

① 製造販売業者と製造業者の連携に関する研究会
検討報告書

目次

はじめに	1
第1章 製造販売業者と製造業者の連携に関するアンケート調査	
1 概要	2
2 アンケート調査方法	2
3 用語の解説	3
4 アンケート項目一覧	5
5 アンケート調査結果	9
6 アンケート全体を通しての考察	51
7 参考資料	51
第2章 製造販売業者と製造業者の連携に関する事例調査及び改善案	
1 概要	52
2 検討事例一覧	53
3 事例検討	54
製造販売業者と製造業者の連携に関する研究部会 参加者一覧	76

はじめに

平成 17 年 4 月 1 日に施行された「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 136 号）」（GQP 省令）において、製造販売業者と製造業者の要件や役割が規定され、過去 20 年間に渡り、各社とも GQP 省令に基づいた業務体制を構築するとともに、互いの連携強化を推進してきたものと思われます。しかしながら、現在でも品質情報の連絡不備による薬事対応の遅延や、それに起因した供給問題が発生している状況が認められています。

このような状況を踏まえ、令和 3 年度の厚生労働科学特別研究事業として「医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究」が行われ、医薬品の品質事案の再発防止に向けた GQP 制度の運用改善策について提言がなされました。また、令和 4 年 4 月 28 日には「医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（薬生監麻発 0428 第 2 号）」が発出され、「4. 品質情報等に関する情報提供及び措置」において、製造販売業者と製造業者との情報コミュニケーションについて記載がされました。

そこで、令和 6 年度（2024 年度）愛知県医薬品 GXP 研究会における本研究部会では「製造販売業者と製造業者の連携に関する研究」をテーマに掲げて、品質問題や供給問題の発生を未然に防ぐために、製造販売業者と製造業者の間の情報コミュニケーションをどのように構築し、強化すべきかの研究について取り組むことにしました。

本研究部会の取り組みとして、A 班と B 班に分かれて活動を行い、A 班では愛知県医薬品 GXP 研究会の令和 6 年度の研究部会に参加している会社を対象に、情報連絡のコミュニケーション体制、教育内容、GQP 取決め等についてのアンケート調査を実施し、関係各社の実状調査を行いました。B 班では、本研究部会での議論や、アンケート結果を踏まえ、各社が取り組みに苦慮していると思われる項目について原因分析を行い、本研究部会としての改善案をまとめました。

今回作成した報告書は、本研究部会としての活動成果であり、会社ごとの事情および企業形態等によって認識が異なってくる部分もあると思いますが、製造販売業者と製造業者の間の情報コミュニケーションを構築し、強化するうえでの参考として活用いただければ幸いです。

第1章 製造販売業者と製造業者の連携に関するアンケート調査

1 概要

本研究会 A 班では、業者間における連携不足に起因する供給の問題についてあらかじめ同テーマ部会内にて意見を集め、従前の報告も踏まえたうえで、情報連絡のコミュニケーション、教育内容、取決め自体若しくは取決め内容に何らかの要因があり、適切な連携を妨げているのではと考え、実状調査を中心に、情報連絡のコミュニケーション体制、教育内容、取決め内容等に触れたアンケート調査を実施しました。

本アンケート結果及び考察が、業種間の連携強化の一助になることを期待します。

2 アンケート調査方法

令和 6 年度愛知県医薬品 GXP 研究部会に参加している会社を対象に、Word ファイルのメール配信を用いて 2024 年 9 月 17 日から同年 9 月 30 日の期間でアンケート調査を実施しました。

セクションとして、「a. 企業形態」「b. 共通」「c. 製造業のみ」「d. 製造販売業のみ」「e. 海外製造所とのやりとり」に分けて行い、該当する企業形態毎に、対象となるセクションの質問に回答を頂きました。「e.」の質問以外は、国内での連携を前提とした質問です。

19 社より回答を頂き、集計後、表及びグラフを用いて結果をまとめ、考察を行いました。なお、回答は 19 社から得られていますが、複数回答可の場合や該当する設問に絞った場合において母数増減があることをあらかじめご了承ください。原則として無回答は回答扱いで母数に反映し、設問の主旨に沿わない回答の場合は非該当とし、母数に反映しておりません。また、記述式で得られた回答については、回答内容の原文ではなく集約・簡略化し掲載しています。

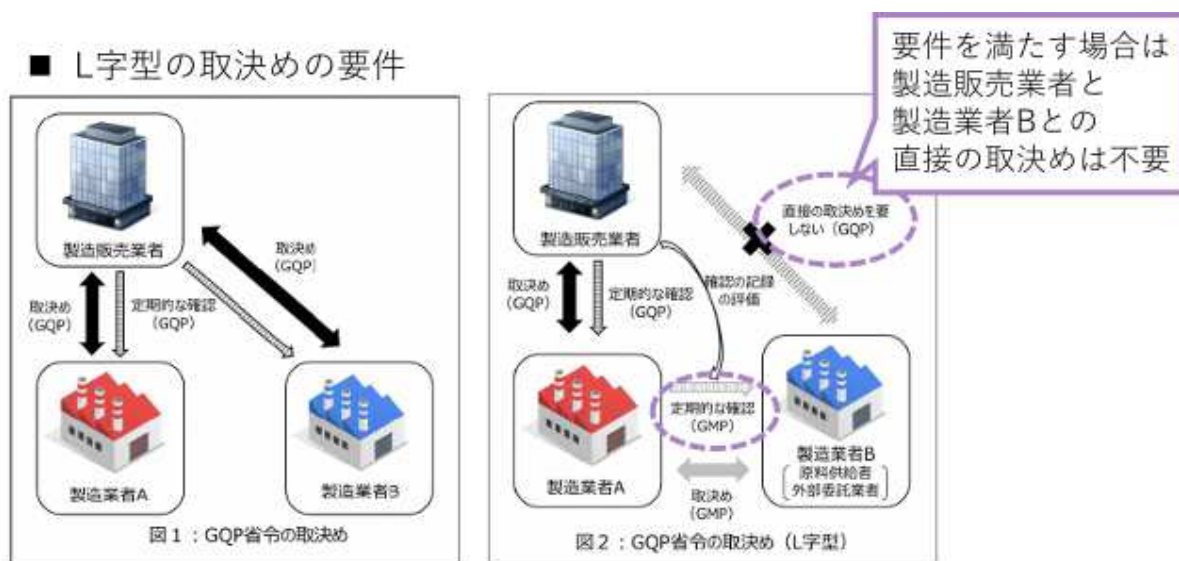
本アンケート結果は各社における一例であり、全ての会社に当てはまるものではありません。

3 用語の解説

L字型取決め

本アンケートに出てくる L 字型取決めの認識を共通のものとしたいため、下記参考図を用いて示します。参考図は「医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について」¹⁾中の L 字型取決めの関係図より抜粋しております。

(参考図)

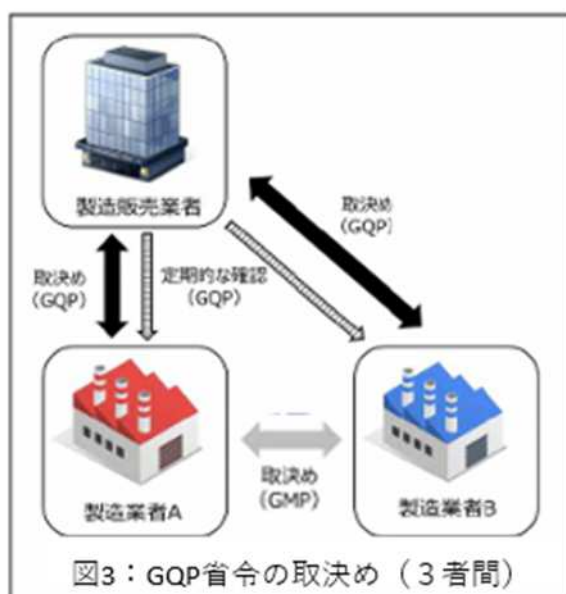


GQP 省令第 7 条に係る取決めは、製造販売業者と製造業者等との 2 者間において個々に行うことを基本とされており、製造販売業者は承認書の製造方法欄に記載がある者と取決めを締結する必要がありますが(参考図内：図1)、要件を満たす場合は、製造販売業者は製造業者Bとの直接の取決めは不要となります。この形態をL字型取決めと呼びます(参考図内：図2)。

3者間取決め

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り、これを 3 者間取決めと呼びます。

例として、どちらにも取決め(GMP・GQP問わず)のある製造業社Aが直接取引のない製造販売業者と製造業者Bを含めて取決めを交わす形態を指します。(図3)



製造販売業者

市場にある製品に対して最終的な責任を負う業者。以下、製販、製販業、製販業者、製造販売業は同義とします。

製造業者

製造販売業者の監督の下、適切な品質管理を行い、製造を行う業者。以下、製造業、製造所は同義とします。

原薬等登録原簿(マスターファイル)(MF)制度

国内又は外国の原薬等製造業者が原薬等の製造方法・製造管理・品質管理等に係る審査に必要な情報を事前に登録することで、製剤の承認申請者等に対し審査に必要な情報のうち知的財産(ノウハウ)に関わる情報を開示することなく、承認審査に供する制度です。以下、「MF」はこれを指します。

4 アンケート項目一覧

アンケート項目を以下に記載します。

(1) 企業形態

No.	設問
a-1	貴社の業態は以下のうちどれですか。
a-2	海外の製造所等と取決めがありますか。
b-1	該当する従業員数を選択してください。

(2) 【共通】連携に係る連絡状況等について

No.	設問
b-2	連携不足でどのような問題または困りごとがありましたか。また、生じた場合その要因として考えられるものを選択してください。(複数可)
b-3	海外取引先と比較して、国内取引先での連携不足の方が多いですか。
b-4	連携不足に起因する問題が生じる頻度はどの程度ありますか。
b-15	異常逸脱等「速やかな」連絡が必要な場合、 <u>実際に要した時間</u> はどの程度ですか。
b-16	取決め先との連絡手段でよく使用するツールは何ですか。

(3) 【共通】取決め等について

No.	設問
b-5	品質取決め等の内容について、[業務の範囲、業務の手順、試験検査方法、定期的な確認、改善指示、異常逸脱連絡、変更連絡、製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる情報の伝達、安定性モニタリング、承認書齟齬の点検、品質情報、回収処理、廃棄、文書及び記録の保管期間] <u>以外</u> で記載されている項目内容はありますか。
b-6	GQP 省令第7条の規定に基づく取決めは何社と締結していますか。
b-7	取決めの内容を決める際に主導する部門はどちらですか。
b-8	L字型取決めについてご存知ですか。
b-9	L字型取決めを利用していますか。
b-10	3者間取決めを行っていますか。 L字型取決めと比較した時のメリットは何だと考えますか。
b-11	取決め内容は見直しがされていますか。
b-12	国内管理人との取決めも含めて、必要な情報を提供する義務を付した取決めにしていますか。その際一番苦労したことがあればお答えください。
b-13	連絡様式について、取得したい情報の項目は充実していますか。また、連絡文書では情報内容が不十分で、再度連絡発信側に情報聴取する場合はどのような内容が多いですか。
b-14	変更連絡について、「品質に影響あり」の判断基準は取決めを結ぶ際に明確に定められていますか。変更等の連絡が発生した際、連絡期日を設けていますか。

(4) 【共通】連携に係る教育訓練の実態について

No.	設問
b-17	品質取決めの内容または関連する事項について、社内で教育訓練が実施されていますか。
b-18	担当窓口業務を引継する際、どのような教育訓練が実施されていますか。実施している場合、実効性が確認できる様式になっていますか。
b-19	変更・逸脱が発生した際に取決め書に従い、責任者（担当者）が対処できるように適切な教育を実施していますか。実施している場合、実効性が確認できる様式になっていますか。

(5) 【共通】コミュニケーション方法等について

No.	設問
b-20	取決め先とのコミュニケーションで工夫されていることはありますか。
b-21	取決め先と連絡会議等を行っている場合、どのくらいの頻度で行っていますか。連絡会議等を定期的に設けることによって、連携不足に起因する問題は減りましたか。
b-22	取決め先との連携不足に至った不備要因はどこにありましたか。

(6) 【製造業】主な業の種類について

No.	設問
c-1	製造業の区分を教えてください。

(7) 【製造業】取決め内容等について

No.	設問
c-2	GQP 省令第 7 条の規定に基づく取決めは何社と締結していますか。
c-3	製造販売業者との取決めの要求事項について困った事例はありますか。
c-4	GQP・GMP 省令に伴う品質管理の解釈について、取決め先と相違があり、指摘をされた、または指摘したことがありますか。その取決め先はどちらですか。
c-5	相違内容はどちらの考えに収束しましたか。
c-6	L 字型取決めにおいて、製造販売業者から監査結果の共有の依頼を受けたとき、監査書類様式に「問題ない」旨の選択肢がある場合、その根拠となる監査内容についてのチェック欄はありますか。
c-7	(製剤製造業者にお聞きします) 市場への出荷判定を製造販売業者より委託されている場合、出荷可否決定の報告に対する製造販売業者の判定評価の返答は満足するものとなっていますか。満足でない場合は理由も教えてください。
c-8	品質管理に必要な情報が十分に遅滞なく開示されていますか。
c-9	品質管理について取引先とやり取りを行う人員は充足していますか。

(8) 【製造販売業】取決め要求事項について

No.	設問
d-1	取決め要求事項で合意できず困った事例はありますか。

(9) 【製造販売業】GQP省令の認識について

No.	設問
d-2	製造業に対して、GQP省令の解釈に基づく品質管理の内容について相違を感じたことがありますか。相違を感じた場合、どちらの内容で感じましたか。
d-3	大小に関わらず異常逸脱等の連絡に関して、発生から何日以内に連絡がありますか。
d-4	品質管理に関する情報が十分に遅滞なく開示されていますか。
d-5	製造業者で実施されている教育訓練の内容を確認していますか。頻度、内容及び実効性についてお答えください。
d-6	取決め内容は製造業者に十分遵守されていると感じていますか。
d-8	L字型取決めにおいて、製造業者へ監査結果の共有の依頼を行う際、監査結果の様式について、「問題ない」旨の項目の根拠となる監査項目を列挙していますか。
d-9	GQP業務に携わる人員は充足していますか。

(10) 【海外製造所】連携に係る連絡状況等について

No.	設問
e-1	海外製造所（製剤製造所、原薬製造所、外部試験機関等）の責任者等と定期的に連絡を交わしていますか。
e-2	品質に影響を及ぼす変更や逸脱処理完了等が実施され、事後報告であったことから、出荷遅延等の支障に繋がってしまったケースはありますか。
e-3	海外製造所に対し、取決め書の理解が足りない、と感じたことはありますか。 理解不足の要因として当てはまるものがあればご回答してください。

(11) 【海外製造所】監査等について

No.	設問
e-4	海外製造所（製剤製造所、原薬製造所、外部試験機関等）の監査をどのように行っていますか。
e-5	監査で指摘した内容について、先方の対応に満足していますか。
e-6	監査にて、構造設備に懸念があり、取決め先の財源の関係で懸念が解消されない場合、どのような対応を取りましたか。

(12) 【海外製造所】教育訓練について

No.	設問
e-7	海外製造所への教育訓練またはその確認はしていますか。 その教育記録は実効性が確認できる様式になっていますか。
e-8	海外製造所側で行われる教育訓練は、自社が満足できる内容ですか。 満足していない場合は、どのような対応をしていますか。

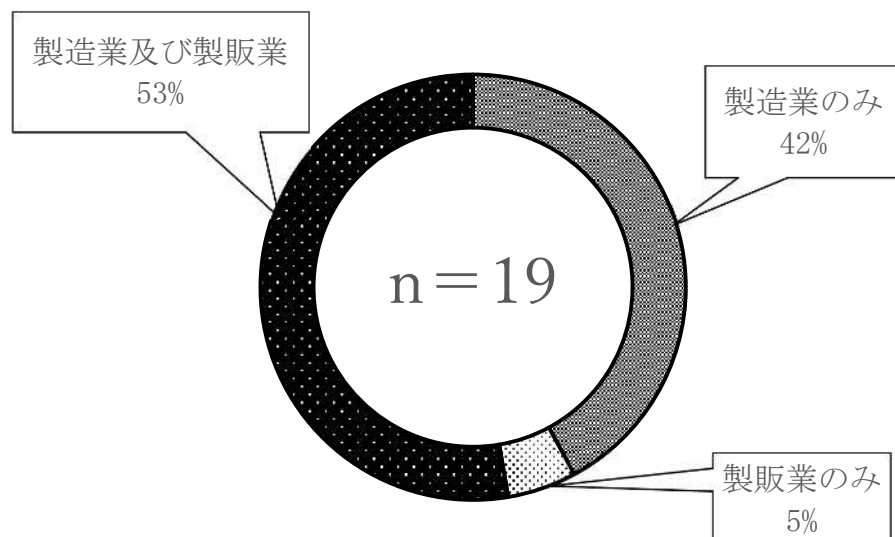
(13) 【海外製造所】国内管理人を介した情報取得について

No.	設問
e-9	MF 国内管理人との契約において、製造販売承認内容に影響を及ぼす変更を行おうとする際の情報提供義務を規定していますか。 できない場合はその要因等について教えてください。
e-10	MF 国内管理人の情報提供に満足していますか。 満足していない場合はその要因等について教えてください。

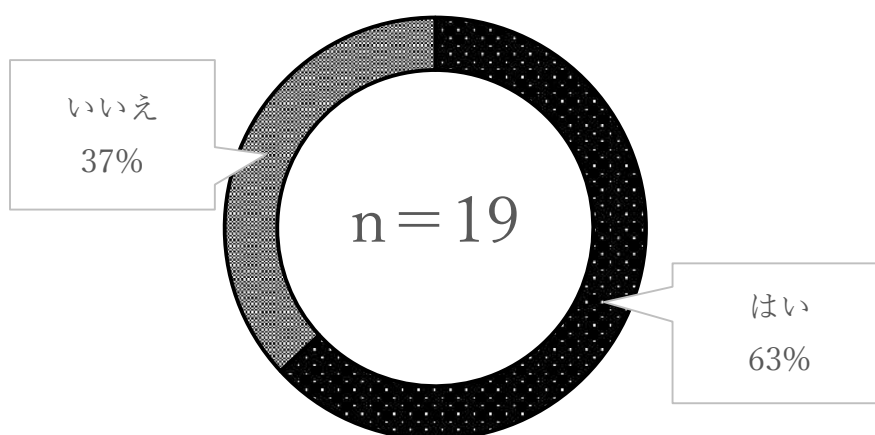
5 アンケート調査結果

(1) 企業形態

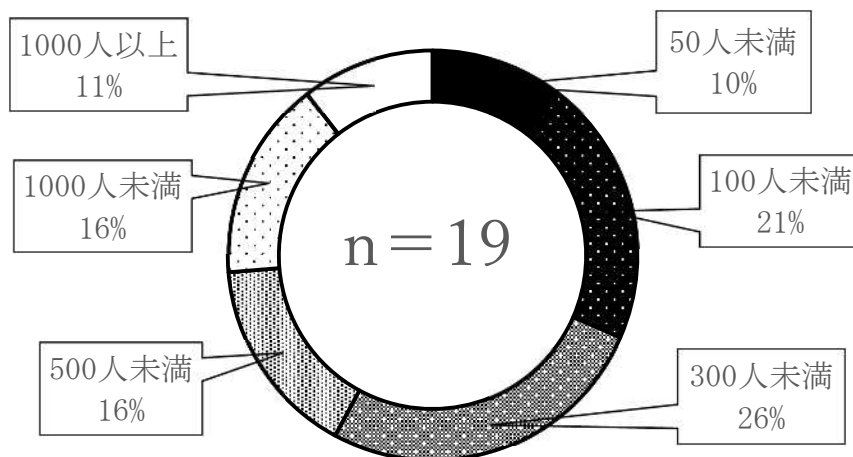
a-1. 貴社の業態は以下のうちどれですか。



a-2. 海外の製造所等と取決めがありますか。



b-1. 該当する従業員数を選択してください。



調査結果のまとめ及び考察

(a-1)

回答の得られた 19 社の内、10 社が製造業及び製販業両方の業態を持っています。また製造業のみが 8 社、製販業のみが 1 社でした。

(a-2)

