

Current Situation

GMP related guidelines and notifications are issued by MHLW. MHLW ask PMDA and prefectural inspectorates comments for drafts prior to public consultation, but there is no written procedure.

A coordination meeting by the representatives of MHLW, PMDA and prefectural inspectorates is held regularly under the leadership by MHLW. A joint inspection seminar visiting actual manufacturing site is held once a year as one of the programs under the coordination meeting. Currently, there is no written procedure for those activities.

MHLW request that each inspectorate should establish quality system, and most of the inspectorates established it, but there is a difference in the pace of establishment.

National Institute of Public Health provide a one month training course for GMP inspectors once a year, around 30 inspectors from PMDA and prefectural inspectorates attend the seminar every year.

5

Step forward

A study group is organized to discuss adequate quality system covering all the inspectorates in Japan, and international harmonization of the inspection system.

Focus of the study:

1. Establish more solid system coordinating MHLW, PMDA and prefectural inspectorates.
2. Reinforce training system for inspectors.
3. International cooperation through the activities of MRA, ICH, PIC/S, etc.

6

ZLG 訪問報告

日時：平成 23 年 4 月 14 日

訪問者：檜山 行雄、木納 康博、長嶋 孝司

対応者：Dr. Sabine Paris, Head of Department, Medical Product
Dr. Leonie Zimmermann, Head of Unit, Coordination
Ms. Melanie Graf, Quality System for the Surveillance of Medicinal Products

内容：

これまでの調査で、ドイツにおいて、16 の州政府が GMP 査察を行っており、それらの調整組織として ZLG が設置されていることと、その活動内容については知られている。我が国においても、国際整合性を考慮した GMP 査察の強化の検討の進展にともない、組織の運営等に関するより詳細な情報を収集する必要があるため、今回の訪問を計画した。また、今回、ZLG の活動の一環として行われているエキスパートグループの第一グループである品質システムグループの会議が行われていて、短時間ではあったが、そのリーダーに会い、会議の運営について話を聞くことができた。

これまでの情報では組織の形態は出来ているが、一部活動が伴っていない部分もあると思われていたが、今回の訪問において、システムは機能しているように思われた。日本で、国際整合性のある査察体制の強化をはかる上で、参考になる情報が得られたとともに、強化のためになすべきことが多々あることを実感した。

Dr. Zimmermann よりドイツにおける医薬品の監督について、Ms. Graf より ZLG の品質システムについてのプレゼンテーションがあった。以下、概略を記す。

◎ドイツにおける医薬品の監督

ドイツの Drug-Law で、連邦政府が販売承認、治験承認、ファーマコビジランス、品質異常発生時の Rapid Alert System の権限を有し、州政府が製造/輸入業許可、査察、GMP 証明、収去・試験の権限を有することが規定されている。

連邦レベルでは、Ministry of Health の下に BfArM や Paul-Ehlich 研究所がある。州レベルでは州厚生省 (Laender Ministry) の下に地方事務所 (District Authority - Inspectorate) がある。州厚生大臣の集まりとして Ministers Board, 州厚生省の Head of Department の集まりとして Laender Board がある。ZLG の文書類は、Expert Group で作成し、Laender Board、Ministers Board で承認されて発効する。業許可、GMP 証明、輸出入の証明類の情報は各州でドイツの中央システムに入力し、

そこから Eudra GMP に自動的に入力される。

業許可、GMP 証明は EU のシステムに従って行われる。業許可は製造所全体を査察し、GMP 証明は品目あるいは製造区分に限定して査察する。

試験機関である OMCL は、持っている州と無い州がある。OMCL は ZLG の品質システムに組み込まれており、OMCL の Expert Group がある。この点は日本の場合弱いので、対応について検討する必要がある。

なお、ZLG は調整機関であり、決定や行政処分等を行わない。

◎ZLG のタスクとして以下の 5 つがある。

- 1) 品質システムの確立と維持
- 2) ガイドラインの作成－エキスパートグループ (EFG) を通じて行う。

EFG 01:品質保証	EFG 02:査察、GMP ガイド
EFG 03:無菌医薬品	EFG 04:バイオテクノロジー、組織製品
EFG 05:治験	EFG 06:血液、血液製剤
EFG 07:原薬	EFG 08:OMCL s (試験検査機関)
EFG 09:空き	EFG 10:クオリフィケーション、バリデーション
EFG 11:コンピュータ	EFG 12:放射性医薬品
EFG 13/14:動物薬、治療用医薬品	
	EFG 16:動物用ワクチン
- 3) 情報管理、トレーニング
- 4) 調整
- 5) 国際的な事項に関するドイツの窓口

