

製薬セミナー 平成27年6月期

医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の
品質管理の基準に関する省令

奈良県薬務課振興係

本日の内容

- 適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順
- 製造業者等との取決め

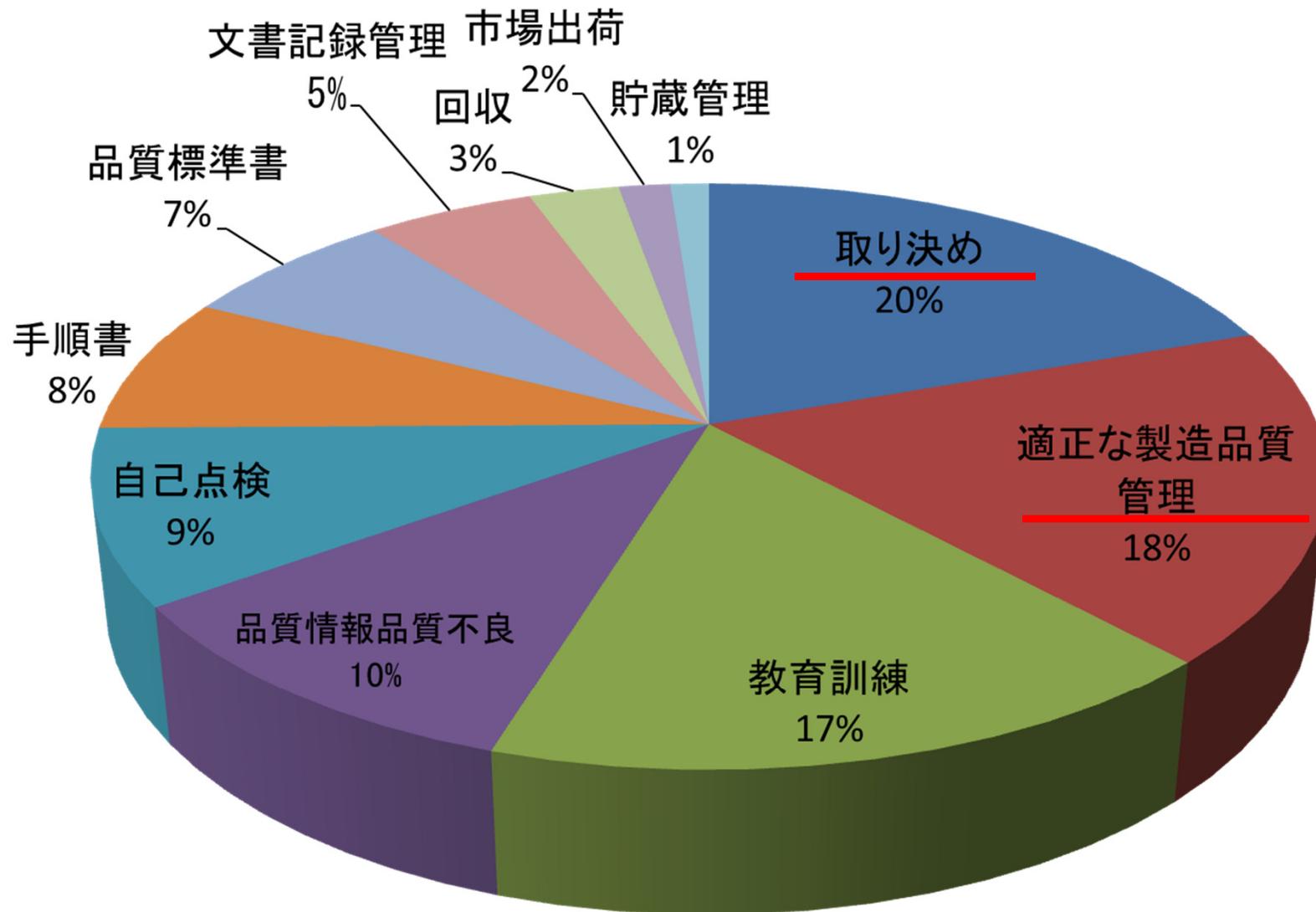
品質管理業務手順書

品質管理業務手順書の作成（GQP省令第6条）

- ①市場への出荷の管理に関する手順
- ②適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順
- ③品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
- ④回収処理に関する手順
- ⑤自己点検に関する手順

