

## PIC/S GDPに関する欧州医薬品庁への質問と回答

PIC/S GDP 項目	質問事項	欧州医薬品庁 (EMA) の回答
一般事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ EUにおけるGDP査察状況概要と問題点を説明頂きたい。 (現地情報交換会にて活動状況査察結果概要等を説明頂きたい)</li> <li>・ 問題点 (温度管理、温度マッピング、温度逸脱、逸脱時の判断方法、)</li> <li>・ GDPに関する罰則規定はあるのか。</li> </ul>	<p>EUではGDP査察に関連する問題は国ごとに異なり、内部の市場に左右される。例えば、医薬品が低価格の国は、医薬品の価格が高い国の卸売業者に将来的に供給を行おうとする卸売業者のターゲットになる。これはすなわち、医薬品が出ていく方の国では継続的な供給という点における地域的問題が存在するのに対し、到着する側の国ではこれがさほど問題にならないことを意味している。</p> <p>EU域内の大部分の国に影響を及ぼす、一見共通していると思われる問題のいくつかは、2013年に導入されたEU GDPガイドラインの施行に関連するものである。最も顕著な問題は、偽造された医薬品がサプライチェーンに流入する可能性であると考えられる。卸売業者は、それぞれ医薬品の受領と納入を行う顧客と供給者の権限の確立といった領域において、まだ不十分なレベルにあると思われる。事業者の権限に対するチェックが実施されている一部の国でも、これらのチェックは必ずしも適正なものとは限らない。例えば、明細送付元の企業と物理的製品の納入元である企業が異なる場合、卸売業者は明細送付元の企業だけでなく、常に製品納入元の企業の認可状態をチェックしているわけではない。基本的に、卸売業者はサプライチェーンを詳細に把握しているとは限らないのである。</p> <p>共通の問題であると考えられるもう一つの例が、特に温度管理に関する問題をはじめとする機器の適格性評価と工程バリデーションに関連するものである。一部の国では、具体的な温度での保管条件を必要とする医薬品の保管と輸送のシステムが十分に確立されていない (例えば冷蔵庫や輸送ボックスの適格性評価やシステムのバリデーションが実施されていなかった)。</p> <p>卸売業者に関連する罰則は国によって異なり、罰金もあれば禁固もありうる。EU全域において、認可の一時的停止や取り消しが適用される可能性もある。</p>
一般事項	GDP適合認証を第三者機関に委任している国があるか	GDPの適合証明書を第三者組織に委託している国はない。
一般事項	査察頻度 (5年毎?)、訪問する査察官の平均人数と査察時間 (例: 2人、2日等)、頻発するGDP指摘事項、注意を要する問題点	<p>査察は予告なしに行われる場合もあれば、企業に通知される場合もある。査察の頻度は国ごとに異なり、事業者に応じて決まる。</p> <p>卸売業者の認可には有効期限はないが、一般に、査察から次の査察までの最長期間は5年とされることが多い。査察における査察官の人数も国と企業に応じて異なる。通常は、一つの施設に一日あたり一人の査察官が普通である。より規模が大きく、複雑な卸売業者では、もっと多くの査察官が送られ、施設に滞在する日数も多くなる場合がある。GDPによく見られる指摘事項は質問1の回答において詳述する。</p>
一般事項	EUに医薬品を輸出する場合、輸出国の物流センター、輸送業者、上屋、航空会社等、どこからCertificateが必要になるのか。それともforwarderが全業者とAgreementを結び、監査をしていけば一括Forwarderにcertificateが与えられるのか?	<p>輸出証明書は国によって異なり、どのようなタイプの証明書が必要か (例えば税務上の理由、保税蔵置場、委託貨物が国の課税領域に持ち込まれたかどうかの別など) によっても変わってくる。EUへの輸入証明書についても同様である。ここでは、EU域外からの医薬品の輸入は卸売業者が履行できる職務上の機能ではないという点に注意しなければならない。</p> <p>流通卸売は、一般の人々への供給を除く医薬品の調達、保持、納入、輸出で構成されるあらゆる活動として定義されているからである。</p>
1. 適用範囲 (対象)	医療用ガスはGDPの対象か?	対象になる。すべての医薬品はGDPの適用対象である。

PIC/S GDP 項目	質問事項	欧州医薬品庁 (EMA) の回答
2. 2. 一般／従業員	卸売業者は組織図が求められているが、輸送業者は不要なのか？	配送業者が流通卸売の認可を保持していない場合（すなわち、その企業が純粋に輸送だけを提供している場合）、GDPは適用されない。GDPは流通卸売業の認可を取得している企業のみ適用される。
