

平成25年度第2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11月26日（火）

9：30～12：00

場所：大阪府庁新別館北館4階 職員会議室8

【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
- ・ 大阪府薬事審議会委員名簿
- ・ 資料①-1 バリデーシヨンの考え方と実施例
- ・ 資料①-2 改正バリデーシヨン基準の概略 Ver.1
- ・ 資料①-3 マスタープラン
- ・ 資料2 来年度の議事（案）について
- ・ 資料3 GQP／GVP調査票（医薬品）
- ・ 参考資料1 大阪府薬事審議会部会設置規程
- ・ 参考資料2 大阪府薬事審議会関係法令・条例・規則
- ・ 参考資料3 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成25年厚生労働省令第26号）

【議事次第】

司会進行：中川副主査

1. 薬務課長あいさつ

大阪府健康医療部薬務課課長の寒川です。本日はご多忙のところご出席賜りまして、厚くお礼を申し上げます。

この度、PIC／S加盟に向けた取り組みの中、9月10日から12日にかけて、大阪府はPIC／S査察官による実地確認を受けました。PIC／Sのホームページなどの情報によると、高評価を受けたようです。

また、GMPの国際整合性の観点から、8月30日に厚生労働省から通知が発出され、GMP省令における、いわゆる6つのギャップなどの取扱いが明確に示されました。

本府では、従来、許可要件として要求していなかった6つのギャップについては、GMP調査の際に用いるチェックリストを作成し、調査・指導の均質化を図るとともに、当面の間は、製品のリスクに応じた柔軟かつ現実的な対応を心がける予定です。

今回の通知により、6つのギャップの一つとされたバリデーシヨンの取扱いについても改訂されており、この検討部会の前身である大阪府GMP評価検討会の提言を受けて、平成11年に大阪府が発刊した『グループ別バリデーシヨン実施ガイドライン《製造工

程編』の内容の見直しが急務となっています。

皆様方には公私ともお忙しいところ恐縮ですが、この見直し作業に引き続きお力添えいただきますよう、引き続き、皆様方のご協力をお願い申し上げまして、開会の挨拶とさせていただきます。

※ ここで寒川課長が他の公務により退席

2. 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①-1、①-2及び①-3】について、伊井部会長より説明。

【意見等】

(伊井委員) 前回の事前打ち合わせ時において審議した内容を反映させた修正案について議論したい。まず、検討テーマの名称を決定したい。

(事務局) 当初、「GMP適合性調査のための」という文言を入れた方が良いと考えていたが、通知の中で「当該内容については適合性調査へも反映させる」との文言を追加することでカバーできると考えているため、「GMP適合性調査」という文言は無くても良いと考えている。

(伊井委員) 杉江委員からご意見のあった「品質保証のためのバリデーション実施例」としてはどうか。

(西山委員) パート1では、改訂バリデーション基準の考え方に関する内容となっており、来年度にはバリデーションの実施例に関する内容が発出されると考える。いきなり「バリデーション実施例」とすると、実施例が載っているのかと勘違いをする可能性がある。そのため、今年度は考え方、来年度は実施例ということが分かるようにしてはどうか。

(伊井委員) 本成果物の名称としては、「バリデーションの考え方と実施例」としたい。

(伊井委員) 本文の内容については、前回及び事前のご意見を考慮した内容となっている。目次等で何かご意見等はないか。

(八重委員) 6. 5において管理戦略という文言があったが。

(伊井委員) 厚生労働科学研究において、意見がまとまっていない。ICH Q8及びQ10において管理戦略という言葉が記載されているが、Q8については研究開発において承認までをイメージした管理戦略という意味で使用しており、また、Q10については上市後の管理戦略をイメージしており、異なる見解があるため、今回は「製品ライフサイクルと管理項目」に変更している。

