

イノベーションに情熱を。  
ひとに思いやりを。



# 2020年度 GMP事例研究会 第一三共グループの 改正GMP省令への対応状況

2020年9月11日  
第一三共エスファ株式会社  
信頼性保証部  
竹野下 治洋

1. 国内第一三共グループの業態

2. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況

3. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

4. 今後更に対応すべき事項

5. まとめ

1. 国内第一三共グループの業態

2. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況

3. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

4. 今後更に対応すべき事項

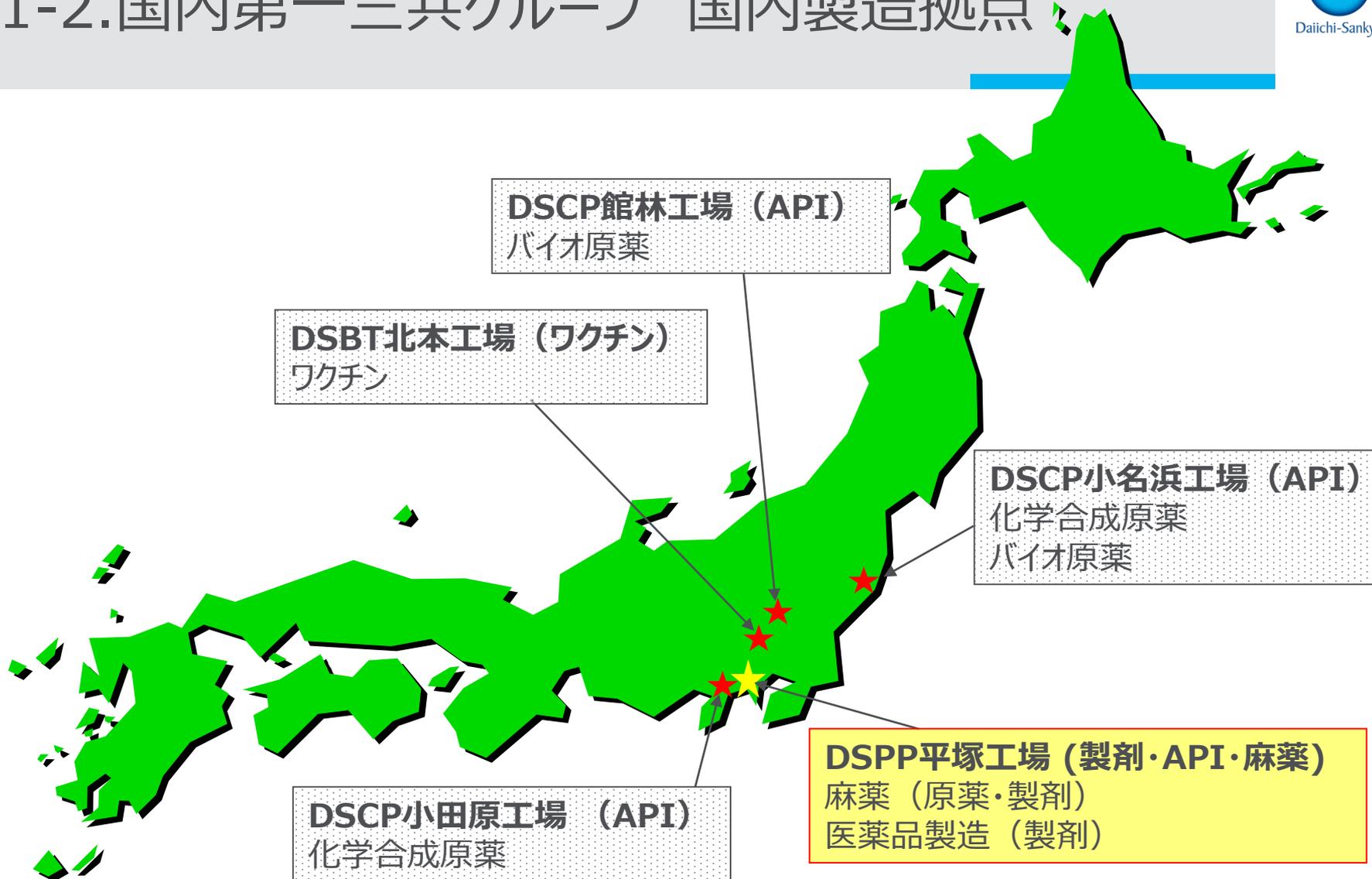
5. まとめ

# 1-1.国内第一三共グループの業態

会社名	第1種 医薬品	第2種 医薬品	再生 医療	製造	主な取り扱い品目
第一三共 (DS)	○	○	○		新医薬品、長期収載品
第一三共エスファ (DSEP)	○	○			後発医薬品、長期収載品
第一三共ヘルスケア (DSHC)		○			一般用医薬品
第一三共プロファーマ (DSPP)	○			○	麻薬（原薬、製剤） 医薬品製造（製剤）
第一三共ケミカルファーマ (DSCP)				○	医薬品製造（原薬）
第一三共バイオテック* (DSBT)				○	医薬品製造（ワクチン）

第一三共バイオテック\*（DSBT）：2019年4月に会社再編により設立

# 1-2.国内第一三共グループ 国内製造拠点



1. 国内第一三共グループの業態

2. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況

3. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

4. 今後更に対応すべき事項

5. まとめ

## 2-1-1. GMP省令改正のポイント (厚生労働省科学研究班からの提案)

- 1) ICH Q10ガイドライン (医薬品品質システム PQS)
  - ・上位経営陣の関与と責任
  - ・品質方針・品質目標に沿った活動
  - ・品質リスクマネジメント (QRM) の浸透
  
- 2) 2013年8月30日付のGMP施行通知の追加項目の導入
  - ・品質リスクマネジメントの活用
  - ・製品品質の照査 (PQR)
  - ・参考品の保管及び保存サンプル
  - ・安定性モニタリング
  - ・原料等の供給者管理等
  - ・バリデーション基準の改定について
  
- 3) 品質保証 (QA) 部署の設置

## 2-1-2. GMP省令改正のポイント (厚生労働省科学研究班からの提案)

- 4) 承認書遵守の徹底
  - ・背景
  - ・変更管理、外部委託業者の管理
  
- 5) 製造販売と製造業者との連携
  
- 6) 設備共用の禁止規定
  - ・背景
  - ・GMP適用の構造設備を禁止するもの
  - ・残留許容値の設定・交叉汚染防止対策
  
- 7) 文書および記録の完全性（データインテグリティ）の確保

# 2-2-1. 製造販売業者の立場からのGMP省令改正 第一三共のGQP業務（概略例示）

GQP : Good Quality Practice (GQP)  
GVP : Good Vigilance Practice (GVP)

