

二. 適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順

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を記載する。

<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を記載する。

<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. 用語の定義

総則に定めるもののほか、社内で独自に定める用語を規定する。本文中に（注）として規定する方法や別に用語集として定める方法もある。

4. 責任者等と役割

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の指定と役割を規定する。

4-1 製造管理及び品質管理の確認業務

(1) 製造業者等で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を確認する責任者をあらかじめ指定する。

①当該責任者は、品質保証部門の者（品質保証責任者を含む）であること。

②当該責任者は、業務の内容を熟知した者をあらかじめ当該業務の責任者として指定した者であること。

(2) 当該責任者は、以下の業務を行う。

①製造業者等における製造管理及び品質管理が、GMP基準に基づき、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。

②製造業者等における製造管理及び品質管理が、当該製造業者等との取決めに基づき、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する。

③上記①及び②における「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をいう。

④責任者が品質保証責任者以外の者である場合には、上記①及び②の結果を品質保証責任者に対して文書により報告する。

(3) 品質保証責任者は、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、以下の業務を行う。

- ①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。
- ②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。
- ③上記②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。

(4) 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。

4-2 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

(1) 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場合に対応する責任者をあらかじめ指定する。

- ①当該責任者は、品質保証部門の者（品質保証責任者を含む）であること。
- ②当該責任者は、業務の内容を熟知した者をあらかじめ当該業務の責任者として指定した者であること。

(2) 当該責任者は、以下の業務を行う。

- ①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。
- ②上記①の「品質に重大な影響」については、製品の品質に責任を有する製造販売業者が、科学的根拠に基づいて、製品の特性や変更により生ずる可能性等も勘案して、適切に判断すること。（GQP事例集 Q10-05）
- ③責任者が品質保証責任者以外の者である場合には、上記①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。

(3) 品質保証責任者は、上記(2)の①の評価の結果、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、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する。

4-3 外部の専門家

(1) 上記 4-1 及び 4-2 の確認及びその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である。（GQP事例集 Q10-02）

ただし、外部の専門家等は、製造販売業者の責任において利用すること。

(2) 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こと。（GQP事例集 Q10-02）

(3) 外部の専門家を利用する場合の手順を文書化しておくこと。（GQP事例集 Q10-02）

- (4) 外部の専門家による確認及びその結果を、品質保証部門のあらかじめ指定した者に文書により報告をし、その結果の評価を品質保証部門のあらかじめ指定した者が行うこと。
- (5) 上記(4)の評価を品質保証責任者以外の者が行う場合には、その結果及び評価を品質保証責任者に対して文書により報告すること。
- (6) 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06-04)

5. 製造業者等への製造管理及び品質管理の定期的な確認

5-1 確認の方法

(1) 製造業者等への製造管理及び品質管理の確認方法を規定する。

(2) 確認方法には、例えば、以下の方法が考えられる。

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しており、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である。

- 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

5-2 確認の時期

(1) 製造業者等への製造管理及び品質管理の確認を行う時期を規定する。

(2) 確認には、以下の種類が考えられる。

① 定期的な確認

定期的な確認の実施時期について規定する。

< 注意事項 >

実施時期については、製造頻度等を考慮して決定するのが現実的であり、通常、製造業者等との取決めで規定する。

②不定期の確認

不定期の確認を実施する場合について規定する。例えば、以下の場合が考えられる。

- 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

5-3 計画・実施

製造業者等への製造管理及び品質管理の確認における計画・実施の手順を規定する。例えば、以下の事項が考えられる。

(1) 計画立案に関する事項

①確認実施担当者

②計画立案等の期日及び作成者、承認者等

承認者は、当該業務を行う責任者等（品質保証責任者を含む）が考えられる。

(2) 製造業者等に関する事項

①名称

②対象施設名

③所在地

(3) 確認に関する事項

①確認対象品目

②確認実施期日

③確認目的（定期、不定期）

④確認内容

(4) 実施の通知

確認を実施する製造業者等への連絡方法について規定する。

5-4 結果の記録及び報告

(1) 確認実施担当者が行う確認結果の記録に関する手順を規定する。

(2) 当該業務を行う責任者（品質保証部門のあらかじめ指定した者）が、品質保証責任者以外の者である場合には、品質保証責任者に対して文書による報告手順を規定する。

(3) 確認結果について、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。ただし、当該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、「6. 製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合の措置」に従い、報告する必要がある。

(4) 当該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、「6. 製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合の措置」に従い対応する。

<規定に当たっての注意事項>

以下に示した対象となる施設に関する規定等を定めておくことが望ましい。

- (1) 製造業者等への確認において、対象となる施設には以下が考えられ、自社に該当するそれぞれの施設を想定して規定する必要がある。製造業者等との取決めにおいて、別途、規定して運用することも考えられるため、その旨の規定を行うことが望ましい。

