

V. 製造業者等との取決め

1. はじめに

製造業者等との取決めは、GQP省令（平成16年9月22日厚生労働省令第136号）の第7条に基づき、製造業者等における医薬品の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、製造販売業者が製造業者等に製造委託する製品に関し、必要な事項を取り決めるものである。

2. 取決め対象

取決めを行う「製造業者等」とは、製造販売承認書の製造方法欄に記載された以下の者である。

(1) 製造業者（製剤の製造業者、原薬の製造業者、包装・表示・保管を行う製造業者）

①国内製造業者

②外国製造業者

(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

なお、その他の者との取決めの有無については、品質管理のために管理監督を行う必要性を考慮したうえで、製造販売業者として適切に判断する。（GQP事例集 Q7-01）

3. 取決め時の注意事項

(1) 取決めの方法については、契約書本体で取決め内容を明らかにする形式の他、取決め内容が外部に明らかとなる形式で定めることとしてもよい。（GQP事例集 Q7-05）

(2) 製造販売業者と製造業者が同一法人である場合においては、当該法人としての管理規定において、製造販売業者、製造業者としての関係が適切に規定されていればよく、契約書や取決め書等の取決めの形態にこだわるものではない。（GQP事例集 Q7-04）

ただし、社内規定である手順書等に明記して管理する場合にあっても、契約書の形態と同様に、品目リスト等を作成し、締結品目を明確にしておく必要がある。

(3) 取決めは、製造業者等との2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3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するものではない。

（GQP事例集 Q7-09）

- (4) 原薬の製造業者が、小分け若しくは最終精製のみを行っている業者の場合、その前の工程を行う原料の製造業者が、当該製品に係る製造販売承認事項としてその製造所が記載されていれば、製造販売業者は取決めを行う必要がある。製造販売承認事項とされていない製造所にあつては、製造販売業者が品質管理のために管理監督を行う必要性を考慮したうえで、取決めの有無を適切に判断する。(GQP事例集 Q7-02)
- (5) 一の製品の製造が、同一法人の複数の製造所(例えば、原薬工程・製剤工程・包装工程)で行われる場合、個々の製造所と取決めを行うことが基本である。ただし、取決め事項を文書化するうえで、製造業者で共通する事項については、当該事項が適用される製造所を明記するなどにより、製造販売業者と当該製造所との権利・義務関係に支障を来さない適切な方法で一括して取り決めることは可能である。(GQP事例集 Q7-03)
- (6) 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決め事項を記載する必要がある。(GQP事例集 Q7-05)
- (7) 原薬を卸売販売業者から購入する場合、製造業者と直接取決めを行うことが基本ではあるが、卸売販売業者を含む3者により取決めを行うことでもよい。(GQP事例集 Q7-07)
- (8) 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て3者間で取り決めることも可能である。(GQP事例集 Q7-08)
- (9) 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)
- (10) 取決めを行う内容(手順等を含む)と社内の手順書等と整合性を図る必要がある。
- (11) 取決め時の締結者は、企業としての責任を有するものとすべきである。本取決めは、GQP省令に基づく製造販売業者と製造業者等との取決めであるため、GQP省令、GMP省令に係る責任者を締結者とする必要がある。例えば、以下の例が考えられる。
- ①製造販売業者 …………… 総括製造販売責任者、品質保証責任者
 - ②製造業者 …………… 医薬品製造管理者
 - ③外部の試験検査機関 …… 施設長、部門長
- (12) 取決めの締結時、締結は会社印及び個人印(責任者印、担当者印)又は職責印(総括製造販売責任者の印、品質保証責任者の印)で行うことを推奨する。

