

委受託製造における課題とリスク管理

(第36回GMP懇談会概要報告)

日本製薬工業協会
品質委員会 GMP部会
GMP懇談会プロジェクト
佐久田 啓三
(科研製薬株式会社 品質保証部)

GMP懇談会

- ・ その時代に最も必要とされるテーマについて、会員間の忌憚のない懇談を通して各社の品質保証の向上に役立たせることを目的とする
- ・ 各社の実体に基づいて懇談を行い、懇談の中から自社の製造所に反映させるヒントを持ち帰って頂く
- ・ GMP懇談会は結論を得るために行うものではなく、検討会でも無い

本テーマの懇談会参加者概要

- WEBアンケート回答 67 社
- 懇談会参加者 40 名

(内訳)

GQP組織 29名

GMP組織 3名

その他 7名

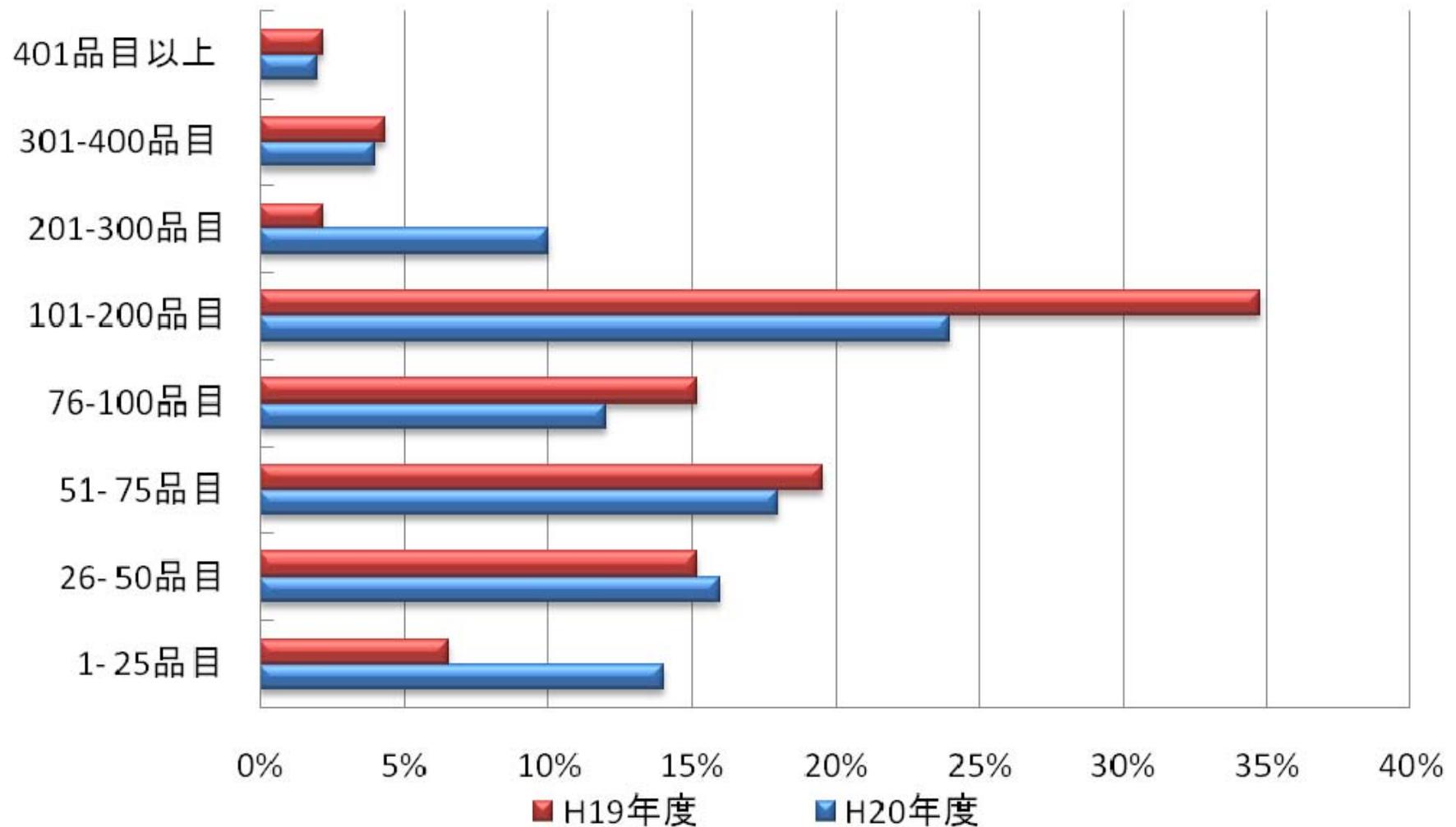
(R&D、グローバルサプライチェーン等)

本日の報告内容

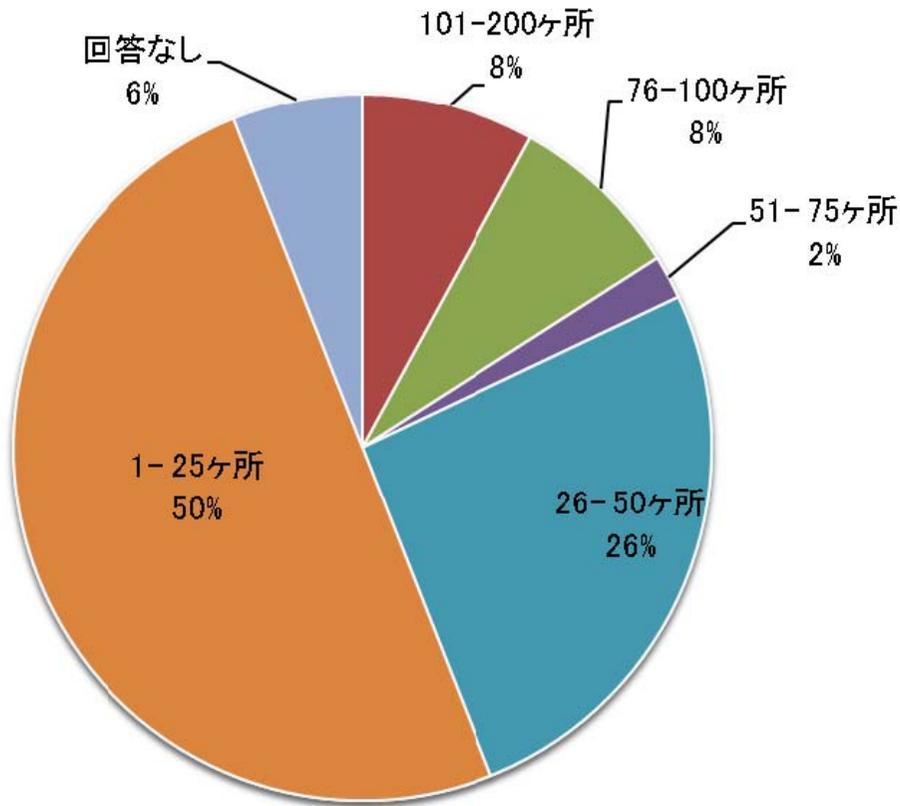
1. 製造販売業としての管理について
2. 委託先の選定と評価方法
3. 他社技術移転に関する課題
4. リスク管理から見た製造所との連携

