

第 73 回欧州 GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議参加報告 (73rd Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group)

参加者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部 大蔵直樹、藪木真美、長嶋孝司
日程：

25 February 2014 (13:00 – 18:00), room 3A

26 February 2014 (09:00 – 18:00), room 3A

27 February 2014 (09:00 – 16:00), room 3A

議長：Mr. David Cockburn, EMA

場所：欧州医薬品庁（European Medicines Agency）

1．概要

3 日間の会議で、初日は EU 委員会の医薬関係の担当者が参加し、EU レベルでの GMP 規制関連の項目の報告・質疑を行い、その他実際の業務上発生する事例の取扱いについて議論を行っていた。Falsified Medicines Directive (FMD) 関係の項目が多く、昨年この Directive が施行された後の実際の運用については多くの調整が必要なようである。特に EU 域外での原薬査察の調整、ホワイトリストに載らなかった国における現地当局の証明書の信頼性の問題、現物の経由国と荷主の国籍が EU の内外の種々の場合の取扱い等の問題があり、これらについてはさらに確認や調整が必要なようである。

また、GMP 調査で判断に迷うような項目（外箱の印字欄には印字せずラベルを貼付してロット番号と有効期限を表示した製品の適否、転用原薬の非医薬 GMP 証明の扱い等）についての議論も活発に行っており、EU 内での GMP の整合性確保の一端が見られた。我々の調査当局会議の参考になった。

2 日目以降も引き続き GMP 調査に関連する問題点の議論があったが、ガイドライン等の文書の改訂案の議論も行われた。以前の IWG に参加した際にはドラフトを提示してその場でコンピュータを操作して修正を行っていたが（最終案に近い段階のものであったためと思われる）、今回は 2 日目の議論に基づいて会議後に修正を行ったものを翌日提示し、さらに議論を行うという方法をとっていた。いずれにしても迅速に作業を進めており、参考とすべき点と思われた。

その他、日本においても懸案となっている項目について、欧州での状況を知り、良い判断材料となった項目（安定性モニタリングの保管条件、先行サンプルの扱い等）もあり、このような会合に出ていないと得られない情報であるため、国際整合性を確保するためには今後も継続して参加すべき会議と思われる。

2．内容

1. Agenda of GMP/GDP IWG Meeting（議題の確認）
 - 1a Draft Agenda for 73rd GMP/GDP IWG Meeting For Adoption
以前に送られてきていた議事次第案に対して一部改訂されたものが直近に送られてきた。それに特にコメントなく決定。
 - 1.1 Conflicts of interest with respect to items on the agenda（議題に関連した利益相反の確認）
会議の参加者は、事前に電子署名で宣誓書を送ってあるため、今回の議題について利益相反関係にある人はいないかの確認のみ行った。
また、会議中に事務局の者が、参加者の出席のサインを集めていた。
2. Summary Records of GMP/GDP IWG Meeting（過去の会議の議事録概要の確認）
 - 2a Draft Summary Record of the 72nd GMP/GDP IWG Meeting
第 72 回 GMP/GDP IWG 会議の議事録概要の確認。いくつか質疑を反映した後最終案とすることとなった。
 - 2b Summary Record of the 71st GMP/GDP IWG Meeting

