

2013年 PIC/S 年次セミナー参加報告

- 1 日時・場所 カナダ（オタワ市）National Arts Centre  
（2013年10月9日（水）～11日（金））
- 2 参加者 栃木県保健福祉部薬務課 長谷 恵子  
PMDA 品質管理部 亀山 雄二郎、長嶋 孝司
- 3 内容

Counterfeit / Illegal Medicines and the Influence on Global Supply Chains during Shortages（偽/不正 医薬品及び欠品中の国際的サプライチェーンへの影響）

**Wednesday October 9, 2013**

Morning Session Chair; Basanti Ghosh, Health Canada

08:00 – 08:30 Seminar Registration

08:30 – 08:45 Welcome Address; Robin Chiponski, Director General, Health Products and Food Branch Inspectorate, Health Canada

08:45 – 09:00 Opening Comments; Helena Baião, PIC/S Chairperson

09:00 – 09:30 Understanding the Issue: Patient Impacts Associated with Supply Chain Disruptions; Jeff Morrison, Canadian Pharmacists Association

09:30 – 10:00 Understanding the Issue: A Review of Global Supply Chains; Paul Hargreaves, United Kingdom's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

10:30 – 10:50 Case Study Presentation on GMP Deficiencies and the Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain; Reza Salehzadeh-Asl, Health Canada

10:50 – 11:10 Case Study Presentation on GMP Deficiencies and the Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain; Paul Sexton, Irish Medicines Board (IMB)

11:10 – 11:30 Case Study Presentation on GMP Deficiencies and the Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chains; Carmelo Rosa, United States Food and Drug Administration (US FDA)

11:30 – 12:00 GMP Deficiency Case Study Panel Discussion and Q&A

Afternoon Session Chair; Louise Kane, Health Canada

13:00 – 13:30 Identification and Resolution of GMP Compliance Problems through Inspection before Matters Become Out of Control; Mark Birse, United Kingdoms' Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

13:30 – 14:00 Counterfeit/Illegal Medicines and the Influence on Global Supply Chains during Shortages; Anton Norder, Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)

14:00 – 14:20 Programme to rationalise international GMP inspections of Active Pharmaceutical Ingredients/Active Substances Manufacturers; Piotr Krauze, European Medicines Agency (EMA)

14:20 – 15:00 Considerations for Stability Study Designs to Support Global Products - A Collaborative Perspective:

Pre-Authorisation Stability Requirements for Global Dossiers - ICH, Health Canada, and Other Jurisdictions; Gary Condran, Health Canada

Field Review of Stability Requirements - A Pre-approval Manager Perspective; Karen D'Orazio, United States Food and Drug Administration (US FDA)

15:30 -16:15 Industry Perspective: Risk mitigations strategies to minimize supply chain interruptions; Sharie Reece and Nick Thersidis, Astrazeneca

16:15 – 17:00 Regulatory Perspective: Mitigation and Management of Supply Chain Interruptions through GMP Inspections; Jacques Morenas, French National Drug and Health Products Safety Agency (ANSM)

#### **Thursday October 10, 2013**

08:30 – 10:00 Workshop Breakout Sessions

Workshop B – GMP/GDP Inspection Counterfeits and

Diversion

Workshop C – Counterfeit Detection through Analytical Testing

Workshop E – Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections.

Workshop F – Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection

10:30 – 12:00      Workshop Breakout Sessions

Workshop A –Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop C – Counterfeit Detection through Analytical Testing

Workshop D –Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop E – Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections.

13:00 – 14:30      Workshop Breakout Sessions

Workshop A – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop B –GMP/GDP Inspection-Counterfeits and Diversion

Workshop D – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop F – Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection

15:00 – 16:30      Workshop Breakout Sessions

Workshop A – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop B –GMP/GDP Inspection-Counterfeits and Diversion

Workshop D – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop F – Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection

## Friday October 11, 2013

Morning Session Chair, Anne Hayes, Irish Medicines Agency

- 08:45 – 09:00                Report on Workshop A: Managing GMP Compliance while Minimizing Supply Interruptions
- 09:00 – 09:15                Report on Workshop B: GMP/GDP Inspection - Counterfeits and Diversion
- 09:15 – 09:30                Report on Workshop D: Regulatory Oversight of Imported Medicines
- 09:30 – 09:45                Report on Workshop E: Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections.
- 09:45 – 10:00                Report on Workshop F: Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection
- 10:30 – 11:30                Packaging/Shipping Solutions for Global Product Distribution; Linda Evans O'Connor, Teva Pharmaceuticals
- 11:30 – 11:45                Invitation to the 2014 PIC/S Seminar; Jacques Morenas, French National Drug and Health Products Safety Agency (ANSM)
- 11:45 – 12:00                PIC/S Seminar Closing; Paul Gustafson and Stephanie De Silva, Health Canada