1) 品質システム

MRA (EC-カナダ、EC-日本) を締結するために確立する必要があった。(カナダは締結するにあたって EC 内の各国ごとに確認した、ドイツでは各州が同等であることを示す必要があった。)

EU の Compilation of Community Procedure でも以下の項目が規定されている。

- * 査察官のトレーニング (各人 10 日/年)
- * 製造業許可
- * 査察計画
- * 査察の実施とフォローアップ
- * 査察報告
- * 違反及び品質異常に対する処置
- * サンプル収去
- * 内部監査

ドイツの administrative regulation である AMG VwV に規定されている。

文書体系

最上位の文書は Quality Policy であり、その下に Quality Management Manual があり、17 件の文書で構成されている。最下位の文書は Quality Assurance Manual で 55 件の SOP で構成されていて、地方事務所レベルの活動を規定している。また、査察ツール (AIDE MEMOIR) を作成しており、現在 11 種ある。

内部監査

2 つの州からチームを編成して他の州の監査を行う。

他に EU の GMP/GDP Inspectors Working Group が行う Joint Audit プログラムがあるが、ドイツはこの 10 年くらいは受けていないとのこと。ドイツが EU の Joint Audit プログラムで欧州内の他の国の監査を行う場合は、州政府の査察官から選定するが、この資格がある人は 7 人とのこと。

2) エキスパートグループの活動

* 定期的なグループミーティング

* 地方査察事務所のエキスパートと連邦のエキスパートで構成

* 情報と経験を交換する

* 各グループのトピックと決定事項、作成された文書は ZLG の組織内の人のみアクセス出来る www.zlg.de というサイトに収載され、各査察官に伝えられる。

* 医薬品の監視に関する品質システム文書を作成する

* 定期トレーニングを実施する

* GMP ワークショップを含めて年次大会を開催する

訪問当日第一グループである品質システムグループのミーティングがあるということで、会議がちょうど終了したタイミングで会議室を訪問し、グループ長に話を聞くことができた。

このグループは各州のエキスパート代表と連邦研究所代表で構成される。議題はグループ長が決める。今回は SOP (55 の SOP がある) の見直し (モニター) と逸脱報告、是正処置。議事録はグループ長がまとめてグループメンバーの確認をとって www.zlg.de に載せる。

今回の会期は初日の午後と 2 日目の午前であった (0.5 日 X 2)。旅費は各州が負担する

3) 情報管理、トレーニング

業界からの質問は ZLG がまとめて受け付ける。

PIC/S 等のトレーニングは ZLG が出席者を決める。参加費用は各州からの拠出

金による ZLG の予算から出す。出席者はレポートを提出し、www.zkg.de を通じて全査察官に伝える。

SOP 管理は ZLG の Ms. Graf が担当で、モニタリング (3 年ごとに改訂の要否をチェックする。これはデータベース上で行う。)、バージョン管理、原本の保管、承認プロセスの管理、発行、等の業務を行っている。

SOP は州ごとの変更はマイナーな変更しか許されない。主要部分は全州統一である。

4) 4)、5) 調整及び国際的な事項に関するドイツの窓口

ドイツ国内の調整と EU, 或いはその他の国とドイツ国内との間の調整を行う。

以上

Drug Supervision in Germany

Dr. Léonie Zimmermann

Central Coordination Unit
Central Authority of the Laender for Health
Protection Regarding Medicinal Products and
Medical Devices



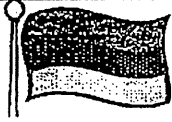
14. April 2011

www.zlg.de

Drug Supervision in Germany

Structure and Competence within the Health
system the Federal Republic of Germany

