

2. 全工程委受託の場合

目次

2. 全工程委受託の場合

取決め書（試案）（内服固形製剤）

1.	目的	1
2.	取決め事項	1～3
別 添		
1	委託者が受託者に製造を委託する本製品の製造範囲	
	1. 委託者及び受託者の主たる機能を有する事務所の名称等	1-1
	2. 工程及び製造範囲・委受託製造範囲	
2	GMPに関する手順等	
	(1) 製造管理基準に関する事項	2-1
	(2) 衛生管理基準に関する事項	2-1
	(3) 品質管理基準に関する事項	2-1～2
	(4) 市場への出荷の管理に関する事項	2-2～4
3	製造方法に関する技術的条件	
	1. 製品標準書に関する事項	3-1～2
	2. GMP基準の適用	3-2
	3. 製造工程に関する秘密保持契約等	3-2
4	受託者が実施する規格及び試験方法等に係る取決め内容	
	1. 本製品の規格及び試験方法、標準品及び試薬・試液の保存条件・期間、試薬・試液の調製方法等に関する事項	
	2. 受入れ試験	4-1
	3. 試験検査の実施と記録の作成	
	4. 規格不適合の本製品の取扱いに関する事項	
	5. 試験用検体等に関する事項	
5	本製品に係わる委託者からの受託者に対する指示及び委託者への報告	
	1. 委託者からの受託者への指示	5-1
	2. 改善計画書及び改善指示に対する処置報告書の提出	
6	委託者による定期的な確認	
	1. 受託者の製造管理及び品質管理の確認事項	6-1
	2. 受託者の製造管理及び品質管理の確認	
7	本製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法	
	1. 市場への出荷及び輸送	7-1
	2. 返品	

2. 全工程委受託の場合（続き）

別 添

8	製造方法、試験検査方法等について変更の必要性が生じた場合の 事前連絡	
	1. 変更管理体制の確立	8-1
	2. 手順書に関する事項	8-1
	3. 変更の手順	8-1~2
	4. 記録の作成と保存	8-2
	5. 確認	8-2
	6. 連絡責任者	8-3
9	連絡方法及び連絡責任者	
	1. 連絡方法	9-1
	2. 連絡責任者	
10	バリデーション	
	1. バリデーション方針	10-1
	2. バリデーションの文書化	
11	参考品	
	1. サンプルング	
	2. 参考品の長期保管	11-1
	3. 参考品への表示	
	4. 参考品の保管場所/条件	
12	品質等に関する情報及び品質不良等の処理	
	1. 品質不良等の処理に係る処理の手順	
	2. 品質情報の評価	12-1
	3. 原因究明と所要の措置	
	4. 調査結果の報告	
	5. 記録の保管	
13	回収処理	
	1. 回収の手順	13-1
14	逸脱	
	1. 用語の定義	14-1
	2. 逸脱の水準	14-1
	3. 逸脱の対象	14-2
	4. 逸脱に関する記録及び委託者への連絡	14-2
	5. 原因究明、再発防止対策の立案、改善等の指示	14-2
	6. 原因調査及び処理	14-2

2. 全工程委受託の場合（続き）

別 添

15	再加工	
	1. 用語の定義	15 - 1
	2. 再加工を行う場合	
16	記録類の保管	
	1. 用語の定義	
	2. 保存期間中の貸し出し、閲覧等	
	3. 事項の記入、修正	16 - 1
	4. 記録類の委託者への送付	
	5. 記録類の保管	
17	改訂	
	1. 取決め書の内容の変更	17 - 1
	別添1～17について承認	17 - 2

取決め書（試案）

（内服固形製剤）

製造販売業者（以下「委託者」という。）と製造業者（以下「受託者」という。）は、委受託製造基本契約書に基づいて、医薬品△△△△錠○○mg（以下「本製品」という。）の製造工程のすべてを受託者に委託することに、合意したので、下記のとおり取り決める。

1. 目的

委託者と受託者は、「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（以下「GQP省令」という。））第七条に基づき、製造所における医薬品の製造管理及び品質管理の適切かつ円滑な実施を確保するため、製造される本製品に関し、必要な事項を取り決める。

2. 取決め事項

（1）本製品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市場への出荷に関する手順

委託者が受託者に製造を委託する本製品の製造範囲を定める。

（詳細は、別添1に定める。）

受託者はGMPに基づいて本製品の製造管理及び品質管理を行う。また、市場への出荷可否決定を含め、市場への出荷に関する手順を別途定める。

（詳細は、別添2に定める。）

（2）本製品に係わる製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件

受託者は別添3に定める製造方法に従って本製品を製造するとともに、別添4に定める規格及び試験方法に係る取決め内容に従って本製品の試験検査を行う。

（3）本製品に係わる受託者に対する指示事項

委託者は、本製品の製造管理及び品質管理に関して改善の必要を認めた場合、所要の措置を講じるよう受託者に指示することができる。

受託者は委託者と協議の上その措置を講じ、その結果を委託者に報告し、委託者はこれを確認する。

（詳細は、別添5に定める。）

- (4) 本製品に関する製造業務が本取決め書契約に基づき適正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委託者による定期的な確認
(詳細は、別添 6 に定める。)
- (5) 本製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
(詳細は、別添 7 に定める。)
- (6) 製造方法、試験検査方法等についての変更が本製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の委託者に対しての事前連絡の方法及び責任者
(詳細は、別添 8 に定める。)
- (7) 本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委託者に対する速やかな連絡の方法及び責任者
- 1) 本製品に係る製造、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、本製品の品質等に関する情報
(連絡の方法及び責任者については、別添 9 に定める。)
- (8) その他必要な事項
- a) バリデーション
(詳細は、別添 10 に定める。)
 - b) 参考品
(詳細は、別添 11 に定める。)
 - c) 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
(詳細は、別添 12 に定める。)
 - d) 回収処理
(詳細は、別添 13 に定める。)
 - e) 逸脱
(詳細は、別添 14 に定める。)
 - f) 再加工
(詳細は、別添 15 に定める。)
 - g) 記録類の保管
(詳細は、別添 16 に定める。)

