

11. 技術移管後の品質保証

- 1) 自社に技術者がいない場合
- 2) 品質トラブルを防ぐための委託先とのコミュニケーション
- 3) 品質トラブルの共有化の仕組み構築
- 4) 製販が委託先に期待すること

1) 自社に技術者がいない場合

製剤や分析の技術者が自社にいないケースが増えています。それは生産を切り離れた当然の結果です。その技術は委託先の製造所にあります。その結果、実際の品質保証は委託先であり、製販ではお任せ状態です。いわゆるブラックボックス化です。それでは製販として品質保証の責任を果たしていません。そのためには製販の QA がその製品の製造/分析技術における品質保証のポイントを理解している必要があります。

剤型によって品質保証の注意事項が異なりますので剤型のベースになる品質の注意点を理解しておくことになります。

・注射剤の無菌性

最終滅菌がオーバーキルの条件であれば、設備のバリデーションの確認や滅菌が確実に行われたことを確認する程度で、それほど心配しなくても大丈夫です。しかし昔に承認を取得した製品はオーバーキルになっておらず、100℃×60分、115℃×30分の殺菌レベルのままの場合があります。その場合では移管時は無菌操作法による製造方法を求められる場合があるので注意が必要です。また無菌操作法の場合、製造ラインの培地充填バリデーションなども求められており、注射剤の無菌保証についての知識が必須になります。山口県の製造所が FDA 査察で Warning Letter をもらったのは、無菌充填時の逸脱対応の不備が原因でした。この指摘内容を十分理解しておくことが必須です。

・注射剤の不溶性異物試験

海外から製剤バルクを輸入する場合、必ずと言っていいほど問題になるのが不溶性異物試験です。なぜなら不溶性異物試験は3極(日米欧)の局方試験は統一されていますが、判定基準が、容易に認める異物がない(溶液)/明らかに認める異物がない(用時溶解)と曖昧な基準であるため、試験者ややり方によって大きく変わります。一般的に日本では海外では問題にならない小さな異物まで医療現場で見つけます。そのため、苦情や製品回収になることが今も起きています。海外では問題にならないため、日本で問題になっている異物を

減らす技術を持っていません。そのため海外製造所に「異物を減らして欲しい」と言っても技術がないので難しいです。QAが注射剤の不溶性異物に関して十分理解しておくことが必要になります。

・固形剤の溶出試験

品質再評価により、ほとんどの固形剤に溶出試験が設定されました。溶出試験に関する知識を深めておく必要があります。日局の試験の溶出試験についての知識、基準がバラツキで出の場合の統計・確率的な視点から考察できる力が必要になります。また原薬の物性による溶出試験への影響は、原薬が溶ける溶媒で造粒している製造方法以外では大きい場合があることを知って、その対応についても把握しておく必要があります。研究開発時、日局の2/12個に入っているからと安易に判断していると、生産移管後に製品回収のリスクが高まります。4液性の溶出プロファイルについても考慮する必要があります。

・原薬の不純物や類縁物質

原薬中に含まれているものから、製剤の経年変化で増えるものまでいろいろあります。研究開発の申請時の不純物や類縁物質の分離が確実か、またデータ処理が適切かも重要になります。そこが不適切だと、生産に移管されてから品質問題となり頭を悩ませるだけでなく製品回収のリスクもあります。

・健康被害防止の視点

品質トラブルで健康被害が起きるのは、ミックスアップか表示のミスです。製造ラインでミックスアップの防止策がそのラインでまたは製造方法でなされているか、万が一ミックスアップしたときに検出できるかを確認します。

異種ラベルなどが数枚コンタミした場合、QCの抜き取り試験では発見できることはまずありません。表示資材はラインで全数保証の考えをもち、委託先のラインが全数保証できているか、かつフェールセーフ機構になっているかを確認します。表示ミスは①製造工程、②表示資材メーカー、③表示資材の校閲・校了で起きますので、その品質保証レベルを普段から高める取り組みが必要になります。

・固形剤の異物(虫/毛髪含む)対策 など

異物の問題は永遠の課題です。①入れない、②出さない、③取り除くの3つの視点から対策を行います。原料・資材メーカーの指導、原薬/製剤工程の異物混入防止、そして粉

の段階での除鉄器、成型後のメタルチェッカー、自動異物検査機の検出感度などを知り、異物評価が適切に行われ、工程で除去や発見の仕組みが組み込まれているかを確認します。