The Federal Republic of Germany



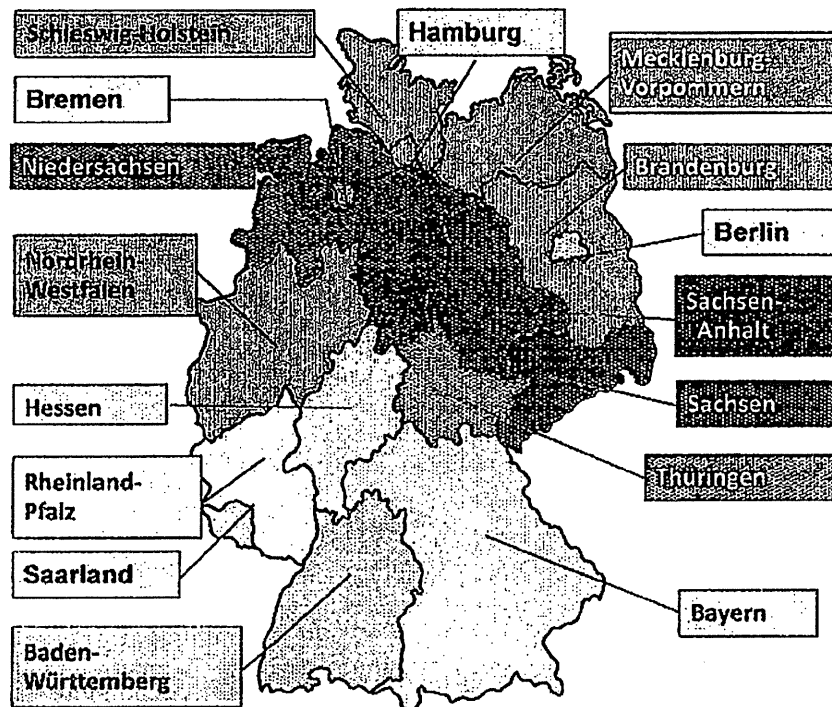
- structure defined in the Basic Law (Constitution)
- 16 Laender
- all together forming the Federal Republic
- competence of Federation and of the Laender



3



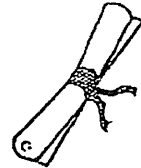
German Laender



4



Basic Law (The German Constitution)



- defines functions of the state bodies
- distribution of competence between Federation and the Laender
- execution of national power and fulfilment of national duties on Laender level
(Art. 30 Basic Law)

Federation



Laender

5



Division of State Power

Federal Laws regulate

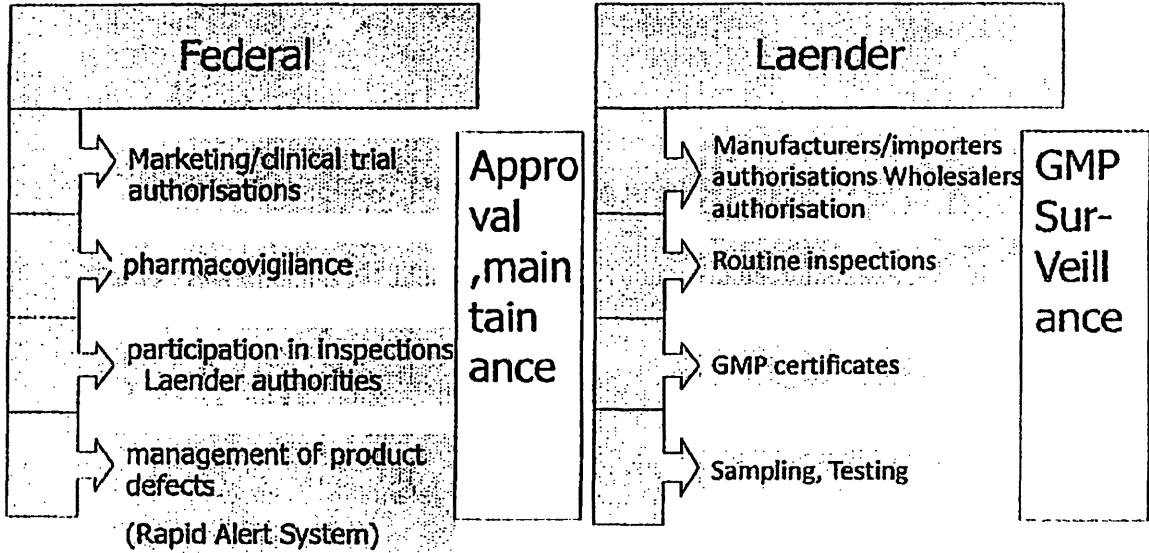


- areas of common interest
(e.g. **Drug Law**, Law on Medical Devices, Transfusion Act)
- **executed** by the Laender as matters on their own (Art. 84 Basic Law)
- „competent authority“ = Laender authority, if not otherwise defined