前回最終案となった前々回の議事録

3. Matters arising from the previous meeting (前回国議からの懸案事項)
 - 3.1 (5.1.1) TTIP: Lines to take
欧州と米国の間の関税撤廃の交渉の一環として MRA のような取決めの交渉を行っている。欧州委員会の担当者がその内容の説明を行い、質疑を行った。血液製剤を含むか否かが問題であるとのコメントがあった。米国側は欧州の国の間の同等性を問題にしているようである。交渉内容についてかなりのボリュームの文書ができているとのことであった。
 - 3.2 (6.3) Revision of Annex 15 (Annex 15 の改訂)
パブコメの期間を 5 月末までに変更した。対象が製剤のみか、原薬を含むのか明確でないので、原薬も含むことを明確にすることとなった。
 - 3.3 (7.2) Q&As on Annex 19 (Annex 19 の Q&A)
 - 3.4 (7.5) Manufacture of Adjuvants: BWP input (アジュバントの製造)
フランスとデンマークが問題提起した。
 - 3.5 (8.3) Update to Rapid Alert format (manufacturer details) ラピッドアラートの書式 (製造所情報の部分) の改訂
前回少し変更を行い、最終案として合意したが、未だパブリッシュされていない (Commission での承認を待っている状態とのこと) 。
4. Work Plan (活動計画)
 - 4.1 Rolling Work Plan
5. Legislation (法規制)
 - 5.1 Update from European Commission (欧州委員会からの最新情報)
GDP ガイドラインが改訂され、昨年 12 月 23 日に Q&A ドキュメントが発行された。
詳細の説明はなかったが、EU の ATMP の規制に GMP を適用させるか未だ固まっていないという報告があった。
原薬の EU 圏外からの輸入に関し、ホワイトリストに掲載されず、現地当局の Written Confirmation (EU の書式で、GMP 証明と共に EU と同等の原薬の規制を行っていることの証明書) により輸入することになった国の Written Confirmation に疑いがある例が発生している。複数の国の当局の証明書で実例があった。
Excipients (不活性成分、賦形剤) の GMP,GDP も検討されているようである。
 - 5.2 Implementation of the Falsified Medicines Directive (偽薬規制の施行)
別送された資料に施行上の問題点のリストがあり、その項目ごとに状況確認と対応が必要なものについて担当等を決めていた。個々の項目についてフォローできなかったが、EU 内部の問題が主で、我々に直接関係しそうな項目は無いようであった。
 - 5.2.1 Work plan for deliverables (実施計画)
 - 5.2.1.1 Principles of GDP for Active Substances (原薬 GDP の原則)
別送された資料にまとめられている。
GMP と重なる部分も多い。Q7A の記述も含まれている。
トレーサビリティを保証するため、取引関係の書類を含めて残しておくべき書類、記録の規定、製造工程を含めて保管条件、保管記録、輸送条件、輸送記録等が規定される予定。
2 日目に議論を行い、修正を行ったドラフトを 3 日目に再度議論して効率よく作業を進めていた。このような点は我々の当局会議の進め方として参考とすべき点と思われた。
 - 5.3 EudraGMDP
現在の懸案事項をまとめた文書の原案を作成した。3 月末までにコメントを提出することとなった。我々もデータ入力しているので、内容を精査してコメントすべき点があれば期限までに提出する必要がある。
懸案事項：
EEA 域外で、MRA 非締結国で PIC/S 加盟国 (台湾等) との情報交換をどうするか。
特に非公開部分の査察計画、個人名、不適合情報を含めた査察結果に関する情報等。
Write Access 権について。例えば、日本は GMP Certs を Eudra に記載しているので、Non EMA/EEA でも Write Access がある。どの国がどのぐらいまでのアクセス権を与えるのかはケースバイケースで、その時には agreement 必要。

EMA 以外の参加国の GMP 証明の書式（統一されていない）。

EDQM の情報（EP 収載原薬の適合性証明とそのため査察を行っている）の EEA 域外の国との関係についてはケースバイケースで交渉することになる。

発行された GMP 証明の検索（例えば、過去 2 年に発行されたもの等）をできるようにするか？

その他入力を検討している項目；FDA の Warning Letter、EEA の国が参加している国際協力の情報等

例えば、EEA が GMP 適合で FDA が不適合を出した場合等、どの様に取り扱うのか等を明確にできればもっとよい。今後の課題としてそこは何とか手当していきたい。

5.4 Invoicing from Third Country

現物が EU の中にある場合、域外にある場合、荷主が EU の会社、域外の会社、それぞれの組み合わせで、輸入品として扱うのか否かという議論のようであった。我々には直接関係ないが、流通ルートが複雑な場合の取扱いの問題が現実にあるようで、このような場で取り上げ、議論を行っていた。

6. GMP and GDP Guidance (GMP 及び GDP ガイドライン)

6.1 Part II of EU GMP: Need to revise text referring to scope? (EU GMP ガイドラインパート II の適用範囲の改訂の必要性)

無菌原薬について、無菌化の前までが Part II となっている。Annex 1 でその後を扱うようになっているのか？という点について整理が必要。

6.2 Revision of GMP chapters 3 & 5 (GMP ガイドライン本文 3 章及び 5 章の改訂)

専用設備の問題と、サプライヤーのクオリフィケーションの問題があるが、専用設備の問題が重要。毒性学のアプローチが必要である。

EU GMP の Annex 16 で QP が輸入原薬の試験の保証をしなければならないようになっているが、5 章で規定する必要はないのか？

2 日目に上記のような議論を行った後、3 日目に改定案を提示してさらに議論と文面の修正等を行った。

専用設備ということから、構造設備の章である 3 章で扱うべきではないかという意見があったが、クロスコンタミを防止するためには多くの手段を使わなければならないので製造管理に関する 5 章で扱う方がよいということになった。