4. 取決め事項

以下の事項について取決めを行う。

取決めを行うに当たり、「製造販売業者と製造業者の取決め見本」（平成 17 年 2 月 1 日付け日薬連発第 52 号）を参照するとよい。

4-1 原薬製造業者、製剤製造業者の場合

(1) 製造販売業者の名称及び住所

(2) 製造業者の名称及び住所、製造所の名称及び所在地

(3) 品名

①原薬の場合は、一般名及び商品名

②製品の場合は、販売名

(4) 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

①「範囲」及び「手順」は、GMP 省令で求める製品標準書への記載等を通じ、製造業務に適切に反映される必要がある。

②製造業者の製造所情報

1) 製造業者の名称及び住所

2) 製造所の名称及び所在地並びに製造業許可区分、製造業許可番号等

本品目に係る保管倉庫を、別途、製造業として許可を取得している場合、個別に取決めを行うことを基本とするが、本取決めに包括して取決めを行うことも考えられる。

③製造業者の行う製造業務の範囲

当該原薬又は製品の全体の流れを製造フロー図等で示し、当該製造業者（製造所）で製造する範囲を示すことなどが考えられる。

④製造業者が実施する製造工程及び試験・検査の概要

製造工程のフロー図を示し、製造条件・工程検査及び試験・検査のサンプリング、規格値等を示す。

⑤上記の③と④については、両項を包括した形式も考えられる。

(5) 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件

①「技術的条件」は、GMP 省令で求める製品標準書への記載等を通じ、製造業務に適切に反映される必要がある。

②MF に登録され、当該承認に引用される事項であっても、製造販売業者へ開示すべき事項や、製造販売業者が品質管理を行ううえで必要な事項は取り決める必要がある。（GQP 事例集 Q7-06）

③製造管理及び品質管理に関する手順

具体的な製造管理及び品質管理の手順は、製造業者の当該品目に係る製品標準書に定めることも可能である。

④出荷に関する手順

製造所からの出荷に際して、送付する書類等について規定する。例えば、以下のものが考えられる。

- 1) 試験成績書
 - 2) 製造管理及び品質管理の結果を適切に評価した旨の文書
 - 3) 逸脱等の有無とその措置に関する文書（又は記録の写し）
- ⑤製造業者の出荷規格又は受入規格
- (6) 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
- ①「定期的な確認」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。
 - ② 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
- (7) 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
- ①「運搬及び受渡し時における品質管理の方法」は、GMP省令で求める製品標準書への記載等を通じ、製造業務に適切に反映される必要がある。
 - ②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)
 - ③例えば、以下の事項について取り決める。
 - 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
例) 高温多湿、直射日光を避ける。
- (8) 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
- ①例えば、以下の事項について取り決める。
 - 1) 変更管理の対象範囲
 - 2) 連絡方法
 - 3) 当該変更の実施状況の確認
 - ②製造方法、試験検査方法等に係る事前連絡の方法等については、GMP省令で求める製品標準書への記載等を通じ、製造業務に適切に反映される必要があること。
 - ③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)
なお、連絡担当者は、業務内容ごとに設定することも考えられる。

- ④外国製造業者との連絡についての責任者について、直接的な品質保証に関わらない購買機能の職責の者を指定しても差し支えないが、この場合、連絡窓口としての責任者が、外国製造業者から入手した情報を品質保証部門へ速やかに報告できる体制を確立しておく必要がある。（GQP事例集 Q7-13）
- ⑤輸入先製造業者との連絡についての責任者について、外国製造業者から直接輸入されるのではなく、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、製造業者等からの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）

(9) 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
 - 1) 「その他当該製品の品質等に関する情報」には、品質に関する情報の疑い又はおそれがある情報も含まれる。また、製造所において逸脱管理を実施した内容も含まれる。（GQP事例集 Q7-15）
- ③例えば、以下の事項について取り決める。
 - 1) 品質等に関する情報について
 - 2) 製造業者等に対する指示について
 - 3) 改善状況の実施確認について

(10) 製造業者が市場への出荷の可否の決定を行う場合の事項

当該製造業者に市場への出荷の可否の決定を行わせる場合には、以下について取り決める必要がある。なお、取り決めに当たり、「市場への出荷に関する手順書」との整合性に注意する必要がある。

- ①製造業者が行う市場への出荷の管理に関する手順
- ②市場への出荷の可否の決定を行う者
- ③上記①の手順からの逸脱等^{*1}があった場合の措置
 - 1) 品質保証責任者への連絡等の方法
 - 2) 品質保証責任者からの指示等の方法
- ④市場への出荷の可否の決定の結果等^{*2}を品質保証責任者に対して文書による報告に関する事項
- ⑤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に関する事項
- ⑥上記⑤の確認の結果、改善等が必要な場合の措置に関する事項
- ⑦製造販売業者は、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。
- ⑧上記⑤の確認及び上記⑥の措置等に関する事項は、上記「(6) 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」と包括的に取り決める方法もある。

