

# 医薬品を委託製造する際の品質協定の指針 (2020年版)

## 一、目的及び範囲

医薬品の委託製造に関する基準を設け、医薬品の品質及び安全性を確保し、医薬品販売承認取得者（以下、取得者という）及び医薬品製造受託業者（以下、受託者という）に対して医薬品の品質保証の義務を履行するよう指導、監督し、医薬品委託製造時の品質保証協定（以下、品質保証協定という）の締結を通じて医薬品の管理に関する法令及び医薬品の製造管理及び品質管理の基準に規定される各品質責任を果たさせ、医薬品製造の全プロセスが法定の要求事項に適合することを保証するため、本指針をここに制定する。

本指針は、取得者及び受託者が締結する品質保証協定に適用される。

## 二、法的根拠

「中華人民共和国医薬品管理法」

「中華人民共和国ワクチン管理法」

「中華人民共和国医薬品管理法实施条例」

「医薬品登録管理規則」

「医薬品製造監督管理規則」

「医薬品の製造管理及び品質管理の基準」

その他医薬品に関する法律、法規、規制、技術基準及び規格

## 三、要求事項

## (一) 基本的要求事項

品質保証協定の当事者双方は、医薬品の管理に関する法令及び技術基準の要求事項を遵守し、「医薬品の製造管理及び品質管理の基準」（以下、GMP という）が規定する関連の権利及び義務、品質保証協定の各規定を履行すると共に、各々が法に基づき相応の法的責任を負わなければならない。

品質保証協定は、取得者及び受託者の各品質責任を詳細に定めると共に、取得者が法に基づき医薬品製造の全プロセスにおける医薬品の安全性、有効性、品質制御性に責を負うことを規定しなければならない。

双方は、効果的なコミュニケーションを図ることができる体制をつくり上げ、品質保証協定内において技術及び品質に関して直接連絡を取ることができる担当者を定め、品質保証協定の執行過程において遭遇した問題についてすぐさまコミュニケーションを図れるようにしなければならない。変更管理、逸脱、検査結果の規格外れ／悪化傾向、品質苦情等に関する業務をめぐる紛争が生じた場合、双方は速やかにコミュニケーション及び折衝を図り、法令に適合し且つリスクを制御可能な範囲内で適切に解決できるようにしなければならない。コミュニケーションの結果は、書面に記録し、双方が確認の署名を行ったうえで保存しなければならない。

品質保証協定は、取得者及び受託者の品質管理部門及び関係部門が共同で起草し、その技術的条項については、製薬の技術、検査・試験の専門的知識を備え、GMPを熟知した管理職員が策定しなければならない。

品質保証協定は、双方が協議を経て合意したうえで、双方の法定代表者又は会社責任者（会社責任者は品質責任者に委任することができる）が署名をした後、効力を生じる。

## (二) 取得者に対する要求事項

取得者は、法に基づき医薬品の研究開発、製造、販売、使用の全プロセスにおける医薬品の安全性、有効性、品質制御性に責を負わなければならない、品質保証協定を通じて、法が取得者に対してのみ課す義務や責任を受託者に負担させてはならない。

取得者は、品質保証協定締結前に、受託者の製造条件、技術水準及び品質管理の状況について審査し、受託者が製造を受託する条件及び能力を備えているか、GMP 及び委託製造する製品の製造品質管理の要求事項を継続的に満たすことが可能かを確認しなければならない。審査に合格した場合、受託者に委託製造する医薬品の技術文書及び品質文書を提供する。

製造委託期間中、取得者は受託者の製造プロセス全体の指導及び監督を実施し、受託者に対して所期の用途及び登録時の要件に適合する医薬品を継続的且つ安定的に製造するよう督促すると共に、定期的に受託者の品質マネジメントシステムの監査を実施しなければならない、また、委託製造する医薬品の市場出荷に対して責を負わなければならない。

### **(三) 受託者に対する要求事項**

受託者は、品質保証協定を厳に執行し、委託製造する医薬品が GMP を遵守して製造されることを確実にすると共に、国の医薬品規格及び医薬品の監督管理機関が承認した登録規格及び製造工程に従い製造し、委託製造する医薬品の工場出荷に対して責を負う。その医薬品の名称、剤形、規格、製造工程、原薬及び添加剤の調達元、医薬品に直接触れる包装材料及び容器、包装規格、ラベル、説明文書、承認文書番号等は、取得者が所持する医薬品の承認を証明する文書に記載の内容及び登録許可の内容と同一でなければならない。

受託者は、取得者による監査に進んで協力すると共に、監査で指摘された欠陥

について、是正及び予防措置を講じ、確実に改善しなければならない。

#### 四、具体的要求事項

##### (一) 工場建物、施設及び設備

品質保証協定では、取得者による受託者の製造条件、品質管理の状況に対する詳細な監査が規定されなければならない。監査内容は次の各号を含むが、これらに限定されるものではない。

