

第8回医薬品品質フォーラム

# 原薬とGQP省令

原薬を考える —ドラッグマスターファイルと委受託について—

厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課

平成21年1月26日

# 医薬品・医療機器をとりまく環境

## ➤ グローバル化

開発・製造・流通の各段階で国境を越えた、グローバルな展開

→ 企業の経営戦略の多様化

## ➤ 技術の進歩

有効成分、処方、製剤設計、工程管理、流通管理等  
バイオテクノロジー、ゲノム、再生医療 等

→ 製品やプロセスの高度化・多様化

本来の医薬品・医療機器の役割を果たし、  
使用者、さらには社会全体の益を獲得するため、

**製品の特性やリスクに応じた対策が必要**

**(製品のライフサイクルを通して)**

**国際調和や国際協力が一層重要**

# 制度の見直し

- 医薬品・医療機器をとりまく環境を踏まえ、
- 21世紀に求められる薬事行政への転換を図るため、
- 抜本的に制度を改正（2002年）。

# 薬事法改正 - “品質”の観点から

## ➤ 全般

- (1) 販売(Marketing)と製造(Manufacturing)。全面委託の実現  
品質管理に関する基準(GQP)に基づく品質マネジメントシステム

## ➤ GMPと承認

- (1) GMPの承認要件化。審査時のGMP調査
- (2) 一部変更承認におけるGMP要件化。審査時のGMP調査
- (3) 海外製造所の認定制度とGMP適用
- (4) GMP基準の改正、変更管理や逸脱管理の導入
- (5) 製造関連の承認書記載の充実化
- (6) マスターファイル制度の導入
- (7) 承認事項の軽微変更システム導入

## ➤ 規制実施体制の整備

- (1) 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の設立
- (2) 審査と市販後安全対策、審査とGMPの連携強化、市販後安全対策/GVPとGMP/GQP

## ➤ その他 生物由来製品

## 施行後の課題：品質関連の例

- 原薬の製造方法や製造場所に関する情報が十分入手できない。
- 原薬製造業者のマスターファイル登録が思うように進まない。
- 外国製造業者認定の取得が思うように進まない。
- 製造方法についてどの程度記載すればいいのかわからない。
- 製造場所が速やかに変更することができない。
- 新規又は一変申請時の添付資料がわからない。
- 承認後の変更手続(軽微or一変)がわからない。

など

# この機会に、

企業も、行政も、

- これまでに蓄積した科学的知見を活用しつつ、
- 新たな視点から工程や製造を再点検しながら、
- 製品・工程を一層知ることで、リスクを見直したり、新たなリスクの発見につなげ、
- よりよい品質確保を図る。

# 企業において求められること

## ➤ 製造販売業者としての責務

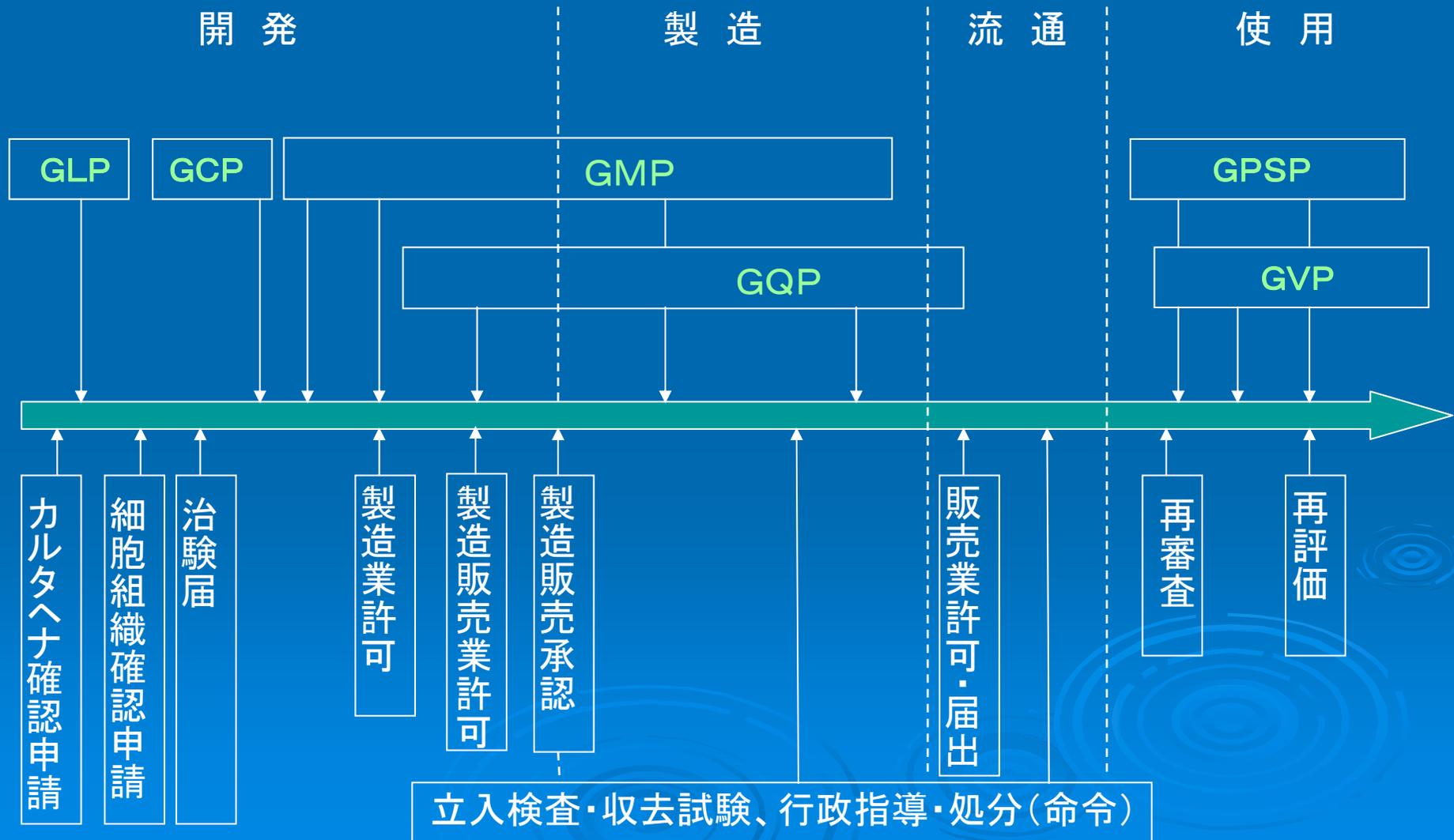
- 製品の特性やリスクを把握して品質保証対策を講じること
- 製造業者、特に原薬製造業者(マスターファイル登録業者)や外国製造業者との連携・コミュニケーションの強化