### I. 概要

原薬を中心としたサプライチェーンのグローバル化の進展により、GMP 不適合問題からの必須医薬品の供給不足や、偽薬の問題が発生している。日本では現在のところそれほど大きな問題となっていないが、PIC/S 加盟国の地域では大きな問題となった事例が発生している状況であった。これらが議会でもとりあげられ、国として対応を始めているところもある。

### II. セミナーの内容

#### 1 .開会あいさつ; Robin Chiponski, Director General, Health Products and Food Branch Inspectorate, Health Canada

GMP、GDP の分野は絶えず変化している。グローバル化し、複雑化しているので、世界全体がハーモナイズし、レベルアップする必要がある。また、近代化に対応して IT インフラにより情報を入手できるようにしなければならない。透明性を向上させることも必要である。

カナダは昨年 API の規制を取り入れた。

グローバルサプライチェーンの重要性、複雑性が増しているが、業界は生産性のアップとコスト削減

を目指している。さらに医薬品のオンライン購入もあり、市場が複雑化している。我々もこの現実に対応して行く必要がある。

カナダにおいて治療上必要な品目の供給が不足する事例が問題となっている。国として情報を流すシステムも発足した。

今回のセミナーはこれらの問題への対応について議論することが目的である。

## **2 . 講演 : Opening comments (PIC/S Chairperson, INFARMED I.P. (Portugal) : Ms. Helena Baiao)**

本セミナー及び PIC/S の組織概要について説明があった。グローバルサプライチェーンや GMP コンプライアンスにかかる欠品のような問題についてアプローチし、議論するとともに、GMP/GDP 査察によりこれらのリスクを低減する方法を議論するのが本セミナーのテーマである。また、これらの問題は1国だけで解決できる問題ではないため、世界中の GMP 査察官の協力を高めていくことが重要である。

## **3 . 講演 Understanding the issue: Patient Impacts Associated with Drug Shortage (Canadian Pharmacists Association, Government Relations and Public Affairs Director : Jeff Morrison)**

カナダでは、2010 年の頃から断続的な医薬品供給の障害や医薬品の欠品が問題となっている。CPhA の評価データに基づいた欠品が患者や医療従事者に及ぼす影響があった。多くの医薬品の場合、代替医薬品があるが、代替医薬品の使用は医療現場に混乱やストレスを招く。また、最近では医薬品の欠品による死亡事例も発生している。この事例は、ドキシルを使用した事例によるものであるが、製造所の問題で医薬品が欠品し、患者を代替のプロトコルを使用した間にもかかわらず、患者が死に至った。

カナダでは医薬品に欠品を重大な問題ととらえ、国内の供給品目情報システムが作成された。最後に、欠品のメカニズムを考慮した欠品対応のプロコールの作成が重要であると結論付けていた。

## **4 . 講演 Understanding the Issue: A Review of Global Supply Chains (United Kingdom's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency : Paul Hargreaves)**

英国 MHRA の Hargreaves 氏より、製造業者の査察にてサプライチェーンを確認する手段として、購入伝票を調査するべきとの内容の講演があった。輸入品であれば、必ず税関を通るはずなので、製造所の手元に世界共通の通関書類を保有しているはずである。

書式の記載内容について説明があった。書式の記載欄番号 33 は、コモディティコードで 30 から始まるのが医薬品である。37 番の欄は通関コードで、輸入業者が国内で製造販売承認を持っていることが分かるようになっている。40 から始まるコードを持っていたら、個人輸入を意味している。15 番の欄は原産国を示すコードである。

最後に実例で説明があった。実例で紹介された品目は、ヨーロッパで製造して英国で輸入することで承認を得ているが、通関書類の原産国は ZA(南アフリカ共和国)の表示となっていた。そのため、航空便の積荷証券(エアウェイビル)を確認したところ、欧州 南アフリカ共和国 スイス 英国の順で輸送されていることが判明した。さらに追及したところ、欧州 南アフリカ共和国 スイス ベルギー(アントワープ) 英国の順で輸送されていることが判明した。