1. 工場建物、施設及び設備等の製造条件及び能力が国の医薬品規格及び医薬品の監督管理機関が承認した登録規格及び製造工程の要件に適合しているか。

2. 受託者が委託製造する医薬品の特性、製造工程及び所期の用途等の要素に基づき、工場建物、製造施設及び設備を複数の製品で共用可能か、その実行可能性を確定済みであると共に、相応の報告書が作成済みであるか。なお、製造ライン共用リスクの評価報告書は、取得者の承認を受けなければならない。

##### (二) 原材料・資材及び製品

品質保証協定では、取得者が原材料・資材供給業者の選定、管理及び監査を行う旨を規定するものとし、供給業者は、国家薬品监督管理局の製造品質管理基準及び関連の審査や評価の要求事項を満たしていなければならない。取得者は、適格供給業者の名簿を受託者に提供しなければならない。供給業者は受託者による審査に合格後、受託者の適格供給業者名簿に記載され、名簿は受託者の受入検収時の照合に用いられる。

品質保証協定では、取得者と受託者のどちらが原材料・資材調達の責を負うかを定めなければならない。取得者は、必要に応じて原材料・資材の調達を受託者に委託できるが、品質保証協定内にその旨を規定しなければならない。

品質保証協定では、取得者又は受託者が負う原材料・資材の検収、サンプリン

グ、サンプル保管、検査及びリリースの責任が明確に規定されなければならない。いずれの一方の当事者も、検査及びリリースの完了後は、検査報告書及び原材料・資材リリース確認表のコピー又はその他形式によるものを他方当事者に引き渡さなければならない。製品の品質管理に対する評価に基づき他方当事者が再検査を実施する必要の有無に関しては、品質保証協定内に規定しなければならない。

品質保証協定では、受託者が最終製品の検査に責を負うことを明確に規定し、必ず最終製品の全数検査が行われることを保証しなければならない。検査完了後は、検査報告書のコピー又はその他形式によるものを取得者に引き渡さなければならない。

品質保証協定及び双方の品質マネジメントシステム文書では、ラベルの記載内容に誤りがなく、他製品の混入、取り違え、汚染及び交差汚染の防止策等、倉庫管理を相応の要求事項に適合させるための手段を明確にしなければならない。

品質保証協定では、原材料・資材及び製品の輸送過程における責任及び貯蔵者の責任、貯蔵条件の維持管理措置を明確にすると共に、双方の職責を明確にし、原材料・資材及び製品の輸送過程における品質制御性を確保しなければならない。

### **(三) 適格性確認及びバリデーション**

品質保証協定では、受託者が必要な適格性確認及びバリデーション（工場建物、施設、設備及び公共施設等を含む）を完了し、且つ所期の結果を達成した場合に限り、製品のプロセスバリデーションを実施可能である旨を規定するものとする。受託者のプロセスバリデーション及び洗浄バリデーションの計画書及び報告書は、必ず双方による確認と承認を経なければならない。

### **(四) 文書管理**

受託者が製品の製造工程、品質特性等を全面的に理解し、所期の用途に適合す

る製品を継続的且つ安定的に製造するため、品質保証協定では、次の各号の文書を含む（但し、これらに限定されるものではない）、取得者が受託者に必ず提供しなければならない技術資料について規定しなければならない（コピーを提供する場合、毎ページ又はページの間を取得者の社印・割り印を押印する）。

1. 医薬品登録証書

2. 医薬品の監督管理機関の承認を受けた製造工程、品質規格、説明文書及びラベル

3. 医薬品登録申請時に届け出た原薬・添加剤、包装材料、中間体、最終製品の品質規格及び検査の標準作業手順書

4. 社内品質規格

5. 省レベルの医薬品監督管理機関に届け出た医薬品の説明文書及び包装、ラベルの見本

6. 洗浄バリデーションにかかわる製品毒性データの資料等

受託者は、取得者が提供した文書・資料、自社の既存の製造技術及び製造条件、品質管理の状況に基づき、相応の委託製造に関する技術文書を制定しなければならず、また、文書は必ず双方による確認と承認を経なければならない。技術文書には、原薬・添加剤、包装材料、中間体、最終製品の品質規格及び製品の製造工程手順書、ロット製造記録、ロット包装記録、ロット検査記録の様式等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

品質保証協定では、取得者及び受託者がいずれも GMP の要求事項に基づき委託製造する製品品目と直接関係する品質文書及び記録を保存しなければならない旨を明確にしなければならない。双方は、委託製造する品目の全プロセスを網羅する GMP 文書システムを構築し、実際の製造における全プロセスの管理に用い、職責の

