

イノベーションに情熱を。  
ひとに思いやりを。



# GMP査察のグローバル化に伴うインパクト ー内資新薬メーカーの立場から

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. 第一三共としてのPIC/S GMP対応

### 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. 第一三共（国内）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. グループ会社(アジア)の取り組みと支援

（製剤・販売）

# 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加盟承認	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) 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>
2013年12月 : GMP事例集改訂	<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> </ul>
2014年7月 : 日本正式加盟	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造所対応支援等</li> <li>・ 海外グループ会社支援</li> </ul>

# 1-2. PIC/S GMPガイドラインの位置付け

当面

薬事法施行令

GMP/GQP省令  
薬局等構造設備規制

GMP施行通知  
(監麻課長通知)

通知等  
(ICH Q7, Q8,  
Q9 & Q10)

日本薬局方  
参考情報

GMP/QMS事例集

厚労科研班の  
研究報告の事務連絡

Annex20

PIC/S GMPガイド  
Part2(Annex18)

Annex4&5は動物薬関係のため  
不要

PIC/S GMPガイド  
Part 1及びAnnex 1~20  
(4,5,18,20を除く)

PMDAの講演資料から一部抜粋

# 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

### GMP施行通知 (監麻課長通知)

拘束力

#### PIC/S GMP GL

GMPを運用する上での参考となる品質確保の手法  
(2012.2.1 事務連絡)

優先度高

#### 国際標準のGMP要件

1. リスクマネジメントの概念の取り込み
2. 製品品質の照査
3. 原材料の参考品保管
4. 安定性モニタリング
5. 原材料メーカーの管理
6. 改訂バリデーション基準の適用

拘束性の高い  
GMP施行通知  
へ盛り込まれた  
(2013.8.30)