6



Drug-Law



7



Authorities

Federal level

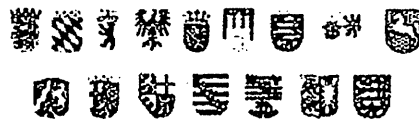


Ministry of Health

Federal Authorities (Institutes)



Laender level



16 Ministries

District Authorities (Inspectorates)

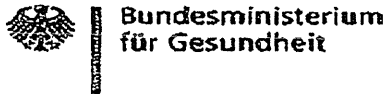


8



Federal Authorities (human medicinal products)

Federal level



Ministry of Health



Federal Authorities
(Institutes)



9



Drug Supervision Administration Federal Level –Marketing Authorisation



- marketing and clinical trial authorisations
- dossier-related inspections
- pharmacovigilance management
- pharmacovigilance inspections
- management of product defects (Rapid Alert System)
- participation in inspections of the Laender authorities

10



Drug Supervision Administration Federal Level –Types of products



Federal Institute for Medicinal Products and Medical Devices
„Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte“

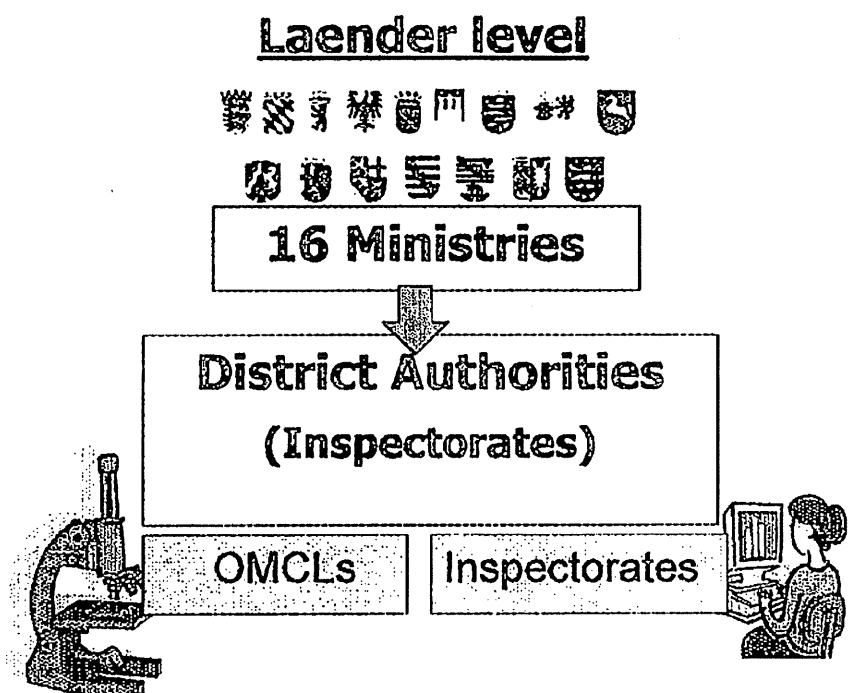
- medicinal products (human drugs)
- medical devices
- narcotics

Federal Institute for Sera and Vaccines
„Paul-Ehrlich-Institut“

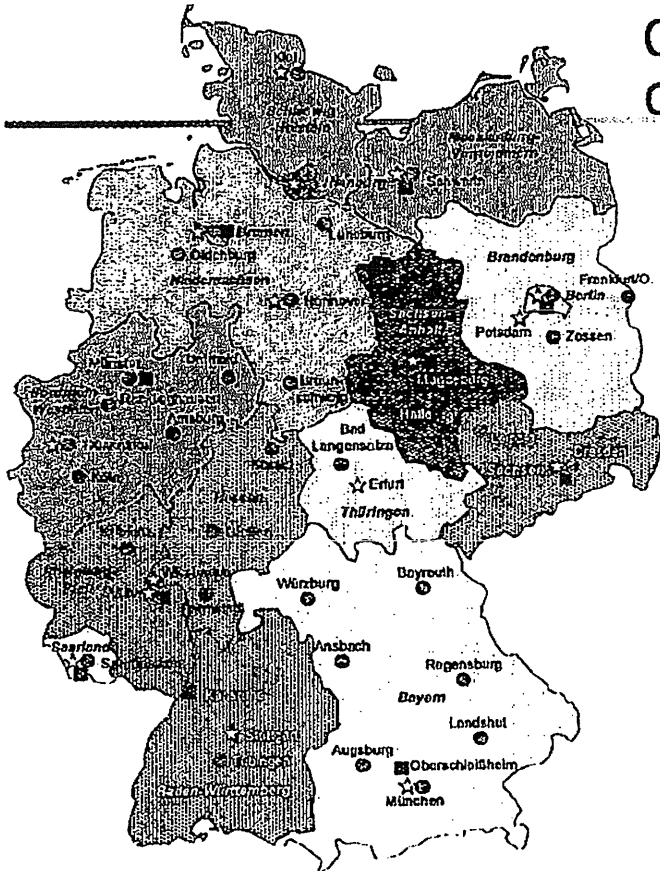
- sera
- vaccines
- blood products
- test allergens / -sera / -antigens
- tissue preparations
- ATMPs



