。

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りました。あるいは、製造所を売却した大手製薬企業も多いです。

何が発生したか？ 製販の QA が品質を知らなくなってきました。製造技術や品質保証は物造りと一緒に存在します。物造り失くして、品質保証はありません。

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ます。注) 製販であれば、対お客様/対当局の責任は製販にあるのです。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ます。また、お金は販売会社に支払っています。どこで造ったかは気にせずに販売会社を信頼して購入されています。その信頼に応える品質保証ができていますか？が問われています。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りますが、その理解が低いです。

注)ミクス Online 2021.03.08 <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=70765>

厚労省・田中監麻課長 相次ぐ業務停止で「業界の自助努力を」 製造販売業責務で GQPの検討に着手

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ります。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、何百億の製品回収が行われました。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と変わらないのでしょうか。もちろん難しさはあります。

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ます。そのため変更にかなりの労力と時間が必要になります。この変更管理を遵法をしていないと製品回収や欠品を来します。

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ます（自主回収の建前）。ところが、熊本県の化血研、和歌山県の山本化学工業では製品回収はありませんでした。これは医薬品が欠品になるからです。欠品になっても患者様/医療関係者が困らないものはちょっとして承認書との齟齬や GMP 不備で回収になっていますが、欠品で困るものは GMP 省令違反ならびに承認書との大きな齟齬があっても回収になっていません。本来製品回収は欠品有無ではなく、患者様に影響する品質問題があるかどうかで製品回収の判断をするものですが、実態はそうになっていません。それぞれの国の当局の動向を判断しての対応が必須になります。

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ります。そのリソースを確保することです。コスト無しにリスク対応は図れません。

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ります。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）の確認も行います。URS はまだ日本の GMP では求められていません。

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ります。条件が変わってくると条件設定の適格性と PV が必要になってきます。同じであれば PV だけの確認で済む可能性もあります。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ります。

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

委託する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ります。そうすると委託先に丸投げ状態になります。ブラックボックス化になります。それだと品質保証をしたことになるのでしょうか？ また会社のお客様への信頼を確保することができるのでしょうか？ 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ります。そのためには、委託

先に行き、3 ゲン、5ゲンの実践です。

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りました。MFの変更を軽微変更で行っていたのですが、当局にそれは一部変更申請だとの指摘でした。その問題が既存品の何品かに広がっていました。製販はMFの詳細な製造方法を知ることはできませんが、製販が顛末書をだすとのことでした。この時は顛末書で事なきを得ましたが、今は製品回収になる場合もあります。つまり、製販にはそれだけ委託先の管理責任を問うているのです。MFが製販がわからないとの問題を超えて製販に求めています。

3)委託先との品質取り決め

今は、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ます。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両方に品質の取り決めを求めています。しかし、製販と原薬会社には取引がありません。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いけないのか？」との考えでなかなか取り決めをさせてくれません。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ます。

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ります。日本独自の制度です。これが取得されていないと、海外から医薬品が輸入できません。企業買収が起きたら、それが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ります。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ことです。また、外国製造所認定が更新されていなかったとのことで、製品回収がありました。日本独特の制度による海外企業の管理はかなりの負担がかかっています。

5)逸脱/OOSの報告/変更時の連絡

製品の責任は製販です。そのために製造時トラブルが合った場合、その報告と判断は製販です。委託先に任せきりにできません。販売だけでも同じように対応します。

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ませんが、日本では海外で問題になら

ないレベルでも苦情が来たり、製品回収になっています。そのために海外製品の評価/品質向上は大きな課題/負荷になっています。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、まずは理解と指導が必須になります。

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先に尋ねられる

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

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

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ます。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す。そしてその対応に必要なリソースを確保することです。「がんばれ！」で出来る範囲ではありません。「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です。

ただ、多くの製造所を見てきて思うことは、人件費を非定期労働者に切り替えコスト削減を図ったつけが見事にしっぺ返しを受けています。つまり、現場が考えることができなくなっているのです。言われたこと(SOP 通り)をやるだけになっています。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ます。それがどれだけの問題であるかも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”だと信じて行っています。まさに小林化工のケースはそれが健康被害に直結したのです。小林化工のケースは他の製造所にも程度問題はありますが、存在していると思った方が適切かと思います。

承認書との齟齬があっても気にならない、あるいは責任者自身がそれを先送りしています。問題を起こした会社の名前を挙げればきりがありません。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です。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ます。

今受託会社が増えています。委託側には品質保証の低下が起きていますが、受託会社は品質保証の Up の機会になっています。それを上手く生かしていくことです。それが技術移転により品質保証自体の考え方が変わってきているのです。

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も問われる必要があります。製販は製品の品質の責任があります。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くださっています。かた、当局が問題を発見できなかった責任もあります。小林化工だけの問題ではないと思います。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す。そして品質は現場で造りこまれています。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ります。

以上