

平成25年度第3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26年2月12日（水）

13:30～16:10

場所：プリムローズ大阪4階 松寿

【参加者】

別添【配布資料】にある出席者名簿のとおり（長尾宗彦委員は欠席）

※なお、傍聴者はいなかった。

【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 平成25年度大阪府薬事審議会結果概要
- ・ 資料②-1 バリデーションの考え方と実施例（クリーン版）
- ・ 資料②-2 バリデーションの考え方と実施例（改訂履歴有）
- ・ 資料②-3 別紙1：改正バリデーション基準の概略 Ver.1.1
- ・ 資料②-4 マスタープラン 大規模プロジェクト版：参考例
- ・ 資料②-5 マスタープラン 小プロジェクトでの簡易版参考例
- ・ 資料③-1 来年度の議事について
- ・ 資料③-2 グループ別バリデーション実施ガイドライン
- ・ 資料③-3-1～3 意見資料（伊井委員）
- ・ 資料③-4 意見資料（八重委員）
- ・ 資料③-5-1～7 意見資料（川合委員）
- ・ 資料③-6 意見資料（西山委員）
- ・ 資料③-7 意見資料（杉江委員）
- ・ 資料③-8 次回テーマ案
- ・ 資料③-9 検討スケジュール事務局案
- ・ 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③-1 平成25年度大阪府薬事審議会資料
- ・ 参考資料③-2 平成25年度大阪府薬事審議会参考資料
- ・ 参考資料④ 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて（平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）
- ・ 参考資料⑤ GMP事例集（2013年版）＜抜粋＞

【議事次第】

司会進行：中川副主査

1. 薬務課長あいさつ

本日は、お忙しい中、平成25年度第3回大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会にご出席いただきまして、厚くお礼申し上げます。

また、皆様方には、日頃より本府薬務行政にご理解・ご協力いただいておりますことを、重ねてお礼申し上げます。

さて、昨年8月に、GMPの国際整合性を図ることを目的とした通知が厚生労働省から発出され、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。

これを受けまして、本府では、調査・指導の均質化及び円滑化を図るため、GMP調査の際に用いるチェックリストを作成し、昨年12月2日付けで通知を発出したところです。

チェックリストの作成につきましては、皆様方からも貴重なご意見をいただき、ありがとうございました。

現在は、当該チェックリストについて各業界団体の講習会等で説明させていただくとともに、当該チェックリストに基づきGMP調査も実施しておりますが、通知にお示ししたとおり、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としております。

本日は、前回より引き続き、本府グループ別バリデーション実施ガイドラインについてご議論いただく予定となっております。特に、バリデーション基準につきましては、6つのギャップの1つとされており、改正基準に基づき作成される本ガイドラインは、医薬品の製造現場にとっても、また、行政にとっても、改正基準を的確に運用するためには有益なものとなると考えております。

なお、本日の議論をもってガイドライン最終案を確定し、薬事審議会の意見をお聞きした後、通知する予定としており、来年度は製剤別バリデーション実施例を作成したいと考えておりますのでよろしくお願い致します。

最後に、各委員の皆様のご協力のもと、有意義なご議論をいただいていることにお礼申し上げます、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) 平成25年度薬事審議会の結果について