**製造販売業**  
(製造販売承認保有者)

**GQP業務**

GQP管理下

**製造業**

医薬品等総括製造販売責任者

品質保証部門

安全管理統括部門

医薬品等品質保証責任者

医薬品等安全管理責任者

外国製造所  
製剤:8製造所  
原薬:68製造所

国内製造所  
製剤:25製造所  
原薬:39製造所

DSPP1工場  
DSCP3工場  
DSBT1工場

製造管理者

品質部門

製造部門

**：** GMP管理  
(Good Manufacturing Practice)

GVP  
管理

営業所

安全管理  
実施責任者

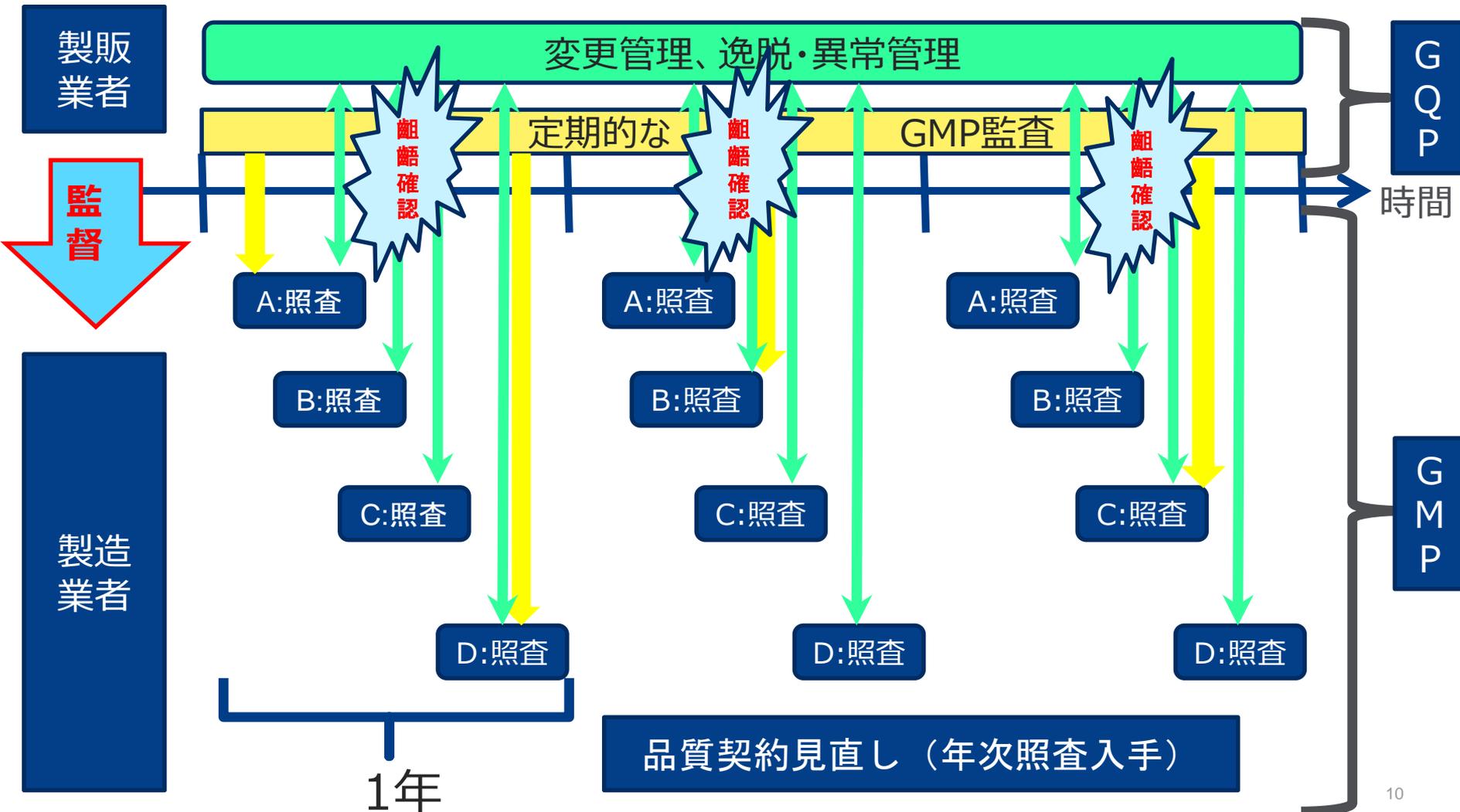
受託者

受託責任者

2020年4月時点

## 2-2-2. 製造販売業者の立場からのGMP省令改正

製造販売業者は製造業者の監査・監督を通じてGMP省令への適合状況を確認する



## 2-3. 製造所管理に影響する省令改正内容

	項目
PIC/S 6つの GAP関連	参考品
	安定性モニタリング
	原材料の供給業者
	品質リスクマネジメント
	年次照査
	バリデーション
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任
	第五条 品質リスクマネジメント
	第六条 製造販売業者との取決め
	第七条 製造部門、品質部門
	第八条 製造管理者
	第十一条 手順書
	第十二条 構造設備
	第十八条 外部委託業者の管理
	第二十一条 変更の管理
	第二十二条 逸脱の管理
	第二十三条 品質情報の処理
	第二十五条 自己点検
第二十六条 教育訓練	
第二十七条 文書及び記録の管理	

・これらの項目についての製造販売業者として**製造所監査の際の確認項目**として手順書等に記載されているか、又は**実質的な監査項目**としているかどうかの観点でまとめてみた。