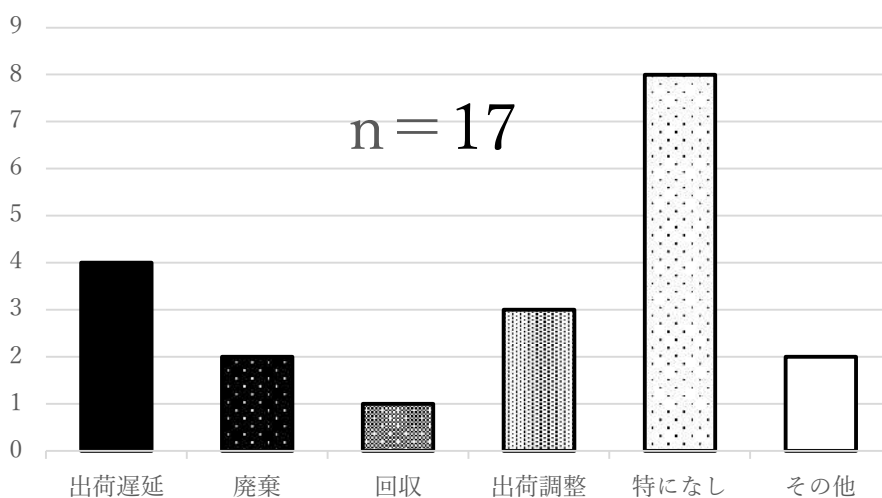
回答の得られた 19 社の内、11 社が海外の製造所等との取決めを締結しており、過半数を占めていました。

(b-1)

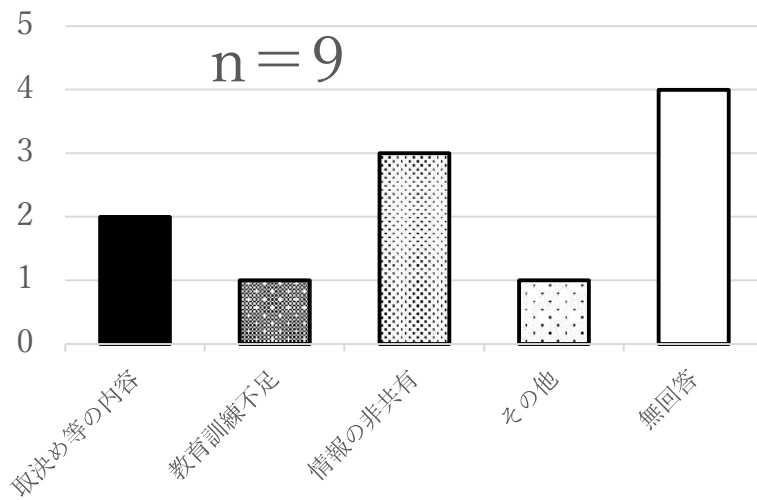
従業員数が 300 人未満の企業の回答が最も多く、幅広い規模の企業から回答が得られました。

(2) 【共通】連携に係る連絡状況等について

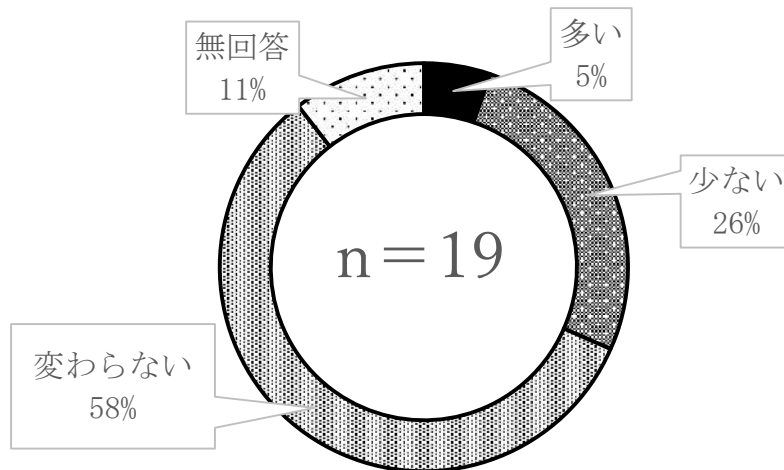
b-2. 連携不足でどのような問題または困りごとがありましたか。 (複数可)



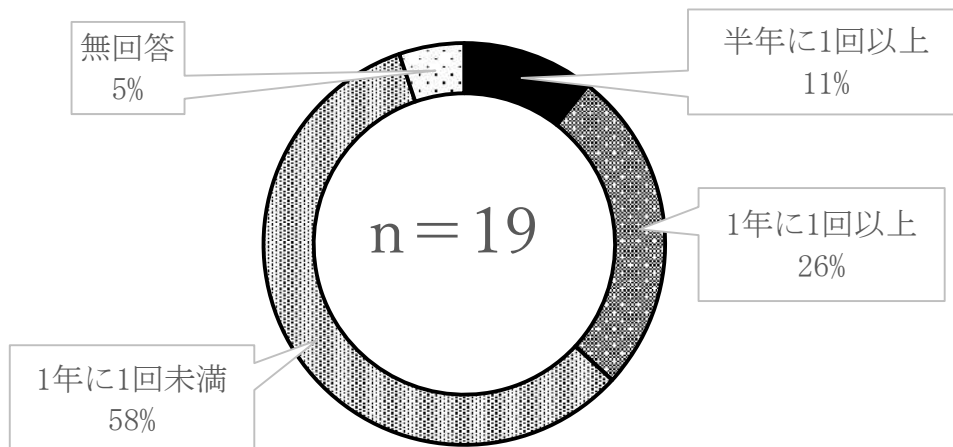
問題または困りごとが生じた場合があると回答した場合、要因として考えられるものを選択してください。(複数可)



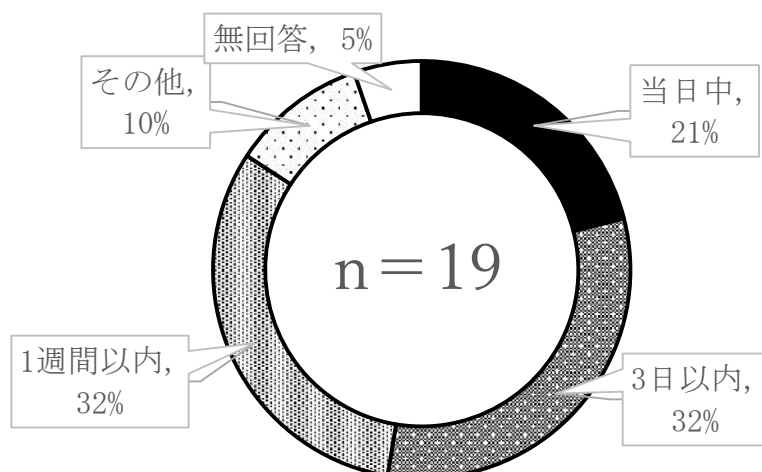
b-3. 海外取引先と比較して、国内取引先での連携不足の方が多いですか。



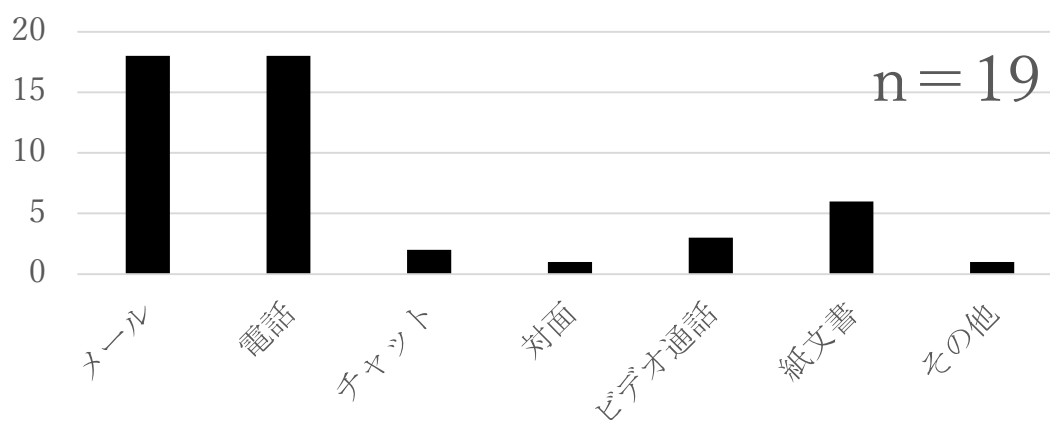
b-4. 連携不足に起因する問題が生じる頻度はどの程度ありますか。



b-15. 異常逸脱等「速やかな」連絡が必要な場合、実際に要した時間はどの程度ですか。



b-16. 取決め先との連絡手段でよく使用するツールは何ですか。
(上位3つまでお答えください)



調査結果のまとめ及び考察

(b-2)

約5割(17社中9社)の企業で連携不足による問題または困りごとが発生していました。実際に発生した事案だけでなく、普段の業務における困りごとを含めると、より件数が増加すると推察されます。業務の円滑化のため、製造業-製販業における連携強化が必要と考えられます。

「その他」の意見としては、「製造業者から連絡しても製造販売業者から回答が得られない」、「意思疎通ができていなかった」という意見が挙がりました。

(b-3)

国内外の取引先での連携不足について、「変わらない」が約6割、次いで「国内の方が少ない」が約3割でした。国内取引の方が圧倒的に連携不足は少ないと想定しておりましたが、想定に反し、結果として「変わらない」が最多となりました。

(b-4)

連携不足による問題は1年に1回未満の発生が多い一方で、4割近い企業で毎年問題が生じていました。b-2回答結果も考慮すると、製造業-製販業の連携強化が必要と感じます。

(b-15)

当日中に連絡できる企業がある一方で、2週間以内と回答する企業もありました。逸脱内容や企業によって連絡を求める早さの基準が異なるため、取決め時及び日ごろの連携の中で、認識のすり合わせ（共通化）が必要と考えます。

(b-16)

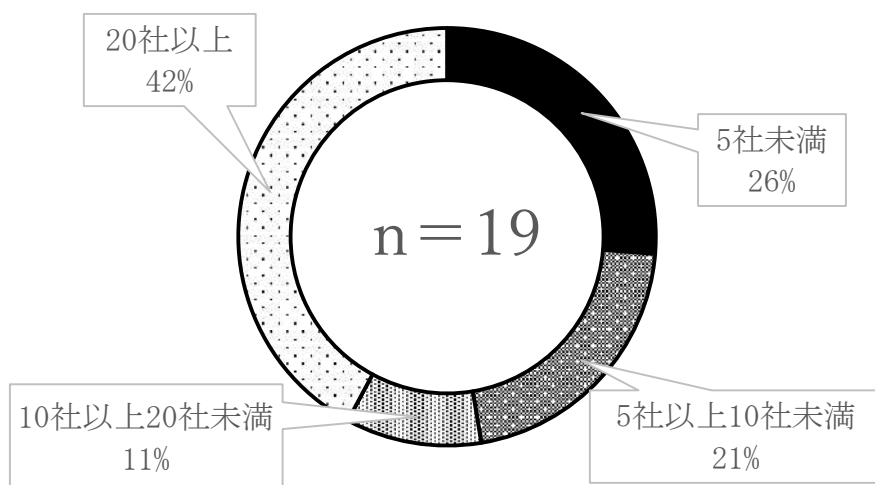
メール、電話といった即時対応が可能なツールがメインでしたが、一方で即時対応できない紙文書の利用も多くありました。なお、紙文書を選択した6社はメール、電話を併用しており、迅速な連絡と手順に従った紙文書での連絡の両方を行っていると考えられます。

(3) 【共通】取決め等について

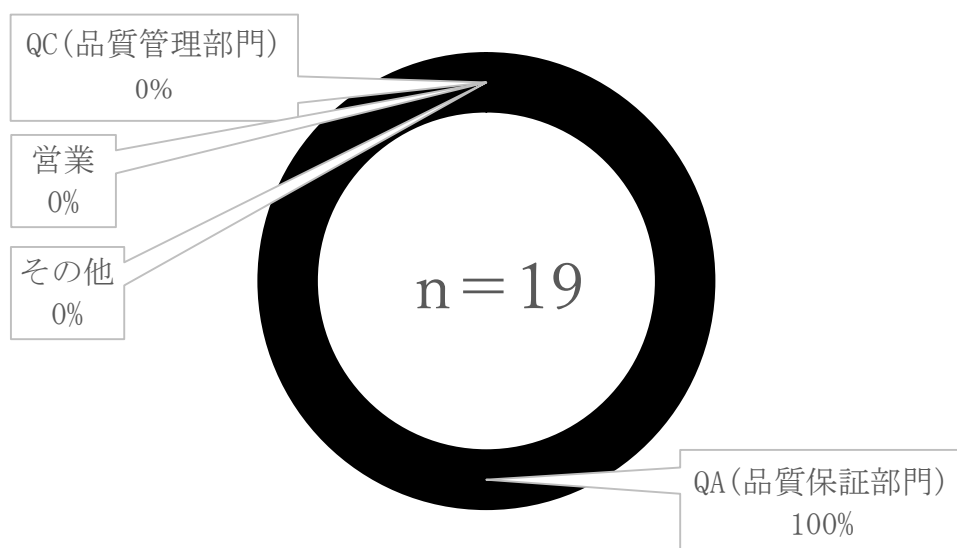
b-5. 品質取決め等の内容について、[業務の範囲、業務の手順、試験検査方法、定期的な確認、改善指示、異常逸脱連絡、変更連絡、製造所全体の製造管理及び品質管理に関わる情報の伝達、安定性モニタリング、承認書齟齬の点検、品質情報、回収処理、廃棄、文書及び記録の保管期間] 以外で記載されている項目内容がありますか。

設問以外の品質取決め項目についての回答
<p>【出荷】</p> <ul style="list-style-type: none">・出荷に関する事項 (3社)
<p>【運搬】</p> <ul style="list-style-type: none">・運搬に関する事項 (4社)
<p>【品質】</p> <ul style="list-style-type: none">・参考品及び保存品の保管に関する事項 (4社)・品質照査について (3社)・自己点検に関する事項 (2社)・外部委託業者の管理、原料等の供給者管理に関する事項 (4社)・一次包装資材の条件・製造販売承認書及び法令遵守に関する事項・製品標準書に関する事項
<p>【連絡】</p> <ul style="list-style-type: none">・連絡責任者及び連絡方法 (3社)
<p>【取決め】</p> <ul style="list-style-type: none">・取決めの有効期間 (3社)・秘密保持義務・協議事項・取決め書の変更方法
<p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none">・偽薬防止・製造番号及び使用期限に関する事項・製造所の組織及び責任体制に関する事項・委受託に関する事項・外部監査を実行する場合、査察又は監査を受ける場合の対応に関する事項

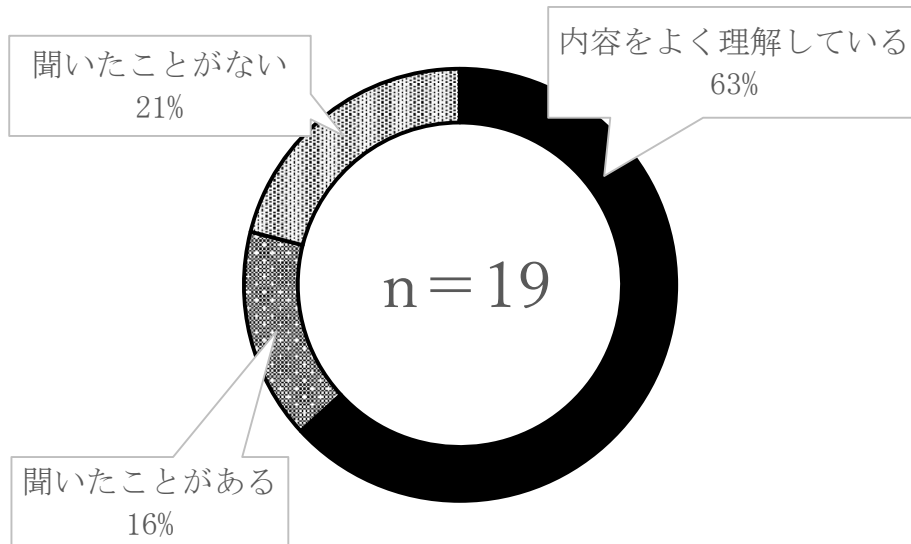
b-6. GQP 省令第 7 条の規定に基づく取決めは何社と締結していますか。



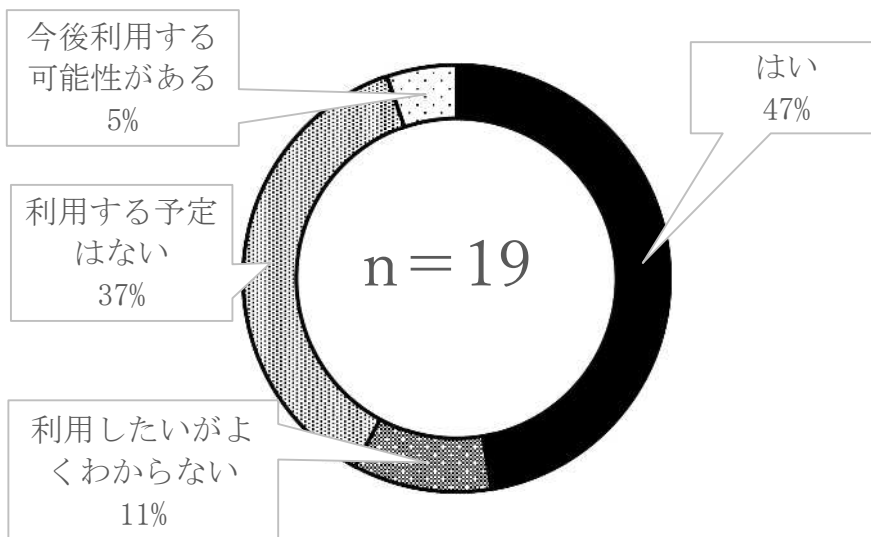
b-7. 取決めの内容を決める際に主導する部門はどちらですか。



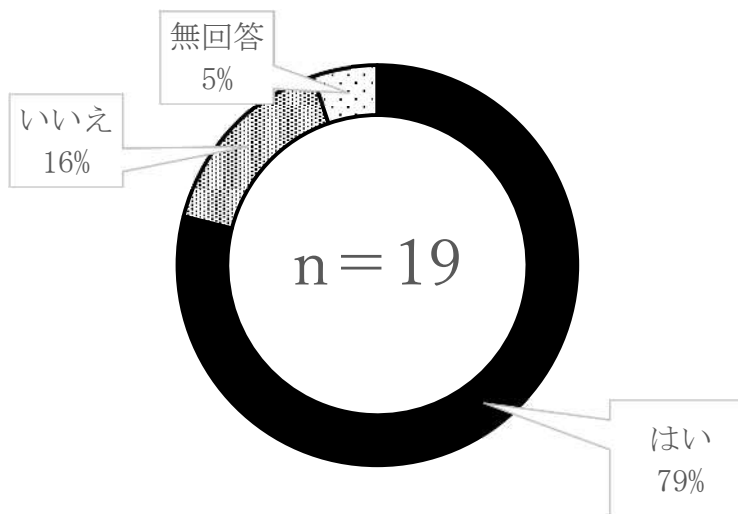
b-8. L字型取決めについてご存知ですか。



b-9. L字型取決めを利用していますか。



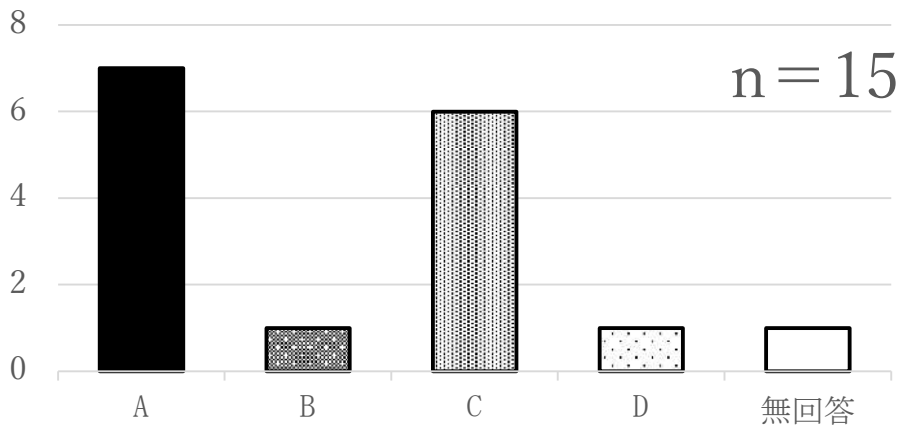
b-10. 3者間取決めを行っていませんか。



【「はい」と回答された方へ】

L字型取決めと比較した時のメリットは何だと考えますか。(複数可)