2. 3. 責任者	GMPとGDPの組織及び責任者は共通か別か？(GMPとGDPの責任者は兼任できるのか？)	<p>共通である。責任者は製造者と卸売業者の両方の機能を果たすことが可能である。</p> <p>製造者は、自らが製造施設である医薬品については、流通卸売認可の取得義務を免除される。製造者が自社で製造したものではない医薬品の取引を行う場合はこの適用免除には該当せず、この活動に対しては流通卸売の認可が必要になる。すなわち、同じ施設の一つの企業が製造と卸売の両方の認可を保有する可能性があるのである。</p> <p>企業は、すべての認可要件を充足している限り、みずからの品質システムとスタッフをどのように運営するかを自由に決めることができる。</p>
2. 3. 責任者	責任者 (Responsible Person) の資格は何か？ 責任者は管理薬師またはQPですか？ もしそうでなければ、彼らは他の資格（責任者）を持っていますか？	責任者は薬剤師でもよいし、QPでも、あるいは適宜、国内基準に適合すると判断したその他の人員でもよい。責任者に対する欧州レベルでの最低限の資格は定められていない。GDPの知識と経験がある事が望ましい。
2. 5. 衛生	卸・流通に関する衛生管理基準は製造業の倉庫と同レベルが求められていると考えますが。違いはありますか？	違いはない。医薬品の製造者は、自らが製造する製品の流通卸売認可を取得義務は適用されないが、EU GDPガイドラインの要求事項が免除されるわけではない。従って、倉庫の衛生基準は同じと考えるべきである。
2. 5. 衛生	温度管理、湿度管理、粉塵、害虫に対する具体的な管理と指導について、教えてください。	<p>温度および湿度の管理手段は、個々の医薬品のラベルに表示されている要件に応じて異なる。卸売業者は、輸送の間を含め、医薬品をラベルに表示された保管条件と整合する状態に維持しなければならない。その実現方法は個々の卸売業者によって違っていてもよい。能動的な温度管理システムを使用しているケースもあれば、受動的なシステムを使用する卸売業者もある。能動的な温度管理システムの一例としては、倉庫に暖房および冷房システムを適用し、温度を望まれる範囲に維持するという方法がある。</p> <p>また、受動的な温度管理の一例では、常時稼働する暖房および冷房システムは使用せず、倉庫の温度マッピングとモニタリングをベースに、リスクアセスメントの結果に大きく依存して保管を行うというケースがある。能動的な温度管理システムでは、結果的に受動システムよりも温度の変動範囲が小さくなることが多い。輸送および湿度のシステムにも同じ原則を適用することができる。</p> <p>卸売業者は、保管区域を有害生物のいない状態に維持し、妥当なレベルの清浄度を確保するよう徹底しなければならない。</p>
3. 6. 適格性評価 (qualification) 及びバリデーション	輸送プロセスのように毎回条件が異なる（同じトラック、同じ経路、同じ環境条件で輸送する訳ではない）場合には、バリデーションを実施するのは困難で、ペリフィケーションを行うという考えで良いか？ 具体的な事例を用いて、説明頂きたい。	<p>製品の受領から顧客の手に渡るまで、輸送を含む流通卸売のすべての側面に対してバリデーションを実施しなければならない。</p> <p>一例として、卸売業者は、顧客が製品を掌握する時点に至るまでの輸送システムに対し、バリデーションを行うよう義務づけられている。</p> <p>卸売業者が多様な輸送経路を適用して製品を配送するケースでは、すべての経路におけるすべての輸送について直接バリデーションを実施してもよいし、（例えば最長の輸送時間や温度変動の大きさなどの）最悪のシナリオに対するリスクアセスメントを適用してもよい。</p> <p>さらに、GDPに関連するすべての外注活動もGDPガイドラインの対象に含まれており、委託者と受託者がそれぞれ実施しなければならない具体的な側面がある。</p> <p>例えば、輸送を第三者請負業者に外注する卸売業者は、品質技術契約の締結に加え、その企業の監査を実施することが望ましい。また、両者とも管轄当局の査察を受けることになる。</p> <p>バリデーションを必要とするその他のプロセスには、医薬品の回収システムなどがある。</p>

PIC/S GDP 項目	質問事項	欧州医薬品庁 (EMA) の回答