品質管理業務手順書

- ⑥教育訓練に関する手順
- ⑦医薬品の貯蔵等の管理に関する手順
- ⑧文書及び記録の管理に関する手順
- ⑨安全管理責任者その他の品質管理業務に関係する部門又は責任者との相互の連携に関する手順
- ⑩その他品質管理業務を適正かつ円滑に実施するために必要な手順



GQP指摘事項

適正な製造管理及び品質管理
の確保に関する手順
<GQP省令 第10条>

1. 目的

適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順の目的

<記載例>

本手順は、GQP省令第10条に基づき、適正な製造管理及び品質管理の確保を適正かつ円滑に行うために必要な手順を定めるものである。

2. 適用範囲

適正な製造管理及び品質管理の確保に関する
手順の適用範囲

<記載例>

本手順は、GMPの適用される医薬品の製造
を行う製造業者等及び試験検査施設において
、適正な製造管理及び品質管理の確保に関する
業務に適用する。

3. 責任者等と役割

(1) 適正な製造管理及び品質管理の確保に関する業務を行う者

- 品質保証部門のあらかじめ指定した者
(品質保証責任者を含む)

(2) 責任者が行う業務

- 製造管理及び品質管理の確認業務
- 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業務

4. 製造管理及び品質管理の確認業務①

(1) 製造業者等における製造管理及び品質管理が、① GMP基準

② 当該製造業者等の取決め

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

➤ 「定期的に確認」とは、製造開始前の確認及びその後の定期的な確認

4. 製造管理及び品質管理の確認業務②

(2) 確認の方法

① 実地確認

② 書面確認

➤ 原則として、書面確認については、初回調査を実地にて行い、以降当該品目等を定常的に製造、その受入及び使用実績において問題なく、適切な品質が確保されていると予測できる製造業者等に対してのみ利用されるべきもの

4. 製造管理及び品質管理の確認業務③

(2) 確認の方法 (続き)

②書面確認

- 1) 監査用のチェックリストを送付し、製造業者自らチェックを行い、その結果を評価する方法
- 2) 製造業者等のGMPの規定による自己点検記録(写)を確認し、その結果を評価する方法
- 3) 別途、製造業者等との取決めにより定めた方法による確認
- 4) GMP適合性調査結果報告書の写し等でGMPが適正であることを確認できる書類による確認
- 5) GMPが日本と同等と考えられるMRA締結国やMOU等の交換国の外国製造業者については、当該国の行政機関等によりGMPが確認された書類による確認

4. 製造管理及び品質管理の確認業務④

(3) 確認の時期

① 定期的確認

② 不定期の確認

- 1) 品質に重大な影響を及ぼすと考えられる逸脱が発生した場合
- 2) 品質に重大な影響を及ぼすと考えられる変更がある場合
- 3) 苦情、回収等で確認が必要と判断した場合
- 4) 新たに製品の製造を開始する前
- 5) その他、品質保証責任者が必要と判断した場合