- A:直接の連絡が行える、意思伝達のスピードが速い
- B:業務負荷がL字型より均等になる
- C:特にメリットは感じない
- D:その他

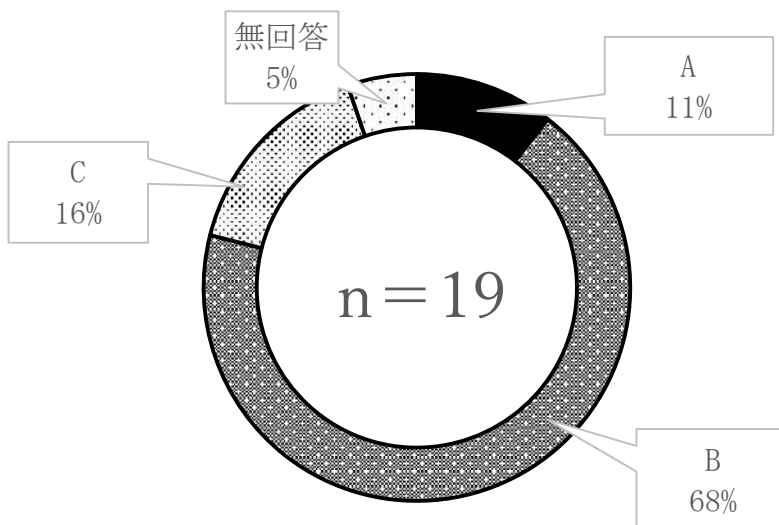


その他

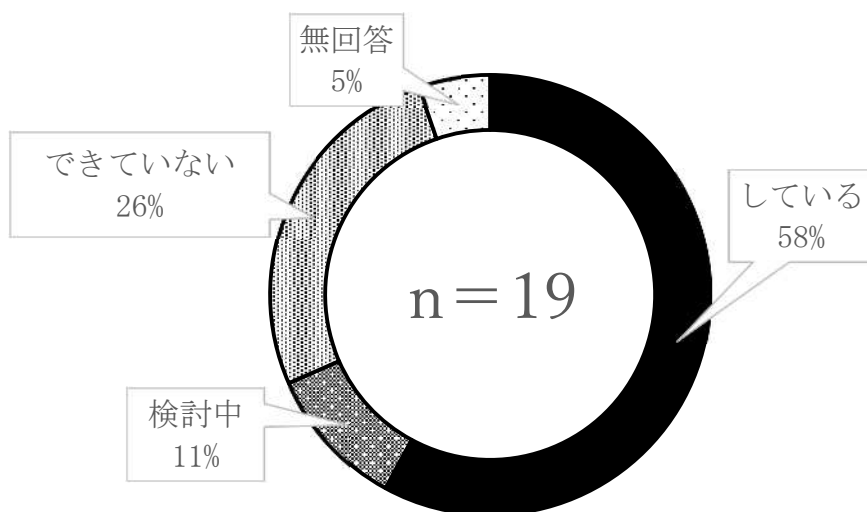
- ・製造販売業も兼ねるため、自然と3者間取決めになっている。

b-11. 取決め内容は見直しがされていますか。

- A:定期的に見直している
- B:相手から要望があった場合に行う
- C:基本的に見直しはしない



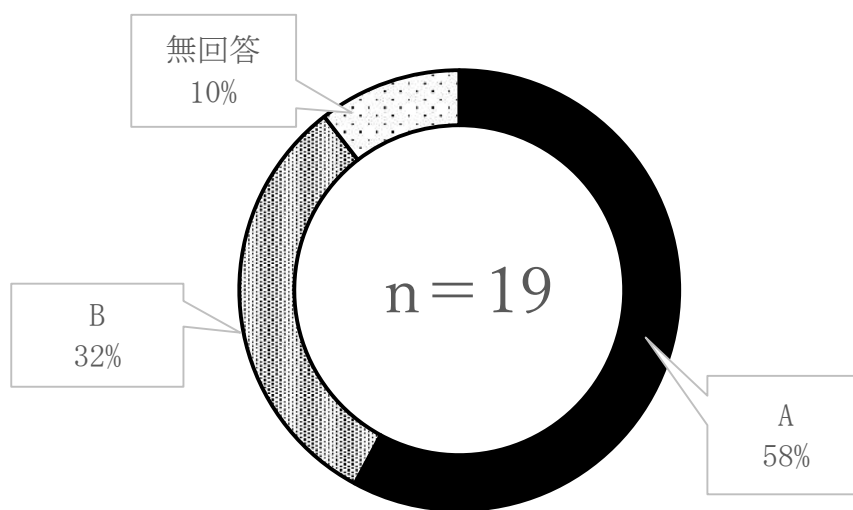
b-12. 国内管理人との取決めも含めて、必要な情報を提供する義務を付した取決めにしていますか。



b-13. 連絡様式について、取得したい情報の項目は充実していますか。また、連絡文書では情報内容が不十分で、再度連絡発信側に情報聴取する場合はどのような内容が多いですか。

A: 充実しており聞き直すことはほぼない

B: 充実しているとは言えず、再度聴取することがある



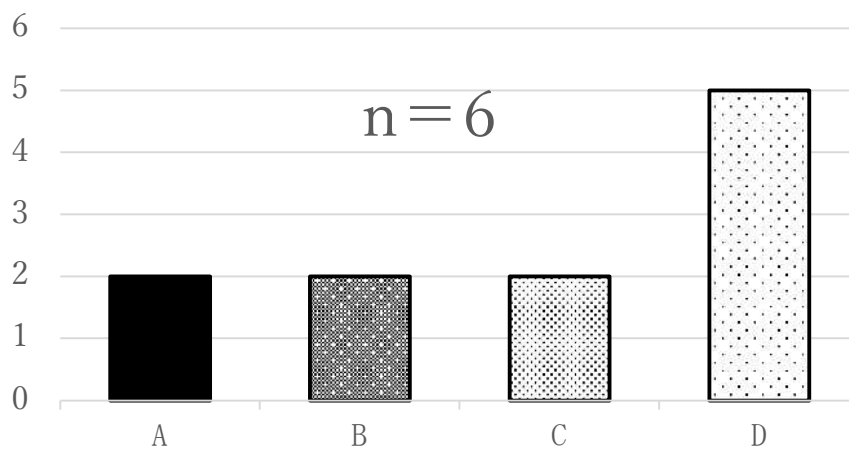
再度聴取する内容（複数可）

A: 当該連絡に関する Lot.

B: 製造時期

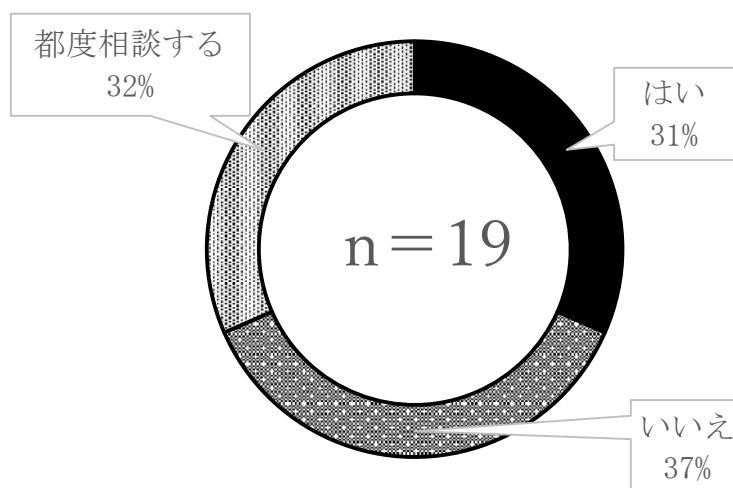
C: 措置内容

D: その他



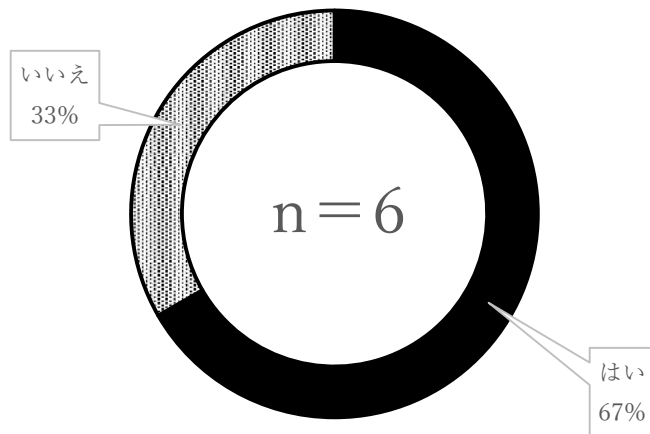
その他
<ul style="list-style-type: none">追加情報が必要な場合は再度問い合わせる。充実しているが、事前調整の中で不明点があれば問い合わせる。変更が行われた後の安定性データ内容の詳細確認不明点をメールで確認する。

b-14. 変更連絡について、「品質に影響あり」の判断基準は取決めを結ぶ際に明確に定められていますか。



【「はい」と回答された方へ】

変更等の連絡が発生した際、連絡期日を設定していますか。



【いいえ】補足

- ・必要な案件は期日を設定している。
- ・事前に連絡するという規定がある。

調査結果のまとめ及び考察

(b-5)

項目は先述の回答内容の通り多岐に渡りますが、その中でも多かったのは以下であり、更なる品質強化を目的とした内容でした。

- ・ 運搬、輸送に関する事項
- ・ 参考品及び保存品の保管に関する事項
- ・ 供給者管理に関する事項
- ・ 出荷に関する事項
- ・ 品質照査に関する事項

(b-6)

20社以上と品質取決めを締結している企業が約4割を占めていました。締結社数が増えることを考慮し、取決め事項や報告様式の統一が業務効率化につながると考えられます。

(b-7)

取決め内容はQA(品質保証部門)が中心となり決定されていました。

(b-8)

L字型取決めの内容を十分に理解している企業は約6割でした。

(b-9)

19社中L字型取決めを利用しているのは約5割でした。

なお、L字型取決めの内容をよく理解していると回答があった12社の内、L字型取決めを利用している企業は8社、L字型取決めを利用する予定がない企業は3社でした。

内容を理解した企業の多くはL字型取決めを活用していることが分かりました。

(b-10)

多くの企業で3者間取決めが行われていました。無回答を除き、「メリットを感じない」と回答したのが約4割、それ以外の約6割は3者間取決めにメリットを感じている結果となりました。

L字型取決めは、3者間取決めや直接取決めが締結できない状況で用いられていると考えられます。

(次ページへ続く)

(b-11)

相手から要望があった場合に見直しをする企業が約7割を占めました。b-2で連携不足の要因として「取決め等の内容」を選択した企業でも、相手からの要望があった場合のみの非定期的な見直し頻度であり、取決め内容の見直しを自発的に行う企業は少ないという結果となりました。取決めの見直し頻度と問題事象の発現の関連性について、定期的に見直しを行っている2社は、b-2では連携不足による困りごとは「特になし」を選択していました。「基本的に見直しはしない」と回答した3社の内2社は何らかの困りごとがあり、「相手からの要望があった場合に行う」と回答した13社の内7社は困りごと「あり」という結果となりました。今回の結果からは、取決め内容の定期的な見直しが連携不足の解消に役立つと考えられます。

(b-12)

約6割の企業で必要情報の提供義務を付した取決めが締結されていますが、国内管理人が取決めに含まれていない、製販業のみが対応するなど直接取決めに締結できないケースも見られました。

(b-13)

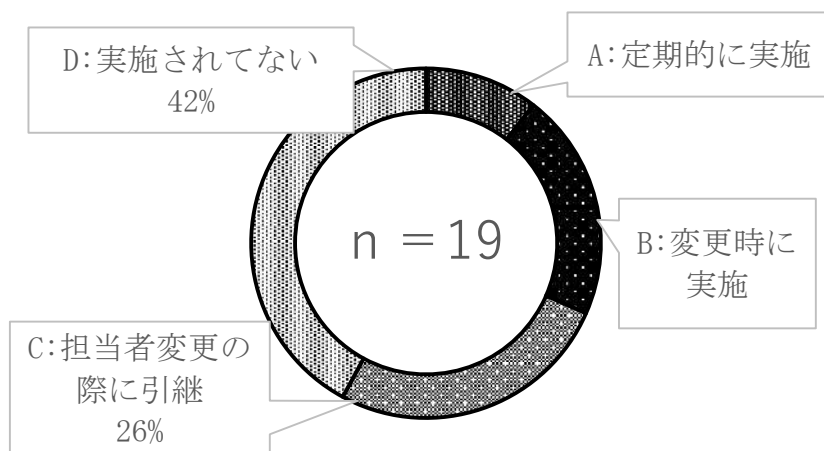
連絡様式に満足はしているが、追加情報が必要であれば都度聴取する傾向がありました。聴取内容は多岐に渡っていましたが、具体的な内容として、「該当Lot」、「製造時期」、「安定性のデータ」が挙げられていました。事前に決められた報告内容、報告様式では不十分なことも多く、再度追加情報が必要となるケースがありました。

(b-14)

「品質に影響あり」の判断基準が明確に定められていない企業が約7割を占めておりました。判断基準については「都度相談する」としている企業も多い結果となりました。これは、取決め時に想定できないこともあるためであると考えます。また、「品質の影響を明確に定めている」と回答した企業のうち、連絡期日を設けている企業は6社中4社でした。なお、「原則として期日を設けていないが、案件によっては設定している」、「あらかじめ変更前には連絡する取決めにしている」等の回答も見られました。各社、製造品目に合わせて柔軟に取決めを行っているかと推察します。

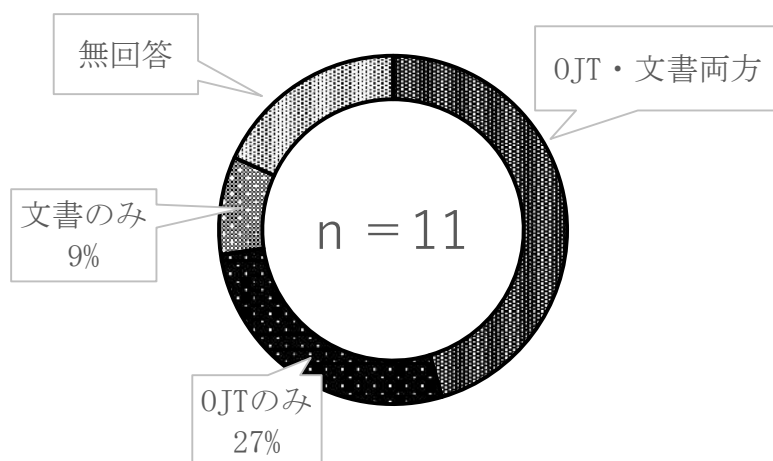
(4) 【共通】連携に係る教育訓練の実態について

b-17. 品質取決めの内容または関連する事項について、社内で教育訓練が実施されていますか。

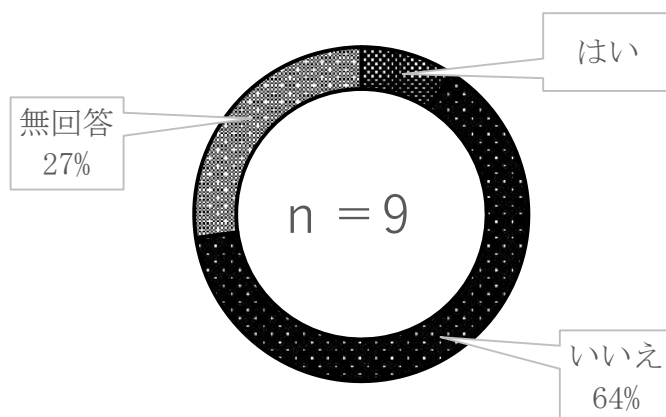


b-18. 【「実施されていない」以外を回答された方へ】

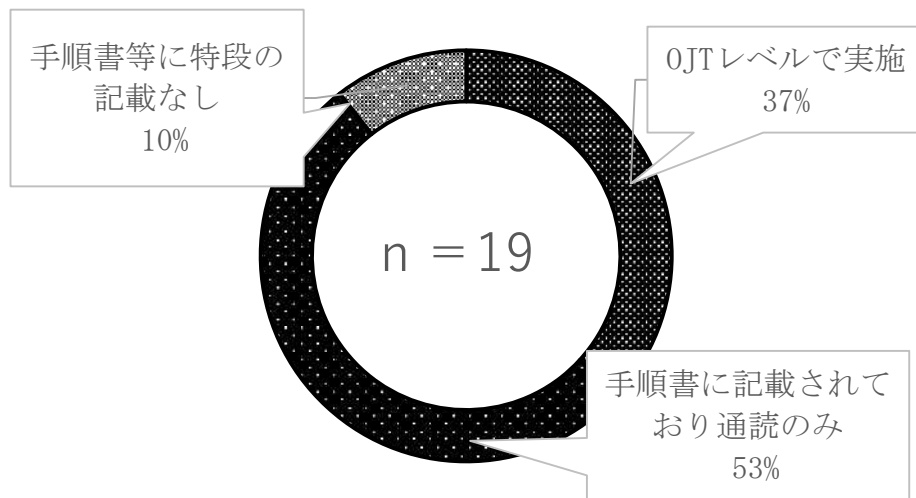
担当窓口業務を引継する際、どのような教育訓練が実施されていますか。



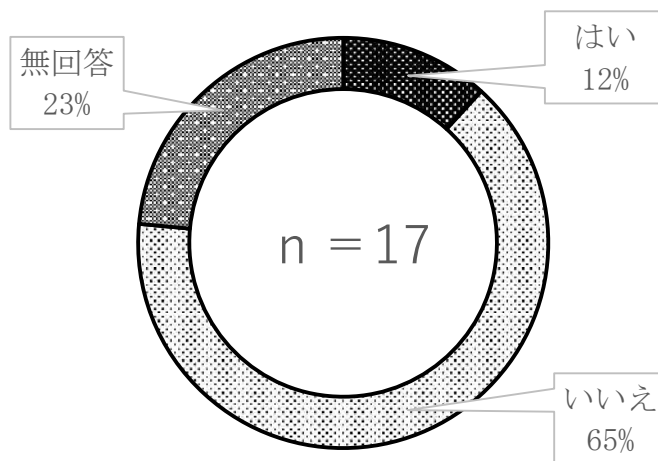
実効性が確認できる様式になっていますか。



b-19. 変更・逸脱が発生した際に取決め書に従い、責任者（担当者）が対処できるように適切な教育を実施していますか。



実施している場合、実効性が確認できる様式になっていますか。



調査結果のまとめ及び考察

(b-17)

品質取決めの内容または関連事項に対する教育訓練は、半数以上の会社で実施しているものの、実施されていないケースも散見されました。少なくとも担当者引継ぎの際には行うことを推奨いたします。

(b-18)

担当窓口業務を引き継ぐ際の教育訓練実施内容については、約 8 割の会社が行っていると回答しました。なお、残り 2 社は無回答であるため、行っているか判別不能でした。内容は「OJT・文書両方」での教育訓練がメインであり、「文書のみ」という教育訓練方法は 1 社でした。教育訓練の実行性の確認については、約 1 割(1 社)を除く全ての会社で対応できていませんでした。

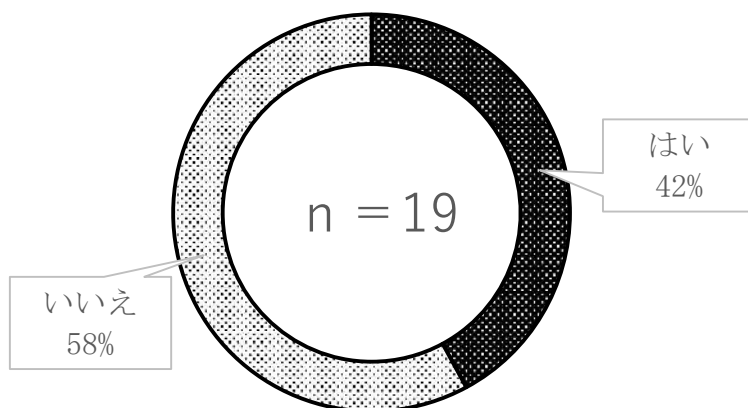
(b-19)