(9) 改訂

本取決め書に改訂の必要が生じた場合は、委託者及び受託者の両者が協議して取り決める。

(詳細は、別添 17 に定める。)

(10) 有効期間

本取決め書の有効期間は、取決め書の締結の日から●年間とし、期間満了●ヶ月前までにいずれかの当事者から書面による変更の申し出がない場合は、本取決め書は更に1年間自動的に更新され、以後も同様とする。

(11) 取決め書の保管

本取決め書の締結の証として、本書2通を作成し、委託者及び受託者両方で署名・捺印または記名・押印をした上で、委託者及び受託者両者が各1通保管するものとする。

本取決め書が満了した日から6年間保管する。

平成 年 月 日

委託者 (会社名)
(委託者住所)
(代表者名) 印

受託者 (会社名)
(受託者住所)
(代表者名) 印

委託者が受託者に製造を委託する本製品の製造範囲

1. 委託者及び受託者の主たる機能を有する事務所の名称等

(1) 委託者及び受託者の名称・所在地、許可番号・許可年月日及び承認番号・承認年月日

事 項	委託者	受託者
主たる機能を有する事務所の名称 又は製造所の名称		
主たる機能を有する事務所の所在地 又は製造所の所在地		
許可番号及び許可年月日	許可番号： 許可年月日：	許可番号： 許可年月日：
承認番号及び承認年月日	承認番号： 承認年月日：	

2. 工程及び製造範囲・委受託製造範囲

(1) 工程及び製造範囲・委受託製造範囲は次のとおり。

委託者は、原材料調達・試験検査、混合・造粒・乾燥、整粒、混合顆粒、打錠、糖衣コーティング、充てん・包装・表示、市場への出荷可否決定の工程のすべてを、受託者に委託する。

原材料調達 ・試験検査	混合・造粒・ 乾燥	整粒、混合顆粒、打錠、 糖衣コーティング	充てん・包 装・表示	最終製品の 試験検査	市場への出 荷可否決定
----------------	--------------	-------------------------	---------------	---------------	----------------

受託者の製造工程

(2) 原薬及び添加剤の調達及び受入れ試験

1) 原薬及び添加剤の調達

委託者の指示に基づき行う。

2) 原薬及び添加剤の受入れ試験（規格、実施者等）

① 受託者が行う場合

委託者の規格及び試験方法に従い、受託者の品質部門にて行う。

② 受託者以外の試験検査機関が行う場合

委託者及び受託者（試験検査機関含む。）三者で協議のうえ、別途契約する。

(3) 市場への出荷可否決定及び保管

1) 市場への出荷可否決定

受託者は、市場への出荷可否決定を行い（別添 2（4）参照）、その結果を委託者に報告する。

2) 市場への出荷可否決定後の本製品の保管

市場への出荷可否決定後の本製品の保管は、別途定める。

GMPに関する手順等

1. 委託者及び受託者は、製造所における製造管理基準、衛生管理基準、品質管理基準及び市場への出荷の管理に関する手順について、受託者が定めた基準書や手順書を合意のうえ適用する。これらの基準書類には、次の事項が含まれていなければならない。

(1) 製造管理基準に関する事項

1) 「原材料等の保管、製造工程の管理その他製造管理の業務に必要な事項」とは、次の事項をいう。

- ① 原材料の受入時、保管時及び出庫時の注意事項
- ② 中間製品の保管時及び出庫時の注意事項
- ③ 製品の保管時及び出荷時の注意事項
- ④ 製造工程の管理に関しての製造作業所への立ち入りの制限事項及び工程の点検事項
- ⑤ 製造設備及び機器の管理に関しての点検事項（計器の校正を含む。）及び事故発生時の注意事項
- ⑥ 製造指図の方法
- ⑦ 製造管理・品質管理の適正な報告方法
- ⑧ 作業室の環境管理方法
- ⑨ 作業員の作業管理に関する事項
- ⑩ その他製造管理に関する事項

(2) 衛生管理基準に関する事項

1) 「構造設備及び作業員の衛生管理その他衛生管理業務に必要な事項」とは、次の事項をいう。

- ① 作業室、試験室、設備及び器具等の衛生管理に関する次の事項
 - i) 清掃すべき場所及び機械器具の指定並びに清掃・洗浄間隔の設定
 - ii) 清掃・洗浄作業の手順並びに使用される用具及び薬剤の維持管理
 - iii) 清掃・洗浄後の点検方法
- ② 作業員の衛生管理に関する次の事項
 - i) 作業服装基準の設定
 - ii) 健康状態の把握方法
 - iii) 手洗い方法
- ③ その他衛生管理に関する事項