製剤に接する直接資材は、除電エアー & 吸引での洗浄が必要になります。

QA の人が、自社品について、その製品の製造工程を知り頭に描けるかどうかです。

- ・設備のポイントを理解する

設備を知らないと品質保証はできません。その設備の特徴や、製剤が残る死角有無など知っておく必要があります。

- ・分析技術 & データの取扱いを知る (QC のデータを絶対視しない)

分析技術を知らないと QC の結果を正しいと鵜呑みにします。欧米の OOS ガイダンスを知らないと試験結果に問題がある場合の OOS/OOT 対応が適切かどうかを判断できません。試験結果だけを見るのではなく、その試験結果のメタデータも含めて判断する力を持つことは品質保証において必須の能力になります。福井県の健康被害が起きた事例は、まさに QC と QA の「分析技術 & データの取扱い」不十分でした。知識があれば容易に問題を発見し防ぐことができました。

- ・標準品管理を把握する

分離分析など、標準品が重要になってきます。標準品に関する知識を持つことも重要です。日本薬局方にも標準品があります。補正係数や有効期限(速やかに使う)についても把握しておく必要があります。また、コスト削減の視点で二次標準品の運用も必要です。QC と QA は品質だけでなく、供給・効率・コストの視点を忘れないことです。多くの製造所を見てきましたが、価値の低いことにエネルギーを費やし、やるべきことを先送りしているところが多いです。

- ・サンプリングを把握する

データはサンプリングがベースになります。ロット内のバラツキを把握し、どこから、何か所から、いくら、どのようなサンプリング方法とサンプリング道具で行うかもとても重要になります。評価はサンプリングがスタートだと認識することです。GMP は製造と評価を分けています。コスト優先でサンプリングを製造現場に任せている製造所の QA は GMP がわかっていないと言っても過言ではないです。他にいくらでも削減できるところがあります。

・3ゲン(現場、現物、現実)、5ゲン(原理、原則追加)

品質保証で一番大切な考えです。そのためにはできるだけ委託先を訪問して製造現場を見ることです。そして多くの質問をして委託先の人の知識レベルを知ることも大切です。手術はできれば、ドクターX かブラックジャックに執刀して欲しいです。医薬品の製造もよく知っている人に造ってもらい試験してもらおうことです。最後は人が品質を創っています。

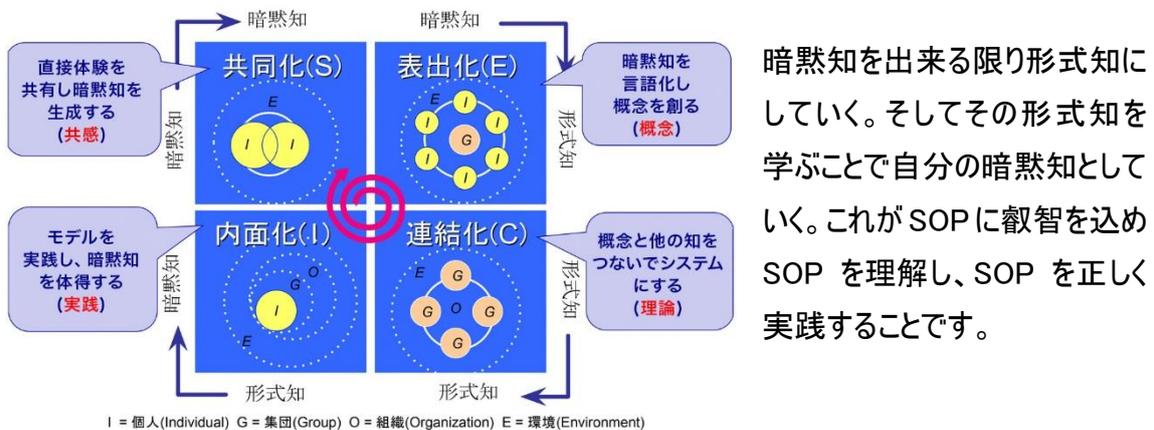
・知の4モード(野中郁次郎)

