

10. 技術移転時注意点

1) 試験法の技術移転時における具体的な手順、規格設定、バリデーションなど

(1) 新規試験法の場合

試験方法を見て実施できる場合は、試験を行い同じ結果が得られるかどうかを確認します。試験方法を見るだけでは出来ない場合は。試験方法の技術移管を受け、同じ結果が得られるか確認します。移管を受ける側が移管元の試験室に行って研修を受けるなどを行う場合もあります。

- ・研究部門⇒生産部門
- ・製造所A⇒製造所B
- ・外部試験機関に試験委託 などがある。

この場合、受ける側は委託元から試験法のバリデーション報告書をもらうことです。

(2) 公定書記載試験方法の場合

公定書はバリデーション済との解釈です。すでにその製品が公定書で行われており、問題ないことが検証されていれば公定書に従って試験を行い、製造所間のデータを比較して問題がないか確認します。公定書をその製品に適用するのが初めてであれば、公定書をその製品に適用して試験結果に妨害がないことを確認します。

- ・真値の確認など
- ・微生物試験で発育阻止がないか
- ・添加剤に妨害がないか

新規日局収載時、日局案は先発メーカーが試験方法を作成しているので、ジェネリックメーカーは自社品がその試験で問題ないかを確認します。

(3) 試験方法の移管(公定書、新規試験など)

試験結果が同じかどうかは、試験方法のサイトバリデーションを行い確認します。サイトバリデーションのバリデーション計画書(判定値含む)を作成するが、以下の点に注意が必要になります。

・統計処理で有意差有無を判定基準にしている場合があるが、この場合二つの視点からの注意すべきことがあります。 α と β の誤りです。

(α の誤り)

GMP ではデータ数が3と、バラツキを得るのに最小で試験を行う場合がよくあります。そうするとたまたまデータのバラツキが小さくなり、意味のない差を”有意差有り”と判定してしまいます。実際コンサルを受けていて、旧分析装置 A と新分析装置 B の t 検定を行い、 $n=3$

のデータのバラツキが少なかったために 0.3～0.5%の差を”有意差有り”と判定してしまっていました。その差は意味のない差ですが、試験バラツキが小さくなると”有意差有り”になります。この場合は、最初に規格幅にもよるが、0.3～0.5%の差以内であれば新旧の分析装置に差はないとすると判定値に明記しておくことですj。

(β の誤り)

試験のバラツキ大きいと、問題になる差があっても検出できません。t検定で”有意差があるとはいえない”と判断し同じだとして認めても後日、差があることで問題になる場合があります。

通常統計処理を行う前に、その分析方法のバラツキがいくらあるかを確認し、そして何%を検出する必要があるかを定め、そのための試験バラツキを一定にするために試験のn数を事前に決める必要があるが、GMPではこの前段階が飛ばされている場合が多いです。このことを知った上で統計処理を判定に使うのは良いが、知らずに判定に”有意差があるとはいえない”などとすると後日問題になる場合も出て来ます。

事例: サイトバリデーション不備による製品回収事例(凍結乾燥製剤 F-V の製品回収)

2 年経年品で水分量(承認書に規定)が規格をオーバーしたため製品回収を行いました。この製品回収の発端はラボエラーで、そのラボエラーはサイトバリデーションを行っていないために発生しました。

- ・原薬の受入れ試験(力価)が通常より高かった(受入れ試験の値は $1,036 \mu\text{g}$)

通常は $950 \mu\text{g} \sim 980 \mu\text{g}$ であり、該当ロットは $970 \mu\text{g}$ でした。ところが試験者はこれまでの値と比較しませんでした。当時は OOT の仕組みがなく気づきませんでした。規格値は下限規格だけであったため、試験者ならびに責任者は適合と判断しました。

- ・原薬メーカーとの試験成績書とのデータ比較を実施していなかった。

原薬メーカーの COA は $970 \mu\text{g}$ でした。試験者に「COA の値と試験値 ($1,036 \mu\text{g}$) が大きく異なっていておかしいと思いませんでしたか？」と尋ねました。次の言葉が返って来ました。

「COA の値は見えていません。COA の有無だけを確認していました」

これを聞いて愕然としました。ここまで QC の力が落ちてしまっていたのです。COA の値を確認する目的を理解していませんでした。COA の値と受入れ試験値に大きな違いがあれば、どちらかのデータがおかしいか、何か問題が生じているのです。その場合はその原因を調査するために、COA の値との比較を行っているのです。また、試験者に COA を確認する目的を

適切に指導していなかった指導者の力量も低下していました。SOP に COA を確認することが判定項目に入っていたが、形だけになっていました。確かに SOP に「COA の値と受入れ試験の値を比較して、* %以内であれば問題ないが、それ以上に大きい時は文書で報告する」とまでは書いてなかったです。しかし COA のデータを確認することは「当たり前」と思っていたが、その「当たり前」が「当たり前」になっていませんでした。