変更・逸脱発生時に取決め書通りに対処ができるよう責任者を教育している企業は 9 割という結果でした。こちらでも、教育の実効性まで確認できる企業は約 1 割と少ないようでした。

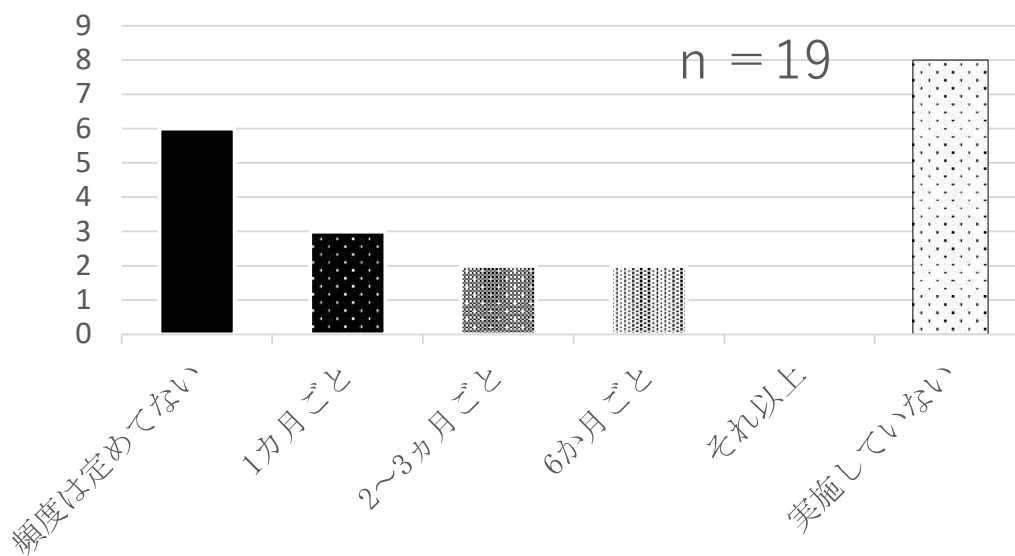
教育の実効性確認と連携不足による問題等の事象発生についてはサンプル数が少なく比較できておりません。ただ、担当者教育の実効性の確認が少ない国内製造所と、後述 e-7 で教育の実効性を概ね確認している海外製造所の連携不足の現状について、b-3 海外・国内取引での連携不足の多寡は「変わらない」が最多回答である結果を鑑みると、実効性の確認を行うことは、文化・言語の異なる海外取引を国内間取引と同一水準の連携レベルまで引き上げている要因の一つと推察できます。国内においても、連携に関わる教育について実効性の確認を行うことが連携強化に有用であると考えます。

(5) 【共通】 コミュニケーション方法等について

b-20. 取決め先とのコミュニケーションで工夫されていることはありますか。

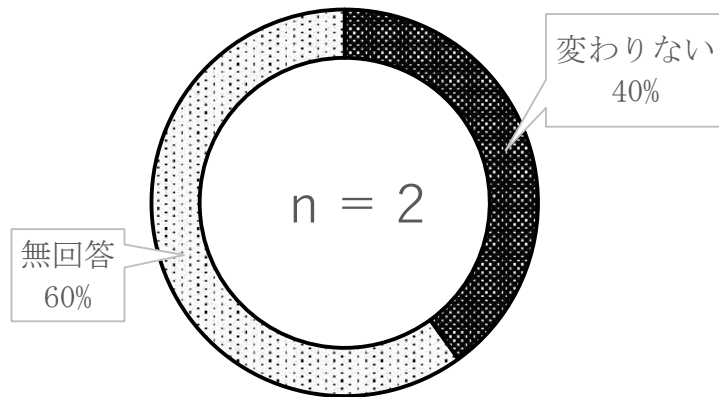


b-21. 取決め先と連絡会議等を行っている場合、どのくらいの頻度で行っていますか。(複数可)

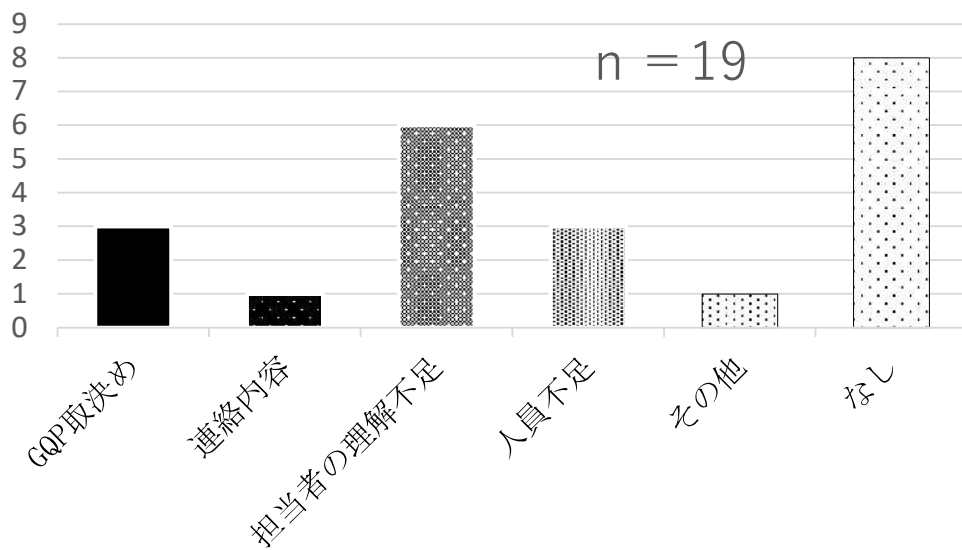


【「頻度は定めていない」以外を回答された方へ】

連絡会議等を定期的に設けることによって、連携不足に起因する問題は減りましたか。



b-22. 取決め先との連携不足に至った不備要因はどこにありましたか。(複数可)



調査結果のまとめ及び考察

(b-20)

取決め先とのコミュニケーションにおいて、半数強が工夫を行っていました。

(b-21)

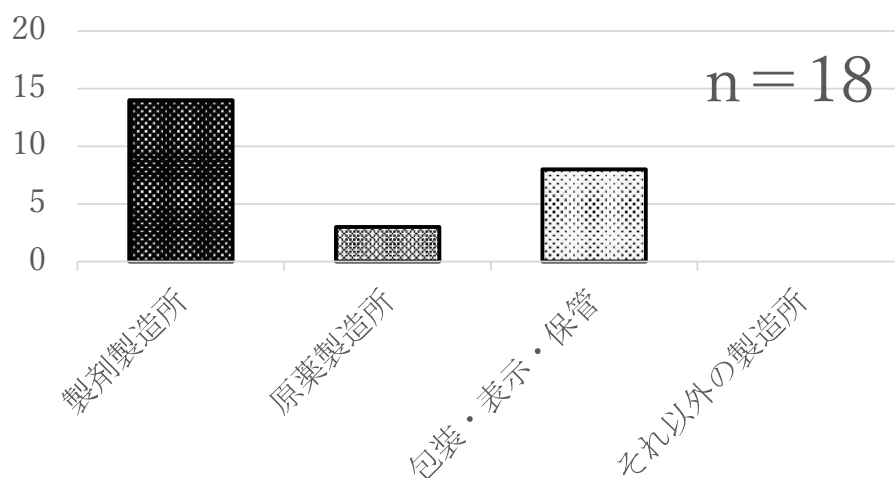
連絡会議を実施していない企業は約4割でした。無回答が多く、連絡会議を設けていることで、連携不足に起因する問題の増減まで言及できませんでした。しかし、連絡会議の頻度を定めている5社中2社が連携不足による問題は変わらないと答えていることより、連絡会議の開催頻度よりもその内容についての見直しが有効ではないかと考えます。

(b-22)

取決め先との連携不足に至った要因としては、「担当者の理解不足」が最多となりました。また、追加分析にて、「担当者の理解不足」を選択した7社中、担当者教育の実効性を確認していると回答した企業は1社のみでした。教育の実効性を確認することで担当者の理解が深まり、連携不足の解消に寄与すると考えます。

(6) 【製造業】 主な業の種類について

c-1. 製造業の区分を教えてください。(複数可)



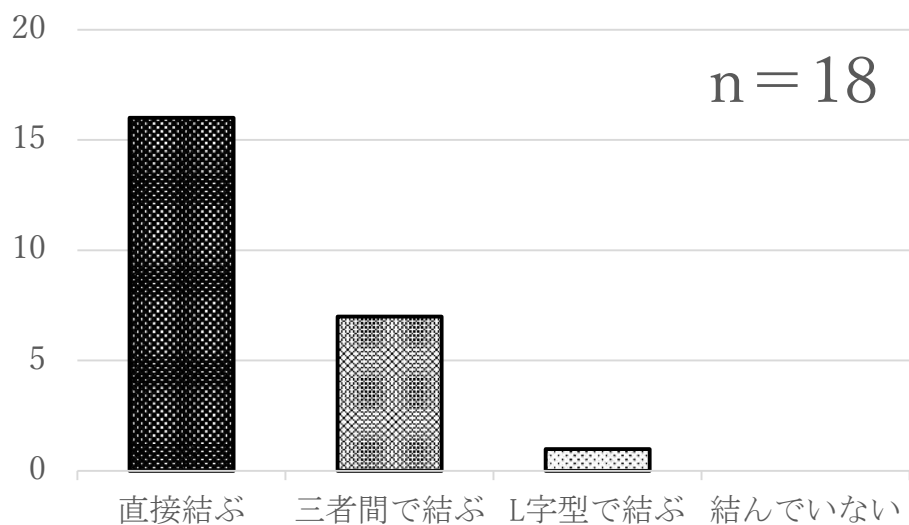
調査結果のまとめ及び考察

(c-1)

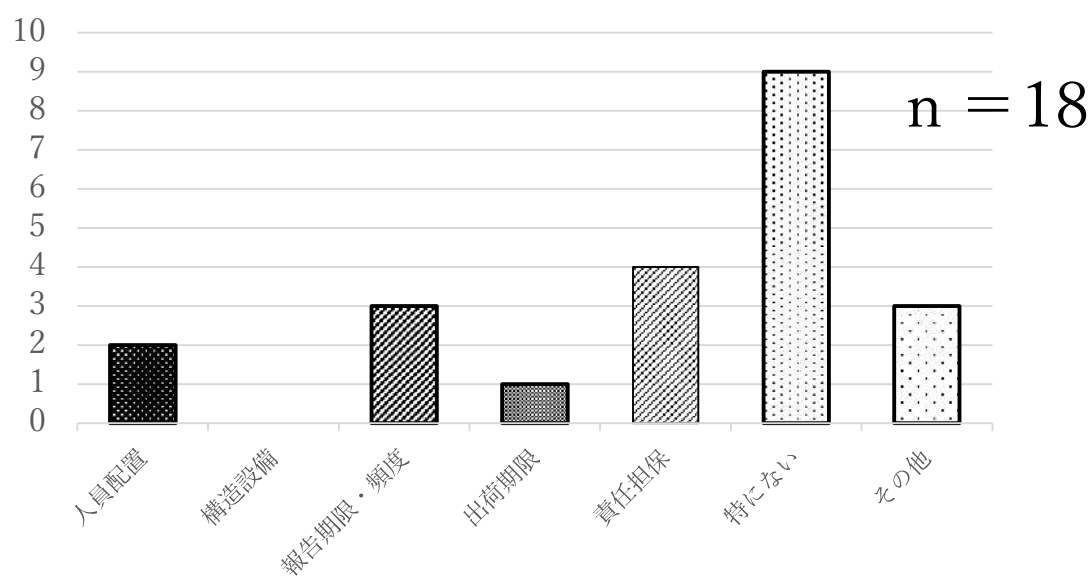
回答を得られた 18 社の内、製剤製造所が 14 社と最も多く、このうち 6 社が製剤製造所及び包装・表示・保管の両方の業態を持つと回答し、次いで、原薬製造所が 3 社でした。なお、包装・表示・保管を単独でもつ会社は 2 社でした。

(7) 【製造業】取決め内容等について

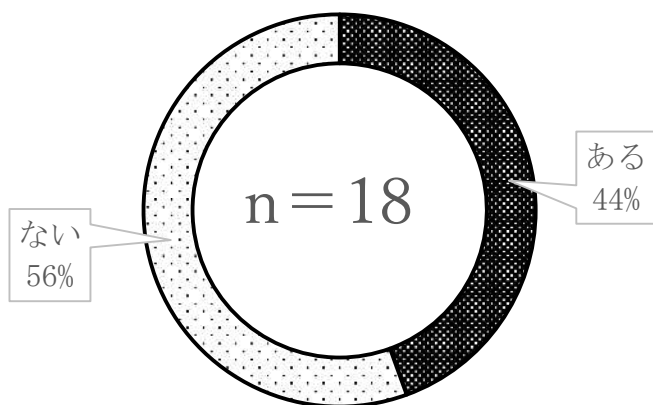
c-2. GQP 省令第 7 条の規定に基づく取決めは何社と締結していますか。(複数可)



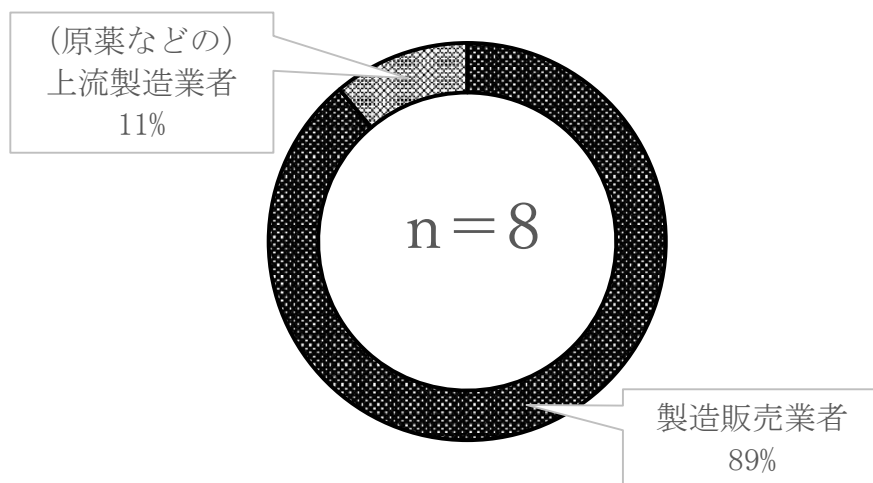
c-3. 製造販売業者との取決めの要求事項について困った事例はありますか。(複数可)



c-4. GQP・GMP 省令に伴う品質管理の解釈について、取決め先と相違があり、指摘をされた、または指摘したことがありますか。

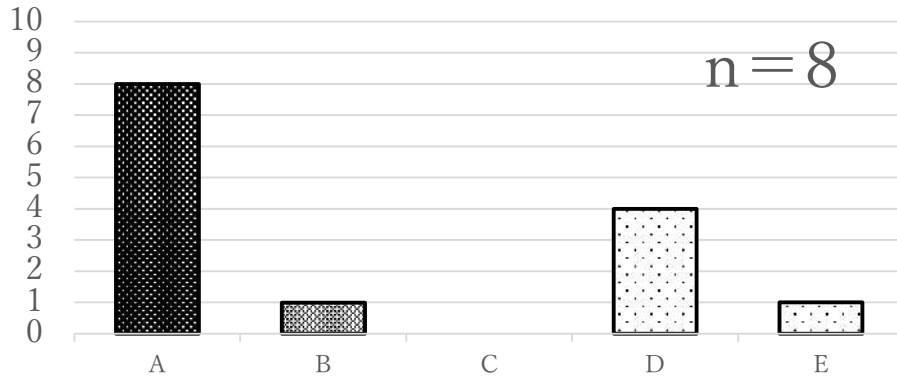


【「ある」と回答された方へ】その取決め先はどちらですか？(複数可)



c-5. 相違内容はどちらの考えに収束しましたか。(複数可)

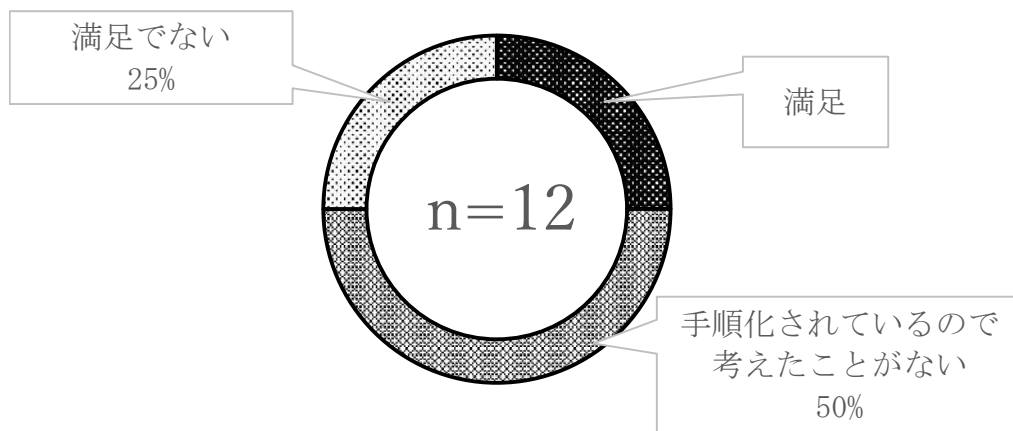
- A: 製造販売業者
- B: (原薬などの) 上流製造業者
- C: 製剤製造業者
- D: 相互に協議した新たな考え方に収束
- E: その他



c-6. L字型取決めにおいて、製造販売業者から監査結果の共有の依頼を受けたとき、監査書類様式に「問題ない」旨の選択肢がある場合、その根拠となる監査内容についてのチェック欄はありますか。

選択肢	回答数
ある	1
ない	0
該当事例はない	17

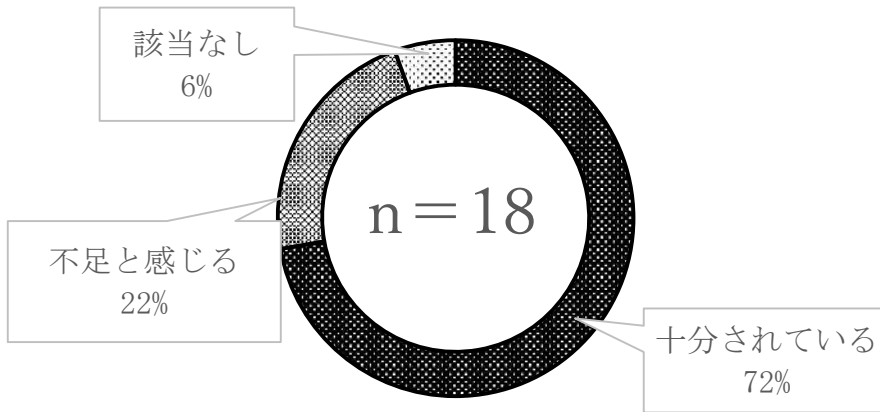
c-7. (製剤製造業者にお聞きします) 市場への出荷判定を製造販売業者より委託されている場合、出荷可否決定の報告に対する製造販売業者の判定評価の返答は満足するものとなっていますか。満足でない場合は理由も教えてください。



満足でない場合の理由

- ・製販によっては、返答がないときがある。(3社)

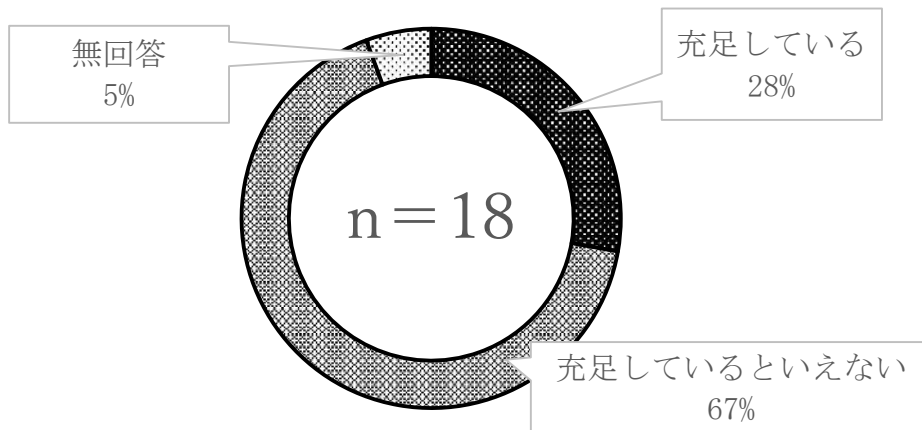
c-8. 品質管理に必要な情報が十分に遅滞なく開示されていますか。



【「不足と感じる」と回答された方へ】以下のうちから選択してください(複数可)

