

2017年度GMP事例研究会

# 国内へのPIC/S GDP導入を見据えた 当社でのGDP対応事例について

中外製薬株式会社  
信頼性保証ユニット 品質保証部  
品質システム推進グループ  
松永 匠

2017年9月1日(大阪), 5日(東京)

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュ グループ

# Contents

- GDPに関する規制の動向
- GDPに対応した品質システムの構築
- 物流業者への対応
- 国内トラック輸送のベリフィケーション



# Contents

- GDPに関する規制の動向
- GDPに対応した品質システムの構築
- 物流業者への対応
- 国内トラック輸送のベリフィケーション



# GDPに関する規制の動向（日本）

- **日本でPIC/S GMPガイドライン導入（2012年2月）**
  - ✓ 医薬品の保管・配送における品質保証が求められている
- **日本がPIC/Sに加盟（2014年7月）**
- **GDP対応に関するアンケート実施（2015年3月、日本製薬団体連合会）**
  - ✓ PIC/S GDP要件への各社の対応状況を調査
- **医薬品産業強化総合戦略（2015年9月 厚生労働省）**
  - ✓ PIC/S GDPに準拠した国内GDPの策定を検討
- **日本版GDPガイドライン案の検討を開始（2016年4月、厚生労働科学研究）**
  - ✓ 検討が終了し、PIC/S GDPをベースとした国内GDPガイドライン案を報告
- **医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会（2017年3月～）**
  - ✓ 中間とりまとめ報告（6月）
    - 主に偽造医薬品流通防止のための対策
    - PIC/S GDPガイドラインに対応する国内ルールの検討を速やかに進めるべき
  - ✓ 2017年度中にも国内GDPガイドラインが発出見込み

*PIC/S GDPガイド制定  
(2014年6月)*

*PIC/S GMP Annex15  
改定 (2015年4月)*

**日本でもまもなくPIC/S GDPガイドが適用される**



# GDPに関する規制の動向 (EU、PIC/S)

## <EU>

- **医薬品GDPガイドライン改訂 (2013年3月 ※11月に追加改訂)**
  - ✓ 1994年版からの大改訂、EU-GMPとの整合
  - ✓ EU-GDPガイドラインのQ&A発出 (2014年3月)
- **原薬GDPガイドライン制定 (2015年3月)**
  - ✓ 原薬の輸送・保管にも具体的な要件が追加
- **EU-GMP Annex15 (Qualification and Validation) 改訂 (2015年3月)**
  - ✓ 輸送の検証 (ベリフィケーション) が新たに規定された

## <PIC/S>

- **PIC/S GDPガイド制定 (2014年6月)**
  - ✓ EU-GDPガイドラインに準拠、法的拘束力なし (取扱いは各加盟国で決定)
- **PIC/S GMP Annex15 改訂 (2015年4月)**
  - ✓ 輸送の検証 (ベリフィケーション) が新たに規定された



# GDPに関する規制の動向(US、WHO)

## <US>

- **USP<1079> Good Storage and Distribution Practices (現USP)**
- **USP<1083> Good Distribution Practices (Draft)**
  - ✓ 最新のGDP要素、偽造薬への対応強化
  - ✓ 対象: 添加剤、原薬、製品、治験薬

## <WHO>

- **Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products (Annex 5, Technical Report Series, No.957, 2010) ※WHO GDPガイドライン**
- **Good Storage Practices for Pharmaceuticals (Annex 9, Technical Report Series, No.908, 2003) ※WHO GSPガイドライン**
- **Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products (Annex 9, Technical Report Series, No.961, 2011)**
- **Technical supplements to Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products (Annex 5, Technical Report Series, No.992, 2015)**
  - ✓ 時間及び温度管理が必要な医薬品に対する様々なガイダンス
  - ✓ 倉庫設計・管理、温度マッピング・モニタリング、輸送のクオリフィケーション



# PIC/S GDPの要件の重要ポイント

- **品質マネジメントシステムの構築**
  - ✓ **品質リスクマネジメント**の考え方の導入
  - ✓ マネジメントレビュー
- **従業員の適切な管理**
  - ✓ 適格な従業員の配置
  - ✓ 教育訓練とその記録(GDPも含むこと)
- **文書管理**
  - ✓ 各業務手順及び記録の作成と保管
- **外部委託業務の適切な管理**
  - ✓ **品質契約の締結**
  - ✓ **委託先監査**
  - ✓ 再委託は元委託者が承認、また委託先と同様な対応が必要
- **施設・機器の適切な管理と保管・輸送の実施**
  - ✓ **温度管理(温度マッピング、モニタリング:倉庫・トラック等)**
  - ✓ セキュリティ管理
  - ✓ 機器・設備の適正管理(適格性確認、点検、校正)
  - ✓ 返品医薬品の適切な取扱い(リスクに応じた再使用決定等)
  - ✓ 不正医薬品の適切な取扱い(隔離保管等)
  - ✓ **輸送のリスク管理、クオリフィケーション**
- **供給業者・顧客の適格性評価**
  - ✓ 供給業者の適格性評価の実施と定期的な再確認
  - ✓ 有資格者のみへの供給とその定期的な確認、取引状況の監視





