

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。

- 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、所有者と委託施設の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の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。

拘束力のない推奨事項を含む

- 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、密閉箇所にも漏れがある。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非準拠の状態でも製造を継続している。

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は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。