(杉江委員) P2の3)において、「バリデーションの具体的な実施方法」とあるが、今年度は示せないのではないか。

(伊井委員) そのとおり。変更する。

(長尾委員) P3の4)において、「活用ください」を変更してはどうか。

(伊井委員) 表現について検討する。

- (八重委員) P 3の3)において、前回は「バリデーション成立の意味」となっていたが、今回は「予測的バリデーション成立の意味」となっているが。
- (伊井委員) バリデーションとは概念が広く、用語の定義を限定するため改訂したものである。
- (八重委員) 改正された施行通知ではプロセスバリデーションという概念の中に予測的バリデーションという概念が含まれる。
プロセスバリデーションという表現でも意味が通じるか否か。
プロセスバリデーションの方が新しい表現ではあると思う。
今風の考え方だと、プロセスバリデーションの方が新しい考え方になる。
- (事務局) PVという表現だとコンカレントバリデーションも含まれるのでは。
- (八重委員) 予測的バリデーションに関わらず、様々なバリデーションを実施したとしても、後々の改善に努めるべきではないか。
- (伊井委員) ここで強調したかったのは、初めの3ロットは免罪符が無いということ。
- (八重委員) 後からも予測的バリデーションという表現を使っているが。
- (伊井委員) バリデーションという表現と予測的バリデーションという表現は一部使い分けられている。広い意味でのバリデーションと、限定的な意味での予測的バリデーションです。
- (八重委員) この項目で予測的バリデーションという表現を使用しているが、最初の3ロット以外は継続的な改善を行わなくて良いという意味合いで終わってしまうのではないか。
- (伊井委員) 本文6の「継続的な改善」。こちらの方で、バリデーション成立後も継続的な改善を実施するよう記している。
用語を予測的バリデーションとするかプロセスバリデーションとするか、他に何かご意見はないか。
- (事務局) 5. 2でコンカレントバリデーションを記しているのであれば、5がプロセスでも良いと考える。
- (杉江委員) 施行通知でコンカレントと書かれているのに、「なんで省略したのか」となるのでは。
- (近藤委員) 実際に使用する人は、どちらの方が意図をくみ取ってくれるのであろうか。
- (伊井委員) ここで言いたいのは、プロセスバリデーションが成立したからといって、理想的な製造工程というわけではなく、改善の余地があるということである。
続いて3の「重要な改正概念」について。5. 2の表現については、今後改めて検討させていただきたい。
まずは3. 1品質リスクについて、何か意見はないか（特に5ページ目の事例についてなど）。
- (西山委員) 5ページ目の(2)の上3行(6～8行目)が読む人にとって分かり難いと感じた。製造業者が無意識に実施している設備の適格性評価を、リスクに応じた考え方を文書化して実施を求めているという文言はどうか。
- (伊井委員) 表現をまた検討させていただきたい。
- (西山委員) 事例1の3行目「(溶解工程のリスクは)」とあるが、「非常に低い」という文

言が抜けているのでは。

(伊井委員) ご指摘の通り。変更する。

(八重委員) 6ページの下から4行目、「水溶性高分子を処方に添加できれば」とあるが、同ページ下図の表現では水溶性高分子でなく「界面活性剤」と表記されている。統一されてはどうか。

(伊井委員) ご指摘の通り。適切に変更する。

(6ページの図を示しつつ、事例について伊井委員より説明)

事例1の場合、水溶性の原薬で濃度も薄く速やかに溶解するため、溶解工程における溶解時間のリスクは非常に少ない。

事例2の場合では、難溶性で溶解度も低いので、パドルの回転数及び溶解時間はリスクが高くなっている。このため、事例1に比べて、より適切な管理が必要になる。粒子径についても、粒子径が変われば、パドルの回転数及び溶解時間が相対的に変化するため、リスクが高いと考えられる。事例2については、処方に界面活性剤を入れることで、医薬品の研究・開発過程でリスクを抑え込む。難溶性であっても、界面活性剤を入れることで水溶液の溶解度は高くなるため、パドルの回転数及び溶解時間に関してはリスクが低くなると考えられる。

(杉江委員) 6ページの事例2の「原薬を粉砕」のところが分かりにくく感じる。

(近藤委員) 事例1と事例2にリスクの説明があり、事例1と事例2の絵が一緒にあるのは、読者にとっては分かりにくいと感じるが。事例1のリスクの話及び図があり、事例2の話及び図の順番の方が見やすいのではないか。

(伊井委員) また検討させていただきます。

3. 2製品ライフサイクルとバリデーションについてですが、いくつかの箇所と同じような表現があるので、くどい表現などあれば指摘して頂きたい。何かご意見はあるでしょうか。

(意見なし)

(伊井委員) それでは、9ページ目の3. 3「全体的なバリデーション方針」についてですが、バリデーションに関する手順書を上位文書として、ここに一括して記載する方法もある。ここでは、バリデーションに関する手順書には概念だけを書いて、具体的な部分については各種手順書や計画書に記載するパターンを紹介している。何かご意見はありますか。

(意見なし)

(伊井委員) 次は3. 4のマスタープランについてですが、条文上は「マスタープランの活用について考慮すること」という表現で記載されている。プロジェクトに関しては、プロジェクトの大小にかかわらず、製造業者にとってどういったものを作ればいいのかということを推奨している。マスタープランの項目につい

ては、後程簡単に紹介させていただきたい。

また、3)の「進捗管理」について。以前ご意見いただきましたようにマスタープランは予想通り進捗しないことがほぼ100%ですので、こういうものを作って、適切に監視するという旨を記載している。よろしいか。

(意見なし)