# PIC/S GMP Annex15

## 輸送の検証(ベリフィケーション)

- 製品、治験薬、バルク製品、及びサンプルが対象  
⇒すべての輸送品が対象
- 製造販売承認、承認された表示、製品規格書、あるいは製造業者により妥当性を示された条件に従って輸送  
⇒適切な根拠に基づき輸送条件(輸送温度)を設定
- さまざまな要因が含まれるため輸送の検証はチャレンジングだが、輸送経路は明確に規定し、季節変動及びその他の変動も考慮  
⇒クオリフィケーションは必須ではないが、環境要因を考慮した検証が必要
- 連続して管理あるいはモニターしている以外の変動影響について考慮するために、リスク評価を実施(輸送中の遅延、モニタリング器具の故障、液体窒素の追加充填、その他製品に影響・関連する要因)  
⇒リスク評価は必ず実施し、リスクがあれば対応策を考える
- 製品が受けるであろう重要な環境条件の連続モニタリング及び記録を実施(妥当性がある場合を除く)  
⇒温度の管理が重要である場合にはモニタリングが必要

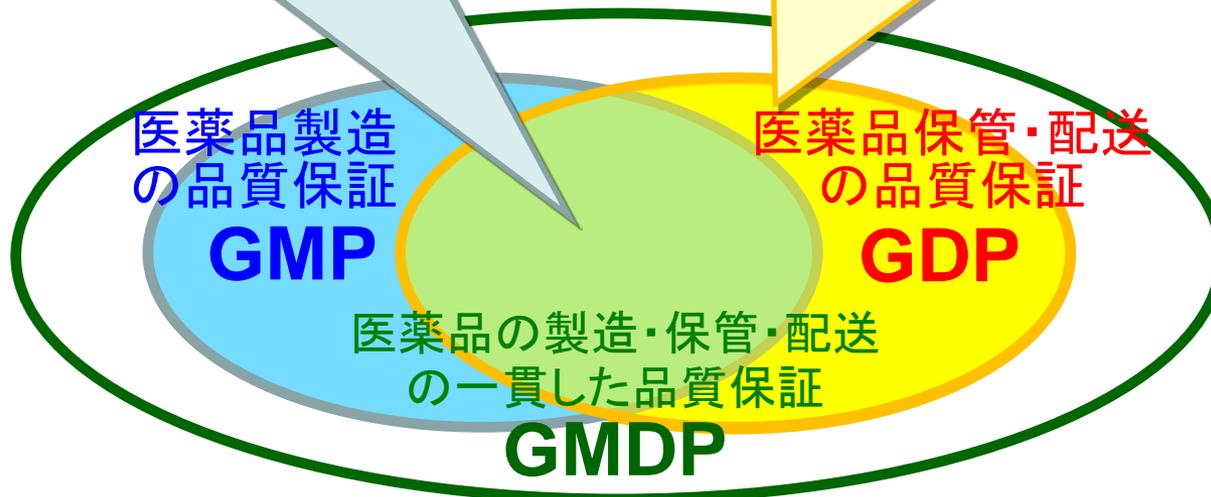


# GMPをベースとしたGDP対応

従業員・教育訓練  
文書管理  
変更管理  
逸脱管理  
CAPA

苦情管理  
監査  
自己点検  
委託業務管理  
QRM

物流業者管理(品質契約、監査含む)  
保管管理(物流業者)  
輸送・輸送設備の管理  
輸送のクオリフィケーション





# 国内トラック輸送のGDP対応における課題及び当社での対応

- GDPに対応した社内品質システムの構築
  - ⇒ 中外PQS※の導入、中外GDP規程の制定
- 物流業者への対応
  - ⇒ 物流業者とのGDP品質協定書の締結
  - 物流業者への監査実施
- 輸送の検証(クオリフィケーション又はベリフィケーション)
  - ⇒ 国内トラック輸送のベリフィケーション

※PQS: Pharmaceutical Quality System(医薬品品質システム)

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュ グループ

# Contents

- GDPに関する規制の動向
- GDPに対応した品質システムの構築
- 物流業者への対応
- 国内トラック輸送のベリフィケーション



# GDPに対応した品質システムの構築

- **全社**
  - ✓ PQS構築を通じGDPを包含する全社品質システム(GMP/GQP/GDPをハーモナイズ)を構築
  - ✓ 中外GDP規程(医薬品等の物流管理規程)を作成
- **製造販売業者(本社機能)**
  - ✓ GQPの品質システムとGDPの品質システムをPQSをベースとしたシステムとして統合
- **工場**
  - ✓ GMPの品質システムをPQSをベースに輸送までに広げることで対応
- **物流センター**
  - ✓ ISO9001の品質システムをベースにPQS(GMPと同等)を導入