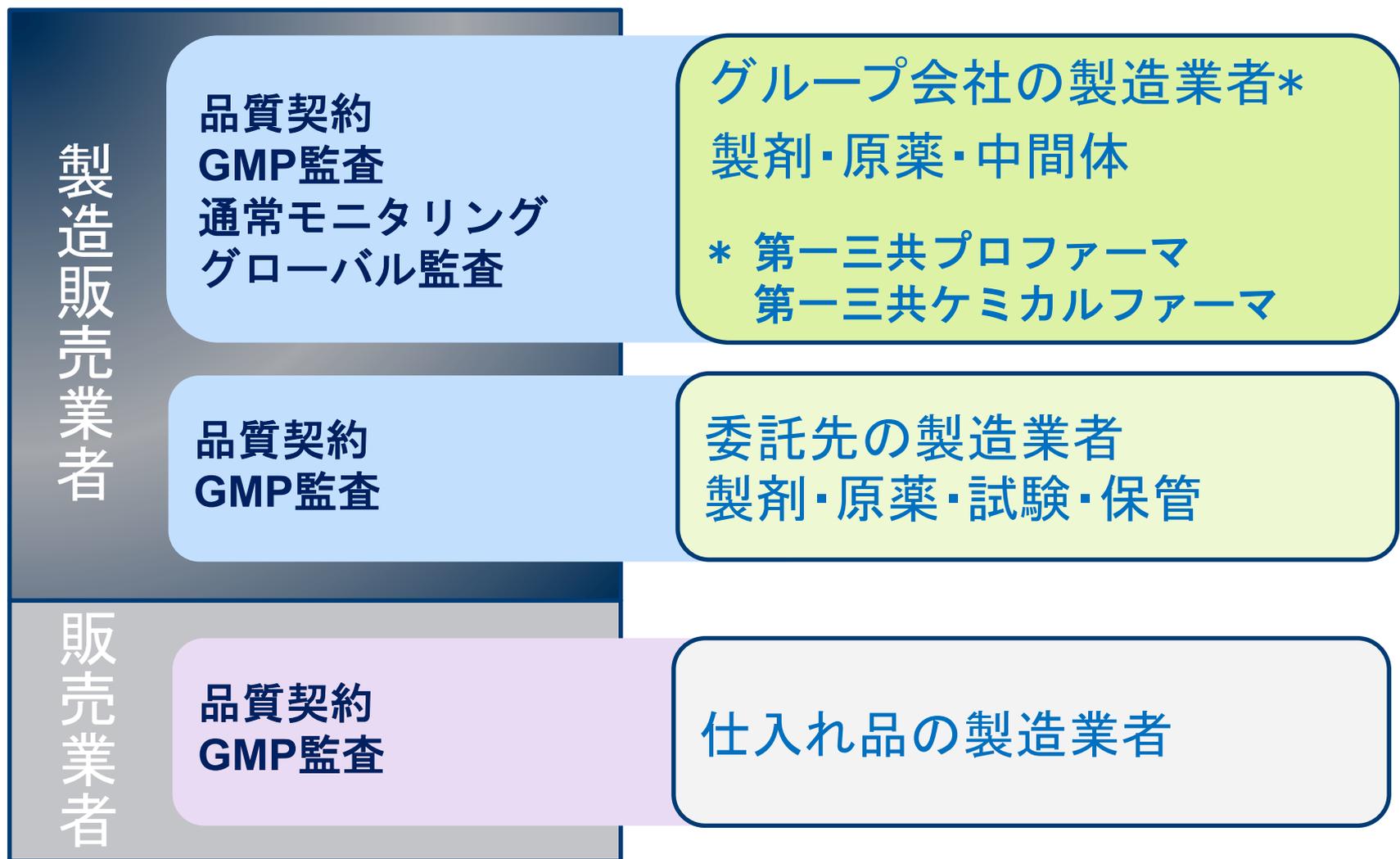
#### ANNEX

- ・ 全数サンプリング
- ・ 数的な基準を有する項目  
(例：差圧、環境グレードー無菌性保証)

重点課題

# 1-3. 第一三共（国内）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



## 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. 第一三共（国内）のPIC/S GMPへの取り組み

## (2) GMP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、さらに対応を明確に要望

# 1-3. 第一三共（国内）のPIC/S GMPへの取り組み

## (2) GMP監査を通じたPIC/S GMP対応の推進（続き）

### ➤ 監査結果の概要（2013年度）

PIC/S GMP対応を意識した指摘は58施設中 12施設。

### 指摘領域

- 製品品質照査（年次照査）：12件
  - ✓ 年次照査が実施されていない
  - ✓ 年次照査に関する手順書が作成されていない、あるいは不十分
  - ✓ 発生したOOSや異常トレンドに対する評価やCAPAが未実施
  - ✓ 別製品のデータや誤ったデータが使用されている
  - ✓ 作成期限が規定されていない
- サプライヤー管理：1件
  - ✓ 監査が計画的に実施されていない
- バリデーション：1件
  - ✓ バリデーションマスタープランが不適切

## (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室間差圧について  
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