・**GQPで製造所管理業務として対応している項目**についてはその旨記載した。

## 2-3. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況 第一三共

	項目	手順書記載	時期等	備考
PIC/S 6つの GAP関連	参考品（第十四条）	○	2014	品質契約条項、監査 時確認
	安定性モニタリング（第十六条）	○	2014	
	原材料の供給業者（第十七条）	○	2014	監査時確認
	品質リスクマネジメント（第五条）	×	-	
	年次照査（第十五条）	○	2014	
	バリデーション	○	2014	
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任	×	-	監査時確認
	第五条 品質リスクマネジメント	×	-	監査時確認
	第六条 製造販売業者との取決め	○	2007 2009	監査時確認 齟齬点検
	第七条 製造部門、品質部門	×	-	監査時確認
	第八条 製造管理者	×	-	監査時確認
	第十一条 手順書	×	-	監査時確認
	第十二条 構造設備	×	-	監査時確認
	第十八条 外部委託業者の管理	×	-	監査時確認
	第二十一条 変更の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十二条 逸脱の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十三条 品質情報の処理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十五条 自己点検	○	2007	監査時確認
	第二十六条 教育訓練	×	-	監査時確認
	第二十七条 文書及び記録の管理	×	-	監査時確認

## 2-4. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況 第一三共エスファ

	項目	手順書記載	時期等	備考
PIC/S 6つの GAP関連	参考品（第十四条）	○	2014	PIC/Sを監査基準化
	安定性モニタリング（第十六条）	○	2014	PIC/Sを監査基準化
	原材料の供給業者（第十七条）	○	2014	PIC/Sを監査基準化
	品質リスクマネジメント（第五条）	○	2014	PIC/Sを監査基準化
	年次照査（第十五条）	○	2014	PIC/Sを監査基準化
	バリデーション	○	2014	PIC/Sを監査基準化
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任	×	—	定型監査項目化予定
	第五条 品質リスクマネジメント	○	2014	PIC/Sを監査基準化
	第六条 製造販売業者との取決め	○	2017	齟齬点検開始
	第七条 製造部門、品質部門	×	—	実質確認済 定例監査項目化予定
	第八条 製造管理者	×	—	実質確認済 定例監査項目化予定
	第十一条 手順書	×	—	実質確認済（DI含） 定例監査項目化予定
	第十二条 構造設備	×	—	実質確認済
	第十八条 外部委託業者の管理	GQP	2011	監査対象として記載
	第二十一条 変更の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十二条 逸脱の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十三条 品質情報の処理	GQP	対応	
	第二十五条 自己点検	○	2011	監査項目
	第二十六条 教育訓練	○	2011	監査項目
第二十七条 文書及び記録の管理	×	—	実質確認済（DI含） 定例監査項目化予定	

## 2-5. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況 第一三共ヘルスケア

	項目	手順書記載	時期等	備考
PIC/S 6つの GAP関連	参考品（第十四条）	○	2006	品質契約条項
	安定性モニタリング（第十六条）	○	2006	品質契約条項
	原材料の供給業者（第十七条）	○	2014	監査項目
	品質リスクマネジメント（第五条）	×	—	定例監査項目化予定
	年次照査（第十五条）	○	2006	品質契約条項
	バリデーション			
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任	×	—	定型監査項目化予定
	第五条 品質リスクマネジメント	×	—	定例監査項目化予定
	第六条 製造販売業者との取決め	○	2016 2017	齟齬点検開始
	第七条 製造部門、品質部門	×	—	実質確認済 定例監査項目化予定
	第八条 製造管理者	×	—	実質確認済 定例監査項目化予定
	第十一条 手順書	○	2017	一斉点検実施
	第十二条 構造設備	△	2012 2015	事前チェックリストで確認 原薬共用ライン確認開始
	第十八条 外部委託業者の管理	×	—	項目として確認
	第二十一条 変更の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十二条 逸脱の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十三条 品質情報の処理	GQP	対応	
	第二十五条 自己点検	○		
	第二十六条 教育訓練	○		
	第二十七条 文書及び記録の管理	○	2018	