# 中外GDP規程(医薬品等の物流管理規程)

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュ グループ

## 目的

- 国内外の製品、原薬、標準品、医薬品サンプル、中間製品、治験薬(以上、医療機器も含まれる)の**保管および輸送時における品質を維持**する。
- **偽造医薬品の正規物流ルートへの侵入を未然に防止**する。

## 適用範囲

- **当社の責任**で調達(輸入も含む)、製造、販売もしくは輸出する医薬品等の輸送・保管業務

## 規程策定の考え方

- 中外GDP規程には中外PQSの考え方を反映し、ハイレベルな要件を規定
- 規程には物流業者での遵守事項も含む
- 個々のPQS文書の中で、保管・輸送に関わる具体的な要件を規定

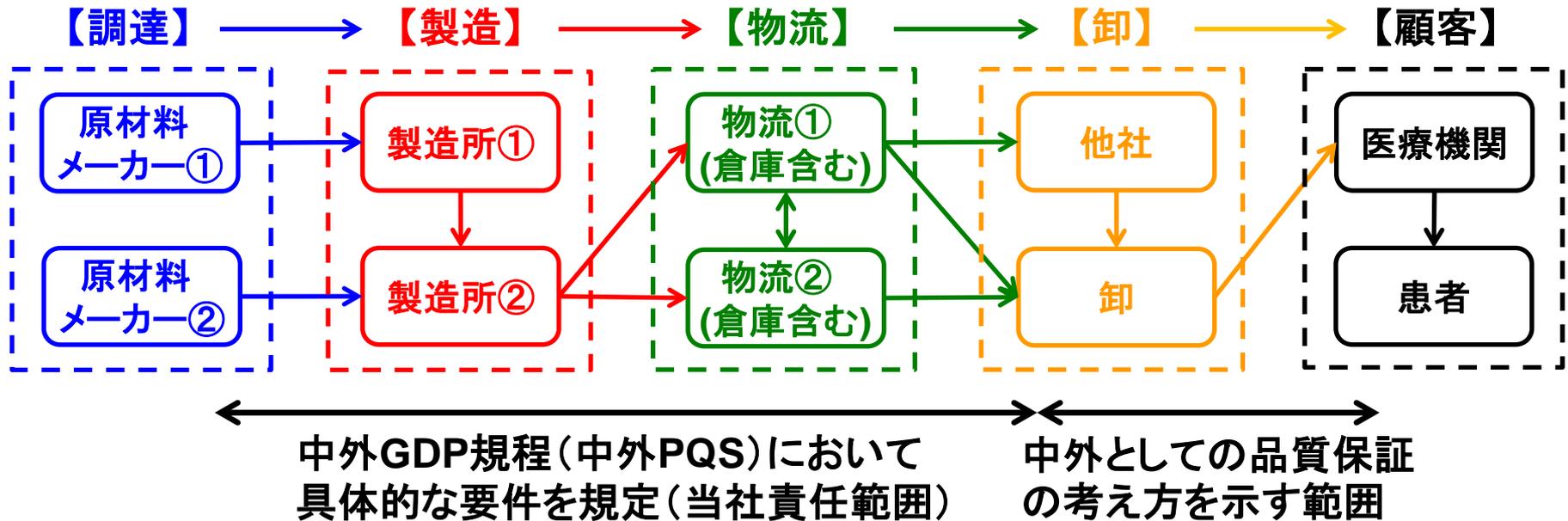


# 中外GDP規程

- 1 目的
- 2 適用範囲
- 3 用語の定義
- 4 対象範囲
- 5 管理体制と役割
- 6 **GDP品質システム**
- 7 **GDPソフト**
- 8 **品質システムマネジメントレビュー**
- 9 **物流業務を行う従業員の要件**
- 10 **教育**
- 11 **変更管理**
- 12 **逸脱管理**
- 13 **CAPA**
- 14 **文書管理**
- 15 **GDPハードの要件**
- 16 **出荷と輸送の管理**
- 17 **コンピュータ化システムの管理**
- 18 **クオリフィケーションおよびバリデーション**
- 19 **再包装及び再表示**
- 20 **苦情管理**
- 21 **流通後の製品の品質問題と市場措置管理**
- 22 **回収**
- 23 **返品**
- 24 **偽造医薬品対策**
- 25 **偽造医薬品発生時の対応**
- 26 **物流業務の委託**
- 27 **GDP品質協定書の締結**
- 28 **監査**
- 29 **自己点検**
- 30 **年次品質レビュー**
- 31 **品質リスクマネジメント**



