

厚生労働行政推進調査事業費補助金
厚生労働科学特別研究事業

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

令和3年度 総括研究報告書

研究代表者 下川 昌文

令和4(2022)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

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----- 1
下川昌文

(資料1) EMA「GMPと販売承認取得者についてのコンセプト
ペーパー(2016年9月1日)」

(資料2) EMA「GMPと販売承認取得者に関するリフレクション
ペーパー(2021年7月23日)」

(資料3) FDA「医薬品の委託製造契約：品質契約(業界向けガイ
ダンス)(2016年11月)」

(資料4) 中国「医薬品管理法 第三章『販売承認取得者』及び第
四章『製造』(2019年8月26日公布、2019年12月
1日施行)」

(資料5) 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定の指針
(2020年版)」

(資料6) 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定書ひな形
(2020年版)」

(資料7) 日本のGQP省令とそれに類似した海外の品質管理に
関する規制の比較の詳細

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----121

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)

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

研究代表者 下川 昌文 山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部教授

研究要旨

本研究は、小林化工や日医工の類似事例の再発を防止するため、製造販売業者と製造業者が適切な委受託関係を構築できるよう、GQP制度の運用改善策について検討を行うことを目的とした。

方法として、研究代表者の他、都道府県のGQP調査担当者、製薬関連団体の薬事規制担当者・医薬品品質管理業務担当者、有識者からなる研究班を組織し、①日本のGQP省令とそれに類似した海外（米国、欧州、中国）の品質管理に関する規制の比較、②製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみたGQP制度運用上の課題の洗い出し、③小林化工及び日医工の事案におけるGQP関連の課題抽出を行った。

結果として、①から、海外にはGQPという制度はないものの、最終製品に対して責任を負うのは販売承認取得者であるという考えのもと、海外においても実質的にGQPと同じ精神で製造販売業者を規制していることがわかった。その一方で、医薬品の品質管理上管理監督の必要な製造業者等との取決めや監査の実施主体等については海外と異なる点もあることなどがわかった。②から、製造販売業者が製造所に関する情報を適正に入手できない、GQP省令に基づく取決めが適正に機能していない、製造販売業者による監査の実効性がない、製造販売業者におけるGQP業務に携わる人員が不足しているなど大きく分けて12項目の課題が抽出された。③から、小林化工及び日医工の事案においては、GMP組織の体制の整備を軽視し、生産重視する企業の姿勢（企業風土）が根本原因であることがわかった。

以上を踏まえ、海外での取扱いも参考としながら、「現行のGQP制度における課題に対する対応策」を検討するとともに、「製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント」、「都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント」の整理を行った。

今後、これらの成果が活用されることにより、製造販売業者による製造業者等への管理監督が適正かつ円滑に実施されることに加え、製造業者については、GMP省令改正を機にGMP遵守に対する責任は製造業者にあることを改めて強く認識していただくことで、医薬品の品質事案の再発防止に向けた取組みが進展することが期待される。

研究協力者

中園 智之	埼玉県 保健医療部 薬務課 医薬品化粧品生産指導担当 主任
菊田 純子	東京都健康安全研究センター 広域監視部 薬事監視指導課 課長代理
田中 良一	京都府 健康福祉部 薬務課 審査係 主査
関根 温子	大阪府 健康医療部 生活衛生室 薬務課 製造調査グループ 副主査
國弘 誠司	山口県 健康福祉部 薬務課 製薬指導班 主査
宮本 恵司	東京医薬品工業協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
柏谷 祐司	日本製薬工業協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
河村 真理	関西医薬品協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
近野 保	日本ジェネリック製薬協会（日本製薬団体連合会薬制委員会委員）
石橋 紀久	東京医薬品工業協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
丸山 都	日本製薬工業協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
小林 義典	関西医薬品協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
藤田 茂樹	日本ジェネリック製薬協会（日本製薬団体連合会品質委員会委員）
櫻井 信豪	東京理科大学 薬学部 医薬品等品質・GMP 講座 教授
寶田 哲仁	東京理科大学 薬学部 医薬品等品質・GMP 講座 プロジェクト研究員
蛭田 修	熊本保健科学大学 品質保証・精度管理学共同研究講座 特命教授

A. 研究目的

2020年から2021年にかけて、後発医薬品の製造業者による医薬品医療機器等法違反事案が発覚し、2021年2月9日には小林化工株式会社に対して過去最長の116日間の業務停止命令が、同年3月3日には、日医工株式会社に対して32日間の業務停止命令が下されている。小林化工の事案においては健康被害も発生し、供給上の問題も生じるなど、国民の医薬品の品質及び安全性への信頼に重大な影響を与えている。

小林化工や日医工の事案の原因究明及び再発防止策について検討を行った第三者委員会等の報告書によると、いずれの事案についても、主に製造業者による多岐にわたるGMP違反を原因とするものであるが、それ以外の原因の一つとして、製造販売業者による製造業者に対する監査が不十分であったことが報告されている。

また、日医工の問題を受けて富山県において設立された「富山県GMP査察調査委員会」による報告書「富山県のGMP査察体制及び査察方法等に関する調査報告及び提言」（2021年5月28日）においても、「薬機法上、製造販売業者は、製造業者の製造管理及び品質管理の方法を管理・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る。今後、製造販売業者が当該責務を十分に果たすことを確保するため、製造販売業者による製造業者の実地での監査の実施を含め、製造業者の管理を徹底するよう、GQP省令の改正や、GQP省令の適用に関する運用の改善について、規制当局としての検討が行われるべきである。」などと指摘されている。

さらに、令和3年6月18日に閣議決定された成長戦略実行計画においても、「後発医薬品メーカーが品質確保・安定供給・データの信頼性確保に責任を持つ体制を構築するため、製造販売業者による適切な製造・品質管理体制の確保を図る。」との記載がされており、製造販売業者による管理の重要性が指摘されている。

また、製造管理及び品質管理に対する規制については、製造業者の管理基準であるGMPは、PIC/Sなどの国際ガイドラインへの準拠を順次進めており、直近では2021年にGMP省令が改正され強化されている一方、製造販売業者の管理基準であるGQPについては、2004年にGQP省令が新たに定められて以降、大きな改訂は行われておらず、現在の運用で必要な管理が実現できているかについて、改めて確認をする必要がある。

このような状況を踏まえ、小林化工や日医工の類似事例の再発を防止するため、製造販売業者と製造業者の適切な委受託関係を構築できるよう、GQP制度の運用等の点検及び見直しを早急に行う必要がある。

そこで、本研究においては、医薬品の製造販売業者による製造業者に対する管理監督について、実態調査等を行い、より適切な委受託関係が構築できるよう、GQP制度の運用改善策について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 概要

研究代表者の他、研究協力者として、都道府県のGQP調査担当者5人、製薬関連団体の薬事規制担当者4人、製薬関連団体の医薬品品質管理業

務担当者 4 人、有識者 3 人からなる 17 人の研究班を組織し、3 回にわたる班会議の開催、メールによるやり取りなどにより検討を行った。

まず、次の 3 点について検討を行った。

- ① 日本の GQP 省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比較
- ② 製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題の洗い出し
- ③ 小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題抽出

その上で、以下の内容を考察としてとりまとめた。

- ① 現行の GQP 制度における課題に対する対応の方向性
- ② 製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント
- ③ 都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント

2. 日本の GQP 省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比

¹ Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines
https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

² Concept paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-good-manufacturing-practice-marketing-authorisation-holders_en.pdf

³ Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders

較

(1) 情報収集

日本の GQP 制度と欧州、米国、中国における医薬品の承認取得者 (Marketing Authorisation Holder (MAH)) に対する品質管理についての規制の比較を行うため、次の資料を収集し、又は研究協力者より提供を受けた。

- ① EC「GMP ガイド」¹
- ② EMA「GMP と販売承認取得者についてのコンセプトペーパー (2016 年 9 月 1 日)」²
- ③ EMA「GMP と販売承認取得者に関するリフレクションペーパー (2021 年 7 月 23 日)」³
- ④ FDA「医薬品の委託製造契約：品質契約 (業界向けガイダンス) (2016 年 11 月)」⁴
- ⑤ 中国「医薬品管理法 第三章『販売承認取得者』及び第四章『製造』 (2019 年 8 月 26 日公布)」⁵
- ⑥ 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定の指針 (2020 年版)」⁶

https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-07/gmp_mah_rp_en_0.pdf

⁴ Contract Manufacturing Arrangements for Drugs:Quality Agreements Guidance for Industry
<https://www.fda.gov/media/86193/download>

⁵ Drug Administration Law of the People's Republic of China
<http://www.npc.gov.cn/englishnpc/c23934/202012/3c19c24f9ca04d1ba0678c6f8f8a4a8a.shtml>

⁶ 药品委托生产质量协议指南 (2020 年版)

⑦ 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定書ひな形（2020年版）」⁷

⑧ 海外 MAH に関する規制の調査結果（2021年10月6日 日本製薬工業協会 GMP 部会）

なお、②から⑦については、日本語仮訳を作成した（資料1から6）。

（2）比較項目

収集した情報を基に、日本と米国、欧州、中国の規制の比較を行った。比較に当たっては、製薬業界から寄せられた GQP の課題を念頭において、次の項目について比較を行った。

- ① 製造販売業者（承認取得者）の責任と法的位置づけ
- ② 市場出荷責任者
- ③ 製造業者等との品質管理についての取決めの必要性和相手
- ④ 取決めの方法
- ⑤ 取決め内容
- ⑥ 監査

3. 製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題

製薬業界から製造販売業者、製造業者それぞれの立場での GQP 上の課題として考える事項についての意見をいただき、それらを内容に応じ、項目ごとに分類した。その上で、内容に不明

<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.nmpa.gov.cn%2Fdirectory%2Fweb%2Fnmpa%2Fimages%2F1602236418332006042.doc&wdOrigin=BROWSELINK>

⁷ 药品委托生产质量协议模板（2020年版）

な点がある場合にはその詳細を確認し、回答を得ることにより、課題をより明確化した。

また、都道府県の研究班会議メンバーに対しても同様に意見を求め、内容に不明な点がある場合にはその詳細を確認した。

その上で、製薬業界と都道府県からの意見を合わせ、類似の内容をまとめ又は削除することによって、課題となる内容を再分類した。分類は大分類、中分類、小分類（具体的な問題意識）の3つに分けた（中分類がない場合は大分類、小分類のみとした）。

なお、寄せられた意見の中には、直接 GQP やその運用と関連のないものや製造販売承認制度等に関わるものがあり、それらについては研究目的及び研究期間を考慮し、検討対象外とした。

4. 小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題

次の資料から、事案の内容をまとめるとともに、再発防止対策につながり得る GQP 運用上の課題を抽出した。

- ① 小林化工事案については、2021年4月16日付け特別調査委員会「調査結果報告書（概要版）」
- ② 日医工事案については、2021年2月16日付け TMI 総合法律事務所「調査報告書（概略版）」

<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.nmpa.gov.cn%2Fdirectory%2Fweb%2Fnmpa%2Fimages%2F1602236430570003181.doc&wdOrigin=BROWSELINK>

(倫理面への配慮)

本研究は、公表されている報告書等の文献及び研究協力者等からの意見をもとに行っており、研究協力者等からの個別の意見については、所属及び氏名を明らかにしていないため、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

1. 日本のGQP省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比較

詳細は資料7のとおりであるが、概要は以下のとおりであった。

(1) 製造販売業者(販売承認取得者)の責任と法的位置づけ

製造販売業者の製造に対する責任をGQPの中で規定しているか、GMPの枠組みの中で規定しているかの違いはあるものの、販売承認取得者が法的に最終製品に責任を負うことについて、日本と海外で大きな違いはなかった。

(2) 市場出荷責任者

市場出荷責任者については、日本では、製造販売業者側か製造所側かを製造販売業者側が決めるが、海外では、国によって取扱いが異なっていた。欧州、中国ともにQP(Qualified Person)と呼ばれる有資格者が存在し、欧州では製造所側、中国では販売承認取得者側で市場出荷の可否の判断を行っていた。米国では、委託者の品質ユニット(品質管理に関する職務に責任を負う会社が指定する個人または組織要素)が、市場出荷の可否の判断を行っていた。

(3) 製造業者等との品質管理についての取決めの必要性和相手

販売承認取得者が外部委託製造業者との取決めを行うことが必要なことは、日本と海外で差はなかった。

しかしながら、日本では、製造販売業者が、承認書の製造方法欄に記載された、製造業者、外国製造業者その他製造に係る業務(試験検査等の業務を含む。)を行う者すべてと直接の取決めを行う必要があるが、欧米では、承認取得者が直接の取引のない事業者との取決めまでは求められていなかった。

また、海外では、販売承認取得者と製造業者が同一の場合は取決めは求められていないが、日本では、同一企業であっても取決めが求められていた。しかしながら、この場合、日本では、両者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までは規定されておらず、日本と海外で大きな差と言えるものではないと考えられた。

(4) 取決めの方法

取決めの名称は国により様々であるが、日本と海外で文書による取決めが必要であることに違いはなかった。

(5) 取決め内容

取決め内容については、欧米および中国では日本よりも取決め内容が具体的に示されていた。欧州については、2021年7月に発効されたリフレクシオンペーパーにおいて、GMPガイドで言及されているさまざまな責任が明確化された。米国、中国では、日本、欧州よりも品質契約で取り決めるべき事項が詳細に示されていた。中国では、品質協定に関するガイドライン及び品

質協定のひな型で詳細に示されていた。

原薬マスターファイル（以下「MF」という。）が使用されている場合の取扱いについては、日本と欧州においては、MFを使用する場合であっても、販売承認取得者が医薬品の品質に責任を負うために必要となるすべての関連情報を入手できるよう、販売承認取得者と原薬製造業者間の取決めの中で明確に対処されている必要があるという点は同じであった。欧州では、MFの公開部分（または同等のもの）にアクセスできることが期待されるとしていた。一方、米国、中国については、ガイダンスの中にはMFが使用されている場合の取決め内容について具体的な記述はなかった。

（6）監査

日本では製造販売業者が製剤製造業者だけでなく、原薬製造業者等に対しても製造管理、品質管理の適切性についての定期的な確認を直接行わなければならないこととなっていた。EUでは原薬製造業者のGMP遵守状況は完成品の製造業者によって確認され、販売承認取得者に連絡されることになっていた。米国では、品質契約の中で、委託者か受託者のどちらが原材料供給業者に対する監査を行うのか取り決めることとなっていた。中国では、販売承認取得者がすべての生産材料の供給業者に対する品質監査の実施責任を持っていた。

このように、販売承認取得者の直接の委託先以外に対する監査の実施主体は、欧米では日本と大きく異なっていたが、中国では、詳細な違いの有無は不明であるが日本と類似していた。

2. 製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみたGQP制度運用上の課題

（1）製造販売業者が製造所に関する情報を適正に入手できない。

- ① 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。
 - 監査に当たり、委託製品に直接関わらない情報・文書・エリアは制限される。
 - 他社品に関する情報（逸脱・変更・OOS（規格外試験検査結果）等）は不開示となる。
 - 他社製品を製造、保管しているエリアへの立入制限がある。
- ② 製造販売業者と製造業者の間で情報の内容や連絡のタイミングを含め、認識や理解に差がある。
 - 製造業者から製造販売業者へ品質情報等（逸脱、変更、品質に関する情報）が連絡されない原因として以下が挙げられる。
 - a. 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。
 - b. 重大な品質情報等について省令・Q&Aが具体的でない。
 - c. 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。
 - d. 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。
 - 情報がタイムリーに入手できない。万が一、人の健康に影響がある可能性を考えれば、定期的な報告だけでなく、問題

が発生した時点では品質等への影響が不明な状況でも一報することが望ましい情報提供の仕方と考える。

(2) 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。

- 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。
 - a. 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
 - b. 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）
 - c. 製造販売業者が一方的に不要と判断した品質情報

(3) 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。

- GQP 省令に変更、逸脱、CAPA(是正措置・予防措置)についての対応が GMP 省令と比較し、明確に記載されていない。
- 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。
- 変更時や品質情報等を踏まえた実地確認(監査)が行われていない。

- 品質情報に対し、品質情報と認識していなかったり、原因追及が甘く、安易に品質起因でないと結論づけていたり、調査に時間を要していたりする場合がある。

(4) GQP 省令に基づく取決めが適正に機能していない。

① 製造販売業者と取決めの締結が困難な製造業者等がある。

- 以下の製造業者については、直接の取決めの締結が困難である。
 - a. 日本法人、日本商社を通じて原薬供給される直接取引のない海外原薬製造業者等
 - b. 複数の製造業者を経て製造される場合の直接取引のない上流の原薬製造業者
 - c. 製造業者が利用する直接取引のない試験検査機関
 - d. 原薬を保管する直接取引のない物流倉庫業者
 - e. 汎用品の製造業者
 - f. 転用原薬などの業許可のない製造業者
 - g. 購入量の少ない製造業者

- 3者間などで取り決める場合の責任関係の範囲やその適切性について、GQP 調査の中で図りかねる部分がある。

- 現在、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下「薬機法」という。)上、原薬等国内管理については、外国の原薬等製造業者が MF への登録、変更等の申請を行う際の日本国内の窓口としての役割しか求め

られておらず、原薬等国内管理人の責務に、製造販売業者と外国の原薬等製造業者との取決めの締結にあたっての調整や原薬等製造業者が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製造販売業者への情報提供等が規定されていないため、その協力が得られない場合がある。

② 取決めの適切な更新や、取決めどおりの履行がなされていない。

- 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。
- 取決めが、製造業者主導で作成される場合もあり、定期的な確認の頻度について、取決めと GQP 省令第 10 条関連の手順の間で整合が取れていないケースがある。
- 取決めどおり遵守されておらず、本来の取決めの意義を成していないことが見受けられる。

(5) 製造販売業者による監査の実効性がない。

① 実効性のある製造所監査がなされていない。

- 定期的な確認の頻度及び確認内容が明確化されておらず、製造業者に対し適切に確認していない。承認事項等への適合状況以外について監査していない場合もある。
- 書面のみで監査している製造販売業者も見られる。

- 製造販売業者間で、監査のスキルが異なっており、スキルアップが必要である。
- 製造販売業者が実施した確認の記録が十分でなく、適切に確認されたかどうか確認できない。
- リスク（回収・行政処分歴、多数委受託製造業者、他社からの監査経験等）を鑑みた確認が行われていない。
- 原薬が MF 登録されている場合、原薬製造業者自身での確認結果（承認事項/MF との相違の有無）を信じるしかない。
- 購入量が少ない場合、汎用品の場合（購入者が多い）、又は別の製造業者を経由して購入しているなど直接取引のない場合、原薬製造業者から実地調査が拒否される。
- 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するという GQP の要求事項が漠然としており、製造販売業者が管理するのにどこまでやれば良いのか理解していないケースが多い。

② 監査手法に工夫が必要である。

- 原薬製造業者等が、製造販売業者の定期的確認に追われている事例がある。
- 製造業者が意図的に記録を改ざん、捏造、隠蔽等を行っている場合、内部通報等の根拠ある情報がない限り、調査に限界がある。
- 製造所の無菌エリア等、製造業者から立入りを拒否される場所への監査の手法について

も課題がある。

(6) 市場への出荷において、適切な評価がなされていない。

- 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）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。

(7) 製造販売業者における GQP 業務に携わる人員が不足している。

- 製造販売業者の品質保証部門のリソースが不足し、品質管理業務が製造所主導になったり、製造業者等から連絡内容の評価やそれに基づく、必要に応じた適切な対応ができていない。その原因は、以下などが挙げられる。
 - a. 製造販売業者の規模が小さい場合
 - b. 管理する製造所が多い場合
 - c. 自社の製造所を持たないために製造販売業者に知識経験者が不足している場合

(8) 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いる。

- GQP 省令に関する運用解説や Q&A の内容が少ないため指導が難しく、製造販売業者によって GQP 管理体制に差がある。

- 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。
- 教科書的な内容の教育訓練が中心で技術的要素を含む実務能力の向上につながる実効性のある教育が行われていない。
- 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 省令に従って製造管理・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。
- 複数の製造販売業者が委託をしている製造所については、他社が見ているであろうという意識から、各製造販売業者の管理が希薄になっているケースが多い。
- 製造販売業者内に実際の製造／試験経験者が減っており、逸脱時の判断や品質リスクに対して実務経験を基にした的確な見極めができる GQP スタッフが少なくなっている。

(9) 製造販売業者の体制が十分でないために、現行制度における GQP の運用が適切になされていない。

- ① 品質保証責任者による品質保証業務に関する管理が適切に行われていない。

- 品質保証責任者による「統括」業務の内容が明確でないことなどから、製造所ごとに割り振られた担当者任せになっていて、品質保証責任者が管理できていないケースがある
 - 製造販売業者が管理監督すべき製造所が多い場合、担当者ごとに相当数の製造業者を管理しており、変更情報等が品質保証責任者等まで適切に出でこず、品質保証責任者がその状況を管理しきれていないケースがある。
 - 品質保証責任者を含めて責任者の兼務については、支障がない限り可能となっているが、支障がないか等の検討がされず、安易に兼務されて、それによる管理監督不足が生じているケースがある。
 - 品質情報の対応（CAPA 管理など）が担当者任せになっており品質保証責任者が管理していないケースがある。
 - EU の QP のように日本は品質保証責任者が複数選定出来ないが、対応業務が多く、業務負荷が 1 名に集中する。
- ② 製造販売業者内で品質情報が適切に処理できていない。
- GVP 組織が収集した品質情報が、GQP 組織に適正に提供されておらず、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。
- ③ 実効性のある自己点検が出来ていない。
- 以下の場合などに、実効性のある自己点検が出来ていない。
 - a. 多種製品を取り扱う製造販売業者の場合
 - b. 品質情報を扱う他部門（薬事申請部門や安全性情報統括部門等）が自己点検の対象に入っていない場合
 - c. 製造販売業者の自己点検実施担当者のスキルが低い場合
 - d. 具体的な業務規定はあるが、組織体制が不十分な場合
 - e. 不備のフォローアップが適切に出来ていない場合
- (10) 外国製造所が日本の GQP 制度を十分に理解できていない。
- 日本の製造販売制度が海外とは異なるため、取決めの締結や監査等で苦勞する場合がある。
 - 三役留意事項通知⁸に基づき、製造販売業者として、外国製造業者に職員個人の意図的な不正行為を防止するための対策を促しても理解されない。
- (11) 都道府県における製造販売業者に対する GQP 調査に対する支援体制が不足している。

⁸「医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について」（平成 29 年 6 月 26

日付け薬生発 0626 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

- GQP 事例集のアップデートが定期的にされていない。
- 都道府県の調査スキルの平準化を行う等の取り組みが GMP に比較して手薄い。
- GQP 省令対応に関する標準内容等が具体的に示されておらず、どのような状態であれば、適正に管理できているかという評価が難しい部分がある。(例えば、新医薬品、医療用、一般用、製造所リスク等を踏まえて)
- GMP では実施されている各都道府県の指摘事項等を収集するような取り組みが GQP にはない。
- 現行の GQP 評価基準に具体性がないため、判断が困難な場合がある。

(12) その他の GQP の見直し事項

- 品質標準書の記載事項が明確ではなく、製造業者の管理監督において十分な内容か疑問が生じる場合がある。

3. 小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題

事案の概要、法令違反を引き起こした根本的な原因、製造販売業者による製造業者への監査の課題、製造販売業者の品質保証部門の課題を以下にまとめた。

(1) 事案の概要

2 社については、それぞれ次の薬機法、GMP 省令に違反する行為を行っていた。

① 小林化工について

- 承認内容と異なる医薬品の製

造

- 立入検査用に二重帳簿の作成
- 一部項目について品質試験を実施せずに結果の捏造
- 承認書や手順に従わない方法で品質試験の実施
- 合格するまで品質試験を繰り返し実施

② 日医工について

- 出荷試験等で規格外試験結果となった製造ロット (OOS ロット) の不適正な救済措置 (手順書上認められない再試験等、再加工処理、社内規格不適合品の出荷、良品選別後の出荷試験不実施)
- 安定性試験・安定性モニタリングの不実施
- 安定性試験・安定性モニタリングにおける不適合結果 (OOS) の処理の不実施

(2) 法令違反を引き起こした根本的な原因

両社とも、GMP 組織の体制の整備を軽視し、生産重視する企業の姿勢 (企業風土) が根本原因であった。

① 小林化工について

- 長年にわたる製造現場や品質管理の現場の実情を踏まえることのない出荷スケジュールが決められ、その遵守が製造現場及び品質管理の現場にプレッシャーとしてのしかかり、生産量に見合わない人員配置が重篤な GMP 違反を誘発するまでに至った。
- 上位者の指示を絶対視する風潮が GMP 違反を拡大・温存させる要因であった。

② 日医工について

- 生産数量・生産品目数の急増に対応できる人員、整備が整っておらず、製造部、品質管理部のいずれもひっ迫した製造スケジュール、試験スケジュールの中でその業務に追われ、これに伴い OOS の発生件数も増加していった。
- 生産品目及び包装形態が多く、試験数に対して人的・物的設備の不足により必要な試験が全ては実施できない状態であった。
- 製造販売業者の総括製造販売責任者が不適正な救済措置の実施において主導的な役割を担っていた。
- 職責上、ロットアウト回避・出荷優先の論理で活動することが自然な立場にある生産業務部の担当者が逸脱管理責任者／逸脱管理副責任者に任命されていた。
- 医薬品製造管理者が会社組織上マネージャークラスであり、品質管理責任者（品質管理部長）や製造管理責任者（製造管理部長）を適切に管理監督する職責を果たせる職位になかった。

（3）製造販売業者による製造業者への監査の課題

小林化工事案においては、製造販売業者による監査は、製造所があらかじめ準備した書類を確認するという手法のため、製造業者（小林化工）が自社の場合、他社の場合、ともに承認書と

齟齬する製造実態を発見することはできなかった。しかしながら、記録の不自然さには気づいていたが追及していなかった。具体的には、製造販売業者としての自社の製造業者への監査において指摘はしていないが、品質保証責任者は、製造指図・記録書に記録されている数値が製造指図・記録書に印刷されている数字と一緒に不自然であったと述べていた。また、製造業者（小林化工）が他社である場合の監査において、逸脱報告の件数が極めて少ない旨の指摘がなされていたが、指摘のみにとどまっていた。

（4）製造販売業者の品質保証部門の課題

製造販売業者の品質保証部門は GQP において品質管理の中核を担っているが、小林化工事案においては、製造販売業者としての小林化工の品質保証部門は脆弱であった。具体的には、品質保証部門 10 名中 8 名が十分な知識・経験が蓄積されているとは言い難い 30 台前半までの若手メンバーであった。また、品質保証責任者がいくつもの業務を兼務していた。

D. 考察

「日本の GQP 省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比較」から、海外には GQP という制度はないものの、最終製品に対して責任を負うのは販売承認取得者であるという考えのもと、実質的に GQP と同じ精神で製造販売業者を規制していることがわかった。その一方で、日本では海外に比べ、GQP 又はその運用に関する詳細が示されていないことにより、製造販売業者の製造業者に対する管

理・監督が不十分であったり、都道府県が GQP 査察を行う際にも指導に苦慮する要因となっていることもわかった。また、欧米では、製造販売業者が直接の委託先でない原薬製造業者等と取決め、監査を行うことは必ずしも求められていなかった。「製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題」から、製造販売業者が直接の委託先以外との取決め、監査の実施に苦慮しているという実態が明らかになったことを踏まえ、製造販売業者が最終製品に責任を負えるよう、直接の委託先以外への適切な管理監督のあり方について明確化した上で、欧米と同様に、取決め、監査を製造販売業者以外の者が実施するという形態も考え得ることがわかった。

また、「小林化工及び日医工の事案における GQP 関連の課題」については、別途検討を行った「製造販売業者、製造業者、都道府県の立場からみた GQP 制度運用上の課題」の「製造販売業者による監査の実効性が無い」、「製造販売業者における GQP 業務に携わる人員が不足している」、「その他の GQP 上の課題と同一と考えられた。また、小林化工及び日医工の事案においては、GMP 組織の体制の整備を軽視し、生産重視する企業の姿勢（企業風土）が根本原因であったことから、1.（1）で後述するように製造所選定時及び監査時に企業情報を入手し、委託先としての適格性を評価し、委託先製造所としての選定の可否及び委託後は製造所のリスク評価を行い、リスクに応じた適切な管理・監督を行うことが必要と考えられた。

以上を踏まえ、以下のとおり、「現行の GQP 制度における課題に対する対応策」を検討するとともに、「製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント」、「都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント」の整理を行った。

1. 現行の GQP 制度における課題に対する対応策

研究方法の 2.~4.で整理した海外での規制の状況や課題をもとに、現行の GQP 制度における課題に対する対応の方向性の検討を行った。対応の方向性には、GQP 省令の改正が必要な事項だけでなく、その他法令上の整備、関連通知等の改正や製薬業界として取組みが必要と考えられる内容も含めた。

