

12:00-12:15 Comments and discussion

12:15-12:30 Conclusion of the Seminar

(Helena Paula Baião, Portugal (PIC/S chairperson))

12:30-12:45 Invitation to the 2013 PIC/S Seminar in Canada

(Stephanie Reid, Canada)

12:45-13:00 Closing

セミナー全体の概要：

PIC/S コミッティーミーティングに引き続いて行われたセミナーであり、昨年米国 FDA と同時に加盟したウクライナが旧ソ連圏での初の加盟国として開催した。医薬分野でのウクライナのプレゼンスをデモンストレーションする行事の様相を呈していた。

今回のセミナーはクオリフィケーション及びバリデーションというテーマであり、GMP 査察で重要な位置を占める分野であるとともに、最近 FDA 及び EMA がバリデーションに関するガイドラインを改訂しているように、新しい傾向が注目されている分野に関する見識を深めるものであり、タイムリーな内容であった。

FDA のバリデーションガイドライン改訂の担当者の講演において、従来一般にプロセスバリデーションのロット数が少なく済む事ばかり言われていたが、そのための裏付けとして必要なデータ、商業生産開始後に必要なデータが大量に必要とされることが再認識された。その他、RTRT 及び PAT 申請に対し、審査部署と協力した査察部署の対応、査察でのリスク評価の重要性等の講義およびワークショップでの議論があった。これらを持ち帰り、部内および調査当局会議を通じた都道府県で利用できるようにしていく必要がある。

RTRT や PAT のような新しい傾向に対する取り組みは欧米の当局に比べ多少の遅れはあると思われるが、ワークショップでのグループ討議での内容を見ると我々の査察技術レベルとしては良い水準にあると思われた。英語でのコミュニケーションのハードを克服し、PIC/S 活動に積極的に貢献できるような体制にする必要がある。

セミナー毎の概要：

10月3日（1日目）

SEMINAR TENTATIVE PROGRAMME

(1) Minister of Health of Ukraine, Ms. Raisa Bohatyriova による開会挨拶

ウクライナが旧ソ連圏で初めて国際基準の医薬品規制システムを取り入れ、それに対応した国である旨、また、米国 FDA と同時加盟であったこと等を強調し、国際的なメカニズムの中で活動する旨の表明があった。

今回のセミナーのテーマに触れ、最新の要求に対応した高品質の医薬品を供給するための活動を行うことにより、ヘルスケアシステムの中で重要な位置づけとするというような主旨のスピーチであった。

(2) PIC/S 会長の挨拶

セミナーに先だって開催されたコミッティーミーティングにおいて、新たなメンバーとしてインドネシアを迎え、ニュージーランドと台湾の加盟申請が承認されたことが報告された。

(3) ウクライナ当局 SAUMP の Chairman である Mr. Oleksiy Solovyov の挨拶

ウクライナの医薬品の国産比率は 1/3 で、量が多いが単価が低いため売上ベースは低い、OTC と処方薬が半々とのこと。

製造、流通ともに規制を行っている。公的試験機関は 27 で、国の試験機関もあり、欧州の公的試験機関のネットワークのメンバーとなっている。

Session I

(4) New Approaches to Validation and Qualification

Ms. Grace E. MacNally, US FDA

FDA の地方事務所で査察を行い、CDER に移ってガイドライン作成に係わった人の講演であった。

2011年の FDA のバリデーションガイドラインの改訂のポイントについての講演であった。

新しい FDA のガイドラインについては、承認時のロット数ばかりがクローズアップされているが、今回の講演では①開発時の工程設計が不十分である事は患者へのリスクであるということで、開発時に十分な検討を行うこと、②プロセスオプティメーションの第2段階では工程に付随する変動要因を十分に把握すること、そのためには高度な工程設計の理解が必要であること、③商業生産に移った第3段階でも工程が初期の目的を達成している事を統計的に示せるまでは通常の試験以上の試験を行うこと、さらに商業生産を行っている限り、継続してバリデートされた状態を維持していることを、工程能力をモニターして確認することを求めているとのこと、承認時のバリデーションのロット数を減らすための要求が高度かつ大量であることが示された。

開発時にこのような要求がなかった既存品についても、工程設計のデータは見ないが、工程および製品が管理された状態であることを確認するための継続的プログラム（新開発品の第1段階、第2段階で行う事の一部を含むもの）を査察で見るとのことであった。

また、講演では品質はどのようにして測るのかという点から、サンプリングの問題点について触れていた。一回のサンプリングによる試験結果は確率的なものであり、ロットの他の部分について完全に示すものではない。サンプルサイズ、工程の変動、及び統計的確率に依存している。統計的な品質管理に基づいて製品の出荷判定を行わなければならないとのことであった。

タイプ1のエラー（本当は合格であるのに不合格の結果となる）は製造業者のリスクであるが、タイプ2のエラー（本当は不合格であるのに合格となる）は患者のリスクであるとのことであった。

(5) PAT: Theory and practice

Mr. Des Makohon (MHRA UK)

英国 MHRA の査察官であり、EMA の PAT チームメンバーで、審査官と合同で査察を行っている。企業での Qualified Person から MHRA 査察官となった方の講演である。

欧州の中央申請で現在までに約30件の PAT 申請があるとのことであった。

PAT の具体的な技術的説明でなく、概念的な内容であった。

前の講演と同様、品質保証のために工程を知り、変動要因を把握することが重要であることを強調していた。PAT はリアルタイムに変動を監視できる continuous real time quality control の手段であるといっていたのが印象的であった。

査察において留意すること

- ・ 査察官、審査官ともに事前の資料の読み込みが必要
- ・ 製造所での概要説明の一部は、より専門的なものを用意してもらう
- ・ 査察では PAT/RTTR/QbD に重点を置くようにする
- ・ 製造所の品質システムが新技術に対応できるものであるか評価する
- ・ 製造所において、継続的改善がどのように機能しているか、統計モデルの再評価を定期的に行っているか、逸脱をどのように究明しているかを見る
- ・ 専門性を持ったより多くの査察官が必要