# 中外GDP規程の適用範囲と品質保証の考え方



## ● 調達フェーズ

- ✓ PQSの要件に従った品質保証活動
- ✓ リスクに応じた品質契約の締結、監査実施、受入試験実施、輸送記録の確認等

## ● 製造フェーズ、物流フェーズ

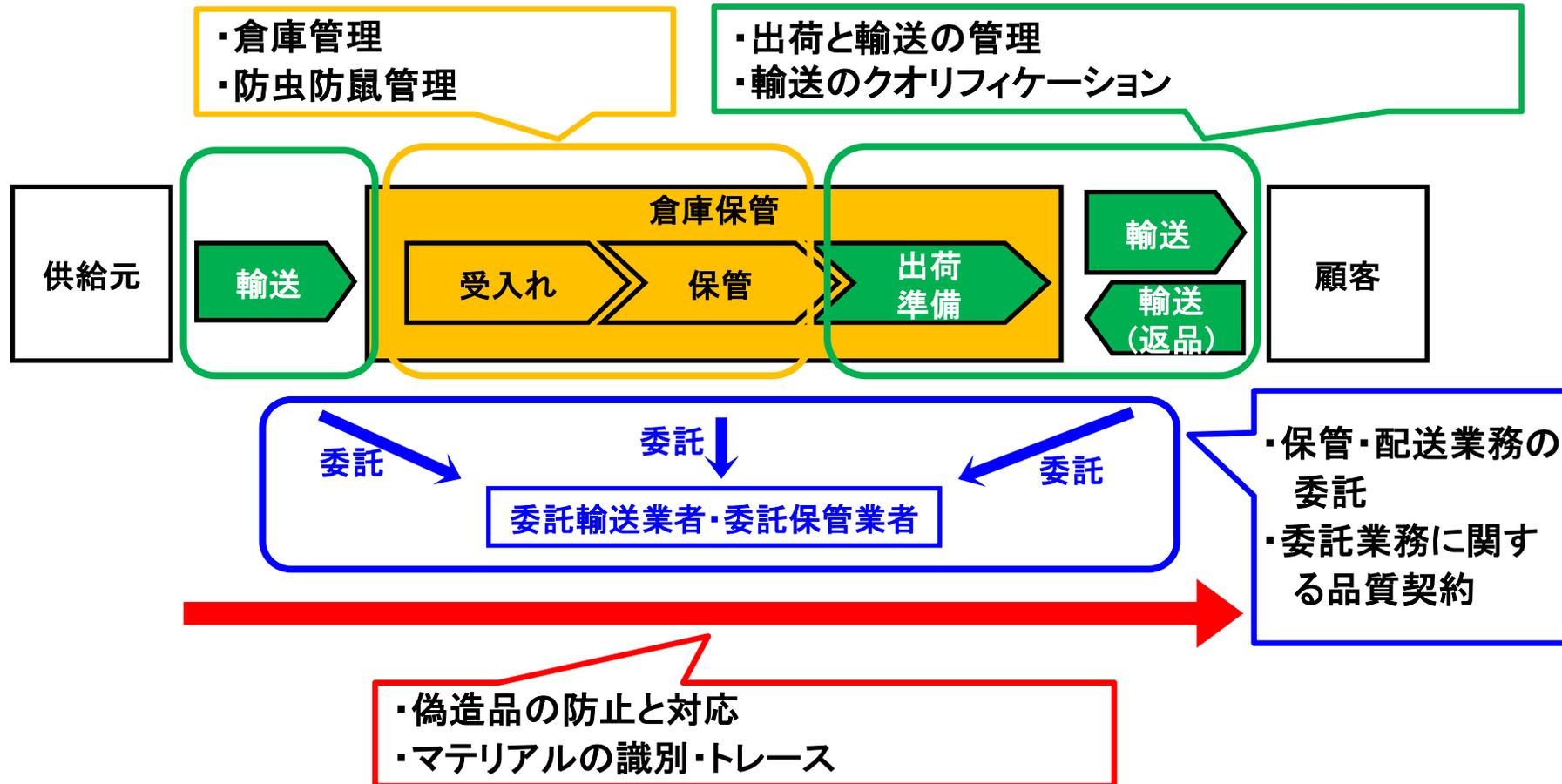
- ✓ PQSの要件に従った品質保証活動
- ✓ 品質契約締結、監査実施、輸送SOP整備、輸送クオリフィケーションの実施等

# 中外PQSにおける代表的なGDP関連文書

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュグループ



## <GMP/GQP/GDP共通の品質システム>

教育訓練、文書管理、逸脱管理、苦情管理、CAPA、変更管理、監査/自己点検、QRM  
機器・設備管理(メンテナンス、キャリブレーション、クオリフィケーション)、CSV



## 倉庫管理

- 受入時の包装のセキュリティ確認
- 受入時の輸送温度確認 (必要性に応じ)
- 保管温度外への曝露時間はできるだけ短くする
- 隔離保管 (返品、回収品、偽造品、不合格品、期限切れ品 等)
- 温度マッピング測定 (季節変化を考慮)、そのワーストポイントで温度モニタリング

## 防虫防鼠管理

- 有害生物の監視、侵入に対する調査と改善措置
- 防虫防鼠管理受託会社との契約
- 定期的な評価・報告 (発生傾向、改善措置、基準逸脱件数等)