- 承認書に記載しないからからといって、情報を把握しなくてよいということではない。
- むしろ、重要工程等を適切に判断・特定できるように、情報を把握すべき。

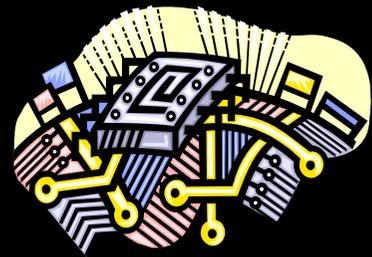
→承認書に何を記載すべきか、という問の答となる。

- 委託の場合でも、自社製造の場合でも、同じレベルでの製品の品質保証が担保されるべき。

# 段階ごとの薬事規制における GMP・GQPの位置づけ



# 製造販売承認(認証)とその要件



## 承認要件

- \* 品質、有効性及び安全性
- \* 製造販売業許可及び製造業許可
- \* GMP適合

製造販売  
承認申請

審査・調査

製造販売承認

出荷



製造販売業者

## 許可要件

- \* 人的要件
- \* GQP/GVP適合

製造業者

## 許可要件

- \* 人的要件
- \* 構造設備



## 遵守事項

- \* GMP適合

# GQP体制

(市場へ出荷することに対する責任の強化)



# GQP省令

## －GQP体制

総括製造販売責任者・品質保証責任者・安全管理責任者

## －品質標準書

## －市場への出荷の管理

## －製造業者等との取決め

## －適正な製造管理及び品質管理の確保（製造所監査）

## －品質等に関する情報及び品質不良等の処理

# 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。

# 第10条第1項第1号では！

- 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。



取決めに基づき、GMPが適切に運用されていることを定期的の確認する必要がある！

# 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。**

# 第10条第5項では！

- 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、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。」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・GMPにおける外国製造業者との連携

## ■ 製造販売業者と製造業者の取り決めが適切になされていない？

- 対グローバル企業の場合、傘下の1工場との取り決めを拒否される？
- 購入量が少ないため、相手企業にとって余分な取り決めを拒否される？
- 1社しか製造していない原薬のため、相手企業が優位な立場にあり、先に進まない？

## ■ 輸入業者(商社等)が、情報を独占し製造販売業者等への情報提供を怠っている？

- ヘパリンの不純物混入問題の場合、一部の製造販売業者を除き多くは、法定で把握すべき原薬の情報を入手していなかった？(取り決め上、情報入手できることになっていたが、現実には情報入手に手間取った。)

• 製造販売業者は、情報を適切に入手すると共に、取引先の状況について(必要に応じ、実地に)定期的な確認をする必要がある。

• 自社製造、他社への委託製造、どちらでも、同じレベルの品質保証が実現されるべき。

• 「海外企業なので、十分に情報が入手できない」、「委託製造だから品質対策が十分に出来ない」というのは、本末転倒。

※ 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。

一～二 略

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**

# 医薬品等の品質の確保及び安定供給について

平成20年4月14日医政発第0414006号医薬発第0414001号

## ■ 1. 医薬品等及びその原材料の品質の再点検について

品質に問題がある医薬品等によって健康被害が発生することを防ぐため、医薬品等の製造販売業者は、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)等に基づき、品質管理業務を実施することとされているが、改めて、**その取り扱っている医薬品等及びその原材料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うこと等により、速やかに点検すること。**なお、薬事法(昭和35年法律第145号)第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に登録を受けた原薬等登録業者についても、その他の製造業者等と同様に、製造販売業者による管理監督の対象であることに留意すること。

## ■ 2. 医薬品及び医療機器の安定供給について

医薬品及び医療機器の安定供給の確保の観点から、その製造に使用する原材料につき、**調達先の複数確保、備蓄の推進等の必要な対応を講じることにより、緊急の場合においても、医療現場への供給が滞る事態が生じることがないように適切に対処すること。**

ご清聴ありがとうございました。