サプライヤー管理については、副原料に関してはリスク管理に基づいて適切に行うこととしており、原薬よりも低いレベルの規定となっている。

原薬について、医薬品の場合は定期査察が Legal Obligation であるが、動物薬の場合はリスクに応じて実施。

6.3 Revision of GMP Chapter 8: Complaints and Recalls (GMP ガイドライン本文第 8 章の改訂)

ラポーターが、電話会議システムを使って説明を行った。

FPIA、医療用ガスの業界団体等と相談した。品質リスクマネジメントの考えを取り入れ、8.9 項、8.12 項に品質異常の際の究明に含むべき項目を追加した。QP の関与の記述についても少々編集を行った。

QP に関して、Annex16 との関係についてはどうなるのか質問があった。（リコールとリコール完了までのフォローに関する QP の責任に関する質問。規定されているはずで、QP と品質部門の長との共同責任のはずというコメントがあった。）

6.4 Revision of Annex 16 (GMP ガイドライン Annex16 の改訂)

EU 域外からの輸入品のサンプリング場所の問題。

コメントが大量にあり、取り上げるものと却下するものの仕分けをしている。業界からはリスクアプローチで輸出国でのサンプリングを認めるよう要求している。

世間は輸入品の品質に関心を持っている、原薬では正規のサプライチェーンからも不良品が見つかった等のコメントがあった。

今後の予定は決まっておらず、次回の IWG に持ち越す。

6.5 Revision of Annex 17 (GMP ガイドライン Annex17 の改訂)

ドラフト作成グループから多くのコメントがあったので、次回の会議で報告する。

6.6 Biofilms reflection paper (バイオフィームに関する reflection paper)

実際の製品のエンドトキシン汚染問題から派生した。

6.7 Batch number and expiry date on extra label (ラベル上のロット番号と有効期限)

ハンガリーの委員からの整合性問題提起。

- 6.7a Problem statement For Discussion (議題の提案)
ハンガリーの動物薬で、製品外箱の印字すべき部分が空白で、ラベルにロット番号と有効期限を表示していたので、後付けで都合の良い表示ができるとして指摘事項としたが、製造所側から、他の国では OK と言われていると反論されたという事例。
参加委員からの意見が活発に出され、このような形で議論することは当局間の整合性をとる上で有用と思われる。
- 6.8 GMP Part I (2.5 項の改訂)
マイナーな改訂
7. Harmonisation of Inspections in the EEA (EEA 圏内での査察のハーモニゼーション)
- 7.1 Joint Audit Programme (JAP) (IWG メンバー当局の品質システムに対する共同監査プログラム)
監査プログラムの改訂を行っており、改定案を HMA (医薬品規制当局長会議) に送った。リスクベースの実施を強化し、実地調査の要否や監査範囲についての記載が入った。メンバー当局間の同等性の確保が目的。
Community Procedure (Maintenance program) では当局間の同等性を示すための証拠として Annual Report を示すことが記載されているが、記載内容については Compliance グループとディスカッション中である。
FDA を招待すれば良いのではとの意見があった。すでにそのことについては話し合われており、FDA にも連絡しているとのこと。PIC/S member は参加可能とのこと。
監査実施のためのコストは誰が負担するのかという議論があった。
- 7.2 Inspection of irradiation facilities (照射施設の査察)
受託照射施設の査察で、秘密保持契約で情報を出せないと言われ、十分な査察ができない例があるという問題。GMP 証明書に確認出来なかった部分を明記するなど縛りを持たせるべきか？特に第 3 国の場合。
重要度の低いものはリスクベースの運用は可能であるが、製品供給問題が発生してはいけないという議論があった。
PIC/S の Q&A ドキュメント (INF20-11 Q1) に査察で、経理帳簿のような直接の GMP 記録でないものも見られるかという設問があり、トレーサビリティに関連するものは見られるということになっているので、その考え方が応用できるというコメントがあった。
1 次容器の受託滅菌施設について、製品の承認のために査察、GMP 証明が必要かという議論があり、それぞれの国で意見は様々であった。
その他、一般的に査察での情報提供を拒否された場合の対応について議論があった。
- 7.3 Temporary withdrawal of GMP certificates (GMP 証明書の一時的取り消し (違反の処分の手順の作成))
ドラフト作成グループにフランスが加わった。本年 6 月上旬にワークショップを行う。
- 7.5 EDQM inspection report format (EDQM の査察報告書の書式)
EDQM は、EU の査察書式と似ているが、詳細な項目分類を含む報告書の書式を用いている。
EDQM からのその書式の説明の後、IMB から EU の書式の改訂案 (前回の指摘の CAPA 状況、承認書との齟齬、調査した部分・していない部分を明確に記載 (していない部分はなぜか理由も記載)) が提示された。
既存のものがあるのに新しい書式を作るのかというコメントがあったが、既存を利用して改訂版を作るとのことであった。
- 7.6 Restricted access to inspectors (査察官の立ち入り制限)
- 7.7 国別承認品目で、製剤の承認に原薬の GMP 証明書が要る国と不要の国があり統一されていないと業界からの指摘があった。審査官の見解の不統一ではないかということになった。
8. Community Procedures (共同体手順集)
- 8.1 Flexibility on written confirmation for atypical actives: Need for harmonisation (転用原薬の確認書に関する運用)
製造国の食品 GMP 証明で輸入された原薬の取扱いに関する議論。運用としてどのようにするのか議論を行った。
これについては特に Q&A のような文書を出すという話はなかったようであるので、このような議論の結果 (議事録は IWG メンバーに配布される) に基づく運用で処理しているようであった。
- 8.2 無菌の放射性医薬品の放射化設備 (radio nuclide generator) の無菌性。