Authorities on the Laender Level



Drug Supervision 添付資料 4 Competent Authorities of the Laender

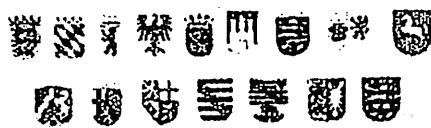


☆	Health Ministry of the Laender
⊗	GMP Inspectorate
■	OMCL

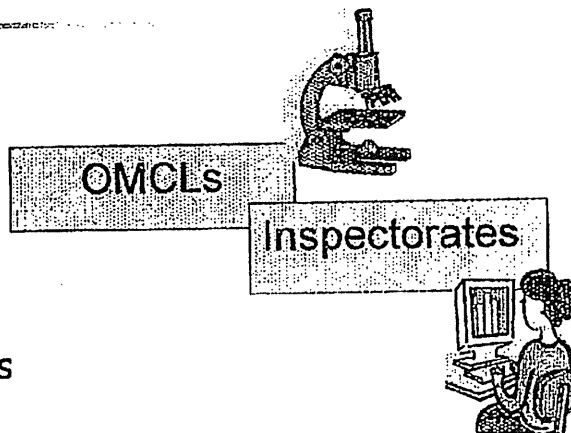
22 Ministries of the Laender
27 GMP Inspectorates
9 OMCLs



Drug Supervision Administration Laender Level – GMP-Surveillance



Ministries of 16 Laender



- GMP/GCP/GDP inspections
- GMP certificates
- manufacturers/importers authorisation
- export certificates
- drug testing



Drug Supervision Administration LaenderLevel–Measures of competent authorities

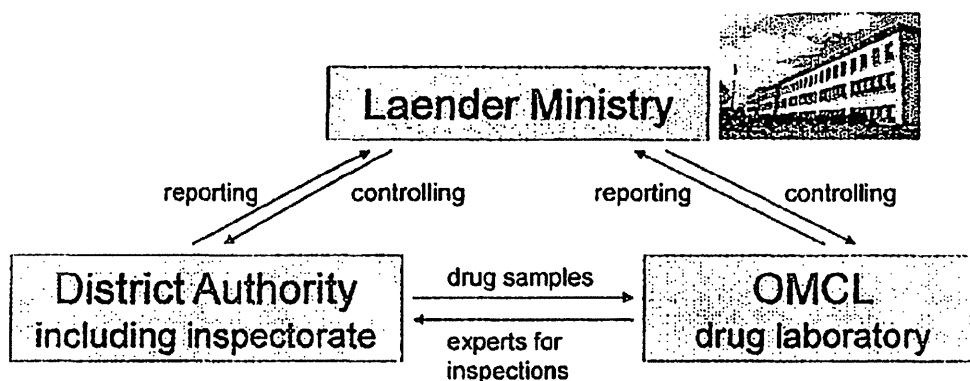
- Prohibition of marketing of medicinal products or active substances
- Withdrawal or revocation of Manufacturers/ Importers Authorisation, GMP Certificates (§ 18 AMG)
- Order the withdrawal from the market
- Seizure of medicinal products
- Seizure of advertising material
- Administrative fines (§ 97 AMG)
- Criminal activities regarding §§ 95 and 96 AMG: Obligation to inform the Public Prosecution Service