(3) 品質管理基準に関する事項

1) 「検体の採取方法、試験検査結果の判定方法、その他品質管理の業務に必要な事項」とは、次の事項をいう。

- ① 原料、中間製品、製品及び資材の試験検査についての検体の採取方法に関する事項
- ② 検体の採取場所の指定に関する事項

- ③ 試験検査結果の判定に関する事項
- ④ 判定結果の製造管理者及び製造管理責任者への報告に関する事項
- ⑤ 参考品の採取及び管理に関する事項
- ⑥ 試験検査に関する設備及び器具の点検整備（計器の校正を含む。）に関する事項
- ⑦ 試験検査に用いられる標準品及び試薬・試液等の品質確保に関する事項
- ⑧ 再試験検査を必要とする場合の取り扱いに関する事項
- ⑨ その他試験検査の実施に関する事項

(4) 市場への出荷の管理に関する事項

本製品の市場への出荷に関し、委託者が特有益な事項を要求する場合には、委託者及び受託者両者で合意のうえ、その旨の手順を作成し、これを本製品の製品標準書の一部とする。

1) 本製品の市場への出荷に関し、本取り決め書で定める市場への出荷の管理に関する事項は次のとおり。^{注1)}

- ① 委託者は、本製品の市場への出荷の管理の業務を行わせる者を受託者の品質管理部門の中からあらかじめ指定し、その役割等について規定する。
- ② 受託者のあらかじめ指定した者に市場への出荷可否決定を行わせる場合には、別紙・様式1B*^{1B}を用いて、その写しを品質標準書に添付する。^{注2)}

*1B：市場への出荷可否決定を製造業者に行わせる場合の任命書

- ③ 受託者は、本製品について、合意して定めた製品標準書及び自らの製造所についてあらかじめ定めた製造管理基準、品質管理基準に適合していることを確認することにより、市場への出荷可否決定をロットごとに行い、その結果を作成し、委託者に●日以内に報告する。

委託者の品質保証責任者から出荷の指示を受けて、市場への出荷を行う。

(別紙・様式10B*^{10B}を用いる。)

- ④ 委託者は、受託者のあらかじめ指定した市場への出荷可否決定業務を行う者に対し、適正かつ円滑に市場への出荷を行うために必要な本製品に係る品質、有効性及び安全性に関する情報を適正に提供する（別紙・様式4B*^{4B}）。

*4B：市場出荷に係わる製品情報連絡書

*10B：製造所における市場への出荷可否決定記録（製造所の指定者用）

- ⑤ 受託者は本製品に関する市場への出荷可否決定の根拠として次の事項について確認する。

- i) 本製品の出荷可否決定記録及び試験成績書等のGMPに関する情報
- ii) 本製品の製造及び試験検査で発生した逸脱に関する情報
- iii) 委託者からの品質、有効性及び安全性に関する情報 等

注1：GQP品質管理業務手順書・品質標準書等の作成の手引き（東薬工GMP委員会編） 2.
品質管理業務手順書より引用

注2：GQP品質管理業務手順書・品質標準書等の作成の手引き（東薬工GMP委員会編） 3.
品質標準書則より引用

- ⑥ 受託者は、市場への出荷可否決定が適切に行われるための観点から、次に掲げる事項を定め遵守する（『別紙 1 B^{**1B}、2^{**2}』フロー参照）。
- ** 1 B：製造業者の品質部門のあらかじめ指定した者が出荷可否決定者である場合
 1. ロットごとの出荷可否決定業務に関する体系
 - ** 2：製造業者の品質部門のあらかじめ指定した者が出荷可否決定者である場合
 2. 出荷業務の調査及び改善に関する体系
- i) 市場への出荷可否決定を行う者は、本製品の製造所の品質部門の中からあらかじめ指定した者とする。
- ii) 製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して市場への出荷の可否を行うために委託者と合意した基準及び手順を遵守する。
- iii) 委託者と合意した基準及び手順からの逸脱等があった場合は、受託者は速やかに委託者の品質保証責任者に対して文書による報告をし（別紙・様式 2^{*2}）、委託者の品質保証責任者の指示に基づき、市場への出荷の可否の決定及び出荷の業務を行う（別紙・様式 3^{*3}）。
- * 2：逸脱連絡書
 - * 3：逸脱連絡／評価結果報告書
- iv) 本製品の市場への出荷に係る業務が、本取決め書に定める規定に基づき適正に実施されていることについて、委託者の品質保証責任者又はあらかじめ指定した者による定期的な確認を受ける。
- ア) 定期的な確認（『様式 2 製造業者の「市場への出荷に係る業務」のチェックリスト』を使用する。）と確認結果の記録作成（別紙・様式 5 B^{*5B}、6 B^{*6B}）
- * 5 B：製造所における市場への出荷に係る業務の定期的な確認・実施連絡書
 - * 6 B：製造所における市場への出荷に係る業務の定期的な確認・調査結果報告書
- イ) 改善が必要な場合の所要の措置の指示（別紙・様式 7 B^{*7B}）、改善計画作成及び実施の確認と結果の報告等（別紙・様式 8 B^{*8B}、9 B^{*9B}）
- * 7 B：製造所における市場への出荷に係る業務の改善指示書
 - * 8 B：製造所における市場への出荷に係る業務の改善計画書
 - * 9 B：製造所における市場への出荷に係る業務の改善結果報告書
- ウ) 本製品の市場への出荷の手順
- 委託者は、原材料メーカー及び安全管理部門等から入手した本製品及び本製品の原材料についての品質、有効性及び安全性に関する情報を受託者に提供する（別紙・様式 4 B^{*4B}）。
- 本製品の受託者の出荷可否決定者は、これらの情報と受託者における GMP に関する情報、逸脱に関する情報、その他必要な情報を総合的に評価し市場への出荷可否を決定し、その結果を記録する（別紙・様式 10 B^{*10B}）。
- 受託者は、出納記録（販売名・ロット番号・出納数量・出荷先等）を作成する。
- * 4 B：市場出荷に係わる製品情報連絡書
 - * 10 B：製造所における市場への出荷可否決定記録（製造所の指定者用）