査察の指摘事項の例 1

- ・ NIR で重要なパラメータがカバーしきれないために、NIR を使っても仕方ないところで無駄に使用していた。
- ・ 前のロット終了後の NIR センサー窓口の清掃不十分で次のロットのモニターができず、途中で工程を止めていた。
- ・ 多変数解析モデルが不適切なものを使っていた。
- ・ 多変数解析モデルについて、通常から外れた値が出た際やアウトライヤーの結果が出た場合の処置手順がなかった。
- ・ RTR で用いている重要なデータのプリントアウトがなかった。
- ・ PAT 工程で副原料について要求されている品質について管理するのに十分な規格が設定されていなかった。
- ・ コンピュータの故障により PAT に必要な十分なサンプルが採取されていなかった。

査察での指摘事項の例 2

- ・ 接続されている2つのコンピュータシステムのタイマーが同期していなかったため、サンプリングのタイミングがずれて PAT データ取得の間隔がずれていた。

- ・逸脱が発生した場合にデザインスペースを狭めるメカニズムがなかった。
- ・RTR の妥当性を示すためにはデータが不十分であった。
- ・製品の保管中の物理的変化で溶出特性に好ましくない影響が出た。
- ・オペレータがエラーを犯して PAT データを失い、従来法に戻って処理した。

注目されるようになった点

- ・PAT の適用には大量のサンプルサイズが必要である。
- ・企業は統計的な合格基準を設定すべき。
- ・プローブと製品との相互作用が見られた。(分解、原料の分離等)
- ・スケールアップにおいて予測できない問題点が発生した。

(6) EU Guideline on RTR testing

Ms. Lina Ertle (Quality Assessor, ANSM)

企業での QC の管理者からフランス当局の査察官となり品質審査部署の責任者となった。EMA と EDQM の PAT チームメンバーであり、EMA の品質ワーキングパーティのメンバーである方の講演であった。

EU の RTRT ガイドラインは以前パラメトリックリリースのガイドラインであったものを改訂して作成された。最終滅菌製品に関する部分はそのまま残している。

治験薬は対象外。

RTRT の承認および取り消しは、ともに審査官と査察官の判断により行われる。

新製品と既存品の従来法から RTRT への切り替えの両方をカバーしている。

製造所と品目を特定して承認される。

Enhanced knowledge が重要。

RTRT 法と製品試験との関係が分かっている事。

RTRT としても、製品規格試験法は必要：安定性モニタリング、収去試験

試験成績書には RTRT で代用された規格についても、試験を行った場合には適合となるであろう項目として記載すること。

審査官と査察官の協力についてブレインストーミングを行った。

査察官が全ての RTRT 申請の承認に関与すべきか

場合による。新規の複雑な技術の場合は承認前査察すべき。

製品試験に沿った at line test を強化するような場合は次回の定期査察で確認すれば良い。

協力をを行うタイミング

審査官が、審査の過程で査察を行う必要性を見出したら担当部署にコンタクトする。査察のタイミングは商業スケールでの関連するデータがどの程度得られているかに依存する。

製品試験と RTRT の結果との比較データは審査官と査察官のどちらがみるべきか。

承認時は十分なデータが取りきっていない可能性が大である。(→査察で
見ることになると考えられる。)

輸入先での再試験

Directive 2001/83/EC では通常は輸入時に承認規格の全項目の試験が必要である。

RTRT が承認されるとこのような試験は免除されるが、確認試験のみは必要。(パラメトリックリリースの場合と同じ)

(7) Practical Experience in Implementation

New Validation Approaches

Dr. Stephan Ronninger, F. Hoffmann La Roche

従来のアプローチに基づくプロセスバリデーションと、Enhanced アプローチに基づく Continuous Process Verification の比較について、ICH Q8, 9, 10 のリスクベースの品質マネジメントシステムとの関連で説明が行われた。概念的なプレゼンテーションであった。

SESSION II

(8) Qualification of Production Equipment: Industry View

Mr. Robert E. Chew, ISPE

Qualification は、設備が使用目的に適している事を確認する事であり、品質保証のプロセスとして実施すべきものである。したがって、QA の計画から報告書の承認までの関与が必要であり、文書化、逸脱管理等が求められる。

プロトコルの主要部分は設計規格、業者からの情報、クオリフィケーションの SOP からなる。

使用に適しているということは、製品品質を保証する事と、強固な管理戦略によるものであり、工程要求を達成し、製品品質に及ぼすリスクを管理することである。

設備のクオリフィケーションのための検証には以下を含む

- ・ 納入前の検査
- ・ 設置中の検査
- ・ 自動制御 integrator の構造検査
- ・ 最終検査
- ・ 製造所での受入検査
- ・ 機能試験
- ・ (実際の使用) サイクル開発
- ・ 稼働性能試験

上記について、誰がこれらの試験検査活動の内容と方法を決定し、事前承認、変更

承認、逸脱処理の承認、完了の承認を行うか、という点についての管理が必要。QA が関与すること。

設備のクオリフィケーションのガイドとして ISPE が関与してリスクベースのアプローチを取り込んだ ASTM E2500 を作成した。

(9) Approaches to the Qualification of Production Equipment

An Inspector's View

Dr. Kevin O' Donnell, IMB

従来の設備のクオリフィケーションには、科学的かつリスクベースのアプローチが欠けていた。

現在の PIC/S GMP ガイドラインではクオリフィケーションに関する記載は十分ではない。

査察において、分厚いプロトコールがあっても、当該設備にとって重要な機能が試験されていなかったり、重要なパラメータに抜けがあったりしており、しばしば、クオリファイするために適用する合否基準がなかったり、曖昧であったりする例がある。