15



Interaction of Laender Authorities



- Regierungspräsidium
- Bezirksregierung
- Regierung
- Landesamt



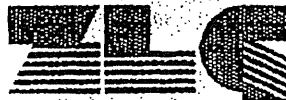
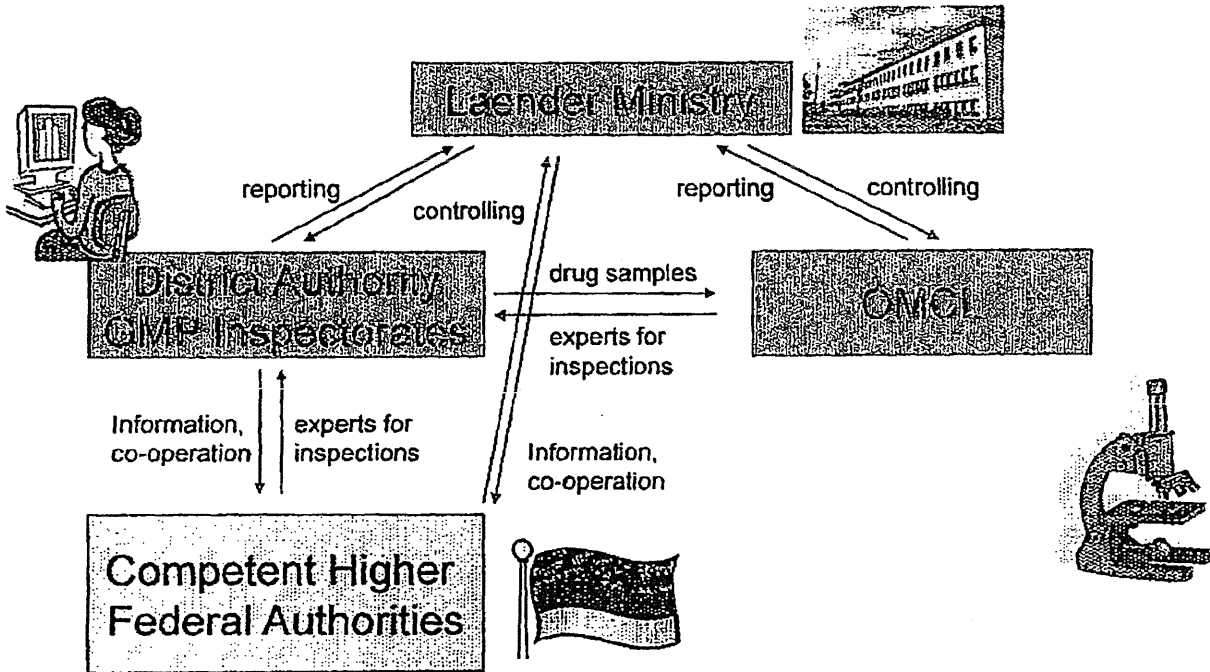
- Arzneimittel-untersuchungsstelle



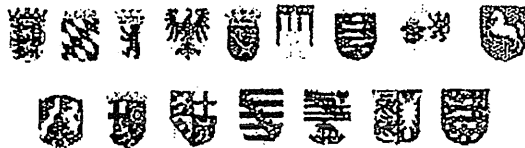
16



Interaction of all Authorities affected by Drug Law



Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten



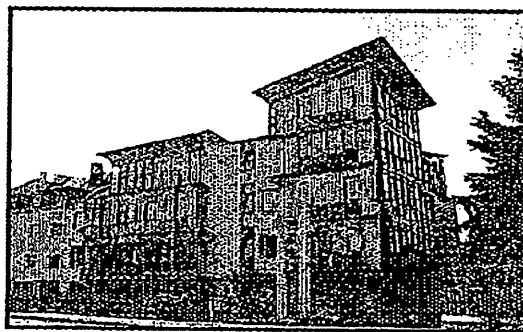
Central Authority of the Laender for Health Protection with regard to Medicinal Products and Medical Devices



Drug Supervision in Germany

Establishment of the
Central Authority of the Laender for Health
Protection with regard to
Medicinal Products and Medical Devices