(伊井委員) 4.「適格性評価」について。1)2)で、「適格性の評価とは」とか「対象」について記載している。

4. 1以降からDQ、IQ、OQ、PQと記載している。ここに関しましてご意見はありますか。

(西山委員) 4の2)について。2)の項目の上から2行目の「大きくことなる」の「ことなる」は漢字で良いのでは。

(伊井委員) そのとおり。

(西山委員) 同じく2)についてですが、上から5～6行目の「そのため～」のところ、6行目の「設備に関連する製品品質の患者等への影響の程度」の意味は5行目の「設備の製品品質への影響の程度」に含まれるのではないか。分けて記載する意味はあるのか。

(伊井委員) 6行目の「設備に関連する製品品質の患者等への影響の程度」を削除しようと考えている。

コメントするのを忘れておりましたので、ページを戻りたい。9ページの2)1行目「バリデーションに関する手順書」とあるが、「(バリデーションに関する際上位文書)」という表現を削除した方が良いという意見を頂いている。この表現を削除させていただいてよろしいか。2)の「(バリデーションに関する際上位文書)」という表現はすべて削除させていただきたいと思うが、よろしいか。

(異論なし)

(伊井委員) 11ページの2行目以降について、私の方から確認させていただきたい。「PQの実施は不要な場合も考えられる」と書いているが、よろしいか。踏み込みすぎた表現ではないか。もう少し具体的に書くべきか、反対にこの表現はなしにしたほうが良いか。「IQ、OQを一度に行ってもよい」という表現だけで留めるのが一番簡単だとは思う。製造機器に関してはオーダーメイドが多いので、当然厳密に実施するべきだと考える。しかし、分析機器は一般流通品ですし、pHメーターなどでは、PQ、IQ、OQ実施の必要が無い場合、少し省略してもいいのではないかと考えており、このような表現にしている。

(八重委員) CSVのガイドライン等にOQかPQかどちらかを省略できるという文言があると思うが、一緒に出来るとは書いてなかったように思う。Q&Aが何かで、「OQをやっていればPQのところ、OQでデータを検証できているか

らPQは省略することができる」といったような、表現があったと思う。それがあれば、意味合いはつながると思うが。

(事務局) 「PQは稼働環境下での検証なのでシステムテストの結果を引用するのは適切でない」等、その辺の話でしょうか。OQにはシステムテストの結果を引用するのが可能な場合がある。

(伊井委員) 私たちとしては、必要なことは行うが、不要なことは避けたい。

(杉江委員) 私らから見ると生産設備のイメージしかない。

(伊井委員) この設備の適格性というのは、例えば製造設備とか製造支援に対して実施すればよいということであり、そういう前提があればよいのではないか。例えば、バリデーションのところで「分析器はやらなくていい」等、そういうのが無い。その点について、「やらなくていい」とは言えないにしても、行政の見解が「設備の適格性は製造を意識しています」ということであれば、あまりここを触れる必要はないと考える。

(杉江委員) ここでもしそれを入れたいのであれば、「分析機器等簡単な設備についてのPQの実施の不要を考える場合については」とまともに入れてしまってはどうか。

(近藤委員) 不要かどうかを判断する為のなんらかステップがあって、不要と判断出来るためしなくてもよいとなるのではないか。前提となる話を足す必要があるのでは。

(伊井委員) 10ページの一番下にある、DQについて「一般に流通している規制の設備を、そのまま設置する場合は、DQに代えて、設備カタログや設備発生等、適切な責任者が承認し、適格性評価資料としてファイリングで代用することも可能な場合がある」と記載されている。事務局からきている通知ということでインパクトが大きいため、ここを議論させていただければと。何かご意見はないか。

(川合委員) 簡単な分析機器の事例を書いて、「不要」という表現を用いるのは誤っていると思うので、「省略できる場合がある」などにしてはどうか。

(事務局) そのとおり。

(伊井委員) CSVにおいて、電卓や天秤等のいわゆる既製品については簡略化できるとなっている。同様の表現で検討したい。

(伊井委員) 13ページのスケールアップ効果とは、例えば、スケールアップをした場合に流動層造粒等を用いた場合に小スケールと同様の混合時間であっても、混合の均一性が進むものであるが、これは一般的な用語であるか。

(事務局) 通知やガイドライン等で一般的に使われている用語か。

(伊井委員) 文献でよく使用されている。

(伊井委員) 4.6において、コンピュータ化システムについてふれている。当然、バリデーションの対象である。

14ページの4.7で設置完了後の設備維持については、施行通知外という文言を削除しようと考えている。ここでは、設備を設置した後について、海外ではメンテナンスプログラムがあり、管理されている。管理手法の紹介と

して、このような内容についても入れておいた方がよいか。

(杉江委員) 名称は異なるが、定期点検表の類であるか。

(伊井委員) そのとおり。

(杉江委員) 必ず作られていると思う。

(伊井委員) 内容を盛り込むことを検討する。

(伊井委員) 5. ではプロセスバリデーションについて、どのようなものが説明している。

(西山委員) 14ページの5. 1の1) にいて、「PVは、プロセスを最適化したり」とあるが、「PVは、プロセス（製造方法・製造条件）を最適化したり」としてはどうか。