クオリフィケーションを外部委託に任せきりで、重要項目について十分把握していない場合がある。

クオリフィケーションにおいてリスク管理が必要 - 施設・設備の機能に問題を起こした場合に、品質にどのように影響し、それが患者に対してどのようなリスクを及ぼすかを考慮してプロトコールを作成する必要がある。

クオリフィケーションに関する指摘の実例

A: トンネル滅菌機でプローブ 1 つしか試験しておらず、内部の温度の均一性についてチェック項目になかったが、それに対する妥当性の説明がなかった。

B: ある製造所において以下の複数の不適が見られた。

- ・ 差圧計がクオリフィケーションの対象となっていなかった。
- ・ 凍結乾燥区域の出入り口のエアロックにおいて、赤と緑のライトで視覚的インターロックシステムとなっていたが、査察時に機能していなかった。
- ・ 差圧が差圧図の設定では陰圧のはずの部屋が実際の差圧計の数値は陽圧であった。
- ・ 別の部屋ではドアを開けても差圧計の針は動かなかった。

C: 堀場製のレーザー散乱粒度分布計のクオリフィケーションにおいて、この計測器の重要パラメータがリストアップされておらず、それに対する妥当性の説明がなかった。実際にこの計測器に内蔵しているポンプのセッティングが 15 種類あるのにクオリフィケーションでは No.2 のセッティング 1 種しか試験していなかった。この計器で実際に原薬の試験をする際には No. 6 のセッティングまで使用していた。レーザー光の強度はこの計器の機能において重要な因子である

が測定していなかった。

工程変更の際に、変更された工程パラメータに対し、以前の設備のクオリフィケーションが有効かどうかをチェックする必要があるが、それがされていない場合があるので注意が必要である。

クオリフィケーションの参考文書としては

- ・ ISPE のベースラインガイド
- ・ GAMP5
- ・ ASTM E2500-07
- ・ HTM-2010

があるが、査察官はこれらにあまりなじみがない。

また、PAT で使用される機器もなじみがない。知らない機器については以下の質問をすると良い。

- ・ その機器に用いられている技術は何か
 - ・ その機器の見取り図
 - ・ その機器の主要な機能はどのようなものか
 - ・ その機器を使用する際の重要な管理項目は何か
 - ・ その機器を使用していて、現在までに発生した問題はどのようなものがあるか
- クオリフィケーションにおいて、品質リスク管理が用いられるようになってきている。表面的なリスク管理でなく、科学的に妥当なものでなければならない。

(→本年 1 2 月にウイーンで開催される品質リスク管理に関するエキスパートサークルに出席すると良いとのことであった。)

個々の設備について、一度クオリフィケーションを行ってその後行っていない場合があるので、定期照査でクオリフィケーションの状態について照査しているかをチェックすると良い。

ASTM E2500-07 の概要 (未だそれほど使われてはいないようである)

以下の 4 つの要素からなる

- ・ 要求事項について規定すること
- ・ 設備の規格と設計
- ・ 検証
- ・ 合否判定

サポートするプロセスとして、リスク管理、設計の照査、変更管理の 3 つがある。

要求事項は以下に基づくこと

- ・ 製品情報とそれに対する理解
- ・ 工程に関する情報とそれに対する理解
- ・ 規制要件
- ・ 会社の品質に関する要求

(10) How to evaluate if a manufacturing process has been (is) validated

Ms. Grace E. MacNally, US FDA

バリデーションの評価とは、製造業者が、自社の工程がバリデートされていること（所定の品質の製品を定常的に供給すること）を示すためにどのような科学的な事実を持っているかについて問うことである。

会社はステージ1で科学的に高度な工程設計を行い商業生産の工程の案を作成する。

ステージ1から2への移行段階でスケール依存の変動要因とスケール依存しない変動要因を把握することを含めて工程の理解をする。

ステージ2で、科学的な事実を伴って、工程が所定の品質の製品を定常的に供給することを示す。

規制側は、品質がどのように規定され、それをどのように測定するかという事に関してどのような科学的な事実がどれだけあるかをチェックする。

PAT等の進歩した技術を応用した工程では異なったアプローチをとることになり、工程設計を行う段階と工程のクオリフィケーションを行う段階において、測定技術と、測定された品質特性に関する管理ループに焦点を当てる。

FDAのPATのガイドラインは工程の理解について強調しており、工程が良く理解されているということは、

- ・変動要因がすべて把握されており、説明されている。
- ・変動要因が工程において管理されている。
- ・製品品質特性が、使用する原料、工程パラメータ、製造、環境およびその他の条件に関して設定されたデザインスペースの全範囲で正確に、信頼を持って予想される。

ということである。

以上が機能しているか否かを商業スケールで最初にデモンストレーションするのがステージ2である。

その要素は以下のものである。

- ・商業プラント、設備及びユーティリティ
- ・トレーニングされた作業員及び他の要員
- ・品質部門により承認されたマスターバッチレコードおよび付帯のモニタリング、データ収集データ解析等の手順
- ・品質部門により承認された商業生産用の原材料
- ・クオリファイされた商業生産用の試験検査システム

ステージ2で製造された個々のバッチ及び全体的な工程能力に関して、我々としては以下の確認を行うこと。

- ・測定法と統計的なツール、できれば、決定および結論の根拠となったもの。

- ・妥当で、科学的であるか
- ・ステージ 2 の試験の実施内容は製品/工程の複雑さとその理解の内容に沿ったものであるか
- ・試験の結論を出す前に試験は終了しているか
- ・商業的供給開始のために工程がクオリファイされていると宣言する前に、適否基準および期待される結果に適合しているか