（1）「製造所に関する情報が適正に入手できない。」ことについての対応策

① 以下の 4 つの情報については、各製造業者が関係する製造販売業者（GQP 取決めを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製造販売業者からの要求時等に開示するため、GQP 省令の取決めに基づき、製造業者から、具体的な品目名、法人名等の匿名化等の必要な処理を行った上で、情報提供がなされるべき項目として明示する。

- 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)。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およびその詳細（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
- ② 上記①の情報について、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。
- ③ 製造所の選定段階においても、同様に、具体的な品目名、法人名等の匿名化等必要な処理を行った上で、製造業者から製造販売業者に対し十分に情報提供がなされる必要があるが、選定段階では契約がない状況であることも多いため、行政サポートの元で以下の情報について開示を後押しする必要がある。
- 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項目
 - 品質マネジメントシステム、製造所の各部門の人員確保状況
 - 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、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

- 回収情報およびその詳細（特に製造所起因の場合）
- ④ 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、より具体的に事例集や Q&A 等で示す。
- ⑤ 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、製造業者内での迅速な対応や、製造販売業者への速やかな情報提供が望ましい旨を示す。
- ⑥ 製造販売業者に次の事項を義務付ける。
- 取決めの改訂の要否の定期的な検討と必要に応じた改訂
 - 情報が適切に製造販売業者に連絡されていないことが判明した場合などに取決めの改訂の要否の検討と必要に応じた改訂
 - 上記の場合に取決めの改訂に向けて両者が協議を行うことをあらかじめ取決めに記載しておくこと。

(2) 「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。」ことについての対応策

- ① 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。

- ② 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。

(3) 「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。」ことについての対応策

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 品質情報に対する対応の不備事例を集約し、周知する。

(4) 「GQP 省令に基づく取決めが適正に機能していない。」ことについての対応策

- ① 薬機法上、業としての規制の対象とならない業者（医薬品添加物の製造業者など）への対応など、製造販売業者が責任を負うべき範囲も含め、取決めすべき業者の範囲を明確化する。
- ② 取決めすべき業者については、製造販売業者による主体的な取決めの締結や情報収集の必要性について明確化する。
- ③ しかしながら、製造販売業者が直接の取決めを締結しない場合に

は、その基本的な考え方に基づき、外部委託先の管理について、その適切性の確認の実施も含め、製造業者等との取決めに規定する。また、その場合の製造販売業者の責任についても明確にする。

- ④ 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とともに、定期的な確認の際に、製造業者に連絡すべき事項が適切に連絡されていることを確認することが必要がある。
- ⑤ 定期的な確認頻度についても、製造販売業者、製造業者間で意識合わせをし、取決め及び品質管理業務手順書等を作成することが必要である。
- ⑥ 取決めの遵守状況について、品質保証責任者が定期的に確認するとともに、遵守されていない場合は改善を図ることを明記する。

(5) 「製造販売業者による監査の実効性がない。」ことについての対応策

- ① 製造販売業者による主体的な監査や情報収集の必要性について明確化する。
- ② PIC/S ガイドラインの規定も踏まえ、最低限必要な際には実地の監査が可能となるような取決めを結ぶこととする。
- ③ 製造販売業者からの指摘に対し製造業者が行った措置及びその妥当性等について、製造販売業者としてもその記録を残すこととし、行政がその書類を確認し、製造販売業者が適切に管理監督し

ていることを確認指導する。

- ④ 製造所に関する情報の収集と、それを踏まえた確認の頻度や確認内容又はその考え方（リスクベースの監査など）を示す。
- ⑤ 監査スキル、定期的な確認の記録方法について、業界主催の研修会の開催など業界内で、監査担当者への教育実施が必要である。
- ⑥ 捏造、改ざんの問題を踏まえて、効果的かつ効率的な製造所監査の手法について、業界内で検討・整理し、平準化を図る努力も必要である。検討に当たっては、無菌エリア等、実際に見ることが困難な部分の監査の手法や、原薬製造業者のように多くの製造販売業者から監査を求められ対応が困難なために第三者監査機関の利用が求められるような場合での監査手法についても整理することが必要である。

(6) 「市場への出荷判定において、製造業者に委託される場合に、適切な評価がなされていない。」ことについての対応策

- ① 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。
- ② 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。

(7) 「製造販売業者における GQP に携わる人員が不足している。」ことについての対応策

- ① 製造販売業者においても GMP 省令第 3 条の 3 に規定する医薬品品質システムに準じた仕組みを導入し、製造販売業者（責任役員）が品質に積極的に関与し、必要な資源配置や見直しを行う。

なお、本課題への対応策に関して、研究班において次の議論があったので参考までに記載する。現在、製造販売業者は、実態として、製造販売業者の責任及び管理の下で、製造所監査、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理、品質情報への対応（事務的な処理の部分）、品質標準書案の作成など一部の業務を外部業者に委託し、それらの最終的な適否や措置等の判断は製造販売業者自身が実施している場合がある。製薬業界関係者からは、GQP に携わる人員の不足の問題の軽減にもつながるため、これらの業務についても、市場への出荷の可否の決定と同様に業務委託可能であることを明示してほしいという要望があった。これらの業務については、一定程度の判断や裁量まで含めて外部業者に委ねているわけではないため、委託を可能にするために法令上の規定を設けるまでの必要性は低いと考えられる。また、Q&A 等で明示するか否かについては、安易に受けとられて製造販売業者の委託先への実質的な業務の丸投げ状態が起こらないよう、記載方法を含め慎重に検討する必要がある。

(8) 「製造販売業者の GQP 省令に関する理解や責任の意識が不足している。」ことについての対応策

- ① 他の項目の対応策での記載と同様に、GQP で行うべき内容や運用を具体的に示すことが必要であ

- る。
- ② (5) ⑤と同様、業界内での取組として、実務能力の向上につながる教育プログラムを作成し実施する必要がある。
- (9) 「製造販売業者の体制が十分でないために、現行制度におけるGQPの運用が適切になされていない。」ことについての対応策
- ① 品質保証責任者の業務負荷が大きすぎると必要な場合には、品質保証責任者の責任が不明確にならないよう、製品や原材料ごとに、品質保証責任者を補佐する副責任者を置くなどの対応を行う。
- ② GQP省令に規定されている品質保証責任者の管理監督業務について明確にする。
- ③ (1) ④と同様に、品質情報について、安全部門での情報も含め明確化する。
- ④ 自己点検の内容や範囲を明確化する。
- ⑤ 自己点検の実施について、企業としての教育訓練事項に追加する。
- ⑥ 現在、自己点検の結果は品質保証責任者に報告され、品質保証責任者が必要な措置を応じ、講じた措置の結果は医薬品等総括製造販売責任者に報告されることになっているが、自己点検の結果と対応については、責任役員に対する品質マネジメントレビューや適時の上申プロセスの導入により、責任役員も関与し、人員の確保等の改善を行う。
- (10) 「外国製造業者が日本のGQP制度を十分に理解できていない。」ことについての対応策
- ① 外国製造業者に対して明確な説明ができるよう、GQPにおける具体的な運用などを明確化する。
- (11) 「都道府県における製造販売業者に対するGQP調査に対する支援体制が不足している。」ことについての対応策
- ① 本研究の成果が、GQP省令、GQP事例集等に反映されることにより、上記課題の改善に資するものと考えられるが、都道府県の調査スキルの平準化のため、事例の集積や都道府県担当者に対する研修等の取組みも望まれる。
- (12) 「その他のGQPの見直し事項」の対応策
- ① 製造業者の管理監督において重要な役割を果たす品質標準書の記載事項が明確ではない点については、他の項目の対応策での記載と同様に、製造販売業者が、製造業者を管理監督する上で必要な事項（取決めや監査内容）を明確にすることで対応可能である。
2. 製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント
- 製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためには、まず、品質リスクが低い適切な製造所を選定することから始まる。そして、委託先製造所が決まった後は、製造販売業者は製造業者と取決めを行い、取決めにしたがって製造業者を管理監督することになる。このため、その取決め内容やそれ

を確実に履行することは極めて重要である。また、製造販売業者が製造業者を管理監督するにあたって中心的な役割を果たすのは、品質保証責任者、品質保証部門であることから、その品質管理体制を充実させることも非常に重要である。

このような考え方から、以下のとおり、製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイントをまとめた。なお、この製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイントには、本研究で挙げられた課題と対応策をもとに運用の見直しが行われた上で対応すべき内容が一部含まれており、すべてが現時点で可能な対応ではないことに注意する必要がある。

(1) 製造委託先の選定時のポイント

① 製造所リスクの見極めとリスクに応じた管理監督方法の検討

- 委託候補先がGMP組織の体制整備を軽視し生産重視に傾いた企業風土を有していないか、実効性のある法令遵守体制を整備しているか、医薬品品質システムが機能しているかなどを確認するための情報を入手し、製造所のリスクを見極めること。その上で、委託の可否の決定を行い、製造委託する場合には、リスクに応じた管理監督方法を検討すること。
 - a. 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項目
 - b. 品質マネジメントシステム、製造所の各部門の人員確保状況

- c. 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、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
- d. 回収情報およびその詳細（特に製造所起因の場合）

(2) 製造委託先との取決め時のポイント

① 委託先製造業者から製造販売業者に対する情報開示

- 定期的な確認時や製造販売業者からの要求時に製造業者から製造販売業者に次の情報が開示されるよう取り決めておくこと。
 - a. 製造所全体の KPI 情報（逸脱、品質クレーム、変更案件数等）
 - b. 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）。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。
 - c. 製造所全体の回収情報およびその詳細（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。

- d. 自社委託品目の製品品質の照査の結果

② 委託先製造業者から製造販売業者に対する連絡

- 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。特に次の情報については、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。なお、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、製造業者内での迅速な対応や、製造販売業者への速やかな情報提供が望ましいこと。

- a. 重大な逸脱
b. 品質に影響を及ぼす変更
c. 品質情報

- 特に、原薬等製造業者がMFを利用している場合には、品質に影響を及ぼす変更について、製造販売業者に対する報告レベルの意識合わせを念入りに行うこと。
- 外国の製造業者の場合には、変更に対する日本と外国との規制の差（規制当局への届出等の対象とそのタイミング等）について双方の十分な理解を図り、連絡のタイミング等についても意識合わせ、取決めを行うこと。

③ 製造販売業者から委託先製造業者に対する情報提供

- 製造販売業者は委託先製造業者が承認書の遵守ができるよう、

委託先製造業者に必要な承認書情報を提供すること。

- 製造販売業者が原料等の供給者又は外部委託業者と直接取決めを行う場合には、原料等の供給者又は外部委託業者に関する情報であって、原料等の製造管理及び品質管理が適切に行われていること又は外部委託に係る製造・品質関連業務が適切かつ円滑に行われていることの確認に必要な情報を委託先製造業者に情報提供することが可能となるよう、あらかじめ原料等の供給者や外部委託業者等と取決めの中に規定しておくとともに、委託先製造業者は製造販売業者との取決めにおいて、これら必要な情報の提供を求めることを規定しておくこと。

④ 製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理が行われていることの確認

- 製造業者に対する定期的な確認頻度について、収集した製造所情報から評価された品質リスクに応じて適切に取決めておくこと。
- 定期的な確認だけでなく、品質不良の発生等の必要時にも確認が行えるよう取り決めておくこと。
- 確認の手法は、実地の確認（監査）が原則であるが、品質リスクが低い等の理由により、通常は書面等での確認を行う場合であっても、必要に応じて実地の確認（監査）が行えるよう取り決めておくこと。

⑤ 取決めの改訂に関する事項

- 製造販売業者に連絡されるべきものとして取決めで定めた情報が適切に連絡されないなどの状況が発生し、その改善のため取決めの改訂が必要となった場合には、改訂に向けて両者が協議を行うことを取決めに記載しておくこと。

⑥ 製造販売業者の直接の委託先以外に対する管理監督

- 改正 GMP 省令では、製造業者においても原料等の供給業者の管理又は外部委託業者の管理が求められることとなった。製造販売業者は、直接の委託先以外で品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等（原料等の供給者、外部委託者など）の管理について、製造販売業者又は委託先の製造業者のどちらが行うのかを決定し、決められた管理方法に従い、必要な取決めに締結すること。
- 製造販売業者が供給業者等と直接取決めに締結した場合と同様に目的が達せられるよう、製造販売業者が直接取決めを行わない製造業者等に対しても、委託先製造業者を通じて管理監督を行う必要がある。このため、製造業者との取決めにおいて、供給業者等で生じた品質に影響する変更管理や逸脱等に関する必要な情報を遅滞なく連絡する旨を規定するとともに、適切性の確認方法、双方の役割と責任について定めること。

(3) 製造委託先との取決め後のポイント

① 製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理が行われていることの確認

- 製造業者に対し、定期的又は必要時の確認を品質リスクに基づいて行うこと。

② 製造業者に対する指摘と対応

- 製造業者に対する確認時等に指摘を行った場合には、必要な措置を求め、行われた措置の妥当性等について評価を行い、措置及び評価結果の記録を残すこと。

③ 品質保証責任者の業務

- 品質保証責任者は、市場への出荷の可否の決定を製造業者に行わせている場合には、定期的な確認の際だけでなく、出荷の可否の決定の結果等の報告の都度、必要な情報をもとにその適切性について必要な情報をもとに確認すること。
- 品質保証責任者は、製造所での変更管理、逸脱管理、CAPA（是正措置・予防措置）への対応について、適切に管理監督を行うこと。
- 品質保証責任者は、あらかじめ、GVP 組織等他部署が入手した情報を含めて、品質情報に該当するものが適切に品質保証部門に遅滞なく連絡されるよう社内のシステムを調整した上で、品質保証部門において適切に処理されるよう管理監督すること。なお、医薬品等総括製造販売責任者には、品質保証部門と安全管理統括部門その他の品質管理業

務に係る部門との密接な連携を図ることが求められているため、必要があれば、品質保証責任者は、医薬品等総括製造販売責任者に必要な意見を行い、協力を得て進めること。

- 品質保証責任者は取決めの遵守状況を定期的に確認し、遵守されていない場合には改善を図ること。

④ 取決めの改訂の必要性の検討

- 定期的に取り決め内容の改訂の必要性について点検するとともに、取決めで製造業者等から報告されるべき情報が適切に報告されていないことが判明したなどの場合には、取決め内容の明確化などの改訂の要否を検討し、必要な場合は改訂を行うこと。

(4) 製造販売業者の品質管理の体制の整備

① 品質保証責任者の支援体制

- 管理監督すべき品目数が多いなどにより品質保証責任者の業務負荷が大きい場合には、製品や原材料ごとに品質保証責任者を補佐する副責任者を置くなどして、品質保証責任者の管理監督業務が形骸化しないよう、品質保証部門の体制を強化すること。

② 品質保証部門の人員に対する教育訓練

- 必要に応じ、外部の教育訓練組織を活用するなどにより、製造業者に対する確認の手法やそのための基礎となる製造管理・品質管理の専門的な内容について知識・経験を有する人材を育てること。

③ 製造販売業者（責任役員）の品質管理業務への関与

- 今後、製造販売業者においても医薬品品質システムに準じた仕組みが導入された際には、責任役員に対する品質マネジメントレビューや適時の上申プロセスを経ることにより、製造販売業者（責任役員）が品質管理業務に積極的に関与し、品質保証部門の必要な資源配置や見直しを行うこと。

3. 都道府県による立入調査の際に留意すべきポイント

現在、GQP 省令条項別適合性評価基準が、平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0330001 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」において定められている。都道府県は、本 GQP 省令条項別適合性評価基準に基づき、GQP 省令各条項で定められた各関係者の業務の実施状況を評価する必要がある。

しかしながら、本研究で GQP 調査における課題が明らかとなったことから、GQP 省令の中でも、特に製造販売業者の実施状況に課題がある条項に絞って、以下のとおり都道府県による立入調査の際に留意すべきポイントをまとめた。なお、この都道府県による立入調査の際に留意すべきポイントには、本研究で挙げられた課題と対応策をもとに運用の見直しが行われた上で対応すべき内容が一部含まれており、

すべてが現時点で可能な対応ではないことに注意する必要がある。

(1) 医薬品等総括製造販売責任者の業務（第3条第1項第4号関係）

医薬品の製造販売業者は、医薬品等総括製造販売責任者に、品質保証部門、安全管理統括部門その他の品質管理業務に関係する部門との密接な連携を図らせることとなっている。

第11条に従って品質情報に対して品質保証責任者が適切に対応するためには、まず、品質情報が品質保証部門に速やかに集められる必要があるが、品質情報は、内容によっては安全管理統括部門やその他の部門で収集される場合があり、必ずしも最初から品質情報と判明している状況で収集されるとは限らない。品質情報が収集される可能性のある部門とどのように連携し、品質情報又はその恐れがあるものとして判断され、速やかに品質保証部門に連絡されることとなっているのか手順や仕組みを確認する必要がある。このためには、品質情報が収集される可能性のある部門を特定した上で、当該部門からの過去の品質情報の連絡状況（他部門での最初の情報入手から品質保証部門に連絡が来るまでの経緯・処理の流れ、要した時間）を確認し、品質情報又はそのおそれのある情報が品質保証部門に円滑に報告されているのか確認する必要がある。

他部門で品質情報の該当性の判断が遅れているなど品質保証部門への報告が円滑に行われていないことが判明した場合には、医薬品等総括製造販売責任者の第3条第1項第4号の業務について改善を指導する必要がある。

(2) 品質管理業務に係る組織及び職員（第4条第1項及び第2項第2号関係）

医薬品の製造販売業者は、第4条第1項に基づき、品質管理業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分に有する必要がある。また、医薬品の製造販売業者は、第4条第2項第2号に基づき、品質保証部門における業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する人員を十分に有する品質管理業務の統括に係る部門としての品質保証部門を置く必要がある。

どのような能力を有する者が何人必要であるのかは、製造販売する品目数や管理監督する製造所数等によって異なると考えられるため、具体的な基準を示すことは困難である。しかしながら、立ち入り調査の結果、GQP省令に定める業務が適切に行われておらず、それが、単に品質管理業務手順書の改訂や業務の運用見直し等だけでは改善が困難であり、品質保証部門の人員不足によるものが大きいと判断される場合には、品質保証部門の体制の強化も併せて指導する必要がある。

また、第13条に基づく自己点検は、業務の改善につながる重要な事項であるが、自己点検を行う者の能力が十分でなければ、適切に自己点検が行われず業務改善を図ることは困難となる。立ち入り調査の結果、GQP省令に定められたことが十分行われていないにもかかわらず、自己点検の結果の記録を確認し、十分問題点が指摘されていない状況である場合には、自己点検方法の見直しやその周知等、必要な改善を図るよう指導する必要がある。

(3) 製造業者等との取決め（第7条関係）

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取決めを行うことが必要である。

取決めは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、それ以外にも、原料等の供給者、外部委託者など品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等が存在するため、これらの製造業者等の管理監督を製造販売業者が、間接的な取決めも含めどのように行うのか確認が必要である。

この確認に当たっては、まず、当該製品について製造販売業者が品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等を、製造販売承認書の製造方法欄や製造販売業者の説明から特定する必要がある（なお、現在、取決めを行うべき製造業者等については、「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の施行について」（平成16年9月22日付け薬食発第0922991号厚生労働省医薬食品局長通知）に基づき定められており、本研究報告を踏まえ、必要に応じ、見直された通知内容に基づいて特定する必要がある。）。その上で、それらの者との取決めを製造販売業者と委託先製造業者のどちらが行っているのか確認する。製造販売業者が、品質管理の管理監督を行う必要性のある製造業者等と直接取決めを行わない場合には、製造販売業者が、委託先との取決めの中で、委託先を通じてそれら原料等の供給者等の管理監督をどのように行うこととなっているのか確認する

必要がある。具体的には、取決めの中で、製造販売業者が、原料等の供給者等を管理監督できるように、製造販売業者と委託先の相互の必要な情報提供、委託先が原料等の供給者等に対して行う適切性の確認方法、双方の役割と責任について具体的に定めているか確認を行う必要がある。

また、製造販売業者は、取決め内容を品質管理業務手順書等に記載しなければならないこととなっている。しかしながら、製造所主導で取決め案が作成された場合などでは、取決めと品質管理業務手順書が整合していない事例があるので注意して確認を行う必要がある。

(4) 品質保証責任者の業務（第8条関係）

医薬品の製造販売業者は、品質保証責任者に、品質管理業務の統括及び品質管理業務が適切かつ円滑に行われていることの確認をさせなければならないこととなっている。

しかしながら、製造委託している品目数や製造所が多くなると、各担当者任せとなり、品質保証責任者が品質管理業務を実質的に統括していないことがある。このような状況になっていないか確認するため、まず、第4条第4項に基づき定められた「品質管理業務に従事する者の責務及び管理体制」を確認することにより、品質保証責任者の責務及び管理体制を確認する。このとき、品質保証責任者の他の責任者との兼務状況も確認する。

次に、品質管理業務手順書で定められた品質保証責任者の業務を確認する。これらの文書の中で品質保証責任者が行うこととなっている業務を、実

際に品質保証責任者がどのように行っているのかを GQP 省令で作成が義務付けられている各種記録及び品質保証責任者から聴取することにより確認する。なお、品質管理業務手順書で定められる品質保証責任者の業務としては、次のものが含まれているが、詳細は品質管理業務手順書において確認する必要がある。

- 市場への出荷の管理（第 9 条）
- 適正な製造管理及び品質管理の確保、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理（第 10 条から第 12 条）。なお、これらの中には、製造業者等より、GMP 省令第 14 条第 1 項第 2 号に基づいて変更に係る確認を求められた場合、同省令第 15 条第 1 項第 2 号イに基づいて重大な逸脱に係る連絡を受けた場合及び同省令第 16 条第 2 項に基づいて品質不良又はそのおそれについての連絡を受けた場合に必要に対応が含まれていることに留意すること。
- 自己点検（第 13 条）
- 教育訓練（第 14 条）

この品質保証責任者からの聴取や記録の確認を行う中で、品質保証責任者が確認、指示又は報告を行うこととなっている各種文書に品質保証責任者の署名等があったとしても内容を把握していない、品質管理業務手順書で定めたとおり品質保証責任者が業務に関わっていない等の状況がないかどうかの把握を行う。

その上で、現在の品質保証責任者の管理体制が、製造販売業者が取り扱う品目数や委託先製造業者の数の情報から考えて、品質保証責任者を補佐する

体制も含め機能しているのかどうか、品質保証責任者に説明を求める。

以上から、総合的に判断して品質管理責任者が品質管理業務を統括していない又は品質管理業務が適切かつ円滑に行われていることを確認していないと判断される場合には、原因に応じ必要な改善を図るよう指導が必要である。それが管理監督すべき品目数が多いなど品質保証責任者の業務負荷が大きいことに起因すると考えられる場合には、品質保証責任者を補佐する副責任者を置くなどにより、品質保証責任者の業務が形骸化しないよう、品質保証部門の体制を強化するよう指導する必要がある。なお、品質保証部門の体制強化については、（2）においても同様であるが、製造販売業者（責任役員）でなければ改善困難な事項であり、都道府県が当該事項について指摘を行った場合には、総括製造販売責任者は製造販売業者（責任役員）へ意見具申するなどの対応が必要である。

（5）適正な製造管理及び品質管理の確保（第 10 条第 1 項、第 2 項及び第 5 項関係）

医薬品の製造販売業者は、第 10 条第 1 項第 1 号に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に、品質管理業務手順書等に基づき、製造業者等における製造管理及び品質管理が GMP 省令及び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させることとなっている。

しかしながら、製造販売業者の業務多忙や委託先製造業者等の受入拒否、業務多忙といった事情により、そもそも定期的な確認自体が取決めどおりの頻度や方法で行われていない場合があ

る。このため、定期的な確認の結果の記録を確認し、取決めどおりに確認を行っているか確認を行う必要がある。なお、取決めの中で、定期的な確認の頻度や方法を定めていない場合は、取決めの改訂時に、当該事項も併せて定めるよう指導することが望ましい。

また、定期的な確認の方法及び頻度が取決めどおりに実施されているか否かに関わらず、当該製品の特性や製造所の品質リスクの観点から、定期的な確認の方法及び頻度の妥当性についても説明を求める。定期的な確認は原則実地の確認（監査）によるべきであり、書面その他の方法で実施している場合や長期間確認が行われていない場合であって、単に製造販売業者の業務多忙や委託先製造業者等の受入拒否、業務多忙といった事情のみで科学的妥当性がなく適切に実施できていない場合には、原因に応じて、例えば、品質保証部門の体制の整備、取決めの改訂、委託先との交渉など改善策を検討するよう指導する必要がある。

さらに、取決めでは、第7条第1項第5号で製造方法等についての変更が製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合及び第1項第6号で保健衛生上の危害の発生・拡大防止のための措置情報等を得た場合における製造業者等から製造販売業者への連絡について定めることとなっている。一方、GMP省令においても、製造業者等は、製造販売業者に対し、GMP省令第14条第1項第2号に基づいて変更に係る確認、同省令第15条第1項第2号イに基づいて重大な逸脱に係る連絡及び同省令第16条第2項に基づいて品質不良又はそのおそれについての連絡を行うこととなっている。

しかしながら、次のような状況が原因となってこれらの情報が円滑に製造販売業者に連絡されないことが起こりうる。

- 重大な逸脱、品質に影響を及ぼす変更、品質情報について、製造販売業者と製造業者等の間で認識が一致していない場合。特に、原薬等製造業者がMFを利用している場合には、品質に影響を及ぼす変更についての認識合わせが困難である。
- 製造販売業者から製造業者等に必要な製造販売承認書情報が提供されていない場合
- 変更に対する日本と外国との規制の差（規制当局への届出等の対象とそのタイミング等）によって外国の製造業者等が日本の規制を十分理解していない場合

製造販売業者は、製造業者等に対する定期的な確認の際に、製造方法等の変更や逸脱の事例を確認し、製造販売業者に連絡されるべき内容が連絡されていること及びそれらが連絡されている場合であっても速やかに連絡されていることの確認を行う責務がある。都道府県は、製造販売業者が製造業者等に対してそのような確認を行う旨の記載のある手順書があること及び記録から実際にその確認が行われていることの確認を行う。

製造販売業者が製造業者に対しこれらの確認を適切に行っていない場合には、その適切な実施を指導する必要がある。また、製造販売業者による確認の記録から、製造業者が製造販売業者に対し製造方法等の変更や逸脱について連絡していない事例が発見された場合には、製造販売業者が、第10条第2

項に基づき、製造業者等に対し措置を講じるよう指示しているか、措置を講じた結果について評価を行っているか確認する必要がある。また、第10条第5項に基づき、製造販売業者から製造業者等に必要な製造販売承認書情報が提供されているか否かも確認する必要がある。

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

E. 結論

本研究の結果から、GQP 運用上の課題が明らかになり、必要な GQP 省令等の法令上の整備、関連通知等の改正、製薬業界での取組みに資する内容を整理した。また、製造販売業者と製造業者が適切な委受託を行うためのポイント及び都道府県による立入調査の際に留意すべきポイントもまとめた。

今後、これらの成果が活用されることにより、製造販売業者による製造業者等への管理監督が適正かつ円滑に実施されることに加え、製造業者については、GMP 省令改正を機に GMP 遵守に対する責任は製造業者にあることを改めて強く認識していただくことで、医薬品の品質事案の再発防止に向けた取組みが進展することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

該当なし



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2016年9月1日
EMA/582064/2016
GMP/GDP監査官作業グループ

優良医薬品製造基準及び医薬品製造販売業者に関する提案書

GMP/GDP監査官作業グループによる合意	2016年5月
公開協議の開始	2016年10月
協議の終了（意見の締め切り）	2016年12月末

意見の送付は adm-gmdp@ema.europa.eu

キーワード	優良基準、製造販売業者、MAH
-------	-----------------



1. 緒言

EUの最新GMPガイドは複数の箇所で、製造販売承認取得企業（以下、「製造販売業者」又は「MAH」）及びGMPに関連するMAHの責任に言及し、MAHがGMPに準拠することを保証している。これらの責任は職務（定期品質レビューの見直しなど）を行う責任から、製造業者との接点で機能し医薬品の管理（最新の資料情報を提供して製造販売申請への製造業者の準拠を促進するなど）を行う責任まで多岐にわたる。これらのMAHの責任はGMPガイドのさまざまなChapter（章）及びAnnex（付属書）に及んでおり、非常に数が多い。ただし、これらの責任が全体として実際に何か、実務レベルでMAHにとって何を意味するのかが明確ではなく理解が不足していると思われる。

MHA（及び製造業者）が自身の責任をより明確に理解できるよう、これらの現行の要件はより良い方法で文書化が可能と考えられる。この作業では新たな責任をMAHに課すことを目的としていない。本提案書では、これを達成する方法を提案する。

