

イノベーションに情熱を。  
ひとに思いやりを。



## GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み

第一三共株式会社  
信頼性保証本部 品質保証部  
清水直樹

1. 第一三共（製販）としての対応及びGQP体制
  - 1-1. 第一三共グループにおける  
PIC/S GMPへの取り組み
  - 1-2. PIC/S GMPガイドラインの位置付け
  - 1-3. GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み
2. グループ会社の取り組み事例（製剤・原薬/中間体）
3. GDPへの取り組み
4. 最近のFDA査察からの知見

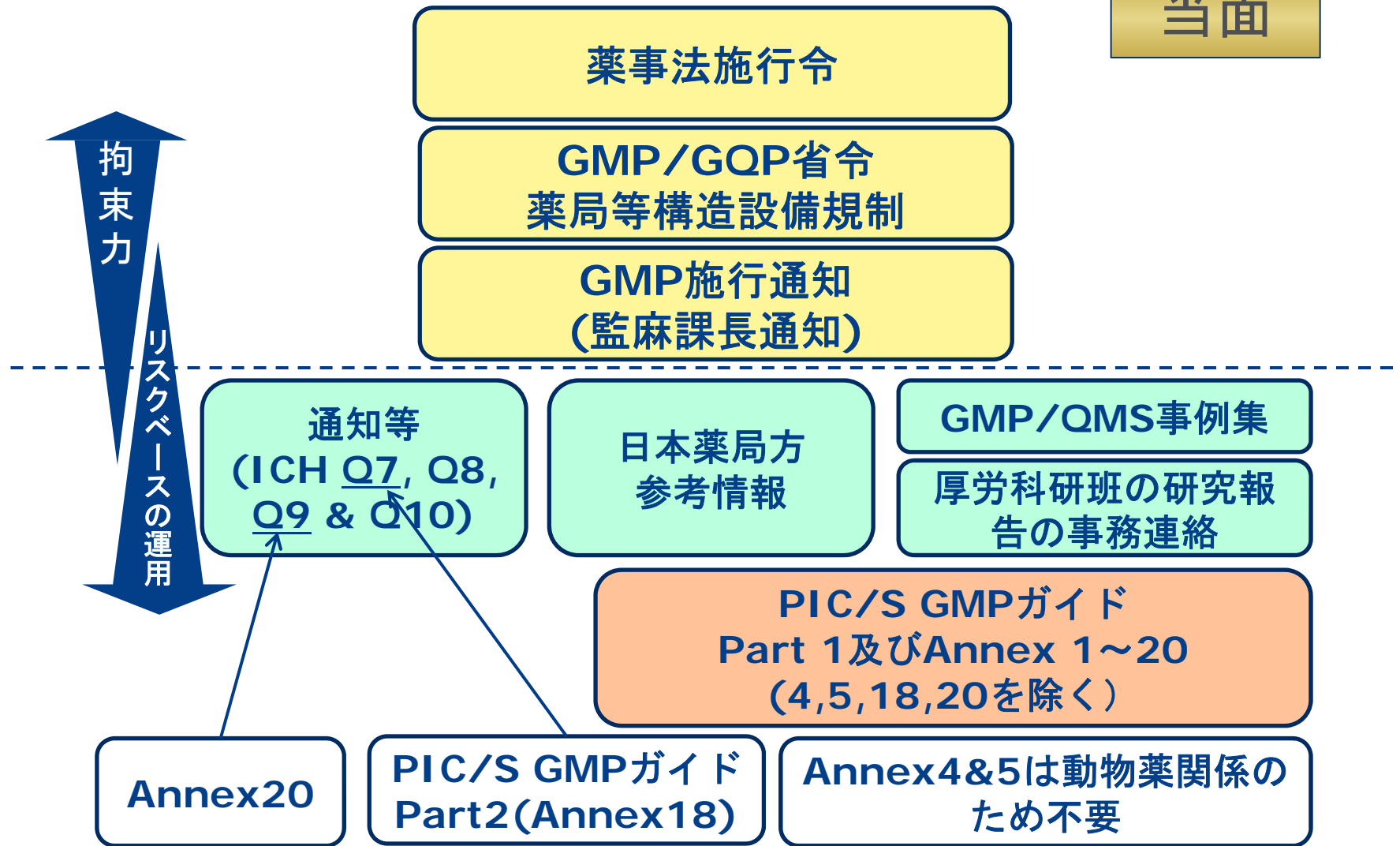
# 1-1. 第一三共グループにおけるPIC/S GMPへの取り組み

PIC/Sの主要な動き	第一三共グループの取り組み
1995年11月 : PIC/Sの活動開始	
2005年9月 : US FDA加盟申請	
2011年1月 : US FDA正式加盟	2011年 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ グローバルQA会議にて第一三共グループの共通基準として合意</li> <li>・ 第一三共グループ関連会社へ伝達</li> <li>・ グローバルGMP監査基準に適用</li> </ul>
2012年2月 : ガイドラインの活用事務連絡	<b>2012年</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対応PJ開始（国内グループ会社）</li> <li>・ ギャップ分析、改善検討等</li> </ul>
2012年3月 : 日本加盟申請	
2013年8月 : GMP施行通知改訂	<b>2013年～</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ハード、ソフト是正案策定、実行</li> <li>・ GMP監査を通じた状況把握、対応要請</li> <li>・ 製造所対応支援等</li> </ul>
2013年12月 : GMP事例集改訂	
2014年7月 : 日本正式加盟	