通過書類に虚偽の情報を記載すると、罰せられるため、正確な情報を得やすい。

## 5 . 講演 Case Study 1 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (Health Canada : Reza Salehzadeh-Asl)

ヘルスカナダの査察で、国際市場において医療上必要な品目で GMP 不適となった事例。

品目は生物製品で、医療上必要であるが、単一供給源であるもので、当該製造所は大規模の専用設備で、従来の履歴では不適合は無かった。工程は無菌製造工程で 1 ロット 4 から 6 か月かかるものである。

外国当局の査察で真菌の汚染が見つかった。さらに無菌試験法の再バリデーションを行ったら酵母、カビに関してバリデーション不成立であった。

これらを受けて、ヘルスカナダは立ち入り調査を行った。ワクチン、無菌製造、菌の専門家でチームを組み、事前計画を立て、10 日間の調査を行った。その結果設備の問題、無菌操作の不適、除染頻度の問題、等が見つかり、不適合となった。

製品は回収となり、製造は停止された。ヘルスカナダは改善工事中も立ち入りその状況を確認した。改善が完了したら再査察を行う予定であったが、さらに不適合が見つかり延期された。

これにより世界的に供給不足となり患者への影響が出た。

このプレゼンテーションを聞き、供給問題を起した場合のリスクを評価項目に加えたほうが良いと思った。

## 6 . 講演 Case Study 2 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (Irish Medicines Board : Paul Sexton)

アイルランドの LVP の事例について紹介があった。この製剤は、ヨーロッパで 70%以上の高いシェアを占めていた。この製剤を製造している製造所は、操業開始から 30 年以上経過していた。2010 年に薬液の汚染が報告された。これは、設備の老朽化によりタンクの応力がかかる部分に微細なクラックが入り、バイオフィームが形成されたものによる推定された。シェアが高く、他の品目への切り替えは現実的ではないため、他のサイトへの切り替えも検討したが、同様の設備でありリスクは同等であることから製造所の変更は認めなかった。ただし、当面の欠品を避けるために、一時的に同一製造業者のカナダで製造した製品を未承認薬として輸入することとした。原因の特定が完了した段階で、他に代替できる製品がないため、製品試験の強化、環境モニタリングの強化を行い、異常が発生した際に当局に報告することを条件に製品の製造を認めた。本件については、2010 年～2011 年の間に計 5 回（その内 2 回は MHRA との合同査察である）の査察を実施した。

最後に、欠品のリスクの高い製品については、供給が止まらないように、頻繁に査察を行い、GMP 不適合を出さないことが重要ではないかと述べていた。

## 7 . 講演 Case Study 3 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (US FDA : Carmero Rosa (アメリカの予算停止により出席できなかったため、Health Canada の方が代わりにプレゼンテーションを行った。))

オーファンの製品を製造しているベルギーの製造所の事例について説明があった。FDA が 2010 年に査察を行ったところ、製造手順が不適切、バリデーション違反（工程の変更時に、工程がバリデートされていない）、使用する設備を特定しておらず変更管理も不適切であった、OOS や逸脱の処理が不適切、QC 管理が不適切、年次報告書に虚偽の記載等があり、Warning Letter 及び Import Alert が発出され

た。

この事態に対応すべく、下記の事項について検討した。

- 1) GMP 違反の重篤度
- 2) 当該品目の医療上の重要性
- 3) 製品がどこに出荷されているか
- 4) リスクの評価
- 5) 再発の確率
- 6) 健康被害の評価の必要性
- 7) 回収を考慮すべきか否か
- 8) 現地国当局に通報するか否か（アラートシステム）