2. 問題の記述

ECの最新GMPガイド及び関連法規に記載されたMAHに関係するさまざまな責任について、MAHがGMPに準拠できるようMAHが明確に理解し認識しているとはいえないと思われる。これにより、一部のMAH企業は少なくともこれらの責任に準拠する必要性を認識・理解できていないという状況となっている。これは、MAH企業の事務所で規制準拠の監査を実施する監査団の経験並びにGMP監査官の一般的な経験に基づいている。

ECの最新GMPガイドに記載されているMAHに関係した責任の一部を以下に要約する。

- ガイドのChapter 1のPQRに関するSection 1.11は、MAHが製造業者でない場合に、PQRの結果を評価し是正措置・予防措置又は再バリデーションを実施すべきか検討を行う責任をMAHに課している。多くの場合、MAHはこうしたPQRの評価を実施しないことが多いことが経験で示されている。
- Chapter 7の外部委託に関するSection 7.3では、製造販売業者と製造業者が同一ではない場合、本章に記載する原則を考慮して適切な取り決めを行うこと、と明記されている。
- Chapter 8では、品質欠陥の評価、意思決定及び情報周知、リスク軽減策及び供給混乱の可能性の通知などに関するMAHの役割及び責任に言及している。
- Annex 2のParagraph 36に、生物学的医薬品の出発物質として使用するヒト組織及び細胞に関するMAHの職務が示されている。ここでは、関係者（製造業者、組織提供施設、治験依頼者、MAH）の間で、責任者（RP）及び有資格者（QP）を含め各関係者の職務を規定した技術協定を結ぶこと、と明記されている。
- Annex 12には照射サイクルに関するMAHの責任として、照射サイクルのデザインを承認し、照射サイクルの記録を保管する場所を同意する責任が規定されている。
- Annex 16のParagraph 4.2では、各ロットの認証を行う場所及びQPを特定できることをMAHに要求している（同じ製品に複数の製造／輸入／認証業者がある場合）。
- Annex 19では、参照及び保管試料の採取と保存を保証するMAHの責任がParagraph 6.1及びParagraph 10.2に規定されている。

おそらくMAHの責任に関してECのGMPガイド内でもっとも強く言及しているのはAnnex 16である。ここでは、医薬品のその存続期間を通じた性能、安全性、品質及び有効性に関する最終的な責任は製造販売業者（MAH）にある、と明記している。

法律に関連してMAHに課される具体的な責任もあり、GMP及び製品品質の全般的な考慮に関する責任である。次のような例がある。

- 指令2001/83/ECのArticle 23及び指令2001/82/ECのArticle 27は、科学的進歩に沿って製造販売申請（MA）を維持管理することを製造販売業者に要求している。これらのArticleには、承認後に製造販売業者は、MA申請時に提出した製造及び管理の方法について、科学的・技術的進展を考慮に入れ、医薬品が一般的に認められている科学的方法によって製造され検査されるのに必要なあらゆる変更を採用しなければならない、と記載されている。

法律には、MAHの製品供給の責任に関する規定もある。

- 指令2001/83/ECのArticle 81は医薬品の供給にかかわり、MAHが自身の責任の範囲内で、患者のニーズが満たされるよう持続的かつ適切な供給を保証することを要求している。（これに関連して、ECのGMPガイドのChapter 5、Paragraph 5.71では、供給の制限についてMAHが関連管轄当局に円滑に報告できるよう、異常な供給制限をもたらす可能性がある製造作業の制約はすべてMAHに適時に報告することを製造業者に要求している）。

上記をすべて配慮し、製造業者のGMP準拠を可能にするMAHの責任に言及したGMPガイド内（及び法律内）のさまざまな箇所を考慮して、この分野を明確にするよう努力すべきと考えられる。

これらの責任が1箇所にまとめて文書化され適切に説明されていれば、MAH（及び実際に製造業者、GMP監査官及びその他の利害関係者）にとっての利益となる。

3.（問題の記述に関する）考察

上述した問題は重要な影響をもたらす。ECのGMPガイドに規定されるさまざまなMAHの責任及び異なる（時に複雑な）供給チェーンを踏まえると、MAHに期待される製造販売承認の登録製造所とのやり取りの方法は十分に明確とはいえない。

また、MAHの一部は自身の責任を明確に把握していない。MAHと製造所が異なる企業及び／又は別個の法人である場合、外部委託製造・管理機関でのGMP準拠を促進するMAHの役割を明確に規定することがますます重要となる。

さらに、GMP及びMA準拠の保証に関するMAHの特定の重要業務が、ECの最新GMPガイドで十分に対応されていない。例えば、製造所がMAに準拠して医薬品を製造できるよう、MAのCTDモジュール1及び3に記載されている必要情報をさまざまな製造所に提供することなどである。

さらに、MA変更管理及び（MAHと管轄当局の間の）規制コミットメント、及びさまざまな製造所へのこれらの情報の伝達は正しく行われなければMA準拠に大きな影響を及ぼす可能性がある。この分野での確実な伝達プロセスの重要性は、承認後ライフサイクルの変更管理で柔軟性を高める方向に向かっているため（変更後に当局への届出や通知を行う“Do and Tell”が多くなるなど）、ますます重要になることを仮定していると思われる。

4. 勧告

GMP/GDP監査官作業グループ（GMP/GDP IWG）は、EUのGMPガイドのパートIIIもしくは別の適切な場所（GMP/GDP IWPが提案するものなど）に見解書を作成すべきである。これには、製造業者のGMP準拠を可能にするためMAH企業に適用されるすべての責任が網羅される。それはMAHが関わるGMP関連の規制環境をより完全に説明することにもなる。

この一環として作業グループは、その見解書の中で必要に応じ、それらの責任に関する詳しい説明も加えるべきである。

見解書はまた、MAHの責任の全般的テーマを際立たせるように見解書を構成することにより、今後のGMPガイドの変更管理に関する柔軟性の度合いも示すべきである。

5. (IWGでの議論のための) 予定表

- 公開相談のための提案書の発表2016年10月
- 提案書に関する意見の締め切り：2016年12月末
- 起草グループによる見解書の作成2017年3月
- GMP/GDP監査官作業グループでの見解書のレビュー：2017年5月
- 見解書の合意：2017年6月

6. 作成のためのリソース

参加加盟国からの少数の監査官からなる起草グループは、本提案書の公開協議で得られた意見を評価し、見解書を作成する必要がある。

7. (予想される) 影響の評価

この作業はEEAで製造される医薬品の規制準拠状態（したがって公衆及び動物の健康）にプラスの影響を及ぼす。これは、MAH企業に適用されるGMPに関連した責任についてより明確で情報の確かなガイダンスが利用可能になるためである。

この作業により、MAHはGMPに関する自身の責任をより効果的かつ包括的に理解し遂行することが可能となる。

この作業は医薬品及び原薬の製造にもプラスの影響を及ぼすと思われる。これらの企業は製造販売承認の要件に従った医薬品が製造されるよう取り組むため、規制準拠に関する自身の相対的な責任はより明確に規定される。

8. 利害関係者

この作業は医薬品及び原薬の製造販売業者並びに製造業者に関係する。

9. 参考文献、ガイダンスなど

- ECのGMPガイド
- 指令2001/83/EC、2001/82/EC、2003/94/EC、91/412/EEC
- 監査及び情報交換に関する欧州連合手順集



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2021年7月23日

EMA/419517/2021

ヒト用医薬品、医薬品安全性監視委員会部門

優良医薬品製造基準及び医薬品製造販売業者に関する見解書

公式住所 Domenico Scarlattilaan 6 ● 1083 HS Amsterdam ● The Netherlands

訪問・配達住所 www.ema.europa.eu/how-to-find-usを参照

問い合わせ ウェブサイト www.ema.europa.eu/contact 電話 +31 (0)88 781 6000

欧州連合機関



目次

1. 緒言及び目的	3
2. 適用範囲	4
3. 本書における MAH の各種責任の記載方法	4
4. GMP 及び製造販売承認（ MA ）の準拠を促進する MAH の役割	4
5. MAH に関連する GMP の EC ガイドの分野	6
5.1. 外部委託及び技術契約	6
5.2. 監査及び適格性確認作業	9
5.3. 製造所及び当局への連絡（ MA 資料情報、変更、規制コミットメントなど）	10
5.4. 製品品質レビュー（ PQR ）	13
5.5. 品質欠陥、苦情及び製品リコール	15
5.6. 医薬品の供給の維持	16
5.7. 継続的改善作業	18
6. 偽造医薬品指令（ FMD ）に関連した責任	19
7. 結論	20
8. 参考	21
9. 略語の一覧	23

1. 緒言及び目的

本見解書は、医薬品製造販売承認取得企業（以下、「製造販売業者」又は「MAH」）に適用されるGMP関連の責任に焦点を当てる。多くのMAH企業が医薬品製造に自ら直接従事しないことは認識しているが、欧州委員会（EC）による最新のGMPガイド（以下、「GMPガイド」）は複数の箇所で、MAH及びGMPに関連するMAHの責任に言及している。

一般にこれらの責任は、外部委託及び技術協定に関連する責任から、MAHが特定の職務（製品品質レビュー結果の評価、製造業者との照射サイクルの同意など）を行う必要があるものまで多岐にわたる。これらの責任はGMPガイドのさまざまなChapter（章）及びAnnex（付属書）に及んでおり、非常に数が多い。

この見解書は、さまざまな責任とは何か、実務レベルでMAHにとって何を意味するのかを明確にすることを目指す。GMPガイド内のMAHの責任に加え、本書ではGMPに関連しMAHに関係するさまざまな法律規定（すなわち欧州指令、規則及びその他のガイドライン）にも対応する。法律（例えば指令2001/83/EC及び規則（EU）2019/6）及び適用されるガイドラインに明記されている責任の中には、それが製造販売承認申請者に適用されるような形で記されているものがあり、こうした規定は承認後の段階で製造販売業者の責任でもあるため本書に含めている。

GMPガイドのAnnex 16に示されているとおり、医薬品のその存続期間を通じた性能、安全性、品質及び有効性に関する最終的な責任はMAHにあることに留意しなければならない。（これにより、有資格者（Qualified Person、QP）が、認証を行なう加盟国内で施行されている法律に従い、製造販売承認（MA）及び優良医薬品製造基準（GMP）に準拠して、個々のロットが製造されチェックされることを保証するという、やはりAnnex 16に記載されている事実は変わらない。）MAHが特定の業務を別の製造業者や他の関係者に委託する場合もあるが、本書に記載する責任はやはりMAHにあることに留意することも重要である。GMPガイドはまた、MAHと製造業者が同じ企業グループに属するが両者は異なる法人組織である場合に、MAHの責任の軽減（又は責任の委託）を認めない。この場合にMAHに適用される責任は、MAHと製造業者が別々で無関係の企業である場合の責任と変わらない。

多くのMAHが大きく複雑なグローバル組織の一部であり、共通の医薬品品質システムを使用していることは認識している。本書に記載するMAHの責任に関係した職務をグローバル組織内の他のグループ又は事業体に委託することもあがるが、MAHの実際の責任は委託されない。

MAHが負うGMP関連の責任に関係する業務をMHAが加盟国内の代理人（存在する場合）に委託することもあるが、その責任は代理人に委託されない。（注記：一般に現地代理人として知られるMAHの代理人とは、関係加盟国内でMHAの代理をするようMAHが指名した者のこと。（指令2001/83/ECのArticle 1、Part 18a及び規則（EU）2019/6のArticle 58（1）を参照）。

MAHはGMP及びMAの準拠を促進するうえで大きな役割を担うが、この範囲でのMAHの責任は、時として、GMPガイド又は適用法律を読んでも理解しにくい。それにもかかわらず、このような責任は存在し、推測することは可能である。本書では、これらを明確化することを目指す。

医薬品の供給を維持することに関して、EU薬事法並びにGMPガイドは、自社の医薬品の供給及びその供給の維持に関連する責任をMAHに課している。これは、患者や動物に供給する医薬品の不足を回避することに関連している。MAHは、製品供給の維持に関してEEA内に存在する国内要件があればそれにも準拠すべきと考えられる。

GMPガイドに現在（2019年4月時点で）含まれているMAHの責任に関連するすべての記載について本書で取り上げる。ただし本書は、これらの記載の網羅的な一覧を継続的に提供するものではない。むしろ、全般的なGMPに関連したMAHの責任及び業務について規定し、多くの異なるテーマの下でこれらを提示する。これらのテーマは5項に記載する。MAH企業は、最新GMP要件の準拠を維持することを保証するシステムを整備し、その後も更新し続けなければならない。

可能であれば、各テーマ内の文章で、各種の責任がMAHにとって実務レベルで何を意味するのかを説明する。MAHがその責任を果たす場合に何が期待されるかについても指針を示す。ただし、本書では各種の責任を「いかに」果たすかの指針は示さないことに留意されたい。

指令2001/83/ECのArticle 111及び規則（EU）2019/6のArticle 123（1c）により、MAH企業の施設を調査する権限が加盟国内当局に与えられている。これは、GMPの原理及びガイドラインへの非準拠を含め、指令及び規則に規定された法的要件への非準拠を疑う根拠がある場合などである。このような指示が出された場合に、本書は管轄当局が調査を実施する際の有用な指針となる。

2. 適用範囲

本書は、欧州委員会によるヒト用及び動物用医薬品のGMPガイド（Part I、II及び関連するAnnex）に関するMAHの責任及び業務を対象とする。治験薬の品質欠陥に関するMAH及び治験依頼者（治験依頼者がMAHとは異なる場合）の責任も対象である。

適用範囲は、GMP指令2003/94/EC及び91/412/EC（改定後）並びに指令2001/83/EC及び規則（EU）2019/6の関連Articleなど、GMPと関連のある特定の法律規定にも及ぶ。

製造業者及び製造所に言及する場合、本書ではEUのGMP要件の適用対象となる製造及び関連作業（例えば委託分析）に従事するあらゆる製造所を指す。これには製造輸入承認取得業者並びに委託試験所（例えばロット出荷試験又は継続中の安定性試験を実施する試験所）も含まれる。

本書は、使用された承認又は登録手続きにかかわらず、すべてのMAH企業に適用されるGMP関連の責任に焦点を当てる。これは、生薬／ホメオパシー製品の登録業者及び伝統的使用登録業者も対象となることを意味する。

FMD：偽造医薬品指令2011/62/EU及び関連する委託規則（安全機能規則2016/161を含む）の関連規定も本書の適用範囲内である。これらの要件はヒト用医薬品にのみ適用される。

ATMP：本書に記載する原理は、先端医療医薬品（ATMP）のMAHにも一般に適用される。ただし、ここではGMPガイドPart IVの特定の規定を具体的には説明せず、Part IVに記載されるように、ATMPに適用される特定の具体的な要件（30年間のデータ保管など）で本書に記載するものとは異なる要件もある。これらの要件はヒト用医薬品にのみ適用される。

GDPの責任：MAHに適用される可能性のあるGDP関連の責任に対応することは本書の目的ではないが、MAHが採用又は関与する卸売業者との間で行うべき連絡の種類をMAHは理解しなければならない。例えば、ヒト用医薬品に関するEUの最新GDPガイドラインにより、医薬品卸売業者は特定の情報（偽造品や品質欠陥に関する情報など）をMAHに通知することが要求される（EUのGDPガイドライン2013、6.2項及び6.4項を参照）。そのためMAHは、卸売流通チェーンからのこうした情報を受領し対応するシステムを整備しなければならないと考えられる。（動物用医薬品に関しては、2022年1月までに新たなGDP要件が発表されると予想され、それにより動物用医薬品MAHの責任が規定されると思われる。）

本書は、他のGxP分野や医薬品安全性監視などに関連するものなど、その他の公式の指針書や法律に規定される可能性のあるMAHのその他の責任及び業務は対象としない。

3. 本書におけるMAHの各種責任の記載方法

本書の5項でMAHに適用される各GMP要件の概要を示し、主要なメッセージを記載又は要約する。

- その後に、この点に関するGMPガイド（又は適用法律又はその他のガイドライン）での正確な文章を転載する。場合によっては、正確な引用文を引用符で囲っている。
- 次いでGMPガイド又は適用法律の関連部分への明確な参照を記している。
- 可能であれば、MAHにとって実務レベルで何を意味するのかの説明をイタリック体で記載する。

4. GMP及び製造販売承認（MA）の準拠を促進するMAHの役割

GMPの準拠は製造業者の責任だが、MAHにはGMP準拠を促進する明確な役割がある。これは、GMPガイド内でMAHの責任についてたびたび言及していることに現れている。これらの責任は一般に以下に関連する。

- 管轄当局、製造所及び有資格者に対するMAHからの情報提供
- 製造・流通チェーン内の異なる関係者からの品質関連情報の照合

GMP準拠の証拠：申請者は、MAの新規申請で提案する製造業者がEEA内に所在する場合に有効な製造輸入承認（MIA）を取得していることを保証する責任がある。EEA外に所在する製造業者の場合、有効な承認証明（MIAと同等）が必要な場合はこれを有し、有効なEUのGMP証明書（もしくは相互承認協定（MRA）又は同等のものが適用される場合、対象の製品区分／製造作業に関するGMP調査合格の証拠）がなければならない。EEA内に所在する施設については、MIA及びGMP証明書がEudraGMDPデータベース上に公開されている。チェックを行う3年以上前に調査を受けている施設のGMP証明書については、その有効性を管轄当局に確認することが望ましい。

CTDモジュール3／動物用医薬品製造販売承認資料パート2の省略版：GMPガイドの序章に、“本ガイドを通じて、製品の安全性、品質及び有効性に関する製造販売承認の要件は、その製造販売承認業者の販売に関するすべての製造、管理及び出荷に系統的に反映されることを想定している”と記載されている。これは、MAHがMAの登録内容を製造所に連絡する責任を有することを意味する。これを行う際にMAHは、製造所及びQPが使用するためのCTDモジュール3／動物用医薬品承認資料パート2の省略版を準備することがある。これは、省略版が十分に包括的であり正式な変更管理及び監督作業が行われている限り許容可能とみなされる。このようなモジュール3／パート2の省略版の提供及び使用は、両関係者間の技術協定の中で対応すべきと考えられる。

医薬品表示及び製品情報：承認済み製品表示に関するCTDモジュール1／動物用医薬品承認資料パート1の登録内容（添付文書を含む）及びそれに加える変更は、製造業者がその製造するロットすべてに正しい表示及び製品情報を添付できる時間の余裕をもって、製造業者に確実に連絡するよう注意しなければならない。

Chapter 7及びMAH：Chapter 7は主に「製造販売承認の付与に関する加盟国の管轄当局に向けた製造業者の責任」（Chapter 7、原則を参照）に対応することを目的とするが、Paragraph 7.3に示されているとおり、MAHにも直接関係する。これは、“製造販売業者と製造業者が同一ではない場合、本章に記載する原則を考慮して適切な取り決めを行うこと”と明記されている。（Chapter 7、Paragraph 7.3を参照）。

MAの変更：関連する製造所にはMAの変更申請に関する必要情報を提供しなければならず、目標施行日はMAHのもう1つの重要な責任とみなす。これは、特定の日以降にQPの認証を受ける製品ロットが変更後のMAに適合することを製造所が保証できるようにする重要な作業である。これは、EUのGMPガイドChapter 1に沿った製品品質レビューの実施も容易にする。この責任は、外部委託業務に関するGMPガイドのChapter 7にある次の記載から推測することができる。

“委託元は、有効な規則及び対象製品の製造販売承認に従って委託作業を実施するうえで必要なすべての情報及び知識を委託先に提供しなければならない。”（Chapter 7、Paragraph 7.6を参照）

規制コミットメント：規制コミットメント（多くは管轄当局に対するMAHのコミットメント）は、MAHによる適切な管理状態にない場合、概してMAの準拠に大きく影響する可能性があるもう1つの分野である。これは特に、MAHが製造所にそうしたコミットメントを連絡する場合などに当てはまり、よって確実な連絡プロセスの重要性を本書では強調している。実際に、ヒト用医薬品に関し、ICH Q12を通じて承認後変更管理の分野で規制環境が柔軟性を高める可能性を踏まえ、今後は規制へのコミットメントの管理がさらに重要になると思われる。そうした柔軟性は、実施されている医薬品品質システムの効率性に依存する可能性が高く、これは承認後に変更を実施する際の規制準拠を保証するのに役立つためである。MAHはこの分野で重要な役割を担うと思われる。

双方向連絡システム：MAHは、国内管轄当局、製造所、有資格者（QP）、その他の市販後品質監視（例えば、苦情処理、継続的安定性監視など）に関係するあらゆる組織との確実な双方向連絡システムを確立することにより、準拠を促進することができる。これは以下を保証するのに役立つ。

- 製造所及びQPが、製造販売承認の登録内容及び管轄当局と合意した規制コミットメントがあればその内容を明確に認識している。
- MAHが、不純物の生成並びに最終製品及び原薬（活性物質）の製造所におけるそれらの管理を含めた製造工程の詳細について適切な知識を有する。そうした知識によりMAHは、原薬及び／又は最終製品の規格を必要に応じて管理に反映することができる。これには、原薬マスターファイル／原薬等登録原簿（ASMF）及び欧州薬局方各条への適合証明書（CEP）が整っている場合も含まれる。
- MAHは、製造所における変更管理作業、特にモジュール1、2及び3／動物用医薬品承認資料パート1及び2、並びにASMF及びCEPの内容に影響する変更の適切な報告を受ける。これによりMAHは、関連する変更計画に関する規制上の影響評価に関与し、必要な届出や変更申請があればそれを管轄当局に提出することができる。
- 製造所は、添付文書の変更や規格の変更など、各製造所に影響するMAの変更があればその適切な報告をMAHから受ける。

データの完全性：これはMAHに関係するもう1つの分野である。製造業者が使用する又は必要とするMAに関するデータの完全性を保証する頑健な管理システムがない場合、GMP非準拠を生じる可能性がある。よってMAHは、その責任を果たすために使用するデータの完全性及び信頼性を保証するシステムを整備しなければならないと考えられる。関連するMAの変更を含めたGMP作業に関する製品ライフサイクルデータは、信頼性があり完全かつ正確でなければならない。MAHはまた、MAが依存するデータの長期的セキュリティー及び保管も保証しなければならない。

準拠管理プロセス：MAHは、EEA内で実施されている「準拠管理」プロセスを認識していなければならない。これ

は、製造所が最低限のGMP準拠状態と重大なGMP非準拠状態の境界にある場合に使用される。MHAは準拠を促進する自身の能力を認識していなければならず、MAHが責任を負う製品に関係したこのような問題の改善に関与する必要があると気付くこともある。これに関する詳細は（[リンク - 利用可能になれば挿入](#)）を参照のこと。

MAHの義務の不履行：指令2001/83/ECのArticle 116及び規則（EU）2019/6のArticle 130（3）に基づき、MAHが各種の義務を遂行しないMAは管轄当局によって停止、失効又は変更される可能性がある。指令2001/83/ECのArticle 116には、承認が“Article 8又はArticle 10、10a、10c及び11に記載されるとおり承認申請を裏付ける詳細が誤っているか、Article 23に従って訂正されていないか、又はArticle 112で言及する管理が実施されていない場合は、停止、失効、撤回又は変更される”と記載されている。

5. MAHに関連するGMPのECガイドの分野

緒言で述べたとおり、GMPガイド内ではMAHが関係する責任についてさまざまに言及している。これは多くの異なるChapter及びAnnexに及んでおり、本書では、多くの異なるテーマごとにグループ化している。これらのテーマを以下に規定する。異なるテーマ間で一部重複もあるが、このような方法で責任と業務を考えるのに役立つと思われる。

EU薬事法内に存在する多くの法律規則で、GMPに関連したMAHの責任にかかわるものも、該当する場合は各種テーマ内に含めている。テーマは以下のとおり。

- 外部委託及び技術協定
- 監査及び適格性確認作業
- 製造所への連絡（MA資料情報、変更、規制コミットメントなど）
- 製品品質レビュー
- 品質欠陥、苦情及び製品リコール
- 医薬品の供給の維持
- 継続的改善作業

（FMDに関連した責任はChapter 6に記載されている。）

5.1. 外部委託及び技術契約

本項では、外部委託業務及び技術協定に適用されるMAHのさまざまな責任について記載する。（「技術協定」とは、関係者が合意した各関係者の責任及び仕事／職務を規定した書類を意味するものとみなす。）ここでは、監査及び適格性確認に関する5.2項も関連しており、その内容に留意すること。

MAHと製造業者が異なる法人組織である場合に両者間で結ばれる技術協定の重要性について、5.3項も参照のこと。当該項では、MAで登録された原薬マスターファイル（ASMF）又はCEPがある場合の連絡についても言及している。

業務の委託：

本書ですでに述べたとおり、MAHから他の関係者への責任の委託については、GMPガイド又は適用法律内に規定がない。ただし、そうした責任に関連した職務及び業務の委託は可能であり、これは外部委託に関連する。そのような委託はすべて書面に記載され関係者によって合意されるべきと考えられる。

一般論として、職務又は業務の委託先が委託業務を問題なく実施するために必要な能力、情報及び知識を有することを保証するのはMAHの責任である（GMPガイド、Chapter 7、Paragraph 7.5及び7.6を参照）。

複数関係者の監視は医薬品のライフサイクル管理において難しいこともあるため、職務を分担の形で複数の者に委託する場合には特に注意を払う必要がある。

委託業務の文書化：

外部委託した業務は確実に書面に記載する義務がある。GMPガイドのChapter 7には、“誤解によって品質不足の製品又は作業が生じることを避けるため、外部委託する業務はすべて適切に明示し、合意し、管理すること”と規定されている。（GMPガイド、Chapter 7、原則を参照）。

GMPガイドのChapter 7ではまた、“製造販売業者と製造業者が同一ではない場合、本章に記載する原則を考慮して適切な取り決めを行うこと”と明記されている。（Chapter 7、Paragraph 7.3を参照）。実際には、適用されるさまざまなシナリオがある。例えば、両関係者は同じ企業グループ内の異なる法人組織であるか、又は無関係な

企業である可能性がある。そのようなシナリオの如何にかかわらず、両関係者間の取り決めは技術協定の中で文書化されなければならない。

これは、MAHが外部委託を行う場合に、MAHが委託する業務の正確な内容及びその管理方法を書面で同意することを意味する。

製造販売承認の準拠：

外部委託した業務がMA準拠に影響する可能性がある場合、MAの要件が準拠されることを保証する管理が整備されていなければならない。これは、承認後の変更及びその実施にかかわる作業にも関係する。

GMPガイドには、“技術的又はその他の取り決めに予定するあらゆる変更を含めた外部委託業務のすべての取り決めは、有効な規則及び適宜対象製品の製造販売承認に適切に準拠すること”と明記されている。（Chapter 7、Paragraph 7.2を参照）

GMPガイドのChapter 1に、“製造業者を外部委託する場合、MAHと製造業者の間の技術協定には製品品質レビューの作成と評価におけるそれぞれの責任を規定すること”と明記されている。（Chapter 1、Paragraph 1.11を参照）。これは、製造業者はPQRの一部を作成し評価する責任を負い、MAHはPQRのその他の部分を作成し評価する責任を負う可能性があることを意味する。（PQRに関する詳細情報は下記及び5.4項を参照。）PQRには、変更、承認後コミットメントなどの点でMAに関する情報が含まれることに注意。

文書保管：

GMPガイドに明記されている特定の文書保管要件があり、これらはMAを裏付けるとともに文書保管業務が外部委託の対象になることもあるため、MAHの観点から重要である。

医薬品に関して、GMP関連の文書保管は製造業者の責任とみなされるが、特定の文書化は製造販売承認における情報を裏付けることを踏まえると、MAHはこの分野に利害関係がある。GMPガイドのChapter 4に、文書の保存及び保管要件に関する有用な指針が示されている。それには、“…保管期間は、その文書が関係する業務によって異なる。生データ（例えばバリデーションや安定性に関するデータ）などを含め、製造販売承認における情報を裏付ける重要な文書は、承認が有効である限り保管しなければならない”と記載されている。（Chapter 4、Paragraph 4.12を参照）

GMPガイドChapter 4における上記の記載は製造業者を対象としておりMAHの直接的な責任を意味しないが、特定文書がMAを裏付ける役割を踏まえると、製造業者の文書保管方針及びその実施はMAHが満足できるものでなければならない。この分野での取り決めは、技術協定又は関係者間契約のいずれかで対応すべきと考えられる。

GMPガイドChapter 4からの上記の記載はさらに次のように続く。

“特定の文書（バリデーション報告書又は安定性報告書を裏付ける生データなど）は、そのデータが新たなデータセットに置き換わった場合、保管の終了が認められる場合がある。その場合は妥当性を文書化し、ロット文書の保管に関する要件を考慮すること。例えば工程バリデーションデータの場合、付随する生データは当該バリデーションを根拠に出荷が裏付けられている全ロットの記録としての期間は少なくとも保管しなければならない。”