選択肢	回答数
他製造業者からの情報	0
製造販売業者からの情報	3
無回答	1

c-9. 品質管理について取引先とやり取りを行う人員は充足していますか。



調査結果のまとめ及び考察

(c-2)

回答を得られた 18 社の内、「直接結ぶ」という企業が最多の 16 社であり、このうち 5 社が 3 者間または L 字型取決めを採用しており、1 社が 3 つ（直接、3 社間、L 字型）のすべてを採用していました。以上より、各社は直接結ぶことを原則としながらも、場合によって 3 者間や L 字型を利用していると推察します。

(c-3)

製販業者との取決めの要求事項について、製造業者の半数は困ったことがあると回答しました。その内容としては「報告期限・頻度」「責任担保」「人員配置」などでした。その他、取決め項目不足のケースがありました。

(c-4)

回答の得られた 18 社の内、8 社が省令解釈の相違による指摘をされた（した）ことが「ある」と回答しました。その多くは製販業者との解釈の相違でした。

(c-5)

設問 c-4 にて省令解釈の相違が「ある」と回答した 8 社から複数回答を得ました。解釈の相違は、製販業者側の考えに収束すると回答が 8 社、製造業者側の考えに収束すると回答したのが 1 社でした。また、半数の 4 社は協議の上新たな考え方に収束しておりました。この結果より、市場にある製品に対して最終責任を持つ製販業者の意向が反映されやすいという背景がありつつも、協議による連携も見受けられました。

(c-6)

L 字型取決めを採用する会社が 1 社あり（c-2）、この 1 社はチェック欄を設けて監査証跡を残していることがわかりました。

(c-7)

製剤製造業者 14 社の内、製販業者から市場出荷判定を委託されている 12 社について回答を得ました。このうち、約 7 割（9 社）で製販業者の判定評価に対して疑問視しておらず、「満足でない」と考える理由としてはいずれも「判定評価の返答がない」でした。

（次ページへ続く）

(c-8)

回答を得られた 18 社の内、約 7 割は「十分されている」の回答でしたが、一方で、約 2 割は不足と回答しました。情報不足のコメントは、取決めに関する設問 c-3 においても出ており、連携を行ううえで、正しい情報を適切に共有することが重要事項であることは周知の事実です。よって、情報不足が連携不足の一因となり、品質に影響する問題に発展するリスクにつながるの否めません。

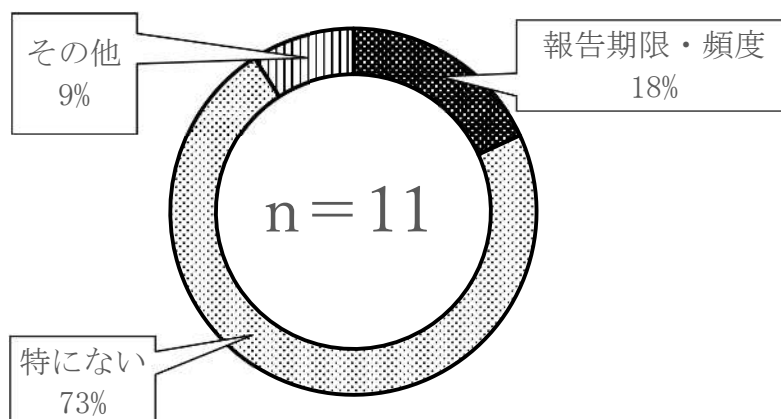
今回のアンケートでは品質管理に必要な情報が不足していると回答した 4 社中 3 社は製販業者からの情報不足でした。従前の報告²⁾では、製販業者から製造業者への情報提供については、製造業者が直接ではなく、製販業者が直接、原料等の供給者などと取決めを行う場合は製造業者へ情報提供することも含め合意しておくこと、製造業者は製販業者からの情報提供については GMP 省令にて求められる必要な情報提供事項を明確にする必要があると結論付けられています。製販業者からの情報提供不足に対しては、製造業者から明確な情報提供事項を定めることが重要と考えます。

(c-9)

品質管理について取引先とやり取りを行う人員は 7 割の企業で不足を感じていました。また、追加分析にて、b-2 で連携不足による問題・困りごとがあるとした 9 社のうち、8 社が品質管理について取引先とやり取りを行う人員が充足していないと回答しておりました。よって、連携不足による問題困りごとの発生と人員不足は関係していると考えます。

(8) 【製造販売業】取決め要求事項について

d-1. 取決めの要求事項で合意できず困った事例はありますか。



その他

- ・製販業と製造業が同一法人で、同一敷地にあるので取決めに代わるものを検討中。
- ・相談のうえ、双方で合意できる内容に落とし込む。

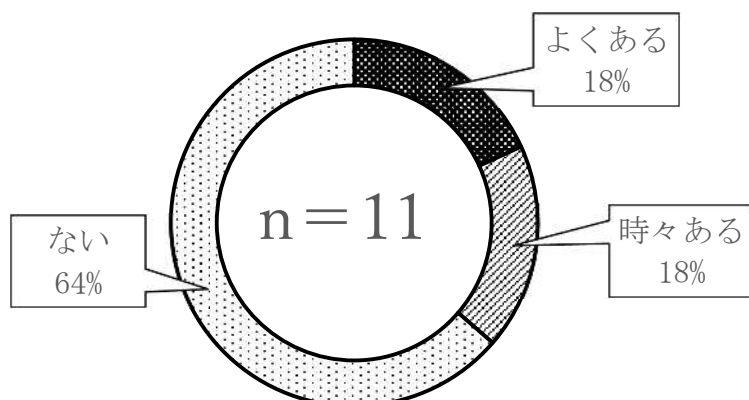
調査結果のまとめ及び考察

(d-1)

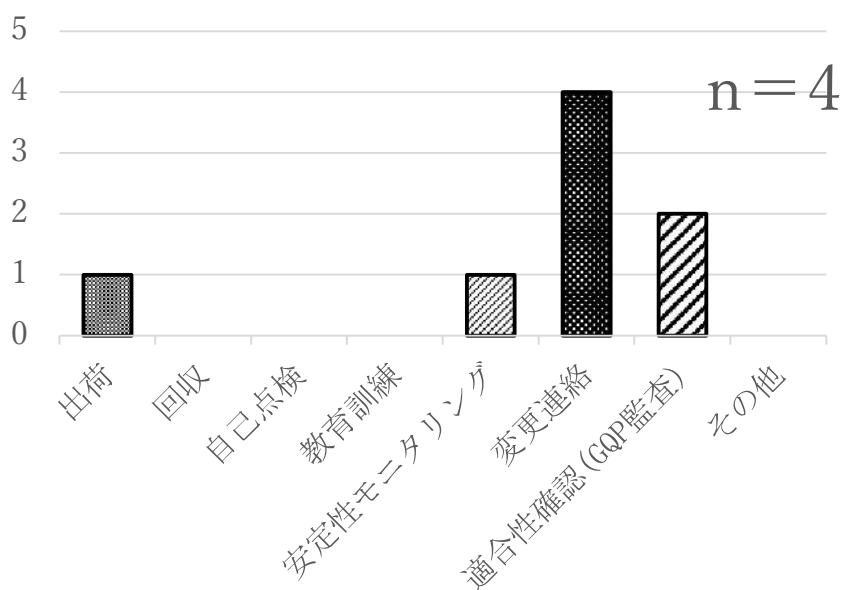
取決めの要求事項について合意できず、困ったことがあると回答した製販業者は3割で、その多くは「報告期限・頻度」でした。その他としては「取り決めに代わるものを検討中」や「合意できる内容を双方で相談する」との回答もありました。

(9) 【製造販売業】GQP省令の認識やその他連絡体制等について

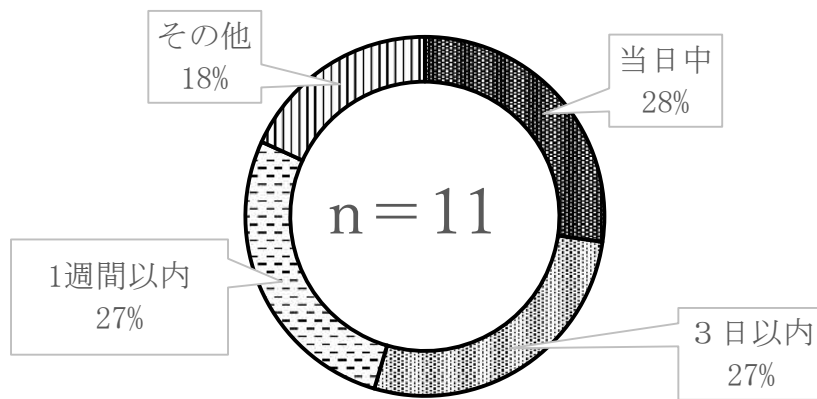
d-2. 製造業に対して、GQP省令の解釈に基づく品質管理の内容について相違を感じたことがありますか。



【「ない」以外を回答された方へ】相違を感じた場合、どちらの内容で感じましたか。(複数可)



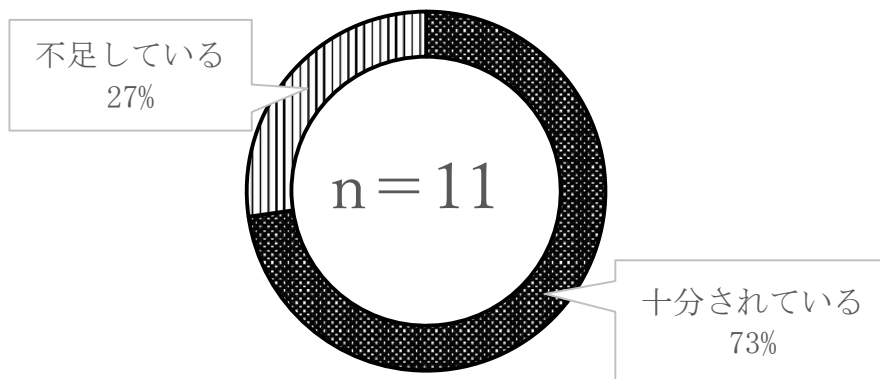
d-3. 大小に関わらず異常逸脱等の連絡に関して、発生から何日以内に連絡がありますか。



その他

- ・ 20日以内
- ・ 1か月以内
- ・ 1年以内(軽微は年次報告で連絡を受ける為)

d-4. 品質管理に関する情報が十分に遅滞なく開示されていますか。



【「不足している」と回答された方へ】以下のうちから不足しているものを選択してください。(複数可)

選択肢	回答数
製造業者からの情報	2
試験機関からの情報	0
直接取り決めない 上流製造所からの情報	1

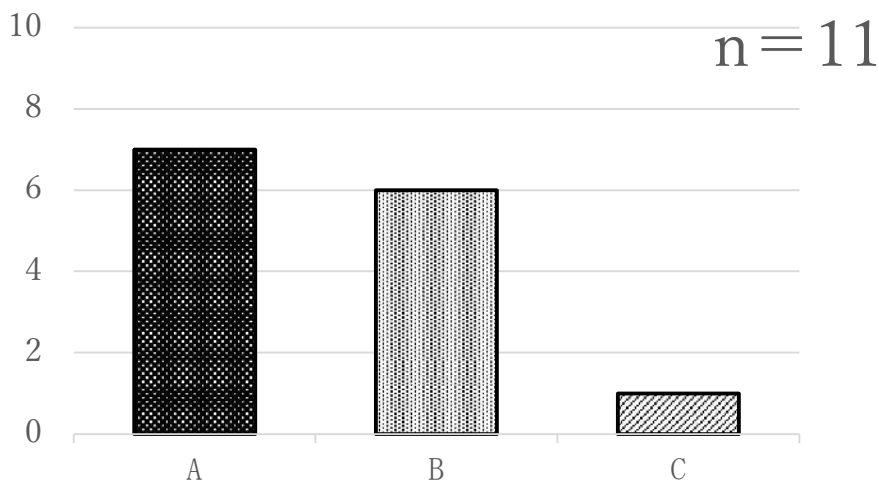
d-5. 製造業者で実施されている教育訓練の内容を確認していますか。(複数可)

【頻度】

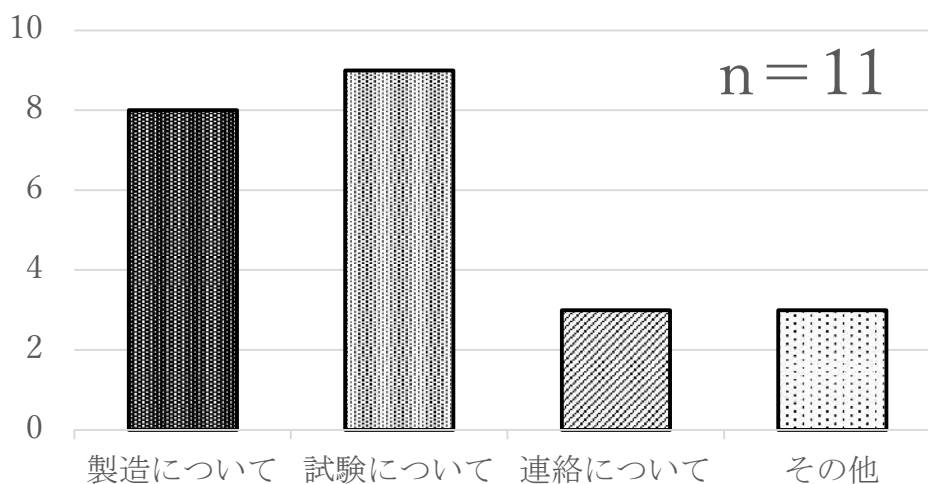
A: 定期的(監査時)に確認

B: 用事確認(変更、異常逸脱時等)

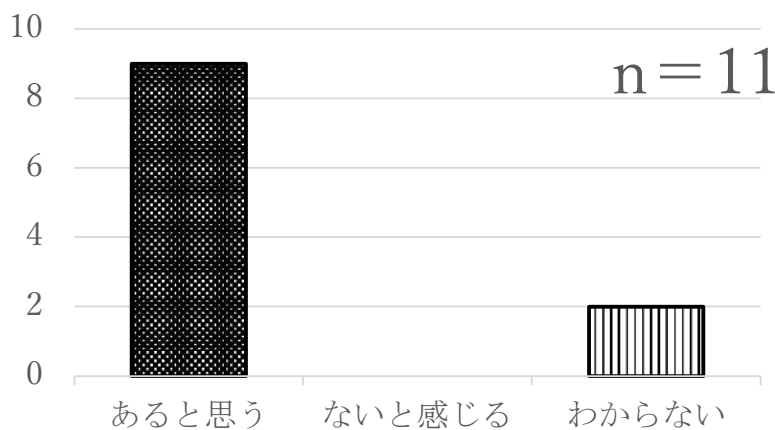
C: 5年以上していない



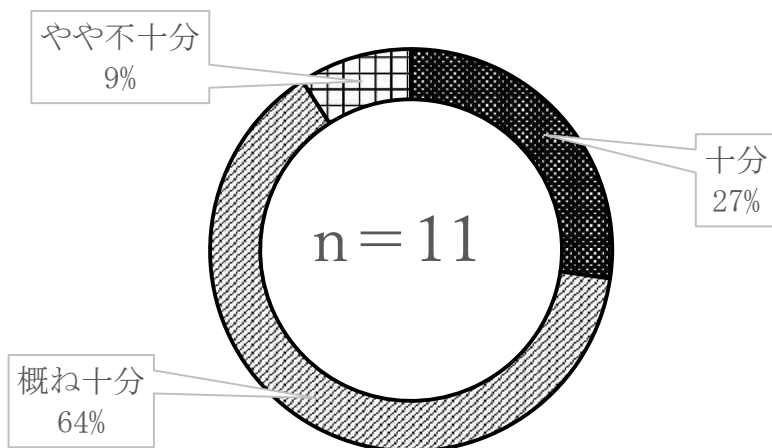
【内容】(複数可)



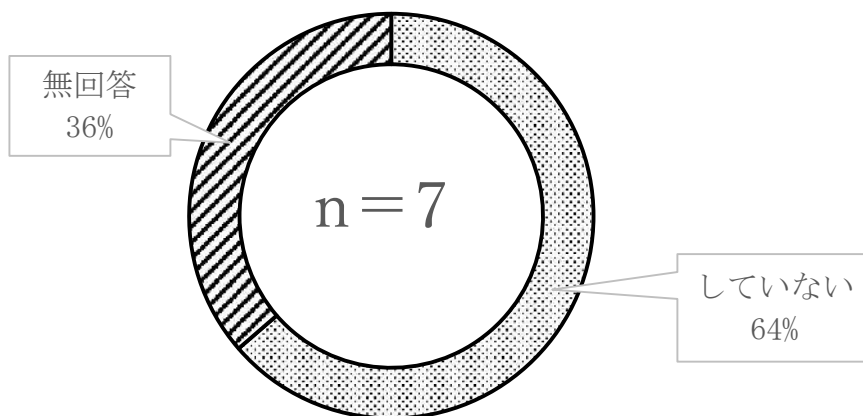
【実効性】



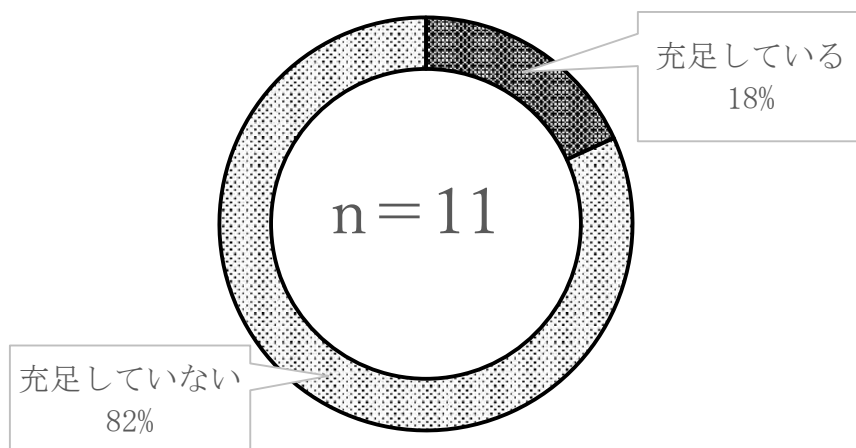
d-6. 取決めの内容は製造業者に十分遵守されていると感じていますか。



d-8. L字型取決めにおいて、製造業者へ監査結果の共有の依頼を行う際、監査結果の様式について、「問題ない」旨の項目の根拠となる監査項目を列挙していますか。



d-9. GQP 業務に携わる人員は充足していますか。



調査結果のまとめ及び考察

(d-2)

製造業者に対して GQP 省令の解釈に基づく品質管理の内容について相違を感じたことがある企業は 4 割程度でした。

上記設問で相違を感じた「よくある」「時々ある」を回答された企業では、「変更連絡」が 4 例、「適合性確認 (GQP 監査)」が 2 例、「安定性モニタリング」及び「出荷」が 1 例ずつとの回答(複数回答可)でした。

以上の集計結果より、「よくある」「時々ある」を回答された会社では、「変更連絡」についてどの会社も相違を感じたことがある結果となっていました。変更前には、これから変更する内容について薬事上の変更も含めお互いの認識が一致していることを確認することが重要であると考えます。

(d-3)

大小に関わらず異常逸脱等の連絡は、1 週間以内での連絡が約 8 割、当日中に連絡を行っている企業が約 3 割であり迅速な対応を行っていました。その他には「20 日以内」、「1 か月以内」との回答があり、軽微に関しては年次報告での連絡との回答もありました。先述の b-15 の回答を考慮すると、軽微以外の連絡については概ね 1 週間以内には連絡が行われていることが分かりました。

(d-4)

(製造所より) 品質管理に関する情報が十分に遅延なく開示されていると感じている企業はおよそ 7 割でした。

上記設問で「不足している」と回答した 3 社のうち、2 社が「製造業者からの情報」、1 社が「直接取り決めない上流製造所からの情報」との回答でした。

(d-5)