製造所や本社 QA は個人の体験値(暗黙知)に大きく依存しています。ところがその人が異動や退社でその人と一緒に暗黙知も消失します。人の暗黙知を形式知にして、それは組織知でもあり、それを行うことで知の創造を行うことが重要です。それを熱く語っておられるのが知の4モードを紹介された野中郁次郎先生です。

<https://coach.co.jp/interview/20200121.html>

知の4モード

- 形式知; SOP など文書になったもので共通なもの
- 暗黙知; 経験したことでその人だけが持っているもの



2) 品質トラブルを防ぐための委託先とのコミュニケーション

物造りは現場で行われています。品質保証も現場で造り込まれています。そのためには現場を知ることがとても重要になります。

- ・現場を知る; 設備、環境、
- ・現物を知る; その製品の品質のポイント
- ・現実を知る; 方法、人

- ・原理、原則を知る；

そのためには、現場とのコミュニケーションがとても重要になります。医薬品を製造していたら、必ずトラブルは起きます。そこで大切なことは報告してもらえることです。その関係を構築維持することです。品質トラブルあると、「ケチがついた」と思って出荷しない製販の QA 長もたまにいます。対処して問題ないものは受け入れることです。それがまた報告につながります。拒否すると、「どっちみち拒否だから」と思って報告も上がってきません。品質保証においてトラブル報告が上がって来ないことは致命的です。

- ・患者さんのためになっているか

判断は常に患者さんにとって良いかどうかになります。

- ・論理性があるか、根拠データがあるか

品質に問題ないと判断した根拠データとそれに基づいた論理的な説明が必須です。それを記録として残すことです。当局の査察で質問されて説明することが起きないように、読めば十分わかるように記録することです。

- ・お互いを知る

GMP 査察は相手の製造ラインや品質保証を知るだけでなく、相手を知る、自分を知って貰うことも併せて重要になります。お互いを知っていると、メール一つ、電話一つをかけるハードルが低くなります。

- ・自社製造所を受託側にも見学してもらう

こちらが査察するだけでなく、自社製造所があれば見て貰う、製造/品質の人との交流が重要になります。委託側は相手先を査察する契約になっています。しかし、受託側は委託側の製造所を見る契約にはなっていません。現役の時、できるだけ自社の製造所の見学希望があれば受け入れるようにしていました。それどころか、こちらから「見たい時はぜひ来てください。ご希望であれば意見交換の場も設けます」と積極的に声をかけていました。何故なら、製造所を見る、交流することが、委託先の品質 Up につながるからです。もちろん自社の委託品だけでなく、その受託会社の他の受託品の品質 Up にもなりますが、そうなればそれは患者様、お客様にとっても良いことになるからです。退職した後、前の会社に製造所見学を希望したけど断れたと聞いて、がっかりしました。確かに見学や交流会は手間です。しかし、工場は外からの刺激が少ないのです。自分たちの工程を説明することは学びでもあります。

また交流会で刺激も受けます。それが製造所にとって、生きた学びの機会になるのです。

・相手先の GMP 研修で講師をする

品質保証の話は一般に退屈で面白味がないです。通常午後からの研修だとほとんどの人が寝てるかうつらうつらしています。単調な説明が子守唄になっています。そのとき、委託元の QA 長が話をするなら、受託側の工場長は「絶対寝るな！」と言うはずで、それだけでも効果が大きいです。また顧客の QA 長が言うということも効果が大きいです。そこで、委託先の GMP 研修などで、日程が合えば委託元の QA 長が品質保証の話をしますと売り込んでいました。「講師謝礼は不要です。また交通費は自社の交通費で行きます」と伝えました。それを活用された製造所には講演しました。これも委託先の品質 Up につながるのです。品質向上は地道で積み重ねです。何かトラブルあると、品質保証のことを知らないトップはスペードのエースのような切り札を求めますが、そんなものはありません。求めること自体が無知です。品質は人が創ります。日々の人創りが、「急がば回れ」なのです。

・訪問者は自社の製造のことも把握している

監査において相手側から尋ねられることがたびたびあります。そのためにもできるだけ自製造所の実態を把握しておく必要があります。当局の監査は適合の判断ですが、私たちが行う監査は指導も兼ねています。相手から尋ねられたら答えることです。相手も学びたいのです。そのためには普段から下記に努めることです。