また、バリデーションデータ及び報告書、そして安定性報告も、MAを裏付けるために必要な文書の重要な要素であることから、上記の記載はMAHにも関係している。

ヒト用治験薬については、GMP指令2003/94/ECが、文書保管に関する直接的な責任をMAHに課している。これは、ロット文書について次のように記載されている。

“…当該ロットが使用された最後の臨床試験の完了又は正式な中止後少なくとも5年間は保管すること。治験依頼者又は製造販売業者は、両者が異なる場合、その後の製造販売承認に必要であれば、指令2001/83/ECのAnnex Iに従って製造販売承認で要求される記録を保管する責任を負う”（指令2003/94/EC、Article 9を参照）。

この要件は、指令2003/94/ECに代わって2019年に発効した指令2017/1572には記載されていないことに留意すること。

記録保管の責任及び業務は製造業者とMAH又は治験依頼者の間で合意されるべきと考えられる。EMAガイドラインEMA/202679/2018（優良臨床試験基準及び優良医薬品製造基準に準拠したヒト用治験薬の取扱い及び輸送に関する治験依頼者の責任に関するガイドライン）にも、これに関して有用な情報が示されている。

製品品質レビュー（PQR）に関する技術協定：

GMPガイドのChapter 1に、“製造業者を外部委託する場合、MAHと製造業者の間の技術協定には製品品質レビューの作成と評価におけるそれぞれの責任を規定すること”と明記されている。（Chapter 1、Paragraph 1.11を参照）。これは、製造業者はPQRの一部を作成し評価する責任を負い、MAHはPQRのその他の部分を作成し評価する責任を負う可能性があることを意味する。（PQRに関する詳細情報は下の5.4項を参照。）

ヒト用生物学的原薬（生物活性物質）及び医薬品の製造に関する技術協定：

ヒト用生物学的原薬及び医薬品の製造に関して、MAHには、生物学的医薬品の製造に使用するヒト由来出発物質の調達に関する責任を記載した契約をその他の関係者と結ぶ責任がある。GMPガイドには、生物学的医薬品の出発物質として使用するヒト組織及び細胞について、“関係者（製造業者、組織提供施設、治験依頼者、MAH）の間で、責任者（RP）及び有資格者（QP）を含め各関係者の職務を規定した技術協定を結ぶこと”と明記されている（Annex 2、Paragraph 36（g）を参照）。

医薬品製造における電離放射線の使用に関する技術協定：

医薬品製造における電離放射線の使用に関して、MAHには、GMPガイドのAnnex 12に記載される特定の責任がある。

1つは照射サイクルのデザインについて製造業者と同意する責任、もう1つは照射サイクルの記録を保管する方法及び場所について同意する責任である。ガイドには次のように記載されている。

“必要放射線量が2回以上の曝露又は工場通過で計画的なされている場合、これはMAHと合意されており、あらかじめ定められた時間内に実施されなければならない。照射中に計画外の中断があり、照射工程が事前に同意した時間を超えた場合、MAHに通知すること。”（Annex 12、Paragraph 33を参照）。

Annex 12には次の記載もある。

“各照射ロットの工程及び管理の記録を指名された責任者が確認して署名し、保管すること。保管の方法及び場所は、工場の技師とMAHの間で合意しなければならない。”（Annex 12、Paragraph 44を参照）。

Annex 12では、加工中に電離放射線を使用する製品のMAHは、“医薬品の製造における電離放射線”に関するCPMPガイダンスを参照することも要求している（Annex 12、注記を参照）。

Annex 12に規定される上記の責任の一部は本来、非常に技術的であり、MAHは照射サイクルのデザインを理解し技術的に評価する立場になければならない。

照射サイクルのデザインに関してMAHが製造業者と協力するという直接的な要件は、医薬品の製造業者にMAHが委託する職務とはみなされない。しかし、記録保管の職務は製造業者に委託する可能性があるものとみなされ、よって外部委託の取り決めの対象となる可能性がある。

参照及び保管試料に関する取り決め：

参照及び保管資料に関する指針を示したGMPガイドのAnnexがある。これはAnnex 19で、主に関連製造業者との合意に関するこの分野でのMAHの特定の責任として、参照及び保管資料の採取と保存に関する取り決めについて明記している。（GMPガイドのAnnex 6に、気体医薬品の製造業者は、そのような製品の参照及び保管試料が必要とされない限り、そうした試料の採取と保存が免除されると記載されている。）

Annex 19の「契約書」の項に、次のように記載されている。

“製造販売業者がEEA内のロット出荷の責任を負う製造所と同じ法人組織でない場合、参照／保管資料の採取と保存の責任は、優良医薬品製造基準に関するECガイドのChapter 7に従い、両関係者間の契約書の中で規定すべきである。これはEEA市場でのロットに全体的な責任を負う製造所以外の場所で製造又はロット出荷作業を行う場合にも適用され、参照及び保管試料の採取と保存について異なる作業所間での取り決めを契約書の中で規定すべきである。”（Annex 19、Paragraph 6.1を参照）

Annex 19では、製造業者の操業停止を伴う場合や参照及び保管資料の管理方法についても、次のように記載されている。

“製造業者が必要な取り決めを結ぶ立場にない場合、これは別の製造業者に委託してもよい。製造販売業者

(MAH) は、そうした委託を行い必要な情報をすべて管轄当局に提供する責任がある。さらに、MAHは、参照及び保管資料の保存に関する取り決め案の適切性に関して、有効期限内のロットが市場に流通している各加盟国の管轄当局に相談すべきである。” (Annex 19、Paragraph 10.2を参照)

参照及び保管資料の採取と保存は純粋に製造業務とみなされることも多いが、この分野でもMAHが責任を負うことは上の記載からも明白である。

5.2. 監査及び適格性確認作業

MAの申請者並びに対応するMAHに影響する欧州薬事法内のGMP監査についての言及がある。また、申請者及びMAHが法律で要求されるとおり原薬製造業者のGMP準拠状態を確認できるように、最終製品の製造業者が適格性確認を適切に受けている必要もある。

原薬製造業者のGMP準拠状態に関するQP宣誓書：

指令2001/83/ECのArticle 8 (3) (ha) は、例えば、原薬製造業者のGMP準拠状態に関するMA申請の情報を提供する法的義務を申請者に課しており、これに関する当該製造業者の監査について言及している。このArticleは、“Article 46の(f)に従って監査を行い、優良医薬品製造基準の原則及びガイドラインにより、医薬品の製造業者が原薬製造業者の準拠状態を確認済みである旨の確認書 [QP宣誓書] ”を提供するよう申請者に要求している。

Article 46は製造販売業者に課される義務に関連しており、(f) は“原薬の優良医薬品製造基準に従って製造され原薬の優良医薬品流通規準に従って流通している原薬のみを使用すること”を最終製品製造業者に要求している。

Article 8 (3) (ha) では続いて、申請者が提出する確認書は“監査日及び優良医薬品製造基準の原則及びガイドラインに準拠した製造が監査で確認されている旨が記載されていなければならない”と記載されている。

上の記載は、MA申請者がMA申請の提出前にそのような監査が実施されていることを確認し原薬製造業者のGMP準拠状態が満足できるものであると判断する責任があることを意味している。上記の確認はQP宣誓書の形でなされなければならない。(注記：Article 8 (3) (ha) で使用されている“確認書”とは基本的に「QP宣誓書」を指している。QP宣誓についての欧州委員会の“変更の各種カテゴリーの詳細に関するガイドライン”で使用されている用語である。)

動物用医薬品に関して、EC規則2019/6には“原薬及び最終製品の製造工程は優良医薬品製造基準 (GMP) に準拠しなければならない”と記載されている。(Article 8 (a) 及び (b)、Annex Iの4.1、及びAnnex II Section IのI.1.4を参照)。同時に、規則2019/06のArticle 93 (j) は、“出発物質として、原薬の優良医薬品製造基準に従って製造され原薬の優良医薬品流通規準に従って流通している原薬のみを使用すること”を製造販売業者に要求している。Article 93 (I) は、“原薬を納品する製造業者、流通業者及び輸入業者のリスク評価に基づき監査を実施すること”を製造販売業者に要求している。

さらに、EudralexのVolume 6Bの申請者への通知に、製造販売業者の有資格者からの宣誓書が必要であると明記されている。

上の記載は、監査に基づいたQP宣誓書が動物用医薬品でも期待されることを意味する。

原薬製造業者のGMP準拠状態を管轄当局に確認するという上記の責任は医薬品の承認後も継続し、その責任はMHAにある。これに関して、

- 製造業者のGMP監査がやはり必要であり、そのような監査はMAの変更に関するガイドラインで言及されている (ECガイドライン2013/C 223/01) 及び2021年1月8日付け委員会実施規則 (EU) 2021/17を参照)。
- 管理上の変更を扱った項で、前述のガイドラインは、原薬製造業者のGMP準拠を確認する監査日の変更に関してタイプ1A変更届を提出する責任をMAHに課している。これは、そのような製造所の新しい監査を管轄当局に通知することを対象とする。
- MAHは“優良医薬品製造基準の原則及びガイドラインにより、原薬製造業者の準拠の確認を明記した最終製品製造業者からの確認書”を提供する必要がある (管理上の変更A.8を参照)。情報が別の方法で (例えばQP宣誓書などにより) すでに当局に連絡されている場合、変更申請は必要ない。

「[原薬製造業者のGMP準拠に関する有資格書の宣誓書のひな形に関するガイダンス](#)」でも、原薬製造業者のGMP準拠の確認書を管轄当局に提供するMAHの責任について扱っている。このガイダンスでも準拠の確認は監査に基づくこととされ、“GMP準拠に関する各製造所の監査を定期的に、通常は3年以内に実施すること。最終監査からの日付がこの期間を超えている場合、これを正当とする理由を提示しなければならない”と明記されている。

- QP宣誓書のひな形を使用すれば、MAHによる必要監査関連情報の提供が容易となる。
- 監査報告書は、当局の要請があれば直ちに提供し共有されなければならない。
- 上記の変更（又はQP宣誓書）の要件は、原薬製造業者のGMP準拠状態は最終製品製造業者によって確認されることが期待され、そうした確認（宣誓書）は指令2001/83/EC及び規則2019/6のArticle 93 (I) が要求するとおり、最終製品製造業者又はその代理によって実施された監査に基づくという事実に関連している。

上記の責任はMA申請者に適用され、MA承認後はMAHに適用される。

5.3. 製造所及び当局への連絡（MA資料情報、変更、規制コミットメントなど）

双方向連絡システムの必要性：

本書ですでに述べたとおり、GMPガイドの序章では、“製品の安全性、品質及び有効性に関する製造販売承認の要件”が、その製造販売承認業者の販売に関するすべての製造、管理及び出荷に系統的に反映される”ことの必要性に言及している。これは、MAHと製造業者が協力する必要性及び、特にMAの登録内容に関して、両者の間に双方向連絡システムが整備される必要性を意味する。

同様に、いわゆる「GMP指令」2003/94/EC及び91/412は、“製造販売承認の対象となる医薬品のすべての製造作業が、管轄当局が認めた製造販売承認申請に提示された情報に従って実施される”ことを製造業者が保証するよう要求している。（指令2003/94/EC及び91/412のArticle 5を参照）。

MAHが申請書の登録内容を連絡しない限り、製造業者は関連するMAに沿ったロットのGMP要件に準拠できないと考えるのは合理的である。間もなく発効する新しいGMP指令2017/1572の序文でも同様の点が示されている。これは2019年、臨床試験に関するEU規則536/2014が発効する際に指令2003/94/ECに取って代わり、次のように記載されている。

“欧州連合で製造又は輸入されるヒト用医薬品は輸出用のものも含めすべて、優良医薬品製造基準の原則及びガイドラインに準拠して製造されなければならない。しかし、この原則及びガイドラインに準拠できる製造業者では、異なる法人組織の場合に製造業者と製造販売業者の間の協力が必要である。製造業者及び製造販売業者の義務は、互いに対面して両者間の技術協定に規定すべきである。”（指令2017/1572、序文の4を参照）

よって、MAHと製造業者が異なる法人組織の場合、両者間の協力及び連絡があり、そのような取り決めが両者間の技術協定に記載されることが重要と考えられる。

要求される連絡の具体例：

例1 - 医薬品製造における電離放射線の使用

こうした連絡を説明する1例がGMPガイドのAnnex 12に記載されている。このAnnexは、医薬品製造における電離放射線の使用を対象とする。

- これには、“正当な限度を含む必要線量が製造販売承認に明記される”と記載されている（EUのGMPガイドAnnex 12、Paragraph 3を参照）。
- これは、放射線量の強度及び限度に関するMAHと製造業者の間での連絡の必要性を意味する。
- MAHはこの情報が製造販売承認に登録されることを保証する責任があり、製造業者が製造販売承認の準拠を維持できるよう、登録内容が製造業者に連絡されることが期待される。

例2 - ASMF及びCEP

連絡プロセス及び責任に関するもう1つの重要な分野は、製造販売承認で**原薬マスターファイル (ASMF)** が登録され秘匿部分と開示部分の両方があるか、又は**欧州薬局方各条への適合証明書 (CEP)** がMAに登録 (又は申請) されている場合である。(注記: CEPの情報は、原薬の製造及び管理 (並びにCEPにリテスト日が含まれている場合は安定性データ) が通常記載されているMA資料の項に置き換わる。そのようなCEP情報は欧州医薬品品質理事会 (EDQM) によって評価されていることになる。)

これらのアプローチは、指令2001/83/EC及び規則2019/6に次のように記載されている。

ヒト用医薬品に関して：

- “十分に特徴付けられた原薬の場合、原薬製造業者又は申請者は、(i) 製造工程の詳細な内容、(ii) 製造中の品質管理、及び (iii) 工程バリデーションを、原薬製造業者が原薬マスターファイル (ASMF) として別の文書で管轄当局に直接提供するよう手配してもよい。ただしこの場合、申請者が医薬品に関する責任を負うために必要となるすべてのデータを製造業者は申請者に提供すること。製造業者は、ロット間の均一性を保証すること及び申請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申請者に書面で確約すること。そのような変更を裏付ける文書及び詳細を管轄当局に提供すること。これらの文書及び詳細が原薬マスターファイルの開示部分に関わる場合は申請者にも提供される” (指令2001/83/EC、Annex 1を参照)。
- “原薬及び/又は原材料や出発物質又は添加剤が欧州薬局方各条の対象である場合、申請者は適合証明書を申請することもでき、欧州医薬品品質理事会によって交付されれば、それを本モジュール (すなわちモジュール3) の該当項に提示すること。欧州薬局方各条の適合証明書は、本モジュールの対応する項の該当データの代わりになる。製造業者は、欧州医薬品品質理事会により適合証明書が交付されてから製造工程に変更を加えていないことを申請者に書面で確約すること” (指令2001/83/EC、Annex Iを参照)

動物用医薬品に関して：

- “非生物学的原薬 (非生物学的活性物質) の場合、申請者は、ポイント (2) の原薬に関する情報を、原薬製造業者が原薬マスターファイルとして管轄当局に直接提供するよう手配してもよい。この場合、申請者が動物用医薬品に関する責任を負うために必要となるすべてのデータ (原薬マスターファイルの申請者に係る部分) を原薬製造業者は申請者に提供すること。原薬製造業者が申請者に提供するデータのコピーを医薬品申請資料に含めること。原薬製造業者は、ロット間の均一性を保証すること及び申請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申請者に書面で確約すること。” (規則2019/6 Annex IIを参照)
- “出発物質、原薬又は添加剤について欧州医薬品品質理事会により適合証明書が交付されている場合、その証明書が欧州薬局方各条への参照となる。適合証明書が参照されている場合、製造業者は、欧州医薬品品質理事会により適合証明書が交付されてから製造工程に変更を加えていないことを申請者に書面で確約すること。” (規則2019/6 Annex IIを参照)

重要な点として、ASMF又はCEPの有無にかかわらず、MAHは原薬の品質を保証する責任がある。これに関して、以下の点に留意すること。

- MAHは最終製品製造業者とともに、原薬の最新の製造に関するすべての情報が閲覧できることを保証する責任がある。これには、原薬の製造に関する関係者間での効率的な連絡プロセスが確立されている必要がある。MA申請者/MAHは、CEPが使用されている場合も含め、ASMFの開示部分 (又は同等部分) が閲覧できることが期待される。無菌的に製造される原薬の場合、滅菌工程の詳細情報が最終製品製造業者に提供され、MA資料のモジュール3/パート2に含まれていなければならない。MA申請者/MAHは、すべての関連情報が閲覧できることを保証すること。
- このような連絡プロセスにより、製造工程又は規格に予定する変更にも対応でき、MHAが最終製品に予定する変更の影響を評価することができ、EU変更分類ガイドラインに従ってMAに必要な変更を申請することができる。

- また、原薬のCEPがMAに登録されている場合に、これによって原薬製造業者のGMP準拠状態に関する（有資格者が署名した）GMP誓約書を準備するMAHの責任は免除されない。QP宣誓書に関する情報は、本書の前述を参照のこと。
- 原薬の製造及び管理に関するMAHの知識は、MAHが医薬品の品質に関する責任を負うことができるようなレベルでなければならない。これはASMFがMAに登録されている場合よりも劣ってはならない。

上述した責任をMAH（又は申請者）が果たすには、必要であればMAHと原薬製造業者の間の技術協定を介して、上記要件に明確に対処すべきと考えられる。

例3 - MAの登録内容を反映する文書化

GMPガイドのChapter 4に、**文書化**に関する3番目の例が記載されている。それには、“文書は慎重に計画し、作成し、レビューし、配布すること。これらは製品規格ファイル、製造販売承認資料などの該当部分に適宜準拠しなければならない。原本文書から作業用文書を複製する場合、複製過程を通じて少しでも誤りが生じることは許されない”と明記されている（GMPガイド、Chapter 4、Paragraph 4.2を参照）。

これは、MAHがMAの登録内容に関して製造業者に提供するあらゆる文書がMAの該当部分を正確に反映することを保証する責任を意味する。

- そのような文書の例には、製品の出荷及び有効期間内規格、登録済み製造工程に関する情報、製品包装の登録済みデザインのコピーなどが含まれる。
- 医薬品の患者又は使用者に向けた登録済み製品情報文書（ラベル表示及び添付文書）が製造販売承認と一致し、これらの文書の変更が適時に製造所に連絡されることが特に重要である。

連絡の効率性及び頻度：

MAHと関連製造業差の間で効率的かつ高頻度に連絡がなされるべきである。これはMAの登録内容に限らず、製品品質レビュー（PQR）の結果、規制コミットメントに関する情報、MAのモジュール1、2、3／パート1、2に影響するおそれがある変更なども対象となる。

連絡プロセスの文書化 - 複雑さ及び法的取り決め：

このような連絡プロセス及び責任を文書化する方法は、各種組織間の関係及び取り決めの複雑さに依存する。供給チェーンに関する複雑さは、どのような連絡プロセスを整備する必要があるか判断する場合に特に重要であり、供給チェーン内のさまざまな製造業者の数及び種類、実施している外部委託の程度、供給チェーン内のさまざまな関係者の地理的分布などが関係する。

MAH及び製造業者が同じ企業グループに属する場合、SOPを用いて、実際の連絡プロセスがどのように機能すると予想されるかを文書化するだけで十分なこともある。これは、両者間でそれらのSOPが承認されており、両者間の技術協定内で言及されている限り認められる。これ以外でMAHと製造業者が同じ企業グループに属していない場合、連絡プロセス及び責任はより複雑でうまくいかない可能性が高いため、技術協定又は契約内に文書化されなければならない。

関係者間での双方向の情報の流れが、特にMAHによる管轄当局への変更申請又は届出が必要となる変更を予定している場合に重要である。これは、品質欠陥及び潜在的なリコール問題で、いずれか一方の関係者にのみ報告されて後に管轄当局に報告しなければならない場合にも当てはまる。治験薬の品質欠陥に関する5.5.4項も参照のこと。

ライフサイクルの考慮事項：

連絡プロセス及びシステムは、製品ライフサイクル全体（認証手続き、商業製造、規制コミットメント、承認後の変更申請の提出及び実施など）を通じて、又は少なくとも関係者間の関係が終了するまでは慎重に維持しなければならない。MAHは連絡システムが整備されており、それが特定の対象製品に関するすべての開発、変更及びコミットメントに遅れを取らず機能していることを保証しなければならない。

管轄当局への連絡 - MAの変更：

製造に関連したMAの変更について、MAHは、指令2001/83/EC及び規則2019/6により、申請資料で提出した情報の改訂に関する情報を管轄当局に提供する責任がある。指令には、“製造販売業者は、Article 8（3）、Article 10、10a、10b及び11、又はArticle 32（5）、又はAnnex Iに記載されている詳細又は文書の改訂が必要となる新たな情報が得られた場合には国内管轄当局に直ちに提供すること”と記載されている（指令2001/83/EC、Article

23 (2) を参照)。同様の規定が動物用医薬品に関する規則2019/6、Article 8 (b) 、 18 (1) 、 18 (2) 、 58 (3) 、 (10) 、 35、42及び43に言及されている。

これらのArticleの一部はGMP関連の情報に直接かかわっており、例えば指令2011/83/ECのArticle 8 (3) や規制2019/6のArticle 5などは、製造業者が実施する製造方法及び管理方法の記載などに関連している。

製品の供給に関する連絡：

確実かつ適時の連絡は、市場に流通する製品の規制準拠状態を保証するためだけでなくその他の分野でも重要である。患者及び動物への継続的な医薬品提供を保証することに関して、例えば、MAH、製造業者及び国内管轄当局の間の連絡プロセスは極めて重要な役割を果たす。この点に関する詳細情報は下の5.6項を参照のこと。

科学的進歩に関する連絡：

効率的な連絡プロセスが非常に重要なもう1つの分野は、科学的進歩に沿ったMAの維持管理である。指令2001/83/ECのArticle 23に、“承認後に製造販売業者は、申請時に提出した製造及び管理の方法について、科学的・技術的進展を考慮に入れ、医薬品が一般的に認められている科学的方法によって製造され検査されるのに必要なあらゆる変更を採用しなければならない”と記載されている。動物用医薬品規則2019/6にも、Article 58に同様の記載がある。

上記のArticleは、MAHが製造所及びその他の関係者との連絡システムを整備してそれが科学的・技術的進展に遅れを取らず機能し、この分野でのイニシアチブについて議論する責任を意味する。このため、あらゆる必要なMAの変更が提出されなければならない。これについては下の5.7項でさらに記載する。

製造業者へのCTDモジュール1、2、3/動物用医薬品製造販売承認資料パート1、2の変更の連絡：

MAのCTDモジュール1、2、3/パート1、2は、変更の承認及び継続的な改良などによって時間がたてば変更されるため、MAHと製造業者の両方で常に登録内容に関する知識を保つことは難しい。

- これに関して、MAH（及び該当する場合は製造業者）が保有するCTDモジュール/パート1、2のコピーは、個々の文書又はモジュール内の項が変更されるたびに継続的に更新される（文書又はモジュール内の項が更新版と差し替えられる）ことが期待される。
- これにより、モジュール1、2、3/パート1、2の最新版コピーが登録内容の最終的な記録として利用可能になる。
- そうすれば、複数の異なる文書及び文書収納庫を維持して常に登録内容を把握する必要がなくなる。
- モジュール1、2、3/パート1、2のこのような「生きた」バージョンを整備することにより、登録内容に関するMAHと製造業者の間の連絡が常に促進される。

5.4. 製品品質レビュー（PQR）

製品品質レビューの分野は、MAHに直接関係する。この分野は、MAHに期待されることに関してGMPガイドが非常に規範的である。GMPガイドのChapter 1がこれを扱っており、次のように記載されている。

“製造業者及び製造販売業者（製造業者と異なる場合）は、医薬品品質システムのもと、レビューの結果を評価し是正措置・予防措置又は再バリデーションを実施すべきか検討を行うこと。これらの措置の継続的管理及びレビューに関する管理手順があり、自己点検中にこれらの手順の有効性が検証されなければならない。品質レビューは、科学的に妥当であれば、固形製剤、液体製剤、無菌製剤など製品の種類によってグループ化してもよい。（Chapter 1、Paragraph 1.11を参照）。

GMPガイドでは続いて、“製造販売業者が製造業者でない場合、各関係者間で技術協定を結び、製品品質レビューを作成するそれぞれの責任を規定すること”と記載されている。（Chapter 1、Paragraph 1.11を参照）。

上記の記載には、考慮すべきいくつかの重要な点がある。

- 1つ目は、MAHが製品製造業者ではない場合、PQRの結果を評価し、是正措置・予防措置（CAPA）及び再バリデーションの必要性について検討を行うことはMAHの明確な義務であるという点である。両関係者ともに上記の評価及び検討を行うことが要求されている。

- 2つ目は、GMPガイドは両関係者によるPQRの評価及び検討を重要視しているという点である。これは、上記の作業に監視を求めるChapter 1の要件から明らかであり、継続的な管理レビュー及び自己点検という2つの異なるプロセスがある。
- 最後に、上記の技術協定への言及から、PQR作業に関して各関係者が責任を負うことは明白である。MAHの主な責任は、上述したPQRの評価・検討を実施することである。

GMPガイドが示すこれらの作業に両者が関与することの重要性を踏まえ、MAHが評価・検討業務を製造業者に委託するのは適切でないと考えられる。これにはリスクに基づく相応な理由がいくつかある。

- 1つ目は、PQRに含めて評価すべき情報には、MAHと製造業者の両方に及ぶか又は主に一方のみが保有するものがある。これには苦情（及びその調査）に関する情報、並びに品質に関連した返品、リコール、MAの変更（申請、承認又は拒否の状況）及び承認後のコミットメントに関する情報が含まれる。
- 2つ目は、PQRでレビューすべき項目で両者が異なる役割を担うものがある。ここでの例は製品の安全性データである。MAHは、安定性試験の保存及び／又は試験を、製品製造業者ではない委託研究所などの第三者に外部委託することがあり、委託試験所は試験の結果をMAHに送付するが製造業者には直接送付しないことがある。その場合にMAHは、関連する安全性データがPQRに含まれ、そのデータが適切にレビューされることを保証する重要な役割を担う。

両者（MAH及び製造業者）によるPQR情報の評価・検討は別の観点からも重要であり、2つの主なりリスクを軽減するのに役立つ。

- a) 重要なシグナル、傾向及び所見などが欠けた不完全なPQRが作成されるリスク、及び
- b) MAの要件に準拠しない製品ロットが市場に流通するリスク

例えば、製品に関する特定の新規安全性情報を添付文書上で更新するための、添付文書に関するMA変更実施日について製造業者が必ずしも認知しない情報をMAHが有する可能性がある。

MAHによるPQRの評価及び検討は、PQRの変更部分のレビューのみならず変更管理部分のレビューを介して変更実施要件の準拠を確認できる可能性があるため、有用である。製造業者によるレビューでは、MAHによるPQRに記載されている承認済み製品デザインに関連したMA変更の状態をレビューする機会が得られる。

MAHがPQR作業に付加価値を与えるためには、PQRに関するMAHの役割は製造業者の役割とは異なるべきと思われる。PQRは、MAHではなく製品製造業者によって主に作成される文書と認識される。PQRに含めてレビューすべき情報のほとんどは確実にGMPの領域内であり、MAHではなく通常は製造所が保有している。（これには、変更管理、工程逸脱、不合格ロット、重要工程内管理などに関する情報が含まれる。）

PQRに関してMAHが付加価値を与える方法はいくつかある。

- MAHは、自身が保有するPQRに関する情報が実際にPQRに含まれることを保証できる。これは例えば、製品の苦情に関する情報でMAHが市場から直接受理したが製造業者には直接送付されていないもの、並びに製品リコール、MAの変更やその他の変更、承認後コミットメントに関する情報などである。製造業者は上記の情報の一部を有するがすべてを有さない可能性があり、MAHはこれらの分野においてPQR報告書の内容が完全であることを保証できる。
- MAHは、製造業者が保持するデータに対処すべきギャップがあるかどうかチェックするため、製造業者がPQRに含めた情報を自身の記録と照合することができる。
- MAHは、PQRの変更管理部分を精査し、規制準拠に影響する可能性がある変更が適切に管理されているかチェックできる。
- MAHは、自身によるPQR結果の評価が、分析方法の変更、装置関連の是正措置の妥当性、関連する装置やユーティリティ（HVAC、水、圧縮ガスなど）の適格性確認状態など、MAHが高度な能力又は専門性を有さない分野に焦点を置くのではなく、レビュー期間中の製品のMA準拠状態の検討に焦点を置いていることを保証できる。

全体として、MAHがPQR作業に関与することには明白な利点があり、これに関する詳細情報を継続的改善作業に関する下の5.7項に記載する。

MAHがPQRデータ及び報告書の評価・検討に関与しない場合、そうしたPQRはGMPガイドのChapter 1の要件に準拠しない大きなリスクがあり、より重要なこととして、市場に流通するロットがMAに準拠しない大きなリスクがあることが、経験から示されている。

5.5. 品質欠陥、苦情及び製品リコール

GMPガイドのChapter 8が上記のトピックを扱っている。多くの企業において、苦情、品質欠陥及びリコールの管理は組織内で中心的に実施されており、Chapter 8はこれについて規定している。そこには、“関係者の相対的な役割及び責任を文書化すること”及びそのような中央管理が“問題の調査及び管理の遅延を生じることがあってはならない”と記載されている。(Chapter 8、Paragraph 8.4を参照)。