製造業者で実施されている教育訓練の内容確認の頻度は定期的(監査時)に確認及び用事確認(変更、異常逸脱時等)をほとんどの企業で行っていました。

実施されている教育訓練は、試験について及び製造についての内容確認が多く連絡について及びその他の確認を行う企業も見られました。

実施している教育訓練の実効性は、11 社の製販の内 9 社が実効性あると思うと上げていますが、b-18 より、実際に実効性が確認できる様式になっている製造業許可のみの企業については 8 社中 1 社でした。

(d-6)

取り決めの内容は製造業者に概ね遵守されていると感じる企業(製販)がおよそ 9 割でした。

(次ページへ続く)

(d-8)

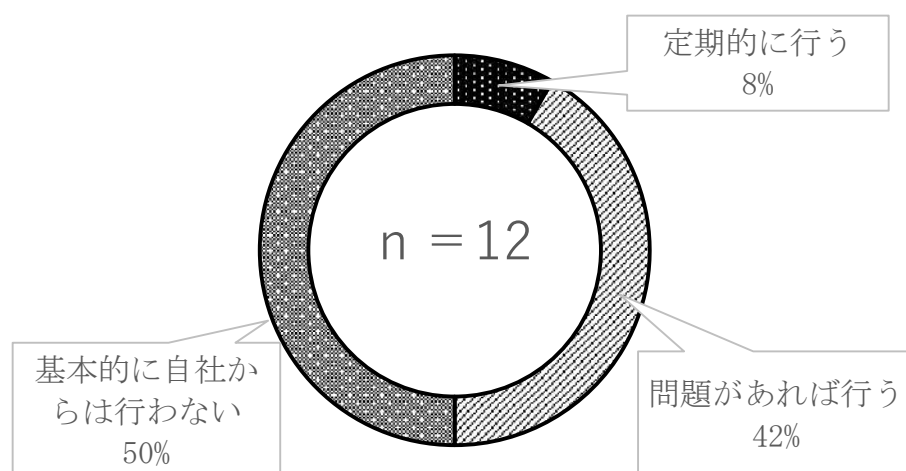
L字型取決めにおいて、製造業者へ監査結果の共有の依頼(製造業者が監査者となって監査を行った結果について共有依頼)を行う際、監査結果の様式について、「問題ない」旨の項目の根拠となる監査項目を「列挙はしていない」と回答した企業が約6割でした。

(d-9)

GQP業務に携わる人員については、対象の企業の8割で不足を感じているという結果でした。人員不足と感じる製造業は19社中12社、製販業は11社中9社でした。なお、先述した設問c-8で、「品質管理に必要な情報が十分に遅滞なく開示されているか」では、製販業から製造業への情報について遅滞などの不足があるとの回答であったため、GQP業務に携わる人員の少なさも要因の一つと推測します。

(10) 【海外製造所】連携に係る連絡状況等について

e-1. 海外製造所（製剤製造所、原薬製造所、外部試験機関等）の責任者等と定期的に連絡を交わしていますか。



e-2. 品質に影響を及ぼす変更や逸脱処理完了等が実施され、事後報告であったことから、出荷遅延等の支障に繋がってしまったケースはありますか。

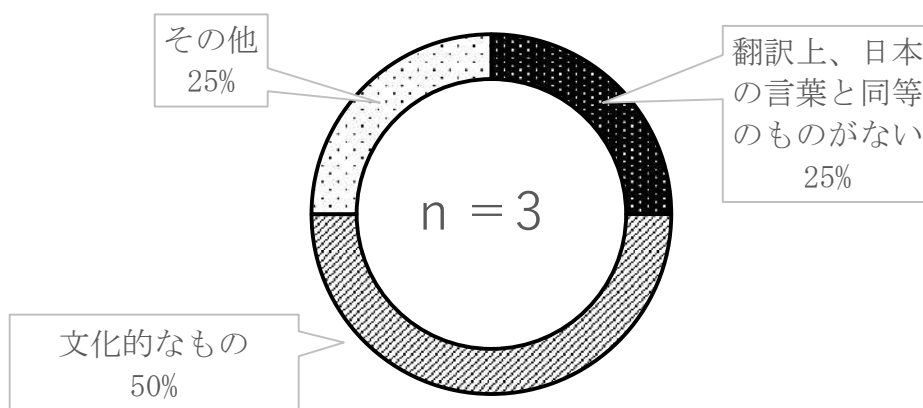
選択肢	回答数
ある	4
ない	8

e-3. 海外製造所に対し、取決め書の理解が足りない、と感じたことはありますか。理解不足の要因として当てはまるものがあればご回答してください。

選択肢	回答数
ある	3
ない	9

【「ある」と回答された方へ】

理解不足の要因として当てはまるものがあればご回答してください。（複数可）



調査結果のまとめ及び考察

(e-1)

海外製造所との定期的な連絡を交わしている会社は、1社のみであり、半数が自発的に行なっていない結果となりました。

(e-2)

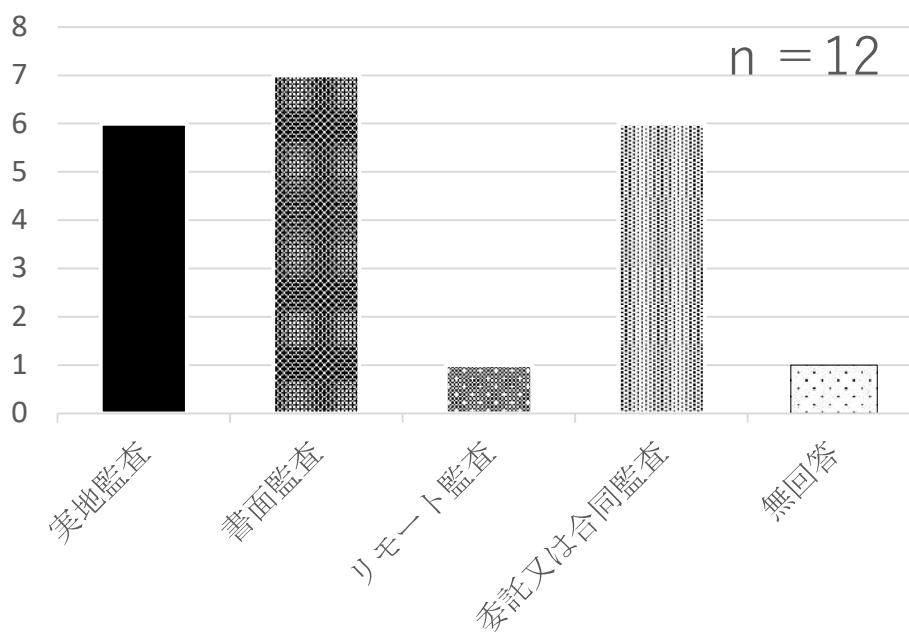
品質に影響を及ぼす変更/逸脱の事後報告による出荷遅延につながるケースは、全体の約3割で発生していました。

(e-3)

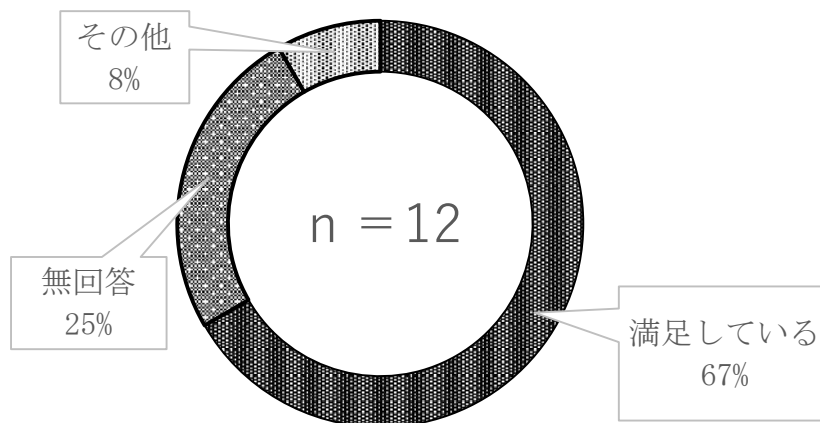
全体の約3割の会社が、海外製造所に対し、取決め書の理解が足りないと感じたことがあるという結果でした。その要因として、「文化的なもの」とする回答が最多でありましたが、翻訳上、日本の言葉と同等のものが無い、各国で適用される薬事ルールが異なるなどの意見も見られました。

(11) 【海外製造所】 監査等について

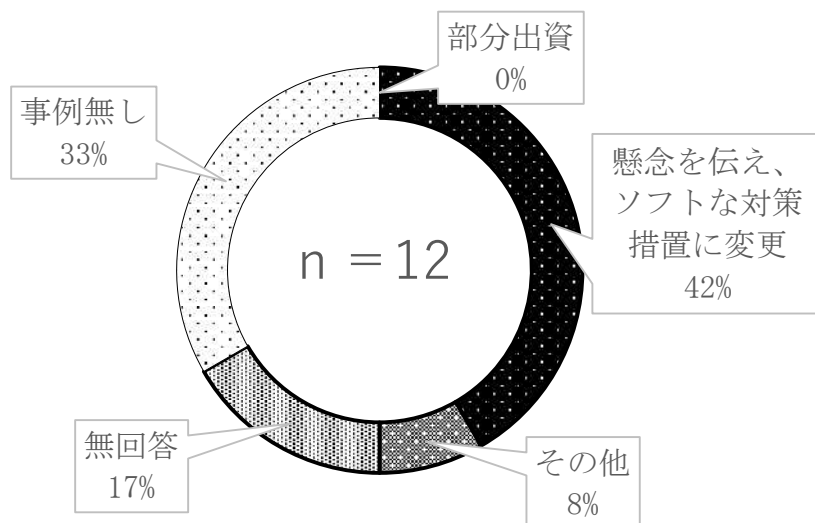
e-4. 海外製造所（製剤製造所、原薬製造所、外部試験機関等）の監査をどのように行っていますか。（複数可）



e-5. 監査で指摘した内容について、先方の対応に満足していますか。



e-6. 監査にて、構造設備に懸念があり、取決め先の財源の関係で懸念が解消されない場合、どのような対応を取りましたか。



その他

- ・事例、実績なし
- ・改善が必要な事項は指摘事項として発出するが、財源の関係で解消できないのであれば、その他の方法で問題が解消できるような解決策を提示いただく。

調査結果のまとめ及び考察

(e-4)

リモート監査の方法を採用していることは少なく、多くは実地/合同若しくは書面の方法でした。

(e-5)

監査指摘内容への対応内容については満足している傾向でした。

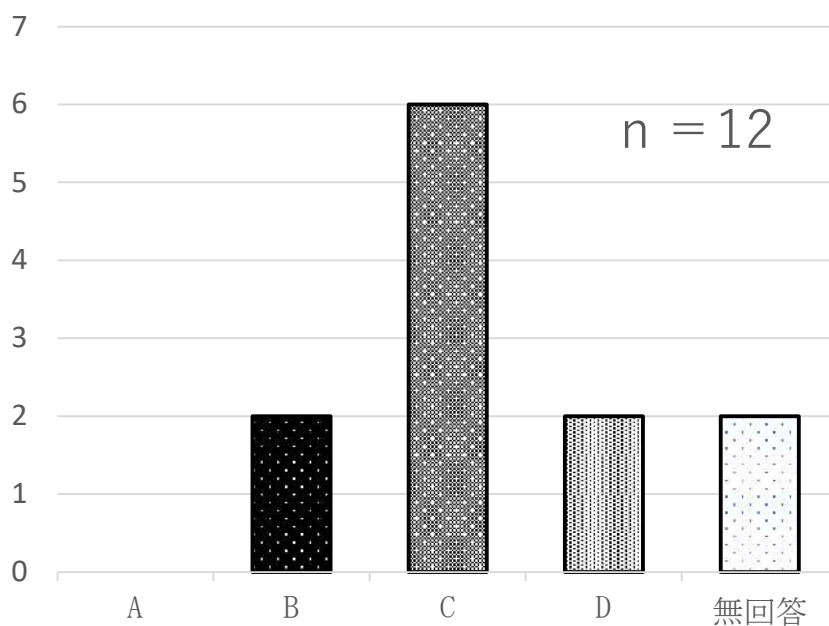
(e-6)

構造設備に懸念があり、取決め先の財源では懸念が解消できない事例は約7割の企業で発生していることが分かりました。なお、部分出費での対応はゼロでした。各社主にソフト面での措置を要求しているようでした。

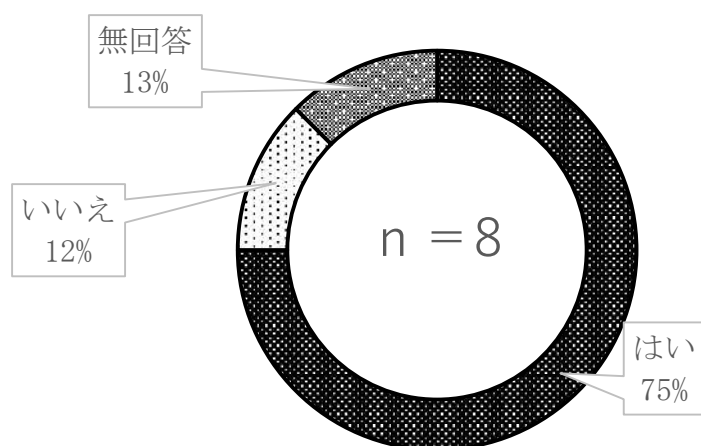
(12) 【海外製造所】教育訓練について

e-7. 海外製造所への教育訓練またはその確認はしていますか。

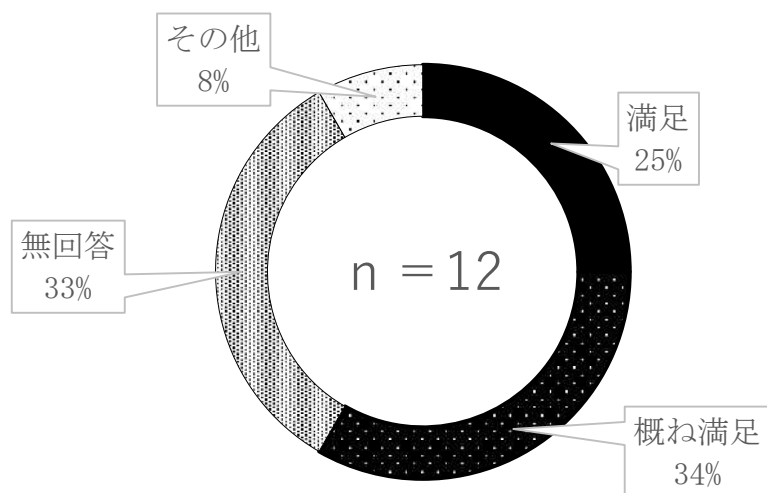
- A: 直接教育訓練を行っている
- B: 直接の教育訓練はしていないが教育記録を確認している
- C: 問題が生じたときのみ教育訓練またはその確認をしている
- D: 実施していない、確認していない



実施している場合、その教育記録は実効性が確認できる様式になっていますか。



e-8. 海外製造所側で行われる教育訓練は、自社が満足できる内容ですか。満足していない場合は、どのような対応をしていますか。



調査結果のまとめ及び考察

(e-7)

直接海外製造所への教育訓練を行っている企業は0社でした。

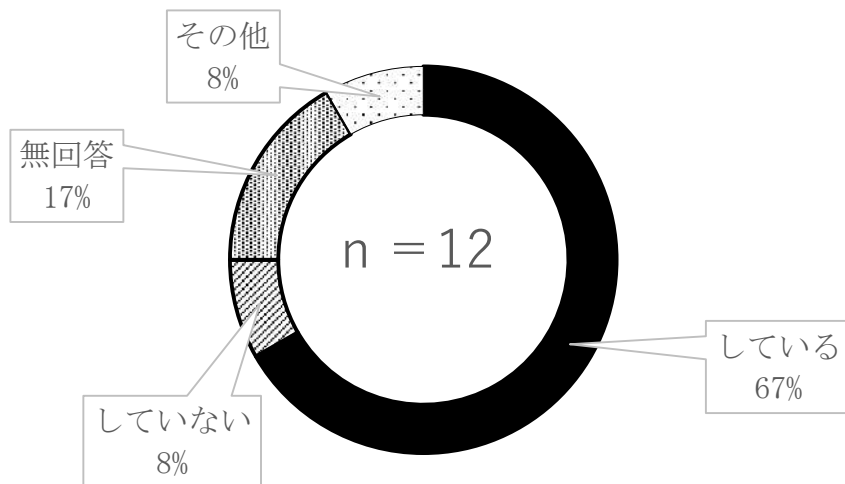
海外製造所への教育訓練の実効性の確認については、約8割が確認できるようにしていました。

(e-8)

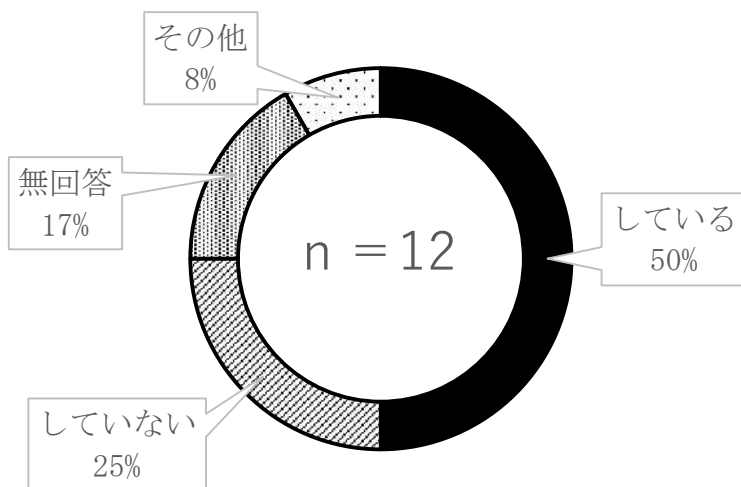
海外製造所で行われる教育訓練内容については、各社満足している結果となりました。

(13) 【海外製造所】国内管理人を介した情報取得について

e-9. MF 国内管理人との契約において、製造販売承認内容に影響を及ぼす変更を行おうとする際の情報提供義務を規定していますか。
できない場合はその要因等について教えてください。



e-10. MF 国内管理人の情報提供に満足していますか。
満足していない場合はその要因等について教えてください。



【満足していない要因・理由】

一部の国内管理人ということ为前提として、下記の4点の回答がございました。

- ・原薬メーカーの変更について、MF や承認書への影響など事前に国内管理人側で当局等と相談すべき内容を、「製販でご判断ください」のように、丸投げする管理人がある。
- ・国内管理人と異なる代理店経由で原薬を購入している場合、代理店-国内管理人の間で情報の遅延や本来求めている対応が不十分と感じたことはある。
- ・変更連絡のタイミングが遅いため。
- ・国内管理人のレベルに差があるため。

調査結果のまとめ及び考察

(e-9)

情報提供ができないケースは無く、半数以上が情報提供義務を規定していました。

(e-10)

MF 国内管理人の情報提供内容については半数で満足していました。一方で、MF 国内管理人と代理店などを通して間接的な関わりをしていることが満足していない要因として回答されている背景には、承認申請等に用いる情報が適切に入手できない等の事象が発生するためと推察します。

6 アンケート全体を通しての考察

今回のアンケート調査では、連携不足に起因する供給問題(遅延・停止・回収など)を経験した企業は約半数でしたが、頻度は1年に1回未満という回答が最多であったことから、連携不足に起因する実際のアクシデントはそれほど多くないことが分かりました。ただ、その影響度は大小様々あると考えられ、それらが重大な供給問題につながるケースがあります。「連携」は関係者が最終目的を適切に理解し、それぞれの役割・責任の範囲を十分に理解したうえで行えるものであると考えます。

今回のアンケート調査から連携不足に起因する供給問題があった会社のうち、その要因について目立った回答である「取決め内容等」、「教育訓練不足」に関して言及すると、取決め内容については、連携不足の要因があるとしながらも主体的に企業間の見直しまで運べていない現状があることが分かりました。また、教育訓練不足については、異文化・異言語であるが実効性の確認が多い海外製造所と、同文化・同言語であるが実効性の確認が少ない国内製造所の間で、連携不足の程度に差はないという回答が最も多く寄せられました。今回の調査結果からは取決め内容の見直しを行うこと、教育訓練の実効性を確認することが連携強化の要因として重要であると推察されます。

前述のような背景から、取決め内容の不備や教育訓練の不足に起因するわずかな思い込みや認識の違いにより、情報の共有不足が発生したことで、製造販売業者と製造業者の円滑な連携を阻害し、供給問題の一因になっているのではないかと推測します。