重複や不明確、文書システムの漏れ等の問題が発生することにより、全プロセスに対する GMP の有効な実施が不能に陥ることを防止しなければならない。

品質保証協定では、如何にして GMP の要求事項に適合しながら全ての記録及び文書を簡便に且つ随時参照できるようにするか、如何にして管理された手順の下で文書の複製を行うかについて明確にしなければならない。

### (五) 製造管理

品質保証協定又は受託者の品質マネジメントシステム文書内では、受託製品の製造年月日、製品ロット番号、有効期間の制定方法について規定しなければならない。

取得者は、受託者が登録された製造工程に基づき登録規格に適合する製品を製造し、製造工程手順書及び作業手順書からのあらゆる逸脱を可能な限り防止できるよう、委託製造の全プロセスの指導と監督を実施しなければならない。

受託者による受託製品の手直し、再加工及び再利用に関しては、必ず個別に標準作業手順書を制定し、文書は双方による確認と承認を経なければならない。実際の作業は、事前に取得者に告知したうえで、書面による承認を受けてから開始しなければならない。

### (六) 品質管理及び品質保証

#### 1. 品質管理試験室の管理

##### (1) サンプルング

品質保証協定では、取得者又は受託者が原薬・添加剤、包装材料、中間製品、製品のサンプルングの責を負うことを明確に規定しなければならない。

##### (2) 検査

品質保証協定において、原薬・添加剤、包装材料、中間製品の検査を受託者が

実施すると規定した場合、受託者は、分析バリデーション、技術移転又は適格性確認を行わなければならない。バリデーション、技術移転又は適格性確認の計画書及び報告書は、取得者の確認と承認を受けなければならない。最終製品は、必ず登録時に承認された方法により、受託者が全項目の検査を行わなければならない。

### (3) 検査結果の規格外れ (OOS) 及び悪化傾向 (OOT)

品質保証協定では、いずれか一方の当事者が委託製造する製品の検査結果の規格外れ及び悪化傾向を発見した場合、各自の処理手順に従い処理すると共に、直ちに他方当事者に通知する旨を規定しなければならない。処理の過程で作成した文書及び記録は、製品品質問題の分析及び処理のため、コピー又はその他形式によるものを他方当事者に引き渡さなければならない。

### (4) サンプル保管

品質保証協定では、取得者又は受託者がサンプルを保管することを明確に規定し、サンプルの保管条件及び数量は、GMP の要求事項に適合していなければならない。サンプルの保管場所、管理責任は明確にする。受託者が最終製品、原材料・資材（原薬・添加剤、医薬品に直接接触れる包装材料）のサンプルを保管する場合、必ず取得者の確認と承認を受けなければならない（サンプルの保管方法及びサンプリング数量を含む）。

## 2. 原材料・資材及び製品の出荷

協定では、取得者がクオリファイドパーソンを置き、製品の最終的市場出荷の責を負わせることを明確に規定しなければならない。取得者は、製品の市場出荷業務を受託者に委託してはならない。受託者は、製品の工場出荷に対して責を負う。

原材料・資材のリリースについては、取得者が受託者の品質管理部門に委託して行うことができ、質保証協定内でその旨を規定することもできる。

### 3. 長期安定性試験

品質保証協定では、取得者又は受託者が長期安定性試験を実施する責を負うことを明確に規定しなければならない。受託者が担う場合、長期安定性試験の計画書及び報告書は、必ず取得者の確認と承認を受けなければならない。

いずれか一方の当事者が実施した長期安定性試験のデータ及び評価結果は、速やかに他方当事者に告知しなければならない。長期安定性の悪化傾向を発見しやすくするため、評価には、過去のロット（登録申請用ロット、その他受託者が製造したロット等）のデータとの対比及び分析が含まなければならない。

### 4. 変更管理

取得者が変更の責任主体である場合、国家薬品监督管理局の規定に従い、医薬品の安全性、有効性及び品質制御性に対する変更事項の影響を全面的に評価、検証しなければならない。取得者及び受託者は、医薬品の管理に関する法令・規制及び技術基準に基づき、変更を実施しなければならない。いずれか一方の当事者が医薬品の品質の影響する可能性のある変更を行う場合、速やかに他方当事者に書面によって告知しなければならない。

品質保証協定では、双方が必ず変更管理の手順を確立し、変更発生時の措置を明確にする旨を規定しなければならない。また、委託製造する製品の変更によるリスクの程度は、取得者が評価及び確定し、受託者は、変更実施前に取得者の確認と承認を受けなければならない。

### 5. 逸脱の処理

品質保証協定では、受託者による製造品質管理活動中に発生した逸脱について、逸脱処理手順書に従い処理する旨を規定しなければならない。

受託者は、製造を受託した製品に関するあらゆる逸脱について、製品の安全性、

有効性及び品質制御性に対する影響を評価し、逸脱の性質、範囲及び製品品質への影響の程度に応じて分類管理すると共に、逸脱発生時に講じる予定の是正及び予防措置を取得者に報告しなければならない。逸脱処理報告書は、取得者の確認と承認を受けなければならない。

