



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。
- 次に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、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箇所にとりま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