当該問題の解消には、取決め内容の見直しを含め、それに沿った教育訓練とその実効性の確認を行うことが、出荷停止・遅延等を招かないための適切な情報共有に繋がり、更なる連携強化を図るうえで重要だと考えます。

本アンケート結果は研究会合に参加された19社における結果であり、今回の結果が全国の実態状況に当てはまるものではありませんが、調査結果及び考察を参考にさせていただき、より良い連携のための一助となれば幸いです。

7 参考資料

- 1) 医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について(薬生監麻発0428第2号)
- 2) 医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究
(厚生労働科学特別研究事業 令和3年度総括研究報告書)

第2章 製造販売業者と製造業者の連携に関する事例調査及び改善案

1 概要

薬機法において、製造販売業者は製造業者の業務を管理・監督し、流通する医薬品の品質を確保する責務を負っています。製造販売業者と製造業者の連携強化が推進され、医薬品の品質保証体制の向上が図られてきました。しかし、製造販売業者と製造業者の間には、以下のような課題が依然として存在しています。

- 製造所の実運用と承認書の齟齬に関する問題
- 上流製造所を含む製造所からの変更管理連絡の不備による薬事対応の遅延
- 製造販売業者による製造業者への監査の不十分さ
- 製造所及び製造販売業者双方からの品質問題や変更案件に関する情報の不足
- 情報のやり取りに関する取決めの記載不備やその非機能化

これらの課題は、製造販売業者と製造業者の連携が十分に機能していないことを示しており、医薬品の品質保証体制におけるリスク要因となっています。特に、変更管理連絡の不備は、薬事対応の遅延や品質問題の発生につながる可能性があり、迅速かつ適切な対応が求められます。また、情報共有の不足や監査の不十分さは、製造販売業者と製造業者の信頼関係を損ない、連携強化の妨げとなる要因と考えられます。

本班では、これらの課題に対し、具体的な事例をもとに問題点やその原因を分析し、それに基づく改善案を作成しました。本報告書では、製造販売業者と製造業者の連携を強化するための具体的な方策を提示しています。これにより、各社が自社の方針や実情に応じた運用及び管理を行い、連携体制を構築・強化する際の参考となることを目指しています。

本研究の成果が、製造販売業者と製造業者の間での円滑な情報共有や信頼関係の構築を促進し、医薬品の品質保証体制のさらなる向上に寄与することにつながれば幸いです。

2 検討事例一覧

- ①出荷判定の規格・手順
- ②試験の技術的要件
- ③連絡すべき情報・変更連絡
- ④連絡すべき情報・逸脱
- ⑤連絡すべき情報・安定性モニタリング
- ⑥連絡すべき情報・品質情報
- ⑦連絡すべき情報・製造所全体の製造管理・品質管理に関わる情報
- ⑧連絡すべき情報・その他
- ⑨連絡すべき情報・製造販売業者が製造所へ提供する情報
- ⑩連絡方法・タイミング
- ⑪L字型取決め
- ⑫製造販売業者を含まない原料供給者・外部委託業者（GMP 省令第 11 条 4、5）

3 事例検討

項目	①出荷判定の規格・手順
事例	<p>オレンジレターNo.15 2024年9月「後発医薬品関連製造所で最近認められた不備事例」</p> <p>最終製品の試験において、規格に適合しない結果（OOS：Out of Specification）が発生していた。</p> <p>当該製造所は、サンプリング方法に原因があると判断し、再サンプリング及び再試験を行っていた。</p> <p>再試験の結果は適合であったため、当該製造所は当該ロットを適合と最終判定し、出荷していた。</p> <p>しかし、再サンプリングを行った合理的な根拠は示されなかった。また、本製剤は打錠時に含量がばらつきやすい特性があったが、OOSの発生に伴う原因究明において、そのような特性による影響を調査していなかった。</p>
問題	市場への出荷において、適切な評価がなされていない。
原因	<p>市場への出荷判定を製造業者に委託している場合、出荷の可否の決定の結果等の報告に対する製造販売業者（品質保証責任者）の判定評価が不十分（丸投げ）であることが散見される。その製造所より前工程を行う製造所等の情報を踏まえた評価ができていないか不明瞭である。</p> <p>GMP省令を遵守することは製造業者の責務であるため、製造販売業者は、製造業者がGMP省令にしたがって製造管理・品質管理を実施しているだろうという意識を持っており、一方で、製造業者は市場に出荷された製品については製造販売業者が、責任を持つからという構図が生まれ、双方、責任を果たしていない場合がある。</p>
改善案	<p>市場への出荷の可否の決定の結果等の報告に記載すべき事項やそれに添付すべき関連資料について明確化する。</p> <p>GQPの業務や責任の範囲が明確となるよう適切に取決めを行う必要があり、このためには、他項目で示した対応策を踏まえた取決め内容の明確化が必要である。</p> <p>法令の要求事項に基づき原材料・資材の受入、検査、サンプル保存、出荷、貯蔵に関する手順を確立し、これに基づき原材料・資材の受入、検査、サンプル保存、出荷、貯蔵等をしなければならない。</p> <p>(次ページへ続く)</p>

参考	<ul style="list-style-type: none">・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の一部改正について（令和3年4月28日 厚生労働省令第90号）・オレンジレターNo. 15・GMP事例集（2022年版）〔問〕GMP10-36・令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金総括研究報告書 「医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究」 https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2021/202106023A.pdf
----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

項目	②試験の技術的要件
事例	<p>オレンジレターNo. 4 2022年9月「外部委託する際の委託管理の徹底について」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験検査の委託にあたり、外部試験検査機関に対して十分な技術移転を実施しておらず、委託予定の試験検査が適切に実施可能か未確認。 ・外部試験検査機関の適正及び能力が確認されていない状況にも関わらず、取決めを締結の上、試験業務の委託を開始。 ・委託予定の試験検査のみならず、既に委託済みの試験検査でも同様な事例が散見。
問題	<ul style="list-style-type: none"> ・外部試験検査機関は、委託元と同じ試験法で試験を行っていたとしても、試験環境（分析機器、試薬メーカー、試験用水、試験室の温湿度等）、組織体制（試験担当者の習熟度、分析機器の管理体制等）の状況が委託元と異なるため、技術移転が不十分な場合、適切な試験結果が得られないリスクが存在。 ・外部試験検査機関ではなく、製造業者にて試験を実施する場合においても、製造販売業者から製造所へ適切な技術移転がされない場合には、上記と同じリスクが存在。 ・不適切な試験結果に基づき、医薬品の出荷判定等が行われ、本来目的とする品質を満たしていない不良な医薬品が流通するリスクが存在。
原因	<p>製造販売業者から製造所への情報提供が適切になされていない。 外部試験検査機関の適性、能力が確認されていない。</p>
改善案	<ul style="list-style-type: none"> ・製造業者は GMP 省令にて承認書の遵守を求められており、製造販売業者が製造業者に必要な情報を提供することを明確にする必要がある。 ・製造業者が直接ではなく、製造販売業者が原料等の供給者や外部委託業者等と取決めを行う場合には、製造業者による原料等の供給者や外部委託業者の管理に必要な事項は製造業者に情報提供することも含め合意しておく必要がある。 <p>(次ページへ続く)</p>

改善案	<p><例></p> <p>原薬製造業者・製剤製造業者の場合</p> <p>「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せる必要がある。</p> <p>製造業者は、製造方法・試験検査方法などについての変更が、当該製品の品質に影響を及ぼす可能性が懸念される場合には、変更を実施する前に製造販売業者に対し連絡すること。</p> <p>例) 製品の品質に影響を及ぼすと思われる事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安定性試験 ・規格及び試験方法 (製造所の出荷規格、承認規格、購入者の受入規格等) ・試験検査機器 ・MF 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) <p>外部試験検査機関の場合</p> <p>試験検査の委託は、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、原薬等に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。</p>
参考	<ul style="list-style-type: none"> ・オレンジレターNo. 4 ・GQP 事例集 [問] Q7-06

項目	③連絡すべき情報・変更連絡
事例	<p>オレンジレターNo. 14 2024年6月「変更管理の要否の判断について」製品の純度試験において、HPLC メインピークの直後に、通常は見られないピークが発現。OOS 調査により、カラムの不具合と推定され、別メーカーの新しいカラムを使用したところ、当該ピークが解消されたことから、従来のカラムに代えて、新カラムを当該試験方法に採用する際に同じ分類の基剤であるとして、QC 部門が変更管理を不要と判断した。</p> <p>その結果、製品品質及び承認事項への影響評価が未実施であった。新カラムを使用した試験では、類縁物質の溶出位置が大きく変化していたにも関わらず、分析法バリデーション等の検討が未実施であった。それらの情報は製造販売業者に連絡されることもなかった。</p>
問題	<p>製造方法、試験方法等の変更に対して適切な措置がとられていない。製造販売業者が品質に関する情報を適正に入手できていないため、承認書に適合していない製品についても出荷可の判定がされてしまう。</p>
原因	<p>報告すべき重大な変更に関する情報として判断する際のレベルに認識の差がある。</p> <p>製造業者等から連絡を受けた変更内容についての妥当性の判断が製造業者等任せとなっており、適切にできていない。</p> <p>変更・逸脱等の連絡については、取決め、双方の手順書の間で整合がとれていない場合がある。</p> <p>企業間の機密保持契約等により、開示できない情報がある。</p>
改善案	<p>取決め時に委託先製造業者が製造販売業者に連絡すべき内容を明確化し、製造販売業者、製造業者間の報告レベルを意識合わせし、取決め、双方の手順書を整合すること。品質に影響を及ぼす変更についての判断基準については、できる限り明確化し、円滑に連絡が行われるよう取決めておくこと。また、対応に対する進捗管理や速やかな情報提供について、連絡体制と具体的な日数等を明示しておくことが望ましい。</p> <p>レベル1 承認書に関わる変更→変更前に連絡</p> <p>レベル2 製品品質に影響がある変更→変更前に連絡</p> <p>レベル3 品質には影響がない変更→出荷の書類で確認（製造販売業者からの質問があれば回答）、年次モニタリング、監査等で確認</p> <p>製造所での変更管理について、品質保証責任者による管理監督が適切に行われるための体制も含め、明確に示す。</p> <p>また、製造業者は、ロット間の均一性を保証すること及び製造販売業者に事前に通知することなく工程又は規格に変更を加えないことを品質協定等の書面で確約すること。</p> <p>(次ページへ続く)</p>

	<p>変更により、品質に影響を与えると考えられる場合は事前に製造販売業者に報告、相談を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・変更を実施する前に変更内容、変更スケジュール等必要な情報を文書にて製造販売業者に連絡する。 ・製造販売業者は連絡を受けた場合、情報の内容を速やかに評価した後、変更について了解の可否を文書により連絡する。 ・製造業者は文書による了解を得た後に当該変更を実施できる。ただし、当該変更が製造販売承認事項などに関して法的な手続きが必要な場合、その手続きを速やかに行い、その結果を報告する。当該法的な手続き終了後に、製造業者は当該変更を実施できる。 ・製造販売業者及び製造業者は当該変更に関して本取決め書の改訂が必要な場合は、改訂を速やかに行う。 ・製造業者において、本製剤(原薬)の品質に影響を及ぼさない軽度の変更を実施する場合、製造販売業者に個別連絡の必要はないが、製造販売業者は「定期的な確認」等において、変更記録等を確認する。
<p>参考</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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の一部改正について（令和3年4月28日 厚生労働省令第90号） ・オレンジレターNo. 14 ・GMP 事例集（2022年版）〔問〕GMP14 ・令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金総括研究報告書「医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究」 https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2021/202106023A.pdf

項目	④連絡すべき情報・逸脱 その1
事例	逸脱に関する情報が連絡されない、又は遅れたため、迅速な対応ができない。
問題	逸脱に関するリスク管理の考え方が共有されていない。
原因	取り決めに具体的に規定されていない。
改善案	<p>GMP 省令に基づき製造販売業者に情報提供すべき項目として明示する。 現状、重大な逸脱、品質に影響を及ぼす変更、品質に関する情報とは何かについて、考え方も含め、事例集や Q&A 等で具体的に示されたものがまだ少なく、また、GMP 省令では、逸脱を記録すること、及び重大な逸脱については品質への影響を評価することとされている。多くの製造所は、逸脱についてクラス分類をされている製造所も多い。</p> <p>クラス分類の例) 承認書に影響する・しない 供給に影響する・しない 品質情報の具体的な定義 承認書に影響しないが、品質に関わりがありそうな事項</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>クラスⅠ：(重大な逸脱) 承認書の記載から外れている、製品に影響があることが明らかであるもの。 クラスⅡ：(中程度の逸脱) 製品への影響が否定できないもの。 クラスⅢ：(軽度の逸脱) 製品への影響がないことが明らかであるが、是正措置が必要であるもの→出荷判定時か年次モニタリング、連絡が必要かは製造販売業者との取決めによる。</p> </div> <p>重大な逸脱 (例) <生産工程上の逸脱> ・手順書と異なった方法で作業が行われたとき ・工程管理値が著しく外れたとき ・管理規定による管理項目が設定値を外れたとき ・作業中に機器の故障、停電が発生したとき ・中間製品、製品等の移動、保管中に異常が発生したとき ・異物混入</p> <p><品質検査における逸脱> ・手順書と異なった方法で試験検査が行われたとき</p> <p>(次ページへ続く)</p>

	<p><ユーティリティに関する逸脱></p> <ul style="list-style-type: none"> ・作業環境が生産環境管理に係る文書に示す規定を外れた場合 (粉じん、落下細菌、そ族昆虫の侵入等) <p>重大でない逸脱 (例)</p> <p><生産工程上の逸脱></p> <ul style="list-style-type: none"> ・管理規定による管理項目において設定値から 10%以下のはずれで品質に影響を与えないことが確認されている場合 ・管理規定に取る管理項目よりも上位設定の管理基準に基づいて作業がなされた場合 ・製造工程における原料投入において同一温度設定下での投入順序から外れた場合 (投入順序が原料の混合・溶解上重要な意味を持つ場合は重大な逸脱と判定すべき。なぜ発生したか、教育訓練が必要か等の分析は重要) ・生産に関する時間制限を外れる場合 (設定された時間制限からの逸脱について正当な理由に基づく説明がなされる場合) ・製品、原料等について先入れ、先出しの原則から外れた場合 (ロット(バッチ)の指示がなされていて、守られていないのは重大な逸脱) (原則から外れることが指示によるものであれば、指図書において記載すべき。→重大な逸脱ではない) ・校正期限を超過した機器の使用において、機器保証が標準品などで確認できる場合
<p>参考</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・神奈川県製薬協会「製造販売業者と製造業者等との取決め書 作成ガイドライン」 https://fs.one-cmp.com/_5586af77f3.pdf ・京都県ホームページ 苦情処理及び回収 逸脱 https://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/iso22716-6.pdf

項目	④連絡すべき情報・逸脱 その2
事例	逸脱に関する情報が連絡されない、又は遅れたため、迅速な対応ができない。
問題	重大な逸脱に関して製造販売業者が速やかな情報入手が出来ない。
原因	取り決めに具体的に規定されていない。 担当者の教育訓練の実効性の評価がされていない。
改善案	<p>発生した逸脱が重大かどうか、事例や経験を基に判断する必要があるため、より具体的に規定していくことが望ましい。</p> <p>速やかな連絡を要す逸脱の場合、逸脱のクラス分けにより、第1報で連絡すること、それ以降に連絡することを分け、連絡の形式や、日数の規定をすることで連絡の遅延の対策とする。</p> <p>速やかな連絡＝当日～1週間程度</p> <p>担当者が変更された場合に連絡漏れ等が起こらないよう、適切な教育訓練をすることを推奨する。また、教育訓練の実効性を評価できる体制を整える。</p> <p>具体的には、逸脱管理に関して以下のことを定める。</p> <p>①製造業者は製剤(原薬)の製造工程や試験・検査において、品質に影響を及ぼすおそれのある逸脱等を生じた場合、必要な情報を添えて文書にて製造販売業者に速やかに連絡する。また、緊急を要する場合は、電話、FAX、E-mail等で速やかに連絡する。</p> <p>②製造販売業者は製造業者から受けた逸脱等に関して、製造管理及び品質管理の改善が必要と認めた場合、当該改善措置内容を文書で指示する。</p> <p>③指示を受けた製造業者は、当該改善措置に関する改善状況(改善計画及び改善報告等)を文書により製造販売業者に報告する。製造業者の具体的な措置方法は、製造業者の定める逸脱管理の手順に従い、改善措置を講じる。</p> <p>④製造業者において、本製剤(原薬)の品質に影響を及ぼさない軽度の逸脱は、製造販売業者に連絡の必要はないが、製造販売業者における「定期的な確認」等により、その記録等を確認する。</p>
参考	<p>・神奈川県製薬協会「製造販売業者と製造業者等との取決め書 作成ガイドライン」</p> <p>https://fs.one-cmp.com/_5586af77f3.pdf</p>

項目	⑤連絡すべき情報・安定性モニタリング
事例	<p>オレンジレターNo.9 2023年7月「安定性モニタリングに関する試験結果の取り扱いについて」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・類縁物質Aの48か月目の試験結果が、規格上限値付近に到達。通常の傾向と異なり、直近1年間で急増していたことが判明。 ・当該製造所は、規格内であることから、類縁物質Aが急増した原因調査、リスク評価、製造販売業者への連絡等を未実施。
問題	<ul style="list-style-type: none"> ・経時的変化以外の要因により、品質が低下している可能性を否定できない状態であることから、リテスト日までの期間にわたって規格に適合することを保証できないリスクが存在。 ・OOSになるまで措置を講じなかった場合、規格を満たさない原薬を使用した製品が市場に流通し、使用されてしまうリスクが存在。
原因	<p>製造販売業者と製造業者で、GQP省令の解釈に基づく品質管理の内容について理解を得られていない。</p> <p>試験結果が規格内であることの確認だけでなく、傾向に異常がないかを評価・検討をする手順となっていない。</p>
改善案	<ul style="list-style-type: none"> ・OOSが生じた場合（重大な逸脱。試験結果より、製品の有効期間や原薬のリテスト日又は使用期限内に承認規格に適合しない結果が得られた場合、あるいは適合しないことが予測された場合）だけでなく、傾向の異常を検知した（適合しないことが予測された）場合、製造販売業者と速やかに連絡をとる体制を整える。 ・製造販売業者は製造業者が、安定性モニタリングロットにおいて傾向の異常等が発生した場合、当該ロットのみならず、同時期に製造したロット、同じ処理を行ったロット等、他のロットの品質への影響評価についても実施しているか確認をする。 <p>OOSが生じる可能性がある結果（OOT）を得られた場合、原因調査の実施をする。</p>
参考	<ul style="list-style-type: none"> ・オレンジレターNo.9

項目	⑥連絡すべき情報・品質情報
事例	製造販売業者が入手した原料の品質情報について、製造業者に連絡されておらず、適切な変更管理が行われず製造及び出荷がされてしまう可能性がある。
問題	製造販売業者が原料製造所に関する情報を適正に入手できない。 製造販売業者が入手した品質情報や製造業者等から連絡を受けた製造方法、試験方法等の変更に対して適切な措置がとられていない。
原因	製造業者からの逸脱情報を品質情報として理解していない場合や、品質標準書の定期的な見直しが行われていない場合がある。その後の処理もなされていない場合や、品質情報に対する実質的な処理内容が決まるまで放置されている場合がある。 【例】・製造販売業者のGQPに関する理解や責任の意識が不足しており、製造販売業者内で品質情報が適切に処理できない。 ・報告すべき重大な品質情報等として判断する際のレベルに認識の差がある。 ・安定性モニタリングの情報などについて品質情報であるという認識がない。 ・重大な品質情報等が生じた場合の連絡体制についての取決めが簡素な規定となっており、実効性が低い。
改善案	製造所での品質情報についての製造販売業者の対応について、品質保証責任者による管理監督が適切に行われるための体制も含め、取り決めに明確に示す。具体的には、品質保証責任者と担当者を記載する。 取決め時に、委託先製造業者が製造販売業者に連絡すべき内容を明確化し、製造販売業者、製造業者間の報告レベルを意識合わせし、取決め、双方の手順書を整合する。また、製造所において問題が生じた場合などには品質への影響等も考慮し、速やかな解決が求められるため、適宜情報を共有する。 品質情報が収集される可能性のある部門と適宜情報を共有し、必要な調査を行う。
参考	<ul style="list-style-type: none"> ・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の一部改正について（令和3年4月28日 厚生労働省令第90号） ・GMP事例集（2022年版）〔問〕GMP16-3, 16-8 ・令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金総括研究報告書「医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究」 https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2021/202106023A.pdf