# 1-3. 第一三共（国内）のPIC/S GMPへの取り組み

## (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 (合計約30社)

	製品品質照査 実施中	参考品保管 実施中	供給業者との 契約締結
国内製剤製造所	85%	77%	24%*
海外製剤製造所	100%	100%	75%

\* 全供給業者と契約締結済の製造所の割合

製品品質照査および参考品保管の未実施製造所（国内）も、実施に向けた取組みを進めている事を確認。

## 1-3. 第一三共（国内）のPIC/S GMPへの取り組み

### (3) その他③

- 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



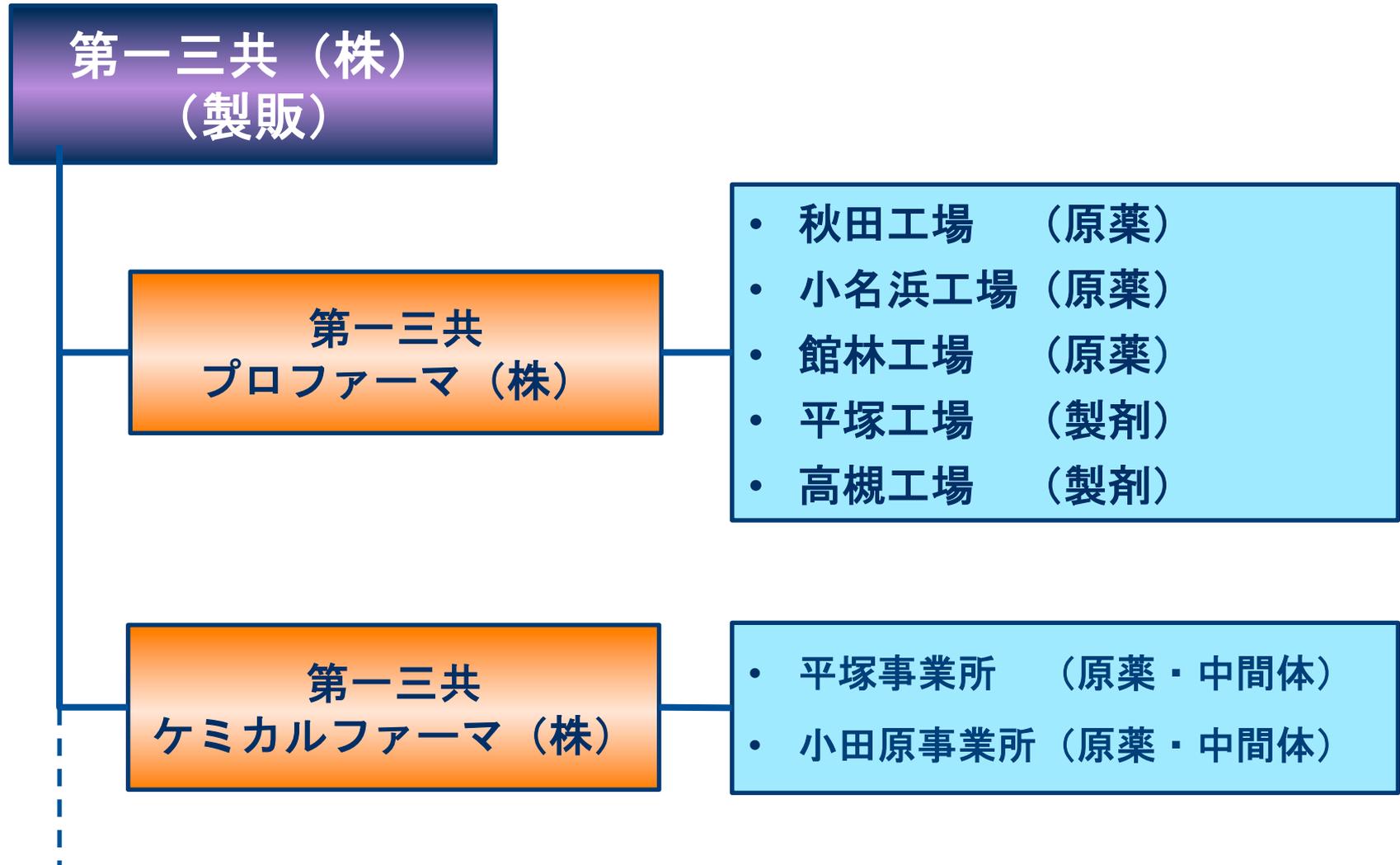
**引き続きGMP/GQP省令、関連通知・事務連絡、GMP事例集等に基づき、製造業者等へ適切に関与し、PIC/S GMPへの適合を推進**

# 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. 第一三共（国内）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. グループ会社(アジア)の取り組み状況  
(製剤・販売)