エ) 委託者の品質保証責任者への報告

受託者は、市場への出荷可否決定を行った場合は、市場への出荷可否決定の結果（別紙・様式 11 * 11）及び出荷先等市場への出荷に関する記録等を、委託者の品質保証責任者に対し文書で報告する。

* 11: 品質保証責任者以外の者が出荷可否を決定した場合の品質保証責任者への報告書

製造方法に関する技術的条件

本製品を製造するための製造方法は、次のとおり。

1. 製品標準書に関する事項

(1) 製品標準書の作成

1) 受託者は、自ら行う製造工程に係る製品標準書を委託者と合意のうえ作成する。

2) 委託者は製造販売承認書記載事項の以下の①～⑬のうち、当該委受託製造に関する部分について、情報提供の一環として受託者へ製造販売承認書（写）を提供し、製品標準書の構成要素とする。^{注2)}

- ① 一般的名称
- ② 販売名
- ③ 製造販売承認番号
- ④ 製造販売承認年月日
- ⑤ 成分及び分量又は本質
- ⑥ 製造方法
- ⑦ 用法及び用量
- ⑧ 効能又は効果
- ⑨ 貯蔵方法及び有効期間
- ⑩ 規格及び試験方法
- ⑪ 製造販売する品目の製造所名、所在地、許可区分、許可番号
- ⑫ 原薬の製造所の名称、所在地、許可区分、許可番号
- ⑬ 原薬登録原簿登録証の写し

原薬及びその他の原材料、中間体、中間製品について原薬登録原簿に登録されている場合はその登録証の写し

3) 受託者の製造場所の記載

- ① 製造所、施設の名称、住所、製造工程の範囲を記載する。
- ② 製造所には委託した試験検査に係わる施設が含まれる。
- ③ 構内に多数の施設を有する場合には建造物番号またはその他施設を特定する情報を記載する。
- ④ 製造所の許可番号を記載する。

4) 受託者自ら行う全工程を工程に従い記載する。

- ① 製造工程の流れ図（原材料、仕込み量、調製液・溶媒、収量、中間製品、包装材料等）を示すとともに操作条件を明記する。
- ② 製造工程中の一連の操作手順の内、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述する。

注2：GQP品質管理業務手順書・品質標準書等の作成の手引き（東薬工GMP委員会編） 3. 品質標準書則より引用

- ③ 原材料の量、重要工程、プロセス・コントロール、装置、操作条件（速度、温度、圧力、pH、時間等）等を適切に記載する。特別な機能を有する装置に関しては機器の詳細を記載する。操作条件等は目標値／設定値を記載してもよい。
- ④ 原薬及び添加剤などの原材料の規格及び試験方法及び購入先会社並びにその製造所
- ⑤ 製造工程に示す重要工程の品質管理の規格及び概略の試験方法。ただし、製造工程に示す重要工程の品質管理の規格が製品の出荷試験の一部として実施される場合は詳細な試験方法
- ⑥ 包装材料の材料名、製造元及び型番または規格

5) 運搬及び受渡し時の品質管理の方法

(2) 製品標準書の制定・改訂

受託者は、製品標準書の制定、改訂の必要性が生じた場合には、委託者及び受託者両方で合意のうえ行い、その写しを委託者に送付する。

2. GMP基準の適用

受託者の製造工程に関わる製造管理基準書、衛生管理基準書及び品質管理基準書は、受託者のGMP基準を適用する。

3. 製造工程に関する秘密保持契約等

(1) 秘密保持契約に関する事項

本製品に関する秘密保持事項については、委託者及び受託者両者において、別途秘密保持契約を結ぶ。

(2) 知的財産保護に関する事項

委託者は、GQPにおいては、本製品に関する責任を負うことになるので、必要なすべての情報を把握しておく必要がある。したがって、受託者の製造方法の知的財産保護に関する契約を別途結ぶ。

(3) 秘匿事項

DMFに登録された秘匿事項については、承認書記載事項、品質管理上必要不可欠な事項に関する契約を別途結ぶ。

受託者が実施する規格及び試験方法等に係る取決め内容

1. 本製品の規格及び試験方法、標準品及び試薬・試液の保存条件・期間、試薬・試液の調製方法等に関する事項
2. 受入れ試験
原薬及び添加剤の受入試験は、別添1の2. (2) 2) を参照。
委託者から送付される表示材料については、委託者の実施した受入検査記録(写)を使用可否判定者判定書(写)の内容及び現品の包装外観・表示を確認する。
3. 試験検査の実施と記録の作成
受託者は、最終製品の製造終了時にはロット毎に試験検査を実施し、記録を作成する。
4. 規格不適合の本製品の取扱いに関する事項
本製品の規格不適合が発生した場合には、受託者は発生の速報を委託者に文書にて報告し(別紙・様式2*²)、委託者は可及的速やかに品質異常の評価結果を文書にて受託者に連絡する(別紙・様式3*³)。
* 2 : 逸脱連絡書
* 3 : 逸脱連絡/評価結果連絡書
5. 試験用検体等に関する事項
試験用検体、参考品(保存検体)の採取方法(採取者、採取場所、採取量等)及び試験検査等に関する事項
参考品の保管については、別添1 1 参照。