本日の発表

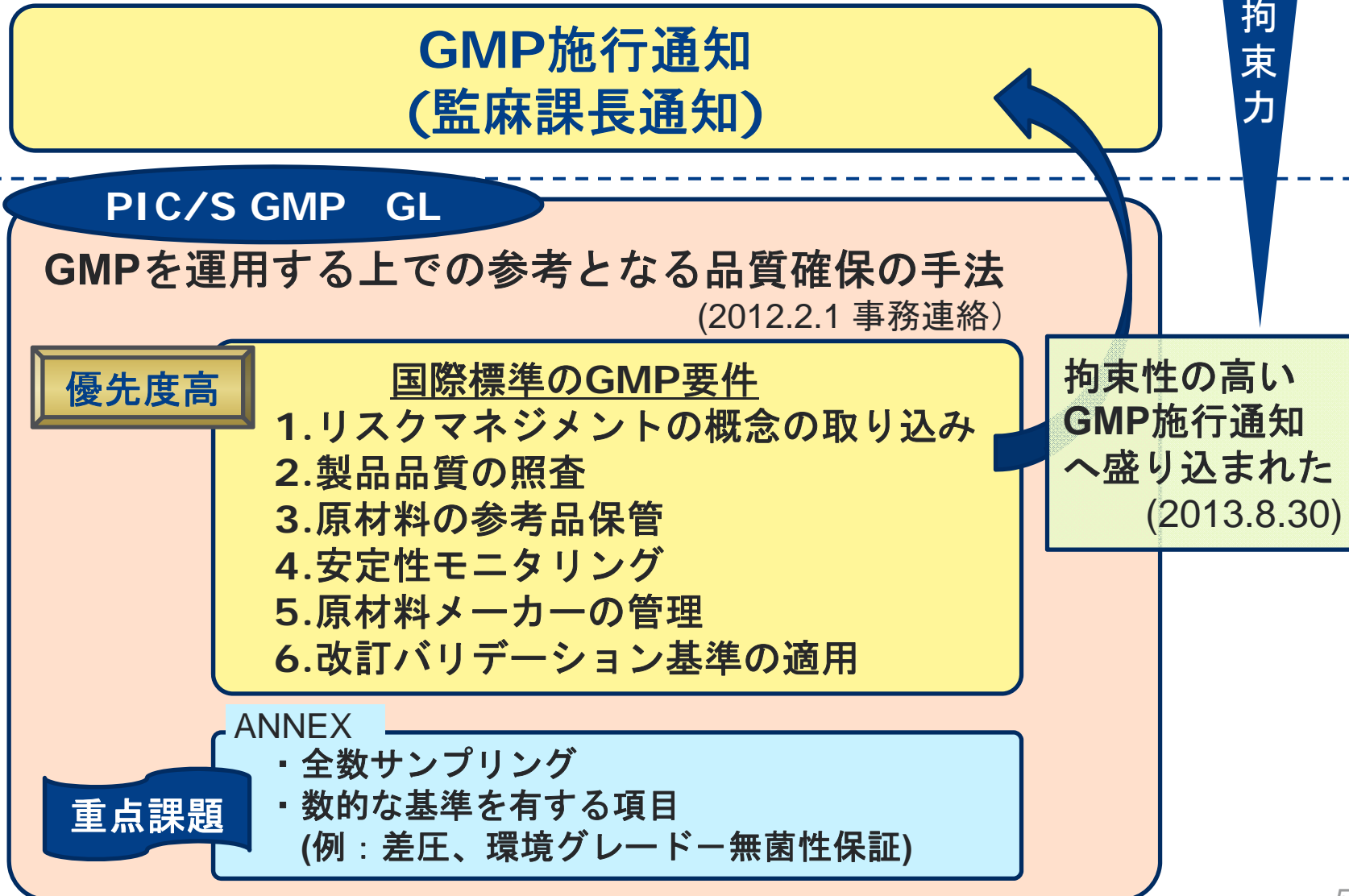
# 1-2. PIC/S GMPガイドラインの位置付け

当面



# 1-2. PIC/S GMPガイドラインの位置付け

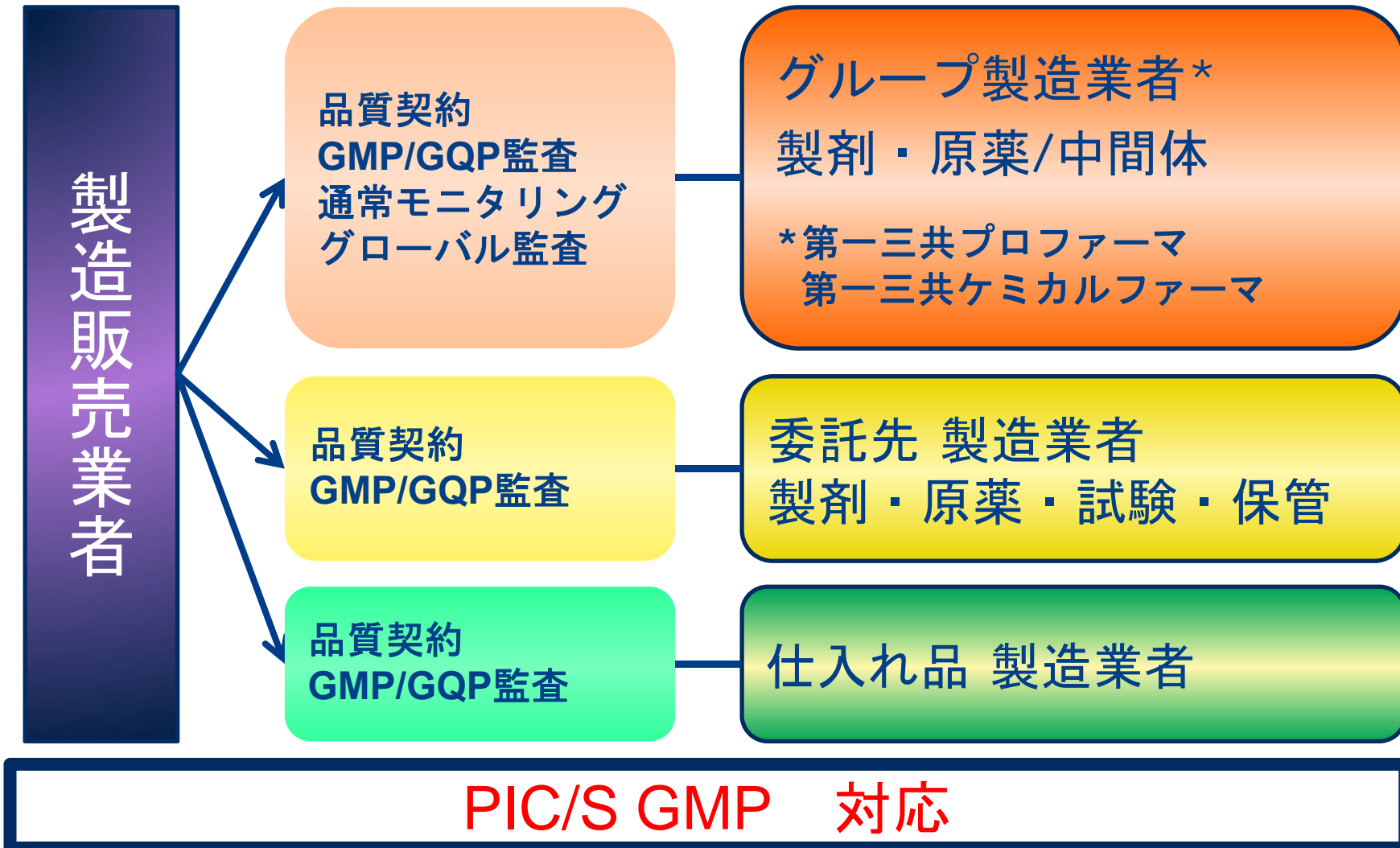
## PIC/Sガイドラインの系統化を踏まえた取組み



# 1-3. GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み



対応実務は各製造業者、製造所において実施



## 1-3. GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み

### 製造業者管理を通じた取り組み

#### (1) 品質契約

委託先との品質契約の条項（テンプレート）  
の改訂及び契約更新

根拠となる通知、実施内容の明確化

- 改訂バリデーション基準に基づく実施
- 最終製品の安定性試験の実施
- 製品品質照査の実施
- 参考品及び保存品の保管
- 原材料の供給者管理 等



## 1-3. GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み

### (2) GMP/GQP監査を通じたPIC/S GMP対応の推進

- 2013年8月30日 薬食監麻発0830第1号 施行通知以前  