MAHの連絡担当者：

品質欠陥を扱う中央化手続き、例えば社内品質グループ又は製造所の手続きなどは、MAHが満足できるものでなければならない。これには、品質欠陥の問題を管轄当局（そして中央化手続きにより承認された製品の場合はEMA）に連絡する連絡担当者に関する手配が含まれる。有資格者がMAHにより連絡担当者として指名されることもある。さらに申請者/MAHは、承認後の段階では製品欠陥及びリコールに関する連絡担当者として専属の責任者を指名することが期待される。これに関して申請者/MAHは、MA申請書に連絡担当者の情報を記載する（申請者への通知Volume 2BのMA申請書、規則726/2004のArticle 6、指令2001/83/ECのAnnex I、申請者への通知Volume 6B、規則6/2019のAnnex IIを参照。）

品質欠陥及びリコールへの対応に関する手配：

Chapter 8では、MAH、製造業者及びその他の関係者に、品質欠陥のある医薬品に関するそれぞれの役割及び責任を規定し合意する義務を課している。これに関連して、外部委託はMAHが直接関与することが多いため、製造及びその他の業務の外部委託はここでは関連する。

このこともChapter 8で認識されており、“外部委託業務の場合、欠陥製品に関する評価、意思決定、情報周知及びリスク軽減策の実施に関する製造業者、製造販売業者及び/又は治験依頼者及び関連するあらゆる第三者の役割及び責任を契約書に記載すること”と記載されている。そうした契約書は“品質欠陥及びリコール問題の管理について各関係者の担当者に連絡をとる方法についても規定すること”と明記されている。(Chapter 8、原理を参照)。

管轄当局への品質欠陥の届出：

Chapter 8に記載されている義務には、管轄当局への品質欠陥の通知に関するものがあり、これらは品質欠陥問題に起因する供給の制限及び/又は製品リコールの可能性を管轄当局に通知することと関連している。MAHはそうした届出手続きで直接的な利害関係を有することも多く、Chapter 8にはそのような届出の関係者として記載されている。Chapter 8には、“品質欠陥が製品のリコール又は製品供給の異常な制限を生じる可能性がある場合、その品質欠陥を製造業者は製造販売業者/治験依頼者及びすべての関係管轄当局に適時に報告すること”と記載されている。(Chapter 8、Paragraph 8.15を参照)。

治験薬の品質欠陥：

Chapter 8では治験薬に品質欠陥が生じる場合についても言及しており、これらもMAHに関係する。ここでは、“製造販売承認が得られた治験薬の場合、治験薬の製造業者は治験依頼者と協力して、承認済み医薬品に関連して生じるあらゆる品質欠陥を製造販売業者に報告すること”と記載されている。(Chapter 8、Paragraph 8.24を参照)。これは、ヒト用医薬品及び治験薬に関するGMP指令2003/94/ECのArticle 13から直接引用されている要件で、言い回しもほぼ同一である。(動物用医薬品に関するGMP指令には相当するArticleがないことに留意。)

潜在的な偽造医薬品及び報告要件：

ヒト用医薬品に関して、6項に詳細を記載する偽造医薬品指令（FMD）2011/62/EUは、偽造が疑われる製品に関して具体的な報告義務を製造業者に課している。偽造医薬品は欠陥医薬品とみなされリコールに至る可能性があるため、これは品質欠陥、苦情及びリコールに関連する。

指令2001/83/ECの改定でArticle 46 (g) が追加された際、FMD指令には製造業者の責任として、医薬品がその販売製造承認の対象範囲内で偽造である又は偽造の疑いを示す情報は管轄当局及びMAHに直ちに報告する旨が追加された。(これは、医薬品が合法的な供給チェーン内で流通していたか、情報化社会サービスを介した非合法販売などの非合法的な方法で流通していたかを問わず要求される。)

上記の責任は、MAHが製造業者からのそのような品質欠陥及び製品偽造の報告を受領するシステムを整備しており、適切な方法でそれらの報告に対応可能であることを意味する。これは、MAHが副作用報告に対応するシステムを整備する義務を規定したEU医薬品安全性監視法の要件にも関連する。

製品リコール管理：

製品リコールの管理は、MAHが確実な手続きを整える必要のある重要な特定分野である。これは、MAHが国内管轄当局とのリコール意思決定、及びリコールの調整が必要であればそれに通常深く関与するためである。Chapter 8には、“リコールに関する手配の効率性を定期的に評価し、それが確実であり用途に適していることを確認すること”と記載されている。このような評価は“営業時間内及び営業時間外の両方で対応できるようにするため”必要であり、そうした評価を行う場合は、“模擬リコール実施の要否”について検討する必要がある。また、そのような評価は“文書化し妥当性を示す”必要がある。(Chapter 8、Paragraph 8.30を参照)。

リコールの意思決定、調整及び管理におけるMAHの役割を踏まえると、これらの要件それぞれがMAHに適用され、MAHはこれらの作業を処理するシステムを整備することが重要である。

その他の届出の責任：

指令2001/83/ECにも、MAHを対象とするこの分野の規定がある。例えば当該指令のArticle 123は、“医薬品の販売を停止する、市場から医薬品を回収する、製造販売承認の撤回を申請する、又は製造販売承認の更新を申請しないなどの医薬品のMAHが講じた措置を、その理由とともに関係加盟国に直ちに通知する”義務をMAHに課している。(指令2001/83/EC、Article 123を参照)。

動物用医薬品に関しては、規則2019/6に同様の(同一ではない)規定が含まれる。これには、“製造販売業者は、承認済み動物用医薬品の販売開始日、各関連加盟国における各動物用医薬品の販売状況、当てはまる場合、対象となる製造販売承認の差し止め又は取り消し日を製品データベースに記録すること。[...] 製造販売業者は遅滞なく、管轄当局又は第三国の当局によって課されたあらゆる禁止又は制限措置、及び対象となる動物用医薬品のリスク-ベネフィットの評価に影響する可能性がある、Article 81に従って実施されたシグナル管理プロセスの結果など、その他あらゆる新しい情報を製造販売承認を付与した管轄当局又は委員会に適宜報告すること。[...] 製造販売業者は遅滞なく、動物用医薬品の販売を停止するために製造販売業者が予定するあらゆる措置を、その措置を講じる前に、その理由とともに製造販売承認を付与した管轄当局又は委員会に適宜報告すること”と記載されている。(規制2019/6、Article 58 (6)、(10)及び(13)を参照)。

指令2001/83/ECのArticle 123はまた、そのような措置がArticle 116又はArticle 117 (1)に規定されるいずれかの理由に基づいたものであるかどうかをMAHが公表することを要求している。これらのArticleは、“当該医薬品が有害である、又は治療効果がない、又はベネフィット-リスクバランスが良好でない、又は定性的及び定量的な組成が公表されていない”と加盟国が考える場合に関連している。また、“当該医薬品及び/又は成分の管理及び製造工程の中間段階での管理が実施されていない、又は製造販売承認の付与に関する他の何らかの要件又は義務が満たされていない”場合にも関連している。

5.6. 医薬品の供給の維持

継続的な供給を保証するMAHの義務：

EU薬事法並びにGMPガイドは、自社の医薬品の供給及びその供給の維持に関連する責任をMAHに課している。例えば、指令2001/83/ECのArticle 81には次のように記載されている。

“医薬品の製造販売業者及び加盟国内市場で実際に流通している当該医薬品の流通業者は、自身の責任の範囲内で、対象となる加盟国内の患者のニーズが満たされるよう、医薬品提供の認可を受けた薬局及び業者にその医薬品が適切かつ継続的に供給されることを保証すること。”

動物用医薬品については、規則2019/6 (Article 58 (2))に次のように記載されている。

“製造販売業者は、自身の責任の範囲内で、自社の動物用医薬品が適切かつ継続的に供給されることを保証すること。”

これは、患者や動物に供給する医薬品の不足を回避することに直接関連している。

MAHは、製品供給の維持に関してEEA内に存在する国内要件があればそれにも準拠すべきと考えられる。

供給の制限及び問題の報告：

また、GMPガイドのChapter 5に従い、MAHは供給の制限を関係管轄当局に報告する責任がある。これに関してMAHは、製造業者が潜在的な供給の問題をMAHに通知するものと信頼しなければならない。Chapter 5には、“製造業者は、異常な供給制限をもたらす可能性がある製造作業の制約はすべて製造販売業者（MAH）に報告すること。これは、供給の制限についてMAHがその法律上の義務に従って関連管轄当局に円滑に報告できるよう適時に行うこと。”（Chapter 5, Paragraph 5.71を参照）

自社の医薬品についての潜在的な供給問題患者に対する影響を最小化するためにMAHがどのような措置を講じるかを考えるのに役立つ。

- 始めにMAHは、潜在的な供給の問題に関する自身と製造業者の間の連絡の取り決めが合意されており、両者間の技術協定に明記されていることを保証すべきと考えられる。
- 両企業が同じ組織に属している場合、実務レベルで連絡プロセスがどのように機能する計画なのかの具体的な詳細をSOPに文書化することも、そのSOPに両者が同意しており両者間の技術協定内に記載されているのであれば良いと思われる。

社内供給チェーンからの情報に加え、例えば卸売業者、薬局、病院などから発せられる供給問題の警告もMAHは考慮すべきである。

- これは、MAHが関連管轄当局への届出義務を果たすのに役立つ。（注記：MAHは、加盟国内の関係者にそのような届出義務に関する職務を委任してもよい。）

管轄当局への供給問題の届出を規定する欧州法がある。ある加盟国で製品の販売を一時的又は永久的に停止する場合、MAHは指令2001/83/ECのArticle 23aにより、その加盟国の管轄当局に通知する必要がある。指令では、そのような届出は“例外的な状況を除き、当該製品の販売を停止する2ヵ月以上前に”提出することを要求している。

MAHは、指令のArticle 123（2）に従って、そうした措置の理由を管轄当局に通知する必要もある。このArticleでは、“医薬品の販売を停止する、市場から医薬品を回収する、製造販売承認の撤回を申請する、又は製造販売承認の更新を申請しないなどの医薬品のMAHが講じた措置を、その理由とともに”関係加盟国に直ちに通知することをMAHに要求している。

動物用医薬品に関しては、規則2019/6（Article 58（13））に同様の（同一ではない）規定が含まれる。これには、“製造販売業者は遅滞なく、動物用医薬品の販売を停止するために製造販売業者が予定するあらゆる措置を、その措置を講じる前に、その理由とともに製造販売承認を付与した管轄当局又は委員会に適宜報告すること”と記載されている。

考えられる供給中断の理由 - 複雑さ、外部委託及びその他の要因：

供給チェーンを混乱させて患者及び動物での製品不足につながる可能性があるさまざまな要因がある。その1つが製造及び流通作業のグローバル化で、これが多くの医薬品が高度に複雑化した供給チェーンに関係している現状の一因となっており、このような複雑さによって供給チェーンに問題が起きるリスクが高まっている。製造作業の広範な外部委託に伴う複雑さがこれに加わるため、こうした問題を迅速に解消するのは難しい。総合的に、医薬品の供給に危機的状況が発生した場合に製造における準備期間は長くなる。

製品供給の問題につながる可能性がある多くの要因があり、例えば原薬供給チェーンの頑健性不足から、企業間でのMA移管の管理不足により移管後に適時に正しい製品デザインが使用できないことまで、非常に多岐にわたる。製造所間での製造工程の移動も、それが適切に計画され管理されなければ、特に製造及び供給チェーンの作業に関連した緊密なロジスティクスがある場合、やはり要因となる可能性がある。

製品不足の防止：

したがって、製品不足を防止し、指令2001/83/ECのArticle 81及び規則2019/6のArticle 58に規定される義務を果たすためには、MAHが供給チェーン管理の取り組みに積極的であることが重要である。これに関してMAHは、品質リスク管理の原理に沿って、自社の製造、規制及び供給チェーンプロセスのリスク評価を積極的かつ詳細に実施し、それらの分野に何か弱点が見つかれば対処することが推奨される。医薬品不足の防止（及び対処）に関する多数の有用な業界向けガイダンスが（ISPEやPDAなどにより）発表されており、これらの文書はMAHにこの分野での有用な指針を提供している。品不足を積極的に防止することに加えて、MAHはリスク管理計画を策定し、供給に混乱が生じた場合はその影響を軽減することも勧められる。

品質リスクマネジメントに関するICHガイドライン（Q9）に、製品の安定供給に関するリスクが記載されており、その中でそうしたリスクと患者に対する潜在的な危害が関連付けられている。これは、医薬品の不足を防止しリスクを

低減しようとする場合に考慮すべき重要な点である。

5.7. 継続的改善作業

継続的改善作業の必要性に関する指針が2013年にGMPガイドに導入され、Chapter 1の改訂により医薬品品質システムに関するICH Q10ガイドラインに記載されている概念及び用語と統一された。

Chapter 1には、医薬品の製造に適した医薬品品質システムにより“現状レベルの工程及び製品知識に適した品質改善の実施を通じて継続的改善が促進されることが保証されなければならない”と記載されている（Chapter 1、Paragraph 1.4 (xi)を参照）。これは、PQR作業でMAHがPQRに関与する明白な利点がある場合など、いくつかの点でMAHに関係している。

例えば、MAHがPQRの結果を評価する責任からは、それ以前にはなかった工程及び製品の知識が得られる。これは、MAHがその製造所パートナーとともに、開始すべき具体的な継続的改善作業を特定するのに役立つ。

PQRデータも、MAHが製造所とともに運営する社内の薬事プロセスにおける改善の必要性を判断するのに役立つ。その例として、特にMA資料（CTDモジュール3/申請者への通知パート2）のMA変更管理や、製造所の変更管理作業に関連してMAHが製造所に提供する支援（具体的な変更管理案に関する規制上の影響評価の提供）がある。

科学的進歩：

医薬品製造における継続的改善の概念は科学の進歩に関係している。指令2001/83/ECのArticle 23及び規則2019/6のArticle 58 (3) は、科学的進歩に沿ってMAを維持管理することをMAHに要求している。Article 23に、“承認後に製造販売業者は、製造販売申請時に提出した製造及び管理の方法について、科学的・技術的進展を考慮に入れ、医薬品が一般的に認められている科学的方法によって製造され検査されるのに必要なあらゆる変更を採用しなければならない”と記載されている。動物用医薬品規則のArticle 58 (3) にも同様の記載がある。

- 上記の要件は、一般に受け入れられている科学的方法を承認済みの製造方法及び承認済みの管理に反映するため製造所と協力する責任をMAHに課している。
- MAHは、上記の変更にも照らして必要となるあらゆる変更申請が提出され、製造販売承認の内容が最新に保たれることを保証する責任もある。
- これは製造工程では、CTDモジュール3/申請者への通知パート2に記載される工程が必要に応じて更新され、最新のガイドラインに準拠して十分な詳細が記載されるべきことを意味する。場合によっては、製造工程自体を更新することも検討すべきである。

また、指令2001/83/ECのArticle 23及び規則2019/6のArticle 58 (3) に関して、製造工程が記載されている社内製造文書は科学的及び技術的進歩に照らして最新の状態に維持され、製造所移管時に主要な製造詳細が欠失しないよう科学的に詳細な情報を含まれなければならない。

管理方法の更新に関してMAHは、MAに登録されている材料及び製品の規格には最新の薬局方及び品質ガイドラインに準拠した試験が設定され、分析方法がICH及びVICHに規定される閾値の関連不純物を検出/定量できることを保証する必要がある。

原薬を管理するうえで欧州薬局方各条が科学的進歩に沿って改訂される場合、MAHは製造所と協力して、各条の改訂案に従って対象となる原薬の試験をいち早く実施し、必要であれば各条改定案に関するコメントをEDQMに提出する必要性を検討することも有用と考えられる。MAHと製造所が関わるそのような作業は技術協定に記載されることもある。

継続的改善に関するその他の言及：

GMPガイドには継続的改善に関する言及が他にもあり、それはMAHに関連している。例えば外部委託に関するChapter 7には、“委託元は委託先の能力を監視して見直し、必要な改善点があれば特定し実施すること”と記載されている（Chapter 7、Paragraph 7.7を参照）。これは、MAHが医薬品製造に関わる委託業務の委託元である場合に、その業務を監視し見直す責任をMAHに課している。PQRデータは製品の製造における製造業者の能力を示すと考えられるため、この責任の一部は、MAHがPQRの結果を評価及び検討することを通じて果たせるものと考えられる。

EUのGMPガイドの変更に沿った製造工程の更新：

最後に重要な点として、GMPガイドの更新が製造所レベルで反映されることを保証する多少の責任がMAHにはある。これは、指令2001/83/ECのAnnex Iに、“製造工程は、ヒト用医薬品に関するGMPの原則及びガイドラインを規定した指令91/356/EECの要件 [2003年に指令2003/94/ECが代わりに発効するまで]、及び委員会により発表された欧州連合の医薬品に関する規則Volume 4に示されるGMPの原則及びガイドラインに準拠しなければならない”と記載されているためである。（動物用医薬品規則2019/6にも、Annex I及びAnnex IIに同様の記載がある。）

上記はMAに記載される製造工程に関連しており、申請資料に製造工程を登録するよう努めるのはMAHであるため、上記のAnnex Iの要件は登録製造工程が最新のGMPガイダンスに沿っていることを保証する義務をMAHに課している。これは、GMPガイド自体に定期的な改善作業が行われるため、継続的改善という観点から関連している。

6. 偽造医薬品指令（FMD）に関連した責任

ヒト用医薬品について、該当する場合、偽造医薬品指令（FMD）2011/62/EU及び関連委任規則（安全機能規則2016/161など）に関連した多くの責任がMAHにはある。これらの責任の1つは、本書の5.2項（監査及び適格性確認作業）に記載したように、GMP監査によって原薬製造業者のGMP準拠状態を確認する必要性に関連している。この責任は指令2001/83/ECのArticle 8 (ha) に記載されており、これはFMD指令に由来する。

安全機能：

FMDに関連したその他の責任は、製品包装の安全機能にかかわる。

- 委員会委任規則（EU）2016/161に、レポジトリシステムへの包装シリアル化データのアップロード並びに包装シリアル化コードの廃止に関連してMAHに期待されることが規定されている。
- この規則のArticle 33では、医薬品に関する固有識別子及びその他さまざまな規定データの情報を保証し、その流通を“その医薬品が製造業者から市場に出荷又は流通する前にレポジトリシステムにアップロードし、その後も最新の状態に維持する”ことをMAHに要求している。（委員会のウェブサイトに掲載されているQ&A文書（Q&A 4.5）に、この分野の追加ガイダンスが提示されている。）

レポジトリシステムへの安全機能データのアップロードについてMAHが締結した取り決めは、市場への出荷前にロットを認定するQPが満足できるものでなければならない。（この一般的分野におけるQPの責任に関して、GMPガイドのAnnex 16では、次の点を保証する責任をQPに課している。

“欧州連合内での販売を目的としたヒト用医薬品の場合、改訂後の指令2001/83/ECのArticle 54 (o) に言及されている安全機能が必要に応じて包装に貼付されている。”（Annex 16、Paragraph 1.7.21を参照）。

Annex 16には、この職務は“適切な訓練を受けた人員又は第三者”に委任してもよいとしており、これに関して本Annexでは、QPが“医薬品品質システムを信頼する必要”があり、QPが“この信頼が十分な根拠に基づいていることを継続的に確信”していることを要求している。（Annex 16、Paragraph 1.7を参照。）

固有識別子（UI）データの生成場所からアップロードまでの欧州ハブへの転送は、安全な方法でデータの完全性が損なわれないように実施されるものとする。

レポジトリシステム及びMAHの責任：

レポジトリシステムはMAHが確立し管理することが期待される（委任規則（EU）2016/161の序文のParagraph 28を参照）。委任規則のArticle 32には、要求されるレポジトリシステムの構造が規定されており、特定の情報及びデータ発信元（欧州ハブ）及びレポジトリがあり、各レポジトリは単一又は複数加盟国を管轄する。これらのレポジトリはEUハブに接続されている必要がある。欧州医薬品検証機構（EMVO）は、欧州医薬品検証システム（EMVS/EUハブ）の情報に関する責任を負った利害関係者を代表する組織である。

各EU加盟国は国内医薬品検証システム（NMVS）を実装し、それは国内医薬品検証機構（NMVO）によって設立され管理される。MAHは、対象製品についてEMVO及び関連NMVOの両方と連絡を取り合うことが期待される。

さまざまな項目の情報をレポジトリシステムにアップロードする必要があり、次の情報が含まれる。

- 固有識別子のデータ要素
- 製品コードのコード体系
- 医薬品の名称及び一般名、剤形、含量、包装の種類及びサイズ
- 対象医薬品の販売を予定している単一又は複数加盟国
- 安全機能を貼付する製造業者の名称及び住所
- MAHが自身に代わって製造販売承認の対象となる製品を保管し販売することを契約書により指定した卸売業者の一覧

上記及びその他の情報は、UIが貼付された医薬品が販売される単一又は複数加盟国を管轄する国内又は超国家的レポジトリのすべてに、当該医薬品の有効期限から少なくとも1年間、又は市場に出荷又は流通してから5年間のいずれか長い期間にわたり保存されるよう意図されている。同じ責任が、並行輸入又は並行流通医薬品の販売を担当する者にも適用される。

シリアル化データ - アップロードの責任：

MAHはArticle 33 (2) に規定された情報のアップロードを第三者に委託してもよい。そのような委託は、両関係者間の契約書の中に明記されることが期待される。重要な点として、MAHは、EEA内に物理的に設置されたインフラ、ハードウェア及びソフトウェアを用いてデータアップロードを行う者にのみデータアップロードを外注又は委託することができる。重要なこととして、そのような職務の法的責任は依然としてMAHにあり、これは欧州委員会ウェブサイトに掲載されている「ヒト用医薬品の安全機能：質疑応答集」に明記されている。

医薬品製造受託機関 (CMO) に関して、これらはEUハブに参加することは認められず、シリアル化データの安全なアップロードを保証するために、これに関する適切な取り決めがなされていることを関連MAHが保証する必要がある。

固有識別子廃止の責任：

廃止とは、「供給済み」と呼ばれる包装状態などレポジトリ内のさまざまな包装状態に関する用語の1つであり、製品をリコール又は回収する場合に包装コードの廃止を保証することは委任規則のArticle 40に従ったMAHの責任である。Article 40には次のように記載されている。“製造販売業者は以下の措置を直ちに講じること。

- リコール又は回収される医薬品の固有識別子を、リコール又は回収が行われる単一又は複数加盟国を管轄するすべての国内又は超国家的レポジトリにおいて確実に廃止する
- 知り得る範囲内で、盗難医薬品の固有識別子を、その製品の情報が保存されているすべての国内又は超国家的レポジトリにおいて確実に廃止する
- ポイント (a) 及びポイント (b) に言及されているレポジトリにおいて、その製品の状態を適宜リコール又は回収又は盗難と表示する”

同じ責任が、並行輸入又は並行流通医薬品の販売を担当する者にも適用される。

“廃止”はシステム内の1つの状態ではなく、EMVOはEMVS内に“有効”とは異なる複数の状態として“リコール”、“破棄”、“盗難”などを設定している。これらはすべて“廃止”とみなされる。

MAHが果たすべき上記の責任について、MAHとその職務を委託した製造業者（又はその他の第三者）との間に確実な連絡システムが整備されるべきである。これは、レポジトリシステムにアップロードすべきさまざまなデータ要素が異なる組織によって保持されると思われるためであり、製造業者はロットごとの実際の包装シリアル化コードを保持し、MAHは製品を保管し販売することを指定した卸売業者に関する情報並びに無料医薬品サンプルの配布に関する情報や製品リコール措置に関する情報を保持すると思われる。

7. 結論

EUのGMPガイドは複数の箇所で、MAH企業及びGMPに関連するMAHの責任に言及している。そのような責任はGMPガイドのさまざまなChapter (章) 及びAnnex (付属書) に及んでおり、非常に数が多い。適用薬事法に記載されているさまざまなGMPに関連したMAHの責任もある。ただし、これらの責任が全体として実際に何か、特に実務レベルでMAHにとって何を意味するのかが明確ではなく理解が不足していると思われる。よって、これらの責任

が1箇所にまとめて文書化され適切に説明されていれば、MAH（及び製造業者、GMP監査官及びその他の利害関係者）にとっての利益になると考えられた。本書はこれに対応することを目指している。

多くのMAH企業が医薬品製造に自ら直接従事しないことは認識しているが、GMPはMHAに直接関係する分野である。実際に、GMPガイドが“…医薬品のその存続期間を通じた性能、安全性、品質及び有効性に関する最終的な責任は製造販売業者にある”と明記していることは興味深い。医薬品の性能の大きな部分は、製品製造中のGMP要件の準拠に関係している。

本書では、MAHのさまざまな責任は何かを規定し、その実際の意義の説明を目指している。基本的に、MAHが関わるGMP関連の規制環境をより完全に説明することを目指している。MAHの責任を多くの異なるテーマごとにグループ化しており、これは責任が課される一般的分野を説明し、それらの全体的視野を示すための取り組みである。本書はこの分野においてMAHに対する明確さを高め、MAHが社内システムを設計する（又は見直す）場合並びに製造所との意思疎通における有用なリソースとなることを目的とする。

全体として本書は、MAHが製品製造業者及びその他の利害関係者と協力し、市販されている医薬品のGMP及びMA準拠を促進するのを支援することが目的である。これは高品質、安全かつ有効な医薬品の提供を保証することに寄与するため、最終的に患者及び動物の利益に資する。

8. 参考

欧州連合の医薬品に関する規則Volume 4：ヒト用及び動物用医薬品の優良製造基準

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

欧州連合の医薬品に関する規則Volume 2B：申請資料の提示及び内容（ヒト用医薬品）

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

欧州連合の医薬品に関する規則Volume 6B：申請資料の提示及び内容（動物用医薬品）

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-6/b/nta_volume_6b_2015_.pdf

ヒト用医薬品に関する地域コードに関する2001年11月6日付け欧州議会及び欧州委員会指令

2001/83/EC。（統合版：2012年11月16日）

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&qid=1472567249742&from=EN>

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

動物用医薬品に関する2018年12月11日付け欧州議会及び欧州委員会規則（EU）2019/6及び廃止指令2001/82/EC

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>

ヒト用医薬品及びヒト用治験薬に関する優良医薬品製造基準の原則及びガイドラインを規定する2003年10月8日付け委員会指令2003/94/EC

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:262:0022:0026:en:PDF>

動物用医薬品に関する優良医薬品製造基準の原理及びガイドラインを規定する1991年7月23日付け指令1991/412/EEC

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/dir_1991_412/dir_1991_412_en.pdf

ヒト用医薬品の優良医薬品製造基準の原則及びガイドラインに関して欧州議会及び欧州委員会指令2011/83/ECを補足する2017年9月15日付け委員会指令（EU）2017/1572.