当該製造所でしか当該製品を製造していないことを勘案した上で、上記について検討した結果、下記の通り対応することとなった。

2010 年 9 月 30 日付で Warning Letter を発出

2011 年 1 月 18 日付で Import Alert を発出

一部のロットを第 3 者の評価結果を基に出荷することを認めた。

代替製造所を承認した。

当該製造所については、Import Alert を継続的に発出することとした。

FDA は当該製造所に再査察を実施しないこととした。

## 8 . GMP Deficiency Case Study Panel Discussion and Q&A

Q：PIC/S 加盟国として他国に査察に行く場合、当該国当局に通知する必要があるか？

A：バッチの統計的リスクと患者へのリスクのバランスとなるが、判断する場合にジレンマがある。

審査部署と相談するべき。リスク管理についてはアイルランドの Dr. O'Donnell が詳しい。

その他：冒頭の挨拶から、サプライチェーンのグローバル化が進んでいる以上、PIC/S 非加盟国も含めて当局間の連携が重要であるとのコメントが相次いだ。

## 9 . Risk Mitigation Strategies to Minimize Supply Chain Interruptions: Ms. Sharie Reece, Mr. Nick Thersidis, AstraZeneca Canada, Inc.

製造業者の立場から医薬品供給問題に対する対策の説明があった。

アストラゼネカが実施している供給問題に対する対応として、リスクアセスメントの手法について説明があった。リスクアセスメントの際に考えられる要因として、次の事項が挙げられた。

- ・ サプライチェーンの完全性
- ・ 不正な医薬品のサプライチェーンへの混入の防止
- ・ 医薬品の供給維持に関する品質システムの維持
- ・ 苦情、返品や不正の疑われる医薬品に対する適切な管理の実施
- ・ 輸送条件が守られるための輸送ルールの策定
- ・ アウトソースの適正な管理
- ・ 輸送時のセキュリティー管理（盗難等）

医薬品の盗難と無縁な国として、カナダを事例に挙げ、盗難に関係がない国でも盗難に免疫がないため、一層の注意が必要であると説明があった。理由として、偽薬が 2010 年から 92%増加していること及び偽薬に関する犯罪が他の犯罪に比べ低リスク・高リターンであることを挙げた（他の犯罪の利益は、1,000 ドルの投資に対して、クレジットカードの偽装が 7,000 ドル、ソフトウェアのコピーが 100,000 ドル、偽薬が 500,000 ドル）。

#### **10 . Regulatory Perspective: Mitigation and Management of Supply Chain Interruptions through GMP Inspections EU and French Perspectives (ANSM : Jack Morenas)**

医療費削減の傾向から、コスト削減策として原薬等のサプライチェーンのグローバル化が進んだ結果として、医薬品の供給問題が発生するようになり、患者への影響を生じた例も出てきている。これに対し行政側としても対策をとる必要が出ている。

製造場所が集中した他に、医薬品の供給問題が起こる原因は次の通り。

- ・原料及び医薬品の一時的な不足
- ・利益の問題による供給業者の製造中止
- ・特定の国への過剰な輸出
- ・急速な需要の増加

フランスを例に挙げても、2008 年に 44 回、2009 年に 57 回、2010 年に 89 回、2011 年に 132 回、2012 年に 173 回の欠品が発生している。

査察での GMP 違反で医療上必要な品目の供給不足に陥る可能性のある場合の対策とともに、製造側にも社会的責任を意識した生産体制を取らせることも必要である。GMP 関連以外に、行政側としては、非常時の情報提供体制（供給状況の情報、代替品の情報、等）や、緊急の配送体制の確保等が必要である。供給不足になった場合に医療上問題になる品目を洗い出しておくことが必要である。

ヨーロッパでは欧州委員会や規制当局長会議、GMDP IWG 等でこの問題の検討を始めている。また、本年 5 月に患者/消費者ワーキングパーティーと医療専門家ワーキングパーティーの合同会議も実施している。

GMP 査察で供給問題までカバーするのは難しいが、製造業者の品質マネジメントシステム、品質リスク管理システム、資材購入方針、供給業者管理体制、輸送業者管理体制等をチェックすることはこの問題への対応の一部として有用である。

#### **11 . Identification and Resolution of GMP Compliance Problems through Inspection before Matters Become Out of Control (UK MHRA : Mark Birse)**

サプライチェーンの問題は、コントロール不可になる前に打つべき対策を日ごろから考えておくことが必要。MHRA は Compliance Management Team というのを作った。

情報の活用、早期の介入、（緊急の）変更を可能にすること、教育等を行うこと。

#### **12 . Counterfeit / Illegal Medicines and the Influence on Global Supply Chains during Shortages: Anton Norder, TGA**

偽薬の関連の用語の定義は統一されていない。FDA は Counterfeit という用語ですべてを含んでいる。



EU は Counterfeit というのは商標を偽っている場合のみで、偽薬は Falsified という用語を使う。TGA も Counterfeit という用語のみである。