項目	⑦連絡すべき情報・製造所全体の製造管理・品質管理に関わる情報
事例	製造所の製造管理、品質管理に関わる情報が秘密保持等の関係で提供されておらず、逸脱の連絡を受け取っても判断ができない。
問題	秘密保持契約等があり、製造管理、品質管理に情報関する必要な情報が取得されていない。
原因	秘密保持契約等により開示されない。
改善案	<p>GQP 省令の取決めに基づき、各製造業者が関係する製造販売業者（GQP 取決めに締結している製造販売業者）に対して、監査時や取決めに基づく要求時等に情報提供がなされるべき項目として、以下の項目を品質取決めに明示する。また、他社製造販売業者との秘密保持契約等を考慮し、具体的な品目名、法人名等の匿名化などの必要な処理を行った上での情報提供を可能としておく。</p> <p>なお、製造所の選定段階においては契約がない状況であることも多いため十分な情報提供がなされないことが課題となっている。適切な製造業者選定のために、同様の匿名化等の必要な処理を行った上で、情報提供を依頼することが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造所全体の KPI 情報（逸脱、品質クレーム、変更案件数等） ・ 製造所全体の製造管理・品質管理に関わる情報等（逸脱、CAPA、行政査察・他社監査の指摘事項と改善策等）のうち、重大な事象。例として、DI（データインテグリティ）不正や OOS に係る不正処理等を取り決めに規定しておくのが望ましい。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なる場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかなものを除く。 ・ 製造所全体の回収情報及びその詳細（特に製造所起因の場合）。ただし、製造棟や製造エリアが明確に異なる場合など、当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品目に影響がないことが明らかなものを除く。 ・ 自社委託品目の製品品質の照査の結果。OOS 対応時に逸脱で処理を開始するのか、製造販売業者連絡するのかを取決めにて規定しておく。
参考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 令和 3 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金総括研究報告書「医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究」 https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/155958

項目	⑧連絡すべき情報・その他
事例	製造所全体として品質システムが機能しているかどうかの確認ができていない。
問題	品質システムを評価する手法が確立されていない。
原因	品質システムを評価する手順書、マニュアルがない。
改善案	<p>製造所全体の KPI 情報のうち、品質システムが機能しているかどうかの確認につながる以下の内容を含んだマニュアルを作成する。</p> <p>また、製造所の自己点検結果を製造販売業者に連絡し、製造販売業者は適切に点検が行われているかを評価する。</p> <p>【マニュアル事例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・品質マネジメントシステム、製造所の各部門の人員数（QA 何人、QC 何人） ・法令遵守体制の実効性を示す根拠と考える指標（例として、内部監査制度の有無、適性の確認、定期的な人事異動、内部通報制度の整備、製造区域への入退室管理、定期的なコンプライアンス研修、医薬品品質システムの積極的な活用等）と結果 ・回収情報及びその詳細（特に製造所起因の場合） <p>監査時に製造所全体の製造管理・品質管理に関わる情報等（逸脱、CAPA、行政査察、他社監査の指摘事項と改善策など）のうち重大な事象（DI 不正、OOS）を確認する。ただし、製造棟やエリアが明確に異なる場合等当該事象が影響する範囲が限定されており、自社品に影響ないことが明らかかなものを除く。</p>
参考	<ul style="list-style-type: none"> ・PMDA 品質マニュアル https://www.pmda.go.jp/files/000218596.pdf

項目	⑨連絡すべき情報・製造販売業者が製造所へ提供する情報 その1
事例	品名及び規格（例：局方への収載や局方の改正等に伴う変更）や、品目一覧（例：対象品目の追加又は削除による変更）等の連絡がされてなかった。 製造業者との取決め等に記載されている連絡担当者の氏名等が長期間変更されていなかった。
問題	記載すべき項目のうち特に変更が発生しやすいと思われる事項として、品名及び規格（例：局方への収載や局方の改正等に伴う変更）や、品目一覧（例：対象品目の追加又は削除による変更）等が最新の情報が共有されていなかった。 取決め書中の連絡方法欄に連絡担当者の氏名を明記していた。連絡担当者が退職後長期間経過していたが、取決め書の規定を改訂していなかった。
原因	変更した際の情報を連絡されていなかった。また、取決め書の別紙として規定するなど、あらかじめ改訂の容易な様式とする方法がとられていなかった。
改善案	<ul style="list-style-type: none"> ・取決め書の別紙として改訂時の様式を定めておく ・変更指示書によって必要な情報が連絡されるように取り決めておく 【例】製品名・規格 変更事項 変更指示内容 添付資料 変更予定時期 ・連絡窓口担当をできれば2名設定しておくのが望ましい。また、連絡窓口担当については取決め書の別紙として規定するなど、あらかじめ改訂の容易な方法を取り決め、担当者変更の際に遅滞なく改訂が実施されるようにする。 ・取決めの見直し頻度を設定する。取決め内容の定期的な見直しは連携不足の解消に役立つと考えられる。 【例】GMP省令、GQP省令等法令通知、改正があった際に見直しを行う 3年ごと等に一回 <p>(次ページへ続く)</p>

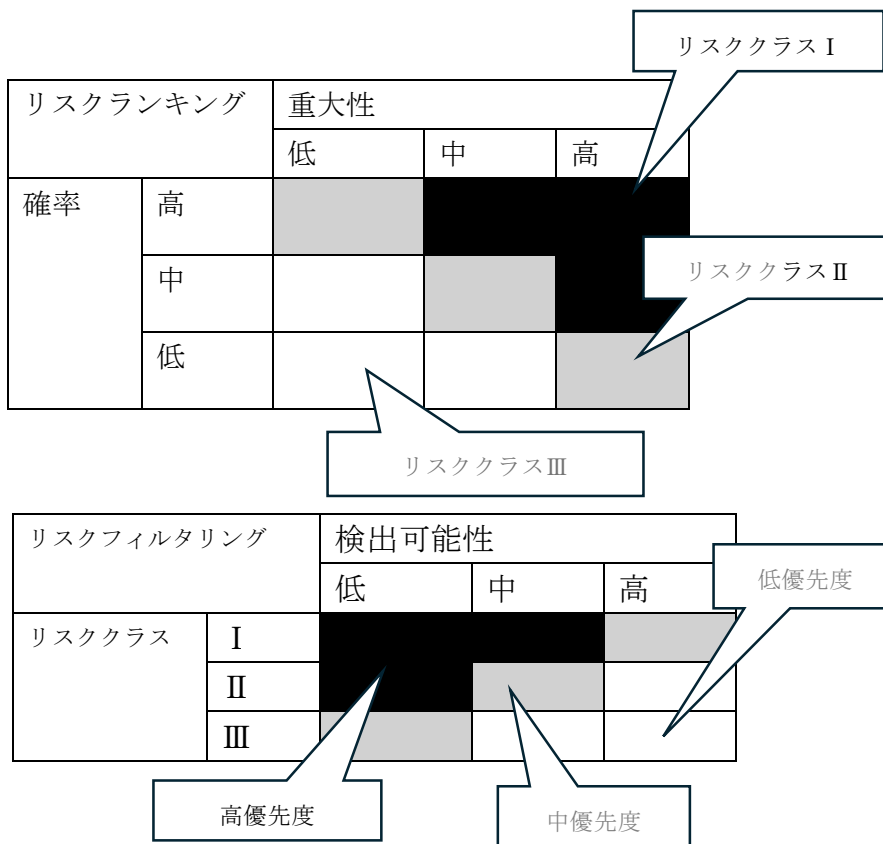
参考	<ul style="list-style-type: none"> • 大阪府 GQP 手順書及び GVP 手順書モデル Q. 4. 2. 2-2 変更指示書 https://www.pref.osaka.lg.jp/documents/23114/q4_2_2-2_henkoushijisyo_1.pdf • 大阪府における G Q P / G V P 指摘事項ノート (2) GQP 21 取決め内容の改訂 https://www.pref.osaka.lg.jp/documents/23150/05_gqpgvpnote.pdf • GQP 省令第 7 条 (製造業者等との取決め) • GQP 施行通知第 2 医薬品の品質管理の基準(第 2 章関係) • GQP 事例集 [問] Q7-04
----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

項目	⑨連絡すべき情報・製造販売業者が製造所へ提供する情報 その2
事例	製造販売業者から製造所への情報提供が適切になされていない。
問題	<p>最新の承認書が共有されないことにより、点検時に不備の発見ができない、製品標準書に齟齬が発生するなどがある。</p> <p>他の製造業者に関する情報入手が、それぞれが取決めを締結している製造販売業者を介して行われる場合、製造販売業者の所有する次の情報の入手が困難である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・承認書情報のうち、MF ではない場合の原薬製造工程、別サイトの情報 ・原薬製造業者・委託製造業者に対する監査結果（第三者機関の監査結果など） ・製造販売業者が一方的に不要と判断した品質情報
原因	<p>製造販売業者側の連絡体制不備</p> <p>製造業者との取決めの中に他業者へ情報提供をすることがあることを明記していない。必要な情報を提供することを明確にされていない。</p> <p>管理監督が適切に行われるための体制を明確に示されていない。</p> <p>実地確認について、定期的な確認以外の事例を確認していない。</p> <p>品質情報の不備事例が理解されていない。</p>
改善案	<p>連絡窓口担当をできれば複数名設定する。</p> <p>担当者が変更された場合、確実に連絡がされるよう、メーリングリストを適宜確認しておく。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造業者が直接ではなく、製造販売業者が原料等の供給者や外部委託業者等と取決めを行う場合には、製造業者による原料等の供給者や外部委託業者の管理に必要な事項は製造業者に情報提供することも含め合意する。 ・製造業者は GMP 省令にて承認書の遵守を求められており、製造販売業者が製造業者に必要な情報を提供することを明確にする。 ・製造所での変更管理、逸脱管理、CAPA への対応に対する進捗管理や品質情報についての製造販売業者の対応について、品質保証責任者による管理監督が適切に行われるための体制も含め、明確に示す。 ・実地確認（監査）について、定期的な確認だけでなく、必要時の確認について具体的な考え方や例を示す。 ・品質情報に対する対応の不備事例を集約し、周知する。
参考	—

項目	⑩連絡方法・タイミング											
事例	変更管理について、リスクの考え方（クラス分け等）を製造業者と意思疎通ができていなかった。											
問題	変更管理について確認したところ、製造業者との取決めにおいて製造方法等の変更事項を製品の品質に対する影響を考慮してクラス分類し、品質に影響のない事例については連絡を不要としたり、定期的に一括した報告としたりするなどの対応を規定していた。この手法について確認したところ、クラス分類に基づいた具体的な事例について製造業者に例示する等の対応をとっておらず、製造業者と製造販売業者間で意識の差なく機能しているか不明な部分があった。											
原因	<p>変更管理について、リスクの考え方（クラス分け等）を製造業者と意思疎通が図れていなかった。</p> <p>重大な品質情報等が生じた場合の連絡体制についての取決めが簡素な規定となっており、実効性が低い。</p>											
改善案	<p>製造業者から製造販売業者に対して速やかに連絡する事項（GMP 省令）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安定性モニタリング結果の異常値 ・ 製品品質・承認事項に影響のある変更 ・ 重大な逸脱 ・ 品質情報等を例示する <p>リスクレベルの定義、すり合わせを行う。</p> <p>【例】</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>リスクレベル</th> <th>事例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D（事前連絡不要、出荷時に確認）</td> <td>品質に影響しない変更</td> </tr> <tr> <td>C（変更、逸脱発生から 1 週間以内）</td> <td>承認書に影響がなく、品質に軽微な影響がある逸脱、変更</td> </tr> <tr> <td>B（事前に連絡）</td> <td>品質、承認書に影響がある変更（製造バッチサイズ変更等）</td> </tr> <tr> <td>A（発生から速やかに連絡）</td> <td>品質に重大な影響がある逸脱、品質情報</td> </tr> </tbody> </table> <p>（次ページへ続く）</p>		リスクレベル	事例	D（事前連絡不要、出荷時に確認）	品質に影響しない変更	C（変更、逸脱発生から 1 週間以内）	承認書に影響がなく、品質に軽微な影響がある逸脱、変更	B（事前に連絡）	品質、承認書に影響がある変更（製造バッチサイズ変更等）	A（発生から速やかに連絡）	品質に重大な影響がある逸脱、品質情報
リスクレベル	事例											
D（事前連絡不要、出荷時に確認）	品質に影響しない変更											
C（変更、逸脱発生から 1 週間以内）	承認書に影響がなく、品質に軽微な影響がある逸脱、変更											
B（事前に連絡）	品質、承認書に影響がある変更（製造バッチサイズ変更等）											
A（発生から速やかに連絡）	品質に重大な影響がある逸脱、品質情報											

改善案

ICHQ9 のリスクランキングとフィルタリングを用いて評価する



(リスク評価シートなども参考に)

参考

- GQP 省令第 10 条 (適正な製造管理及び品質管理の確保)
https://fs.one-cmp.com/_5586af77f3.pdf
- 経産省リスクアセスメント・ハンドブック実務編参考
医薬品の製造販売業者による品質管理の体制構築に向けた調査研究
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2021/202106023A.pdf

項目	⑪ L字型取決め
事例	製造販売承認書に記載されている原薬中間体の海外製造所における、原薬製造所とのL字型の取決め締結及び供給者管理
問題	<p>医薬品の製造販売業者は、GQP 省令第 7 条の規定に基づき、製造業者等との取決めを締結する必要がある。取決めを締結すべき対象業者の範囲は、製造業者、外国製造業者、試験検査業務を行う者等、製造販売承認書の製造方法欄に記載された者等が該当する。</p> <p>製造販売承認書の製造方法欄に記載された製造所において、その製造所で製造するものが原薬の中間体、また医薬品外国製造業認定を有さない製造所であること等、様々な理由にて直接の取決めが困難なケースが見受けられる。</p> <p>原薬製造所と原薬中間体製造所との L 字型取決めについて関連通知が発出されており下図で示されているものの、L 字型取決めの記載例はあまり見受けられないため、原薬中間体製造所との直接の取決めが困難であった場合、原薬製造所との取決めの締結に時間を要する。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="363 891 833 1377" style="text-align: center;"> <p>図 1 : GQP省令の取決め</p> </div> <div data-bbox="858 891 1327 1377" style="text-align: center;"> <p>図 2 : GQP省令の取決め (L字型)</p> </div> </div>
原因	<p>直接の取決めが困難なケース自体が少ないと考えられ、また製造所の事情によりケースが多岐に渡ること、さらに L 字型取決めの締結の要件も関連通知で示されているものの、取決め内容として盛り込みにくいケースも考えられる。</p> <p>(次ページへ続く)</p>

改善案	<p>1つのモデルケースとなるが、実際に締結されたL字型取決めの一部を元にした記載例を以下に示す。</p> <p><状況></p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売承認書に原薬製造所A（国内）と原薬中間体製造所B（海外）の記載があり、AはBから原薬中間体を受け入れて原薬を製造している。 ・Aは当該原薬の医薬品マスターファイル（MF）登録を行っており、製造販売業者はMFを引用している。MFは製造販売承認書と同様にAとBの記載を行っている。 ・Bの製造する原薬中間体は工業用製品であり、Bは医薬品外国製造認定を取得しておらずGMPに関する知識や理解に乏しい。 <p>【記載例】</p> <p>第…条（MF登録）</p> <p>Aが原薬をMFに登録する場合には、MFに登録後速やかにMFの開示パート（Bの情報含む）その他開示可能な情報を製造販売業者に提供するものとする。MF内容を変更する場合には、Aは製造販売業者に事前に連絡して承諾を得るものとする。</p> <p>第…条（供給者管理）</p> <p>AはMFに記載されているBについて、製造管理及び品質管理の状況を3年を超えない程度で実地若しくは書面監査にて確認する。Aは製造販売業者の求めに応じて監査内容を開示する。開示部分は必要に応じて双方にて協議する。製造販売業者がBの実地監査を希望し、Bが実地監査を了承した場合に製造販売業者はAに同行して実地監査を行うことができる。その他、Aが管理する事項については次に示すとおりとする。</p> <p>Aは製造販売業者に原薬を供給するにあたり以下の事項を遵守する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aは原薬の原料である中間体の規格書に適合した中間体をBより購入する。 2. AはBから購入した中間体を使用し製造した原薬の品質に責任を負う。 3. Aは本取決め及び製品仕様書に従い、規定された基準に適合していることをAが確認した原薬を製造販売業者に供給する。
参考	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（令和4年4月28日薬生監麻発0428第2号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知 ・GMP事例集（2022年版）〔問〕GMP11の4-6、4-7

項目	⑫製造販売業者を含まない原料供給者・外部委託業者（GMP 省令第 11 条 4、5）
事例	当該製造所では、一部の試験、製造設備及び試験機器の校正等について、取り決めに締結した上で外部委託業者に委託していた。しかし、GMP 省令第 8 条第 1 項第 7 号で規定される外部委託業者を管理するための手順を有しておらず、製造を委託している外部委託業者を除いて、外部委託業者の適性及び能力についての確認及び外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っていることの定期的な確認を実施していなかった。
問題	GMP 省令第 11 条の 5 の業務を適切に遂行できる内容となるよう手順を制定し、適切に業務を遂行していなかったこと。
原因	GMP 省令第 11 条の 5 には校正に係る記述はないものの、いわゆる逐条解説（薬生監麻発 0428 第 2 号令和 3 年 4 月 28 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知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の一部改正について）の 19. 第 11 条の 5（外部委託業者の管理）においては外部委託業者に委託しうる製造・品質関連業務が提示されており、外部委託業者に係る対応が不十分であったと考えられる。
改善案	<p>各業務について外部委託業者を利用している製造業者も多く、一括管理としての外部委託業者に係る管理手順も制定している場合や、各業務における外部委託業者の管理手順を制定しているケースもあると考えられる。当該事例は後者と考えられ、既に構造設備の点検整備、校正に係る手順は既に制定されていると想定し、次の記載例を示す。</p> <p>なお、外部委託業者に対する監査チェックシートの実例は「令和 4 年度愛知県 GXP 研究部会外部委託業者の管理に関する研究部会検討報告書」も参照するとよい。</p> <p>（次ページへ続く）</p>

改善案	<p><記載例></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外部委託業者により点検整備又は校正等が実施される場合はその作業の状況や結果を記載し、適正及び能力を評価する。ただし製造業者の敷地外にて当該構造設備等の点検整備又は校正等を実施する外部委託業者に関しては、監査チェックシートを用いて実地監査又は書面監査を実施した上で評価する。 ・ 原則、当該構造設備等の点検整備又は校正等を適切な周期を設定して評価する。また品質に与える影響が大きい場合など、必要に応じて個別で周期を設定する必要がある。 ・ 評価結果を外部委託業者に伝え、適正及び能力に支障があると判断した場合は改善指示を外部委託業者へ文書で伝えると共に改善報告を依頼し、改善結果の確認及び必要に応じて再監査を実施する。
参考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 品質確保に関する取り組み（PMDA ホームページ） https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html GMP/GCTP Annual ReportAnnualReport2023 別紙 ・ 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の一部改正について（令和3年4月28日厚生労働省令第90号） ・ GMP 事例集（2022年版）〔問〕GMP11の5-4、5-5 ・ 令和4年度愛知県GXP研究部会外部委託業者の管理に関する研究部会検討報告書 ・ GQP 事例集〔問〕Q7-09、〔問〕Q7-10

製造販売業者と製造業者の連携に関する研究 参加者一覧

会社名	会社名	氏名
部会長	ファイザー・ファーマ株式会社	遠藤 賢史
班長	山本漢方製薬株式会社	山口 裕太
	三井倉庫株式会社	中野 昌代
	株式会社アラクス	安藤 隆将
	ロートニッテン株式会社	室 大樹
	株式会社三和化学研究所	川路 崇
	フタムラ化学株式会社	土田 芽
班長	中北薬品株式会社	榊原 将
	株式会社メニコネクト	國居 貴樹
	株式会社タカミツ	工藤 めぐみ
	日医工株式会社 愛知工場	高橋 千春
	三洋化成工業株式会社	西田 朋広