## 出荷と輸送の管理

- 保冷品: 低温室で梱包又は最小限の梱包時間
- 保管及び輸送条件の維持、汚染・交差汚染防止
- 輸送時の温度モニタリング (常時もしくは定期)、輸送履歴の記録 (重要な日時等)
- 温度モニタリング装置の定期的なキャリブレーション
- 規定温度からの逸脱許容温度・時間を設定 (安定性データに基づく)



## 輸送のクオリフィケーション

- 要求仕様書(URS)及びDQ(設計時適格性評価)
- リスクアセスメント
- OQ(運転時適格性評価)及びPQ(稼働時適格性評価)
  - 機械的クオリフィケーション(振動、衝撃等の影響確認)
  - 温度クオリフィケーション(温度管理の適格性確認)
- 導入後の維持管理(温度モニタリング、逸脱管理、変更管理)

## 保管・配送業務の委託

- 委託業者の選定(委託先評価、監査)
- 品質協定書締結、見直し(随時、定期)
- 輸送方法・経路の確立、技術移転
- 委託後の維持管理(監査、逸脱管理、変更管理、CAPA)

## 偽造医薬品の防止と対応

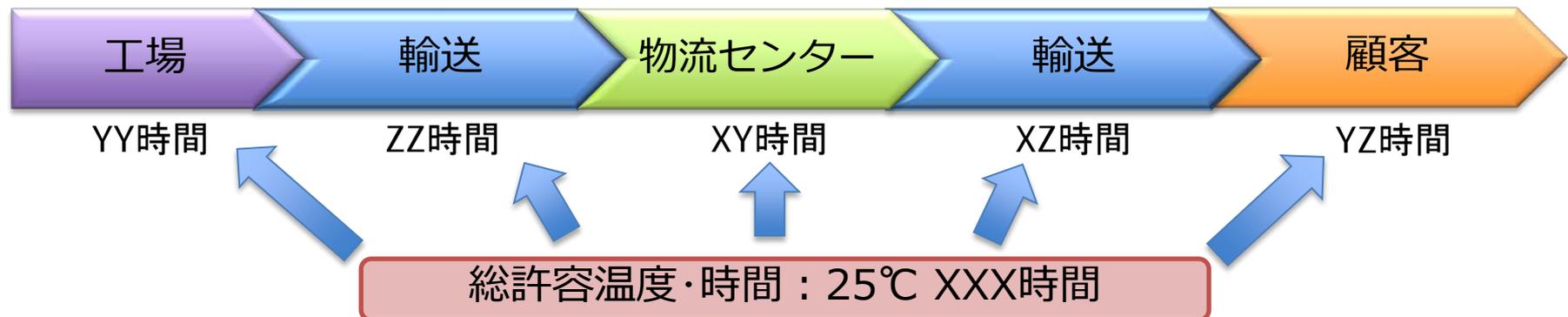
- 偽造品防止策の必要性、具体的な防止策の検討、偽造品防止策の導入
- 偽造品(疑われるものを含む)発見時の報告、調査、対応、その後のモニタリング



# 温度逸脱の管理

- **逸脱許容温度・時間の設定**
  - ✓ 製剤～包装～配送の全体で逸脱が許容できる温度及び時間を設定
  - ✓ 許容温度及び時間は安定性試験データより設定
    - 例えば、 $-20^{\circ}\text{C}$ 、 $25^{\circ}\text{C}$ 、 $40^{\circ}\text{C}$ 、 $60^{\circ}\text{C}$
  - ✓ 設定した総許容時間を各サイト・工程に配分
- **逸脱許容温度・時間の管理**
  - ✓ 各サイトは配分された時間の範囲内で逸脱時間を管理
  - ✓ 配分された時間の範囲内であれば品質への影響なしと判断

