

2. 技術移転のタイプ

技術移転と言っても、どこからどこへ移転するかも様々なタイプがあります。そのタイプによっても注意事項が異なります。下記の5つについて説明します。

- 1) 設計部門から生産部門への技術移転
- 2) 製造場所の変更(生産部門主体)
- 3) 導入品の技術評価
- 4) 承継に伴う製造サイト変更
- 5) 連続生産などの改善に伴うラインの評価

1) 設計部門から生産部門への技術移転

A) 自社研究開発⇒自社(子会社含む)生産部門

従来はこの技術移転でした。この場合は早い段階から技術交流も行います。これをスムーズに行うために様々な工夫をしてきました。

(1) 設計部門の人が生産部門と一緒に異動

これはとてもよいアイデアのように思われますが、設計部門の人は設計に留まっていたいとの思いが強くあります。生産部門に異動になると意欲を失いがちになります。設計部門に戻る保証もありません。開発型製薬企業にとって新製品の創出は第一優先です。そのため研究開発には新人の補充があり、活性化させています。しかし、研究開発部門も無尽蔵に人を増やすことができません。そのためにところてん方式に押し出される人材が出てきます。その時、研究開発の知識と経験を活用して生産部門でも「頑張ろう!」と思う人は、生産部門の人も喜んで受け入れ、活躍の場が広がります。しかしすっかりやる気をなくしてしまう人もいます。優秀なので与えられた仕事はそつなくこなしますがそれ以上がありません。その態度は生産部門の人に伝わります。生産部門は生産部門として誇りを持っています。そのためどうしても浮いてしまい、その後数年でまた他の部門に移って行く人が多くいました。結果として、設計部門からの異動はうまくいきませんでした。

(2) 生産部門の人が設計部門にある期間移り、一緒に製造方法を検討

これはそれなりにうまくいきましたが、なかなか生産部門から人を出せません。人事が余裕として見てくれるとよいのですが、生産部門の一人として行っているために、人手不足になるという厳しいところがあり、長続きしませんでした。新製品が一品であるならよいのですが、数品に及び、それだけの余裕が生産部門にありませんでした。

(3) 設計部門と生産部門で早い段階から情報交換

結局、この方式に落ち着きました。以下の段階で設計部門と生産部門での会議を行っていました。

イ) 申請用安定試験に入る前の予備試験結果が出た段階

ロ) 申請用安定性試験結果が出た段階

ハ) 申請する前に今後 PV など行う段階

設計の製剤と試験担当者と生産部門の製造、QA、QC 並びに本社の QA も参加していました。ここで様々な問題点を確認しました。

例えば、規格違いを色素で色分けしますが、タール系色素を使わない方針を掲げていたもので、どうしても色素の分散性悪い結果が出ていました。苦情がかなり出ることが予測されたので、添付文書にその旨記載することにしました。結果として色むらなどの苦情はほとんど来ませんでした。

生物学的製剤の注射剤でたんぱく由来の不溶性異物が安定性試験で確認されました。そこで添付文書にその旨記載することにしました。それにより、その種の苦情は来ませんでした。

今は自社の製造部門を別会社に行っている会社も増えてきました。その場合、同じ会社とであったときのようにコミュニケーションがスムーズにできるかどうかが問われています。

製造を別会社にした大手の製薬企業の品責がぼやかれていました。製造会社に検討を依頼したら、「費用はいくらです」と返って来て諦めた」と。費用が発生することは当然ですが、別会社化になるとメリットだけでなく様々なデメリットもあることを知りました。また、一緒の会社の時は、製造の人をよく知っていました。どのことは誰が一番知っているかを知っていたので、その人に直接尋ねることもしていましたが、会社が別になるとそういった情報も疎くなりがちです。

B) 自社研究開発⇒他社に製造委託

この場合は2つの視点で考えます。

(1) 自社製造部門に技術者がいる

この場合は、相手先の技術力や設備によって技術移転のエネルギーや品質トラブル発生リスクが左右されます。ただ、こちら側に技術者がいるので、相手側の言いなりにならずに十分な意見交換ができます。ただし設備が異なってくると、溶出の 4 液性の溶出パターンも異なってくるなど確認事項が増えますので、早い段階から申請用設備でのデータ取得が重要

になります。

(2) 自社製造部門に製造技術者がいない

ゼリー製剤、バッグ製剤など自社の製造に技術者がいない場合は本社 QA がその剤形についての知識が必要になってきます。また研究開発がその剤形に関する知識をどの程度持っているかにも大きく左右されます。つまり、研究所も相手先の言いなりになっている場合があります。そうなってくると品質保証がしっかりしないと、相手先に丸投げ状態になります。自社品でありながら、品質は委託先のレベルになってしまいます。お客様は製造販売会社や販売会社を信頼して購入/支払いをしてくださっています。その医薬品がどこで造られていても、お金を支払う相手は自社品を信頼して購入してくださっています。