- ・工場体験の無い人は製造所を何度も見ておく
- ・GMP 課題になっている課題を把握しておく
- ・PMDA の GMP 適合性調査時の指摘事項や改善命令、第三者委員会の報告事項、講習会での指摘事項紹介、今ならオレンジレーターに目を通しておく

これらを過去問と呼んでいます。学校や資格試験を受けるとき、過去問を勉強します。何故なら多くがそこから出るか、類似の問題が出るからです。GMP も同じです。

まだ、GMP をどこまでやれば良いか迷います。簡単です。過去問対策をしていけばよいのです。100%する必要はありません。80%していて、指摘されることが多少あっても良いとの考えを持っています。何故なら、100%することはとてもコストが Up するからです。

・コミュニケーション時に心掛けること

製造所で物を造っている、品質保証がされているのです。それにより製品の品質が確保されているとの感謝の気持ちをベースに持つことです。

- ・コミュニケーション技術がある。

コミュニケーションで一番大切なことは、相手の話を聴くことです。相手が話し終わるのを待ってから、疑問に思うことがあれば尋ねることです。まずは相手を理解することです。相手側の製販への要望事項がないか確認することです。委託先の製造所が困っていることを解決してあげることです。それが win-win の関係を築きます。

- ・買う側の横柄な立場は持たず、相手を尊重する。

どうしても購入側が力を持っています。それを意識して相手を尊重することです。

- ・信頼関係を構築する。

信頼関係を構築するように努めることです。騙そうとか、少しでも相手側より利益を得ようなど思わないことです。相手が損したと思うとどこかで必ず取り戻します。

- ・自分を知って貰う(敷居を下げる)

自分を知ってもらうことはとても大切になります。そこで監査以外の話題も話し合うようにしていました。特に導入時は別の話題を話すようにしていました。

- ・自分を知って貰うこと

- ・イタリアの委託先では、イタリア語でお礼を述べたらとても喜ばれました。

- ・フランスの委託先では、手品で絆を強調しました。赤いハンカチを消す簡単な手品です。何も無いところから赤いハンカチを出します。その時に、フレンドシップと書いた紙切れも同時に出します。そして今度赤いハンカチを消すときにワザとその紙切れを落としました。そこで一言、「赤いハンカチは消すことができましたが、滞在中に生まれたフレンドシップは消すことはできません」と言うと、喜んでもらえます。このように相手に覚えてもらうと、後日何かメールで依頼する場合もレスポンスが良くなります。日本国内でも言えることですが、海外だとなおされ、現地を訪問し同じ時間を過ごすことが重要になります。

異動で製造所工場を去る時に泥鰌掬いを披露しました。その製造所勤務 1 年でしたが、「泥鰌掬いの人」と覚えてもらいました。

- ・相手にとっても有益になる(布施の精神)

できるだけ自社の情報を提供することで相手側にメリットが出るように心がけていました。

- ・相手を知る(関心を持つ)

ホームページから情報を事前に得る。

ある富山の会社には配置薬の記念館がありました。そのことを事前に HP で知ったので、見学させてもらいました。また、「江戸城腹痛事件」が配置薬が始まったきっかけで、お薬の富山を築いたきっかけになったことを知りました。

配置薬の考え “先用後利”

- ・薬は高価 事前に買うお金がない
- ・多くの人に薬を提供したい
- ・使った分だけ支払う

別の富山の会社 シルクロードの土器記念館があり見学させていただきました。

3) 品質トラブルの共有化の仕組み構築

- ・品質取決め書に定めておく

- ・逸脱/OOS が起きた時の連絡

逸脱/OOS の定義やレベルなど

- ・GMP 監査 & 品質トラブル時監査が可能にする

海外との査察は売買契約書に記載されていることが多いようです。そこに定期的監査だけでなく、品質トラブルが起きた場合に緊急で査察が出来ることを盛り込んでおくことです。

- ・取引規格に適合しない場合

相手が適合⇔受入れ側が規格外

できれば、受入れ側の試験結果で返品可能な売買契約にしておきます。そうしないと、お金の問題になるのでなかなか決着しません。こちらの受入れ試験で返品が無理なら、第三者試験機関の結果に委ねるのも選択肢になります。

