

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と相手	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。