

平成25年度第1回大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会 議事録

日時：平成25年6月25日（火）

14：00～17：00

場所：大阪府公館

【参加者】

別添【配布資料】にある出席者名簿のとおり

【配布資料】

- 議事次第／出席者名簿
- 大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会専門委員名簿
- 資料①：大阪府薬事審議会部会設置規程
- 資料②：グループ別バリデーション実施ガイドラインの見直し（骨子案）
- 資料③：仮称：GMP適合性調査におけるバリデーション実施例
- 資料④：バリデーションマスタープラン
- 資料⑤：MAP
- 資料⑥：薬事法改正法案における医薬品等の添付文書の届出について（情報共有）
- 資料⑦：医薬品リスク管理計画（RMP）への対応について（情報共有）
- 資料⑧：グループ別バリデーション実施ガイドラインチェック表
- 参考資料①：大阪府薬事審議会関係法令・条例・規則

【議事次第】

司会進行：伊井委員

1. 薬務課長あいさつ

本日は、お忙しい中、平成25年度第1回大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会にご参加いただきまして、ありがとうございます。

本部会は、以前は医薬品等基準評価検討会として開催しておりましたが、今年度から条例に基づく大阪府の附属機関として位置付けとし、薬事審議会の専門部会として開催することとなりました。引き続き、委員の皆様には参加をお願いしたいと思っております。お願い致します。

さて、昨年、厚生労働省からのPIC/S加盟申請に基づきまして、ようやく今年度になりましてPIC/Sからの査察を受けることになり、実はこの秋にも大阪府に来る話になっております。我々としてはできる限り対応をとっていきたいと思っております。また、我々としましても、せっかくの査察を受ける機会ですので、この機会をとらえてGMP調査の資質の向上につなげてまいりたいと思っております。

前身である医薬品等基準評価検討会では、バリデーション基準が示された際に、“許可要件事項として必ず実施すべき事項”と“自主的に実施すべき事項”を区分したガイドラインを作成した経過があります。

本日の会議では、ガイドラインの見直しの検討、添付文書の届出制、医薬品リスク管理計画への対応について、皆様には積極的な意見交換を実施していただき、実りあるものとなりますようお願いを申し上げます、本日の挨拶とさせていただきます。

※ ここで寒川課長が他の業務のため退席

2. 自己紹介

3. 議題

(1) 本府グループ別バリデーション実施ガイドラインの見直しについて

別添【配布資料②】について、伊井部会長より説明。

<確認①>

検討テーマ名称について、仮称として「GMP適合性調査におけるバリデーション実施例」としていいか。

【合意事項】

提案された仮称が了承された。

【意見等】

なし。

<確認②>

当ガイドラインの見直すためには、大幅に改正される予定のバリデーション基準の反映が必要であり、見直しのタスクが非常に大きいと判断したため、検討テーマを複数年で検討し、1年ごとに成果物を発出することで良いと考えている。

具体的には、今年度は「改正バリデーション基準に対する考え方」について検討し、来年度は「グループ別バリデーションの実施例」について検討し、進めていくことでどうかと考えているが、いかがか。

【合意事項】

今年度は「改正バリデーション基準に対する考え方」について、来年度は「グループ別バリデーションの実施例」について検討することで了承された。但し、「グループ別バリデーションの実施例」の名称に関しては、引き続き検討事項とする。

【意見等】

(事務局) GMP 施行通知の改正はP I C / S 対応の流れを受けているため、医療用医薬品や新医薬品には対応しやすいが、すべての医薬品については対応しにくいところがあるかもしれないと考えている。この一年間で、どのような点に対応しにくいかを洗い出しながら、改正通知の中身を理解し、ギャップを認識していきたいと考えている。来年度はその内容をグループ別バリデーションガイドラインに反映させて成果物としたい。