PIC/S はこの関係の規定は Part I の Chapter 8 の 8.7 及び 8.8 項のみで、あまり具体的の記載ではない。

偽薬の製造業者は規制の厳格さを見抜いている。品質試験で同じ結果が出ることがわかっているとより安い別物を混ぜる（ヘパリンの例）、低グレード品を高グレード品として販売する。（ケミカルグレードを同方品として販売）、製造所の製造実績よりも出荷量の方が多い。

原料を承認されたものより安いものを使う、登録してない製造所を勝手に追加して使う、他社のマスターファイルを買う等の事例がある。

製剤については以下の統計がある。

- ・先進国の偽薬は 1 %
- ・途上国の偽薬は 30 %
- ・世界全体では 10 %
- ・オンライン購入の 50 %

大手メーカーの QA マネージャーが自社の製品の偽薬が発見されたと電話してきた翌日にその会社の幹部がその情報を取り消した（偽物が混じっているという報道がされると本物も売れなくなるため）という例があった。初めから偽物を作る場合もあるし、期限切れで廃棄する製品を買い取り再包装して販売する例もある。

原薬の場合に偽薬が出やすい理由。

- ・外観は見分けがつかない
- ・試験表の確認だけで受け入れる傾向がある
- ・QC 試験にコストがかかる
- ・同じ化合物でグレードの種類が多い

### 13 . Programme to rationalize international GMP inspection of API manufacturers (EMA : Mr. Piotr Krauze)

原薬の国際共同査察パイロットプログラムの結果とその後発足したプログラムの説明。情報交換とジョイントインスペクションによる重複した査察の削減とグローバルな監視体制の強化を目指したプログラムである。

パイロットプログラムでの情報交換やジョイントインスペクションの実績の説明、その後のプログラムの実施要項等の説明があった。

ジョイントインスペクションの概要は次の通り。

パイロットプログラムの参加当局：TGA、US FDA、EDQM、AFSSAPS、AIFA、IMB、MHRA、ZLG

対象：USA、オーストラリア及び EU 以外の原薬製造所

方法：査察報告書の交換、査察計画書の交換、ジョイントインスペクションの実施

実績：EU と TGA のジョイントインスペクション：インド 4 件、日本 1 件

EU と FDA のジョイントインスペクション：クロアチア 1 件、中国 1 件

FDA と TGA のジョイントインスペクション：メキシコ 1 件

EU、FDA 及び TGA のジョイントインスペクション：中国 1 件

査察結果に大きな違いは観察されなかったものの、査察前後で協議する場  
が必要である。

実績：EU と TGA の査察報告書の交換：36 製造所

TGA と FDA の査察報告書の交換：28 製造所

FDA と EU の査察報告書の交換：73 製造所

EU、FDA 及び TGA の査察報告書の交換：97 製造所

#### 14 . Stability Considerations for Global Dossiers (ICH, Health Canada, and Other Jurisdictions) (Health Canada : Gary Condran )

輸送バリデーションで必要となる安定性試験の実施方法について、ICH の安定性ガイドラインを基に説明があった。

セミナー2 日目(10 月 10 日)

2 日目はワークショップ形式でセミナーがあり、最初に 10 分～20 分程度の説明があった後、70～80 分程度ディスカッションが行われた。Workshop F、E、D、A の順序で参加した。ワークショップの概要は 3 日目の参加報告に記載した。

#### 15 . Workshop F : Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection. (EDQM : Florence Benoit-Guyod 及び Swissmedic : Georges Meseguer)

原薬の査察でサプライチェーンに関連してよくある問題点についてのプレゼンテーションがあったのち、以下の質問項目について 3 グループに分かれてグループ討議を行い、各グループからの発表を行った。これらを各ワークショップのファシリテーターがまとめて翌日に全体会議で発表した。