ステージ 2 から 3 への移行期間

ステージ 2

- ・インプット項目の変動の程度について評価する
- ・アウトプット項目の変動の程度について評価する
- ・商業出荷を開始して問題ないことの十分な確認を行う

ステージ 3

- ・発生しやすい変動要因について測定し、特定する（以前の変動要因の推定をさらに高度にする）
- ・インプット項目に対する新たな変動要因がシステムに入り込んだ場合に工程の強固さについてチェックする
- ・アウトプット項目の変動性について、患者および消費者の要求範囲内であるか測定する
- ・管理戦略について評価する
- ・工程能力について評価する（十分なデータが集積されるのでこれが可能になる）

FDA のガイダンスでは、個々の品目について、ルーチンのサンプリングおよびモニタリングの頻度を定めるために、増強したレベルの調査、試験およびサンプリングをプロセスベリフィケーションステージを通じて継続することとしている。その期間については生産量、工程の複雑度、工程理解の程度、類似の品目および工程での経験等に依存する。

変動度について有意な推定が可能となるのに十分なデータが得られるまでプロセスクオリフィケーション時に決めたレベルでモニタリングとサンプリングを継続すること。

その結果に基づいてルーチンのサンプリングとモニタリングのレベルを決めること。但し、工程の変動度は定期的に評価し、その結果に応じてモニタリングを再調整すること。

新規な工程あるいは大幅な変更を行った工程については、経験が充分でないため、FDA はステップダウン（始め手厚いモニタリングを行い、経験の取得に伴い減らしてゆく）のアプローチを指導している。

工程の終点の決め方として、時間で決めている場合（○△□の条件で◎分で終了とする、というような指図）は変動要因の影響を考慮していない場合が多いので注意を要する。

変動要因として考慮すべきもの：原料の変動、設備間の差、設備内部のバラツキ、バッチ間変動

ステージ3で収集すべきデータ。

- ・工程のトレンド
- ・原材料の品質
- ・中間製品と最終製品の品質

収集したデータは統計的な傾向分析を行い、経験者により評価を受けること。そのデータは工程を通じて品質特性が適切に管理されている事を示すものでなければならない。

(11) The interface between evaluators and inspectors in the area of Q&V

Mr. Anton Norder, TGA

オーストラリアのTGAでのクオリフィケーションおよびバリデーション(Q&V)の審査と査察の状況の紹介であった。

審査官は結果を見るが、査察官は管理と過程を見ている。

審査官がQ&Vを審査する際には以下のことを実施している。

- ・工程バリデーションに焦点を当てる
 - －設備のクオリフィケーション
 - －バリデーションの管理
 - －洗浄バリデーション
 - －コンピュータバリデーション
 - －ユーティリティ（水システム、HVAC、ガス）のバリデーション
 - －分析バリデーション
- ・特に結果に焦点をあてる
- ・申請時に実施してあるバリデーション資料の審査を行う
- ・結果に焦点を当てた書面審査であり、製造業者は説明の機会はない
- ・書面を読み込む時間はある

TGA 審査官が Q&V に関して要求すること

- ・新化合物および生物製品に関しては以下の項目
 - －PV のフルプロトコールおよび結果
 - －最初の商業スケール 3 ロット
 - －結果

- －必要に応じて生データ
- ・ジェネリック製品に関しては以下
 - － 2 又は 3 ロットのパイロットスケールのフル PV 報告（ラボスケールは不可）
 - －最初の商業スケールの PV プロトコール
 - －結果
 - －必要に応じて生データ

TGA 審査官と査察官が Q&V の調査で見る内容

- ・適合（承認）基準
 - 有用で、妥当であり、完全であること
- ・全ての工程パラメータについて記載されているか
- ・ガイドラインや文献の記載に従っているか
- ・結果
- ・チャレンジ試験
- ・結論は結果に裏付けられているか、期待される結果に適合しているか

TGA 査察官が Q&V を調査する際にみる内容

- ・クオリフィケーションとバリデーションの両方に焦点を当てる
- ・Q&V の管理（バリデーションマスタープラン）を見る
- ・各要素の代表例をみる
 - －ワンセットの IQ, OQ, PQ
 - － 1 例のプロセスバリデーション
 - － 1 例の洗浄バリデーション
 - － 1 例のコンピュータバリデーション
 - －該当し、時間がある場合幾つかのユーティリティー（水、HVAC、ガス）
- ・製造業者同席のもとで場合により議論を行って調査する
- ・変更管理とリンクさせる
- ・ 2, 3 時間から最大 1 日かけて調査する

査察官と審査官のインターフェースを強化するために TGA が行っていること

- ・意見交換
 - －ケーススタディー、教育訓練、文献で見つけた Q&V に関する記事の共有
 - －一般的なアプローチや PAT や RTRT のようなトピックスについて議論する部署をまたがったワーキンググループを運営し、共通の要求事項を決定する
- ・査察準備段階で審査官にコンタクトし、審査で問題点がなかったか聞く
- ・審査官を専門家として査察に同行する
 - －申請書との齟齬がないか確認
 - －審査段階で見たバリデーションデータをオンサイトで確認する
 - －査察官の資格がある場合は通常の GMP 調査に参画する

－審査官としての視野を広げる

- ・審査で問題があったという事前情報があったが、調査して問題がないことが判明した場合は主任査察官が審査部門にその旨報告する。
- ・Q&V に関してメジャーな指摘事項があった場合は公的試験機関での除去プログラムでのリスク評価のためのインプット情報として提供する。

10月4日（2日目）

SESSION III

4グループに分け、4つのワークショップを順次ローテーションして実施した。

（1 2）ワークショップ 1

設備のクオリフィケーションに関する指摘事項の分類における品質リスク管理の適用。

3件の指摘事項の例について、グレード分けの訓練があった。

- 1) 光散乱粒度分布計
- 2) 製造区域での空調システム
- 3) 同一製造所内の幾つかの製造棟での HVAC システムに関する指摘事項

（1 3）ワークショップ 2

無菌操作法での培地充てん試験におけるワーストケースのシミュレーションを培地充てん中に実施せずに、別途無菌区域外で実施しても良いかというアイルランドの製造所からの相談についての回答の検討。