- ・試験者やリーダーはこの原薬は換算仕込みを行うと知らなかった。

換算仕込みだと試験結果の値を使って仕込み量を決定します。つまり、製造での品質に大きく影響する重要な試験であったが、その認識を持っていませんでした。そのため、標準品 & 試料とも $n=1$ で試験を行っていました。本来バラツキを小さくするために、標準品と検体の試験数を複数にするのが、換算仕込みに使う場合には必須です。また COA と比較して値に違いがあれば確認することも必須です。QC は規格に入っているかの視点だけでしか見ていませんでした。この製剤は委託していたため、規格に適合したので COA に $1,036 \mu\text{g}$ と記載して、委託先に原薬と一緒に送付しました。

- ・委託先の品質の責任者から、製造所の QC 長に電話で確認があった。

「通常より力値が高いが問題ないか？」

それに対して、製造所の QC 長は、

「問題ない」と返答があったとのことでした。後日その QC 長に事実を確認したところ、「記憶にない」との返答でした。この QC 長は QC30 年の経験がある超ベテランでした。ところかマネジメントスキルが乏しかったようです。せっかく”気づき”のチャンスをもらったのですから、「ご連絡ありがとうございます。確認して折り返し連絡します」と返答していれば、この製品回収は起きませんでした。また、委託先の品質責任者も口頭ではなく、文書で報告という GMP の基本に基づいて行っていたらと、製品回収はなかったと思われます。

- ・工場内での試験サイトの変更があった。

この原薬は抗生物質であったため、承認書の方法は微生物を使って”発育阻止円”を測定する方法であり、微生物グループで受入試験を行っていました。この原薬は 100% 合成であったため、HPLC での試験で含量を測定できました。微生物グループは微生物の方法がバラツクため、HPLC を参考に行っていました。微生物の試験を HPLC 試験への試験方法の一部変更申請が行われ、承認されました。微生物での含量試験がなくなったため含量試験は理化学グループに移管されました。理化学グループにしてみれば、HPLC は自分たち得意分野でした。当時、微生物グループと理化学グループは同じ製造所内にあったが離れた建屋で行っていました。当時は同じ品質管理部内とのことでサイトバリデーション行っていないでした。ところが理化学グループにとって、下記がありました。

- ・初めての試験
- ・標準品が難溶性

標準品秤取量も少なく、あたかも直ぐに標準品が溶解したように見え、試験者はすぐに次の操作(1.0ML→100ML)を行いました。しかし標準品が充分溶けていないため、標準品濃度が薄くなったため、検体の含量が高く出てしまいました。後でわかったことですが、微生物グループは標準品が溶解し難いことを知っていて、超音波をあてるか時間をかけて溶解させていました。しかし、承認書には標準品が溶け難いとの注意事項が記載されていませんでした。トラブルは3H(初めて、変更、久しぶり)時に起き易いと言われています。まさに今回初めての試験であり、変更でした。

CRM(Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 一失敗しない決断と行動一」 坂井優基著

飛行機の設備はどんどん進歩するが飛行機事故が無くなりません。それは人のミスがあるからです。そのため航空業界では人のミスをできるだけ減らすために、この CRM 訓練を徹底して行っています。

CRM 訓練で強調されること(今は Crew)

- 1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える。ジャンボジェット機のミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら無駄でもよいから確認する。特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長もミスをするので、危ない。

これは逸脱の考えにも通じます。逸脱でも普段と違う/いつもと違うおかしいと思ったら、報告したり周りに尋ねることがトラブルを防ぐことになります。普段と違うと感じる感性が大きな問題を防ぎます。

この製品回収の反省として下記の対策を実施しました。

(1)OOT の導入

- ・規格幅より内側に管理値を設定
- ・COAと受入試験結果の差が* 以上あれば OOT

(2)換算原料の試験は n 数は複数(標準品含め)

(3)試験者の認定制の導入

(4)品目ごとのノウハウ集(研修用)作成

- ・重要な項目記載

- ・過去の重大な逸脱/苦情を記載
- ・研究部門からの重要な引継ぎ事項記載

このノウハウ集を見ると、この製品の品質面での注意点並びに過去の品質問題がわかります。人は異動や退職でその人がもっている暗黙知も一緒に失います。この暗黙知を形式知(SOP など、文書)にすることにより、このノウハウ集を次世代の人が見ると品質の課題を知ることができます。つまり形式知から次世代の人が暗黙知に落とし込むことができるのです。これは野中郁次郎先生の知の創造(seci モデル)です。