- ・日本で外観選別する場合の不良品の扱い(返品)

異物や外観不良は日本では特に厳しく、海外では問題にならないケースがほとんどです。日本の状況を海外の QA 長に伝えると、「日本はクレージーだ」とよく言われました。反論せずに「私もそう思います。でもクレームになって戻ってくるのです。最悪のケースこのように回収になっています」と事例を交えて説明して理解を求めていました。

日本で外観選別を行う場合は、不良品はお金を支払わない契約にしておくことです。そうしないと不良品にお金を払います。また、海外製造所ではなんでも買ってくれるとなり、基準が緩くなります。良品だけ購入する契約にしておく、海外の製造所では品質 Up の取り組みが行われます。少しく多く購入できるようになるからです。

・品質契約で注意事項

- ・製造所の監査が行える
- ・品質トラブル時に製造所に監査が行える
- ・受入れ時に適合しなかった場合の返品できるようにする
- ・日本で外観選別した時の不良品の費用を負担を盛り込む
- ・変更時の連絡と承認
- ・製造所での製造販売承認書記載事項からの逸脱による損害

・返品条項（一般に受け取って30日以内に申し出がないと返品不可）

契約書を確認する時、この日数に QA/QC は注意しておく必要があります。期限を過ぎると不適合でも返品を拒否できます。QC が余裕のある試験期間を確保し、必ず期限までの試験結果を終了させて購買に「適合なので購入 OK」との連絡を入れる仕組みを構築しておきます。

・輸送の責任を明確にしておく

輸送中の品質の責任を明確にすることです。そして購入側に責任が生じる場合は、そこに関しても QA が品質保証を行います。

・ラインでの全数保証へ（製造で品質を造り込む）

- (1) 製造ラインがフェールセイフ機構
- (2) 表示資材はラインでバーコード/カメラ管理
- (3) 金属は粉と成形で二度検査
- (4) 師過可能な原料は師過/ろ過する
- (5) 外観のビデオ検査
- (6) 兼用ラインでの異種品検出

ラインで全数保証の仕組みを委託先も実践してもらいます。

4) 製販が委託先に期待すること

・委託先の選択時に確認する項目の優先度(品質の優劣で選択されることはなかった)

第一 その製品の技術や開発を行っている(技術)

第二 生産設備と技術を持っている(生産設備)

第三 コストが安い(利益)

第四 安定供給できる(経営の安定)

第五 品質は問題ない(問題があれば改善する)

しかし、大きな問題を引き起こすのは品質です。ところがよほどのことがない限り、品質は委託先の選定理由にはなりません。

研開は設計通り生産できるかを見ています。

生産は決められたコスト以下で安定共有できるかを見えています。

品質は QA が責任をもって確認/保証することが必須です。

しかし、委託先の会社の自社品で承認書齟齬、SOP 違反などがありました。

・製販は自社品以外見ることはできない。

・委託先の品質保証の確認の限界がある。

業務停止処分を受けたこと、その前に不備の調査/対応で生産に遅滞をきたし、製販の欠品につながったケースがありました。これを防ぐためには下記も今後必要になるのではないのでしょうか？

①自社品や他の受託品で承認書齟齬や GMP 不正はありませんね？との文書での確認

②自社品や他の受託品で問題が起き、製販に損害が発生(欠品も含め)した場合のことにしても売買契約書に盛り込む(相手側の抵抗が強いかと思いますが)

技術移転について述べてきました。失敗事例から学ぶことがとても大切だとの認識から、多くの失敗事例をあげながら、何が問題だったか、どう対処すればよいかなどを実例から紹介しました。他社の失敗はいつか自社の失敗になるのです。その対応をしていると、将来起きる失敗の 7 割を防ぐと言われていました。

自社の失敗だけでなく、他社の失敗も学び生かすことが品質保証につながります。日々真摯に取り組むことです。起きた時に、「あの時対応しておけばよかった」「運が悪かった」と思うのではなく、失敗を過去問対策として学び、いかしたいものです。

ご不明な点などございましたらご遠慮なく、inorinohinshitu@gmail.com までメールいただけますと幸いです。

以上