3. 6. 適格性評価 (qualification) 及びバリデーション	PIC/S GMP ANNEX15には「輸送ベリフィケーション」とあるが、輸送におけるバリデーションとベリフィケーションの違いと、どのように実施されているのかを教えてください。	<p>バリデーションと検証の二つの用語は、システムの完全性を確認するための異なる側面を指している。バリデーションは、あるシステムが確実に希望のエンドポイントを実現できるよう徹底するプロセスである。例えば、医薬品の流通システムには、ピッキング、包装、顧客への輸送などが含まれている。それぞれ個別の活動ごとに適格性評価を必要とする機器や側面があるのに対し、正しい製品が正しい顧客に正しい保管条件の範囲内で届けられるよう徹底するためには、プロセス全体を統合しなければならない。</p> <p>プロセスのバリデーションが必要なのは、このためである。一方、システムの検証とは、システムまたは機器が予想される成果に適合していることを確認するためのチェックである。</p>
5. 2. 供給業者の適格性評価	海外製造所に対する当局によるGDP査察は、業態の異なる業者に対してどのように行っているのか。	GDP査察は、流通卸売の認可を保有するすべての施設に対し、同じ基準で実施される。
5. 4. 医薬品の受領	発送品の受領確認は、輸送業者の受領書保管の担保で行われているのか。または、その他どのような方法があるか。	質問の意図が明瞭でない。GDPに関連するすべての側面に対し、適宜、文書上での証拠が求められている。
9. 2. 輸送	GDPに係る全ての輸送は温（湿）度管理がされているのか	<p>医薬品の輸送では、請負業者から特に要請されない限り、製品がラベルに記載されている条件の範囲内に維持されるよう徹底しなければならない。</p> <p>これは薬剤に関連するすべての輸送活動に適用される。医薬品に対し、湿度条件が要求事項として記載されることはそれほど一般的ではない。一般的に、患者はこれらの条件を充足できないからである。薬剤が湿度の影響を受けるケースでは、普通は一次包装材が湿度の影響に対するバリアになることが多い。</p>
9. 2. 輸送	輸送業者の法的位置づけ（どの様なライセンスがあるか。）	<p>輸送は認可を必要としない活動として定義されている。従って、薬剤の輸送のみを実施する企業の場合、流通卸売の認可は不要である。</p> <p>認可が必要になるのは薬剤の調達、保持、供給、輸出を実施する事業者のみである。医薬品に対する責任は、輸送活動が第三者に外注される場合であっても、常に供給を行う卸売業者にある。</p>
9. 2. 輸送	輸送経路はどの程度まで詳細に決定し、定めているか。また、逸脱とならない変更（経路）の許容範囲（+輸送時間）についてどの程度であれば問題なしと判断されるのかご教授いただきたい。	卸売業者は、途中の立ち寄りや潜在的な遅延、条件の相違などを含め、倉庫を出てから顧客までの輸送のバリデーションを実施しなければならない。システムの妥当性が確認されたら、その後のすべての逸脱には報告と調査が必要になる。
9. 2. 輸送	輸送中の温度は規定された範囲内で維持されることとの記載があるが、欧米ではリスクに応じた対応が許容されているのか？	<p>卸売業者は、ラベルに表示された保管条件に従って輸送と保管を実施する必要がある。</p> <p>温度の逸脱が生じた場合、卸売業者は、逸脱が製品に及ぼす影響について、製造者／市販承認取得者から情報を取得しなければならない。これにより、製品の販売が可能かどうかに関する情報を得ることができる。</p>
9. 2. 輸送	どのような根拠データがあれば、輸送中の温度モニタリングが免除されるのか。	<p>質問10に対する回答を参照のこと。</p> <p>輸送システムの妥当性が確認されれば、輸送がこれらのパラメータの範囲内で行われている限り、直接的な監視は不要である。これはコールドチェーン製品の場合にも当てはまる。コールドチェーン製品には温度監視機器が装備されることが多い。</p>
9. 2. 輸送	一時保管（積み替え）の許容時間の定義はあるか（MHRA 36時間etc.）	定義されていない。それぞれの国ごとに独自の要求事項が定められている場合がある。
9. 2. 輸送	輸送ターミナル（ハブ）や空港・港等、一時的な積み替え場所に対してもGDPが適用されるのか。温度管理等を実施していれば（税関等）契約等は締結しなくてよいのか	<p>GDPは、供給者から顧客まで、輸送範囲の全体に適用されることが望ましい。</p> <p>事業者が認可を保有するよう義務づけられるかどうかは場所（すなわち空港や関税フリーゾーン）ではなく、むしろ調達や保持、供給、輸出活動に関与するかどうかによって決まる。</p>