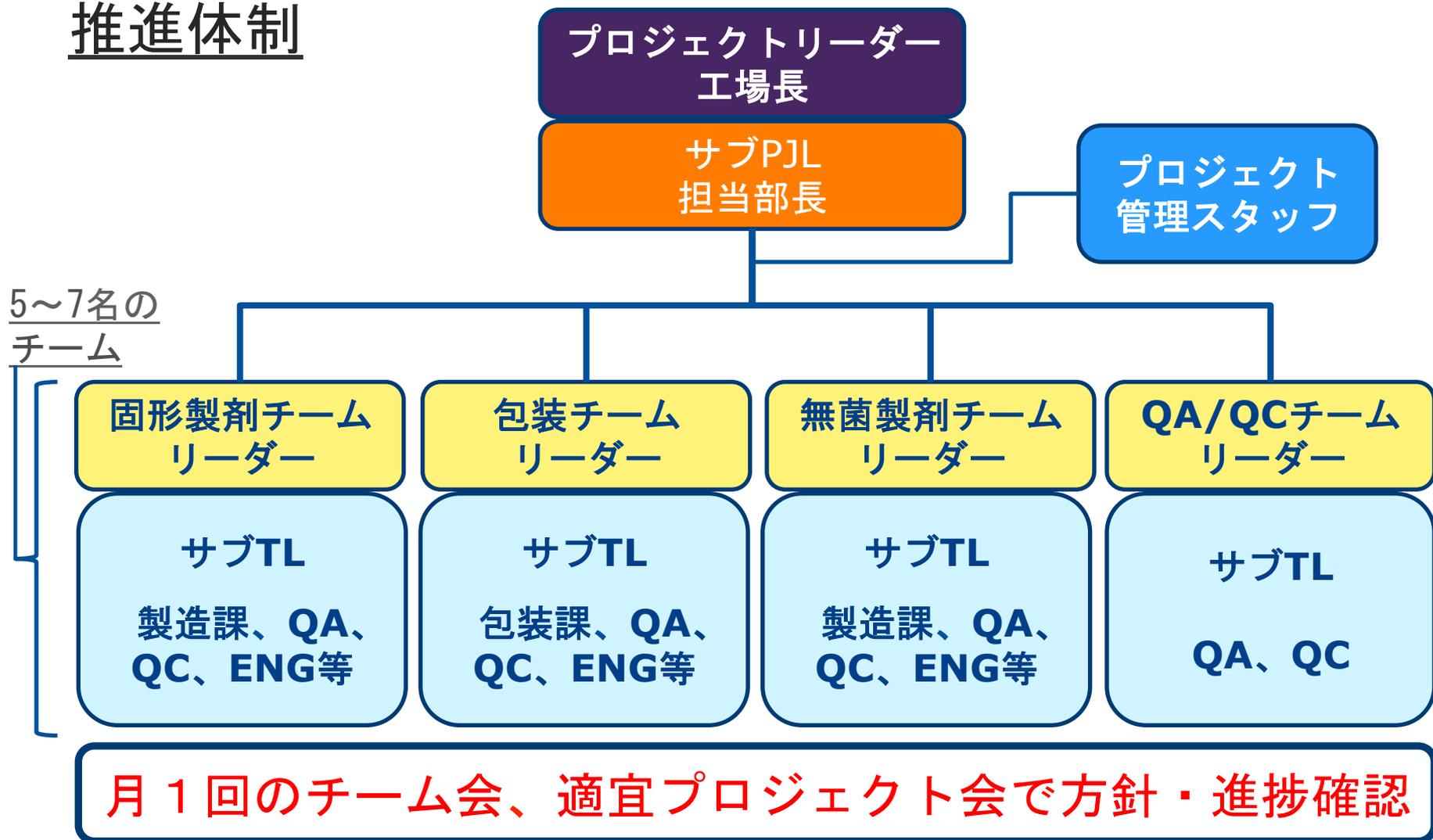
## 2. グループ会社の取組み事例

### 第一三共グループ構成（国内製造業者・一部）



## 2. グループ会社の取組み事例（製剤工場）

### 推進体制



## 2. グループ会社の取組み事例（製剤工場）

### PIC/Sレベルとのギャップ分析の進め方①

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

トータル  
スコア

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			0				0

**デザインギャップ分析の視点**

- ①SOP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**

- ①SOP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. 受入れ及びレベル表示、払い出し送のような全ての原文書化された手順書は、必要な場合に									0
	5.3. 全ての入荷原物が注文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ある場合、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：室間差圧の確保、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）