1. 製造販売業としての管理について

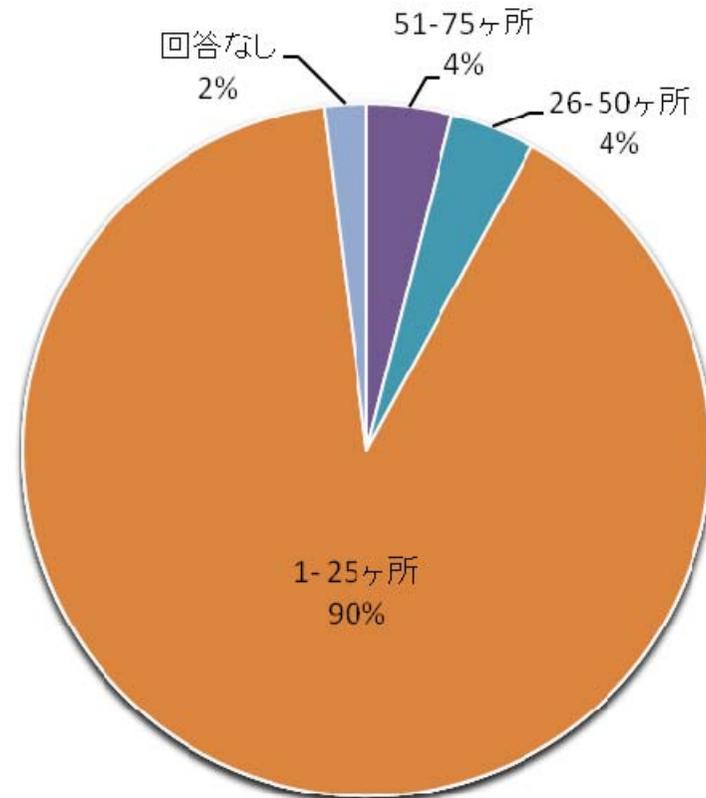
管理すべき国内の製造販売承認品目数(67社)