ディスカッションの課題

➤製剤製造業者は原薬供給業者をどのようにして選定し、認定し、フォローアップするか

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

原薬製造業者に対する現地の規制の程度

GMP 証明/当局査察を受けた実績

サンプル評価（分析、トライアル使用）

監査の実施（実地、書面）

契約（特に変更条項）

フォローアップ要素（キープレーヤーの特定、バックアップサプライヤー必要）

➤供給側とユーザー側の間に、他にどのような業者が関与するか

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

サプライヤーと原薬製造業者は同じとは限らない

輸送業者、再包装業者、通関業者、等もかわる

無菌原薬の場合照射滅菌業者が関与する場合がある

現物を扱う業者の他に書類だけを動かす業者もいる（GMP の観点からは除外しても良い？）

➤問題を起こす可能性のあるリスクはどのようなものがあるか

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

トレーサビリティ、シール不十分（コンタミの可能性）、タンパーレジスタントなシール、盗難、再包装不良（不活性ガスの封入が必要であるのに再包装で省かれる、等）

温湿度コントロール、輸送ルートが異なる

➤リスクのインパクトはどのようなものがあるか

➤リスクの軽減のためのコントロールポイントとツールは？

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

バックアップサプライヤーを用意しておく、サプライチェーンを短くする、品質マネジメントシステムで管理、コンテナの ID、コンテナの完全性、全容器からのサンプリング、ラピッド試験（無菌原薬の微生物試験）、輸送・通関書類・納入書類

## 1 6 .Workshop E:Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections (Austrian Medicines and Medical Devices Agency : Andreas Krassinigg)

医薬品のサプライチェーンの査察において、保管条件、輸送条件を保証するための安定性データ、輸送バリデーションについての調査ポイントについてのディスカッション。

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

輸送バリデーションは工程バリデーションと少し異なる

温度ロガー-或はその記録データは回収できない場合がある

中継点（空港等）での管理は国ごとに規制が異なる

医薬品運送業の許可制度がない国が多い。当局は直接査察してない。医薬品製造業者の査察において、ベンダー管理として間接的に見ているのみ

GDP ガイドラインの制定状況は次の通り。

- ・ EU : 2013 年にガイドラインを制定した。
- ・ 香港 : ガイドラインはない。しかし、監視はしている。
- ・ 台湾 : ガイドラインのドラフトは完成している。
- ・ スイス : ガイドラインはある。
- ・ トルコ : EU とハーモナイズしている。
- ・ インドネシア : ガイドラインはある。

GDP における問題何か？

- ・ 温度マッピングの方法が異なる
- ・ 返品扱い（温度トラッキングをせずに、返品されたものを再出荷）
- ・ 輸送中の温度逸脱が増加している
- ・ DHL や UPS 等の輸送業者で、小荷物の追跡が不十分
- ・ 契約がない場合がある。受託側が監査を受けていない場合がある
- ・ 教育の不足
- ・ 温度プローブの校正の未実施

- ・イギリスでは製造販売業者の数(3500以上)が問題である。

## 17 .Workshop D:Regulatory Oversight of Imported Medicine (Finnish Medicines Agency :Anne Junttonen 及び Health Canada : Karen Wallace-Graner)

事前に参加国にアンケート調査を行い、その集計表から、各国の輸入、輸出に関する規制の共通点と相違点について抽出した。

論点は次の通り。

- ・輸入業者の認証登録の必要はあるか？
- ・輸入業者の規制当局による調査の必要性はあるか？
- ・輸入医薬品の試験の必要性はあるか？
- ・輸入医薬品の出荷の要件は？
- ・輸入医薬品製造業者の規制的な要件は？
  - 1 輸入業者は、倉庫、ブローカー、輸入医薬品製造所を含む。
  - 2 輸入医薬品は、原料、原薬、製剤、最終製品を指す。

参加したグループ(カナダ、南アフリカ、ウクライナ、日本)では、輸入業者の調査の必要性について重点を置いて議論した。各国が懸念事項として挙げたのは、台湾当局、オーストラリア当局及びニュージーランド当局が他国の調査を受けた医薬品であれば、その証明書をもって調査を行わないこと(後にニュージーランドは解釈の間違い、オーストラリアも解釈を間違っているのではないかとの議論になった)。それ以外の事項については、MRA 締結国の特例を除いては、各国で同等との結論となった。

次に上記の論点を踏まえて下記の事項について議論した。

- ・海外の供給業者の GMP コンプライアンスを改善するために必要なことは何か？
- ・GMP の規制要件、査察技術等の観点から規制当局にできることは何か？

同じグループでは、国によっては製造業者が GMP のガイドラインを理解できていないことが問題であるという議論があった。これを改善するには、このような国の製造業者や当局に対する講習会の実施が必要ではないかとの意見も出た。