ZLG



19



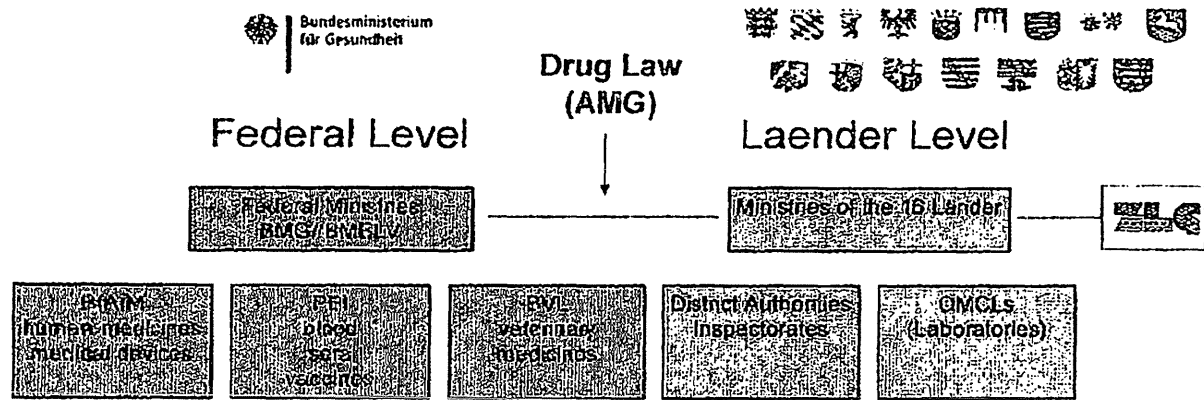
ZLG - History

- 1994: Foundation as Central Authority of the Laender regarding medical devices
- 1997: Decision to enlarge ZLG's tasks (following the MRAs EC-Canada and EC-Japan in the sector GMP)
- 1999: Central Coordination Unit for Medicinal Products inter alia to install and maintain a Quality System for the Inspectorates

20



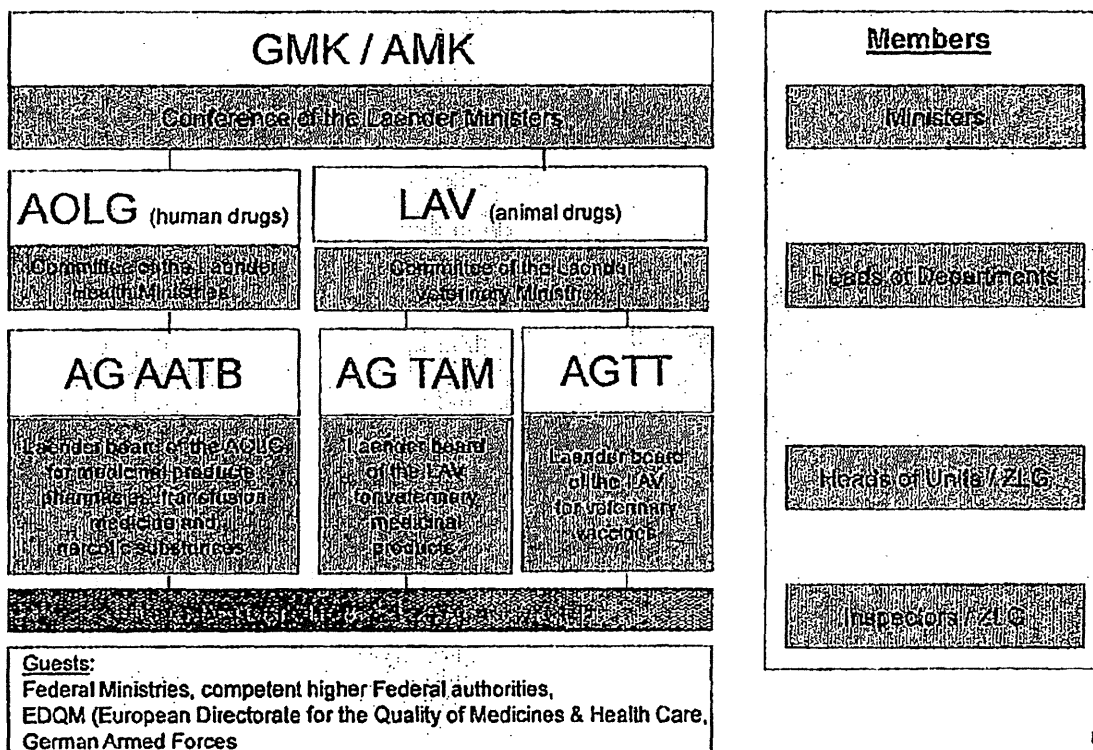
Need for Coordination within the Drug Supervision Administration