(杉江委員) 1点確認したい。事例集の中で、バリデーションはグループ化してもよいという表現があり、グループ別バリデーションのグループは剤形ごとという意

味であるが、この2つが混同されやすいのではないかと考えており、名前として「グループ別」というのは適切ではないのではないかと。

(伊井委員) 骨子案のとおり、平成26年度の検討テーマのパート2で「グループ別バリデーションの実施例」という名称になっており、おっしゃるとおり、バリデーションの手法としてもグループ化がある。作成された当時は、リスクの観点から一般用医薬品と生薬など患者様の安全性等を考え、色分けの意味でグループ別バリデーションという言葉が用いられていたと考えるが、たしかにグループ別というのはバリデーションの手法でもあるので、パート2の名称については、来年度の検討テーマとして事務局と相談し、委員の意見と聞きながら検討していく。

配布資料③「仮称：改正バリデーション基準に対するガイダンス」、④「バリデーションマスタープラン」、及び⑤「改正GMP施行通知」の資料説明

<確認③>

これらの内容について、どのような成果物を作成するかを含めて意見をいただきたい。

【意見等】

(八重委員) 今回の施行通知のバリデーション基準の改正の中でポイントになっている品質のリスクですが、品質リスクに関する記述が冒頭にあり、そのあとにバリデーションの必要性の中で品質リスクの表現や品質リスクをどのように考えるのかといった記載をすることで、バリデーションの重要性や必要性が伝わるのではないかと考えるがいかがか。

(伊井委員) 重要な改正点として、資料3の1ページ目に案として取り上げているのは、製造手順の設定、プロセスバリデーション、継続的な改善ですが、この重要な改正点に書くことでどうか。確かに、品質リスクを考慮してといった表現があり、品質リスクをどのように評価して対応していくかを記載しなければならぬと考えている。

(杉江委員) 品質リスクを考慮したうえで、自社で重要工程の設定をしなければならず、それを踏まえてバリデーションを実施するということを理解していなければならぬ。それらを網羅した内容ではどうか。

(伊井委員) リスクに関しては、書き方が難しい。リスクに関して、リスクと評価項目について、当然リスクが小さければ評価項目も小さくなり、リスクが大きければ評価項目は大きくなる。資料3の7ページにはイメージを図式化しているが、工業化研究や類似製品のデータを根拠として支点をずらしたり、評価項目の「小」を補うために工業化研究や類似製品のデータをここに上載せたりできると考えているので、3.2の項目でこういった考え方も記載できたらと思う。ただ、リスクを考慮すると、リスクマネジメントのような難解な内容になりかねない。今後、みなさんの意見を聞きながら、わかりやすい表現にしていきたい。確かに品質リスクは今回の大きな改正点の一部であ

り、これまでは杓子定規であったものから自由度がたかくなったと言えるが、それと同時に説明責任も生じてくるところであり、そういったポイントも記載していきたいと考えている。

(近藤委員) 今回のリスクに関しては、資料3の3. 重要な改正点の一番はじめに、前段として自社のリスクの度合いについて触れることがいいのではないかと。改正点の考え方として一番はじめにその話(リスク)があり、具体的に製造手順の設定、プロセスバリデーション、継続的な改善、という風にするので、リスクの話が極端に広がることはないのではないかと。

(伊井委員) 3-1の製造手順の設定で品質リスクを盛り込むことでどうか。

(近藤委員) 品質リスクを設定しなくてはいけなくなったということを記載して、設定する方法として、3-1の製造手順の設定という形にもっていくことがいいのではないかと。

(伊井委員) それでは、3の前段で品質リスクとその評価方法の考え方を明確にして、その後3-1の製造手順の設定、2プロセスバリデーション、3継続的な改善という形に資料を作成する。

(杉江委員) 継続的な改善のところで、工程管理の定期照査が製品品質の照査になり、これが製造管理者の責務となり、この項目でこういったことを行うということに記載してはどうか。製品品質の照査を実施した際に問題があれば再バリデーションが必要になるが、そのあたりについても触れてはどうか。

(伊井委員) その点については、資料の10ページになるが、設定された製造手順等で得られる品質は確率分布に従った分布があり製造手順が確立されていても、逸脱が発生し、不十分だと分かった場合、変更管理となり、製造手順が変更され、より安定的な製造条件になる。製品品質の照査のような傾向分析やマクロ的な分析により潜在的なリスクを見出すことで、より理想的な製造手順となり、工程が安定的となる。