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

アンケートの設問の詳細さが欠けていた部分があり、それが相違点に結び付いたと思われる

輸入品には製造専用とそのまま販売するものと 2 種ある。前者は GMP で扱われ、後者は GDP で扱われる。

輸入品の試験について、各バッチのフル試験が必要な場合、OMCL で行う場合、試験不要の場合がある。

輸入品の出荷判定もフルの出荷判定が必要な場合と、不要な場合がある

輸出品製造所の現地政府の査察結果の受け入れ : EEA/MRA パートナー間、PIC/S メンバー国間で、最初の査察のあとのフォローをどうするか？

輸出専用品の査察について

サプライチェーンマスターファイルがいる

PIC/S 加盟国間の情報交換が重要

## 18 . Workshop A : Managing GMP Compliance while Minimizing Supply Interruptions (IMB : Anne Hayes 及び MHRA : David Churchward)

### Case Study 1

・自国の大手受託検査機関で火災が発生した。この試験検査機関は、200以上の製造所の試験を受託しており、100品目の承認機関となっていた。火災の影響で、微生物ラボでは6ヶ月、ケミカルラボは2週間完全に使えない状況となった。自国内のラボでは、試験検査を実施できる容量がなく、他の試験検査機関には委託できない状況となっている。この試験検査機関で委託を受けている品目の中には、他の品目で代替できない品目も含まれており、他国に供給している状況である。この状況の中で、査察当局として実施すべきことは何か議論した。

<同じグループ内で議論された内容>

- ・自国の OMCL ( 公的試験検査機関 ) の利用
- ・他国の試験検査機関に対する試験技術の移管
- ・重要な品目の特定 ( 優先度を考慮する。 )

<ファシリテーターからの報告された全体の議論内容>

- ・国際的に利用することが可能なラボの推進
- ・必須医薬品については、製造場所を国際的に分散させておく必要がある。
- ・必須医薬品を特定し、その結果に基づいてリスクベースのアプローチでサプライチェーンを積極的に管理する必要がある。
- ・必須医薬品については、変更の薬事手続きのフレキシビリティが必要
- ・他国の試験検査機関を使用する場合は、分析技術の移管と GMP 管理が必要

### Case Study 2

Case Study 2 については、不備事項が次に示す順序で判明していく設定で議論が行われた。

製造所の概要 ( 想定 ) : この製造所では年間 15,000 本という使用量の少ない製剤 ( 抗がん剤 ) を製造している。過去 2 回の査察では製造ラインはシャットダウンされており、製造ラインの詳細を確認することができなかった。

質問 : この調査で特に確認する項目は ?

想定 : 査察官は PST の結果を見せるように要求した。

- ✓ 製造所は調査に非協力的であった。
- ✓ CCTV により作業エリアが写されたが、確認できるエリアは狭かった。
- ✓ 充てん作業には 17 日間を要している。
- ✓ 後に全ての充てんラインを確認することができたが、無菌充てん設備としては問題のある構造設備であった。

質問 : 次にどのような調査を行いますか ?

誰にこの状況を知らせますか ( 内部及び外部 ) ?

想定 : この製品は一部の国で必須医薬品であり、代替医薬品がない

質問 : 新しい情報に対して規制当局が取るべき行動は ?

国特有の問題として取るべき行動は何か ?

必須医薬品の供給を続けるためにどのような戦略を取るべきか ?

質問 : 規制当局が正常な状態に戻すために取るべき行動は何か？

< 同じグループ内で議論された内容 >

質問 : PST

質問 : 直ぐに自国の当局に連絡する。その後、回収を検討する。

この医薬品が輸出されている関係各国に連絡する。

質問 : 対象製品が抗がん剤であるため、新たな患者に対する投与をやめるように医療機関に連絡する。

< ファシリテーターからの報告された全体の議論内容 >

調査対象製造所が「GMP 不適合」と判断された際の対応について

- ・ リスクに応じた供給継続の可否の判断の必要性
- ・ 他療法への切替えの可能性の検討の必要性
- ・ 不適合により製品を市場に出荷できない場合、既に市場に出ている製品を使用する患者を限定することを検討する（投与スケジュールを考慮し、新規患者に使用しないことも検討する。）

