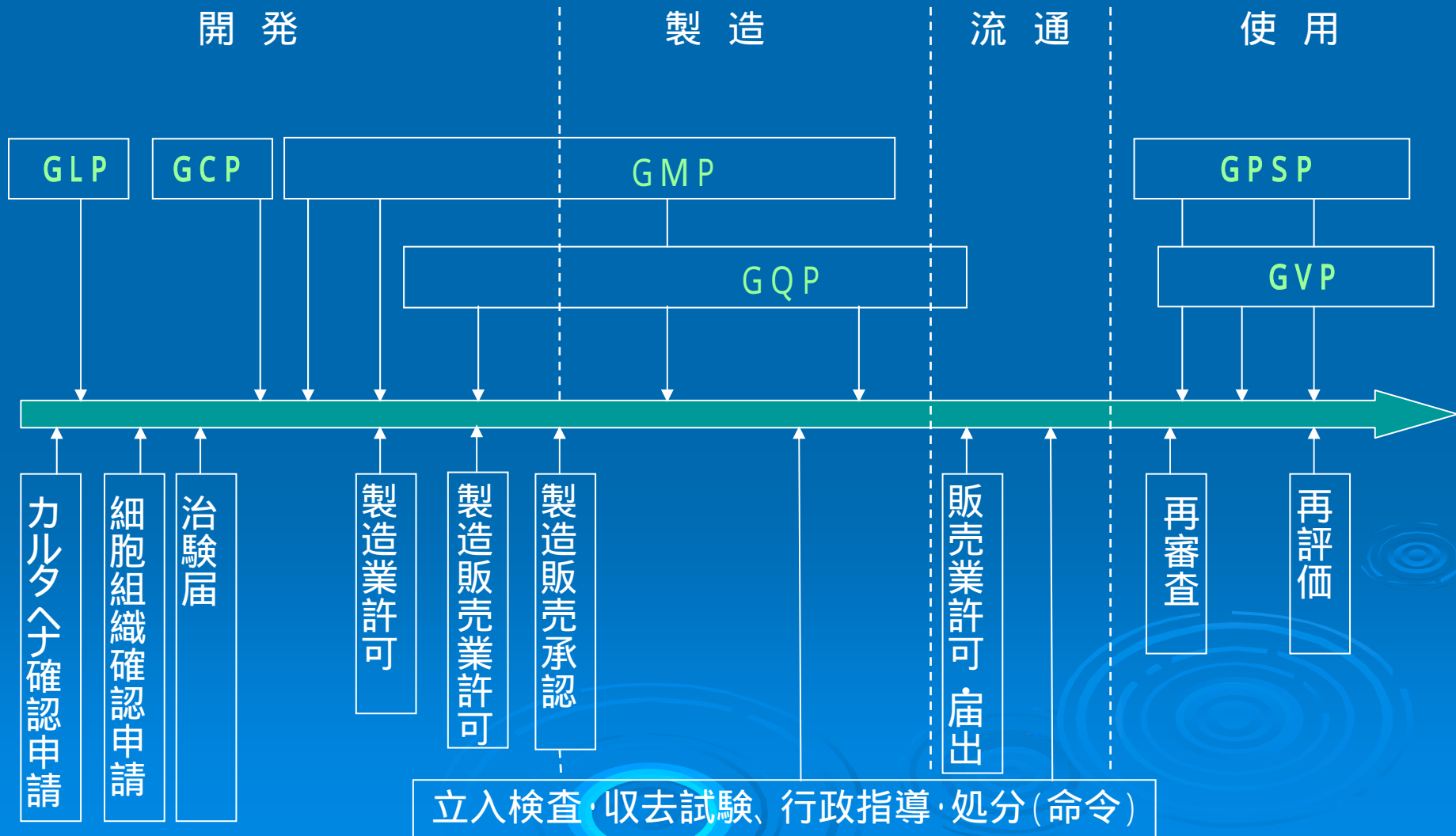


# 製造販売業と製造業の「連携」

-変更管理と逸脱管理-

厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課

# 段階ごとの薬事規制における GMP・GQPの位置づけ



# GQP体制

(市場へ出荷することに対する責任の強化)