4. 製造管理及び品質管理の確認業務⑤

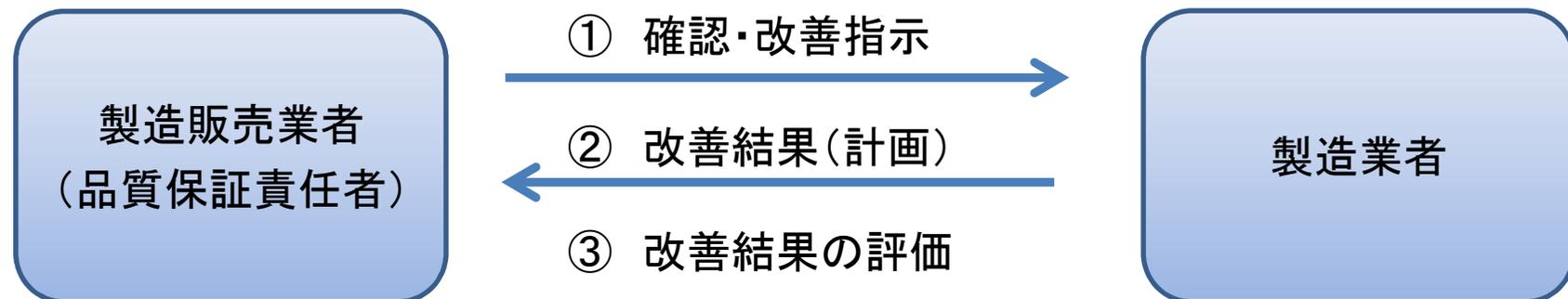
(4) 計画・実施

(5) 結果の記録及び報告

➤ 確認結果は、当該製造業者に対して、文書による報告を行う手順を規定することが望ましい。

注意事項

確認の結果、**改善が必要な場合には文書による報告(指示)**を行う必要がある。



4. 製造管理及び品質管理の確認業務⑥

指摘事項

製造委託先への定期的な確認において、製造業者へ所要の措置を講じるよう指示し、その実施結果の報告を受けた場合、報告内容の評価と確認の結果を総括製造販売責任者へ文書で報告されたい。(軽度の不備)

→ 製造所への指示、製造所からの報告について、手順に総括製造販売責任者への報告規定がなく、記録がなかったため指示。

改善が必要な場合の改善等措置の評価及び実地の確認の結果は総括製造販売責任者に報告が必要。

5. 製造方法等の変更業務①

(1) 変更連絡の措置

① 内容の評価

1) 品質への影響

2) 当該製造所等の実地確認の必要性

3) バリデーシヨンの必要性又はバリデーシヨンの実施
結果の評価

4) 製造販売承認書との関連(一変申請、軽変届)

5) 安定性

6) その他

5. 製造方法等の変更業務②

(1) 変更連絡の措置（続き）

① 評価の検討結果

【変更不可】－【変更可】－【可・不可？】

バリデーション等の実施、追加資料 

② 変更後の評価及び措置

- 1) 変更後の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の確認・評価
- 2) バリデーションの実施状況の確認・評価
- 3) 安定性試験結果の確認・評価
- 4) 関連部署への連絡や教育訓練

5. 製造方法等の変更業務②

指摘事項

品質に影響を与えるおそれのある製造・試験方法等の変更について製造業者から連絡を受けたとき、品質保証責任者が、手順に沿って内容を評価し、製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、記録管理されたい(軽度の不備)

→原薬製造業者、製剤製造業者から連絡を受けていたが、記録を保管しているだけで、内容について評価確認せずにいたことから指示。

6. 外部の専門家等の利用

「製造管理及び品質管理の確認業務」、「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業務」の確認及び結果の作成を外部の専門家等を利用して実施することは可能。(GQP事例集Q10-02)

- 利用する専門家の信頼性確保や確認内容が適切であるかについては品質保証部門で判断する。(GQP事例集Q10-02)
- 外部の専門家を利用する場合の手順を文書化しておく。(GQP事例集Q10-02)
- 外部の専門家を利用する場合の手順は、「その他品質管理業務を適正かつ円滑に実施するために必要な手順書」として、本手順とは別に規定する。(GQP事例集Q6-04)

製造業者等の取決め <GQP省令 第7条>

製造業者等の取決め

- ① 当該製造業者等における製造及びその他の製造に係る業務（以下「製造業務」という。）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
- ② 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件
- ③ 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
- ④ 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法

製造業者等の取決め

- ⑤ 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
- ⑥ 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
 - 1) 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
 - 2) その他当該製品の品質等に関する情報
- ⑦ その他必要な事項

1. 取決めの対象

(1) 取り決め対象

- ① 製造業者（国内、国外）
 - 製剤の製造業者（包装等の製造業者を含む）
 - 原薬の製造業者
- ② 試験検査業務を行う者（外部の試験検査機関）
- ③ 原薬を製造業者に販売する卸売販売業者
- ④ その他

2. 取決め時の注意事項

- ① 製造業者との取決めは、契約書の形態をとることは差し支えないが、単に契約書を保存するのではなく、品質管理業務手順書等の適切な箇所に取り決め事項を記載する必要がある。
(GQP事例集Q7-05)
- ② 取決め締結者は、企業(製造販売業者、製造業者)として責任を有するものとすべきである。
- ③ 輸入する医薬品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、輸入しようとする医薬品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事例集Q7-10)

3. 取決め事項①

① 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

➤ 例えば、以下の事項について取り決める。

1)確認の対象：製造所の構造設備、基準書、手順書、記録類等

2)確認の実施頻度

製造販売業者として、当該製品等の製造頻度等を考慮し適切に定める。

3)確認方法：実地確認、書面確認等

4)確認結果の報告方法

5)改善措置の指示方法、改善実施結果の確認方法

6)改善措置の実施結果等の報告方法

3. 取決め事項②

指摘事項

製剤製造業者との取り決めにおいて、規定に則して定期的な確認を行うこと。また、実地調査の実施について検討すること。(中程度の不備)