通常非無菌設備としているが、無菌設備として運用している施設もある。扱いについて統一するべきかという問題提起。今回の IWG にはこの点について詳しい者が参加していなかったため、詳しい方の意見を集めることとなった。

- 9. Product Defects and Inspections under the Centralised System or Referrals (中央審査品目あるいは参照品目の品質異常及び査察)
 - 9.1 Update on inspections requested by CxMP (CxMP からの依頼による査察についての現状)
 - 9.2 Product defects update (品質異常の現状)
 - 9.2a Presentation on QD, Recalls and Rapid Alerts at French Vet Agency 2000 – 2013 For Information (フランス動物薬規制当局による品質異常、ラピッドアラートの 2000 年～2013 年までの報告)
フランスの動物薬の品質異常によるラピッドアラートの件数は増え続けており、その多くは安定性モニタリングでの規格アウトが占めている。
安定性モニタリングでの規格アウトは品質異常となる、Root Cause の究明をしてその結果でラピッドアラートの要否を検討するというコメントがあった。
 - 9.2.1 Heparin (ヘパリンに関する報告)
査察で収去したサンプルについての試験の状況についての報告。
 - 9.2.2 GMP 問題のある工場の報告
FDA が強い処置をとった EU 域外の製造所について、EU でも対応を検討した。
 - 9.3 Implementation of risk-based inspection planning by EMA (EMA によるリスクベースの査察の実施)
本年 6 月 1 日以降に提出する査察報告書には EU 手順集の A model for risk based planning for inspection of pharmaceutical manufacturing の Annex 1 として添付されている書式に必要事項を記入して添付することになった。これがないと査察報告書の決裁ができない。
次回の査察計画を作成する上で必要な情報を記載する書式。
査察協力
EU 外の当局との Joint inspection や査察報告の交換の手順について、統一されていなかった面があったので、その整理を行った。
- 10. MRAs and other agreements on GMP (GMP に関する MRA 等の協定)
 - 10.1 MRA General (MRA の全体状況)
MRA で規定されている年次報告を昨年カナダで示したテンプレートを使って実施するとのことであった。
 - 10.2 Japan
EMA から、日本との MRA の対象拡大のアレンジメントの状況についての報告があった。
 - 10.3 Canada
カナダは EU 全加盟国の評価を行う方針で、あと何カ国が残っている。それらに対する現状の報告があった。
 - 10.4 Switzerland
 - 10.5 Australia
 - 10.6 New Zealand
 - 10.7 Israel
 - 10.8 Other international collaborations on GMP (その他の GMP に関する国際協力)
 - 10.8.1 Active substance inspections (原薬の査察)
査察計画を共有するのが協力の前提となり、EudraGMP を利用する予定であったが、協力プログラム参加国により法的規制があつたりして、問題が発生している。
 - 10.8.2 Pilot project with FDA on dosage forms (製剤に関する FDA とのパイロットプログラム)
- 11. Liaison with other groups (その他団体との提携)
 - 11.1 Update from PIC/S (PIC/S の現状)
EU の PIC/S 窓口担当から、PIC/S のミーティング、セミナー、エキスパートサークル、トレーニング等の開催状況、ガイドライン改訂の状況等の報告があった。
3 月 GDP
5 月 19 - 21 API イタリア