（1 4）ワークショップ 3

RTRT あるいは PAT を利用した工程のバリデーションの査察について、従来法からの一変申請の場合と、新しい enhanced approach による新薬の申請の場合にわけて、査察準備として何を行うか、査察の際にはどのようなやり方をするか議論をおこなった。

（1 5）ワークショップ 4

前日の新しいバリデーションアプローチのプレゼンテーションを聞いて、査察のやり方を変えるか、新しいバリデーションアプローチの査察を行う上で障害となることはどのような事かを議論した。

10月5日（3日目）

SESSION IV

（1 6）ワークショップのまとめの発表

ワークショップ 1

指摘のグレード分けは参加者によって差はあったが、大きな差は見られなかった。

今回の例示は指摘事項のみの記載で、周辺の情報が無いと完全はグレード分けの判断はできないと感じたが、他国の査察官もそのような意見を出していた。また、グレードの低い指摘もいくつか集まったらまとめて上のグレードとすること、前回

と同じ指摘があったらグレードを上げることについては認識が一致した。

PIC/S の指摘事項のグレードについてのガイドライン（報告書書式のガイドに付属のもの）には患者へのリスクについての記載がないので、改訂の必要があるという結論となった。本件は QRM エキスパートサークルに依頼して 1～2 当局よりドラフト作成担当を出してもらって検討をするよう提案することとなった。

ワークショップ 2

参加者の無菌工程査察の経験にはバラツキがあった。

培地充てんのワーストケースを製造ラインの外で実施することについては、実施条件を実際の製造ラインと同一にするという条件付きで認めるという結論でどのグループも似た結論となった。条件についてはさらに説明が必要であるという結論。無菌のエキスパートサークルで検討が必要ということとなった。

ワークショップ 3

TRRT 及び PAT については未だ多くの質問がある。

新しいアプローチによる製造プロセスについての査察については、新しい製造技術そのものとそれに関するガイドラインの勉強が必要である。

新技術の利点と欠点についてのさらなるトレーニングが必要。

他国の査察官の経験の交換を行うと良い、スイスの原薬製造所について、ドイツ、フランス、スイスの国際共同査察を実施した経験がある。

ワークショップ 4

新しいバリデーションのアプローチについて、MRA パートナー、PIC/S パートナー国からの輸入の場合はどうするのかという議論があった。（通常であれば査察を行わないで相手国の査察結果を受け入れるが、それで良いのかという議論）

査察あるいは審査に統計について分かる人が必要であるが、審査官にそのような人が必要か、査察官に必要かという議論があった。

また、このような査察においては査察官と審査官の密接なネットワークが必要で、内部だけでなく、PIC/S を通じた外部とのネットワークも必要という議論があった。

新しい技術については業界が情報を持っているので、業界との協力が必要。

TRRT/PAT のワークショップを実施するべき、審査官と査察官を集める。

2nd International GMP Summit for Regulators 参加報告

日程：平成 24 年 9 月 12 日～14 日

場所：アメリカ合衆国、ワシントン DC、The Dupont Circle Hotel

参加者：(敬称略) 厚生労働省監視指導・麻薬対策課・佐藤、PMDA・森末、山口県・國弘

参加国：米国、英国、豪州、EMA、EDQM、スイス、ウガンダ、ナイジェリア、マレーシア、中国、韓国、シンガポール、ロシア、スペイン、デンマーク、イタリア、香港、フランス、カナダ、PIC/S 事務局、WHO 本部事務局、日本 (132 名 (うち米国 FDA 以外の登録者数：56 名))

テーマ：BUILDING A GLOBAL COALITION OF REGULATORS

開催背景：

医薬品不足問題、企業の合併・買収及び品質システム等の変化を踏まえ、規制のあり方について再考が求められている。このような課題に対し、国外で製造される医薬品を規制する戦略的グローバルな手法を活用していくことが対応の一例として挙げられる。よって革新と課題に向き合いながら、患者に高品質かつ有効な医薬品を確実に届け続けていくために規制当局のグローバルな連携が必要となっている。

目的：

不良医薬品や偽薬等の課題に対応するために、各国の領域のみを守る体制から、各国の連携を通じて世界の領域を保護する体制への移行を目指し、共同の GMP プログラム等について議論するものである。最終的に規制当局が医薬品のライフサイクルを通じて、効率的かつ堅牢な連携システムを構築・維持していくことができるよう、GMP の分野で具体的かつ明確な道筋を進展させるものであること。

スケジュール：

1 日目 平成 24 年 9 月 12 日 (水)

08:00～09:00 Registration

09:00～09:15 Summit Welcome and Introduction

Ilisa Bernstein (USFDA)

09:15～09:45 Key Note Address : A Global Coalition of Regulators

Janet Woodcock (USFDA)

09:45～10:30 Breaking Ground : Collaborateion Successes and Challenges and the Path Forward

Thomas Hecker (EDQM)、Carmelo Rosa, (USFDA)

10:30～11:00 Collaboration Successes and Challenges : International API Inspector training

Doug Fenwick (TGA)

11:00～11:15 Break

11:15～11:30 PIC/S-Inspectional Collaboration and Future Direction

Stepanie Reid(PIC/S)

11:30～12:15 Compliance Trends:What is our resuponse?