また、たとえば添加剤の製造会社の変更があれば、もともとの品質の的がずれ、理想的な製造管理から外れることもあるので変更管理を行わなければならない。製品品質の照査の必要性について絵を用いながら記載したいと考えている。

9ページになるが、工程管理の定期照査を事務的に行うのではなく、適切に実施することで潜在的なリスクを検出し、患者様だけでなく製薬会社にとってもメリットになることであるので、積極的に製品品質の照査を実施するような記載にしたいと考えている。

6ページになるが、旧バリデーション基準では、バリデーションという業務を適切に実施するための基準にとどまっていたが、改正バリデーション基準は、製造科学に基づいて、目的とする品質に適合する製品の恒常性を確保するために必要となる概念や要点まで拡大した基準となっている。なぜこのようなことをするのかということをつかりやすく記載し、いろいろなことを集積することで製品品質の向上につながるとうことを記載したい。

(八重委員) (MAPについて、) 解説の文言はなにか参考にした文書はあるのか。

- (伊井委員) 一部、参考にしている。日薬連とPMDAが議論した内容や、個人的に必要と考えた内容について記載している。
- (八重委員) 今、GMP事例集の見直しも行われているが、GMP事例集の中にもこの文言が出てくるのか。
- (伊井委員) GMP事例集も参考にしている。
- (八重委員) 参考文献やGMP事例集を引用している場合は、その出典を明記されては。
- (伊井委員) 引用している場合は、GMP事例集の何番など出典を記載することにする。MAPの資料だが詳細に記載したいところであるが、改正点の概要が理解できるようにするため、資料量としては出来る限り少なくして必要最低限とし、詳細な解説は、本文にするなどを考えている。わかりやすさを含めて検討したい。一番議論になるところは、対象者をだれにするかだと考えている。すべての人にわかりやすい資料としたい。このMAPもまだあくまでイメージだが、このような形で作成していったらいいか。
- (杉江委員) これは製薬企業の実務担当者が使用するというイメージか。
- (伊井委員) おっしゃるとおり製薬企業の実務担当者や、そのほか調査権者が参考とするものである。
- (杉江委員) これと事例集があると、具体的でいいと思う。
- (伊井委員) 解説の部分に、参考となる番号を記載するようにする。ポイントという意味では、資料5の1ページ(3)バリデーション手順書の注意点であるが、品質リスクに関する記述は必須であり、品質リスクについて触れていない手順書がある可能性があるが、バリデーション手順書には品質リスクの記述が必須であることをあげたいと考えている。また、現行のバリデーションだと洗浄の作業も指標となる成分のみでいいこととなっているが、基本的にはすべて実施となるため、洗浄バリデーションは見直しが必要である。ただし、現行バリデーション基準に従って、品質リスクをうまく用いて理論補足して文書化する方法もあるとは思う。
- 最終的に成果物となった時点で初級編、中級編、上級編に分けて見やすくしたいと考えている。たとえば、上級編としては資料3の11ページ参考情報に関してはスキップしても問題ないものを記載する予定であるが、バリデーションをよりよく理解してもらうため、または海外情報をどうするかという観点からFDAのガイダンス 原文のステージについても記載しているが、ステージ1が医薬品の工業化研究の段階であり、ステージの2がプロセスバリデーション、ステージの3が日常管理や工程管理の定期照査で、FDAでも同様のことを記載しているということを紹介しようと考えているが、どうか。海外の情報はなしとした方がいいか。
- (近藤委員) 今回対象とするのは大阪府の立入調査の1つのベースになるとのことなので、枚数が多くなると拒絶反応がでることを考えると現段階では必要ないのではないか。海外企業と取引がある会社は、この成果物に記載されていなくてもPIC/Sで求められることはやらざるをえないことであり、読む必要があるが、この成果物は国内向けの企業も対象としているのであれば必要ないと