#### 6. 是正及び予防措置

品質保証協定では、委託製造する製品に関する逸脱、検査結果の規格外れ及び悪化傾向、苦情、変更、製品品質の後ろ向き分析によって発見された問題等について、調査を実施し、必要な是正及び予防措置を講じる旨を規定しなければならない。調査の深さと形式は、リスク等級に応じたものとし、是正及び予防措置は、取得者の確認と承認を受けなければならない。

#### 7. 供給業者の評価及び承認

品質保証協定では、取得者が全ての製造用原材料・資材の供給業者に対して品質監査を行い、適格供給業者に関する記録資料を作成する旨を規定しなければならない。受託者は、適格供給業者名簿を作成し、必要に応じて品質監査に加わることができる。

#### 8. 製品品質の後ろ向き分析

品質保証協定では、取得者又は受託者が GMP の要求事項に基づき製品品質の後ろ向き分析を実施する旨を明確に規定しなければならない。分析報告書は、取得者の確認と承認を受けなければならない

#### (七) 苦情及び有害事象報告

品質保証協定では、取得者が医薬品安全性監視システムを構築し、要求事項に基づき医薬品安全性監視業務を実施する旨を明確に規定しなければならない。取得者及び受託者は、常日頃から自らが製造する医薬品の品質、有効性及び有害事象に

ついて検討し、疑わしい有害事象を発見した場合、要求事項に基づき直ちに報告しなければならない。品質苦情に対しては、取得者が責を負い、受託者は支援・協力すると共に、受託者が苦情を受け取った場合、直ちに取得者に報告しなければならない。

#### **(八) 委託製造及び委託検査**

品質保証協定では、受託者が他の企業に製品製造を再委託してはならない旨を規定しなければならない。

品質保証協定では、いずれの一方による原薬・添加剤、包装材料、中間製品及び最終製品に関する検査の委託も、全て医薬品に関する法令及びGMP等の要求事項に適合していなければならない旨を規定しなければならない。受託者がいずれかの項目の検査を第三者に委託する場合、取得者の確認と承認を受けなければならない。

#### **(九) 製品の配送及び回収**

品質保証協定では、具体的にどちらが配送を請け負うかを規定し、第三者に委託して配送する場合、GMP及び関連法令及び規範性文書の要求事項に適合すると共に、取得者の承認を受けなければならない。製品配送過程の製品品質に対する責は、取得者が負う。

取得者は、医薬品回収システムを構築し、医薬品回収管理手順書を制定しなければならない。医薬品回収時は、取得者が回収業務の責を負い、受託者はこれに協力しなければならない。

#### **(十) 自己点検**

品質保証協定では、受託者が自己点検活動に発見した受託製品に関する欠陥及びその是正及び予防措置について、速やかに取得者に報告する旨を規定しなければ

ならない。

#### (十一) その他

1. 品質保証協定には、会社名、医薬品製造許可証番号、統一社会信用コード、住所（事業所所在地）、製造場所及び製造室又は製造ライン、郵便番号等、双方の詳細な会社情報を明記しなければならない。

2. 品質保証協定には、双方の連絡、コミュニケーションのため、法定代表者、会社責任者、製造責任者、品質責任者、クオリファイドパーソンの氏名、役職、連絡先電話番号、電子メールアドレス等、双方の重要な人員に関する詳細な情報を明記しなければならない。

3. 品質保証協定では、取得者が医薬品の製造販売、市販後調査、リスク管理等の状況について、規定に基づき年次報告書を作成し、医薬品のトレーサビリティシステムを構築及び実施し、品切れが発生した医薬品の製造停止報告を行い、受託者がこれに協力する旨を明確に規定しなければならない。

4. 取得者は、最低でも受託者との間で委託契約と品質保証協定を締結しなければならない。委託契約は、取得者が受託者に委託して医薬品の製造を行うことに関する商業契約であり、双方の権利と義務を明確にする。品質保証協定は、医薬品の委託－受託製造関係にかかわる各主体が、GMPの規定に適合しながら如何にして医薬品の製造を実施するかを全面的に定めるものであり、法令・規制等のコンプライアンス要件及び監督管理機関の要求事項を満たすことに重点が置かれ、双方による医薬品品質保証義務の実効的履行を保証するものでなければならない。品質保証協定は商業契約ではなく、通常、秘密保持、価格設定及び原価、納入条項、有限責任条項、損害賠償等の一般的商業条件は含まれない。

5. 品質保証協定には、バージョン及び変更履歴が記録され、これまでの変更内

容の概要が記載されていなければならない。