承認書上、管理すべき国内の製造所数

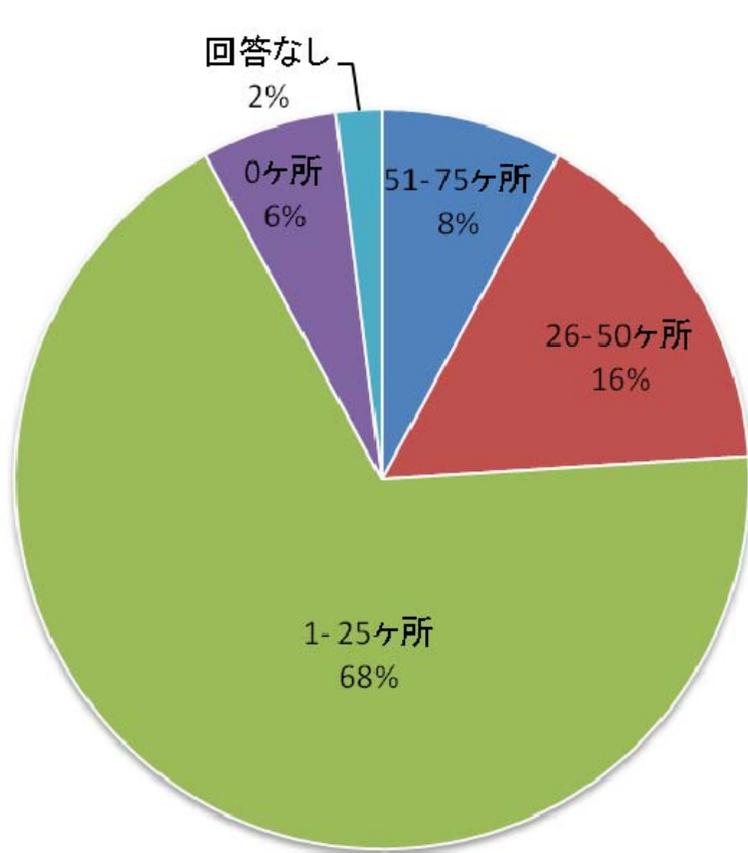


原薬製造所数

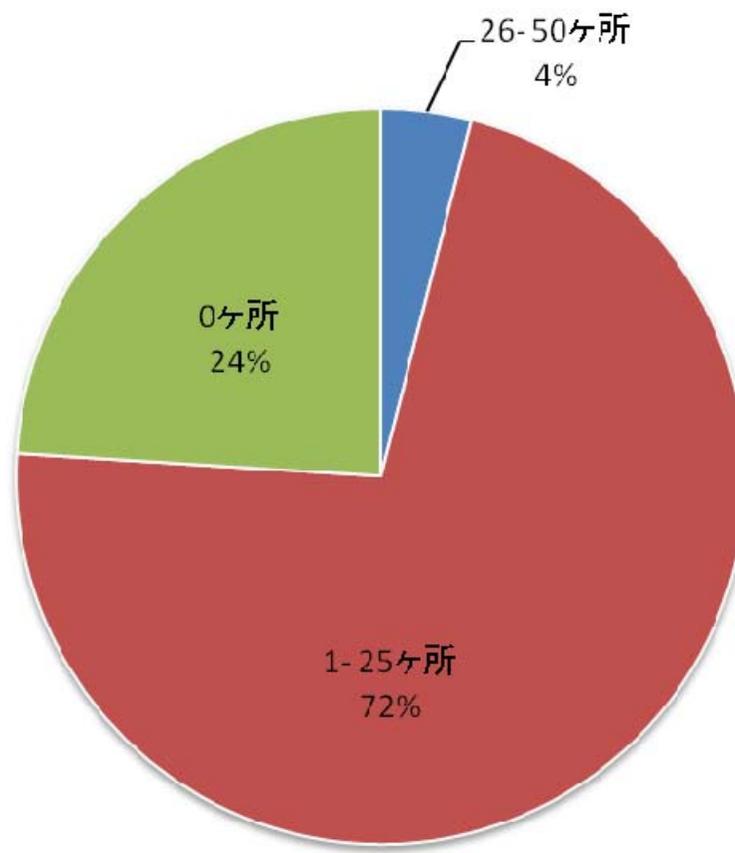


製剤製造所数

原薬及び製剤の外国製造所分類



原薬製造所数

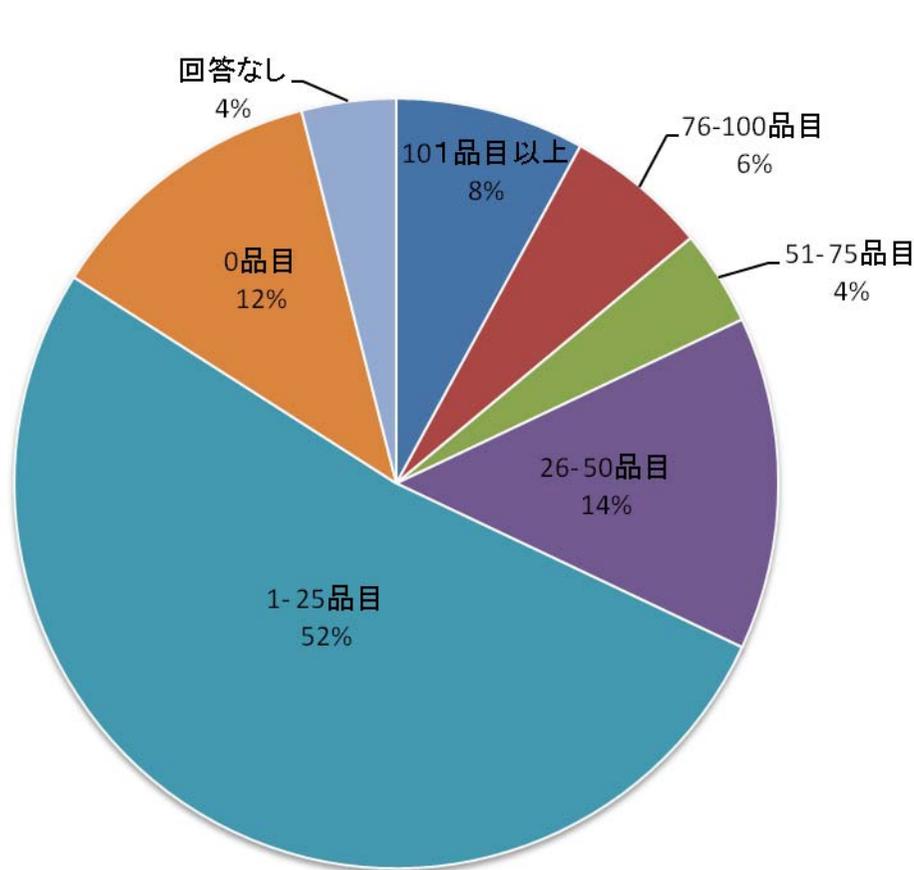


製剤製造所数

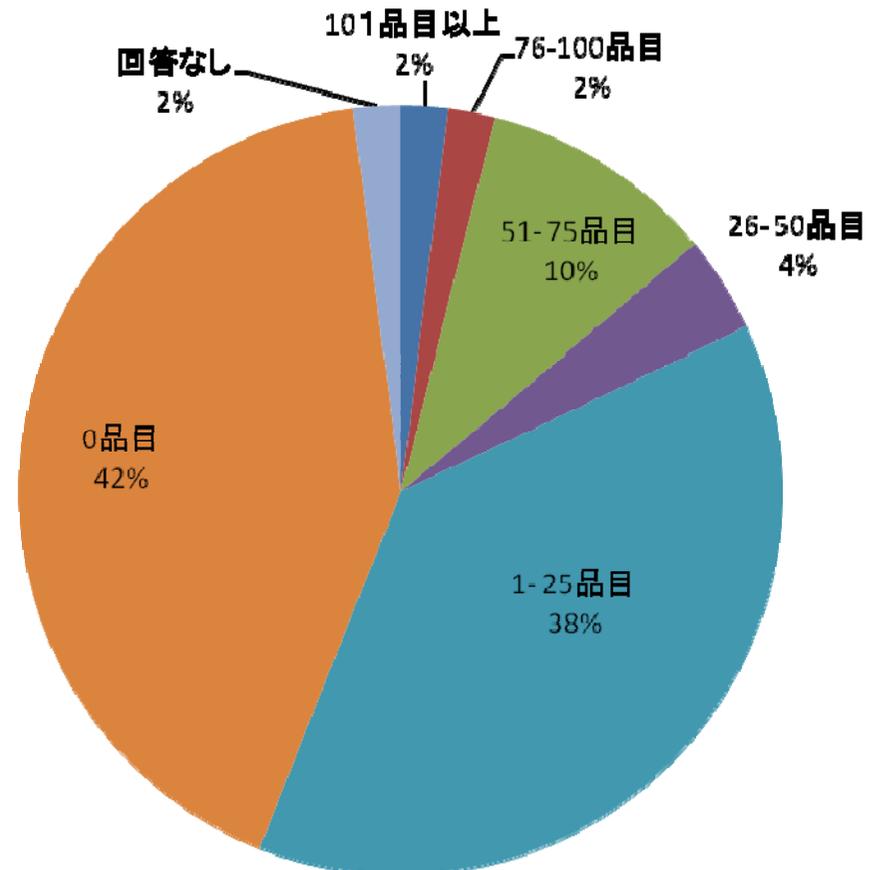
2. 委託先の選定と評価方法

1. 委託の実績

他社へ製造移管した品目数



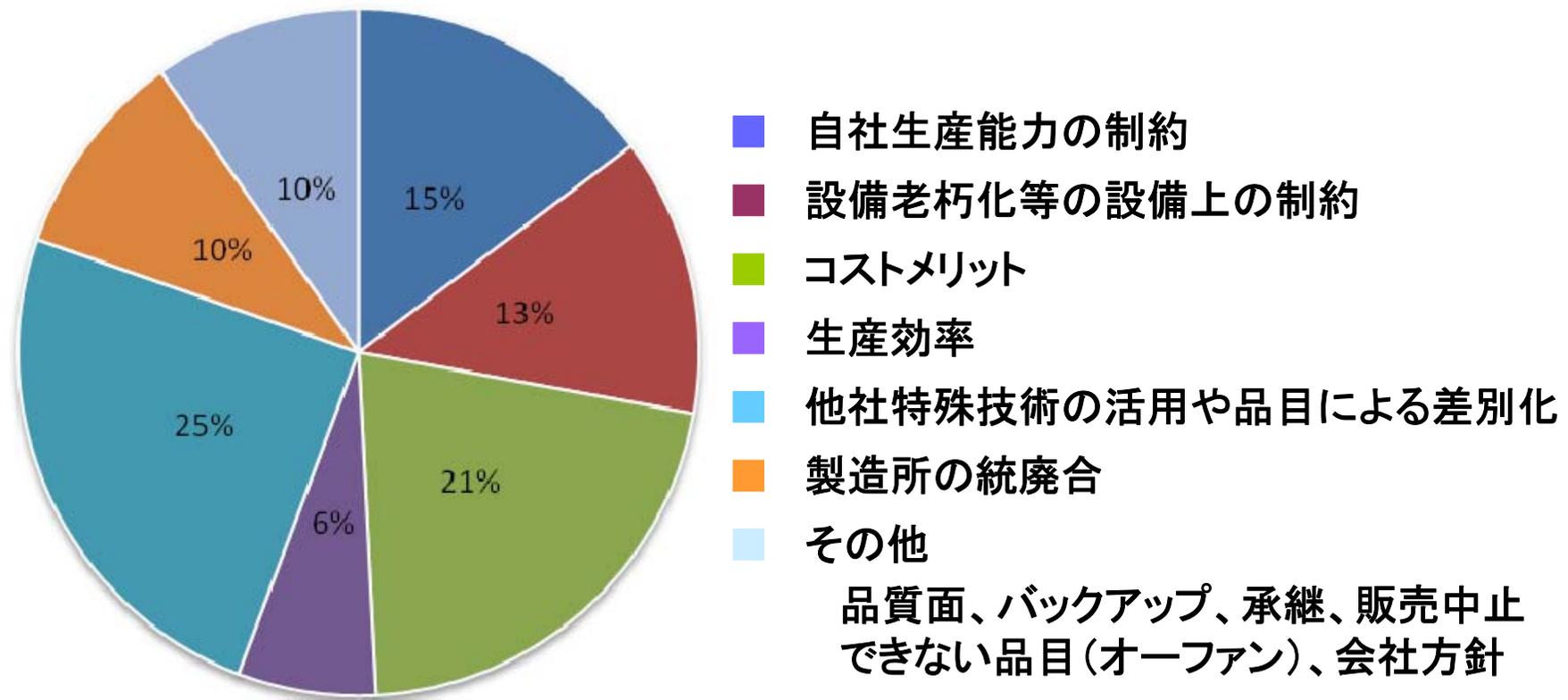
製剤委託



原薬委託

1. 委託の実績

どのような動機で委託を実施あるいは予定していますか？(61回答:複数可)