- *1 「逸脱等」とは、逸脱の疑い又はそのおそれがある場合も含むものである。
- *2 「市場への出荷の可否の決定の結果等」には、以下に掲げるものが考えられる。
 - i. 医薬品の出納記録（販売名・ロット番号・出納数量・出荷先等）
 - ii. 製造管理及び品質管理の結果の評価に係る記録
 - iii. 製造販売業者から提供された市場への出荷の可否の決定に影響のある品質、有効性及び安全性に関する情報の評価に係る記録
 - iv. 市場への出荷の可否の決定に関する記録（販売名・ロット番号・決定者・決定日等）

(11) 製造業者が市場へ製品等を出荷する場合の事項

製造販売業者等（当該製造業者を除く）における市場への出荷の可否の決定に基づき、当該製造業者の製品等保管庫から直接製品等を市場に出荷する場合の取扱いについて取り決める。

- ①市場への出荷の可否の決定前に、製造業者から製品等が市場に出荷されないよう、製造販売業者による製造業者への製品等の市場への出荷の指示に関する事項
 - 1) 出荷先
 - 2) 出荷数量
 - 3) 指示方法
- ②製造業者から市場に出荷した記録等の報告に関する事項
 - 1) 出納記録等
 - 2) 報告方法

(12) その他必要な事項

- ①「その他必要な事項」とは、GMP省令で求められるロット参考品の保管に関する事等が含まれる。
- ②参考品の保管について、例えば、以下の事項について取り決める。
 - 1) 参考品の保管量
 - 2) 参考品の保管期間
 - 3) 参考品の保管条件（容器、温度等）
 - 4) その他、当該原薬・製品について保管上の注意事項等
- ③必要に応じて当該取決めの有効期間
- ④当該取決めの部数や保有について

4-2 外部の試験検査機関の場合

(1) 製造販売業者の名称及び住所

- ①製造業者を介して3者での取決めとなる場合には、製造業者（製造所）の名称及び住所（所在地）

(2) 試験検査機関の名称及び住所

(3) 試験検査委託品目に関する事項

- ①試験検査品目
- ②試験検査の項目

③規格及び試験検査方法

- 1) 日本薬局方等公定書の試験を実施する場合には、規格及び試験検査方法を簡略記載することが可能である。
- 2) 製造販売承認書に規定の規格及び試験方法等の個別に設定された規格及び試験方法を委託する場合は、当該規格及び試験方法を明記する必要がある。

④検体数量（保存検体含む）

(4) 試験検査方法に関する技術的条件

- ①試験検査の実施に当たり、試験検査機関は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年12月24日厚生労働省令第179号）」を遵守しなければならない。
- ②試験検査の委託者は、試験検査機関に対し、本試験を実施するに当たり、必要な技術情報を提供しなければならない。例えば、原薬等日本薬局方等の公定書に定められた試験検査を実施する場合には、技術的な情報は日本薬局方技術情報等で提供されているが、必要に応じて、情報の提供を行う。製品に関する試験は、個々の製造販売承認書に規定されているため、試験に関する技術的条件を開示し、提供する必要がある。

(5) 検体の運搬及び受渡し時における品質管理の方法

①検体の運搬方法

以下の方法が考えられる。

- 1) 委託者自ら持参する。
- 2) 宅配便や郵送による送付
必要に応じて、温度に関する規定を行う。

②検体に添付する書類等

例えば、以下の書類等が考えられる。

1) 試験検査依頼書

- i. 試験検査依頼日（委託日）
- ii. 試験検査依頼者
- iii. 品名
- iv. 製造番号（ロット番号）
- v. 試験方法
- vi. 送付量
- vii. 保管上の注意事項
- viii. その他、必要事項

③検体受取り時の確認

- 1) 外観（容器・被包の破損の有無、検体の変色等）
- 2) 添付書類等
- 3) 検体数量

④検体受取りの連絡方法（異常時の連絡含む）

(6) 報告

①試験検査結果の報告内容について規定する。

例えば、試験検査結果の報告方法として試験検査成績書の発行が考えられるが、試験検査成績書に記載する項目として以下の事項が考えられる。

1) 試験検査成績書には、次の事項を記載するものとする。なお、規格値及び試験検査の結果が数値で得られる場合においてはその数値を明示するものとする。（GMP事例集 11-3 準用）

- i. 当該外部試験検査機関の氏名（法人にあつては名称）及び連絡先等
- ii. 当該外部試験検査機関による試験検査の実施年月日
- iii. 当該製造販売業者等の氏名（法人にあつては、名称）及び連絡先等
- iv. 当該外部試験検査機関による試験検査の結果の判定年月日
- v. 試験検査結果