本製品に係わる委託者からの受託者に対する指示及び受託者から委託者への報告

1. 委託者からの受託者への指示

委託者の受託者に対する指示は、委託者の品質保証責任者又は品質保証部門のあらかじめ指定した者より文書にて行う（別紙・様式 1 2 *¹²）。

* 12：製造業者の製造管理及び品質管理の確認・改善指示書

2. 改善計画書及び改善指示に対する処置報告書の提出

受託者が委託者から改善を行うよう指示された場合は、委託者に改善計画書を提出する（別紙・様式 1 3 *¹³）。

受託者は、委託者の改善指示に対する措置を講じた結果について、委託者のあらかじめ指定された者に改善指示結果を文書で報告する（別紙・様式 1 4 *¹⁴）。

委託者は、改善結果を確認する。

* 13：製造業者の製造管理及び品質管理に係る業務の改善計画書

* 14：製造業者の製造管理及び品質管理に係る業務の改善結果報告書

委託者による定期的な確認

本製品が承認事項等の品質要求事項に従って、適切に製造管理、品質管理され、適切に市場への出荷可否決定がなされていることについて、委託者は、次の確認方法を選択し定期的に確認する。

- ① 品質保証責任者又は品質保証部門のあらかじめ指定した者が実地に確認する。
- ② 受託者から関連する書類を入手し、当該書類により確認する。

1. 受託者の製造管理及び品質管理の確認事項

受託者の製造管理及び品質管理の確認を行うために、本製品の製造所の構造設備、製造管理及び品質管理について確認する事項について具体的に規定する。^{注1)}

2. 受託者の製造管理及び品質管理の確認

(1) 定期的確認と実施^{注1)}

- 1) 委託者は製造所の実態を定期的に確認する(『別紙4 GMP適合性調査の流れ』フロー参照)。その計画を文書にて受託者に連絡する(別紙・様式15^{*15)}。

*15: 製造業者の製造管理及び品質管理の確認・実施連絡書

- 2) 定期的な確認の結果と改善指示

委託者の製造管理及び品質管理の確認の結果について、確認結果報告書を作成し、品質保証責任者へ報告するとともに、受託者へ確認結果を送付する(別紙・様式16^{*16)}。委託者は、評価の結果、改善を要する事項があれば併せて改善の指示を行い(別紙・様式12^{*12)}、受託者は、改善期日を記載した改善計画書を提出する(別紙・様式13^{*13)}。

*12: 製造業者の製造管理及び品質管理の確認・改善指示書

*13: 製造業者の製造管理及び品質管理の確認・改善計画書

*16: 製造業者の製造管理及び品質管理の確認・調査結果報告書

- 3) 受託者からの改善報告

受託者は、改善終了後、措置の実施結果について文書により委託者に報告する(別紙・様式17^{*17)}。

*17: 製造業者の製造管理及び品質管理の改善結果報告書

(2) その他の確認

- 1) 受託者製造所において製造工程等の変更や品質管理上の問題が発生した場合などには随時行う。
- 2) 委託者は、本製品の製造管理若しくは品質管理又は市場への出荷可否決定に関し、改善の必要を認め、所要の措置を講じるよう受託者に対する指示を行った場合(変更管理を含む)、受託者にその措置の実施結果の報告を求め、その報告を評価するとともに、必要に応じてその製造所の実地の確認を行う。

注1: GQP品質管理業務手順書・品質標準書等の作成の手引き(東薬工GMP委員会編) 2.
品質管理業務手順書より引用

本製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法

委託者及び受託者両者間の本製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法については、次のとおり。

1. 市場への出荷及び輸送

- (1) 本製品は、品質部門による市場への出荷可否決定が適切に行われ、かつ、品質保証責任者から市場への出荷指示が行われた後、出荷する。
- (2) 本製品の輸送方法に関しては、委託者及び受託者両者で合意のうえ、その品質に悪影響を与えないように製品標準書に記載の本製品の保存・保管条件下で行う。
- (3) 受託者は、本製品の輸送業者が適切な輸送条件及び保管条件を承知し、従うことを保証する。
- (4) 市場への出荷後、出荷した本製品の品質に影響を及ぼす事態が発生した場合には、速やかに委託者に連絡する。
- (5) 本製品の運搬及び受渡し時の確認事項は、品質標準書及び製品標準書に定める。
 - 1) 運搬時の梱包形態
 - 2) 運搬時及び保管時における運搬方法、運搬条件
 - 3) 温度管理の必要な医薬品についての輸送、保管時の温度記録
 - 4) その他、品質確保のために必要な事項

2. 返品

- (1) 委託者が、不適と判断した場合には、委託者及び受託者両者で協議のうえ、原則として返品する。
 - 1) 返品された本製品の記録を保管する。当該記録には、返品ごとに、以下の事項を含める。
 - ① 荷受人の氏名及び住所
 - ② 本製品名、ロット番号、出荷時期、返品時期及び返品量
 - ③ 返品の原因
 - ④ 返品された本製品の措置
 - 2) 返品された本製品は、手順に従ってその品質を評価検討し、品質部門が確認した結果について、製造管理者が本製品を許容できるものであると判断した場合には、委託者の承認を得て、再出荷又は再加工を行うことができる。