## <逸脱許容温度・時間の管理のイメージ>



すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュ グループ

# Contents

- GDPに関する規制の動向
- GDPに対応した品質システムの構築
- **物流業者への対応**
- 国内トラック輸送のベリフィケーション



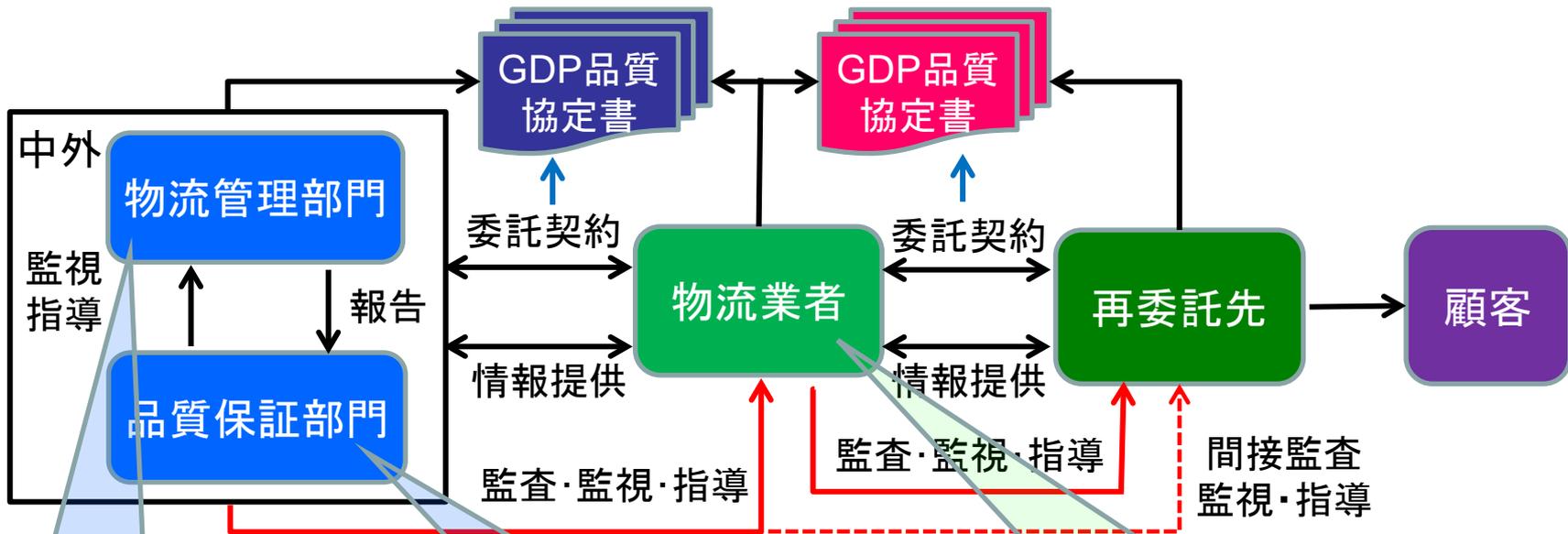
# 物流業者への対応

- **物流業者との品質契約（GDP品質協定書）の締結**
  - ✓ 本社、各工場、物流センター毎に各委託先とのGDP品質協定書を締結
- **物流業者への監査実施**
  - ✓ 本社、各工場、物流センター毎に各委託先への監査を実施
  - ✓ 複数サイトでの合同監査、他サイト監査への同行、他サイト監査報告書の評価
  - ✓ 監査が難しい場合、実地訪問・確認により物流業者の適格性を評価

※物流業者：輸送業者・保管業者・物流センター



# 物流業者とのGDP運用体制



## 中外: 物流管理部門

- 委託契約の締結
- 物流業務の管理

## 中外: 品質保証部門

- 品質契約 (GDP品質協定書) の締結
- 物流業者の監視・指導及び監査の実施

## 物流業者

- 再委託先との委託契約の締結
- 再委託先との品質契約 (GDP品質協定書) の締結
- 再委託先への監視・指導及び監査の実施



# GDP品質協定書

- **品質マネジメントシステム**: 物流業者でのGDP管理及び手順、体制の構築
- **責任体制及び従業員**: 物流業者での責任体制、従業員の要件、**教育訓練の実施**
- **文書管理**: 物流業者での**手順・記録の作成・保管**
- **自己点検**: 物流業者での定期的な自己点検の実施
- **監査**: 当社による**物流業者への監査実施**(定期、臨時)
- **逸脱管理**: 物流業者で発生した**逸脱の報告**、是正、再発防止
- **変更管理**: 物流業者での**変更の連絡**
- **業務の再委託**: **再委託先の管理(品質契約、監査を含む)、再委託先を規定**
- **技術的要件及びGDP手順**: 輸送・保管の技術的要件(**温度管理、時間制限**等)  
輸送・保管業務に関する手順書作成
- **GDPハード**: 輸送・保管の施設・設備要件(倉庫、トラック、輸送コンテナ等)