<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj>

偽造医薬品が合法的供給チェーンに侵入するのを防止するためのヒト用医薬品に関する地域コードに関する2011年6月8日付け欧州議会及び欧州委員会指令2011/62/EU.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:EN:PDF>

ヒト用医薬品の包装に貼付される安全機能に関する詳細な規則を規定することにより欧州議会及び欧州委員会指令2001/83/ECを補足する2015年10月2日付け委員会委任規則（EU）2016/161（OJ L 32, 9.2.2016, p. 1-27）

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_en.pdf

欧州医薬品庁：EMA/196292/2014；原薬製造業者のGMP準拠に関する有資格者の宣誓書のひな形“QP宣誓書ひな形”に関するガイダンス

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167852.pdf

ICH Q10 医薬品品質システムに関するガイドライン、2008年6月4日付け

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

ICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメントに関する最終概念書、2014年7月28日付け、ICH運営委員会により2014年9月9日に承認

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf

ICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメント、2019年11月20日に採用

https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf

動物用医薬品のICH 不純物ガイドライン

<http://www.vichsec.org/guidelines/pharmaceuticals/pharma-quality/impurities.html>

PDA技術報告書No.68「医薬品不足の防止及び管理に関するリスクに基づくアプローチ」、2015年1月

<https://store.pda.org/ProductCatalog/>

ISPE医薬品不足防止計画、根本原因から防止までの全体的視野、2014年10月

<https://www.ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/drug-shortages-prevention-plan.pdf>

品質及び製造問題に基づく医薬品不足の防止、EFPIA / EGA / AESGP / PPTA、ISPE及びPDAの代表者からなる団体横断的チームによる最終報告書、2014年12月23日

<https://ispe.org/sites/default/files/initiatives/drug-shortages/prevention-drug-shortages-report-ema.pdf>

ヒト用医薬品の優良医薬品流通基準に関する2013年11月5日付けガイドライン（EEA関連テキスト）

2013/C 343/01

http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2013.343.01.0001.01.ENG&toc=OJ:C:2013:343:TOC

準拠管理手続き - 利用可能になれば挿入

9. 略語の一覧

ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products	先端医療医薬品
ASMF	Active Substance Master File	原薬マスターファイル／原薬等登録原簿
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CAPA	Corrective Actions and Preventive Actions	是正措置・予防措置
CEP	Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia	欧州薬局方各条への適合証明書
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use	ヒト用医薬品委員会
CMO	Contract Manufacturing Organisation	医薬品製造受託機関
EC	European Commission	欧州委員会
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines	欧州医薬品品質理事会
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EEA	European Economic Area	欧州経済地域
EMVO	European Medicines Verification Organisation	欧州医薬品検証機構
EMVS	European Medicines Verification System	欧州医薬品検証システム
EudraGMDP	- the name for the Union database referred to in article 111(6) of Directive 2001/83/EC and article 80(6) of Directive 2001/82/EC	- 指令2001/83/ECのArticle 111 (6) 及び指令2001/82/ECのArticle 80 (6) で言及されている連合データベースの名称
EUDRA	European Union Drug Regulatory Authority	欧州連合医薬品規制当局
FMD	Falsified Medicines Directive (2011/62/EU)	偽造医薬品指令 (2011/62/EU)
GDP	Good Distribution Practice	優良医薬品流通基準
GMP	Good Manufacturing Practice	優良医薬品製造基準
GMDP	Good Manufacturing Practice / Good Distribution Practice	優良医薬品製造基準 / 優良医薬品流通基準
HVAC	Heating, Ventilation and Air Conditioning	冷暖房空調設備
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering	国際製薬技術協会
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MA	Marketing Authorisation	製造販売承認
MAA	Marketing Authorisation Application	製造販売承認申請
MAH	Marketing Authorisation Holder	製造販売業者
MIA	Manufacturing and Importation Authorisation	製造輸入承認
NMVS	National Medicines Verification System	国内医薬品検証システム
NMVO	National Medicines Verification Organisation	国内医薬品検証機構
PDA	Parenteral Drug Association	非経口製剤研究協会
PQR	Product Quality Review	製品品質レビュー
QP	Qualified Person	有資格者
PQS	Pharmaceutical Quality System	医薬品品質システム
QMS	Quality Management System	品質管理システム
RH	Registration Holder	登録業者
RP	Responsible Person	責任者
SOP	Standard Operating Procedure	標準操作手順書

TRH	Traditional-use Registration Holder	伝統的使用登録業者
UI	Unique Identifier	固有識別子

医薬品の委託製造 に関する取り決め： 品質協定 業界向けガイダンス

米国保健福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター（CDER）
生物学的製剤評価研究センター（CBER）
動物用医薬品センター（CVM）

2016年11月
医薬品品質／製造基準（CGMP）

医薬品の委託製造 に関する取り決め： 品質協定 業界向けガイダンス

追加複製の請求先：

情報通信室、医薬品情報部
医薬品評価研究センター
食品医薬品局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002

電話：855-543-3784 又は 301-796-3400、ファックス：301-431-6353

Eメール：druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

及び/又は

情報通信室、アウトリーチ・研究
生物学的製剤評価研究センター
食品医薬品局

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128
Silver Spring, MD 20993-0002

電話：800-835-4709 又は 240-402-8010

Eメール：ocod@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

及び/又は

方針・規則スタッフ、HFV-6
動物用医薬品センター
食品医薬品局

7519 Standish Place, Rockville, MD 20855

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

米国保健福祉省

食品医薬品局

医薬品評価研究センター (CDER)

生物学的製剤評価研究センター (CBER)

動物用医薬品センター (CVM)

2016年11月

医薬品品質／製造基準 (CGMP)

目次

I.	緒言	1
II.	委託製造の関係者及び内容の規定	2
III.	委託製造に関与する関係者の責任	3
IV.	品質協定におけるCGMP業務の文書化	5
A.	品質協定とは?	5
B.	品質協定の要素	6
1.	製造業務	6
2.	製造業務に関連した変更管理	9
V.	シナリオ例	10
A.	所有者及び委託施設の両方がCGMPの責任を負う	10
B.	CGMPは分析試験室を含むすべての委託施設に適用される	11
C.	所有者及び委託施設は変更管理業務を行う	12
VI.	推奨	12

医薬品の委託製造に関する取り決め： 品質協定 業界向けガイダンス¹

本ガイダンスは、このトピックに関する食品医薬品局（FDA）の現在の考え方を示す。いかなる者に対する権利も確立するものではなく、FDA又は公衆に対する拘束力を持つものではない。該当する法律及び規則の要件を満たすものであれば、代替アプローチを用いてもよい。代替アプローチについての相談は、表紙に記載する本ガイダンスのFDA担当部門に連絡すること。

I. 緒言

本ガイダンスは、最新優良医薬品製造基準（CGMP）の要件に従った医薬品委託製造にかかわる者の製造業務の規定、確立及び文書化に関するFDAの現在の考え方を記載する。特に、委託医薬品製造にかかわる者がCGMPへの準拠を保証するためのそれぞれの製造業務を明確化するうえで、いかに品質協定を使用できるのかを記載する。

本ガイダンスの目的では、特定の用語を以下の意味で使用する。

- **最新優良医薬品製造基準（CGMP）**とは、あらゆる医薬品及び活性物質（API、原薬）について、連邦食品医薬品化粧品法（FD&C法）のSection 501(a)(2)(B)に規定される要件を指す。完成したヒト用医薬品及び動物用医薬品については、21 CFRパート210及び211の該当要件も含まれる。生物学的製剤については、21 CFRパート600～680の該当要件もさらに含まれる。
- **商業製造**とは、市販、流通、販売を目的とした単一又は複数の医薬品が得られる製造工程を指す。
- **商業製造**には、研究開発業務、治験薬の試験（臨床治験、拡大アクセスなど）のための製造、動物用治験薬用の製造などは含まれない。本ガイダンスは治験用、開発用又は臨床用の製造に明確には適用されないが、委託研究開発の取り決めにかかわるすべての関係者の業務を明確化するうえで品質協定は非常に有益であると考えられる。本ガイダンスに記載する原則の多くが、医薬品ライフサイクルの商業化前の段階にも適用される。
- **製造**には、加工、包装、保管、ラベル表示、試験及び品質の各単位操作が含ま

¹本ガイダンスは、食品医薬品局の生物学的製剤評価研究センター、動物用医薬品センター及び規制業務室の協力のもと、医薬品評価研究センターの医薬品品質室及びコンプライアンス室が作成した。

れる。

- 製造業者とは、品質を保証するための医薬品製造全体の監視と管理を含めたCGMP業務に従事する組織のことである²。
- 品質ユニットは、品質管理ユニットと同義である³。

本ガイダンスは、ヒト用医薬品、動物用医薬品、特定のコンビネーション製品、生物学的・バイオテクノロジー応用製品、最終製品、API及び原薬、工程内材料、及び医薬品・機器コンビネーション製品の商業製造を対象とする⁴。公衆衛生サービス法のSection 361又は21 CFRパート1271のみによって規制されるタイプA薬用品及び薬用飼料、医療機器、栄養補助食品、ヒト細胞又は組織、細胞又は組織由来製品は本ガイダンスの対象ではない。

一般にFDAガイダンス文書は、法的強制力のある責任を確立するものではない。その代わりに、あるトピックに関するFDAの現在の考え方を記述するもので、特に規制上又は法律上の要件が記載されていない限り、単に推奨とみなすべきである。FDAガイダンスで「すべきである／すること／しなければならない」という言い回しが使用されている場合、これは提案又は推奨を意味しており義務や要求ではない。

II. 委託製造の関係者及び内容の規定

本ガイダンスは、委託製造作業が医薬品品質システムの大きな枠組みの中にどのように組み込まれるかについて記載する。委託製造の取り決めに関与する者の役割及び製造業務に関するFDAの現在の考え方も示す。具体的に、本ガイダンスは所有者と契約施設の関係について扱っている。本ガイダンスの目的で、所有者は、API、原薬、工程内材料及び最終医薬品（生物学的製剤及びコンビネーション製品を含む）の製造業者と定義する。最終製品を購入しストアブランドとして店頭販売する小売り薬局、ドラッグストア、スーパーマーケット、ディスカウントストア又はその他の小売業者には所有者という用語を使用しない。本ガイダンスの目的で、契約施設は、単一又は複数の所有者に代わって単一又は複数の製造作業を実施する者と定義する⁵。

医薬品製造には多くの個別の作業及び業務が含まれる。1つの製造業者がすべての作業及び業務を実施することもあれば、委託した作業及び業務の一部又は全部を単一又は複数の下請け業者に外注することもある。契約施設は、以下を含むさまざまな製造作業及び業務を実施する。

- 処方

²食品医薬品局安全・イノベーション法（公法112～144、Title VII、Section 711）によって修正されたFD&C法のSection 501を参照。

³品質管理ユニットについては、21 CFR 210.3を参照。

⁴コンビネーション製品の製造業者はCFRパート211及び／又は21 CFR Part 820の要件に従うため（21 CFR 4.3参照）、その品質協定に本ガイダンスを適用できる。21 CFRパート211の要件への準拠を促進することに加え、製造業者は契約施設との品質協定を用いて、コンビネーション製品に関する21 CFR 820.50（購入管理）及び21 CFR 820.80(b)（受入受領業務）の要件への部分的な準拠を示すことができる。

⁵契約施設は、その役割に応じて（契約施設が下請け業者を使用する場合など）、所有者になることもある。

拘束力のない推奨事項を含む

- 充てん及び最終製品化
- 化学合成
- 細胞培養及び発酵（生物学的製剤を含む）
- 分析試験及びその他の試験室業務
- 包装及びラベル表示
- 滅菌及び最終滅菌

しかし、所有者と契約施設との間の協定では時に、CGMPに関連する各関係者の役割や製造作業・業務が明確に規定されていない。すべての関係者がCGMPに関連したそれぞれの役割及び製造責任を明確に理解している場合、所有者にサービスを提供する契約施設を使用する所有者、及び最終的にはこれらの取り決めのもとに製造された医薬品を使用する患者にとって多くの面で利益になると思われる。委託によってスピードと効率が促進され、技術的な専門知識が得られ、能力を拡大することができる。

医薬品の流通にのみかかわる製造に従事する組織（流通業者、仲介業者、プライベートブランド流通業者、自社ブランド流通業者など）は、本ガイダンス文書の推奨に適宜従うことを勧める。ただしここでの焦点は、所有者及び契約施設の役割及び製造業務を中心としている。

III. 委託製造に関与する関係者の責任

医薬品の製造に従事する各関係者は、自身が実施する製造業務がCGMPに準拠していることを保証する責任がある⁶。委託製造の契約を行う所有者及び契約施設の両方にとって、CGMPは“医薬品の製造に使用する原材料及び最終製品のリスクを管理し安全性を確立することなど、品質を保証するための医薬品製造全体の監視と管理の実施が含まれる⁷。”CGMPに準拠して製造されない医薬品は不良医薬品である⁸。

FD&C法では、いかなる者も不良医薬品又は不正表示医薬品を加盟国間通商で販売又はそのために供給することは禁止されている⁹。さらに、いかなる者も“加盟国間通商に出荷された後…販売用に保管されている医薬品に関して…不良医薬品又は不正表示医薬品となるような…いかなる行動をとること”は禁止されている¹⁰。

FDA規則は、所有者が一般に委託施設を使用して一部の医薬品製造業務を実施していることを認識している¹¹。所有者が委託施設を使用する場合、所有者の品質ユニットは最終出荷を含めて委託施設が製造する医薬品の合否を判断する法的責任を負う¹²。規則は、品質ユニットの責任及び手順を書面に記載しこれに従うことを要求している¹³。

⁶ FD&C法のSection 501(a)(2)(B)、21 CFRパート210及び211、21 CFRパート600。

⁷ 食品医薬品局安全・イノベーション法（公法112～144 VII、Title VII、Section 711）によって修正されたFD&C法のSection 501。

⁸ FD&C法のSection 501(a)(2)(B)。

⁹ FD&C法のSection 301(a)。

¹⁰ FD&C法のSection 301(k)。

¹¹ 21 CFR 200.10(b)及び211.22(a)。

¹² 同上。

¹³ 21 CFR 211.22(d)。

拘束力のない推奨事項を含む

所有者はCGMP準拠を保証するための一助として包括的品質システムモデルを使用することができる。包括的品質システムモデルは、多くの所有者が委託施設を使用することを想定しており、所有者と委託施設間の品質協定を要求している。品質協定には、提供する資材又はサービス、品質規格、及び所有者と委託施設間の連絡方法を明確に記載しなければならない。業界向けガイダンス「医薬品CGMP規則への品質システムを用いたアプローチ」を参照のこと¹⁴。

所有者及び委託施設は、CGMPに準拠するための推奨事項をFDAガイダンス文書で確認できる。さまざまなFDAガイダンス文書には、委託製造業者の役割及び製造業務の一部を含め、品質管理の原則が委託製造作業にどのように関係するかが記載されている¹⁵。

次の3つのICHガイドラインに、CGMPに関連する有益な推奨事項が記載されている。

- Q7 原薬GMPのガイドライン
- Q9 品質リスクマネジメント
- Q10 医薬品品質システム

ICHガイドラインQ7「原薬GMPのガイドライン」では、所有者が委託施設を評価して具体的な作業について受託業者の施設がCGMPに準拠していることを確認するよう推奨している¹⁶。所有者が、品質尺度を含めた各関係者の製造責任を詳細に規定した協定書を受託業者との間で締結することも推奨している。協定書には下請けに関する考慮事項も規定し、工程、装置、方法及び規格の変更をどのように管理するのか、そして所有者がCGMP準拠状態について受注業者の施設を監査する旨を記載すべきである。

ICHガイドラインQ9「品質リスクマネジメント」では、品質システムの一環として品質リスク管理の体系的なアプローチを提示している。リスクの評価、リスクの連絡及びリスクのレビューなどの品質リスク管理の原則について説明し、例えば委託製造業者との品質協定を監査し締結するうえでリスクに基づく効果的かつ効率的な決定を下すために利用可能なツールの例を示している。

ICHガイドラインQ10「医薬品品質システム」には、医薬品品質システムの一環として、所有者は“外部委託作業及び購入原材料の質の監督を保証するためのプロセスが実施されていることを確実にする”最終的な責任を負う、と明記されている¹⁷。これらのプロセスを品質リスク管理に組み込み、以下の重要な作業を含めるべきと記載されている。

- 作業を外部委託する又は原材料供給業者を選択する前に、候補受託業者の適格性及び能力を評価する。これは監査、材料の評価、その他の適格性確認の基準によって達成できる。

¹⁴ガイダンスは定期的に更新される。ガイダンスの最新版は、下記のFDAの医薬品ガイダンスウェブページを参照 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

¹⁵業界向けガイダンス「承認済み生物製剤に関する共同製造の取り決め」などを参照。

¹⁶ICH Q7では、所有者ではなく企業という用語を使用しており、これは原薬製造業者を指している。

¹⁷ICH Q10では、所有者ではなく企業という用語を使用している。

拘束力のない推奨事項を含む

- 関係者の品質関連業務に関する製造責任及び連絡プロセスを規定する。外部委託作業については協定書に記載しなければならない。
- 委託施設の能力を監視し、必要とされる改良を特定し実施する。
- 使用される成分及び材料を監視し、事前に合意した供給チェーンを用いて認定業者から購入されていることを保証する。

FDAは、委託製造に従事する者に品質管理の実施を勧めている。本ガイダンスは、品質リスク管理の原則及び上述した推奨事項を踏まえ、委託製造の取り決めを記載し裏付ける品質協定を策定し遂行するうえで重要な点を説明することを目的とする。

IV. 品質協定におけるCGMP業務の文書化

所有者が単一又は医薬品又は製剤の（加工、包装、保管又は試験を含む）製造の一部又は全部を委託施設に委託する場合、所有者の品質ユニットは委託施設の製品又はサービスの可否を判断する責任を負う¹⁸。委託施設も、品質ユニットの要件を含めた法律上のCGMP及び適用されるCGMP規則に準拠する必要がある¹⁹。CGMP規則は、品質ユニットの業務及び手順を書面に記載しこれらの基準に従うことを要求している²⁰。

品質協定書を施行することによりCGMP、特に品質ユニットの業務及び手順を書面にすることを明記した21 CFR 211.22(d)への準拠を促進できる。FDAは、所有者及び委託施設は品質協定書を策定し、医薬品製造におけるCGMP関連のそれぞれの役割、責任及び業務を記述することを推奨している。重要な点として、品質協定によりCGMPに準拠する法律上又は規則上の責任を委託することはできない。以下の項に、品質協定で合意した製造業務の文書化、並びに品質協定の基本的要素に関するFDAの現在の考え方を記載する。

A. 品質協定とは？

品質協定は、医薬品の委託製造に関与する関係者間の包括的な協定書であり、それぞれがCGMPに準拠する方法に関して各関係者の製造業務を規定し確立する。一般に品質協定は、具体的なCGMP業務を所有者と委託施設のいずれが又は両方が実施するのかを明記しなければならない。これは、FD&C法のSection 501(a)(2)(B)及び該当する場合は21 CFRパート210、211、600～680、820及び1271に記載される業務並びにその他の適用されるあらゆる法律上又は規制上の要件を対象としなければならない。品質協定の策定には、各関係者の品質ユニット及びその他の利害関係者の代表が積極的に参加すべきである。

品質協定は、守秘義務、価格又は経費問題、納品条件、賠償責任や損害の限度といった一般的なビジネス用語や条件を対象としてはならない。FDAは、マスターサービス契約又は供給協定などの商業契約とは別個又は少なくとも分離可能な文書として品質協定を策定するよう推奨している。品質協定は調査中にレビュー対象となることもあ

¹⁸FD&C法のSection 501(a)(2)(B)、21 CFR 211.22(a)。

¹⁹21 CFR 210.2(b)、21 CFR 211.22(a)。

²⁰21 CFR 211.22(d)。

る²¹。

B. 品質協定の要素

品質協定には、CGMPに基づく所有者及び委託施設の役割及び製造業務を記載する。品質協定は明確な言い回しを使って過不足なく策定する。主要な製造上の役割及び責任を規定する。両関係者の主要な連絡先を記載し、連絡について期待されることを規定する。所有者が委託施設から期待する製品及び／又はサービス及びさまざまな業務の最終承認者を規定する。ほとんどの品質協定には以下の項が含まれる。

- 目的／対象範囲 – 提供される委託製造サービスの性質を記載
- 定義 – 所有者及び委託施設が品質協定内で使用される用語の正確な意味について合意していることを保証
- 不一致の解決 – 製品品質の問題やその他の問題に関する関係者間の意見の不一致を解消する方法を説明
- 製造業務 – 製造工程に関連する品質ユニット及びその他の業務並びに製造工程の変更管理を文書化
- 品質協定のライフサイクル及び改訂

所有者は、委託施設の確立したプロセス及び手順を品質協定の中に含める（例えば、特定の標準操作手順書を参照により組み入れる）ことを検討してもよい。これにより、製造中に誤解や誤りが生じるリスクを低減できる。品質協定には、受注業者が所有者に製造逸脱の報告をする方法並びにCGMPに準拠した逸脱の調査、文書化及び解決方法を説明しなければならない。品質協定には、委託施設（試験室を含む）によって提供される製造サービスがCGMPに準拠することを明記しなければならない。

CGMPの観点から、製造業務は品質協定の中で最も重要な要素である。最も重要なのは、以下の項に記載するとおり品質及び変更管理である。

1. 製造業務

品質協定は、チャート、マトリックス、叙述又はこれらを組み合わせたさまざまな形式により各関係者の役割及び製造業務を文書化することができる。書式にかかわらず品質協定は、具体的な業務についてどちらの関係者が責任を負うのかを明確に文書化しなければならない。品質協定を結ぶ関係者はいずれも、CGMPに準拠する責任を品質協定又はその他の方法によって委託することはできない。品質協定は、CGMPへの準拠を保証するためのあらゆる業務を対象としなければならない。提供される委託製造サービスの対象範囲に応じて、以下にトピックのそれぞれに関連する具体的な業務を所有者又は委託施設（又は両方）のいずれが扱うのかを示さなければならない。

a. 品質ユニットの業務

各関係者の品質ユニットの業務に対応する品質協定の項には、関係者がどのように協

²¹FD&C法のSection 704参照。

拘束力のない推奨事項を含む

力してCGMPに準拠した製品の製造を保証するのかを詳細に規定しなければならない。品質管理又はその他の業務を品質協定において所有者又は委託施設のいずれかに割り当てたととしても、それぞれの関係者に適用されるCGMP要件への準拠が軽減されることはない。

特に、品質協定のこの項は製品の出荷に関して明確でなければならない。委託施設は自身の製造作業の製品又は結果（試験結果、最終剤形、工程内材料など）の可否を判断する責任を負う²²。さらに所有者は、最終出荷を含めて委託施設が製造した医薬品の可否を判断する責任を負う²³。いかなる場合でも、所有者は不良医薬品又は不正表示医薬品を加盟国間通称で販売又はそのために供給してはならない²⁴。

品質ユニットの業務内で、品質協定には所有者と委託施設が口頭又は文書の両方でいつどのように相互連絡をとるかを記載しなければならない。これには、所有者及び委託施設の組織内で適切な連絡担当者を特定することも含まれる。

品質協定は監査、調査及び結果の連絡も対象とする。品質協定は、具体的な作業に関するCGMP準拠を保証するために所有者による委託施設の評価と監査も認めなければならない。この規定は日常的な監査と特別監査の両方を対象とする。製造される製品や提供されるサービスの性質を考慮した、FDAの調査（承認前、日常的調査及び特別調査）に関する所有者及び委託施設の期待も規定しなければならない。調査の所見や結果の連絡並びにそれらに対するFDAの措置や対応について関係者が合意した規定を含めなければならない。

委託施設は複数の所有者にサービスを提供することも多いため、品質協定では委託施設の調査及び監査中に認められた好ましくない状態について受託業者がどんな情報をいつどのように所有者に報告するのかに対応しなければならない。

b. 施設及び装置

品質協定のこの項では、各施設の住所及び提供する具体的なサービスを含め、委託施設が製造作業を実施する具体的な場所を特定しなければならない。いずれの関係者が、委託作業に関連する工程のバリデーションを行い装置や該当システムを維持管理するのかを示さなければならない。これには、技術及び自動管理システム、環境モニタリング及び部屋の分類、ユーティリティー及びその他、CGMPに準拠して委託製造作業を実施するために維持管理すべきあらゆる装置及び施設が含まれる。品質協定には、いずれの関係者が装置のバリデーション、適格性確認及び維持管理業務を承認するのも特定しなければならない。さらに、委託施設が複数の所有者の医薬品を加工する場合、交差汚染の防止及びトレーサビリティの維持に関する情報を関係者が連絡する方法を示さなければならない。

c. 材料の管理

²²21 CFR 211.22(a)。

²³FD&C法のSection 501(a)(2)(B)、21 CFR 211.22(a)。

²⁴FD&C法のSection 301(a)参照。

品質協定のこの項では、いずれの関係者が成分の規格を確立し、いずれの関係者が材料供給業者の監査、適格性確認及びモニタリングのプロセスを確立するのかを特定しなければならない。また、いずれの関係者がCGMPの準拠に必要な試料採取及び試験を実施するのも特定しなければならない。品質協定のこの項では、関係者が適切な在庫管理を保証する方法に対応しなければならない、これにはラベル表示、ラベル印刷、在庫調整及び製品状態（隔離など）の特定なども含まれる。品質協定は、委託施設が取り違えや交差汚染を防止する方法に対応しなければならない。各成分の供給チェーンの完全な詳細を品質協定に含めることをFDAは期待していない。ただし、製造工程の異なる場所で材料の物理的管理を行う責任を規定しなければならない。例えば品質協定は、材料の適切な保存及び輸送条件に関する責任を記載しなければならない。保存及び輸送における各責任者の役割について、委託施設から所有者に戻すのか又は後続作業のため別の委託施設に送付するのかを規定しなければならない。これには、輸送条件のモニタリング又はバリデーションに関する業務の規定も適宜含まれる。

d. 製品固有の考慮事項

包括的な品質協定では、個々の製品に関する具体的な考慮事項に対応することもある。所有者及び委託施設は、この情報を付録に含めるか品質規定の本体に直接含めるか選択できる。いずれの場合でも情報を含めるならば、品質協定のこの項には次の事項に関する関係者相互の期待を含めなければならない。

- 製品／成分規格
- 規定の製造作業（ロット番号付けを含む）
- 有効期間／リテスト日、保存及び輸送、ロットの処理に関する責任
- 工程バリデーションに関する責任（設計、適格性確認、継続的検証及びモニタリングを含む）
- 所有者の人員が適切な時期に委託施設に出入りできる規定

品質協定では、所有者がCGMPに準拠した製品の製造を保証するために製品及び工程開発情報などの知識を委託施設に移管する方法、逆に委託施設が製品ライフサイクルを通して得られる品質情報を所有者と共有する方法も示さなければならない。これは、承認申請（新薬申請など）の対象となる医薬品や店頭販売薬の各条のもとに製造販売される非処方箋薬を含めた、あらゆる医薬品に関する知識に適用される。

承認済み医薬品申請を保有する所有者は、製造業務に影響する可能性がある申請及び承認要件を認識していなければならない。品質協定を結ぶ両関係者は、CGMP及びその他のFD&C法の適用要件への準拠を保証するため関連情報を共有しなければならない。

e. 試験室の管理

所有者及び委託施設はいずれも、取り扱う医薬品の試験を行う適切な試験施設を利用できなければならない。品質協定は試験室の管理に関する役割及び責任を規定することにより、各関係者がこの要件を満たすのに役立つ。次の要素が推奨される。

- 試料採取及び試験に関する管理を明確化した手順
- 最終製品の処理を決定するうえで所有者が評価と検討を行うため、委託施設が実施した試験室でのすべての試験結果を所有者に連絡するプロトコール及び手順
- 所有者が試験室での試験のために委託施設を使用する場合に、所有者及び委託施設の両方が開発、適格性確認及びバリデーション方法を正確に移管したことを確認する手順
- 委託施設の試験室装置が適格性確認済み、較正済みでありCGMPに準拠した管理状態に維持されていることを保証する日常的監査手順
- 試験室における逸脱、不具合、故障、規格外の結果²⁵ 及び傾向外の結果を調査し、そうした調査の結果を共有する責任の指定

f. 文書化

品質協定には、文書をレビューし承認する委託施設と所有者の間の期待を規定しなければならない。標準操作手順書、製造記録、規格、試験室記録、バリデーション文書、調査記録、年次報告書及びその他の委託施設が提供する製品又はサービスに関する文書に変更を加える方法も記載しなければならない。品質協定には、CGMPに準拠して原本又は正謄本を作成し維持するうえでの所有者及び委託施設の役割も規定しなければならない。これらの記録を調査に提供する方法を説明しなければならない。

品質協定には、CGMPに準拠して電子記録を保存し、適用される規則に規定された記録管理の期間内は直ちに検索可能であることも示さなければならない。

2. 製造業務に関連した変更管理

所有者又は委託施設のいずれかが、工程、装置、試験方法、規格及びその他の契約要件の変更に着手する可能性がある。両者の変更について協議し、品質協定の中で対応しなければならない。実施前に所有者がレビューし承認すべき変更もあれば、受託業者が所有者に通知することなく実施できる変更もある。変更の実施前に必要に応じてバリデーション作業を行う責任の割当てを含め、すべての変更の管理方法を協定に記載しなければならない。さらに両者は、追補又は年次報告にてFDAに提出する必要がある変更を認識していなければならない。所有者及び委託施設は、相互に報告しFDAに報告する変更の種類及び該当する場合は各関係者の品質ユニット及びFDAによる承認の必要性について慎重に考慮し同意しなければならない。品質協定は、以下の変更の報告及び承認に関する期待に対応しなければならない。

- 成分及び／又はその供給業者
- 所在地
- 製造工程
- 同じ生産ライン、設備又は施設を使用する製品又は製品の種類
- 試験方法

²⁵ 業界向けガイダンス「医薬品製造での規格外（OOS）の試験結果の調査」を参照。

- 主な製造装置
- 輸送方法
- ロット番号体系
- 容器施栓系
- 不正開封防止機能
- 製品流通

製造逸脱、苦情、製品リコール、有害事象報告、マスターラベル変更、現場警告報告、生物学的製剤逸脱報告など予想外のさまざまな出来事によって、工程及び手順の変更が必要となることがある。工程改良プロジェクト、工程能力分析及び傾向報告によっても工程及び手順の変更が必要となることがある。品質協定には、予想外の出来事やそれに関連する変更があった場合の報告及び連絡に関する所有者及び委託施設の期待を含めなければならない。

