

中国ライフサイエンス・ヘルスケアの法務 第20回

～医薬品MAHによる委託製造の監督管理の強化に関する公告（2023年第132号）～



弁護士法人大江橋法律事務所

高槻 史

PROFILE

1. 初めに

2019年の中国の薬品管理法の改正及びその後の一連の関係法令の改正により、上市許可（医薬品についての販売承認）の取得者（以下「MAH」という）と生産機能の分離が広く認められる（自社製造機能を有さない企業・研究機関による販売承認取得を認める）ようになり、MAHの品質管理責任体制構築義務に関する法令が整備されてきた。

2023年10月17日、MAHが委託製造を行う場合の監督管理責任の強化に関する公告（2023年第132号。以下「本件公告」という）及び医薬品上市許可保有者の委託生産現場の検査ガイドラインに関する通知（薬監総薬管〔2023〕81号）が公布された。本稿では、まず、管理強化公告のポイントを紹介したい。

2. 委託製造許可の厳格な管理

本件公告では、上市許可申請者が委託生産により医薬品を製造する場合の、医薬品生産許可証（B類許可証）の申請（既存のB類許可証の許可事項変更を含む）・審査について、以下の細則を定めた（一部抜粋）。

- ✓ 各省、自治区、直轄市の薬品監督管理部門（以下「省級NMPA」）は厳格に、受託生産企業所在地の省級NMPAが発行したGMP適合性検査告知書、受託生産についての同意意見を厳格に審査し、関連法規及び本件公告に基づき、申請者の現場検査を行い、申請人の重要人員の配備、在職業務状況、品質管理体系の構築・運用状況、生産委託についての管理状況等の内容を審査し、規定に合致する場合にはB類許可証を発行又は関連する変更を許可する。
- ✓ 無菌医薬品の生産を委託する場合、MAHの生産責任者、品質責任者、品質授権者は、少なくとも5年間の医薬品生産及び品質管理の実務経験を有さなければならない、その内少なくとも3年間の無菌医薬品の生産・品質管理の実務経験を有している必要がある。
- ✓ 受託生産企業が所在する省級NMPAは、受託生産を行う企業の申請資料を審査し、GMP適合性検査の関連要件に従って現場検査を行い、GMP適合性検査告知書を発行する。また、既存の往査及びリスク検討を組み合わせて同用量・同生産ラインの検査結果に基

づいて、関連するGMP適合性検査告知書を発行する。

- ✓ 受託生産企業所在地の省級NMPAは、申請資料を受領した後、15営業日以内に、医薬品GMP適合性検査の結果に基づいて、委託生産に同意するかどうかの意見を出さなければならない（但し、現場検査、企業による是正措置、技術審査・評価に要する時間は、当該期間計算に算入しないものとする）。
- ✓ 省級NMPAは、事前協議等の方法を通じて、申請人が薬学、薬理毒性学、医薬品臨床試験等の研究を完成させ、品質基準、商業規模の生産工程検証の完成を始動し、医薬品上市許可確認検証等の準備作業を完了した後に、医薬品生産許可証の発行申請・製造範囲の拡大申請を提出させなければならない。
- ✓ 受託生産企業が以下の不良記録を有する場合、MAHは所在地の省級NMPAに事実の通り報告し、MAHの受託生産企業のGMP適合性状況に対する現場監査報告、受託生産企業の試験検査能力の評価報告及び受託生産企業の以前の違法行為是正善状況の評価報告を提出しなければならない。

不良記録は以下を含む

- (1) 過去1年以内に、2バッチの製品のサンプリグ検査不合格がある場合
- (2) 過去3年以内に、監督検査結論において、医薬品GMP要求不適合となった場合
- (3) 過去5年以内に、医薬品規制法規の重大な違反があるか、又は重要な職員の信用失墜記録がある場合

MAHが所在する省級NMPAは、上記の監査報告書及び評価報告書を審査し、受託生産企業の健全な品質管理体系を確認し、相応の試験検査能力の具備、各種法規の要求を満たすことを確認した上で、委託生産を認可しなければならない。

上記の不良信用記録が存在する場合、医薬品の委託生産期間中、MAHは毎年所在地の省級NMPAに上記の監査報告書及び評価報告書を提出しなければならない、また、MAHは委託生産工程を管理する人員を派遣駐在させて、生産委託工程を管理し、医薬品GMP及び法規の要求を満たすよう確保しなければならない。