3月10 - 12 QMS USA

6月25 IMB new inspector

3月18日 と19日 ICH Q7 ヨハネスバーク

10月22-24日 Dedicated Facility パリ

11.2 QWP (品質ワーキングパーティー)

11.2.1 プロセスバリデーションのガイドライン (申請書に記載すべきバリデーション資料に関するガイドライン) : 近く最終とする。

11.2.2 On-going stability monitoring 安定性モニタリング : 3月末までにコンセプトペーパーを作成し、その後パブコメにかける。

11.2.3 Sterilisation decision tree 滅菌法選択手順 : ドラフト作成グループに GMP 側のメンバーとしてデンマークが入っている。

APIC からのクレーム : 原薬の範囲から原薬/補助物質の混合物を除外していることへのクレームがあるとのこと。

合成原薬の出発物質の定義についてのガイドを作成している。

NIR モデルのライフサイクル管理に関する文書を作成している。

QWP による審査官トレーニングを 10月14, 15日に行う。

11.3 BWP 生物製剤ワーキングパーティー

11.3a BWP GL on Process Validation (active substance) (バイオ製品原薬のプロセスバリデーション原案作成に関する生物製剤ワーキングパーティーの状況)

申請書に記載すべきバリデーションの項目と GMP マターがある。

エンハンスドアプローチによるバリデーション、コンカレントバリデーション、on-going process verification、製造所追加の場合の site specific validation、中間製品の保存期間や搬送条件、それらの設定範囲から外れた場合のリスクアセスメント等について議論している。

11.3b Draft QWP comments For Discussion (品質ワーキングパーティーからのコメント原案に対する議論)

11.4 PAT Team (PAT チーム)

12月にミーティングがあった。QbD のワークショップは良かった。そのプレゼンテーション資料が今週末頃に公開される。

11.5 ICH

何を ICH レベルでのトピックにすればよいか、フィードバックして欲しい。

Toxicology の観点から Classification of API を作成して欲しい。(3rd Country での API の取扱いもそれぞれの国で違うので。)

11.5.1 ICH Q7 IWG

Q7 に関する Q&A 文書の作成を行っている。FDA と EMA との原薬査察協力パイロットプログラムに端を発しているというような状況報告。

11.5.2 ICH IQDG (インフォーマル品質ディスカッショングループ)

ICH が3極から拡大し、多くのトピックが候補に挙げたが、優先順位付けすべきということになり、品質システム、原薬の毒性によるクラス分け (2nd priority) 等が挙げられた。

11.6 HMA (医薬品規制当局長会議)

UK とスペインが担当でブローカーのデータベースを作成する。

11.6.1 Working Group of Enforcement Officers

11.6.2 FMD Task Force

11.6.3 Product testing working group

11.7 EDQM

査察実施状況の報告。2013年に34件実施した。アジアが大部分。再査察が多いが、不適合が多かった。これは、1回来ればしばらく来ないと踏んで GMP レベルを維持していないことを示している。

その他の情報提供として、欧州薬局方モノグラフの WFI の改訂を行っており、膜法を入れることになっている。ドラフトは5月頃とのこと。QWP と IWG が共同で行う。

11.7a Adopted EDQM inspection plan For Information (決定された EDQM の査察計画)

11.7.1a 品質監視

品質異常の多くはラベル不良であり、EDQM と監視の協力の可能性について話し合った。

2011 年 6 月の IWG で Problem statement を作成した。

2011 年の調査で 5 件、2012 年は 0、2013 年に 1 件、本年は現在までに 1 件見つかった。

2013 年の OMCL ネットワークの会合でこの問題が取り上げられ、さらに監視が必要な項目を見つけることとなった。

- 12. Breakout sessions
- 12.1 GMP Compliance Group Meeting
- 12.2 Annex 16 Stakeholder Workshop
- 13 Any Other Business