1. 委託の実績

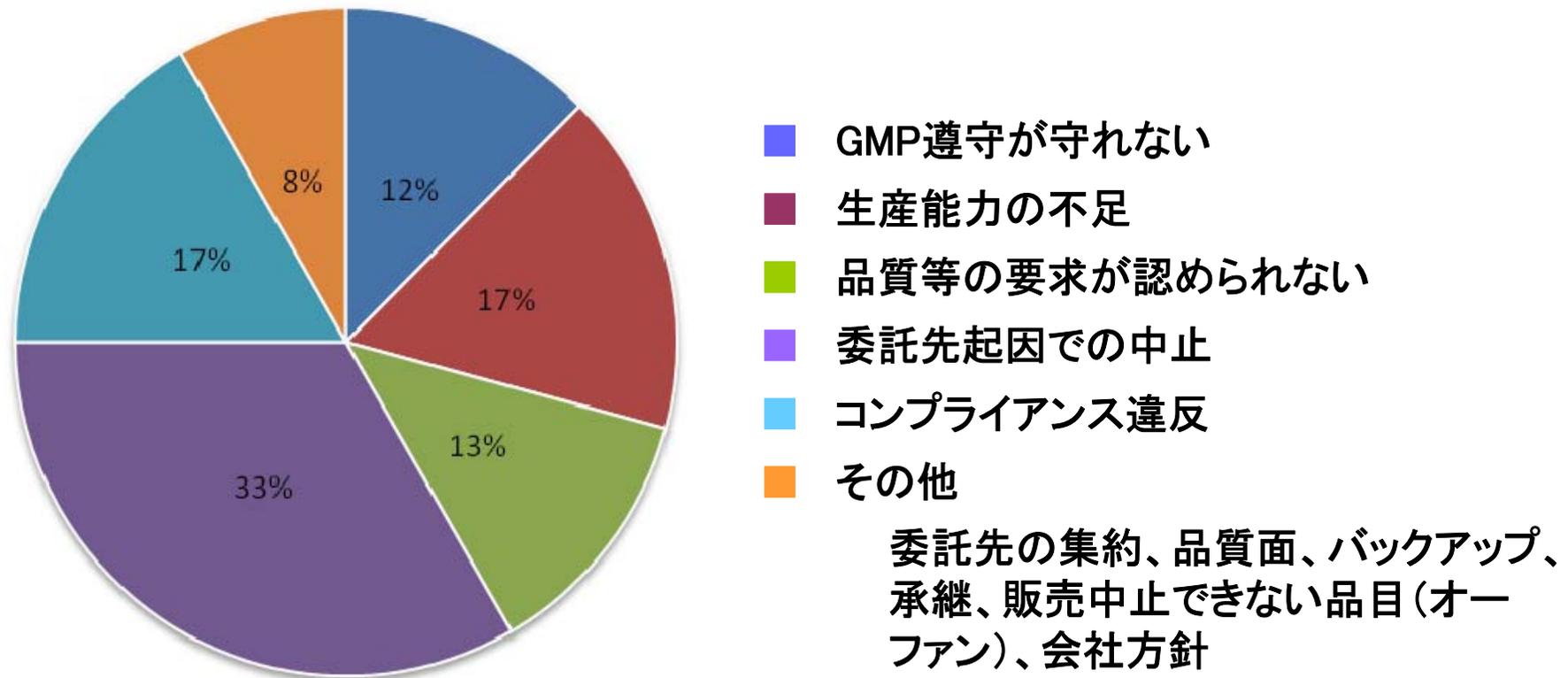
委託しない場合の理由

自社のポリシー、自社技術の流出回避、自社キャパシティの関係などの意見があった。

- 委託が主流であるが自社開発品は自社製造
- 原価率の低い製品は委託しない
- 自社製造が無くなると、他社の監視能力がなくなる
- 自社に高活性物質のハザード設備を保有
- 工程が複雑なものは委託しにくい
- 工場閉鎖に伴い委託実施、製造技術を知らない人が増加、問題と考える
- 自社設備にキャパシティがある

1. 委託の実績

どのような動機で委託を中止しましたか？
(24回答：複数可)



1. 委託の実績

どのような点を重視して委託先を選定しますか？

- 品質面、コスト、生産能力、技術面、安定供給可否、環境安全面等を重視する意見が多い
- コストや技術面を中心に評価した委託先候補から、品質保証部門が監査を実施し、決定する意見が比較的多かった。
- 選定初期から品質保証部門が監査を実施する(少数意見)
- GMP評価をどの段階で実施するかは各社の方針や委託に至る背景等により異なる。
- 外資系企業ではグローバル基準に基づく選定が多かった。

2. 委託に関するリスク

自社にとって委託の実施にはどのようなリスクがあるとお考えですか？

- 委託後の管理監督に関するリスク
 - ⇒ 変更管理・逸脱処理情報の連絡要否レベルの認識ズレ
 - ⇒ 品質に関する基準や考え方の不一致
 - ⇒ 品質情報調査の遅延
 - ⇒ 海外製造業者の場合、変更管理連絡が徹底されない
- 製販の要求事項が達成でないリスク
 - ⇒ 自社製造品と同等な製品の確保
 - ⇒ 異物等、承認規格以外の項目に対する意識のズレ
 - ⇒ 自国(海外)の品質水準で判断され、日本の要求を理解してもらえない

2. 委託に関するリスク

自社にとって委託の実施にはどのようなリスクがあるとお考えですか？

➤ 技術損失のリスク

- ⇒ 自社技術の縮小
- ⇒ 問題解決能力の低下
- ⇒ 委託先のGMP監視能力低下
- ⇒ 品質情報調査報告書の評価力損失

➤ その他

- ⇒ 自社に比べ生産調整が難しい(安定供給上のリスク)
- ⇒ 60社(2/3海外)を3年に1回監査(SOP)未実施あり
- ⇒ 世界的な製品の日本承認書に基づく変更管理の場合、特殊な管理を要する

2. 委託に関するリスク

委託に関して、どのようなリスク回避策があるとお考えですか？

- 委託後の管理監督に関するリスクへの対応事例
 - ⇒ 品質情報件数に着目し、レベル分け、監査頻度を設定
 - ⇒ 定期会議・電話会議で認識レベルのすり合わせ
 - ⇒ 委託先訪問（定期監査、重篤逸脱発生時、不定期訪問等）
 - ⇒ 取決め書に規定
- 製販の要求事項が達成でないリスクへの対応事例
 - ⇒ 委託先出荷判定時、訪問し、確認
 - ⇒ 安定供給のため委託先の身の丈に合わせた要求に止める
 - ⇒ 要求がコストアップにつながる場合、ソフト対応を協議