委託する場合はなおさら相手側の製造の技術レベルと品質保証、かつ今は承認書との齟齬有無確認が重要になっています。後でとんでもない問題が発覚する場合がありますので、できるだけ事前に確認することが求められています。

設計部門に相手側と十分議論できる技術者がいても、その人が異動/退職するとその知識は消えてしまいます。そのためには、個人の知識から組織の知識にしておく必要があります。それはその人の持っている暗黙知をできるだけ形式知(言葉)にしておくことです。その人の持っている知識を 100%伝えることはできませんがかなりの知識は共有化できます。

そして必要なことは QA が積極的に相手側製造所を訪問し、質問し、その剤形に関する品質保証のクリティカルポイントを把握することです。そうしないとまさにブラックボックス化して任せっぱなしになります。

2) 製造場所の変更(生産部門主体)

これにも 2 タイプあります。自社の製造所から他社の製造所に移す場合と、他社の製造所から別の製造所に移す場合です。別の製造所に移す場合にも 2 タイプあり、同じ会社の場合と別の会社の場合です。それぞれによって難しさは変わって来ます。

下記を確認します

- (1) 製造技術力(設備含め)
- (2) 製造所の GMP/品質保証
- (3) 供給の継続性(他社の場合)

新製品の場合はすでに研究開発段階で製造所が決まっているので、その製造所をダメと否定することは難しいです。そのため問題があれば指摘をして改善することになります。既製品であれば、その製造所に縛られませんので、上記の3つを確認し、それに問題ない場合

に生産のトップが決定していました。

事前にならず製造所を訪問して確認することを必須にしていました。また新規委託先は必ず私(QA 長、品質)も委託先に行き、下記を確認していました。

- (1) 製造所の5SとGMP/品質保証
- (2) どんな人が製造等にかかわっているか(相手のレベルを確認するために質問を多く)
- (3) 自分を知ってもらう(何かあったときに連絡してもらいやすくするため)

今は製造ラインで品質を保証する時代になっています。よって下記を確認し、その対応ができていない場合はラインに導入または別の方法での品質保証をお願いしていました。

製造ラインに求めること

- (1) ラインがフェールセーフ機構になっているか
 - ・センサーはポジティブセンサー
 - ラベルありを確認し、その信号をラインに入れると良品になる。ラベルありの信号が入らないとすべて不良品になる。つまり悪いことが起きた時には良品にならない機構。
- (2) 表示資材はラインで全数バーコード確認をしているか
- (3) 表示資材の計数管理を実施しているか
- (4) 粉の段階で除鉄器、球の段階でメタルチェッカーで確認しているか
- (5) テストサンプルの計数管理をしているか
- (6) 捺印の確認を全数行っているか

製造所移転では品質の確認とレギュレーション対応が必要になります。

- (1) 品質の確認
 - ・新規製造所のGMP監査/品質保証の仕組み等
 - ・PV3ロットの評価&バリデーション
 - ・加速試験の評価/長期安定性試験評価

- (2) レギュレーション対応

- ・軽微変更届
- ・迅速一変申請
- ・一変申請

判断ミスは承認書との齟齬になり、製品回収&欠品リスクにつながります。

3) 導入品の技術評価

自社が製造販売承認書取得の場合、導入段階で対応も異なります。

- (1) 新規開発段階; 新規原薬/製剤の開発

これは新製品の開発とほぼ同じです。原薬は一般に他社ですが、製剤は他社か自社かによっても評価の難しさが変わります。

(2) 海外既販売品；日本新規販売

これは既に海外で販売していますので、日本で販売して問題ないかの確認になります。

- ・処方成分が日本で認められているか
- ・日本で販売に当たり、問題となる項目はないか

導入契約の前に品質に問題があるかどうかを確認しますが、資料は入手できず、相手先オフィスで確認をさせていただきます。その場合、設計部門と本社 QA が行って確認していました。これを十分確認していないと、後で大きな問題を抱えることになります。今はなにを置いても、承認書との齟齬がないかどうかの確認をします。また契約で大きな承認書との齟齬があれば、その負担を盛り込むような契約を盛り込んでおくことができれば、それは相手方にとっても大きなプレッシャーになり、承認書齟齬がある場合には開示されるかもしれません。原薬は MF で詳細な製造方法が開示されませんので要注意です。