製造方法、試験検査方法等について変更の必要性が生じた場合の事前連絡

製造方法、試験検査方法等について変更の必要性が生じた場合の変更管理の手順は、次のとおり。

1. 変更管理体制の確立

(1) 受託者は、本製品の品質に係る全ての変更を評価するために、委託者と両者で合意のうえ変更管理体制を確立する。

(2) 変更管理体制は、製造工程、品質等に起因する変更にも配慮する。

2. 手順書に関する事項

(1) 原材料等、規格及び試験方法、設備、支援システム、装置（コンピュータハードウェアを含む。）、工程、表示・包装材料及びコンピュータソフトウェアに係る変更の確認、記録、適切な照査及び承認に関して文書による手順を設ける。

(2) 変更管理手順書には以下の事項が含まれる。

1) 変更が製品の品質に及ぼす影響を評価する（再バリデーションを行う必要の有無、変更を正当化するために必要な追加試験の要否、規制当局による承認の必要性の有無、等）。

2) 変更後の製品品質の評価方法（加速安定性試験や安定性モニタリングプログラム等を含む。）と評価基準を定める。

3) 変更によって影響を受ける全ての基準、手順等を改訂し、教育訓練の方法を定める（いずれも変更実施前に完了する。）。

4) 規格及び試験方法、使用期限又は有効期間及び表示事項を修正する必要の要否を定め、一変申請の必要性が生じた場合には、委託者は受託者に連絡する。

3. 変更の手順 ^{注1)}

(1) 変更に関しては、GQPにより受託者から委託者へ事前連絡し、受託者は、本製品の品質、有効性及び安全性に影響を及ぼすと考えられる変更については、事前に委託者の品質保証責任者の審査を受ける（『別紙6 変更管理フロー』参照）。

1) 変更計画書／報告書等、変更に係る文書は製造部門又は試験検査部門が起案し、関連の部署が照査し、品質部門の承認を受ける。

2) 必要な変更事項が生じた場合には、受託者から委託者あてに事前に連絡する（別紙・様式18*¹⁸）。

*18：変更提案連絡書

3) 委託者は、事前連絡により提出された資料に基づいて、変更の内容の評価及び当該変更が本製品の品質に重大な影響を与えないかを確認する。資料等で確認を行えない場合は、実地に確認する。

注1：GQP品質管理業務手順書・品質標準書等の作成の手引き（東薬工GMP委員会編） 2.
品質管理業務手順書より引用

4) 委託者は、変更によって影響を受ける事項として品質のみならず、製造販売承認内容との関係について評価、確認する。

5) 変更の内容が、提出された情報等から品質に重大な影響を与えるか否か明確に確認できる場合は①、明確に確認できない場合は②の手順に従う。

① 提出された情報等から、品質に重大な影響を与えるか否か明確に確認できる場合の措置

i) 受託者への変更の可否確認結果の連絡等（別紙・様式19*19）

ii) 必要な場合の一部変更承認申請の実施等（委託者から受託者への連絡を含む）

iii) 当局から受けた一部変更承認申請内容について委託者から受託者への連絡

② 提出された情報等から、直ちに品質に影響を与えないと明確に確認できない場合の措置

i) 追加の試験等（バリデーション等を含む）の指示（別紙・様式19*19）

ii) 追加試験の実施結果の報告を受けて評価、確認を行う（別紙・様式19*19）。

iii) 受託者への変更の可否確認結果を連絡する（別紙・様式19*19）。

iv) 必要な場合の一部変更承認申請の実施等（委託者から受託者への連絡を含む）

v) 当局から受けた一部変更承認申請内容について委託者から受託者への連絡

*19: 変更提案/評価結果連絡書

6) バリデーションを実施する場合は、委託者及び受託者両者合意のうえ判定基準、バリデーションロット数等をバリデーション実施前にあらかじめ決めておく。

7) これらの変更に伴う文書、例えば、製品標準書、品質標準書、委託者と受託者両者間の取決め書等の文書についても改訂する旨を規定する。

8) 改訂した文書に基づいて、以後の品質保証業務及び教育訓練を行うことを規定する。

9) バリデーションを実施した場合、委託者の変更管理を行う者は必要に応じて受託者における変更管理の状況について実地の確認を行う。

(2) 委託者が委託工程に関して、何らかの変更が必要と認め、委託者により、変更計画書が承認された場合は、受託者は品質保証責任者の指示及び受託者の手順書に基づき変更手続きを実施し、変更管理報告書を作成し、品質保証責任者の確認を受ける。

(3) 品質保証責任者の指示及び受託者の手順書に基づき、製品標準書等の基準書類の変更を行う。

4. 記録の作成と保存

変更に関するすべての記録を作成・保存する。

5. 確認

委託者は、必要に応じ、受託者における製造管理及び品質管理又は市場への出荷判定が適切に実施されていることを実地に確認する。

6. 連絡責任者

[例]

<委託者>

あらかじめ指定した者の氏名及び役職
電話、Fax、E-mail アドレス

<受託者>

あらかじめ指定した者の氏名及び役職
電話、Fax、E-mail アドレス

連絡方法及び連絡責任者

委託者及び受託者間の連絡方法及び連絡責任者は、次のとおり。

1. 連絡方法

受託者は、本製品等に関する情報を入手次第、積極的に第一報を委託者に電話、Fax、E-mail等で速やかに連絡する。その後、その情報の詳細を文書にて連絡する（別紙・様式20*20）。