Stephanie Reid, (PIC/S)、Tahseen Mirza (USFDA)

12:15～12:30 Introduction to workshops

Carmelo Rosa (USFDA)

12:30～13:00 Lunch

13:30~14:45 Workshop Session 1 : 3つのプログラムから1つを選択

- A) Approaches to GMP Inspections and Regulatory Frameworks
- B) Information Sharing and Outreach
- C) Inspection work planning

14:45~15:00 Break

15:00~16:15 Workshop Session 2 : 3つのプログラムから1つを選択

- D) Inspection Report Harmonization
- E) Recalls, Quality Defects, Rapid Alert Notifications
- F) Observational and Joint Inspections

16:15~17:00 Workshop summaries and Question and Answer session

2日目 平成24年9月13日(木)

09:00~10:30 Plenary Discussion Global cooperation: A Vision for the Future

Facilitator : Ilisa Bernstein, (USFDA)

Panel : Bill Turner (TGA)、Ian Thruswell (WHO)、
Brendan Cuddy (EMA)、Melinda Plaisier (USFDA)

10:30~10:45 Break

10:45~11:15 New regulations and guidance updates

SFDA: NEW GMP regulations and enforcement strategies
Yan Chen (SFDA)

11:15~12:00 New regulations and guidance updates

FDA Safety and Innovations Act、Generic Drug User Fee Act
Keith Webber (USFDA)

Amendments to Sterility Test Requirements for Biological Products-Final Rule

Anita Richardson (USFDA)

12:00~12:30 New regulations and guidance updates

EU Falsified Medicines Directive
Sabine Haubenreisser (EMA)

12:30~13:30 Lunch

3:30~14:15 Drug shortages

Valerie Jansen (USFDA)、Brendan Cuddy (EMA)

14:15~14:45 Incident Management and Communication

Dr. Daisaku Sato (MHLW)

14:45~15:00 Break

15:00~16:15 Workshop Session 3 : 3つのプログラムから1つを選択

- G) Regulatory Action
- H) Counterfeit Products and Fraud
- I) Information Technology

16:15~17:00 Workshop summaries and Question and Answer session

3日目 平成24年9月14日(金)

09:00~09:20 WHO: The Global Environment of Pharmaceutical

Iran Thruswell (WHO)

09:20~10:00 PAHO: Regional Platform on Access and Innovation for Health Technologies

Murilo Freitas (PAHO)、Charles Preston (USFDA)

10:00~10:15 Break

- 10:15～11:00 Implementing a Global QMS among International Regulators
G. K. Raju (Pharmaceutical Consultant)、 Steven Lynn (USFDA)
- 11:00～12:15 Event summary and action plan
Carmelo Rosa (USFDA)、 Doug Fenwick (TGA)
- 12:15～12:30 Closing remarks
Mary Lou Valdez (USFDA)

以下概略：

【1日目】

1 Summit Welcome and Introduction

: Ilisa Bernstein (USFDA : director)

- ・主催のFDAとして遠路からの参集に謝意が示され、本会議の目的がGMPを中心とした取組のコラボレーションとハーモナイゼーションを通じて最良の医薬品を世界中の患者に供給することであり、それらの達成に向けた活発な議論への期待が示された。(ミーティングのゴールは、コラボレーションを通じた良い仕事である。)

2 Key Note Address : A Global Coalition of Regulators

: Janet Woodcock (FDA CDER)

- ・平成20年のヘパリンの不正な製造による汚染問題、偽造医薬品の問題などの課題がある。
- ・GMP分野での世界的な協力、医薬品の品質に係る犯罪的な活動に対して国内のみならず国際的な公衆衛生の向上のために他国と対策について協力していく姿勢であること。
- ・EMA、TGA、MHRA、USFDA、その他当局の経験を生かした連携に期待し、今後、世界的な製造所のリストや製造所共通番号の作成等の情報共有手法の確立、合同査察などの取り組み、GMPの国際的な基準の調和を進めていく考えが強調され、このために新たな国際的な議論の場が必要との認識が示された。

3-1 Breaking Ground : Collaborative Successes and Challenges and the Path Forward

: Thomas Hecker EDQM、Carmelo Rosa USFDA

■Thomas Hecker (EDQM)

- ・1999年から、EMAの審査時の要請に基づき、原薬のGMP査察を実施し、証明書を発行している。
- ・第3国の査察は、リスクベースアプローチ(品目、サイト、重要工程、査察履歴等)の活用を推進するため、パートナーのとの情報共有化(査察レポートの交換、合同査察の実施)していくことが重要である。
- ・2007年から原薬の合同査察のパイロット事業をEMAが中心に行って来た。
- ・今後、FDA等との合同査察の参加国を増やしていくこと、不適合情報の交換を迅速にできる体制を期待している。

■Carmelo Rosa (USFDA)

- ・様々な当局が同一のサイトに次々に査察に入ることは避ける必要があると考える。
- ・EMAとの相互信頼協定により、EU域内でのFDA査察の件数が減った。
- ・EMAとの原薬の合同査察のパイロット事業も信頼醸成に成果があったが、EUとFDA査察方法の違いが明確となった。
- ・EUの制度では不適合の科学的な証拠がなくても製造停止や回収命令をかける権限があるが、米国では証拠を集めなければならない。
- ・USFDAはインド、中国(北京、上海)、ラテンアメリカ(チリ、メキシコ、コスタリカ)の現地オフィスを設置し、現地当局からの情報収集等の活動を行っている。

3-2 Collaboration Successes and Challenges : International API Inspector training : Doug Fenwick (TGA)

- ・原薬の査察は、ICH Q7 の理解がベーシックトレーニングとなる。
- ・さらに進んだトレーニングは、第4回の API エキスパートサークル（シンガポール）のようなサークル活動や手順書・原材料等の具体的な事例研究等が挙げられる。
- ・また、DVD 等映像アーカイブの活用の推進といったトレーニング教材の整備とメンテナンスの取組を PIC/S の活動として継続実施することが提案された。
(個別に PIC/S ホームページのメンバーサイトに掲載されているセミナーの動画を一部紹介)
- ・ICH と原薬 GMP の QA 作成のワーキンググループのためのコンセプトペーパーを共同で作成している。