## 2-6. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況 第一三共プロファーマ

	項目	手順書記載	時期等	備考
PIC/S 6つの GAP関連	参考品（第十四条）	△	—	実質確認済
	安定性モニタリング（第十六条）	△	—	実質確認済
	原材料の供給業者（第十七条）	△	—	実質確認済
	品質リスクマネジメント（第五条）	△		実質確認済 (変更、逸脱、苦情対応時に利用していることを確認)
	年次照査（第十五条）	GQP	対応	
	バリデーション	GQP	対応	監査時にも確認
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任	×		将来確認項目
	第五条 品質リスクマネジメント	△		同上
	第六条 製造販売業者との取決め	○	2017	齟齬点検
	第七条 製造部門、品質部門	△	—	実質確認済
	第八条 製造管理者	△	—	実質確認済
	第十一条 手順書	△	—	実質確認済
	第十二条 構造設備	△	—	実質確認済
	第十八条 外部委託業者の管理	△	—	実質確認済
	第二十一条 変更の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十二条 逸脱の管理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十三条 品質情報の処理	GQP	対応	監査時にも確認
	第二十五条 自己点検	△	—	実質確認済
	第二十六条 教育訓練	△	—	実質確認済
	第二十七条 文書及び記録の管理	△	—	実質確認済

1. 国内第一三共グループの業態

2. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況

3. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

4. 今後更に対応すべき事項

5. まとめ

# 3-1. 製造業者の品質システム

## 【品質システムとは？】

製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うための体系  
(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針より)

## 【簡単に言うと】



## 3-2. 製造業者に影響する省令改正内容

	項目
PIC/S 6つの GAP関連	参考品
	安定性モニタリング
	原材料の供給業者
	品質リスクマネジメント
	年次照査
	バリデーション
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任
	第五条 品質リスクマネジメント
	第六条 製造販売業者との取決め
	第七条 製造部門、品質部門
	第八条 製造管理者
	第十一条 手順書
	第十二条 構造設備
	第十八条 外部委託業者の管理
	第二十一条 変更の管理
	第二十二条 逸脱の管理
	第二十三条 品質情報の処理
	第二十五条 自己点検
第二十六条 教育訓練	
第二十七条 文書及び記録の管理	

・これらの項目について、**手順書への記載の有無と記載時期（改訂時期）**についてまとめてみた。

### 3-3. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

#### 第一三共プロファーマ

	項目	手順書記載	時期	備考
PIC/S 6つの GAP関連	参考品（第十四条）	○	2007	
	安定性モニタリング（第十六条）	○	2004	
	原材料の供給業者（第十七条）	○	2010	改訂
		○	2015	
	品質リスクマネジメント（第五条）	○	2010	
	年次照査（第十五条）	○	2004	PIC/S考慮
		2014		
改正GMP省令	バリデーション	○	1995	Annex15考慮
			2015	
	第四条 上級経営陣の責任	○	2016	経営者への年次報告
	第五条 品質リスクマネジメント	○	2010	
	第六条 製造販売業者との取決め	○	2007	改訂（齟齬調査）
		○	2017	
	第七条 製造部門、品質部門	○	2008	
	第八条 製造管理者	○	2008	
	第十一条 手順書	○	2003	
	第十二条 構造設備	○	2009	
	第十八条 外部委託業者の管理	○	2010	
	第二十一条 変更の管理	○	2008	経営統合により見直し
	第二十二条 逸脱の管理	○	2008	経営統合により見直し
	第二十三条 品質情報の処理	○	2008	経営統合により見直し
	第二十五条 自己点検	○	2005	改正薬事法対応
第二十六条 教育訓練	○	2011	GMPに特化したSOPへ	
第二十七条 文書及び記録の管理		△	2003	複数の手順でALCOA を確保
			2019	