口頭での確認・推奨
  - PIC/S GMPとのギャップ分析実施は？
  - 規制当局からの指示の有無は？
  
- 上記の施行通知発出以降
  - 以下の項目を重点的に確認し、実施状況に応じて指摘又は推奨事項として正式に是正を要望
    - 最終製品の安定性試験の実施
    - 製品品質の照査の実施
    - 参考品及び保存品の保管
    - 原材料の供給者管理

2013年12月19日 GMP事例集発出以降は、施行通知発出からの経過も踏まえ、製販としてさらに対応を明確に要望



### (3) その他①

- コンサルタント、他社対応状況によるベンチマーク調査
  - 既存固形製剤エリアの空間差圧について  
12.5±2.5Paが必要？  
→エアロックの有無、原薬の活性度、モニタリング実績を基に12.5Pa以下の基準も許容  
差圧計、アラームの設置
  - 製剤原料の全個装試験について (PIC/S GMP Annex 8)  
全個装？方法？  
→全個装の確認試験  
データ蓄積後、省略も検討

### (3) その他②

- 一部改正GMP施行通知への対応状況の聞き取り調査
- 必要に応じて製造業者の対応推進をサポート
  - ・ チェックリストを提供すると共に対応策を提案
  - ・ 実際の進捗状況をモニタリング