製造所の QC 長が CRM 訓練を受けていれば、製品回収を起さずに、ラボエラーに気づいたものと思われます。

- ・サイトバリデーション項目と統計処理例

分析法バリデーションと統計の活用 SCAS NEWS 2006 より引用

https://www.scas.co.jp/scas-news/sn-back-issues/pdf/23/frontier2_23.pdf

室内再現性

(試験者、装置 カラム、試験日(6 日間)の組合せ)

実験計画法に基づき割り付け

一元配置分散分析

試験者	A				B			
装置	A		B		A		B	
カラム	A	B	A	B	A	B	A	B
実験	5	1	2		3		4	6

実験番号	類縁物質の添加回収		割付け		
	1回目	2回目	試験者	装置	カラム
1	99.3	99.2	A	A	B
2	97.7	100.4	A	B	A
3	100.6	99.4	B	A	B
4	99.9	99.0	B	B	A
5	99.1	102.6	A	A	A
6	96.8	96.9	B	B	B
平均値	99.2				
標準偏差	1.62				
相対標準偏差	1.6				

一元配置分散分析

要因	平方和	自由度	分散	分散比
	S	ϕ	V	F0
A(水準間; * 1)	17.924	5	3.585	1.972
E(水準内; * 2)	10.905	6	1.818	
T	28.829	11		

水準間と水準内の分散比は、

$$F0(VA/VE)=1.972 < F(5,6,0.05)=4.39$$

有意水準 5%において室内再現制度の分散に有意差があるとは言えない

2) 技術移転時の判断基準

(1) 判断基準の設定について

どこまでのバリデーションを行うか迷います。その判断材料として下記があります。

- ・設備が同じかどうか
- ・SOP通りにできるかどうか
- ・製造販売承認書との一致について

判断基準

軽微変更; 過去2年以内のGMP適合性調査を同じライン/同じ設備で受けていて製造方法やパラメーターが軽微変更範囲内

迅速一変申請; 製造方法やパラメーターが軽微変更範囲内

一変申請; 変更が軽微範囲を超えている

事例: 製造プロセス、製造装置が同じかどうか(軽微変更と一変申請の判断)

過去 2 年以内に該当する工程/設備で GMP 適合性調査を受けている & 変更は軽微範囲内と判断し製造所追加が軽微変更でできると生産本部は判断しました。しかし、よく聞いてみるとまったく同じ設備ではないために、同じ原理の設備と県がみなしてくれるか疑問いに思いました。つまり、軽微変更ではなく一部変更申請の可能性が高いと判断しました。そこで、委託先にお願いして県に相談してもらいました。その結果「これは一部変更申請が必要」との回答でした。相談せずに軽微変更届を行って、後日「これは軽微変更届でない。一部変更申請である」と判断されると、その軽微変更届は取り消され、その軽微変更で製造し出荷した製品は回収になる可能性が大でした。またそのため欠品を来していたかもしれません。このように軽微変更届/一部変更申請の判断は難しいです。

特に一部変更申請に近い場合は、必ず当局相談を行い、リスクを減らすことです。

(2)過去 2 年以内に該当する工程/設備で GMP 適合

このような選択肢もあります。委託先には製造所 A と B がありました。今回製造所 B に製品の製剤製造工程を委託することになりました。製造所 B は委託する製剤と同じ工程の GMP 適合性調査を過去 2 年以内に受けていませんでした。そこで、委託先の製造所 A の製品の中で委託する製品と同じ工程を持っている製品を B 製造所追加する一部変更申請を行って GMP 適合性調査を受けてもらいました。これにより、過去 2 年以内に同じ工程が GMP 適合性調査を受けたことになり、委託先に製品を軽微変更で行いました。

一部変更申請、迅速一変、軽微変更によって、確保する製品の物量が大きく異なってきます。今は変更レギュレーション変更が伴うため、判断ミスが欠品につながるリスクが高まっています。

3)同等性評価の確認: 溶出挙動の4液性での評価

なかなかジェネリック品が普及しませんでした。3割程度が頭打ちでした。当時大蔵省は薬剤費を下げるには、薬価だけでなくジェネリックのさらなる普及が必須との判断をしました。しかし、ジェネリックが普及しないのは、現場の医師が先発品とジェネリック品で服用後の血中濃度の違いで有効性と安全性に疑義を持っていたからと思われます。本来ジェネリック品も服用後の人による血中濃度の違いが先発品と差がないデータを取って承認されています。ですから同じはずなのです。しかし、実際は人による試験は個体差が大きくバラツキがどうしても大きくなり、先発品との差を検出できなかったのです。