製造販売業者



連携

製造業者



# GQP省令

## (第7条 製造業者等との取り決め)

医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。

- 一 当該製造業者等における製造及びその他の製造に関する業務の範囲並びに当該製造業務に係る製造管理及び品質管理並びに出荷に関する手順
- 二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件
- 三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認
- 四 当該製品の運搬及び受け渡し時における品質管理の方法
- 五 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者
- 六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者
  - イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報
  - ロ その他当該製品の品質等に関する情報
- 七 その他必要な事項

# 製造業者等との取決めについて

〔問〕Q7-09 外国製造業者で製造される製品に使用される原薬について、製造販売業者がこの原薬メーカー（外国）と直接GQPの取決めを結ばなければならないか。

〔答〕 原薬メーカー（外国）との取決めは必要。取決めは製造販売業者と製造業者等との二者間において個々に行うことを基本とするが、各製造業者間において取り決められている内容に製造販売業者を含む三者により取り決めを行うことも可能である。また、当面の間は、旧法の輸入販売業の許可要件である外国製造業者との取決めの内容を活用して、製造販売業者が直接外国製造業者と取り決めるべき内容も含めた形式で、製造業の許可を取得した旧法の輸入販売業者と取り決めるなど、製造販売業者と当該外国製造業者との権利・義務関係に支障を来さない限りにおいて他の方法によることを否定しない。（H16薬食発第0922001号）

〔問〕Q7-10 輸入する医薬品等の製造業者の本社と製造所が違う国にあり、契約等は本社と実施している。この場合、輸入先の製造業者との取決めは本社と実施すればよいか。

〔答〕 輸入しようとする医薬品等の品質及び安全性について、一義的な責任を有する場合には、本社と取決めを行ってもよい。この場合、取決め事項に係る情報の速やかな入手等、円滑な業務の実施に支障のないように取決めを行わなければならない。

# GQP省令

## (第9条 市場への出荷の管理)

- 1 医薬品の製造販売業者は、品質管理業務手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果が適正に評価され、市場への出荷の可否の決定が適正かつ円滑に行われていることを確保するとともに、適正に当該決定が行われるまで医薬品を市場へ出荷してはならない。
- 2 医薬品の製造販売業者は、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者又は当該製品の製造業者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、市場への出荷の可否の決定をロットごと(ロットを構成しない医薬品については製造番号ごと。以下同じ。)に行わせるとともに、その結果及び出荷先等市場への出荷に関する記録を作成させなければならない。
- 3 前項に定める市場への出荷の可否の決定等の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者でなければならない。
- 4 医薬品の製造販売業者は、品質保証責任者以外の者が市場への出荷の可否の決定を行う場合においては、その者に市場への出荷の可否の決定の結果等を品質保証責任者に対して文書により適正に報告させなければならない。

# GQP省令

## (第9条 市場への出荷の管理)

- 5 医薬品の製造販売業者が第2項に定める業務を製造業者に行わせる場合には、次の各号に掲げる事項によらなければならない。
  - 一 あらかじめ、製造業者と次に掲げる事項を取り決めること。
    - イ 製造業者が行う市場への出荷の管理に関する手順
    - ロ 第二項の業務を行う者を当該製品の製造所の中からあらかじめ指定すること。
    - ハ イに規定する手順からの逸脱等があった場合には、製造業者は速やかに品質保証責任者に対して文書により報告し、品質保証責任者の指示に基づき、市場への出荷の可否の決定及び市場への出荷を行うこと。
  - 二 製造業者は、市場への出荷に係る業務が適正かつ円滑に実施されていることについて、製造販売業者による定期的な確認を受けること。
- 二 品質保証部門のあらかじめ指定した者に、前号二に規定する確認及びその結果に関する記録の作成を適正に行わせること。
- 三 製造業者が行う市場への出荷に係る業務に関し、改善が必要な場合には、品質保証責任者に、次に掲げる業務を行わせること。
  - イ 当該製造業者に対して所要の措置を講じるよう文書により指示すること。
  - ロ 当該製造業者に対して当該措置の実施結果の報告を求め、その報告を適正に評価し、必要に応じてその製造所を実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
  - ハ ロの評価及び確認の結果を総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。
- 四 品質保証責任者以外の者に、第二号に規定する確認及び記録の作成を行わせる場合には、その者に、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告させること。