2. 委託に関するリスク

委託に関して、どのようなリスク回避策があるとお考えですか？

➤ 技術損失のリスクへの対応事例

- ⇒ 自社ノウハウがない場合、GMP経験者の固有技術に頼る
- ⇒ 変更内容により研究部門・技術部門の類似技術に頼る

➤ その他

- ⇒ 生産調整は難しいが、強引に頼み込む
- ⇒ 委託先に張り付き、技術情報の知識を習得
- ⇒ キーパーソンに同じ製剤の指導管理を任せる

2. 委託に関するリスク

委託により自社の技術・設備・ノウハウが減衰・喪失してしまう、いわゆる“技術損失”への対応

- 技術移転に伴い、委託元にその技術をフォローできる人材がいなくなり製造所を充管理監督できないリスクが発生しているとの事例が紹介された。
- 現時点で顕在化していないが、監査等を通じた製造所との交流や社内現有人員の個人的な技術に依存しつつ何とか対応しているのが各社の実態のようである。
- 製造経験のないGQP担当者の存在など、社内的な人材育成面での課題を抱えているとの事例紹介もあった。

2. 委託に関するリスク

“技術損失”の現状

【現時点で問題を抱えている事例】

- ◆ 自社研究部門で開発し、直接委託先で製造する場合、製造部門に技術がない。自社の製造技術を見直す必要がある。
- ◆ 原薬製造所閉鎖に伴い生産部門に原薬の判る人材が不在。記載整備内容がよく分からず、変更管理、逸脱管理の対応に問題がある。
- ◆ 自社の無菌製剤(点眼剤注射剤無菌)の外部委託により、社内技術が維持できない。
- ◆ カプセル剤を委託したため、ノウハウが社内に残らなくなってしまった。
- ◆ 液剤、シロップの知識を持つものがいなくなり、逸脱、変更への対応を苦慮している
- ◆ 導入製品等、技術部門が開発時に関与していないものについて、変更逸脱の対応を苦慮している
- ◆ 工場経験のない人がGQPの変更逸脱管理を担当している
- ◆ 海外対応が多いため、英語能力を重視監査員体制となる場合がある
- ◆ 委託先の技術を評価し判断ができる人材を育む環境がない。

2. 委託に関するリスク

“技術損失”の現状

【今後発生することが懸念される事例】

- ◆無菌製造を外部委託して閉じていく予定。技術損失は今後問題となる。ワールドワイドな視点で整理した技術資料にて知識を維持していく。
- ◆GQPに製造出身者が少ないので監査はGMP部門が担当している。
- ◆カプセルは委託により、ノウハウがなく、CMC部門で維持検討しているが今のままでは、まずいのではないかと考えている。
- ◆保有技術情報をまとめ、文書として残す
- ◆製造部門技術者の他部署異動により、技術損失が懸念される。他社へ委託したときに、設備上の問題が見出せない。
- ◆現在是对応していないが、知識を持ったものが退職するまでに、文書化する必要がある。製造の過去の背景が分かるものがいなくなると、安易な変更がされてしまうことが懸念される。
- ◆注射剤等は製造していることでバイオバーデンの管理や、空調管理等は理解できる。製造しなくなるとこうした技術がなくなる。

2. 委託に関するリスク

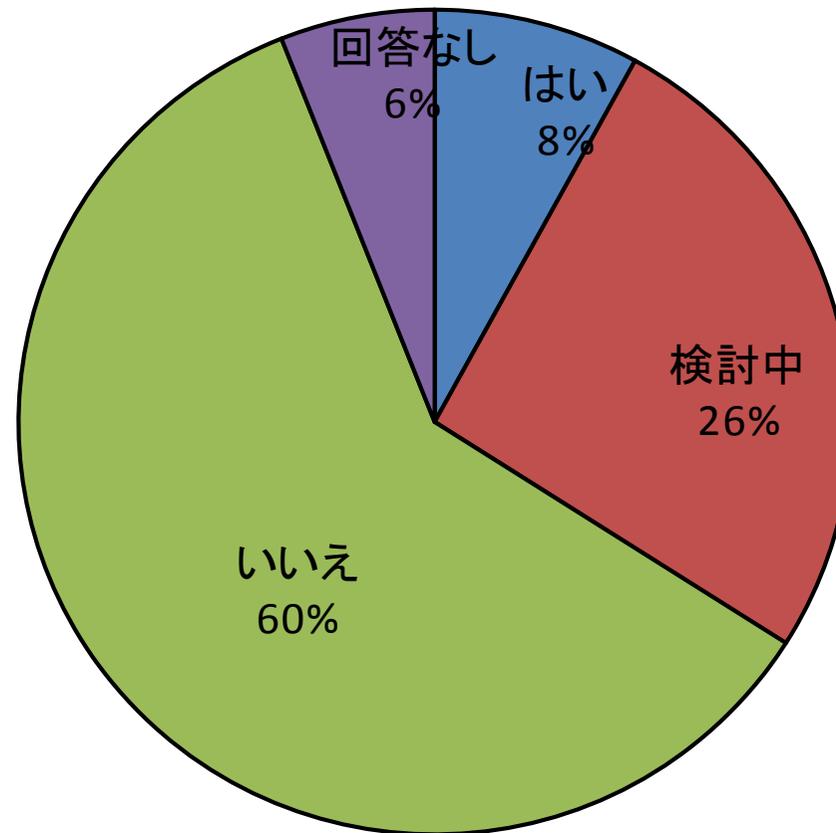
技術消失は、仕方がないという意見が多かったが、委託先を変えるなどが発生した場合は、どのようなリスク管理が必要と考えますか？

品質標準書に反映する

- ◆委託先の製造方法(ノウハウを含む)を入れておく
- ◆変更が発生したら、品質標準書に反映させておく
- ◆重要管理項目だけでなく詳細な手順も入れている。
- ◆共同開発品や小分け品目についても依頼している。
- ◆最初から細かい手順を求めている。