*20：製品情報連絡書

2. 連絡責任者

連絡責任者は、それぞれ必要な責任者を指名する。

バリデーション

バリデーション実施計画書については、委託者及び受託者両者で協議して作成する。バリデーション実施後、受託者が結果について報告書を作成する。

1. バリデーション方針

- (1) 受託者の製造所の全体的な方針、目的及びバリデーションへの取組方法について、製造工程、洗浄手順、分析法、工程内試験手順、コンピュータ化システム並びに各バリデーション段階の設計、照査、承認及び文書作成の責任者に関する事項を含め、その概要を必要に応じてバリデーションマスタープランとして文書化する。
- (2) 重要なパラメータ・特性は、通常、開発段階中に又は実績データにより確認し、再現性のある作業に必要な範囲を定義する。これには以下の事項が含まれる。

バリデーションの範囲と程度の決定には、出来る限りリスク評価の考え方をを用いる。

 - 1) 製剤特性からみた本製品の特徴
 - 2) 本製品の重要な品質特性に影響を与えるおそれのある工程パラメータの確認
 - 3) 日常的な生産及び工程管理への使用が予定されている各種重要工程パラメータの範囲の決定
- (3) バリデーションは、本製品の品質及び製剤特性に関して重要であると判断された作業に適用する。

2. バリデーションの文書化

- (1) バリデーションマスタープランに基づいたバリデーションの実施計画書は、本製品の工程、又は製造支援システム、あるいは保管庫等、個々のバリデーションをどのように行うかについて明示した文書とする。当該実施計画書は、品質部門及びその他の指定部門が照査し、バリデーション責任者が承認する。
- (2) バリデーション実施計画書には、実施するバリデーションの種類、実施の方法、工程の稼働回数、重要工程及び判定基準等を規定する。
- (3) バリデーション実施計画書に対応するバリデーション報告書では、得られた結果を要約し、認められた全ての逸脱に対して原因究明を行い、適切な結論を導き、不具合の改善のために推奨する変更を含めて、作成する。

参考品

委託者と合意のうえ、受託者が参考品を長期間保管する場合は、原則として次のとおり。

1. サンプルング

参考品について、ロットごとに所定の試験に必要な量の 2 倍以上の量を参考品としてサンプルングする。

2. 参考品の長期保管

参考品の保管については、P L 法を考慮したうえで、本製品の指定期間保管条件の下で保管する。

3. 参考品への表示

参考品には、誤って使用されないように参考品である旨の表示を行う。

4. 参考品の保管場所／条件

保管場所／条件については、品質標準書及び製品標準書に定める。

品質等に関する情報及び品質不良等の処理

委託者及び受託者両者で協議のうえ、品質等に関する情報及び品質不良等の処理を行う場合は、次のとおり。

1. 品質不良等の処理に係る処理の手順

品質等に関する情報及び品質不良等の処理は、委託者が担当し、委託者が作成した品質等に関する情報及び品質不良等の処理に係わる基準に従って処理する（『別紙 5 不良品等処理フロー』参照）。

2. 品質情報の評価（『別紙 5 品質情報処理フロー』参照）^{注1)}

委託者は、品質情報の評価をする（別紙・様式 2 1 *^{2 1}）。

* 21：品質情報等の連絡・評価書

3. 原因究明と所要の措置

（1）本製品の品質情報に関して、受託者の工程に起因する可能性がある場合には、両者の連絡責任者が相互に連絡の上、調査を行い、原因究明及び措置等について協議する。

1) 委託者は、その発生の原因の究明、再発防止策の立案、改善等を文書で指示する（別紙・様式 2 2 *^{2 2}）。さらに、委託者は、これらの調査結果や改善措置について受託者に文書による結果の報告を求め（別紙・様式 2 3 *^{2 3}）、それを適正に評価し、必要に応じて受託者の改善状況について実地の確認を行う。^{注1)}

2) 委託者の品質保証責任者は、発生の原因の調査結果などの報告に基づき、品質管理業務又は受託者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、所要の措置を講ずる。^{注1)}

* 22：品質情報等の調査・改善指示書

* 23：原因究明、再発防止策検討結果報告書

4. 調査結果の報告

受託者は、委託者からの品質情報に対して迅速に対応する。

調査結果（対策も含む）を文書で委託者の品質保証責任者に報告する。

5. 記録の保管

品質情報に関する記録を作成し、PL法を考慮して必要とされる期間保存する。

注 1：GQP 品質管理業務手順書・品質標準書等の作成の手引き（東薬工 GMP 委員会編） 2.
品質管理業務手順書より引用

回収処理

委託者及び受託者両者で協議のうえ、回収処理を行う。回収を行う場合の手順は次のとおり。

1. 回収の手順

- (1) 受託者は、委託者から回収製品についての原因究明・調査依頼を受けたときは、受託者の回収処理手順書に従い、迅速に対応する。
- (2) 受託者は、回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関して改善が必要な場合には、委託者と合意のうえ、所要の措置を講じ、その結果を文書で委託者に報告する。
- (3) 委託者は、回収製品の処理を受託者と合意する。
- (4) 委託者は、回収製品を他の製品と区別して、回収品の処置が決定するまでの期間保管する。
- (5) 委託者は、回収処理記録を作成し、必要とされる期間保存する。

逸脱

委託者及び受託者両者で合意のうえ、逸脱に関する手順書を定める。

1. 用語の定義^{注4)}

(1) 逸脱

規格又は手順書に定められた規格、基準、手順及び手続き等と異なるあらゆる状況をいう。

(2) 逸脱対象生産物

逸脱の影響を受けている可能性のある中間製品、製品の集まりをいう。

(3) 根本処置

逸脱の原因を究明し、再発防止等を行う。

(4) 応急処置

逸脱の影響が逸脱対象生産物以外にまで及ばないようにするため、工程に対して加えられる取りあえずの措置をいう。

逸脱事象発現時点においては、即時措置は必須であるが、応急措置を必要としない逸脱現象もある。

逸脱現象が発生した場合には、直ちに製造工程を中断するものの、いつまでも中断のまま放置しておくことは許されない。取りあえず逸脱原因の中間製品、製品への影響を遮断して良品のみが製造されるようにする。