引き続きGMP/GQP省令、関連通知・事務連絡、GMP事例集等に基づき、GQPとして製造業者等へ適切に関与し、PIC/S GMPへの適合を推進

## 本日の発表内容

### 1. 第一三共（製販）としての対応及びGQP体制

#### 1-1. 第一三共グループにおける

PIC/S GMPへの取り組み

#### 1-2. PIC/S GMPガイドラインの位置付け

#### 1-3. GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み

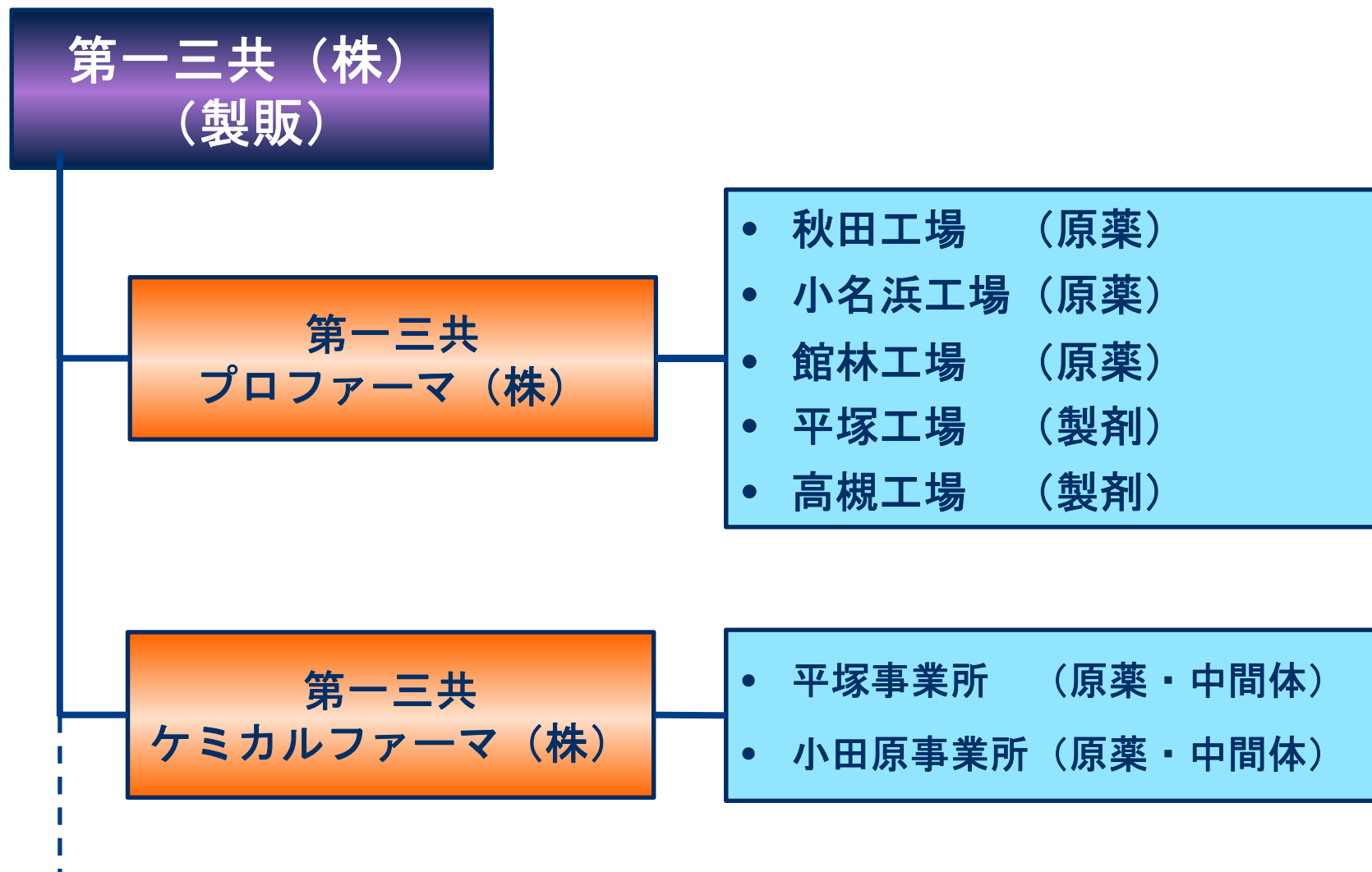
### **2. グループ会社の取り組み事例（製剤・原薬/中間体）**

### 3. GDPへの取り組み

### 4. 最近のFDA査察からの知見

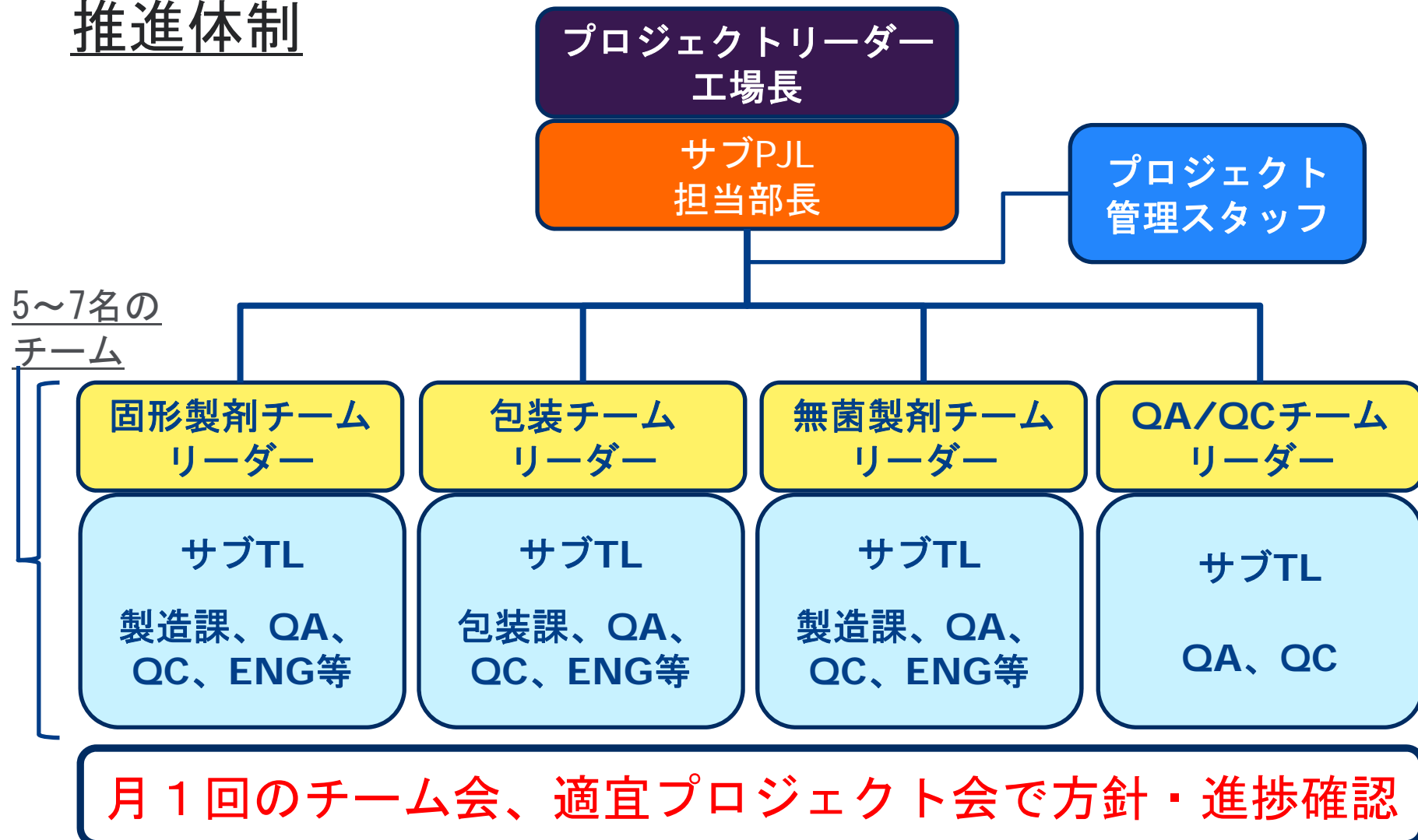
## 2. グループ会社の取り組み事例

### 第一三共グループ構成（国内製造業者・一部）



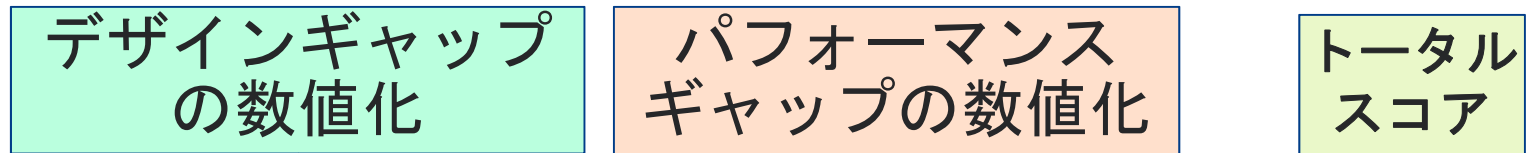
## 2. グループ会社の取り組み事例（製剤工場）

### 推進体制



## 2. グループ会社の取り組み事例（製剤工場）

### PIC/Sレベルとのギャップ分析の進め方①



項目	要求事項	デザインギャップの数値化			パフォーマンスギャップの数値化			改善策	リスク乗数	Total Score 優先度
		Design Rating	Design Score	Design Gap	Performance Rating	Performance Score	Performance Gap			
第5章 製造原則	製造作業は明確に規定された手順書を遵守して行わなければならない;それらは必要な品質を有する製品を製造する為にGMPの原則に適合し、また関連する製造許可及び販売承認に合致していなければならない。		0	★		0	★			0
全般事項	5.1. 製造は適任者により実施されまた監督さ									
	を及ぼす可能性のあるいかなる他の問題も調査され、記録されまた品質管理部門に報告されること。		0			0				0

**デザインギャップ分析の視点**

- ① SOPが要求事項に従っているか
- ② 責任は明確か（5W1H）

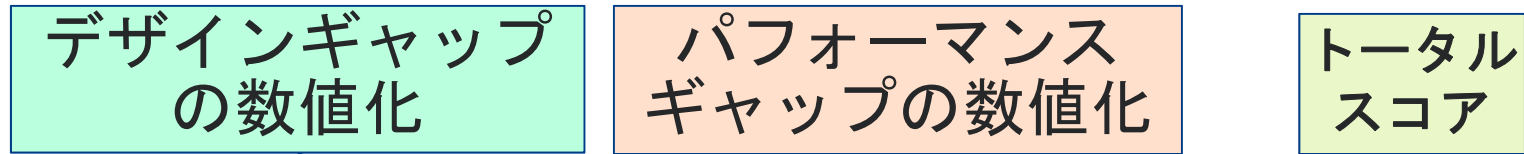
ギャップを認めた場合は、その観察・確認事項を記入。対象となる文書名や番号を記入

**パフォーマンスギャップ分析の視点**

- ① SOP通りに作業できているか（手順、頻度、期日等）