上記は取決めに基づき要求している。

委受託製造におけるリスク管理について



委受託製造においてリスクマネジメントの手法(ツール)を取り入れていますか。

3. 委託に関するGQPのかかわり

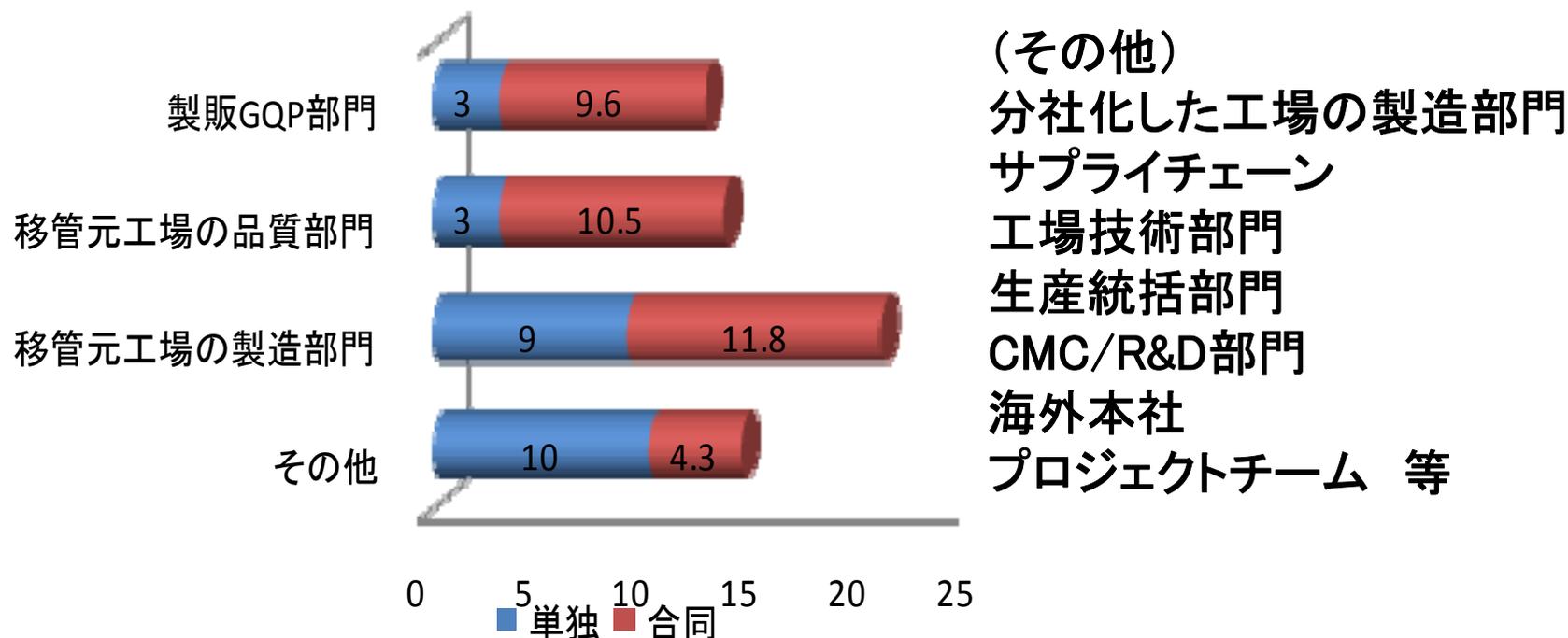
委託に関する社内ルール(成文不問)はありますか？

社内ルールあり： 15社／40社

GQPとしてどの段階からどのようにかかわりますか？

- ◆各社、何らかの手順書／ルールに基づきながら、状況に応じて関与すべき時期を決めているのが実態のようである。
- ◆GQPの関与時期については各社で対応が異なるが、総じて委託先選定後の監査で関与するケースが多い
- ◆関与時期によらず、最終的にはGQP部門が関与して最終決定される場合が大半であるが、GQPの関与なく委託先が決定され、問題が生じた事例の紹介もあった。

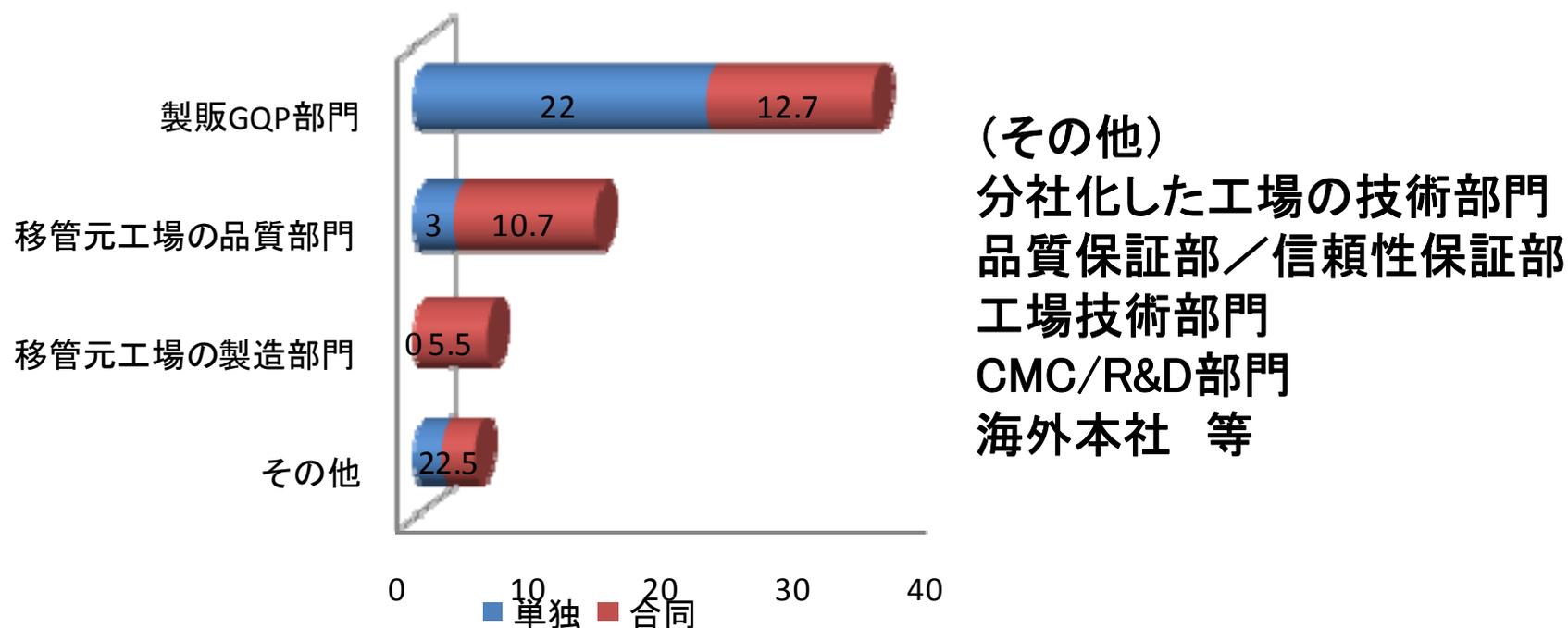
自社工場(分社化工場含む)での製造品目(既存品目)を委託する場合、委託先の製造技術事前調査実施部門は？



※合同:会社数/部門数

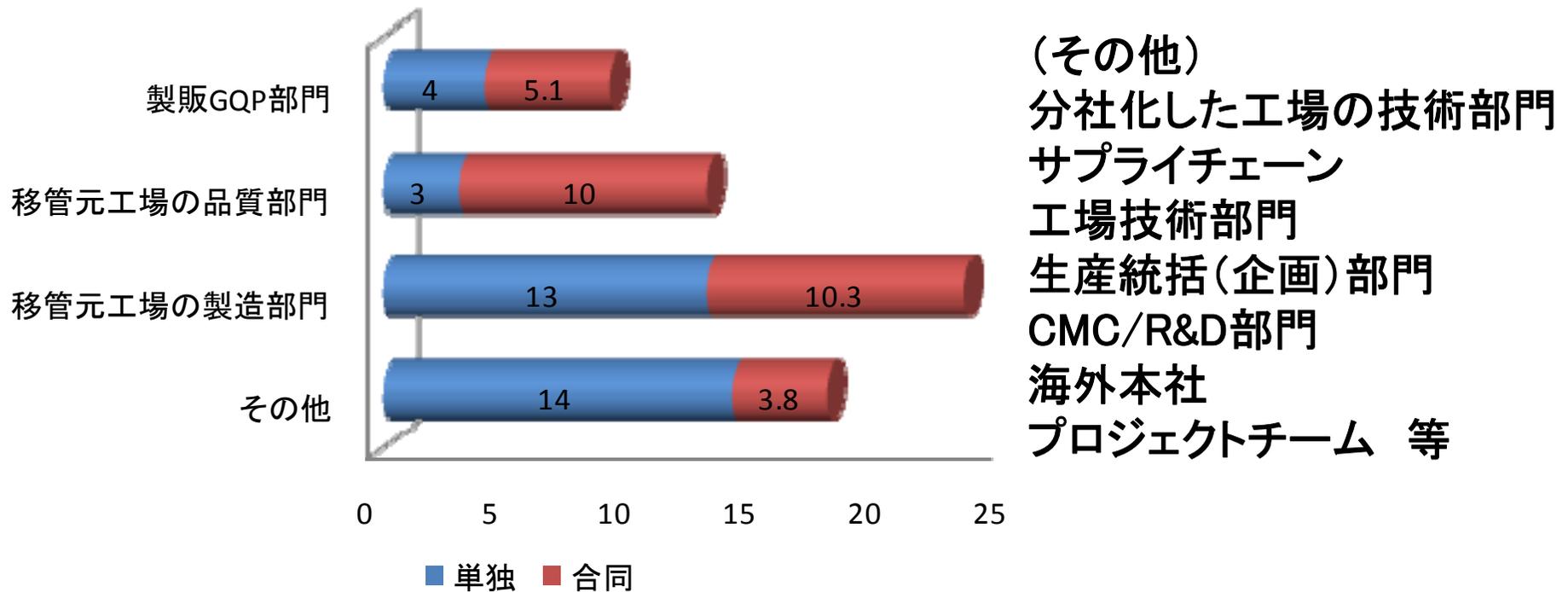
(3部門実施の回答の場合: 1/3=各部門は0.3社とした)