# 3-4. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

## 第一三共ケミカルファーマ

	項目	手順書記載	時期	備考
PIC/S 6つの GAP関連	参考品（第十四条）	○	2017	
	安定性モニタリング（第十六条）	○	2011	
	原材料の供給業者（第十七条）	○	2014	
	品質リスクマネジメント（第五条）	○	2013	
	年次照査（第十五条）	○	2014	
	バリデーション	○	2014	
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任	○	2012	
	第五条 品質リスクマネジメント	○	2013	
	第六条 製造販売業者との取決め	○	2018	
	第七条 製造部門、品質部門	○	2010	
	第八条 製造管理者	△	2010	上級経営陣への報告
	第十一条 手順書	○	2012	
	第十二条 構造設備	△		強い感作性物質
	第十八条 外部委託業者の管理	○	2016 2019	外部委託業者 外部試験検査機関
	第二十一条 変更の管理	△	2011	変更後の評価
	第二十二条 逸脱の管理	○	2011	
	第二十三条 品質情報の処理	△	2013	苦情以外の処理
	第二十五条 自己点検	△	2011	品質保証部門の責任者への報告
第二十六条 教育訓練	○	2011		
第二十七条 文書及び記録の管理	△	2010	完全性確保ALCOA	

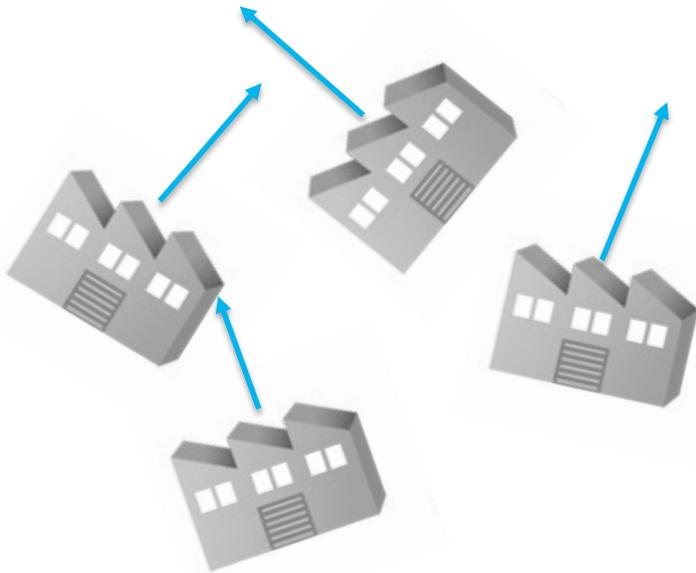
# 3-5. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

## 第一三共バイオテック

	項目	手順書記載	時期	備考
PIC/S 6つの GAP関連	参考品（第十四条）	○	2011	
	安定性モニタリング（第十六条）	○	2012	
	原材料の供給業者（第十七条）	○	2014	
	品質リスクマネジメント（第五条）	○	2012	
	年次照査（第十五条）	○	2011	
	バリデーション	○	2011	
改正GMP省令	第四条 上級経営陣の責任	○	2019	従来から経営報告実施
	第五条 品質リスクマネジメント	○	2012	
	第六条 製造販売業者との取決め	○	2019	2011より運用実態あり
	第七条 製造部門、品質部門	○	2011	改訂後完全一致
		○	2019	
	第八条 製造管理者	○	2011	改訂後完全一致
		○	2019	
	第十一条 手順書	○	2011	
	第十二条 構造設備	○	2019	
	第十八条 外部委託業者の管理	○	2012	
	第二十一条 変更の管理	○	2019	
	第二十二条 逸脱の管理	○	2011	
	第二十三条 品質情報の処理	○	2011	
	第二十五条 自己点検	○	2019	改訂（DI,承認事項遵守）
第二十六条 教育訓練	○	2019	改訂（実効性評価）	
第二十七条 文書及び記録の管理	△	2011	従来はALCOA運用 ALCOA	
	○	2019		