別添【配布資料①】について、伊井部会長及び事務局より説明。

各委員からの意見・質問等、特になし。

(2) 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②-1～5】について、伊井部会長より説明。

(伊井委員) まず、本資料全般について、何かご質問等はないか。

- (各委員) 意見等、特になし。
- (伊井委員) 前回の部会后、新たに「3. 2品質リスクの評価」を案として作成し、追加している。リスク評価については、業界各社でも検討中であり、多くの意見がある。私案として作成したが、リスク評価について本当にこの内容でよいのか不安がある。また、当該資料は大阪府のホームページにも載ることからインパクトも大きい。そういった点も含めて「3. 2品質リスク評価」についてご審議いただきたい。まずは、品質評価リスクの内容自体について何かご意見あるか。バリデーションはリスクに応じて行う必要があり、そのリスクについては、各社で品目・剤型等を考慮し、状況に応じて判断してリスク評価を行う必要があると考えているが。
- (八重委員) 当社でも新製品導入の際にはリスク評価に取り組むようにしているが、例えば、導入設備の製造業者の実績について、具体的にどれぐらいの実績があればリスクが高い・低いが具体的にあれば大変分かりやすい。また、カスタマイズの程度もどれぐらいであれば軽微であるのかということ、具体的に数値的なもので示されていれば分かりやすいがどうか。
- (伊井委員) 新規の設備であれば、機械製造業者の能力によっても違うため、一概に（例えば何回導入していれば）ということ、科学的根拠をもって説明するのは難しい。あくまでも情報（同業他社からの情報含む）を得て判断する必要がある。カスタマイズについても、何%変えたら程度が高い、低いというのは機械、品目によって異なるのでなかなか難しい。このため抽象的に書いている。こういった背景もあるため、現在の案で本当に役に立つのか不安がある。数値化するのであれば、ICHQ9を参考にすることになるが、それで実際にやろうとすると難しい面もある。FMEAを医薬品に当てはめるには工夫が必要。
- (八重委員) 確かに数値化は難しいと思うが、今回、このような評価の指標を具体的に記載いただいて、大変参考となる資料になっていると思う。
- (杉江委員) 今回の内容では、品質リスク評価から、リスク低減のための施策へとうまく繋がっているのか。
- (伊井委員) そこについては、研究開発で対応する部分と思っている。新製品の場合、研究開発部門で品質リスク評価し、低減施策を行い、それができたものが生産部門へ移管され、そこからPQが始まる。本当の品質リスク評価は研究開発部門で行い、知識管理、技術移管として生産部門に伝えていただく。生産部門では、リスク低減のための情報を入手し、その条件を設定し、改めてそれで正しいかを検証することになると考えている。そのため、ここでは、どれを低減が必要なリスクとして選んだのか等についてはあえて触れていない。
- (杉江委員) バリデーションを実施する前に品質リスク評価し、それを低減させるためにさまざまな検証を行う必要があるが、その際の危害の項目が明確になっていないといけなないので、それがうまくできるかが疑問である。
- (伊井委員) それができたと前提として書いている。PVは定められた条件で行い、PQはPVで設定された条件の妥当性を確認するために行う。あくまでも検

証として。それが本当にPQは成功確率が高いという条件を見出し、その条件のもとで一定の品質が保たれているかということであらためて検証すること。リスクに応じてというのは、PQの時の幅が広がったり、狭かったりというところが出てくると考えている。どれがリスクの高いパラメーターであるのか、それをどのようにリスク低減していくかは、この資料の前段階と考えている。それは適切な技術移管に含まれていると考えている。

(杉江委員) 一般薬の場合、深く剤型検討をするのは難しいところもある。

(伊井委員) そのような場合も、試作をしてデータを取り、製剤の特性を明らかにしてリスクが高い場合には条件を最適化し、報告書にまとめ、PQにつなげていっていると考え。そのあたりは、GMPというよりは研究開発の段階なので、逆に書かない(制限をかけない)方が良いのではないかと考えている。実際の行政の立入り時も、確認を受けるのはPQ・PVの計画書・報告書と、もし技術移管されているのであればその資料が適正であるか評価を受けることになるかと思う。ご質問の意図は、もう少し前段階も記載した方が良いということか。

(近藤委員) 工程は試作や過去の類似処方の実績からみえてくるが、設備は実際に生産に入ることが前提でないといじらない。その辺りを研究開発で詰めていく段階で、設備的なものについてどの程度まで分かるものか。

(伊井委員) 研究と生産では規模が違う。実生産では、ラインを組んだりするためリスクが変わってくる。治験では人手が入ることが多いが、実生産は自動化が図られ、各種センサーが入り、研究開発時とは大きく異なった仕様になる。それはそれで評価していけばよいのではないかとという提案も盛り込んでいる。

(近藤委員) 設備については実生産をイメージして当該内容が記載されていると考えて良いか。設備で評価したことが、次の段階のバリデーションに入っていくイメージで良いか。

(伊井委員) 一部、設備と工程を切り分けているところはある。

「3. 2品質リスク」の内容全体としてどう思われるか。リスク評価がこうでなければいけないと事例集には書いていないので、各社で現場(生産部門)の率直な意見を報告書のかたちでまとめていく方が柔軟性があるのかな、とも感じている。過去、現場では無意識的にリスクを考慮し、適切に対応しているが、第三者から見ると記録がない。今後はリスク評価として記録を残していけばいいのかな、と思う。そういう意味で、あえて書かない方がいいのではないかとも思っている。ここは、無意識でやっているところを報告書にしてまとめるというのが趣旨。

(杉江委員) 現在の案では、品質リスク評価をしたところで一旦途切れている。その後、リスクに応じてどのようにバリデーションするかにつなげていきたいが、その部分についてはどこかで出てくるのか。あるいは事例で検討すべきか。

「リスクを評価した、だからこういったものについては、ここからここまで検証しましょう」という内容につながっていくはずだと思うが。

(伊井委員) 例えば、錠剤のモデルを作って、錠剤の特性(弱点、シビアなところ)を設

定して、どういう形で試作し、PQにつなげていくのかという事例で説明する方が分かり易いか。現在は抽象的であるので。後半のところ、品質リスク評価を絡めた事例を盛り込むことにし、「3. 2 品質リスク評価」については削除するのも一つだと考えるが、いかがか。

(近藤委員) 考え方として残す方がいいのではないか。16ページの予測的バリデーションの部分にも、工業化研究等に基づき変動要因確認して、文書化するとの記載もある。その部分でもリスク評価した内容を受けてPVをするという概念は読み取れる。3. 2の項目は削除しない方がいいのではないか。