自社工場(分社化工場含む)での製造品目(既存品目)を委託する場合、委託先のGMP管理状況事前調査実施部門は？



※合同:会社数/部門数
 (3部門実施の回答の場合:1/3=各部門は0.3社とした)

自社工場(分社化工場含む)での製造品目(既存品目)を委託する場合、委託先の技術移転の主管部門は？

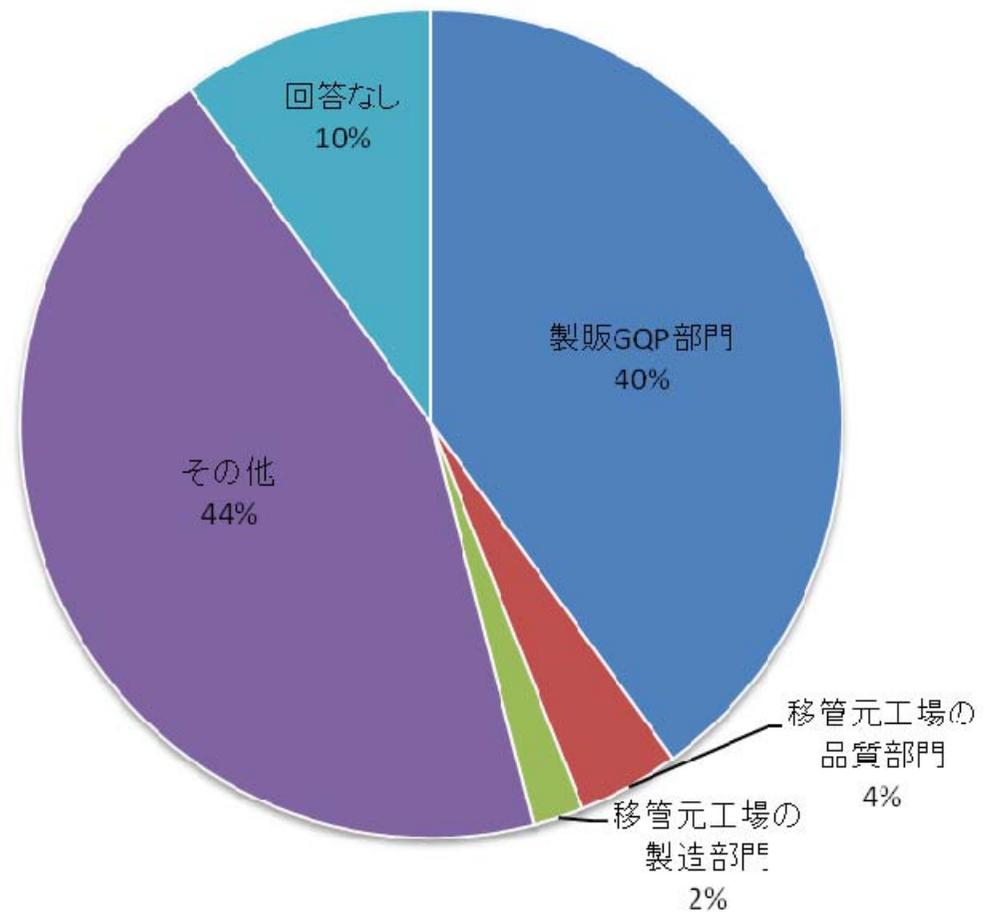


※合同:会社数/部門数

(3部門実施の回答の場合: 1/3=各部門は0.3社とした)