# GQP省令

## (第9条 市場への出荷の管理)

- 6 医薬品の製造販売業者は、品質管理業務手順書等に基づき、市場への出荷の可否の決定を行う者に対し、適正かつ円滑に市場への出荷の可否の決定を行うために必要な当該医薬品に係る品質、有効性及び安全性に関する情報を適正に提供しなければならない。





# GQP省令

## (第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

- 1 医薬品の製造販売業者は、品質管理業務手順書に基づき、品質保証部のあらかじめ指定した者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。
  - 一 当該製造業者等における製造管理及び品質管理が、法第14条第2項第4号及び第18条第2項の規定に基づき厚生労働省令で定める基準及び事項並びに第7条に規定する取決めに基づき適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
  - 二 品質保証責任者以外のものが前号に規定する確認及び記録の作成を行う場合においては、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告すること。
  
- 2 医薬品の製造販売業者は、製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合には、品質管理業務手順書に基づき、品質保証責任者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。
  - 一 当該製造業者等に対して所要の措置を講じるよう文書により指示すること。
  - 二 当該製造業者等に対して当該措置の実施結果の報告を求め、その報告を適正に評価し、必要に応じてその製造所等を実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
  - 三 前号の評価及び確認の結果を総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。

# GQP省令

## (第10条 適正な製造管理及び品質管理の確保)

- 3 医薬品の製造販売業者は、品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に次に掲げる業務を行わせなければならない。
  - 一 製造業者等からの連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、必要に応じてその製造所等における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
  - 二 品質保証責任者以外の者が前号に規定する評価及び確認を行う場合には、その結果を品質保証責任者に対して文書により報告すること。
- 4 医薬品の製造販売業者は、前項1号に規定する評価の結果、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に速やかに当該製造業者等に対して改善等所要の措置を講じるよう文書により指示させなければならない。
- 5 医薬品の製造販売業者は、適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情報を製造業者等に提供しなければならない。

# 適正な製造管理及び品質管理の確保

〔問〕Q10-01 第1項第1号に「当該製造業者等における製造管理及び品質管理が、邦題14条第2項第4号及び第18条第2項の規定に基づき厚生労働省令で定める基準及び事項並びに第7条に規定する取決めに基づき適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、その結果に関する記録を作成すること。」とあるが、ここで示された「製造管理及び品質管理」とはGMP省令のことか。

〔答〕 GMP省令及びGQP省令第7条の取決め事項に係る製造管理及び品質管理を指している。GMPが適用されていない医薬品も対象となっており、その場合は、取決めに基づき適切に製造管理及び品質管理が行われていることを確認すること。

〔問〕Q10-06 第5項の「適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の実施に必要な品質に関する情報」とは、第7条の取決め以外にどのような情報が想定されるか。

〔答〕 第7条の取決めは製造業者からの情報であり、第10条は適正かつ円滑な製造管理及び品質管理を実施するうえで必要な品質に関する情報を製造販売業者が提供する情報をいっている。

# GQP省令

## (第11条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理)

- 1 医薬品の製造販売業者は、医薬品に係る品質等に関する情報(以下この章において「品質情報」という。)を得たときは、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に次に掲げる業務を行わせなければならない。
  - 一 当該品質情報を検討し、医薬品の品質、有効性及び安全性に与える影響並びに人の健康に与える影響を適正に評価すること。
  - 二 当該品質情報に係る事項の原因を究明すること。
  - 三 前二号の評価又は究明の結果に基づき、品質管理業務又は製造業者等における製造管理及び品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。
  - 四 前三号の情報の内容、評価の結果、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、総括製造販売責任者に対して文書により速やかに報告すること。
  - 五 第二号の究明又は第三号の改善措置のために、製造業者等に対し指示が必要な場合には、その指示を文書により行うとともに、製造業者等に対し文書による結果の報告を求め、それを適正に評価し、必要に応じてその製造所等の改善状況について実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。
  - 六 当該品質情報のうち製造販売後安全管理基準第二条第二項に規定する安全確保措置(以下「安全確保措置」という。)に関する情報を安全管理統括部門に遅滞なく文書で提供すること。