(5) 即時処置

逸脱を発見した時点で即時、逸脱対象生産物と完全良品の集まりを区別し、逸脱対象生産物から逸脱による不良品を除去すること等のために、逸脱対象生産物に対して加えられる処置をいう。逸脱現象発見時点においては、即時処置は必須である。

2. 逸脱の水準^{注4)}

A水準：逸脱が発生した時点で、ロット内のすべてが承認規格不適となった場合で、そのロット全体を廃棄しなければならない場合

B水準：逸脱が発生した時点で、ロット内の一部が承認規格不適となった場合で、そのロット内の一部を廃棄しなければならない場合

C水準：逸脱が発生した時点で、逸脱の影響を受けているもの及び逸脱の発生の原因となっている原料や工程等に対して選別、篩過、調整等の何らかの処理を施すことによりロットが救済できる場合

D水準：品質に影響がなく、連絡のみで処理可能な逸脱

注4：GMP・GQP・GVP手順書作成マニュアル（NPO-QAセンター編）より引用

3. 逸脱の対象^{注4)}

逸脱の対象については、『別紙7 逸脱の対象』参照

4. 逸脱に関する記録及び委託者への連絡

製造管理及び試験検査管理を含むあらゆる設定手順からの逸脱は、全てを記録し、その内容を明らかにするとともに、委託者の品質保証責任者に連絡する（別紙・様式2*2）。

*2：逸脱連絡書

5. 原因究明、再発防止対策の立案、改善等の指示^{注4)}

委託者は、受託者より文書により連絡を受けたのち、その発生の原因の究明、再発防止対策の立案、改善等を指示する（別紙・様式24*24）。さらに、これらの調査結果、原因究明及び再発防止対策等の結果を文書による報告を求め（別紙・様式25*25）、それを適正に評価し、文書にて受託者に連絡する（別紙・様式3*3）。

*3：逸脱連絡／評価結果連絡書

*24：逸脱に関する原因究明・再発防止策等改善指示書

*25：逸脱に関する原因究明、再発防止策検討結果報告書

6. 原因調査及び処理

- (1) 製品品質に影響を及ぼす逸脱については、受託者は、原因を調査し、当該ロットの製造を中止する。
- (2) 出荷判定の前までに、製造管理者は、その調査内容及び結論を照査し、委託者に報告し、指示を得る。また、製造管理者は、変更管理規定に基づき所要の措置を講ずる。

注4：GMP・GQP・GVP手順書作成マニュアル（NPO-QAセンター編）より引用

再加工

1. 用語の定義

- (1) 再加工とは、「基準又は規格に適合しないものを含め、中間製品・製品を当該中間製品・製品の製造工程に戻し、設定された製造工程の一部又は全部を繰り返す。」ことをいう。
- (2) 設定された製造工程とは、「本製品について承認・許可された製造方法に係る全ての工程」をいう。

2. 再加工を行う場合

- (1) 再加工は、安定性を含め、これに伴う品質への影響を評価したうえで、委託者及び受託者間であらかじめ定められた手順に従って行う。
- (2) 受託者は、再加工の必要が生じた場合には、委託者と協議し、再加工の可否の指示を受ける。

記録類の保管

1. 用語の定義

記録類とは、本取決め書の文書を含むGMP関連文書をいう。

2. 保存期間中の貸し出し、閲覧等

記録又はそのコピーは、その保管期間中には、記載された事項が実施された施設において容易に取り出せるようにする。

3. 事項の記入、修正

(1) 事項を記入する場合には、操作実施直後に、定められた欄に、消去できない方法で記入し、記入者名を明記する。

(2) 記入事項の修正の場合には、日付を入れ、署名し、修正前の記載事項も判読できるようにする。

4. 記録類の委託者への送付

記録類を委託者に送付する場合には、文書名、数量、発送先、発送日時、発送者を記録する。

5. 記録類の保管

記録類の保管は、作成の日から5年間（ただし、当該記録に係る医薬品の有効期間に1年を加算した期間が5年を超える場合には、有効期間に1年を加算した期間）保管する。

改訂

取決め書に改訂の必要性が生じた場合には、次のとおり。

1. 取決め書の内容の変更

(1) 委託者及び受託者は、本取決め書の内容を変更する場合は、相互に当該変更部分（新旧対照表）を添付した別紙・様式 2 6 *²⁶を送付し、委託者及び受託者両方で合意のうえ、変更ができるものとする。

* 26：取決め書変更連絡確認書

(2) 一変承認申請（変更届を含む）手続きの必要性が生じた場合には、委託者及び受託者両方で、合意のうえ行う。

(3) 委託者及び受託者は、(1)により変更が確認されたのち、本取決め書の改訂年月日、連絡番号、変更要件（変更事項）及び検討結果を記載した別紙・様式 2 7 *²⁷を作成する。

* 27：取決め書改訂履歴

(4) 委託者及び受託者は、改訂履歴及びその際の確認が誰によるものか明確にする。

別添 1～17 について、承認いたしました。

承認年月日： 平成 年 月 日

承認者：

委託者（品質保証責任者名） 印

受託者（製造管理者名） 印