V. シナリオ例

以下に提示する仮想シナリオは、委託製造の取り決めにおける一般的な問題を例証し、所有者と委託施設の両方が製品の品質に影響を及ぼす可能性がある状況を表している。これらのシナリオは、可能な問題解決法に関するFDAの現在の考え方も示している。提示する例は、所有者と委託施設の間での取り決めに関するあらゆる医薬品製造問題を網羅するのが目的ではない。むしろ、業界及びその他の利害関係者にFDA調査官が頻繁に遭遇するパターンを示し、これらのパターン内の事実の分析を提供することが目的である。

A. 所有者及び委託施設の両方がCGMPの責任を負う

ケース1：委託施設における施設及び装置の維持管理

ある所有者のために注射用製剤を製造する委託施設のFDA調査において、当該委託施設での著しく好ましくない状態が判明する。好ましくない状態の多くは、注射用製剤の製造に使用される施設及び装置の維持管理不足に関係する。装置が破損している。パイプが汚れ、密閉箇所に漏れがある。また、施設の設計が汚染防止に適していない。委託施設と所有者の間の品質協定には、所有者の製品の製造に使用される施設及び装置を改善し維持管理する責任は所有者が負う旨が明記されている。所有者は改善及び維持管理を行っておらず、委託施設は汚染のリスクを伴うCGMP非準拠の状態での製造を続けている。

ケース2：製造工程における文書化段階

委託施設はある所有者のために処方箋薬を製造している。FDAは所有者からの当該医薬品の申請を承認している。調査においてFDAは、委託施設のロット記録に再生粉末の添加が記録されておらず、実際の製造工程を正確に反映していないことに気付く。ロット記録が不正確であり、よってCGMPに準拠していないにもかかわらず、ロット記録は所有者との

品質協定に規定される期待を満たしていると委託施設は主張している。

上記の2つのケースでは、所有者及び委託施設はCGMPに違反すると思われる。品質協定にこれらのCGMP要件が具体的に記載されているかどうかにかかわらず、品質協定によって、所有者又は委託施設が該当CGMPに準拠する法律上又は規制上の責任は免除されない。ケース1では、所有者が設備を維持管理する責任を負うと品質協定に記載されていたとしても、委託施設は未整備又は設計不備の設備で製造を継続することでCGMP要件に違反している。ケース2では、ロット記録が品質協定の規定に一致していたとしても、委託施設は製造工程を正確に反映しないロット記録を使用していることでCGMPに違反している。

同時に、委託施設に特定の製造業務を委託する品質協定を締結していたとしても、所有者はやはり自身の製品がCGMPに準拠して製造されることを保証する責任を負う。委託施設で上記のケースのような問題が判明した後、所有者の調査を行うべきとFDAが判断する可能性がある。所有者も委託施設の製造業務を十分監督できていないことでCGMPに違反していると思われる。

B. CGMPは分析試験室を含むすべての委託施設に適用される

ケース3：試験室記録及び試験結果における信頼できないデータ

このシナリオでは、所有者が分析試験サービスをある施設に委託している。委託施設は、実際の分析で不具合が示されているにもかかわらず、そのCGMP記録の中で繰り返し合格の結果を報告している。委託施設はまた、最終製剤製造業者である所有者に正確な結果を報告していない。FDAが所有者を調査すると、委託施設の現場監査を2年に1回実施する旨が手順書に規定されているにもかかわらず、所有者は当該分析試験施設の監査を行っていなかった。

ケース4：委託分析試験室及び分析方法のバリデーション

所有者は自身の新たに承認された医薬品の安定性試験及びその他の分析の実施をある施設に委託している。FDAの承認及び所有者との品質協定では、所有者の新薬申請（NDA）に記載される工程を用いて当該医薬品を製造することを所有者に要求している。委託施設はNDAに含まれる分析方法を使用するが、何度か規格外の結果を得る。また、当該施設で2回繰り返して試料を分析すると、薬剤濃度に許容できない変動が認められる可能性が時に認められる。当該施設は変動する結果を調査し、この不具合は試料調製法に関するとの結論に至るが、問題を明確に特定していない。これにもかかわらず、委託施設は非準拠の方法を使用して製品の試験を継続している。FDAが委託施設を調査すると、当該施設はこの問題を十分に調査しておらず、是正措置を講じていなかった。委託施設は、製品の申請書に規定される所有者の分析方法を使用しているため、それに関連する調査や是正の責任を負わないと主張している。

拘束力のない推奨事項を含む

上記の2つのケースでは、委託施設は自身が実施する試験室の業務に適用されるCGMPに違反した責任を負うとFDAが判断する可能性がある。FDAは、所有者がCGMP違反の責任を負うと判断する可能性もある。分析試験室は、所有者との品質協定の有無にかかわらず、CGMPに準拠して稼働する責任がある。データ及び試験結果が信頼できるものでありCGMPの要件に準拠することを保証するため、適切な管理を行わなければならない。所有者は、委託施設からのこの情報を検討し、出荷・流通用に製品の合否を判断する責任を負う²⁶。

たとえ誰が製品の試験を行おうとも、所有者の品質ユニットはCGMPに準拠して製品が製造されることを保証する最終的な責任を負う。品質協定がこれを変えることはない。FDAはケース3及びケース4でさらに、所有者がその委託施設の評価、適格性確認、監査及び監視を行っていないと指摘する可能性がある。

C. 所有者及び委託施設は変更管理業務を行う

ケース5：製品の品質及びCGMP準拠に影響を及ぼす変更の承認又は否認

委託施設は、明らかな粉末分離の問題を所有者に報告した。委託施設は装置に変更を加えることでこの問題を是正しようと試みたが、工程の再設計及び成分の変更を行わなければ問題が解決できないと判断した。品質協定により、委託施設は所有者の承認を得なければこれらの変更を実施できない。所有者は提案された変更の承認を拒否し、よって委託施設は欠陥のある工程を使用して製品の製造を継続し、よってCGMPに準拠していない。

ケース5は、変更管理が問題となる場合の所有者と委託施設の両方の責任を例証している。所有者は委託施設が提言する変更がCGMPに準拠した医薬品の製造を継続するために必要でも、それを承認したがる可能性がある。

VI. 推奨

所有者及び委託施設は、加工、包装、保管、ラベル表示、試験及び品質管理作業などの医薬品製造作業におけるそれぞれの業務を規定し、確立し、文書化することにより、委託医薬品製造の複雑な工程を実施するために品質管理の原則を設定することができる。よってFDAは、所有者及び委託施設がCGMP準拠を保証するための製造業務を明確化するツールとして品質協定書を施行することを推奨する。

²⁶例えば、§ § 211.22(a)、211.68、211.180、211.188及び211.194(a)を参照。

中国「医薬品管理法」第三章『販売承認取得者』及び第四章『製造』(2019年8月26日公布、2019年12月1日施行)

III 章 製造販売業者

Article 30 製造販売業者(MAH)とは、医薬品承認認可を保有する企業又は研究開発機関を指す。

MAHは、本法律の規定に従い、非臨床試験、臨床試験、製造及び流通、市販後試験、及び副作用の監視、報告及び対処に関する責任を負わなければならない。医薬品の研究開発、製造、流通、保管、輸送及び使用などの業務に従事するその他の機関及び個人は、本法律に従ってそれぞれの責任を負わなければならない。

MAHの法的代理人及び主たる責任者は、医薬品の品質に関する全責任を負わなければならない。

Article 31 MAHは、医薬品品質保証システムを確立し、医薬品品質管理を独立して担当する専属の人員を指名すること。

MAHは、医薬品の委託製造業者及び医薬品流通業者の品質管理システムの監査を定期的実施し、品質保証及び管理の継続的な能力を監視し保証しなければならない。

Article 32 MAHは、自身で製剤を製造するか又は製剤製造業者に製造を委託することができる。

製剤を自身で製造するMAHは、本法律の規定に従って医薬品製造認可証を取得しなければならない。医薬品製造を外部委託する場合、MAHは認定された医薬品製造業者に委託しなければならない。MAH及び委託製造業者は委託する品質に関する協定を締結し、協定の下でそれぞれの義務を遂行しなければならない。

国務院の薬事規制部は、製造委託の品質協定に関するガイドラインを策定し、MAH及び委託製造業者が医薬品品質保証に関するそれぞれの義務を果たすためのガイダンス及び監視を提供すること。

血液製剤、麻薬、向精神薬、医療用毒物及び医薬品前駆体化学物質の委託製造は、特に国務院の薬事規制部による規定がない限り、これを禁止する。

Article 33 MAHは、医薬品製造業者から出荷された医薬品を監査する市場出荷手続きを確立しなければならない。医薬品は有資格者が署

名するまで出荷してはならず、国家医薬品基準に適合しないものは出荷してはならない。

Article 34 MAH は、承認認可を得た医薬品の流通を行うか又は医薬品流通業者に流通を委託することができる。医薬品小売り業務に従事する MAH は、医薬品流通認可証を取得しなければならない。

医薬品の流通を行う MAH は、本法律の Article 52 に規定される要件を満たさなければならない。流通を委託された流通業者には、認定された流通業者を使用しなければならない。MAH 及び委託流通業者は委託協定を締結し、協定の下でそれぞれの義務を遂行しなければならない。

Article 35 MAH、医薬品製造業者又は医薬品流通業者が医薬品の保管又は輸送を第三者に委託する場合、委託業者の品質保証及びリスク管理能力を評価し、委託業者との委託協定を締結して医薬品品質の責任や作業手順などを明記し、委託業者を監視しなければならない。

Article 36 MAH、医薬品製造業者、医薬品流通業者及び医療機関は、医薬品トレーサビリティシステムを確立・実施し、その情報を規則に従って提供して医薬品のトレーサビリティを保証しなければならない。

Article 37 MAH は年次報告システムを確立し、医薬品の製造及び流通、承認後試験及びリスク管理などの情報を、規則に従って、省、自治区及び中央政府直轄自治体の薬事規制部に報告しなければならない。

Article 38 MAH が海外企業の場合、MAH の義務を遂行し MAH との連帯責任を負う中華人民共和国領土内の企業法人を指名すること。

Article 39 漢方煎薬の製造業者は、MAH の関連義務を果たし、漢方煎薬の製造及び流通に関する全体チェーン管理を実施し、漢方煎薬のトレーサビリティシステムを確立して安全性、有効性及びそれらのトレーサビリティを保証しなければならない。

Article 40 MAH は、国务院の薬事規制部による承認を得た上で、医薬品製造販売承認を移譲することができる。移譲先は、医薬品の安全性、有効性及び品質管理を保証するために品質管理、リスク管理及び責任賠償の能力を有し、MAH の義務を遂行しなければならない。

IV 章 製造

Article 41 医薬品製造を行うには、省、自治区又は中央政府直轄自治体の薬事規制部による承認を受けなければならない、医薬品製造認

可証を取得しなければならない。認可証を取得することなく医薬品の製造を行うことはできない。

製造の有効期間及び範囲が医薬品製造認可証に記載されていないなければならない。期限満了時に認可を更新する場合は、再審査が必要となる。

Article 42 医薬品製造を行うには、次の要件を満たさなければならない。

(1) 法的に認定された薬学及び技術専門家並びに必要な技術者を有する

(2) 医薬品製造に必要な敷地、施設及び衛生的環境を有する

(3) 医薬品を製造するための品質管理及び試験要件を満たす能力がある機関及び人員並びに必要な機器及び設備を有する

(4) 医薬品の品質を保証する規則及び規定が整備され、本法律に従って国务院の薬事規制部が策定した優良医薬品製造基準(GMP)の要件に準拠する

Article 43 医薬品製造は GMP に準拠して行わなければならない。医薬品製造の全体チェーンが法的要件に継続して準拠することを保証するため、医薬品製造の品質管理システムを確立し改善しなければならない。

医薬品製造の法的代理人及び主たる責任者は、医薬品の製造業務に関する全責任を負わなければならない。

Article 44 医薬品は、国家医薬品基準及び国务院の薬事規制部が承認した製造工程に従って製造しなければならない。製造及び試験記録は完全かつ正確であり、ねつ造がないものでなければならない。

漢方煎薬は国家医薬品基準に従って加工されなければならない。基準に含まれないものは、省、自治区又は中央政府直轄自治体の薬事規制部が策定した加工手順に従って製造されなければならない。当該手順は、記録のため国务院の薬事規制部に提出されなければならない。国家医薬品基準を満たさない漢方煎薬及び省、自治区又は中央政府直轄自治体の薬事規制部が策定した加工手順に従って製造されていない漢方煎薬は、出荷又は流通してはならない。

Article 45 医薬品の製造のための出発物質は、医薬品の要件及び関連 GMP に準拠しなければならない。

医薬品の製造において、原材料、補助材料等の供給者は、購入および使用された原材料、補助材料等が前項の要件を満たしていることを確認するために、規則に従って監査されなければならない。

Article 46 一次包装部材及び容器は医薬用途での要件及び人の健康と安全性を保証するための基準を満たさなければならない。

一次包装部材及び容器が基準を満たさない場合、薬事規制部はその部材及び容器の使用中止を命令する。

Article 47 医薬品製造業者は医薬品の品質試験を実施しなければならない。国家医薬品基準を満たさない医薬品は出荷してはならない。

医薬品製造業者は医薬品出荷手順を確立し、出荷規格及び基準を規定しなければならない。規格及び基準を満たす医薬品は、有資格者が署名した上で出荷されなければならない。

Article 48 医薬品の包装は医薬品品質要件に準拠し、保存、輸送及び医療用に便利でなければならない。

漢方材料は輸送用に包装されなければならない。各包装には医薬品名、製造元及び送り主名が記載され、品質保証マークがなければならない。

Article 49 医薬品の包装には、規則で要求されるとおり、ラベルとともに添付文書が同梱されなければならない。

ラベル又は添付文書は、一般名の中国語表記、成分及び含量、MAHの名称及び住所、製造業者の名称及び住所、承認番号、製品ロット番号、製造日、有効期限、適応症又は機能、用法・用量、禁忌、副作用及び注意が記載されていなければならない。ラベル及び添付文書の記載は明瞭であり、製造日及び有効期限ははっきり識別できなければならない。

麻薬、抗精神薬、医療用毒物、放射性医薬品、外用薬及び非処方薬のラベル及び添付文書には規定のマークが印刷されていなければならない。

Article 50 MAH、医薬品製造業者、医薬品流通業者及び医療機関の従業員で医薬品に直接接触する者は、健康診断を毎年受けなければならない。感染性疾患又は医薬品の汚染につながりうるその他の疾患を有するいかなる従業員も、医薬品と直接接触する機会のある作業に従事してはならない。

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含め、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。

医薬品を委託製造する際の品質保証協定書 ひな形 (2020 年版)

本ひな形は、医薬品の製造を委託する際に医薬品販売承認取得者と受託製造業者が取り交わす品質保証協定書の土台とするためのものである。医薬品販売承認取得者と受託製造業者は、医薬品製造の全プロセスが一貫して法定の要求事項に合致することを確実に保証するために、実際の状況に応じて、本ひな形を適宜調整して用いなければならない。

医薬品販売承認取得者（以下、取得者という）：xxx

医薬品製造許可証番号：xxx

統一社会信用コード：xxx

住所（事業所所在地）：xxx

郵便番号：xxx

医薬品製造受託業者（以下、受託者という）：xxx

医薬品製造許可証番号：xxx

統一社会信用コード：xxx

住所（事業所所在地）：xxx

製造場所及び製造室又は製造ライン：xxx

郵便番号：xxx

取得者と受託者（以下、双方という）は、本品質保証協定を遵守し、本協定の定める各活動、責任及び義務を履行する。

1 定義

監査：取得者が受託者の製造品質マネジメントシステムに対して行う検査及び評価を指す。

ロット：1つ又は若干の加工工程を経て製造され、均一の品質及び特性を備えることが想定されている一定数量の製品。一部においては、製造手順を完成させるために、1ロットの製品を若干のサブロットに分け、最終的に合わせて1つの均一なロットとすることが必要となる場合がある。連続製造する場合、ロットは、製造において均一の特性を備えることが想定される確定数量の製品と対応するものとし、ロットサイズは、一定の数量でも、又は一定の時間内に製造される製品量でもよい。

ロット製造記録：各ロット医薬品の製造、品質検査及び出荷判定の記述に用いる全ての文書及び記録であり、最終製品の品質に関する全ての履歴情報が追跡可能である。

2 目的

取得者及び受託者が果たすべき医薬品の管理に関する法令・規制及びGMP等の各品質責任を明確にし、委託製造行為が医薬品に関する法令・規則、技術基準の要求事項に一貫して合致するよう確実に保証することを目的とする。

3 基本情報

3.1 製品情報

委託製造する製品の情報は、別紙1を参照する。

3.2 連絡先

取得者及び受託者の連絡先は、別紙2を参照する。

3.3 職責

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GMPが定める義務を履行すると共に、各自相応の職責を担わなければならない。責任の一覧については、別紙3を参照する。

品質保証協定を締結する双方は、医薬品に関する全ての法令・規制及び技術基準の要求事項を遵守し、良好なコミュニケーションの仕組みを築くことにより、委託製造する医薬品の安全性、有効性及び品質制御性を確保しなければならない。具体的要求事項については、本品質保証協定の各項の規定を参照する。

3.4 登録資料及び技術文書

取得者は、プロセスバリデーションの前に、医薬品の製造に関連する登録資料及び技術文書を受託者に提供し、必要であれば、受託者に駐在する人員を派遣し、受託者の教育訓練を実施しなければならない。登録情報の変更があった場合、取得者は、登録情報の変更が許可された日から 日以内に受託者に告知しなければならない。

受託者は、本品質保証協定にかかわる製品の登録資料及び技術文書について、その秘密を保持すると共に、医薬品の管理に関する法令及び技術基準の要求事項に基づき、相応の品質システムの構築、品質文書の作成をしなければならない。本品質保証協定にかかわる製品の製造工程手順書、品質規格、ロット製造記録等の重要な品質文書については、双方の確認と同意を経なければならぬ。

4 準拠法

双方は、「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」(GMP)及びその他医薬品に関する法律、法規、技術基準及び規格の要求事項を遵守しなければならない。

取得者及び受託者は、製造する医薬品の品質及び双方の職責に影響する可能性のある現行法令の変更を知得した場合、その全てについて、速やかに書面によって相互に通知しなければならない。本品質保証協定の内容に関連する場合、法令の要求事項に基づき協定書を改訂しなければならない。

5 人員

受託者は、GMP の要求事項に基づき、関係する人員が教育訓練を受けていること、必要な資格を保有していることを確実にしなければならない。

6 工場建物、施設及び設備

受託者は、当該製品の製造及び検査に関係する工場建物、施設、設備、コンピューターシステム等を良好な状態に保つとともに、これらが全て適格性確認済みであり、プロセス、洗浄法、分析法がいずれもバリデーション済みであることを確実にしなければならない。製品の安全性、有効性及び品質制御性に影響する可能性のある変更があり、双方による評価を経て再バリデーションの実施が必要であるとされた場合、受託者は再バリデーションを実施しなければならない。受託者は、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すると共に、その結果を報告書にまとめなければならない。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。

7 原料・資材及び製品

7.1 原料・資材

取得者は、原料・資材供給業者の選定、管理及び監査の責を負い、供給業者は、国家薬品监督管理局が制定した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、適格な供給業者の名簿を受託者に提供し

なければならず、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。

取得者及び受託者は、事前にどちらが原材料・資材の調達を行うかを定めなければならない。製品製造に使用する原材料・資材の調達の責は取得者／受託者が負い、供給業者の管理及び原材料・資材の品質保証業務を担当しなければならない。品質保証協定により規定された当事者は、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。

上記名簿に記載のない原材料・資材は、委託製造に用いてはならない。取得者が名簿に適格供給業者を追加する場合や原材料・資材供給業者を変更する場合、受託者と補足合意を締結しなければならない。

7.2 手直し、再加工及び再利用

受託者は、手直し、再加工及び再利用の管理に関する手順書を制定し、手順書は、双方の確認と同意を経なければならない。

受託者は、本品質保証協定にかかわる製品の手直し、再加工及び再利用を行う必要がある場合、事前に取得者に告知すると共に、取得者から書面による許可を受けた上で作業を開始しなければならない。

受託者は、全ての手直し、再加工及び再利用について記録すると共に、これをロット製造記録の一部として保存しなければならない。

8 適格性確認及びバリデーション

8.1 バリデーション計画の制度

受託者は、製品製造前にそのバリデーション計画を制定しなければならない。

8.2 工場建物、施設、設備の適格性確認

受託者は、製品の製造及び検査に使用する工場建物、施設、設備、コンピューターシステムの適格性確認及び予防的な保守を実施する責を負い、これらが常に検証済みの状態にあることを確実にしなければならない。また、測定器具及び計器を定期的に校正し、これらが有効期間中に使用されることを確実に保証しなければならない。

8.3 プロセス及び分析法のバリデーション

受託者は、製品のプロセスバリデーションを実施しなければならない。初回のプロセスバリデーションに合格後も、継続的にプロセスの適格性を確認し、異常を発見した場合には、本品質保証協定の「逸脱及びOOS管理」に基づき処理しなければならない。プロセスバリデーションの計画書及び報告書は、品質保証協定の当事者双方による確認と承認を経なければならない。

8.4 洗淨バリデーション

受託者は、医薬品に直接触れる製造設備及び用具について、汚染及び交差汚染防止のため、洗淨バリデーションを実施しなければならない。洗淨バリデーションの方法について、検証又は確認を行うものとし、計画書及び報告書は、品質保証協定の当事者双方による確認と承認を経なければならない。

9 文書管理

9.1 製造工程

受託者は、本品質保証協定、医薬品の監督管理機関が承認した製造工程及び品質規格、取得者が提供した技術文書に基づき、委託製造する製品の製造工程手順書、ロット製造記録の様式等の品質関連文書の草案を作成し、草案は当事者双方による確認と合意を経なければならない。

受託者は、製造工程手順書に基づき製造を行うと共に、適時且つ如実に記録し

なければならない。

合意した製造工程手順書から何らかの逸脱が生じた場合、受託者は本品質保証協定の「逸脱及び OOS 管理」に基づき逸脱の調査と処理を行わなければならない。

製品の製造工程を変更する必要がある場合、双方は本品質保証協定の「変更管理」に基づき管理しなければならない。

受託者は、合意した製造工程手順書に基づき、手順書に定める条件を満たしたうえで製造を行うと共に、規定に従い記録しなければならない。

9.2 製造、検査及び設備の記録

受託者は、本品質保証協定にかかわる製品の製造、検査設備の使用、洗浄及び消毒等に関する記録を作成しなければならない。記録内容には、設備の状態、使用した全ての製品／原材料・資材のロット情報及び設備の稼働状況、パラメータ等を含むものとするが、これらに限定されない。

製品は、各ロットのロット製造記録、ロット包装記録及びロット検査記録（中間製品検査及び製品出荷前の QC 検査の記録を含む）を作成しなければならない。

受託者は、本品質保証協定の「文書管理」の要求事項に基づき、製品の製造に関する全ての記録を保存しなければならない。

9.3 ロット製造記録

受託者は、ロット製造記録の管理手順を確立すると共に、合意した製造工程手順書に基づき製品のロット製造記録の様式を制定しなければならない。ロット製造記録には、製品の全ての製造ステップが含まなければならない。ロット製造記録の変更は、全て本品質保証協定の「変更管理」に基づき管理しなければならない。

受託者は、ロット製造記録及び GMP の要求事項に基づき、全製造プロセスを完全に記録しなければならない。

9.4 文書管理

受託者は、本品質保証協定にかかわる製品の製造、検査及び輸送等に関する文書及び記録を適切に保管しなければならない。記録は製品の有効期間経過後最低 X 年間、文書は長期保管する。本品質保証協定にかかわる製品に対する監督機関検査文書は、最低 X 年間保管する。取得者は、委託製造する製品の検査報告書を取得し、保管する権利をもつ。

受託者は、全ての文書・資料について、その保管期限が到来する X か月前までに、文書の処理方法を取得者に書面で問い合わせたうえで、取得者の指示に従い文書の廃棄又は移転をしなければならない。

取得者から書面により許可を得なければならない文書には、製造工程手順書、ロット製造記録、原材料・資材及び中間製品及び最終製品の品質規格、プロセスバリデーションの計画書及び報告書、分析法バリデーションの計画書及び報告書、製品苦情の調査報告書、製品の品質及び安全性又は法令への適合性に影響する可能性のある逸脱調査報告書、製品の品質及び安全性又は法令への適合性に影響する可能性のある変更の資料、製品品質の後ろ向き分析を行った年次報告書、原材料・資材品質の後ろ向き分析を行った年次報告書、供給業者に関する情報の資料等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

10 製造管理

10.1 製品ロット番号の付与

受託者は、製品ロット番号付与の手順と原則を定めなければならない。

10.2 製造年月日及び有効期間

受託者は、製造年月日、有効期間管理の手順と原則を定めなければならない。

10.3 製造現場の監督

取得者は、本品質保証協定にかかわる製品の製造プロセスについて、受託者の製造活動に対する指導と監督を実施しなければならない。

11 品質管理及び品質保証

11.1 品質管理試験室の管理

11.1.1 サンプルング

品質保証協定に定める責任当事者は、原材料・資材、中間製品、製品のサンプルリングに関する標準作業手順を定め、手順に従いサンプルリングを行わなければならない。サンプルは代表性を備えていなければならない。

11.1.2 検査

受託者は、試験室の管理手順を確立し、全ての検査がGMPの要求事項に適合する条件のもとで行われることを確実にしなければならない。

受託者は、医薬品の監督管理機関が承認した原材料・資材及び最終製品の品質規格に基づき検査を行い、最終製品は、必ず登録時に承認を受けた方法で全項目の検査を実施しなければならない。この内、本品質保証協定にかかわる品質規格については、いずれも取得者による確認と承認を受けなければならない。

受託者は、関連の規定に基づき、原薬及び添加剤、包装材料、中間体、最終製品の分析法バリデーション（試験室の移転又は検証）の計画を定め、作業完了後、バリデーション報告書を作成しなければならない。取得者の承認を受けていないバリデーションの計画書と報告書は、正式に製造された製品の検査に適用してはならない。

11.1.2.1 原材料・資材

品質保証協定に定める責任当事者は、製造に用いる全ての原材料・資材が承認された品質規格に適合していることを確実にしなければならず、検査に合格してリ

リリースされた原材料・資材のみ製品製造に用いることができる。品質規格に変更がある場合、双方は本品質保証協定の「変更管理」に基づき管理しなければならない。

11.1.2.2 中間製品

受託者は、承認された品質規格に基づき、全ての中間製品の検査を実施し、記録しなければならない。

11.1.2.3 製品

検査の結果、承認された品質規格に適合しないと判定された製品は、本品質保証協定の「逸脱及び OOS 管理」に基づき処理しなければならない。

11.1.3 サンプル保存

品質保証協定に定める責任当事者は、GMP の要求事項に基づき、原材料・資材、製品のサンプルを保存しなければならない。サンプルは、登録時に承認を受けた貯法に基づき、最低でも医薬品の有効期間経過後 1 年間は保存し、原材料・資材は、規定の条件下で最低でも製品出荷後 2 年間保存しなければならない。保存するサンプルについては、相応の記録を作成しなければならない。

11.2 原材料・資材及び製品のリリース

原材料・資材のリリース：品質保証協定に定める責任当事者は、原材料・資材のリリースに責を負い、全ての製造用原材料・資材が承認された品質規格に適合し、検査に合格していることを保証しなければならない。

製品の工場出荷：受託者は、相応の組織機構、マネジメントシステム及びサンプリング、検査等の品質管理措置を構築して、製品出荷前に必要な検査を終わらせ、製品品質が要求事項に適合していることを確認しなければならない。受託者のクオリファイドパーソンは、製品のロット製造記録及びロット検査記録等確認の責を負い、工場出荷可否の決定を下す。受託者は、工場出荷不可の決定を下した場合、直

ちに取得者に告知しなければならない。受託者は、製品の工場出荷後、製品に国の医薬品規格又は医薬品の監督管理機関が承認したプロセス要求事項に不適合となるリスクを発見した場合、直ちに取得者に告知しなければならない。

製品の市場出荷：取得者は、医薬品の市場出荷の手順を確立すると共に、クオリティパーソンを置き、受託者が工場から出荷した製品に対して、当該手順に従い、検査結果が国の医薬品規格に適合しているかのみならず、医薬品の製造工程がGMPに適合しているか、承認したプロセス及び原薬・添加剤、包装材料が法定の要求事項に適合しているかを全面的に確認しなければならない。受託者は、製品出荷後、ロット製造記録及びロット検査記録等を取業者に提出し、最終確認を受け、市場出荷の可否は取得者が決定する。取得者は、市場出荷不可の決定を下した場合、直ちに受託者に告知しなければならない。

11.3 長期安定性試験

品質保証協定に定める責任当事者は、原材料・資材、中間製品、製品の安定性試験を実施しなければならない。安定性試験サンプルにOOS/OOTが生じた場合、双方は直ちに連絡を取り、調査を開始すると共に、OOSについて、本品質保証協定の「逸脱及びOOS管理」に基づき処理しなければならない。