4) 承継に伴う製造サイト変更

承継時の確認の基本項目は下記になります。承継品は既に日本国内の販売がありますので視点が少し異なります。

(1) 品質面の確認

- ・苦情

苦情を内容と件数を確認すればおおよその問題点がわかります。

- ・長期安定性

将来安定性モニタリングで製品回収リスクがあるかどうか推定できます。この時はデータが規格に入っているだけでなく、統計・確率的な視点で評価します。

(2) 製造販売承認書との齟齬有無確認

多くの会社が承継後に齟齬を発見しています。ところが承継してしまうと、自社の責任になり、対当局 & 対お客様への責任を持つことになります。「それは前の会社が悪かった」との言い訳はできません。親が亡くなり、遺産相続をしたら、莫大な負債があつて最悪の場合自己破産してしまうようなものです。ただ、これが発見することはとても難しいです。お金を貸している方もお金を取りたいので、一般的な相続放棄できる 3 か月以内には請求せずに相続した後言ってきます。承継する前に問題点を明確にし、承認書齟齬があれば解消（当局に報告）してもらうことです。そうすれば白馬の騎士として問題点を見つけ改善した立場になります。ですので、こちら側が十分な知識を持って調査を行うことが必須になります。

もし製造場所の変更(基本一変)が合わせて生じる場合はレギュレーション対応や新しい製造所の確認も生じます。

製造方法が軽微変更以内

- ・過去2年以内に同じ工程で GMP 適合性調査適合が実査で行われていると軽微変更
- ・変更が軽微変更のみだと迅速一部変更申請

品質の確認としては一般に下記を行います。

- ・原則 PV3ロット
- ・安定性試験 加速試験 & 長期安定性

これらはこれまでに述べてきた内容と同じです。

5) 連続生産などの改善に伴うライン評価

今連続生産が話題にあげられ、それを実際に行い始めた企業も増えてきました。連続生産は新しい取り組みのように言われていますが、前からありました。医薬品を食品会社で製造していました。もちろん GMP 製造業の許可を取得していますが、製造法発想が食品の製造と同じでした。均一化工程がなく、原料を投入して製剤化(といっても混合だけ)し、次から次へと原料を一定の間隔で投入していました。そしてそれが生産の目的数量になると終わり、それが1ロットになっていました。当時は承認書に製造方法を記載していませんのでバッチ製造か連続製造かはわかりませんでした。

また事例集で連続生産する数バッチを1ロットにしてよいとのことが掲載され、均一されていないバッチが1ロットになりました。

他にも、滅菌は一般にバッチ処理でしたが、マイクロエーブでの熱処理での連続滅菌生産も過去にはありました。

連続生産のメリットは稼働日を多くすることで生産量を増やせることです。もちろん連続生産できるものは限られてきます。

連続生産では均一化工程がありませんので、均質性の確認が重要になります。今言われている連続生産は PAT(Process Analytical Technology)を使って、品質保証をしているという考えです。ただ、すべてが PAT で確認できるものではないので、バリデーションを実施し、その後はモニタリングの方法で品質を確保して行きます。品質保証の観点からケースバイケースで確認します。連続生産では PAT と合わせて RTRT(Real time release testing)も議論されていますが、近赤外、ラマン分光、テラヘルツの波長でどれだけ品質評価ができるかなのでしょうか。またレギュレーション上での従来の試験方法は安定性試験の視点からなくすることはできませんので、初期値の確認として必要になるかと思います。

注射剤の無菌試験でも RTRT が認められましたが(承認書に記載)、実際には必要となっていることはなかったです。コロナワクチンなどは RTRT が認められると無菌試験に要する 10 日～14 日間を待たずに出荷できるメリットは大きいです。

今は製造方法(インプロセス検査含む)を承認書に記載していますので、審査段階での当局との確認で品質を保証できるかどうかをきちんと説明することになります。ただ、PAT でのデータが一部変更申請事項になると、それを逸脱した場合救う手段はありませんので、連続生産の製造方法欄への記載が生産に移った後の負荷を左右します。設計部門がそれを十分認識されているか、また生産部門がその問題点を認識されているかにより、維持しやすい製造方法の記載になっていることが求められます。

まとめ

技術移転にも様々なタイプがあります。そのタイプによって行うことも違ってきます。また評価する方の技術/知識レベルも変わって来ます。今は品質評価だけで、レギュレーションの評価(承認書との齟齬有無)がとても重要になっています。

責任は製造販売会社と販売会社がお客様に品質を保証していることを忘れないことです。だからこそ、お客様も信頼して購入してくださっています。お客間の信頼を裏切らないよう、かつ会社のブランド力を辱めないように品質保証していくことを常に考えることではないでしょうか。

以上