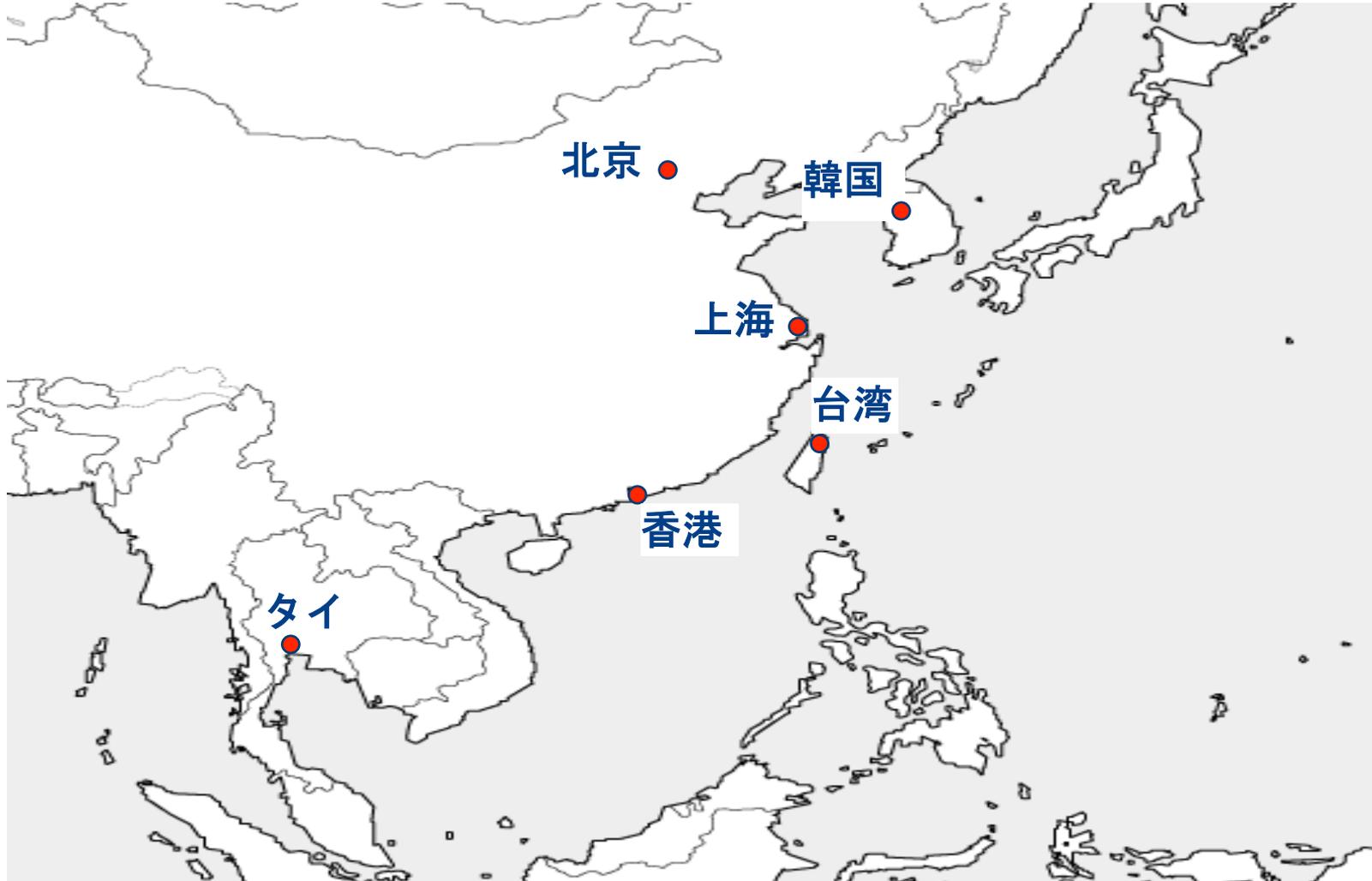
- 2012年よりPIC/S GMPガイドラインPart 2（原薬GMP）のギャップ分析を実施
- 従来からICH Q7対応を進めていたため、大きなギャップはなし
- 遵守状況については自己点検や外部監査の機会を捉えて逐次確認、改善を実施
- 参考品を保管する出発原料、中間体等の対象品目をリスト化し、保管を開始（2013年1月～）

# 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. 第一三共（国内）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. **グループ会社(アジア)の取り組みと支援**  
**（製剤・販売）**

### 3. グループ会社（アジア）の取組み事例

#### グループ会社拠点（QA部門）



### 3. グループ会社（アジア）の取組み事例

## PIC/S GMP適用の拡大と定着化

グループ会社	各当局GMP	第一三共 共通GMP基準
第一三共製薬 (北京・上海)	中国GMP →PIC/S?(将来)	PIC/S (2011年)
台湾第一三共	PIC/S	
韓国第一三共	韓国 GMP + PIC/S	
第一三共タイ	PIC/S (PIC/S加盟申請中)	
香港第一三共	香港GMP→PIC/S (PIC/S加盟申請中)	

### 3. グループ会社（アジア）の取組み事例

#### 製造拠点を持たないグループ会社 の課題

#### PIC/S対応の推進

- ・ CMO/Supplier/Distributor管理
- ・ Key Quality Systemの確立
- ・ Risk Managementの導入等

品質リスク低減  
安定供給

#### 支援の概要

- 監査体制の強化（OJT、チェックリスト、監査報告の共有）
- SOPの整備
- 教育（PIC/S、GMP、リスクマネジメント）
- グループ内監査によるPIC/S対応状況の確認

**ご清聴ありがとうございました**