



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