考える。

- (伊井委員) 海外関係の情報については、含めない方向としたい。マスタープランはあくまで参考例で示すつもりだが。
- (杉江委員) 今回のバリデーション基準の改正はP I C / Sからきている。もし記載するのなら、F D AもP I C / Sに加盟していることも考えると、そのことではないか。
- (伊井委員) 書くならP I C / S ?
- (杉江委員) それが裏付けであるということになるのではないか。
- (伊井委員) 実は最初はP I C / Sも記載していたのだが、訳し方の違いがある部分は削除していたりと、ややこしくなっている。
- (杉江委員) 確かに、そのようなややこしく議論になるなら削除したほうが良いと考える。施行通知に基づいて輸出を行う企業は、相手国に合わせてP I C / Sに対応させるはずだ。
- (伊井委員) 今回の改正でギャップは減っていると思うが。
- (杉江委員) 実情としては、台湾はバリデーションや安定性モニタリングにかなり厳しく、国内の事例集では許容されるものが、許容されない場合が多く苦労している。
- (近藤委員) 同じで苦労している。
- (伊井委員) 大阪府の見解は？
- (事務局) 旧のガイドラインは製造工程編ということで承認にともなう調査であり、バリデーションの中でも限られた部分がスタートで、今の議論をお聞きしていると、改正通知にあわせて全部という議論でひろがっている。行政としては日本の省令や通知をもとにしたものとしてほしい。成果物としては、調査の中で運用について記載されたものとしてほしい。あくまで根拠は通知で、事務連絡はあくまで参考であるというように切り分けた方がよいと考える。
- (伊井委員) 海外情報は削除とする。参考情報として役に立つものがあれば記載することとしていいか。
- (全員) はい。
- (伊井委員) これらの資料をイメージとしてたたき台を作成することとしていいか。
- (全員) はい。

※今後のスケジュールについて確認。

※ここで、長尾委員が到着。

- (伊井委員) ワーキンググループは第2回の検討部会の前に、予定としては8月頃に実施したいと考えている。また事務局から追って調整していきたいと考えております。
- (事務局) 第2回医薬品等基準検討部会の開催予定は、今年11月頃を予定しております。
伊井部会長よりたたき台を事務局に送付していただければ、事務局から皆様に送付させていただきます。

ワーキンググループですが、伊井部会長からいただいた資料の配布が8月頃になるのであれば、9月中旬以降に一度、ワーキンググループを開催させていただきたいと考えております。日程については、後日調整させていただきたいと思います。

またワーキンググループにつきましては、「グループ別バリデーションガイドラインの見直し」に係る内容とのことで、品質に関する内容です。そのため、安全性に関する委員の皆様のお出席は必須ではないと理解しております。また、ワーキンググループは報酬費等の費用が出せませんので、任意での参加とさせていただきたいと思います。皆様の参加のご都合はいかがでしょうか。

(小原委員) 欠席でお願いします。

(長尾委員) 同じく欠席でお願いします。

(事務局) それでは、小原委員と長尾委員は欠席ということで。適宜資料はお送りします。最後に、今後のスケジュールとして、来年1月頃に薬事審議会が開催される予定です。また、来年3月には第3回の医薬品等基準検討部会を開催させていただき予定をしておりますので、よろしくをお願いします。