①原薬の製造所

1) 同一法人の製造所

- i. 製造販売業者と製造業者が同一所在地の場合
- ii. 製造販売業者と製造業者の所在地が異なる場合

2) 別法人の製造所

②製剤の製造所

1) 同一法人の製造所

- i. 製造販売業者と製造業者が同一所在地の場合
- ii. 製造販売業者と製造業者の所在地が異なる場合

2) 別法人の製造所

③外部の試験検査機関

1) 同一法人の試験検査機関

2) 別法人の試験検査機関

④その他

- (2) 上記(1)の施設を想定して、該当する施設が多い場合には、以下に記載する各項目において、施設別の規定を行うと明確になりわかりやすいと考えられる。

例えば、製剤の製造所において、別法人の製造所のみを想定した規定を行った場合、同一所在地の自社製造所も同様に対応しなければならなくなるが、それぞれについて規定していると、別法人の場合と比較して簡便化することができる。簡便化できる例として、以下の事例が考えられる。

- ①自社製造所のGMPの自己点検時期に併せて、製造販売業者の定期確認を実施する規定にしておくことで、事前の定期確認実施の際の文書発出や確認作業、結果、評価、報告等を製造販売業者と製造業者が同時にすることが可能となる。

- ②製造管理及び品質管理に関し、改善が必要になった場合の措置（変更管理を含む）を製造所と一体となって実施することが可能である。ただし、GMP関連文書（手順書等）との整合性を図る必要がある。

- ③製造業者等への情報提供の方法

6. 製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合の措置

製造業者等への製造管理及び品質管理の確認の結果、改善が必要と評価された場合の措置について規定する。

- (1) 品質保証責任者は、当該製造業者等に対して、改善等の所要の措置を講じるよう文書による指示を行う。

- (2) 上記(1)の文書には、例えば、以下の事項が記載されていること。

①製造業者の名称

②対象施設名

- ③対象品目
- ④改善指示事項
- ⑤改善に関する計画書等の提出期日等

(3) 当該製造業者等より、改善結果又は改善計画に関する報告を文書で求める。

(4) 品質保証責任者は、製造業者等の改善等の報告を確認し、以下の事項に関する手順を規定する。

- ①製造業者等の改善等措置の実施結果を適正に評価する事項
- ②必要に応じて実施する、当該製造所等の実地確認に関する事項
- ③上記①及び②の記録の作成に関する事項
- ④改善等措置の評価及び実地の確認の結果を総括製造販売責任者に対して、文書による報告に関する事項

7. 変更連絡の措置

変更について製造業者等から連絡を受けた場合の手順について規定する。

(1) 変更の内容の評価について規定する。例えば、以下の事項が考えられる。

①品質への影響

品質への影響は、②以降の検討も踏まえて、総合的に評価すべきと考える。

②当該製造所等の実地確認の必要性

当該変更の連絡では、変更内容が把握できない場合や品質への影響が判断できない場合等に、必要に応じて実地確認を行うものである。

③バリデーションの必要性又はバリデーションの実施結果の評価

変更前のバリデーションの実施の必要性を検討するか、又は、変更前に実施したバリデーション結果を検討し、品質への影響の評価を確認する。

④製造販売承認書との関連（一部変更承認申請、軽微変更届）

変更内容が、製造販売承認書から逸脱しないかを検討する必要がある。

⑤安定性

製品の安定性について評価する必要がある。例えば、加速試験、相対比較試験等安定性試験の必要性についても検討する。

⑥その他

製剤特性等の影響を検討する必要がある。

(2) 上記(1)の検討結果に基づく手順を規定する。例えば、以下の場合が考えられる。

①品質への影響がある又はそのおそれがある場合

当該変更は行わないことが考えられる。

②品質への影響がほとんどないと明確にいけない場合又は現在の資料等では判断できない場合

当該変更の可否を、以下の資料に基づき、判定することが考えられる。

- 1) バリデーション、安定性試験、その他の実験等の実施
- 2) 追加資料の要求
- 3) その他

③品質への影響がほとんどないと考えられる場合

当該変更は可能と考えられる。

- (3) 上記(2)の手順には、製造業者等への連絡方法を含むものである。
- (4) 変更後の評価及び措置（必要に応じて実施する措置を含む）についての手順を規定する。例えば、以下の事項が考えられる。
- ①製造業者等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及び評価
 - ②バリデーシヨンの実施状況の確認及び評価
 - ③安定性試験結果の確認及び評価
 - ④関連部署への連絡
 - ⑤関連する者に対する教育訓練
- (5) 上記(1)～(4)の業務を品質保証責任者以外の者が実施した場合には、当該結果を品質保証責任者に対して文書により報告する。
- (6) 上記(4)の評価の結果、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の手順を規定する。この場合、品質保証責任者は、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する必要がある。

8. 情報の提供

製造業者等に対する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提供について規定する。例えば、以下の事項が考えられる。

- (1) 原材料や製品に関する品質情報（副作用情報を含む）
- (2) 情報の提供方法
- (3) その他、品質保証責任者が必要と判断する情報（安全管理責任者からの情報を含む）

9. 記録

- (1) 製造業者等への製造管理及び品質管理の定期的な確認、並びに変更連絡の措置に関する報告書及び記録書類等の作成、その保存等について記載する。
- (2) 記録書類等の保存期間は、「文書及び記録の管理に関する手順書」等に規定しておく。

10. 記録等の様式

必要に応じ記録書類の様式をあらかじめ定めておくことが望ましい。