11.4 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・規制及び関連の技術的ガイドラインに基づき、変更の管理を実施しなければならない。

双方は、変更管理手順を確立し、発生した変更による製品の安全性、有効性、品質制御性又はコンプライアンスへの影響が考えられる場合の措置を明確にする

と共に、連携及び協力の体制を整えなければならない。受託者が変更を提起する場合、 日間の猶予をもって取得者に通知しなければならない。当該変更のリスクの程度は取得者が評価・確定する。変更実施前には、取得者の確認と承認を受けなければならない。取得者が変更を提起する場合、変更の評価を行ったうえで変更を実施するよう、 日間の猶予をもって書面により受託者に通知しなければならない。

取得者は、十分な検討と検証を行ったうえで、規定に従い許可を受け、届出を行った後、変更を実施し、又は報告を行うものとし、変更実施前と品質が一致する医薬品を継続的且つ安定して製造できるようにしなければならない。

11.5 逸脱及び OOS 管理

双方は、GMP の要求事項に基づき、逸脱及び OOS の管理手順を確立しなければならない。受託者は、本品質保証協定にかかわる製品の製造、検査、貯蔵、輸送、安定性試験等の過程で発生した逸脱又は OOS について、標準作業手順書に基づき記録、調査及び保存しなければならない。調査においては、製品の安全性、有効性及び品質制御性に対する当該逸脱又は OOS の影響を評価し、原因を究明すると共に有効な是正・予防措置を講じなければならない。受託者は、全ての逸脱について、報告書を取得者に提出し、その確認と評価を受けなければならない。

製品の安全性、有効性及び品質制御性に影響しない軽微な逸脱については、受託者が記録、調査、評価及び追跡を行う。取得者は、製品出荷時、全ての逸脱について確認を実施しなければならない。

製品の安全性、有効性及び品質制御性に影響する可能性がある逸脱及び OOS については、受託者が 日以内に書面により取得者に通知すると共に、逸脱又は OOS の発生日から 日以内に調査を終え、取得者に報告し、確認と承認を受けなければならない。

11.6 製品品質の後ろ向き分析

品質保証協定に定める責任当事者は、委託製造する医薬品について、毎年、製品品質の後ろ向き分析を実施すると共に、所定の後ろ向き分析期間満了後 X 日以内に報告書を作成し、取得者に提出して書面による承認を受けなければならない。

11.7 苦情及び有害事象

製品品質に関連する苦情を受け取った場合、取得者は受託者と共に苦情に対する調査を実施しなければならない。受託者は調査に協力しなければならず、X 日以内に自主調査報告書を作成し、取得者に提出して承認を受ける。取得者は、自主調査に基づき品質苦情のあった製品に対して相応の処置・措置を講じる。製造段階に原因があり生じた品質欠陥については、受託者が有効な是正及び予防措置を制定し、取得者の確認と承認を受けなければならない。

受託者は、他の製品に対する品質苦情のリスクが受託製品にも波及する可能性を知得した場合、速やかに関連情報を取得者に報告すると共に、調査を実施し、その是正及び予防措置を制定し、変更管理の手順に従い取得者に報告し、確認と承認を受けなければならない。

取得者は、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展開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、製品との因果関係が疑われる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・協力しなければならない。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。

12 製品の貯蔵、輸送及び回収

12.1 製品の貯蔵

受託者は、原材料・資材、及び製品の貯蔵条件を効果的にモニタリング及び維持し、製造用原材料・資材、中間製品及び製品を表示された貯蔵条件に従って貯蔵するものとし、GMP の要求事項にも適合していなければならない。

12.2 輸送

取得者が市場出荷した製品は、契約の定めに従い取得者が指定する地点まで輸送する。受託者は、製品の貯蔵及び輸送中、他製品の混入、取り違え、汚染及び交差汚染のリスクがないよう、必要な措置を講じ、貯蔵及び輸送中の製品が GMP の要求事項に確実に適合するようにしなければならない。受託者は、必要な措置を講じ、製品包装の完全性を確保しなければならない。

12.3 回収

取得者は製品回収業務の責を負い、対象ロットの製品を回収するか否かの決定を下す。受託者は、相応の情報を提供し、回収業務に協力しなければならない。

受託者は、合理的な根拠に基づき、本品質保証協定にかかわる対象ロットの製品を回収すべきであると判断した場合、書面により取得者に意見すると共に、原因を説明しなければならない。

13 現場監査

取得者は、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現場監査を実施し、受託者が本品質保証協定にかかわる製品の製造条件及び品質管理能力を確実に備えていることを確実に保証しなければならない。取得者は、受託者が資質に関する確認審査に合格した後、最低でも毎年 1 回、受託者の現場監査を実施しなければならない。ワクチンの受託者に対しては、4 半期に 1 回、現場監査を実施し、その他高リスク品目の受託者に対しては、半年に 1 回、現場監査を実施しなければならない。取得者は、品質と安全性にかかわる重大なリスクが発見された等、必要

な場合、受託者に対する臨時監査を直ちに実施しなければならない。受託者は、取得者の現場監査に進んで協力しなければならない。

監査の過程においては、取得者は受託者の制度、手順及び安全、秘密保持に関する要求を遵守しなければならない。

取得者が現場監査の過程で発見した欠陥事項について、受託者は進んでこれを改善し、改善計画を制定し、是正及び予防措置を明確にし、監査終了後 日以内に取得者に報告して確認と承認を受け、また、改善完了後 日以内に取得者に報告して確認と承認を受けなければならない。

14 コンプライアンス支援

医薬品の監督管理機関による検査、製品の登録申請等のために取得者が製品製造に関する資料を取得する必要がある場合、受託者はこれに協力して、製品の研究資料、分析法バリデーション報告書、プロセスバリデーション報告書等を含む（但し、これらに限定されない）関連資料を提供しなければならない。

取得者は、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する責を負い、また、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う責を負う。受託者は、これに協力しなければならない。

15 監督管理機関による監督検査

受託者又は取得者が監督管理機関による製品又は製造場所の監督検査の通知を受け取った場合、 日以内に速やかに取得者に告知すると共に、監督検査終了後 日以内に、検査の状況を書面で取得者に報告しなければならない

受託者は、取得者が医薬品の監督管理機関による監督検査を受ける際に、委託製造に関する資料の提供を求められた場合、進んで提供しなければならない。立入

検査が必要となった場合、受託者はこれに協力しなければならない。

監督検査中、一方の当事者は、必要に応じて他方当事者の監督検査に進んで協力しなければならない。

16 品質紛争の解決

委託製造する製品に品質紛争が生じた場合、双方は医薬品に関する法令・規制の規定、GMP の要求事項及び品質保証協定の定めを遵守し、解決を図るものとする。

16.1 双方は、直接連絡を取り、事件の実態を確認するものとする。

16.2 受託者は、調査を実施したうえで、完全な調査報告書を作成しなければならない。調査報告書は、事件の経過、発生原因、調査結果及び関連証拠等について、詳細に記述されていなければならない。調査報告書は、取得者に提出して確認と承認を受けなければならない。双方は調査報告書に基づき協議し、解決を図るものとする。

16.3 協議により品質紛争を解決できない場合、双方は第三者に評価及び判定を依頼し、第三者の評価及び判定の結果に基づき、解決法を協議し、決定する。

16.4 取得者は、委託製造する製品について、最終的処理の責を負う。

16.5 その他の状況。

17 期間

本品質保証協定は、締結日から効力を生じ、委託製造が行われる期間中、継続的に効力を有する。

双方が委託製造を終了した場合も、本品質保証協定書は、最低でも最後に市場出荷されたロットの有効期間満了後 1 年間保管しなければならない。

本品質保証協定の内容を変更する必要がある場合、双方が協議し、合意したうえで改めて協定を取り交わすものとし、旧版の品質保証協定は、新版の執行に伴い

自動的に失効する。

18 変更の履歴

年月日	版	変更の概要

19 署名

取得者

起草者	確認者	承認者
署名	署名	署名
役職	役職	役職
年月日	年月日	年月日

受託者

起草者	確認者	承認者
署名	署名	署名
役職	役職	役職
年月日	年月日	年月日

別紙：1. 製品情報

2. 連絡先

3. 医薬品委託製造時の品質責任の一覧

別紙 1

製品情報

- 1 製品名称
- 2 医薬品登録証番号
- 3 適応症
- 4 規格
- 5 用法用量
- 6 受託者の社内コード
- 7 委託する業務。取得者は、製品の製造、検査、工場出荷、取得者が指定する地点までの輸送を委託する。
- 8 輸送方式。製品出荷後、双方で取り決めた方式により輸送する。
- 9 製品貯法。取得者は、医薬品の品質規格に基づき貯法を確定する。
- 10 製造年月日、製品ロット番号、有効期間の制定規則。

別紙2

連絡先

取得者
企業名称
医薬品製造許可証番号
統一社会信用コード
住所（経営場所）
担当者
電話
FAX
電子メール

受託者
企業名称
医薬品製造許可証番号
統一社会信用コード
住所（経営場所）
担当者
電話
FAX
電子メール

別紙 3

医薬品委託製造時の品質責任の一覧

取得者及び受託者の 品質責任の一覧	取得者	受託者	備考
1 人員			
2 工場建物、施設及び設備			
3 原材料・資材及び製品			
3.1 原材料・資材			
3.2 手直し、再加工及び再利用			
4 確認及びバリデーション			
4.1 バリデーション計画の制度			
4.2 工場建物、施設、設備の確認			
4.3 プロセス及び分析法のバリデーション			
4.4 洗浄バリデーション			
5 文書管理			
5.1 製造工程			
5.2 製造、検査及び設備の記録			
5.3 ロット製造記録			
5.4 文書管理			
6 製造管理			
6.1 製品ロット番号の付与			

取得者及び受託者の 品質責任の一覧	取得者	受託者	備考
6.2 製造年月日及び有効期間			
6.3 製造現場の監督			
7 品質管理及び品質保証			
7.1 品質管理試験室の管理			
7.2 サンプルング			
7.3 検査（原材料・資材、中間製品、製品）			
7.4 サンプル保存			
7.5 原材料・資材及び製品の出荷			
7.6 長期安定性試験			
7.7 変更管理			
7.8 逸脱及び OOS 管理			
7.9 製品品質の後ろ向き分析			
7.10 苦情及び有害事象			
8 製品の貯蔵、輸送及び回収			
8.1 製品の貯蔵			
8.2 輸送			
8.3 回収			
9 現場監査			
10 コンプライアンス支援			
11 監督管理機関による監督検査			

注：取得者及び受託者の全ての責任には、上記一覧に掲げる責任が含まれるが、これらに限定されない。

日本のGQP省令とそれに類似した海外の品質管理に関する規制の比較の詳細

1 方法

- 次の資料を参考に比較を行った。
 - ① 欧州委員会(EC)によるGMPガイド
 - ② EMA「GMPと販売承認取得者についてのコンセプトペーパー」
 - ③ EMA「GMPと販売承認取得者に関するリフレクションペーパー」
 - ④ FDA「医薬品の委託製造契約:品質契約（業界向けガイダンス）」
 - ⑤ 中国「医薬品管理法 第三章『販売承認取得者』」
 - ⑥ 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定の指針(2020年版)」
 - ⑦ 中国「医薬品を委託製造する際の品質協定書ひな形(2020年版)」
 - ⑧ 海外MAHに関する規制の調査結果(2021/10/6 製薬協GMP部会)
- 比較に当たっては、業界から寄せられたGQPの課題を念頭において、比較項目を選定した。

2 比較項目

- ① 製造販売業者(承認取得者)の責任と法的位置づけ
- ② 市場出荷責任者
- ③ 製造業者等との品質管理についての取決めの必要性和相手
- ④ 取決めの方法
- ⑤ 取決め内容
- ⑥ 監査

3 海外との比較

(1) 製造販売業者(承認取得者)の責任と法的位置づけ

日本	欧州	米国	中国	比較
<ul style="list-style-type: none"> ● GQP適合は、医薬品製造販売業の許可の基準 ● GQP省令に基づき、製造販売業者が製造業者を管理監督 ● 製造販売業者が品質管理業務に責任を負う 	<ul style="list-style-type: none"> ● GMPに関連した医薬品の販売承認取得者の責任(承認申請者の責任として記されているものも含む。)がGMPガイド、EU指令、EU規則、関連ガイドラインに示され、これらの者は、製造業者を管理監督することとなっている。 ● 医薬品の品質・有効性・安全性に対する最終的な責任は販売承認取得者にある。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 法に基づき、製造委託者は、受託製造業者が製造した医薬品について最終責任を負う ● 承認申請書に、市場出荷に関する責任組織が記載され、承認取得者が出荷責任を有している場合が多い。この場合、承認取得者は、c GMPに従って製造が行われるよう品質ユニットを設けて委託製造業者を管理監督を行う法的義務がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 法に基づき、販売承認取得者は、医薬品の品質に関する全責任を負う。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者の製造に対する責任をGQPの中で規定しているかGMPの枠組みの中で規定しているかの違いはあるものの、販売承認取得者が法的に最終製品に責任を負うことについて大きな違いはない

(2) 市場出荷責任者

日本	欧州	米国	中国	比較
<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者が、品質保証部門のあらかじめ指定した者又は最終製品の製造業者に行わせる。 ● なお、製造所からの出荷の管理は、製造業者の品質部門の選任された能力のある責任者 	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造所は1人以上の有資格者であるQPを有する。最終製品バッチの認証を行うQPはバッチ製造の全段階について全責任を負うべきであるとされているが、この責任を、特定のステップについて確認をした他のQPと共有することもできる。バッチ適合性に関する責任を分担する場合は契約書に規定しなければならない。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 委託者の品質ユニット(品質管理に関する職務に責任を負う会社が指定する個人または組織要素)が委託施設が製造する医薬品の可否を判断する法的責任を負う 	<ul style="list-style-type: none"> ● 販売承認取得者は、医薬品製造業者から出荷された医薬品を監査する市場出荷手続きを確立しなければならない。販売承認取得者が置くQualified Person(QP)が署名するまで出荷してはならない。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 市場出荷責任者については、日本では、製造販売業者側か製造所側かを製造販売業者側が決めるが、海外では、国によって取扱いが異なる。例えば、QPと呼ばれる有資格者が欧州では製造所、中国では販売承認取得者側で行っている。

(3) 製造業者等との品質管理についての取決めの必要性和相手

日本	欧州	米国	中国	比較
<ul style="list-style-type: none"> ● 承認書の製造方法欄に記載された、製造業者、外国製造業者その他製造に関する業務(試験検査等の業務を含む。)を行う者と取決めを行う必要がある。 ● 二者間において個々に行うことを基本とする。 ● 取決めは、製造販売業者と製造業者が同一法人の場合、管理規定において、両者の関係が適切に規定されていけばよく、契約書や取決め書等の取決めの形態にこだわらない。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 外部委託する場合、委託製造業者と取決めを行う必要がある。なお、同一企業グループの場合は、取決めは必要。 ● 製造業者、製造所とはGMP要件の対象となる製造および関連作業(委託分析など)に従事するすべての場所をいう。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 外部委託する場合、委託製造業者と取決めを行う必要がある。 ● 委託製造業者が下請け業者を使用している場合は、受託製造業者が、下請け業者を管理監督する必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 外部委託する場合、委託製造業者と取決めを行う必要がある。 ● 承認取得者が、原材料・資材供給業者の選定、管理、監査を行う必要があるが、これらサプライヤーとの取決めについて、どちらが行うかについては記載がない。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 外部委託製造業者との取決めが必要なことは、日本と海外で差はない。 ● 日本の場合、製造が同一企業内であっても取決めが求められているが、契約書等の形態にこだわってはいない。 ● 日本と異なり、欧米では、承認取得者が直接の委託先以外と取決めを行わなければならないとまではなっていない。

(4) 取決めの方法

日本	欧州	米国	中国	比較
<ul style="list-style-type: none"> ● 製品の製造業者等と取決めを行い、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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 書面により適切な技術契約を締結しなければならない。 ● 両者が同一企業グループの場合は、両者間で承認され、両者間の技術契約内で言及されていればSOPで詳細を記載することも認められる。 	<ul style="list-style-type: none"> ● cGMPでは、品質ユニットの活動と手順は文書化されなければならないこととされておりこれを遵守するためには、製造委託者が受託製造業者と、両者の製造に対する責任を定義する品質契約を書面で結ぶこととなっている。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 品質に関する協定を締結しなければならない。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 取決めの呼び名は様々ではあるが、文書により取決めが必要であることに違いはない。

(5) 取決め内容

日本

- ① 当該製造業者等における製造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
- ② 製造方法、試験検査方法等に関する技術的条件(「マスターファイルに登録され、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上で必要な事項は取り決める必要がある。)
- ③ 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
- ④ 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法
- ⑤ 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
- ⑥ 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
- ⑦ 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
- ⑧ その他当該製品の品質等に関する情報(品質に関する情報の疑い又はおそれがある情報、製造所において逸脱管理を実施した内容を含む。)
- ⑨ その他必要な事項(参考品の保管に関する内容をを含む。)

欧州

網羅的な書き方では取決め事項が示されていない。

- ① 製造販売承認の準拠(変更管理にも関連)
 - ② 文書保管
 - ③ 医薬品の品質レビュー(PQR)の作成と評価に関するそれぞれの責任
 - ④ 参照サンプル/保存サンプルの取得と保存
 - ⑤ 施設への立ち入りの許容
 - ⑥ QPによる個々のバッチリリースの方法
 - ⑦ 製造管理及び品質管理の実施に責任を負う者、ならびに検体採取・分析の責務を負う者
 - ⑧ 販売承認取得者と製造業者間のコミュニケーションプロセス。
 - ⑨ 品質の欠陥、苦情、製品のリコールの処理
- ⑧のコミュニケーションの例
1. マスターファイルを使用する場合
 - i. 販売承認取得者は、完成品の製造業者と協力して、医薬品の責任を負うために必要となる現在の原薬製造に関するすべての関連情報にアクセスできること。原薬マスターファイルの公開部分(または同等のもの)にアクセスできることが期待される。
 - ii. 製造業者は、申請者にバッチ間の一貫性を確保し、申請者に通知せずに製造プロセスまたは仕様を変更しないこと。変更のための申請を裏付ける文書および詳細は、規制当局に提供されるが、これらの文書および詳細は、原薬マスターファイルの公開部分に関係する場合にも申請者に提供される必要がある。
 2. 販売承認取得者は、製品の出荷・使用期限に関する仕様、製造プロセスに関連する情報、製品パッケージの図柄、ラベルやリーフレットなど、製造サイトに提供するすべての文書が販売承認に沿っていることを確認するとともにこれらの変更が適切な時期に製造サイトに伝達される必要がある。
 3. 承認事項の変更や継続的な改善を行うことなどによって、CTDモジュール1、2、3 は時間の経過とともに変化するため、販売承認取得者は、継続的に更新し、製造サイトへCTDモジュール1、2、3の変更について伝達する必要がある。

米国

- 大部分の品質契約は次の内容を含む。
 - ① 目的/範囲(提供される委託製造サービスの性質をカバーするため)
 - ② 定義(製造委託者と受託製造施設が品質契約の条件の正確な意味に基づいて同意することを保証するため)
 - ③ 不一致の解決(当事者が製品品質の問題またはその他の問題に関する不一致をどのように解決するかを説明するため)
 - ④ 製造活動(製造プロセスに関連する品質ユニットおよびその他の活動、ならびに製造プロセスの変更の管理を文書化するため)
 - ⑤ 品質契約のライフサイクルと改訂
 - ⑥ 逸脱の報告方法、調査方法および文書化、解決方法
 - ⑦ 委託施設のcGMP遵守
- ④の製造活動については、次の事項を明確化する必要がある。
 - a. 品質ユニット活動(両者の品質ユニットがcGMPを遵守するために何を行い、どのように協力し合うのか。)
 - b. 施設・設備(どちらが委託業務のプロセスをバリデーションし、機器やシステムを認定、保守するのか、またそれを承認するのか)
 - c. 材料管理(どちらが医薬品の構成要素の仕様の確立やその供給業者の監査、認定、監視のプロセスを確立するのか。)
 - d. 製品固有の考慮事項(委託者の有する製品・プロセス開発情報、承認内容、受託施設の有するライフサイクルを通じて得られる製品品質情報の共有方法など)
 - e. 試験室管理(両者が試験施設にアクセスできるようにするため、試験室管理の役割と責任)
 - f. ドキュメンテーション(当事者間で文書を確認および承認するための手続きの明確化)
 - g. 変更管理(変更のうち、両者が相互に、またFDAに報告する変更の種類は何か。必要な場合はそれぞれの品質ユニットやFDAの承認の必要性に関して検討、合意すべきである。)

※a.からg.については、ガイダンスの中で詳細な項目が記載されている。
- 承認取得者は、FDAへの年次報告義務※があるので、その資料として製造所の年次照査を入手し管理することが一般的

※アメリカでは、MAHとして、年1度、FDAに対して製品ごとに変更や安全性情報を纏めたAnnual Reportを提出することが義務であり、また製品ごとに出荷数量やクレーム件数/分析、変更管理や逸脱情報、安定性データを記載したAnnual Product Reportを作成することが求められる。これらAnnual Reportの提出やAnnual Product Reportの作成は、NDA/BLA holderの義務。

中国

- 医薬品管理法の中で、「國務院の薬事規制部は、製造委託の品質協定に関するガイドラインを策定し、MAH及び委託製造業者が医薬品品質保証に関するそれぞれの義務を果たすためのガイダンス及び監視を提供すること。」とされており、ガイドラインの中で品質協定の内容が示されている。
- 品質契約の具体的要件
 - ① 製造条件、品質管理の状況に対する詳細な監査
 - ② 原材料と製品
 - ・ MAHによるサプライヤーの管理
 - ・ 原材料の購入管理/原材料の受入れ、サンプリング、検査、リリースの管理
 - ・ 製品検査に関する受託者の責任
 - ・ 倉庫管理が適切な要件を満たしていることを確認する方法
 - ・ 原材料および製品の輸送および保管に関する責任
 - ③ クオリフィケーションおよびバリデーション
 - ④ 文書及び記録の管理
 - ⑤ 生産管理(製造日、製造ロット番号、有効期限の作成方法および再処理、再加工、回収等の扱い)
 - ⑥ 品質管理と品質保証
 - ・ 試験室管理(サンプリング/検査/OOS・OOT発生時の取扱い/サンプル保管)
 - ・ 原材料および製品の出荷管理
 - ・ 安定性モニタリング
 - ・ 変更管理(両当事者が変更管理手順を確立する。変更が発生した場合の手順を明確にし、変更のリスクの程度はMAHによって評価され、決定される。受託者は、変更の実施前に保有者の審査と承認を受けるものとする。)
 - ・ 逸脱処理(逸脱処理手順にしたがって処理されることを規定しなければならない。受託者は、すべての逸脱が製品の安全性、有効性、品質管理に与える影響を評価し、影響の程度に応じて分類管理を実施し、保有者に是正措置を報告する。逸脱処理報告書は、保有者の審査及び承認を受けるものとする。)
 - ・ 是正措置・予防措置
 - ・ サプライヤーの評価と承認
 - ・ 製品品質照査
 - ⑦ 苦情および有害事象の報告
 - ⑧ 再委託の禁止および委託試験
 - ⑨ 製品の輸送と回収
 - ⑩ 自己点検
 - ⑪ その他(双方の詳細な企業情報、責任者の氏名・役職・連絡先などコミュニケーションを円滑に行うための情報、医薬品の製造・販売、市販後調査、リスク管理等に関する年次報告書の作成及び実施、医薬品選及制度の確立及び実施、医薬品の不足に関する生産停止報告書の実施についてのMAHが責任を負うことの明確化および受託者はの協力・支援、バージョンと変更履歴)

比較

1. 取決め内容について

- 欧米および中国では日本よりも取決め内容が具体的に示されている。
 - ① 欧州については、2021年7月に発効されたリフレクションペーパーにて、GMPガイドで言及されているさまざまな責任が明確化された。
 - ② 米国、中国では、日本、欧州よりも品質契約で取り決めるべき事項が詳細に示されている。
 - ③ 中国では、品質協定に関するガイドライン及び品質協定のひな型で詳細に示されている。

2. 原薬マスターファイルについて

- 日本と欧州においては、原薬マスターファイルを使用する場合であっても、販売承認取得者が医薬品の品質に責任を負うことを可能にするようができるよう販売承認取得者と原薬製造業者間の取決めの中で明確に対処されている必要があるという点は同じである。欧州では、原薬マスターファイルの公開部分（または同等のもの）にアクセスできることが期待されるとしている。
- 米国、中国についてはガイダンスの中で具体的な記述はない。

(6) 監査

日本

- 製造業者等との取決めの中で定期的な確認（製造開始前の確認及びその後の定期的な確認）について規定し、実施することとしている。

中国

- 販売承認取得者は、医薬品の委託製造業者の品質管理システムの監査を定期的実施し、品質保証及び管理の継続的な能力を監視し保証しなければならない。
- 販売承認取得者は、最低でも毎年一回（ワクチンは四半期ごと、その他高リスク品目は半年に一回）、受託者の現場監督を実施しなければならない（品質協定ひな形）。
- 販売承認取得者はすべての生産材料のサプライヤーの品質監査の実施責任を持つ。

欧州

1. 製造業者への監査が求められている。
2. 原薬製造業者に対する監査
 - 販売承認申請者・取得者が原薬製造業者のGMP遵守状況を確認できるよう、完成品製造業者が適切な資格がある必要がある。
 - 承認申請に当たっては、承認申請者は、製剤の製造業者が原薬製造業者に対し監査を実施することによりGMPの原則とガイドラインに準拠していることを確認したことを示す書面による確認書[QP宣言]を提出することが法的に義務付けられている。QP宣言は、製造業許可保有者のQPからの宣言である。販売承認取得者が、規制当局に対し原薬製造業者のGMPの状況を確認する責任は、医薬品の承認後も続き、製造業者のGMP監査が必要になる。販売承認取得者は、承認事項の変更時にも、最終製品の製造業者からの、原薬製造業者がGMPの原則およびガイドラインに準拠していることの検証を記載した書面による確認を提出する必要がある。GMP遵守のための各サイトの監査は、定期的に、通常は3年以内に実施する必要がある。原薬製造業者のGMP遵守状況が最終製品の製造業者によって確認され、販売承認取得者に送付されることが期待されている。

米国

1. 受託者に対する監査
 - 品質契約の中で、定期的監査、原因に基づく監査、についても規定する必要がある。
2. 医薬品構成要素供給業者に対する監査
 - どちらが医薬品の構成要素の供給業者の監査、認定、監視のプロセスを確立するのは、品質契約の中で決めるべきとされている。FDAは品質契約にすべての構成要素の供給チェーンの完全な説明が含まれることを期待はしていないが、製造プロセスでのさまざまな材料の物理的管理に対する各当事者の役割・責任を明記する必要がある。
3. 試験施設に対する監査
 - 試験室管理に関しては、委託者、受託者双方が試験施設にアクセスできるようにするため、双方の試験室管理の役割と責任を品質契約に記載する必要がある。

比較

- 日本では製造販売業者が原薬製造業者に対して製造管理、品質管理の適切性についての定期的な確認を直接行わなければならないこととなっている
- 中国では販売承認者は委託製造業者の監査を定期的実施することが求められており、すべての生産材料のサプライヤーの品質監査の実施責任を持つ。実地監査の頻度まで品質協定のひな型の中で定められている。
- EUでは原薬製造業者のGMP遵守状況は完成品の製造業者によって確認され、販売承認取得者に連絡されることになっている
- 米国では、品質契約の中で、委託者が受託者のどちらが医薬品構成要素供給業者に対する監査が行うのか取り決めることとなっている。

海外(欧米中)との比較のまとめ

項目	比較
① 製造販売業者(承認取得者)の責任と法的位置づけ	法的に最終製品に責任を負う点では、大きな違いはない。
② 市場出荷責任者	市場出荷責任者については、日本では、製造販売業者側か製造所側かを製造販売業者側が決めるが、海外では、国によって取扱いが異なり、例えば、QPと呼ばれる有資格者が欧州では製造所、中国では販売承認取得者側で行っている。
③ 製造業者等との品質管理についての取決めの必要性和相手	外部に製造委託する場合は、委託製造業者と取決めが必要という点では大きな違いはない。ただし、日本では同一企業内での製造時も取決めは必要。また、欧米では、直接の委託先以外との直接の取決めまでは求められていない。
④ 取決めの方法	文書により取決めが必要であることに違いはない。
⑤ 取決め内容	日本よりも欧米および中国の方がより具体的。
⑥ 監査	原薬製造業者に対する定期的な確認について、欧米では製造業者を通じて行うなど必ずしも販売承認取得者が直接確認を行わなければならないこととはなっていない。一方中国では、販売承認取得者が原材料のサプライヤーの監査責任を持つ。

令和4年3月23日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人山陽小野田市立
山口東京理科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 望月 正隆

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部 薬学科・教授
- (氏名・フリガナ) 下川 昌文 (シモカワ マサフミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。