【意見等】

なし。

(2) 薬事法改正法案における医薬品等の添付文書の届出について

別添【配布資料⑥】について、長尾委員より説明。

【意見等】

(杉江委員) 医療用と一般用の区別はされるのか。

(長尾委員) リスクに応じて範囲は決めると薬害肝炎の最終提言でも記載されており、おそらく医療用になると思われるが、まだ明確ではない。

(伊井委員) 届出の遵守状況の把握という記載があるが、把握するのは行政なのか、それとも企業が製販として自己点検するということなのか。

(長尾委員) おそらく行政。製販の立入調査の際などかと。もちろん自己点検としても確認できると思う。

(事務局) 製造販売業者に対して義務付けられるのであれば、行政も確認義務が出てくる可能性があると思う。

(長尾委員) 薬事法だけになるのか、GVP省令に及ぶかどうかということもある。

(小原委員) GVPであれば厚生労働省が入る可能性もあることになるのか。

(長尾委員) 今の制度上は都道府県の立ち入り調査ではないかと思われる。

(事務局) 製造販売業者の管理監督であれば都道府県かと考えるが、具体的にはまだわからない。

- (小原委員) いずれにしても承認事項ではないという理解でよいか。
- (長尾委員) 承認事項ではないが、届出の義務付けである。あとは医薬品の範囲がどうなるかということだと思う。
- (川合委員) 届出制の対象になるかならないかは区別されるのか。
- (西山委員) 今の内容は承認時のものであるが、既承認時のものはどうなるのか
- (長尾委員) 改訂時も同様である。
- (西山委員) もともと承認のあるものは届出ていないが、改めて届出する必要はあるのか。
- (長尾委員) そのあたりはまだ不確定。
- (杉江委員) PMDAのHPには公表されているが？あれも改訂はしている。
- (長尾委員) 現時点でも実際はPMDAのHPに改訂版を届け出ている。ただこれまで「最新の知見に基づいて」とは義務付けられていなかった。そこを機構がどのように審査するのかということだと思う。
- (小原委員) どこが最新かの判断は議論があると思うが。
- (長尾委員) そこはおそらく今後検討されていく。
- (八重委員) PSURは関係してくるのか
- (小原委員) それも最新の知見のひとつである。
- (八重委員) 先月PBREERに係る通知も発出されたが。
- (長尾委員) PBREERもそうであるし、日々の副作用症例もそうである。
- (小原委員) やることは今までと同じだが、どのように取り扱っていくかということか。
- (長尾委員) どのようにして届出し、どのように公開するかという技術的なところが検討される。
- (伊井委員) このような制度にすることで逆に遅くなるのではということが懸念されるが、従来であれば企業判断であったものが、お伺いが必要になるので。
- (長尾委員) そういった懸念を考慮して、承認ではなく届出になっている。時間的なところは重要であり滞りが起こらないように検討していくようである。

(3) 医薬品等リスク管理計画(RMP)への対応について

別添【配布資料⑦】について、長尾委員より説明。

【意見等】

- (小原委員) RMPの対象は医療用医薬品であるが、GVPの第14条では処方せん医薬品以外の製造販売業者も対象となるように踏み込んでいる記載があるが、今回も対象はその理解でよろしいか。
- (長尾委員) 第2種医薬品でも医療用医薬品は対象である。一般用医薬品であれば対象外。
- (伊井委員) 大阪府の調査方針に変更は？
- (事務局) GVP省令の改正に伴い、大阪府のGVP調査方針について、調査票の改訂などを行う必要があるかどうか踏まえ、検討しております。
今後の検討部会において、ご相談することもあるかと思いますが、その際にはよろしくお願い致します。
- (長尾委員) 本格的な施行は来年10月からなので、それに合わせて？
- (事務局) そこに間に合わせるタイミングをいつにするか、今年度か来年度かは、詳細

なことが決まったから検討するつもりであり、また相談させていただく。

4. その他

別添【配布資料⑧】について、中川副主査より説明。

【意見等】

- (川合委員) 殺菌工程は承認書に記載がなく、その工程をどう考えるかは、あくまで自主管理ではないか。特に製剤に使用される中間エキス等、最終製品で殺菌の規格がないものなど、をここで規定すると問題が発生する。あくまで自主管理や製造販売業者との製造業者の内規としたいと考える。
- (杉江委員) 今まで事例集にもこういった項目はなく、これまでもそれで行ってきた。
- (川合委員) おっしゃるとおり、いきなり必須になると問題が大きくなる。
- (杉江委員) 日局の参考情報の微生物特性等あるが。
- (川合委員) あれも、あくまで参考情報であり、遵守しなければならないものではない。特に生薬末はきびしいということで、業界でも見直しの動きが出ているという背景がある。
- (事務局) では、来年度の具体的な検討の際には、許可基準や自主基準を明確にする際にそのあたりを考慮するようにしていく方向とする。