② 試験検査結果の報告方法について規定する。

以下の方法が考えられる。

- 1) 郵送
- 2) ファクシミリ等
- 3) 上記の複合型

(7) 記録の保存

① 試験記録の保存（生データを含む）は、試験検査機関が保存する場合と試験検査の委託者（製造販売業者等）が保存する場合が考えられる。

1) 試験検査機関が保存を行う場合

- i. 記録の保存方法について規定する。
- ii. 記録の保存期限について規定する。
- iii. 記録の保存期間内において、試験検査の委託者（製造販売業者等）から、試験結果の閲覧の要望があつた場合には、当該試験結果を閲覧することができる若しくは、写し等を提供する規定を行う。

2) 試験検査の委託者（製造販売業者等）が保存を行う場合は、試験検査機関から試験検査の委託者に試験の記録を提供する方法を規定する。

② 製造業者等又は当該外部試験検査機関の一方において試験検査記録書の原本を、他方においてその写しを保存するものとし、直ちに利用することができるようにすること。（GMP事例集 11-3 準用）

(8) 試験検査検体の取扱い

試験に用いた検体の残余の取扱いについて規定する。例えば、以下の事項が考えられる。

① 試験検査の委託者に返送する。この場合、返送方法を規定しておく。

② 試験検査機関で一定期間保管後、適切に廃棄する。この場合、保管する期間を規定しておく。

③ 試験検査機関にて適切に廃棄する。

(9) 定期的な確認及び改善指示

① 当該試験検査機関において、適正かつ円滑に試験検査が実施されていることを、必要に応じて実地に確認させること。（GMP事例集 11-3 準用）

② 製造販売業者等が当該外部試験検査機関の試験検査設備について実地の確認を行うこと、並びに必要に応じて自らが迅速かつ適切に利用することができるように取決めを行つておくこと。（GMP事例集 11-3 準用）

③当該試験検査機関において、適正かつ円滑に試験検査が実施されていることについて定期的な確認を行うことを規定する。

例えば、以下の事項について取り決める。

1) 確認の対象

試験設備（校正含む）、試験手順書、試験検査員に対する試験検査に関する教育訓練記録等

2) 確認の実施頻度

製造販売業者として、試験検査の委託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

④定期的な確認において、改善等が必要と認められた場合の措置

(10) 変更管理及び逸脱管理

①試験検査方法等の変更は、試験検査の委託者（製造販売業者等）がその変更について連絡を受け、かつ承認しない限り行われたいものとする。 (**GMP事例集 11-3 準用**)

②試験検査において、試験結果に影響を及ぼす逸脱等が発生した場合について取決めを行うこと。

(11) 連絡方法及び連絡担当者

試験検査の委託に関し、連絡する方法及び連絡担当者を定めておく。

(12) その他必要な事項

①いわゆる「再委託」は原則として行ってはならないものと規定すること。 (**GM P事例集 11-3 準用**)

②製造販売承認書の内容を開示するものであるため、必要に応じて、「秘密保持」に関する事項を取り決めることを推奨する。

4-3 その他

その他、例えば、以下の者と取決めを行う必要がある場合には、上記 4-1 及び 4-2 を参考に適切に取決めを行う。

(1) 原薬を製造業者に販売する卸売販売業者（製造販売承認書の製造方法欄に記載された場合） (**GQP事例集 Q7-01**)

(2) 製造販売業者として、品質管理のために管理監督を行う必要性を考慮したうえで、取決めが必要と判断した者。 (**GQP事例集 Q7-02**)

5. 運用上の注意事項

(1) 取決めにて規定した連絡責任者、連絡担当者又はこれらの連絡方法（例えば、電子メール、電話、ファクシミリ等）が変更になった場合には、当該取決めに従い、速やかに連絡する。

- (2) 取決め内容に変更が生じた場合は、当該取決めに従い、改訂を行う必要がある。
しかし、上記(1)のように、製品等の品質に影響を及ぼさない軽微な変更事項については、連絡文書を当該取決めに添付することで管理を行い、他の変更による改訂時に併せて変更することで差し支えない。

6. 電磁的記録による契約等

- (1) GQP省令に規定する文書による報告又は指示について、電磁的記録により行う場合には、運用方法、管理方法等を製造販売業者並びに製造業者で取り決めること。
- (2) 上記(1)の電磁的記録により行う場合には、別途、「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」(平成22年10月21日付け薬食監麻発1021第11号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)に従う必要がある。