(伊井委員) そのようにしたい。

(伊井委員) 6. では、継続的な改善について触れている。必要性、日常的な工程確認及び製品品質の照査について記載している。18ページにイメージ図（概念図）を記載している。PVをクリアした後も、まだまだ改善の余地があるという意味である。QbDについても、同様である。

6. 4においては、製品のライフサイクルと評価項目について記載している。工業化研究からPQ、PV、実生産規模、変更時のバリデーションについて、どのような項目を検討すべきかを記載している。PV成立後、いきなり管理項目を大幅に減らすのではなく、実生産初期においてはリスクベースで管理項目を増やす等、適切に管理項目を決定すべきであると記載している。必ずしもこのようにすべきであるということではなく、あくまで一つの考え方として記載している。特定されたリスクだけでなく、潜在的なリスクも考慮して管理項目を検討すべきであるという趣旨で、22ページのような図を紹介している。

(杉江委員) 横軸を作成し、「管理項目数」としてはどうか。

(伊井委員) ご意見ありがとうございます。

(伊井委員) 22ページの8)、新規製造品目の製品品質の照査については、省令等に記載はないが、実生産開始後、管理状況を評価し、必要に応じて改善をしていくということ。これについても、必ずしもやらなければならないということではない。

(杉江委員) これについては、実施している業者は多いと思われる。

(伊井委員) 7. の洗浄バリデーションについては、注意事項を記載している。参考例として、NOEL等を記載している。次の製剤別のガイドラインについては、工程のみにするか、洗浄バリデーションをするかについては、次回以降に検討していきたい。

23ページの8. 再バリデーションについては、バリデーション基準の説明を補足している。また、24ページの9. 変更時のバリデーションについても同様。

(西山委員) 18ページの図について、番号が記載されていないものが見受けられる。

(伊井委員) 全体的に整合性のある番号にしようと思う。

(西山委員) 17ページのvi. 「販売承認変事項更申請書」ではなく、「販売承認事項変更

申請書」ではないか。

(伊井委員) そのとおり。適切に変更します。

(八重委員) 行政からの通知として発出するのであれば、「望ましい」、「求められる」、「必要がある」等の文言については、遵守事項であるのか。それとも、推奨事項であるのか。

(伊井委員) 「望ましい」については推奨的な内容であるが、「求められる」や「必要がある」については、遵守事項であると考えている。

(事務局) 我々も分かりやすい表現にしていきたいと考えている。

(伊井委員) 資料1-②については、見やすくするために、右端のGMP事例集番号については削除したいと考えている。

(伊井委員) 続いて、資料①-3マスタープランについては、素案が未完成である。今回は、大規模プロジェクトをイメージして作成している。各項目について、イメージを説明。

(杉江委員) 製造管理者はどのように関与しているのかが不明確のように感じる。

(伊井委員) 反映させたい。

(伊井委員) 本日の意見を踏まえて、最終案を作成します。12月中旬を目途に作成予定である。修正案をもって、来年1月の薬事審議会にて発表したいと考えている。

(事務局) 第3回は来年2月頃を予定している。

(2) 来年度の検討議題について

別添【配布資料2】について、中川副主査より説明。

【意見等】

1. 製剤別バリデーション実施例について

(伊井委員) 固形製剤については、錠剤なら錠剤と具体的に代表的なものについての実施例を作成しようと検討している。

(杉江委員) 生薬・漢方製剤の中に、丸剤は含まれるのか。

(伊井委員) 各協会から、具体的にこのようなものがよいのではないかという意見をいただきたい。

(近藤委員) 最大公約数的なものをピックアップしてはどうか。また、新たに品目としてニーズの高いものにしてはどうか。

(伊井委員) 生薬・漢方エキスについては、新製品に関して新たにPV等を実施するのか。

(川合委員) おそらく、最終製剤工程を行う業者が行っている可能性が高い。

(近藤委員) 新規で行うのは困難であると思う。

(伊井委員) 各業界でお調べいただいて、ご意見をいただきたい。

(事務局) グループ別バリデーションにおいて、必要なところを残す、もしくは廃止する等を検討してはどうか。小分けのみを行っている業者に対するGMP遵守を推進する資料作成が必要と感じる。

(伊井委員) グループ別バリデーションにおいて必要なもの(残すもの)について、どのようにすればよいか等、各業界でご検討(情報収集)をお願いしたい。

2. RMPの対応について

(小原委員) 案が出るのを待てばよいのか。

(事務局) そのとおり。

(長尾委員) 来年の10月からの調査でと考えていてよいか。

(事務局) 来年度の第1回に案を提示したいと考えている。

以上