# 3-6. 第一三共グループ製造業者の品質システム再構築 2007年当時

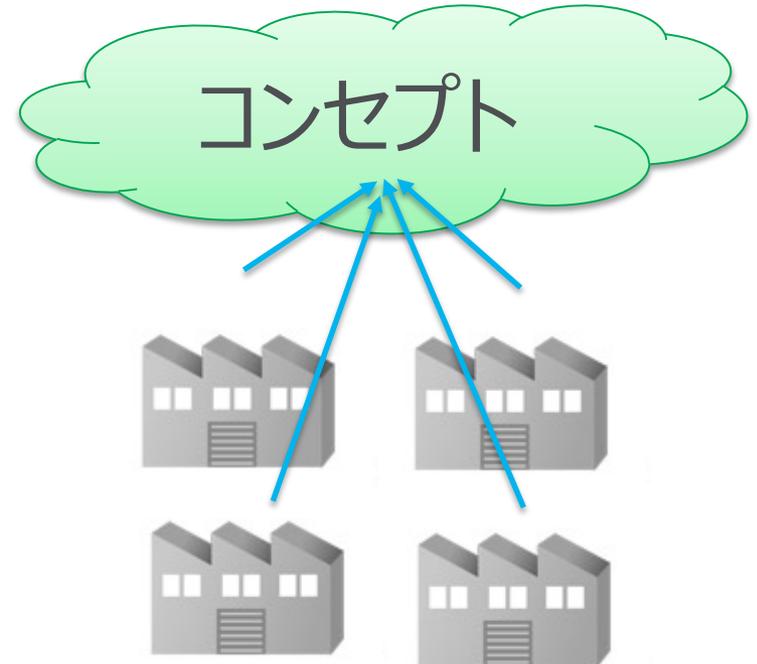
2007年（三共と第一製薬統合）  
以前のDSグループの各工場



三共と第一製薬の工場  
品質システムが異なっていた

そこで

2007年以降



統一の概念（コンセプト）  
に従い、再構築

# 3-7. 第一三共グループ製造業者の品質システム再構築 2007年⇒2019年DSBT再編時

## 2007年：コンセプトとは

各工場共通のルールを、  
品質システム毎に定めたもの

### コンセプトシート

**Confidential**

GSC-TF管理番号  
FO01A 頁

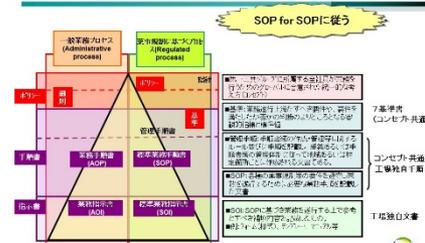
コンセプト資料  
GMP文書管理に関するガイドライン

**Confidential**

GSC-TF管理番号  
FO08A 頁

コンセプト資料  
GMP組織に関するガイドライン

[2] 文書の構造 (階層)



2006年12月11日  
Version 4.0  
GMPチーム

GMP組織図(基本)



**Confidential**

**コンセプト=品質システムに対するDSポリシー**

## 2019年：DSBT再編時

2007年に作成されたコンセプトに従い、DSBTの品質システムを再構築する際に改正GMP省令案とのギャップ分析を行い、手順書の見直しを実施した。

1. 国内第一三共グループの業態

2. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況

3. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

4. 今後更に対応すべき事項

5. まとめ

## 4-1. 今後さらに留意すべき事項

### ICH-M7:

潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理

#### 適用対象：

新原薬

新製剤

◆ 臨床開発段階及び承認申請時

市販製品・・・GL発出前に上市された製品には適用されない

既承認製剤に含まれる原薬を用いた製剤（新規）

◆ 原薬合成法変更時

◆ 製剤の製造方法変更時

◆ 適応症又は投与方法の変更時

## 4-2. 今後さらに留意すべき事項

最近発生していること：

- ◆ 既承認品目でのニトロソアミン化合物混入による回収等
- ◆ ドーピング禁止薬物に関する問い合わせの増加



今後、アレルギー、元素不純物、ニトロソアミン、ドーピング禁止薬物等の混入リスクの調査の定例化の必要性を感じている



リスクマネジメントが必要な項目として対応

1. 国内第一三共グループの業態

2. 製造販売業者としての改正GMP省令案への対応状況

3. 製造業者としての改正GMP省令案への対応状況

4. 今後更に対応すべき事項

5. まとめ

## 5. まとめ

### <改正GMP省令案への取り組み状況>

#### ★ 製造販売業者

改正内容について手順書に監査項目が明記されていない場合もあるが、実質確認している項目も多い状況。今後、定期監査項目化を進める予定あり

#### ★ 製造業者

改正省令案に完全一致していない手順も残っている状況

### <今後更に留意すべき事項>

#### ◆ リスクマネジメントが必要な項目の見直し

# 2020年度 GMP事例研究会

## 第一三共グループの改正GMP省令への対応状況

**終**