- ② 作業自体の精度は十分か（確認・照査の精度等）

## 2. グループ会社の取り組み事例（製剤工場）

### PIC/Sレベルとのギャップ分析の進め方②



項目	要求事項	Design Rating	Design Score	Design Gap	Performance Rating	Performance Score	Performance Gap	改善策	リスク乗数	Total Score 優先度
第5章 製造原則	製造作業は明確に規定された手順書を遵守して行わなければならない;それらは必要な品質を有する製品を製造する為にGMPの原則に適合し、また関連する製造許可及び販売承認に合致していなければならない。	★	0		★	0			★	0
全般事項	5.1. 製造は適任者により実施されまた監督されること。									0
	5.2. 受入れ及び隔ベル表示、払い出し送のような全ての原文書化された手順書、必要の場合に									0
	5.3. 全ての入荷原物が注文書通りでありなければならない。清掃し、また所定の									0
	5.4. 容器への損傷を及ぼす可能性の調査され、記録されまた品質管理部門に報告されること。									0

**デザイン及びパフォーマンスの評点の基準**

- 0 : 適合
- 1 : ほぼ適合
- 2 : 部分的に適合
- 3 : 不適合部分が多い

**要求事項の重み付け**

医薬品の使命と責任という観点から、各要求事項に乗数を付与。

- 5 : 患者への健康リスク低い
- 10 : 患者への健康リスク中程度
- 15 : 患者への健康リスク高い

仕組み・プロセスなし



## 2. グループ会社の取り組み事例（製剤工場）



### 設備関連の課題

環境グレード見直し、交差汚染対策：空間差圧の確保、エアロック設置、  
モニタリング設備

原材料受入れ試験体制の強化：サンプリング方法、携帯ラマン導入

### ソフト関連の課題

QMS体制の再構築：PQR\*の充実化、手順書の制改定、教育プログラムの見直し、  
品質リスクマネジメントの展開、マネジメントレビューの充実

➡ 強化したシステムを適切に運用する要員の強化（数・質）も大きな課題

\*PQR: 製品品質照査

## 2. グループ会社の取り組み事例（原薬/中間体工場）



- 2012年よりPIC/S GMPガイドラインPart 2（原薬GMP）のギャップ分析を実施
- 従来からICH Q7対応を進めていたため、大きなギャップはなし
- 遵守状況については自己点検や外部監査の機会を捉えて逐次確認、改善を実施
- 参考品を保管する出発原料、中間体等の対象品目をリスト化し、保管を開始（2013年1月～）