# GQP省令

## (第11条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理)

- 2 医薬品の製造販売業者は、前項に規定する業務により、品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質管理業務手順書等に基づき、総括製造販売責任者及び品質保証責任者に、次に掲げる業務を行わせなければならない。
  - 一 品質保証責任者は、品質不良又はそのおそれに係る事項を速やかに総括製造販売責任者に対して報告し、それを記録すること。
  - 二 総括製造販売責任者は、前号に規定する報告を受けたときは、速やかに、危害発生防止等のため回収等の所要の措置を決定し、品質保証責任者及びその他関係する部門に指示すること。
  - 三 品質保証責任者は、前号の規定により総括製造販売責任者の指示を受けたときは、速やかに所要の措置を講じること。
  - 四 品質保証責任者は、前号の措置が適正かつ円滑に行われるよう、安全管理統括部門その他関係する部門との密接な連携を図ること。
  - 五 品質保証責任者は、第三号の措置の実施の進捗状況及び結果について、総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。

# GMP省令

## (第14条 変更の管理)

製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。

# 変更管理

〔問〕GMP14-1 製造所において製造場所、製造方法等の変更があった場合、製造業者等として製造販売業者への連絡は必要か。

〔答〕 製造販売業者との取決め等に基づき、当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合は製造販売業者への事前連絡が必要である。GQP省令及び関係通知等の規定を参照すること。

〔問〕GMP14-2 変更管理に関し留意すべき事項について示してほしい。

〔答〕 変更管理に関し一般的に留意すべき事項としては、例えば以下の事項が挙げられる。

1. GMPに関するすべての変更は、適切な部門が起案を行い、品質部門による承認を受けるものとする。
2. 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の変更管理手順書には、次の事項を含めるものとする。
  - (1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1項の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性等の評価を含むものとする。
  - (2) 変更後の製品品質の評価方法及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めるものとする。
  - (3) 変更に関連する文書の改廃及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ当該文書改廃及び教育訓練を確実に実施するものとする。
  - (4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2項のその他所要の措置として、規格及び試験方法、有効期間若しくは使用期限又はリテスト日及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくものとする。
3. 変更の実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて、必要に応じて評価を行うものとする。

# GMP省令

## (第15条 逸脱の管理)

- 1 製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
  - 一 逸脱の内容を記録すること。
  - 二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。
    - イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。
    - ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。
    - ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。
- 2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ハにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。



# 逸脱管理

(問) GMP15-1 日常の工程管理等により時系列的に集積された変動実績に関し、統計学的に設定された管理幅からの「逸脱」がみられた場合においても、製品の規格幅と比較して狭い範囲によって当該管理幅が設定されていることから、製品規格から外れるおそれのないときは、どのように対応すればよいか。

(答) 医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項第2号の重大な逸脱に該当しないのであれば、逸脱の原因を究明し、必要な場合においては「管理幅」等を再検討する等必要な措置を採り、逸脱の内容とともにそれらの記録を残すこと。

(問) GMP15-2 医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項において「製造手順からの逸脱が生じた場合」とあるが、「逸脱」の概念をどのように考えたらよいか。

(答) 施行通知第3章第3の15(3)においては、「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係るすべての逸脱」について当該条項が適用されることとされている。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する逸脱を定義したものではないが、原薬GMPガイドライン(平成13年11月2日医薬発第1200号)の用語集では、「承認された指示又は設定された基準からの乖離」とある。

# GMP省令

## (第16条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理)

- 1 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
  - 一 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採ること。
  - 二 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。
  - 三 前号の報告により、品質部門の確認を受けること。
- 2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれか判明した場合には、品質部門に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。