中外GDP規程  
の要件を反映



すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュ グループ

# Contents

- GDPに関する規制の動向
- GDPに対応した品質システムの構築
- 物流業者への対応
- 国内トラック輸送のベリフィケーション



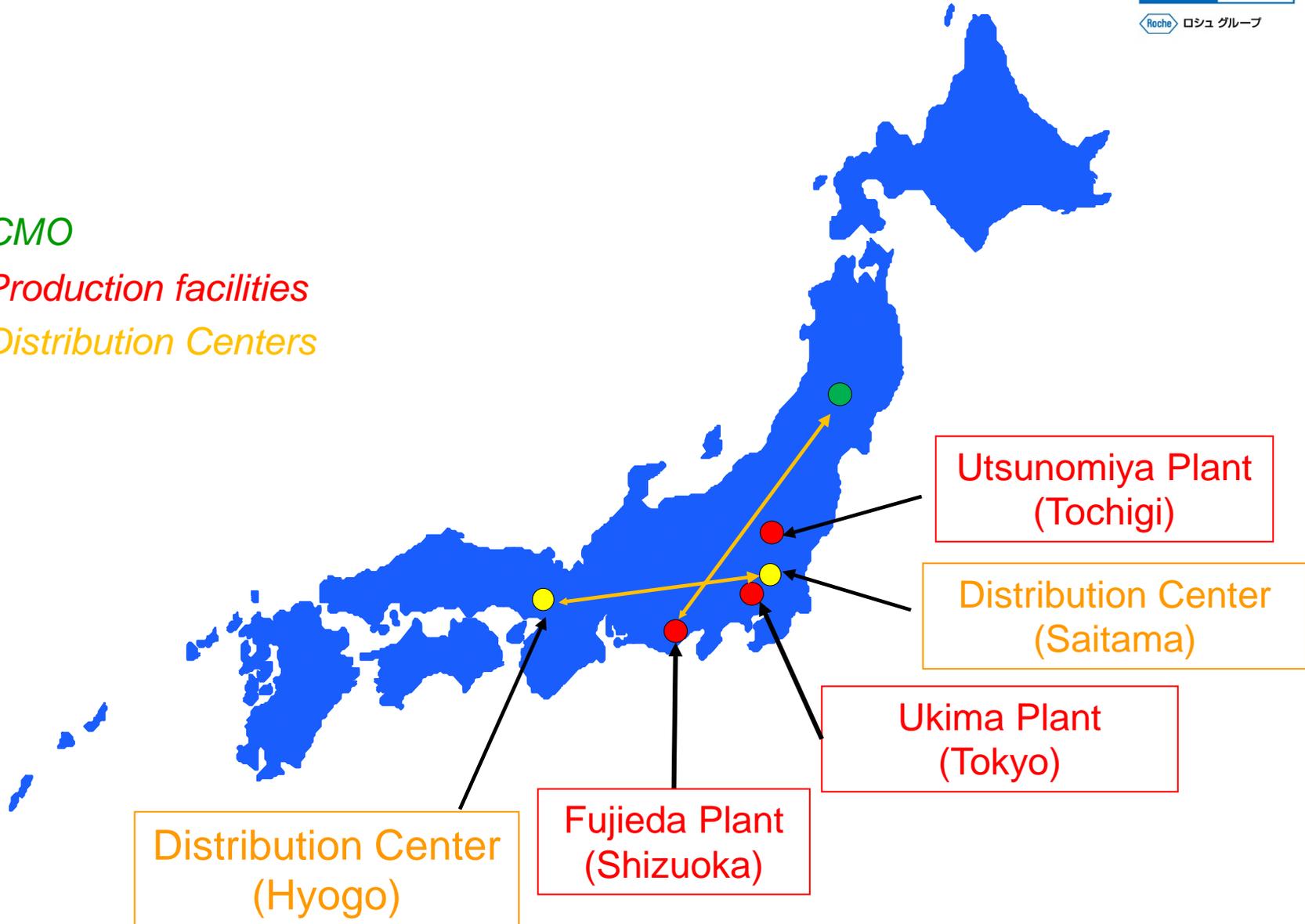
# 国内トラック輸送のベリフィケーション

- 国内トラック輸送の包括的なベリフィケーション
  - ✓ リスクアセスメントを実施
  - ✓ 輸送時のトラック庫内の温度マッピングを実施
- 課題
  - ✓ 多くの輸送業者、トラックが使用される
  - ✓ トラックの車種は様々、トラック毎に仕様が違う
  - ✓ 様々な輸送ルートがある



# 工場、物流センターの位置関係

- CMO
- Production facilities
- Distribution Centers





# リスクアセスメント

## <リスクアセスメントのイメージ>

要素	潜在的なエラー 又はハザード	潜在的な 影響	重大性 (S)	現状の 管理	発生 確率 (O)	リスク スコア S×O	検出 性 (D)	リスク スコア S×O×D	提案する リスク コントロール
温度管理	温度の設定ミス	輸送温度逸脱	6	〇〇手順	2	12	2	24	
	.....	.....	6	.....	4	24	6	144	△△試験 を実施
温度モニタ リング	不適切な温度ロ ガー使用	温度データ 信頼性不足	6	××記録	2	12	2	24	
	.....	.....	..	.....	..	..	..	..	
マテリアル ハンドリング	.....	.....	..	.....	..	..	..	..	

リスクアセスメント(RA)①

RA②

リスク低減



# リスクアセスメント

## <リスクアセスメント①>

- リスクスコア (S×O) : リスク低・中・高に分類
  - ✓ リスク低: リスク低減不要
  - ✓ リスク中: リスク低減を検討(場合によりリスクを受容)
  - ✓ リスク高: リスク低減が必要

## <リスクアセスメント②>

- リスクアセスメント①でリスク低減できない場合には必須
- リスクスコア (S×O×D) : リスク低・中・高に分類
  - ✓ リスク低: リスク低減不要
  - ✓ リスク中: リスク低減を検討(場合によりリスクを受容)
  - ✓ リスク高: リスク低減が必要

## <リスク低減>

- リスクコントロールを実施し、リスクスコアを再評価

要素	潜在的なエラー 又はハザード	潜在的な 影響	重大性 (S)	現状の 管理	発生確率 (O)	リスク スコア S×O	検出性 (D)	リスク スコア S×O×D	提案する リスク コントロール
温度管理	温度の設定ミス	輸送温度逸脱	6	〇〇手順	2	12	2	24	