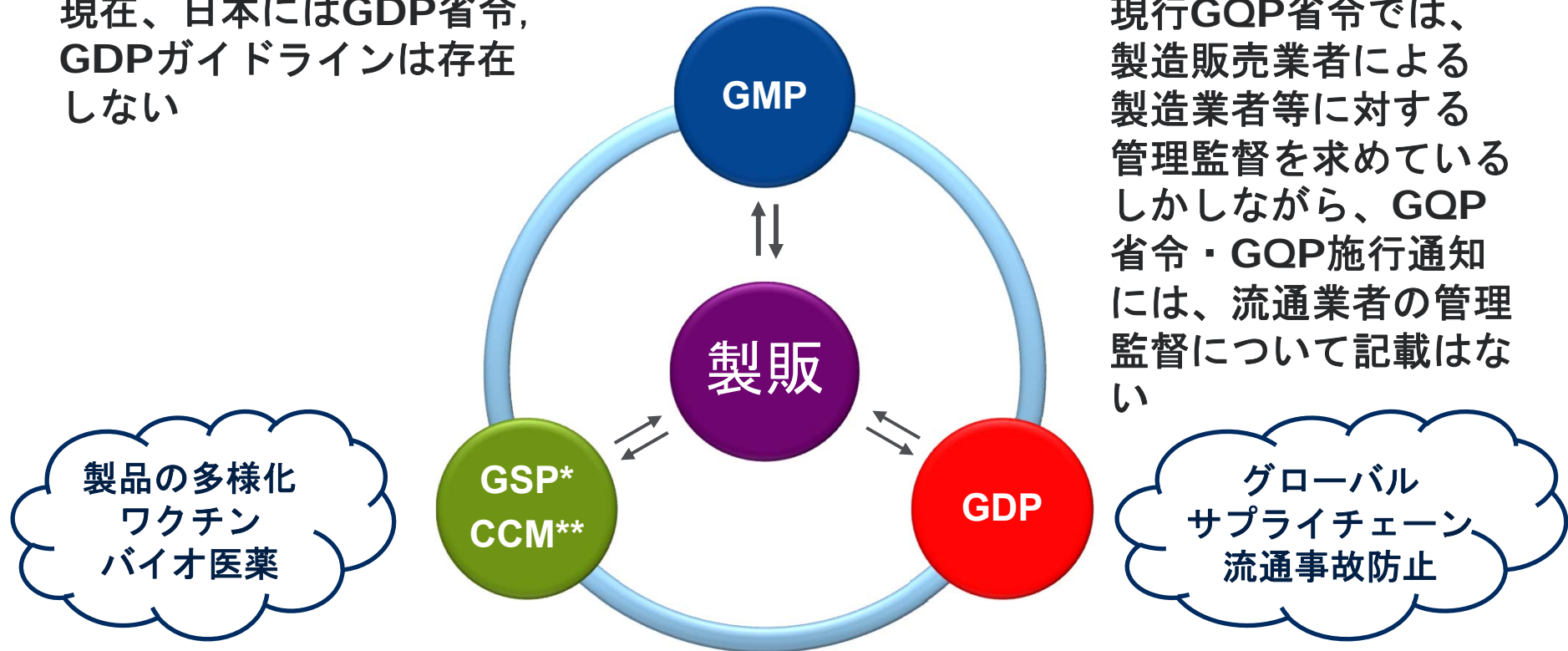
## 本日の発表内容

1. 第一三共（製販）としての対応及びGQP体制
  - 1-1. 第一三共グループにおける  
PIC/S GMPへの取り組み
  - 1-2. PIC/S GMPガイドラインの位置付け
  - 1-3. GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み
2. グループ会社の取り組み事例（製剤・原薬/中間体）
- 3. GDPへの取り組み**
4. 最近のFDA査察からの知見

### 3. GDPへの取り組み

現在、日本にはGDP省令、GDPガイドラインは存在しない

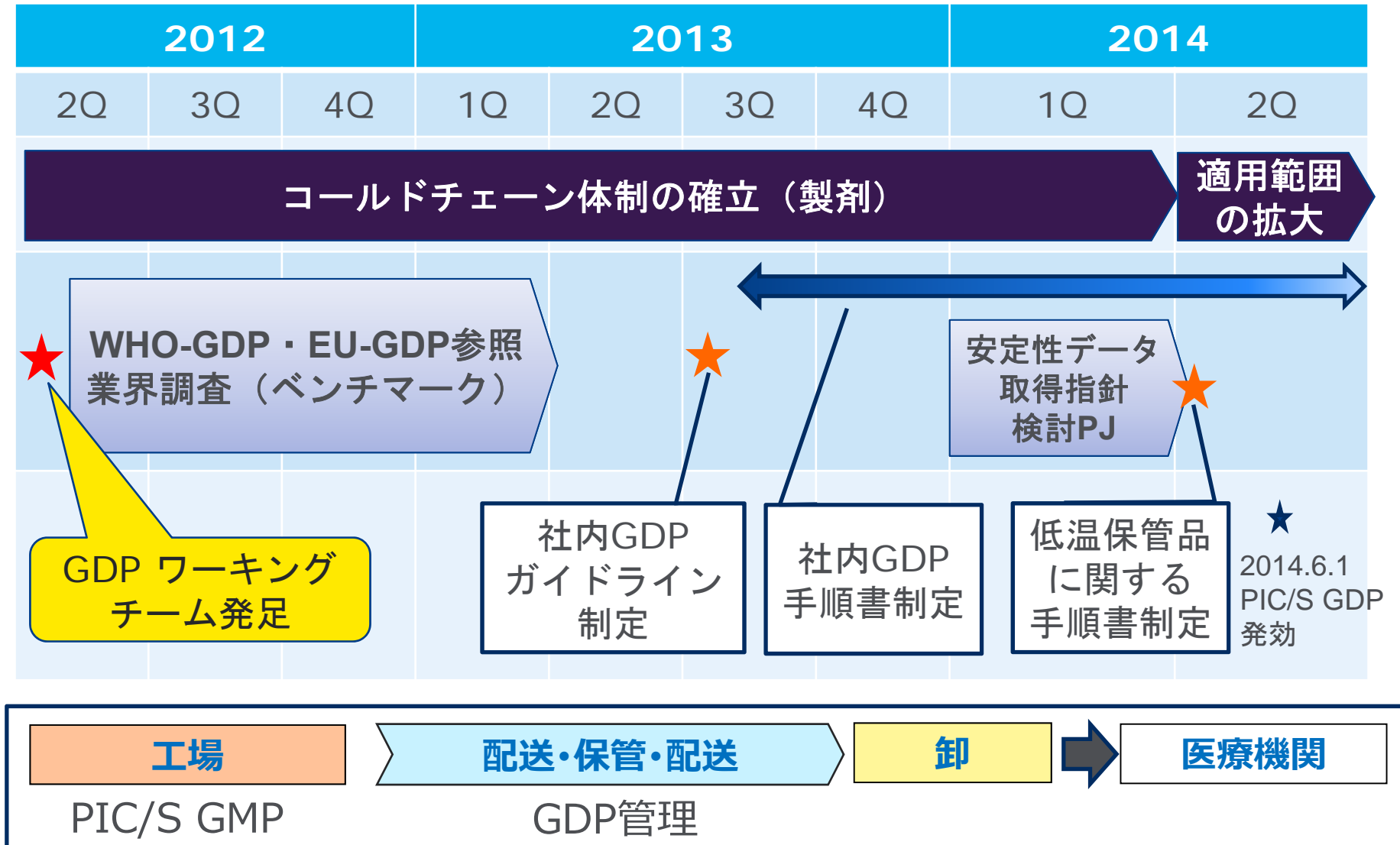
現行GQP省令では、製造販売業者による製造業者等に対する管理監督を求めている  
しかしながら、GQP省令・GQP施行通知には、流通業者の管理監督について記載はない