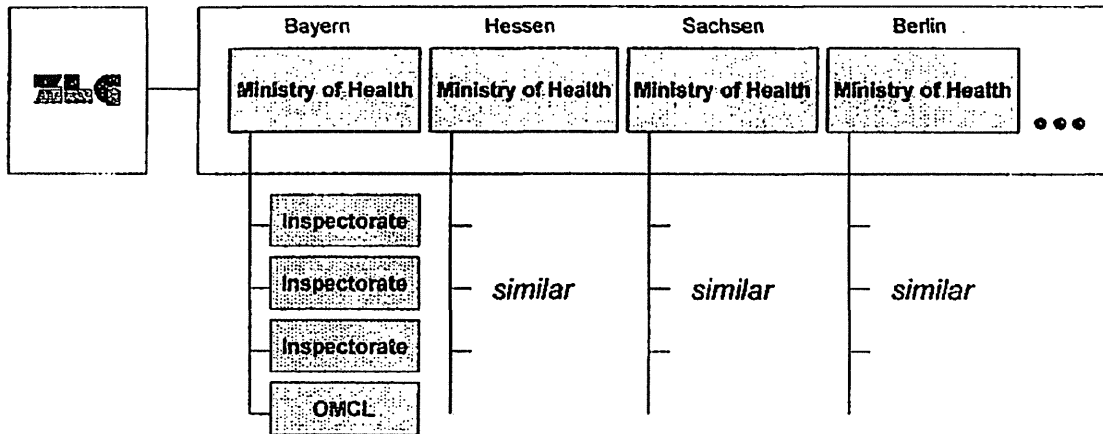
- marketing authorisations
- dossier-related inspections
- pharmacovigilance management
- management of product defects (Rapid Alert System)
- GMP/GCP inspections
- GMP certificates
- manufacturers/importers authorisations
- export certificates
- drug testing



Laender Boards / Committees



Structure: Laender Ministries of Health (and/or Consumer Protection)

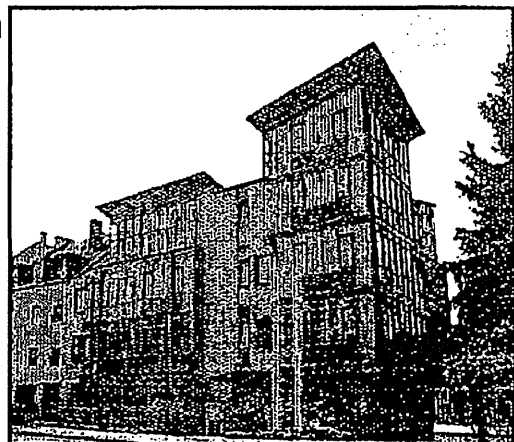


23



Tasks of ZLG Medicinal Products / Central Coordination Unit

- Quality System
- Information Management, Training
- Coordination, Project Management, Representation on EU and international Level
- National Contact Point
- Observation of Trade of medicines via Internet



24



Tasks of ZLG

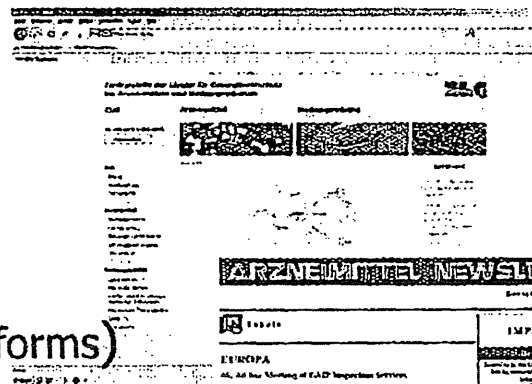
Information, Management, Training

25



Information Management, Training

- www.zlg.de
 - ongoing information tool
 - contact details of authorities
 - document management
(legislation, QM-documents, forms)
- Newsletter
- Central analysis and interpretation of documents and data
- Compilation of periodic reports (overview of activities)
- Annual inspectors training session



26



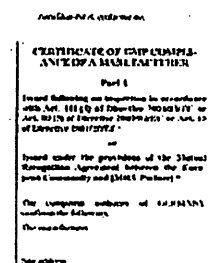
Tasks of ZLG National Contact Point

27



National Contact Point

- Exchange of GMP-Information
- Exchange of MRA-Certificates
- Coordination of CxMP-Inspections
- Coordination of OMCL-Activities
- Coordination of CAP-Sampling
- Coordination of third country inspections



28



Tasks of ZLG

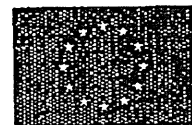
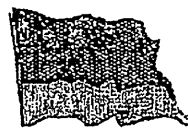
Coordination,
Project Management, Representation on EU and
international Level

29



Coordination and Representation

- Laender boards
- Expert Groups
- GMP/GDP Inspectors Working Group at EMEA
- Joint Audit Programme of the EU
- Twinning programmes
- PIC/S
- (WHO)



30