MAH所在地の省級NMPAは、毎年MAHに対して全面的監督検査を実施しなければならない、関連する医薬

品の委託生産工程のGMP遵守状況について拡張検査をしなければならない。検査によって不適合が発見された場合には、リスクコントロール措置を講じなければならない。

3. 委託生産の品質管理の強化

本件公告では、MAHによる委託生産管理について、以下の細則を定めた（抜粋）。

- ✓ MAHは、職責を明確にした管理部門を設置し、医薬品の生産経営規模に応じた管理人員を配備し、規定に従って、医薬品製造の全過程をカバーする品質管理体系を確立しなければならない。MAHは、受託生産企業の品質保証能力及びリスク管理能力について評価し、規定に従って受託生産企業との間で品質協議書及び委託生産契約を締結し、受託生産企業が契約に規定された義務を履行し、双方の品質管理システムの有効な接続を確保できるよう監督するものとし、受託生産企業の品質管理体系に対して定期的な実地監査を実施し、生産工程が法定要件を満たすことを確保するものとする。
- ✓ MAHは、材料のサプライヤーを評価・承認し、主な材料サプライヤーの品質管理体系の現地監査を定期的に実施しなければならない。MAHは、原材料、補助材料、医薬品と直接接触する包装材料・容器の受入検査を厳格に管理し、受託生産企業の受入検査結果について定期的にサンプリング監査を実施し、関連材料が医薬品用途の要件・法定基準に適合していることを確認しなければならない。
- ✓ MAHは、医薬品の上市出荷規定を制定し、受託生産企業の検査結果、主要な生産記録、逸脱管理状況を厳格に監査し、関連法規に適合している場合に、品質授権者の署名を経て上市出荷しなければならない。MAHは、製品リスクに応じて生産品質管理、生産管理等についてレビュー・分析を行わなければならない。原則として、四半期に一度以上のリスクアセスメント、是正・予防措置の設定をして継続的に品質管理体系を維持しなければならない。
- ✓ MAHは、試験室を自ら設置して試験を実施するこ

ともでき、受託生産企業に試験を委託することもできるが、受託生産企業の条件、技術水準、品質管理状況については現場検査をしなければならない。原則として、MAH又は受託生産企業は、第三者に試験委託をしてはならないが、個別の検査項目がコストが高く使用頻度が比較的少ない専門的試験設備を使用する場合、第三者試験機関に委託することができる。但し、MAHは第三者試験機関に対してその資格、能力について監査を行い、試験委託契約を締結し、かつMAH所在地の省級NMPAに報告しなければならない。

同一製造ラインで他の製品を製造する場合、MAHと受託生産企業は、「医薬品の共同ライン製造における品質リスク管理ガイドライン」に従い、実行可能な汚染防止策を策定し、汚染と交差汚染のリスクを排除しなければならない。MAHは、受託生産企業による汚染防止措置の実施状況を定期的に確認し、リスク評価に従って必要な検査項目を設定し、検査を実施し、医薬品の品質と安全性を確保しなければならない。委託生産企業は積極的に協力し、委託生産契約において双方の責任と義務を明確にしなければならない。

4. その他

その他、省級又は下部機関の行政監督活動についての方針が規定された。例えば、省級NMPAは、MAHによる自己点検検査の実施を促進しなければならない。自己点検の重点項目として、医薬品の開発、生産、運用、使用の全過程をカバーする品質マネジメントシステムの確立、健全な組織構造の確立、重要な人員の配備、受託生産企業の品質管理体系に対する定期監査、訓練・評価、年次報告書、PV活動、トレーサビリティ等の制度の確立状況、製品リスクと組み合わせた定期的レビュー、自己点検・内部監査の定期的実施などが列挙された。また、生物製剤、漢方薬注射、多成分生化学医薬品の生産委託、小児用医薬品等の一部の項目の重点管理方針などが規定されている。

具体的な事案に関するお問い合わせ ☒ メールアドレス： info_china@ohebashi.com

本ニュースレターの発行元は弁護士法人大江橋法律事務所です。弁護士法人大江橋法律事務所は、1981年に設立された日本の総合法律事務所です。東京、大阪、名古屋、海外は上海にオフィスを構えており、主に企業法務を中心とした法的サービスを提供しております。本ニュースレターの内容は、一般的な情報提供に止まるものであり、個別具体的なケースに関する法的アドバイスを想定したものではありません。本ニュースレターの内容につきましては、一切の責任を負わないものとさせていただきます。法律・裁判例に関する情報及びその対応等については本ニュースレターのみに依拠されるべきでなく、必要に応じて別途弁護士のアドバイスをお受け頂ければと存じます。