委託先に関する主管部門は？

(その他)
分社化した工場の技術部門
サプライチェーン
工場技術部門
生産統括(企画)部門
プロジェクトチーム 等



3. 他社技術移転に関する課題

1. 製造／分析の技術移転について

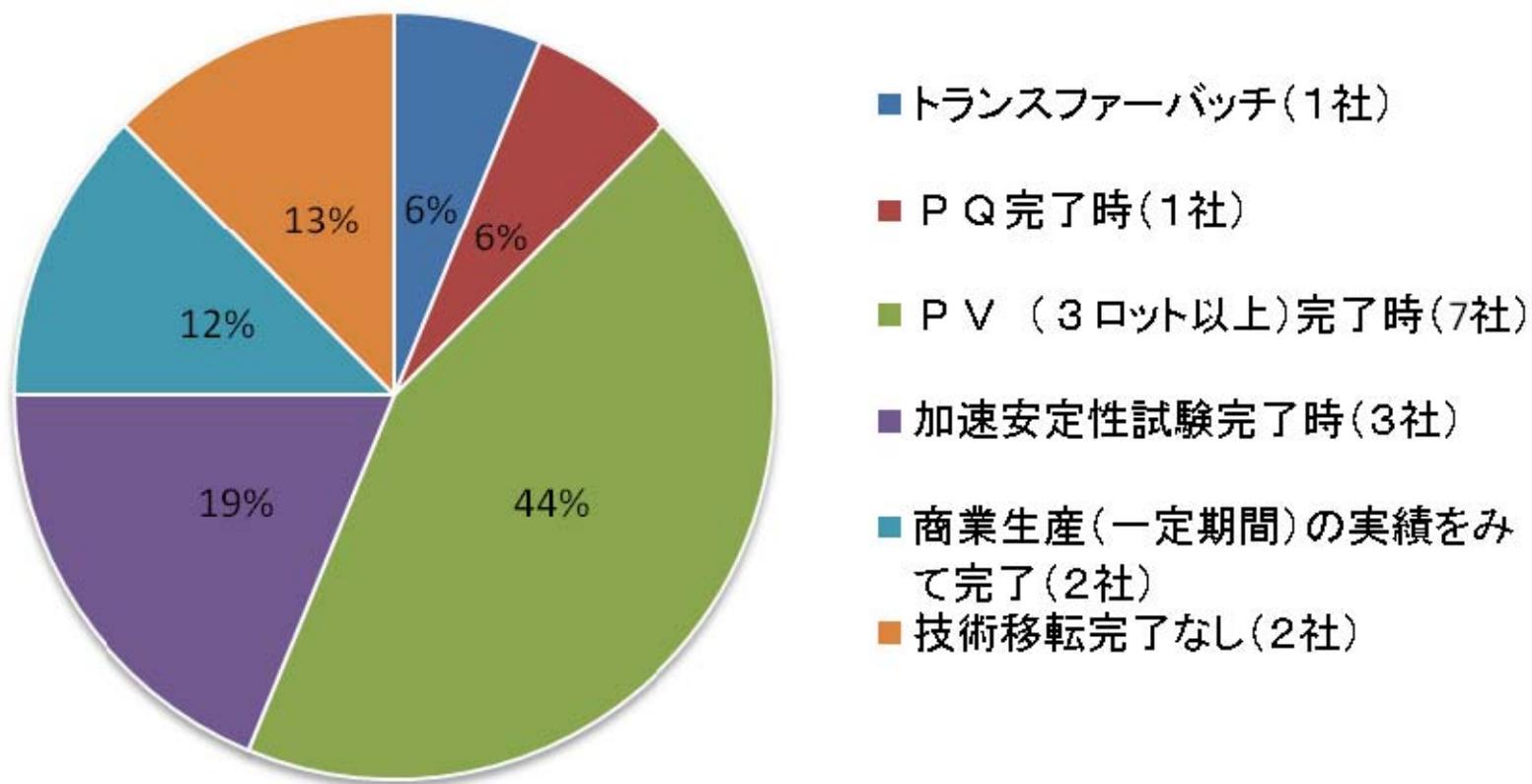
製造方法の技術移転について、具体的にお困りの事例をご紹介下さい。

- 想定以上のリソース(時間、人材)を要した(複数)
- ノウハウの開示で協力が得られない(複数)
- 仕様変更・設備変更を要した(複数)
- クレームが発生した(複数)
- その他
 - ・ 同等性の確保が困難であった
 - ・ 技術移転の開始時をいつにするか
 - ・ 製造設備のメンテナンス確認方法

等

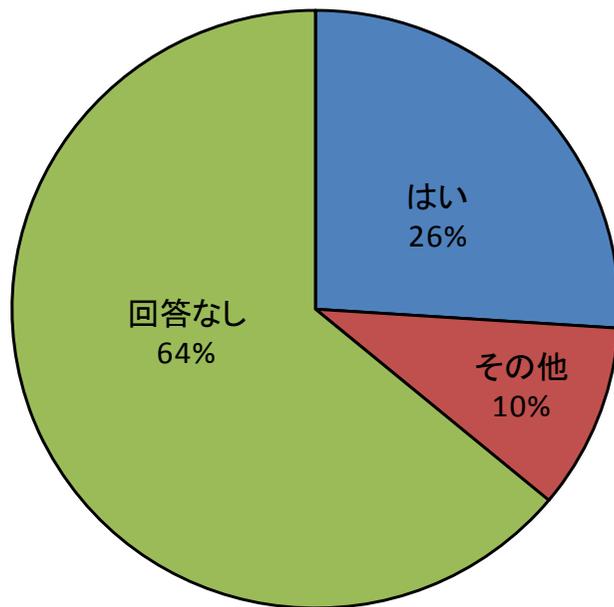
2. 移転完了のタイミング

技術移転完了のタイミングはどのように設定していますか？

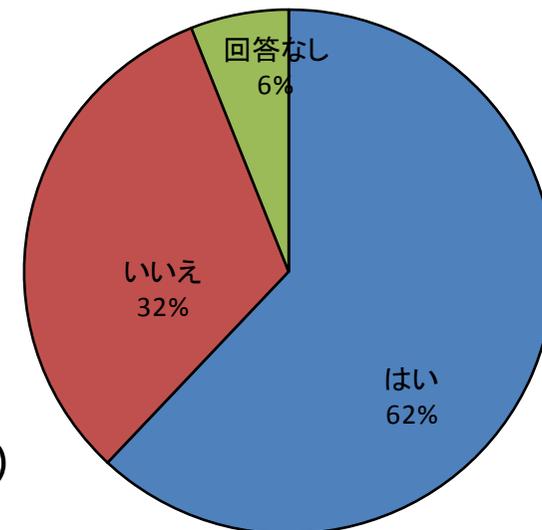


技術移転手順書について

技術移転の手順を作成している場合、技術移転の手順を作成していますか？
ISPE技術移管、H17技術移転GLを参考にしたか？



(その他の参照手法)
リスクランキング
リスクフィルタリング
自社内リスク分析ツール
FTA/FMEA
ギャップ分析
ICHQ9



4. リスク管理から見た製造所との連携

1. リスク管理から見た製造所との連携

委託先からの情報入手のための工夫

- 品質取決めへ提示情報規定(中間体情報を含める等)
- 定期的な監査
- 品質保証(担当)会社の監査に同行
- 月報を求める
- 委託先を集めた情報交換会開催
- 出向常駐
- 逸脱・変更のレベル合わせ
- 電話会議(グローバル)

1. リスク管理から見た製造所との連携

自社工場と比較して、特に工夫した点

- 監査時、前回からの全逸脱情報のレベル合わせ
- 四半期毎に逸脱等の指定した情報の提出を要求
- 年次報告
- 会議を頻繁に開催
- 全変更完了書の入手

2. リスク管理から見た取決め書

「取決め書」に関してリスク管理の面から苦労した点・課題となっている事例

- 監査実施や承認書情報の記載に難色を示す
- 少量流通購入原薬は製造販売業の意見が通じにくい
- 年次報告の量・内容にばらつきがある
- 取決め締結拒否により、製品の製造中止を検討(海外)
- 食添規の業者に取決めを拒否されている
- 工業製品の転用品では取決めを結べない

3. 全面委託における課題

市場出荷委託時、要求する出荷の判定資料

- COA(試験成績書)及びCOC(出荷承認書)を確認
- 一部、以下の資料を併せて求めている
 - ・変更・逸脱の有無(ある場合は報告書)
 - ・中間製品試験成績書
 - ・製造記録(一部/全部)
 - ・出荷先明細
 - ・生物由来原料の場合、ロット番号、原産国、使用部位

3. 全面委託における課題

自社に技術がない場合の製造所管理

自社の関連する技術で管理している事例もあるが、将来の管理については危機感を持っているようである。

(変更管理に関する工夫例)

- 薬事・R&D部門で評価
- 判断可能な根拠資料を求める
- 影響する範囲及び変動要因を求める
- 変更管理委員会にて審議・リスク有無を判断
- 技術部門と共同で実地確認

4. 製造販売業者として委託先で用いる原材料の管理方法

製造販売業者として委託先で用いる原材料の管理方法

多くは委託先に任せているようである。海外の場合は取決め書により規定したり、入手後自社で試験を実施している事例もある
(原材料管理に関する工夫例)

- 全て自社管理し、委託先へ供給
- 海外委託先原材料は、サンプル入手、自社評価
- 委託先原材料を自社で指定。特殊品は原料管理方法・試験方法の移転をする。
- 委託先に調達を任せ、サプライヤー・ベンダー監査を実施しているかを確認する。

謝辞

- 医薬品品質フォーラム第8回シンポジウム事務局
- H20年度 製薬協 GMP懇談会プロジェクトメンバー
 - 古澤 知典(武田薬品工業)
 - 赤羽健司(キッセイ薬品工業)
 - 柘植英哉(第一三共)
 - 山田 純(ファイザー)
 - 山下 修(明治製菓)
 - 薙井 武(日本新薬)
 - 徳永 康行(大日本住友)
 - 中田 浩(日本ベーリンガーインゲルハイム)
 - 寺菌 隆(中外製薬;GMP部会長)