大蔵省は厚労省に協力を求め、厚労省は先発メーカーが加入している製薬協に協力を求めました。先発メーカーが溶出試験方法確率+4液性の溶出プロファイルをジェネリック品の普及のため(先発品の売り上げが低下)に協力しなければならなくなりました。たぶん拒否すると関係性の悪化、また国立衛研と全国の衛研を使ってやられたと思いますが、大変な労力が予想されました。結果として協力することになりました。

この差を検出するには、人での試験(バラツキが大きい&費用と時間がかかる)ではなく溶出試験が良いとの国立衛研の先生の考えにより溶出試験で先発品とジェネリックとの差を見ることになりました。ちょっとした差までも見るができるように、溶出試験のパドルの回転数を 50 回転というとても遅い回転数に拘わられました。この 50 回転がその後の安定性モニタリングでも溶出試験不適合による多くの製品回収につながっています。

この溶出試験プラス4液性(pH1.2、pH4.0 辺り、pH6.8、水)での溶出プロファイルを測定し、ジェネリック品は先発品の溶出プロファイルに同等(判定基準は示されている)であった場合認められ、同等でないものは溶出改善を行うか、品目整理を行うかの選択肢になり、多くのジェネリック品は先発品に合わせる取り組みを行い、認められました。先発品の4液性の溶出プロファイルは日本薬局方外医薬品規格第三部(通称オレンジブック)に収録されています。

これにより、ジェネリック品は先発品とほぼ同等の服用後の血中濃度になり、一気にジェネリックが拡大し、現在は約 8 割までになっています。

ところがある大学で学生に医療用医薬品の4液性を測定させたところ、その三部に収載された溶出挙動と異なっている製品があり、論文として投稿されました。本来先発品と同等なのに異なっていると、ジェネリックを認めたことが間違いだとなります。何とかしなければいけないとのことで出来たのが下記の検討委員会です。

ジェネリック医薬品品質情報検討会 <https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged.html>

ジェネリック医薬品の品質に対する信頼性の確保は、厚生労働省が進める使用促進策の柱となっています。国立医薬品食品衛生研究所では、「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」と「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」の一環として平成20年に「ジェネリック医薬品品質情報検討会」を組織しました。本検討会では有識者の協力を得て、ジェネリック医薬品の品質に関する情報について学術的観点から検討するとともに、必要な試験・評価を実施しています。

先発品とジェネリック品で4液性の溶出プロファイルが異なっていると”同等”とは言えません。そこでジェネリックメーカーに改善を指導しました。中には先発メーカー品も知らない内に、三部に記載された溶出プロファイルと異なっていました。たぶん当局は先発メーカーにも指導されたと思います。

このことを知り、技術移転時、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ました。それまでは技術移転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ませんでした。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ました。

各社は変更時、溶出試験は規格に入っていますので確認していますが、4液性の溶出プロファイルの同等性まで確認しているでしょうか。

4) 製法変更・サイトチェンジ時の品質評価

一般的に下記の確認を行います。

- ・PVの実施、
- ・加速試験の実施/長期安定性試験の実施
- ・コンカレントでの評価

しかし、変更のレベルでどこまでバリデーションを行うかは判断に迷います。

- ・コンカレント
- ・PVを行う(1～3ロット)
- ・+加速試験を行う
- ・+加速試験を行う+長期安定性を行う

⇒どの段階で出荷するか

⇒PVが製品になるか廃棄になるか

変更内容、対象品目への影響などを考察して判断します。まさにQAの力量発揮の場面とも言えます。

5) 自動化や初回生産時の確認

PV実施していても、思わないトラブルが起きます。また、センサーも考えられる箇所だけで予想外のトラブルが起きてからセンサー設置の不備を知ることになります。

そのため初回生産品からの1～3ロットは人が全数目視で確認するなど行うことが予想外のトラブルを防ぐことにもなります。

トラブル事例:錠剤がベルト上で立ってしまい、そのままIJPで印刷してしまった。

たまたま作業者が見ていたところ、錠剤が立っていた。横になるのかと思ったらそのまま識別コードを印刷した。

小林化工には8～10社の製販が製造を委託していましたが、問題を見抜けませんでした。特に健康被害の遭った製品の製造方法が承認書及びSOPからも齟齬がありました。実際の生産時に右手に承認書、左手にSOPを確認しながら、記録も確認していれば気付きました。計量から全ての工程を立ち会って確認することが、今後必須になります。本来行っていることであったはずですが。

現場の作業者は大変な違反を行っているとの認識はないか低いです。たぶん、先輩から

代々言われてきた、簡便な良い方法だと思って真面目に SOP 違反を引き継いでいたのではないのでしょうか。つまり、SOP より先輩の前任者の言うことを優先しているのです。この考えに染まっていないかを現場で確認することが、技術移転の問題点を減らすことになります。そして一番注意しなければならない視点です。

以上