4 PIC/S-Inspectional Collaboration and Future Direction : Stephanie Reid (PIC/S)

- ・PIC/S はゴールではなく、GMP のスタンダードとして、加盟国のネットワークとトレーニングを通じて、その役割を発展させていくことが重要である。その一例として GMP ガイダンスの充実化が挙げられる。
- ・現在、日本 (MHLW、PMDA) や韓国 (KFDA) 等の申請国があり、これらの国を含めたエキスパートサークルの活動も盛んになっている。
- ・GMP 査察の指摘事項の分野別の割合が紹介され、ドキュメント（製造管理、品質システム、バリデーション）や構造設備の指摘が多いことが紹介された。
- ・なお一層の査察の整合化を図るために、こうした指摘事項の分類・分析を教育訓練等に活用していくことの必要性が示された。

5 Compliance Trends: What is our response?

: Stephanie Reid (PIC/S) 、 Tahseen Mirza (USFDA)

■ Stephanie Reid (PIC/S)

- ・品質不良の上位をカテゴリ別に紹介し、PIC/S 加盟国間での相違はないと分析している。
- ・よって、これら品質不良を共通の分類及び区分で整理していくことが有用である。

■ Tahseen Mirza (USFDA)

- ・米国では品質不良のレポートを法律改正により、企業から FDA に報告 (Field Alert の提出) することとなった。
- ・無菌医薬品に関する内容、ラベルの混同や安定性に関する不良事例も多い。
- ・近年報告件数が増えており、特に後発品の輸入品が増えていることが原因の一つである。トレンド分析を行い、市販後安全対策のための情報、査察の優先順位付けに役立てることとしている。

6 Introduction to workshops

: Carmelo Rosa (USFDA)

- ・ワークショップの実施方法との参加希望について挙手による参加予定の確認が行われた。

7 Workshop Session 1: Inspection work planning

: Ian Jackson (MHRA)

- ・プランニングの中で何が重要か (キーワード)
(参加者から) コミュニケーション、インスペクションプロセス、リスクマネジメント (注意点のランク付け)、サイト、時間の割り振り、サーベイランスと事前の承認、調査員の割り振り
- ・ジョイントインスペクション、リスクマネジメントの実施で限られたリソースをいかに効率

的に運用するかが課題である旨の意見が多く寄せられた。

- ・プランニングではどのようにしてマネージメントしていくのか、また世界的な査察サイトの選定をどのように進めていくべきか、各国の連携等の課題についても議論された。

《議論のまとめ》

- ・現状の課題は、外国の規制当局の情報に基づく、リスクベースのサイト選定、国間のサイト選定のリスト共有化、リスクマトリックスの共通化をいかにして実施し、効率的な査察計画の立案にいかに適用していくかにある。
- ・課題解決のために、全てのサイトのグローバルリストの作成、リソースの重複を防ぐための査察計画リストの共有化を行い、例えば PIC/S をこれら情報共有のプラットフォームとして活用してはどうかという意見が提案された。

8 Workshop Session 2 : Inspection Report Harmonization

: Stephanie Reid and Chad Sheehy (HC)

- ・ヘルスカナダ、FDA、EMA、EC、PIC/S の報告書の項目を比較し、何が違い、何を共通化させることが重要かを議論した。

《議論のまとめ》

- ・現状の課題として、フォーマットや内容、記載内容や守秘事項に違いがある。
- ・各組織の連携と協調を進め、報告書の透明性と客観性を確保するために、(一般にも) 公開でききる内容とすることが検討された。
- ・これらの課題を解決するために、ユニバーサルな査察報告書のテンプレート(コメントの内容、調査内容、指摘事項のランク等) の作成する方法が提案された。

9 Workshop summaries and Question and Answer session

ワークショップ 1 と 2 の各世話人によるまとめと質問

【2日目】

1 Plenary Discussion Global cooperation: A Vision for the Future

パネラー: Bill Turner (TGA)、Ian Thruswell (WHO)、Brendan Cuddy (EMA)、Melinda Plaisier (USFDA)

- ・患者、子供、老人等全ての人々の健康を保つため、必要な取り組みを共同していく必要がある。
- ・そのために査察の実施を協力し合い、安心安全な医薬品を供給する体制は欠かせない。
- ・PIC/S 等の活動(カンファレンス、ジョイントインスペクション等)を通じて、限られたリソースを有効に活用できる仕組みの構築が求められる。
- ・特に、原薬に関してはグローバルな供給体制であり、協力体制のうち重要な要素を含み、20年後に、国際的な相互信頼を元に、GMP は自国領土を基本とした相互認証が主流となる時代となることが予見された。
- ・また、現在のようなそれぞれの国単位での権限で国際的に製造される物の品質保証を行うことには限界があり、国の概念を超えたグローバル規制当局のような発想が必要との考えも示された。
- ・EU が、GMP の仕組みを加盟国で共有できる現在の状況になるまで 25 年かかっており、政治的なビジョンやそれ相当の年月は必要との意見が示された。
- ・合同査察の取組み、各国の制度のギャップ分析、情報交換、基準の整合化を進める課題を認識し、そのための国レベルでの規制当局の体制強化を協力してやっていくべきことが意見された。
- ・将来的に相互信頼により、生産国の査察を基本とした国際的相互認証に向かうには、グローバルな品質保証の考え方を導入するべきであり、生産国に査察は任せるが、それが適切に機能しているかを相互にチェックする品質システムの確立の重要性が示された。

2 New regulations and guidance updates

SFDA:NEW GMP regulations and enforcement strategies

: Yan Chen (SFDA)