RA①

RA②

リスク低減



# 国内トラック輸送のベリフィケーションの考え方と計画

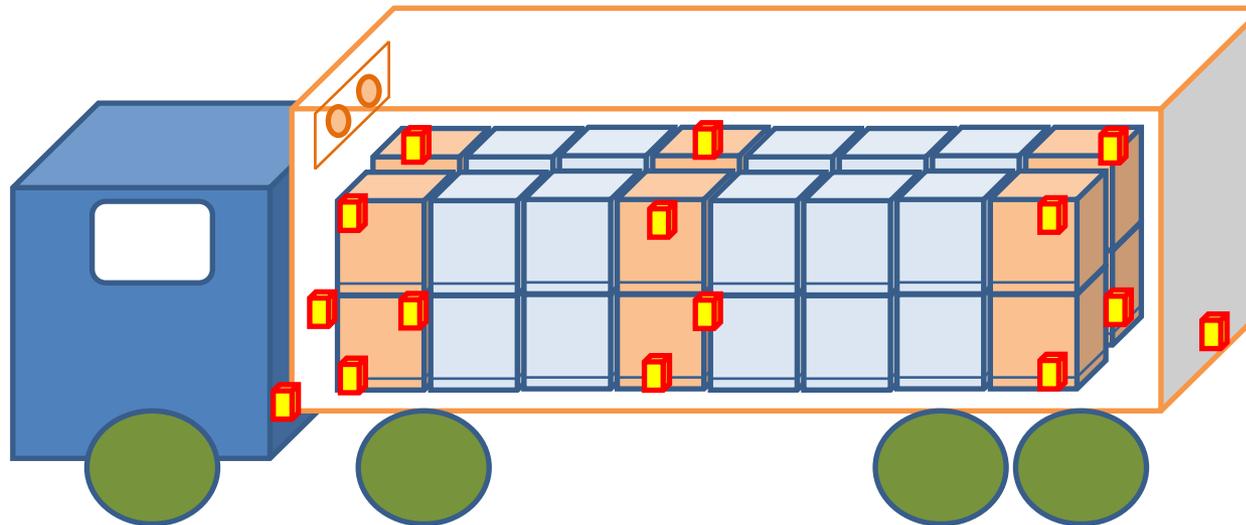
要素	考え方	計画
実施単位	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>輸送業者毎</b>にトラックの設計仕様が異なる</li> <li>● <b>トラック容量</b>で温度マッピング等が変わる</li> </ul>	各輸送業者毎に実施 トラック容量: 4t、10t、20t
実施車種	<p>上記単位毎に<b>ワーストケースを考慮した代表車種</b>で実施</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 荷台及び保冷機の設計の影響が大きいいためそれを考慮</li> <li>● 車両メーカーの違いの影響はほとんどない</li> <li>● 各輸送業者から詳細なインタビューを行い代表車種を決定</li> </ul>	各輸送業者のヒアリング結果から、ワースト条件を考慮したトラックを選定 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 設計が古い</li> <li>● 空気の循環効率が悪い</li> <li>● 冷却加温スピードが遅い など</li> </ul>
輸送温度	<b>輸送温度帯毎</b> に実施	5°C(保冷品輸送温度) 20°C(室温品輸送温度)
外環境	<b>外気温のワーストケース</b> で試験実施	夏季及び冬季に実施
輸送ルート	<b>ワーストケース(外気温及び輸送距離)</b> を踏まえた代表ルートを選定して実施	埼玉⇔兵庫(夏季) 静岡⇔東北(冬季)
積載条件	<b>ワーストケースとして最大積載量</b>	想定される最大積載量 (実製品又はダミー箱)

# 温度モニタリング実施箇所

すべての革新は患者さんのために



Roche ロシュ グループ



- トラック庫内
  - ✓ 前方・中央・後方の各4ヶ所+トラック既設温度センサー付近(計13ヶ所)
- トラック外部
  - ✓ トラック前方及び後方(計2ヶ所)



# まとめ

## ● GDPに関する規制の動向

- ✓ EU-GDP改定(2013年)、PIC/S GDP制定(2014年)
- ✓ PIC/S GDPをベースに国内GDPガイドライン発出見込み

## ● GDPに対応した品質システムの構築

- ✓ 全社PQS:GMP/GQP/GDPを統合した品質システム
- ✓ GDP規程:保管・輸送時の品質維持、偽造医薬品の侵入防止
- ✓ 倉庫、輸送、委託業務、偽造医薬品対応 等の要件を規定

## ● 物流業者への対応

- ✓ GDP品質協定書の締結:物流業者へのGDPの適用・管理

## ● 国内トラック輸送のベリフィケーション

- ✓ リスクアセスメント
- ✓ 輸送中の温度マッピング実施

すべての革新は患者さんのために



中外製薬株式会社



ロシュグループ