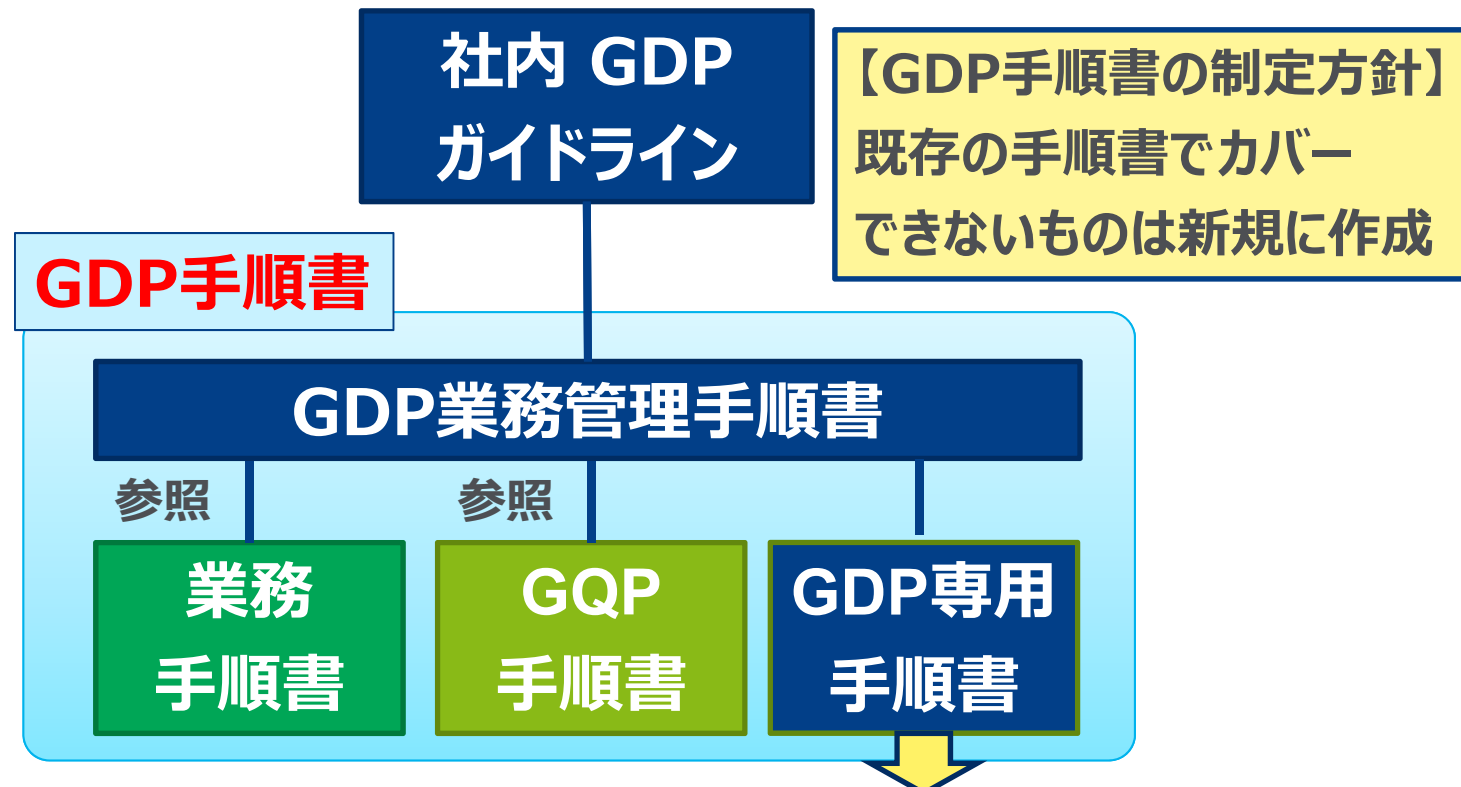
工場出荷時の品質を維持したまま顧客（薬局・医療機関）へ届けるためには、出荷後もGMP-GQPをベースにした考え方で関わる必要がある

\*GSP: Good Storage Practice, \*\*CCM: Cold Chain Management

### 3. GDPへの取り組み



### 3. GDPへの取り組み

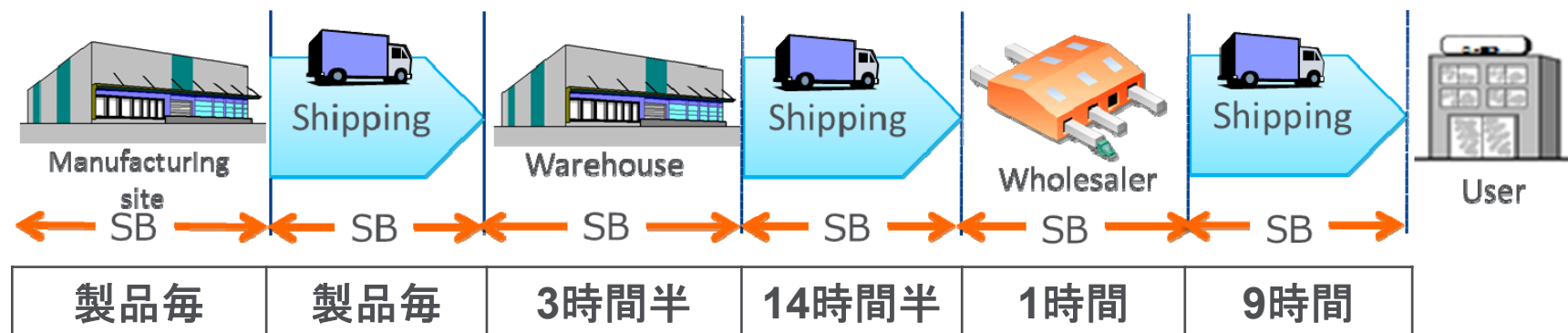


- 低温保管医薬品等保管・温度管理に関する手順書
- 低温保管医薬品等のクレーム代替品等の輸送に関する手順書
- GDP品質契約の締結に関する手順書
- 流通業者の監査に関する手順書
- 低温保管品等の貯法および許容暴露時間からの逸脱に関する手順書