→ 規定はあるが、定期的な確認を実施していなかったもので指示。

取決め書に基づき製剤製造業者への定期的な確認について実地調査を実施することが必要。原薬製造所、外部試験機関に対しても同様。

3. 取決め事項③

指摘事項

製造業者との取り決めにおいて、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の製造開始前の確認について規定すること。
(中程度の不備)

→前回指示未対応のため再指示

取り決め書に規定の上、新たに委託する業者や、これまでに他品目で委託していても、新たな品目の委託を開始する時には製造開始前の確認を適切に実施すること。

3. 取決め事項④

- ② 製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
- 運搬時及び保管時における品質管理の方法としては、その条件及びそれらの表示確認等、受渡し時における外装の汚染及び破損の有無、温度管理の必要な製品については輸送・保管時の温度記録の確認等が考えられる。(GQP事例集Q7-11)
 - 例えば、以下の事項について取決める。
 - 1) 運搬時の梱包形態
 - 2) 運搬の方法及び条件
 - 3) 温度管理が必要な原薬・製品についての運搬時の管理記録等
 - 4) その他、品質確保のために必要な事項

3. 取決め事項⑤

③ 製造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

<記載例>

- ▶ 変更管理の対象範囲、連絡方法、変更の実施状況の確認
- ▶ 電子メール、電話、ファクシミリ等の手段及びそれらの番号又はアドレスを取り決めておく。

なお、責任者が不在等の場合であっても、連絡が速やかにとれるよう、その対処方法についても十分留意する必要があるため、連絡担当者を複数名指定するのが望ましい。

(GQP事例集Q7-12)

3. 取決め事項⑥

指摘事項

製剤製造業者、原薬製造業者との取り決めにおいて、連絡担当者等の不在時の対応等を明確に規定されたい。(軽度の不備)

→製剤製造業者、原薬製造業者との取り決めにおいて、連絡担当者が一名ずつであったので、随時改訂等の際に、複数名規定するよう指示。

連絡責任者が不在時に対応が適切にできるように規定。

3. 取決め事項⑦

＜3者間契約＞

基本は2者間にて取決めを締結

① 原薬を卸売販売業者から購入する場合

➤ 卸売販売業者を含む3者とする（GQP事例集Q7-07）

② 製造販売業者、製剤製造業者、原薬製造業者において、原薬に関する取決めを結ぶ場合

➤ 製造販売業者と原薬製造業者との関係を主体とし、製剤製造業者を関与させた3者とする

（GQP事例集Q7-08）

3. 取決め事項⑧

< 3者間契約 >

- ③ 外国製造業者で製造される製品に使用される原薬の場合
 - 原薬メーカー(外国)との取決めは必要。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3者とする。
(GQP事例集Q7-09)
- ④ 輸入先製造業者との連絡における責任者について、外国製造業者からの直接輸入ではなく、輸入先販売業者を通じ輸入される場合
 - 製造販売業者、輸入先製造業者、輸入先販売業者との3者により取決めを行い、輸入先販売業者の位置づけを明確にし、必要な情報が速やかに製造販売業者に連絡される体制が確保できるならば、輸入先販売業者の担当部署が製造販売業者に対する連絡の窓口になる場合もあり得る。(GQP事例集Q7-14)

4. 製造業者等との取決め

指摘事項

- 取決めについて、「製品仕様書のとおり」と記載されているが製品仕様書が確認できないものがあるため、用意されたい。(軽度の不備)
- 原薬製造所との取決めに当該製造業者等における出荷に関する手順を追加されたい。(軽度の不備)
- 製剤及び原薬の製造所との取決めにおいて、定期的な確認の具体的な頻度、方法を追加されたい。(軽度の不備)

適切な管理のために

確認事項

- ① 省令等に規定された項目が適切に規定されているか。
- ② 原薬の製造所の変更や運用方法の変更があった際等に、取決めの締結や手順書等の改訂を行っているか。
- ③ 規定された内容どおりに運用されているか。
 - 規定しているのに使用していない様式はないか。
 - **定期的な確認**は、製造販売業者として責任をもって実施しているか。



手順書等の再確認

過去の薬務課の指摘に対する改善報告書の確認・反映

ご清聴ありがとうございました。