- 1988年のGMP運用開始から現在に至るまで、製造業者の許可制度、構造設備基準、品目群の基準等の制度整備と運用の拡大を進めてきた。
- 2010年の改訂は、国際整合（EU GMPガイドラインの導入、リスクマネージメントの導入、人員の適格性、無菌医薬品の製造、Q7、バイオ医薬品関係の管理）に関するものであった。
- 現在は、WHO や USFDA の基準（無菌、原薬、バイオ等）をベースに基準改正の検討を開始している。

3-1 New regulations and guidance updates

FDA Safety and Innovations Act、Generic Drug User Fee Act

: Keith Webber (USFDA)

- 2011年にUSFDAは、ジェネリック医薬品の承認申請で優先的に審査するための手数料（Generic Drug User Fee）制度を導入した。（10ヶ月の審査サイクル-5年で90%の達成、第3国の査察を評価、DMFリスト公開、査察結果と査察日を公開）
- この手数料をもとに、審査体制の増強と海外査察の強化を図り、査察においてDMF等の情報精査に基づく効率的かつ的確な審査を実施していく。

3-2 Amendments to Sterility Test Requirements for Biological Products-Final Rule

: Anita Richardson (USFDA)

- USFDAでは、レギュラトリーサイエンスの推進の一つとして、バイオ医薬品の無菌試験法の改革に着手し、バイオ医薬品の安全性を確保するための最新の試験法に柔軟に対応するために、バイオ医薬品の無菌試験の要件を改正する。（2012年5月3日発表、77FR26162）
- 最新のバイオ医薬品に対して、最先端の無菌試験の使用を奨励し、各メーカーに試験法の設計において柔軟性を提供するとともに、安全性確保のために最大の効果をもたらすことを期待している。
- 新規に採用する予定の無菌試験法は、生存可能な微生物の存在を検出することが可能であることを実証するための確立されたプロトコルに従って検証され、例えば、生物発光や化学発光等の迅速かつ高度な検出機能を備えた試験法の使用する可能性がある。
- 今後は、このことを踏まえ、必要に応じてバイオ医薬品に関する諸規定を改正する方向が示された。

4 New regulations and guidance updates EU Falsified Medicines Directive

: Sabine Haubenreisser (EMA)

- EU担当者（FDAリゾン）から、制度の紹介があった。（2013年1月から施行）
- 偽薬対策として、正規品の特定、シールといった包装に関する規制やサプライチェーンに対するGDPの要求、原薬に対するGDPの要求を含んでいる。
- EUに原薬を輸出する業者の登録データベースを作成、輸入に際して製品毎に輸出国がEUのGMPに適合することを証明（開始：2013年7月2日）するか、当該国がEUの審査を受けてWhite Listに掲載されるか、個々にEU加盟国の実地の査察を受けるか、いずれかの対応を取らなければならない。（原薬の輸入も規制対象となる。）

5 Drug shortages

: Valerie Jensen (USFDA)、Brendan Cuddy (EMA)

- ・医薬品が不足している疾患等に対する実情と今後の対応方針に関する事例紹介
- ・医薬品が供給できなくなることの半数はGMP等の品質の問題（無菌、異物（ガラス）、原薬の結晶化、不純物、分解物）であり、特に無菌製剤（抗癌剤等）で発生しやすいが、製法が特殊なものや治療が困難な疾患に対する医薬品の不足事例もある。
- ・無菌製剤は製造企業が限られていることから、市場での供給問題を起こしやすい。FDAでも品質問題の特定を早い段階で行い、是正させ、突然の生産停止とならないための調整を行っている。（医薬品のリスクとベネフィットを勘案）
- ・また、WEBサイトでの情報収集や単一ソースの医薬品のリストの作成などに基づく事前の対策が必要であるとの考察が示された。
- ・EUも同様であるが、不良医薬品が発生した場合でも生命関連の医薬品の場合、供給を継続させる必要がある場合がある。製造所を複数ソースで承認時に記載させる等の対応等、企業側にもリスク分散を図るよう働きかけている。

6 Incident Management and Communication

: Dr. Daisaku Sato (MHLW)

- ・厚生労働省：佐藤監視指導・麻薬対策室長から、東日本大震災における医薬品供給体制の確保と被災地域に立地する医薬品製造業の復旧に係る事例が紹介された。
- ・また、日本のGMP査察の体制について、MHLW、PMDA及び47都道府県の連携により構築されていること等が説明された。

7 Workshop Session3 Regulatory Action

: Thomas Hecker (EDQM)、Bruno Goncalves Arauji Riosa (ANVISA)、
Doung Steam (USFDA)

- ・海外からの医薬品の輸入増加に対し、いかに規制を構築していくかについて、EDQM、ブラジルANVISA、USFDAの事例を紹介し、参加者の意見を求めた。
- ・ブラジルは国組織が州組織と連携して査察を実施している。

《議論のまとめ》

- ・グローバルな医薬品の調達に対して、各当局は海外の査察をどのように実施していくかという現時的な問題に直面する。
- ・各当局の査察報告書が活用できないか、必要な情報を入手できる体制の整備ができないか等、課題解決に向けた様々な意見が示された。
- ・また、サイトの情報等に基づきリスクアセスメントのマトリックス作成等のを行い、その共通化と共有化により、各当局が必要とする情報の収集が可能となること等の意見が提案された。（情報リソースの共通化・共有化）

8 Question and answer panel, wrap-up

【3日目】

1 WHO: The Global Environment of Pharmaceutical

: Ian Thrussel (WHO)

- ・エイズ、結核、マラリア対策等において、医薬品の調達機関（ユニセフ）によって供給される医薬品のWHOによるプレクオリフィケーション制度について紹介があった。

2 PAHO: Regional Platform on Access and Innovation for Health Technologies

: Murilo Freitas (PAHO)、Chaeles Preston (USFDA)

- ・PAHOにはPRAIS (Performance Review and Assessment of Implementation System) という情