### 3. GDPへの取り組み

## 保管条件逸脱許容時間とスタビリティバジエットの考え方の 取り込み（コールドチェーン）

<b>保管条件逸脱許容時間</b> Total Acceptable Time for Out of Storage : TOS	規定温度範囲外に曝されても品質に影響を与えない時間 長期、加速、苛酷、温度サイクル等の試験結果を考慮 工場から医療機関迄のSBの積算時間+バッファ時間
<b>許容温度範囲</b>	TOS設定時に規定された、許容可能な温度範囲
<b>スタビリティバジエット</b> Stability Budget : SB	TOSを、製造、保管、輸送等の各プロセスに割り振った 時間





### 3. GDPへの取り組み

#### 今後の課題

- GDPガイドラインの理解の浸透（社内外）
- GDPガイドラインに基づく手順書の充実と運用体制の強化
- 監査プログラムの着実な実践
- 室温保管品、既存品目への適用拡大
- 偽薬対策

## 本日の発表内容

1. 第一三共（製販）としての対応及びGQP体制
  - 1-1. 第一三共グループにおける  
PIC/S GMPへの取り組み
  - 1-2. PIC/S GMPガイドラインの位置付け
  - 1-3. GQPとしてのPIC/S GMPへの取り組み
2. グループ会社の取り組み事例（製剤・原薬/中間体）
3. GDPへの取り組み
- 4. 最近のFDA査察からの知見**

## 4. 最近の米国FDA査察からの知見

### 承認前査察（PAI）及び定期GMP査察を兼ねた査察を受審

対象：原薬・中間体工場 2工場（グループ会社）  
製剤工場 1工場（グループ会社）

時期：2014年6月 各工場 5日間

査察体制：原薬・中間体工場は査察官 1名  
製剤工場は査察官 1名 + 申請資料レビューア } 3名  
統計専門家等

特記事項：

- (1) 原材料サンプリング数の決定手法としてのルートN + 1の適用について
- (2) 分析機器のデータの信頼性について

## 4. 最近の米国FDA査察からの知見

### (1) 原材料サンプリング数の決定手法としてのルートN + 1の適用について

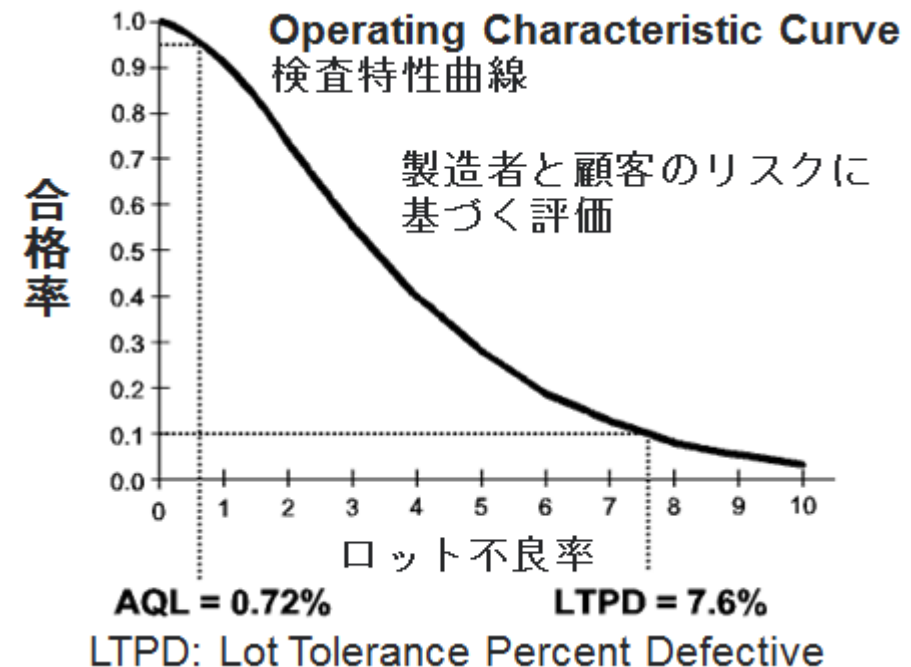
#### 査察官の懸念

サンプリングする個装の数についての基準が適切でない  
一律なルートN+1方式の適用は、サンプリングを通じて求められる品質基準を満足しない場合がある

統計専門家のサポートを受けたOC  
曲線によるサンプリングプランの  
評価

原材料特性、供給業者レベルも含  
めた総合評価

➡ 適用を検討中



## 4. 最近の米国FDA査察からの知見

### (2) 分析機器のデータの信頼性について

#### 査察官の懸念

分析データが試験実施者により消去可能  
保持時間位置確認やブランク等の分析データが報告されていない  
データの消去や変更権限のあるシステム管理者が分析を行うことが可能

#### 是正内容

- ・ 分析データをアクセス管理された媒体に自動保管するソフトの導入
- ・ Windows OSの更新
- ・ 分析データの全てを印字し、保管
- ・ システム管理者と分析担当者を分離
- ・ 監査証跡の確認
- ・ 機器ベンダーによる機能制限に関する見解書の入手

 水平展開の範囲やレベルは継続検討課題

**ご清聴ありがとうございました**