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

- ・ 供給の継続を認めるか否かの判断を行わなければならない
- ・ 他療法への切り替えの可能性の検討
- ・ この品目を使用する患者を限定する（投与スケジュールの途中の人に限定し、新規患者への投与を開始しない）
- ・ 不備事項の改善に規制当局の援助を行う
- ・ 情報交換が重要（情報の収集 - 当局内部、審査チームとの協力、他当局との情報交換、承認保持者との情報交換）
- ・ アラート情報を PIC/S 加盟国に流すか、さらに広範な範囲にするか判断する

## **19 . Work Shop B : GMP/GDP Inspection – Counterfeit and Diversion (Taiwan Food and Drug Administration : Ying-Hua Chen 及び Singapore’s Health Sciences Authority : Boon Meow Hoe)**

偽薬の可能性が疑われる場合の対応について、抗エイズ薬の実例を基に議論が行われた。

この医薬品は EU で製造され、南アフリカ スイス ベルギー イギリスの順で流通していた。承認内容と供給ルートが異なっていることから偽薬と疑った。さらに、スイスからもこの偽薬はイギリスに流通しており、イギリス国内の複数の供給業者から供給され、イギリス国内に偽薬が広がった。

例題として提示された書類では、Air Way Bill から南アフリカからスイスに空輸したことを特定し、通関書類からスイス ベルギーで輸送したルートを特定した。通関書類の 2 番の欄には発送者(輸出者)、8 番の欄には宛名、14 番の欄には通関告知者、16 番の欄には輸送手段が記載されている。

サプライチェーンのルートが正しいことを特定するには、下記のことには留意する必要がある。

- ・ 輸送ルートを特定するにはどの文書が必要か？
- ・ 文書からどのような情報を得る必要があるのか？

## **20 . Packaging/Shipping Solutions for Global Product Distribution (Teva Pharmaceuticals : Ms. Linda Evans O’Conner)**

Teva 社のサプライチェーン管理の紹介であった。同社は世界中に 75 以上の製造所を持っており、さらにそれらへの供給業者があるため、非常に複雑なサプライチェーンを持っている。EU の GDP ガイドラインの施行に伴い、社内でもそれに対する対応を行っている。一例として温度管理の必要な品目の輸送に使っている Temperature controlled active air container ( Envirocontainer ) という液体窒素により温度を制御することが可能なコンテナの紹介があった。このコンテナの PQ として温度分布測定を行っている。コンテナ温度の追跡モニタリングは中央のオンラインシステムで行っている。また、空港でコンテナの温度管理が難しいことの説明があり、それに対しては空港のスペシャルエスコートサービスを使用している。輸送業者とは品質契約を締結し、GDP 対応のトレーニングを行っている。

コンテナ盗難のリスクについて説明があった、リスクマップが表示され、メキシコ、ブラジル、南アフリカ、USA、ロシア、インドはそのリスクが高いことが示された。盗難対策として、施設の評価、ドライバーへの情報カードの提供、運送業者の評価フローチャート等の対策を行っている旨の説明があった。

最後に、偽薬の流通が深刻化している事例として、ペルーの情勢について説明があった。ペルーでは、偽薬の製造業者が 2002 年では 200 業者であったのに対し、現在では 1,800 業者となっている。偽薬の医薬品市場に対する割合は 1985 年では 1%であったのに対し、現在では 30%となっている。ペルー政府も製薬業界と協力して、様々な対策を講じている。

サプライチェーンはグローバル化している一方で、偽薬に対する対策を取っている国は少ないとの説明であった。

#### ・その他

来年度のセミナーはフランス（パリ）にて開催予定である。

#### ・まとめ

今年のセミナーでは、サプライチェーンのグローバル化によって市場が複雑化していることに対して、どのような問題や対策があるかについて議論がなされた。PIC/S 加盟国であっても偽薬や盗難があったり、GMP 不適合による供給不足の発生など、日本では事例の少ないことが世界では頻発しており、それぞれに苦慮していることを知った。しかし、それらへの対応については、「品質が確保された医薬品を患者に供給する」という同じ目標に向かって、ぶれることなく各国がそれぞれの環境で努力していることもよく分かった。

PIC/S 加盟にむけた日本での取り組みについては、各調査当局でそれぞれ苦労があったが、医薬品の品質確保という面では、加盟のメリットがはるかに大きいことから、そのことを理解し、GMP 調査関連業務について積極的に取り組んでいかねばならないと感じた。

各国の代表者による議論の場に参加することができ、大変貴重な経験となった。