(川合委員) 案の内容でイメージとして分かりやすいので、あった方がいいと思う。リスクをどこまで考えるのかは会社によっても製剤等によっても違う。この内容は残して、次のPVにつなげていくことが良いと思う。

(近藤委員) どの製剤でも、設備と工程を変更したらリスクを確認するのが通常であるので、ここに示されているのはオーソドックスな例だと思う。

(伊井委員) 最終的には大阪府としての成果物になるため、影響が大きいのが気にかかる点である。

(事務局) 「3. 2 品質リスク評価」の内容については、今まであまり示されていないのでインパクトは大きいと考えている。何をやっていいのか分からない許可業者も多い段階で、これを出すのは時期尚早だと感じている。来年、再来年度に検討することもいいのではないか。

大阪府薬事審議会部会成果物として出るということは、許可業者からみれば、このとおりすれば大阪府のGMP調査が適合になると思われるのではないか。本内容は、企業が自社の責任の元、判断して行うべきことで、今の段階で、このやり方が大阪府薬事審議会の推奨するやり方だととられるような書き方にすると誤解を生むのではないか。概念的な説明としての残し方は問題ないが、このやり方がよい方法だという誤解を生まない工夫が必要だと感じている。

(伊井委員) ヒント的な考え方を文章として残し、具体的な話は事例として示していくということでどうか。

(各委員) 異論なし

(伊井委員) 「3. 2 品質リスク評価」については、具体的な表はなくし、考え方の内容にとどめる。次年度にリスクを具体的に示し、もう一度整理するということがよいか。

(各委員) 異論なし

(伊井委員) 「3. 2 品質リスク評価」以外で何か意見はないか。いただいたご意見が反映されていない部分等はないか。

(杉江委員) マスタープランにおいて、製造管理者の件については入っているか。

(伊井委員) 製造管理者を確認者として追加している。

資料②-4 マスタープランについては、考え得る最大の項目を盛り込んでいく。実際のプロジェクトの規模、品目等に応じてここから適宜取捨選択するイメージで書いている。マスタープランは大規模プロジェクトの時に特に有

用であり、何年か経って人が変わった時にも分かりやすいと考える。

資料②-5は小規模プロジェクトの時の簡易版マスタープラン例として作成した。簡単なものであればマスタープランを一枚ものにまとめたらいという例示を示した。リスク・複雑性に応じて適宜選んでいただければ良いと考えている。マスタープランについて、他に何かご質問はないか。

(八重委員) 簡易版において、製造管理者が確認者に入っていないのはなぜか。

(伊井委員) あえて抜いたが、マスタープランを作る必要があるような事例では、製造管理者の確認も必要であると思われるため、簡易版にも追加する。マスタープラン以外の部分でも何かご意見・ご質問等はないか。

(川合委員) 「てにをは」については最終的に確認されるのか。

(事務局) 確認する予定であるが、分かっているところがあれば後ほど教えていただきたい。

(西山委員) 資料24ページ8)3行目の「7)で述べた・・・」となっているのが、ここでは新規製造品目を想定しているの、「4)で述べた・・・」ではないか。

(伊井委員) 訂正します。

その他、お気づきの点はあるか。プラスアルファで行う内容については、「望ましい」、「やり方があります」との記載で色分けをしているが、その点で気になるところはあるか。

(各委員) 意見なし

(伊井委員) 資料②-3について、当初は表にGMP事例集番号を入れていたが、分かりにくい面もあり、事例集番号については削除したが問題ないか。また、この改正バリデーション基準の概略について、追加で意見等はあるか。最終ページの別紙項目について、事例集番号については後ほど確認しておく。

(西山委員) 改正GMP施行通知の内容について、誤記が残っているため、のちほど資料を渡します。

(伊井委員) 資料全体を通じて、何かご意見等はないか。

(杉江委員) 資料19ページ「6.3製品品質の照査」において、大阪府の6つのギャップ通知では照査項目が10項目であったが、本資料はvi、xを含んだ12項目になっている。整合性が取れないのではないか。

(事務局) 事例集において12項目示されていることについては理解している。ただ、製造業の調査時に製造販売業がすべき内容について調査するのは難しいため、あえて抜いているという背景がある。

(杉江委員) 本資料は12項目でよいと考えて良いか。

(事務局) 良い。

(伊井委員) 製品品質の照査については、大薬協、厚生科学研究班でも資料を作成していると聞いているので参考にさせていただければ良いと思う。

他、意見はないか。

(各委員) 意見なし

(伊井委員) 本日いただいた意見を踏まえて、再度、修正案を提案させていただこうと考えているが、よろしいか。

(各委員) 異論なし

(伊井委員) それでは、私の方で3月上旬を目途に最終版を作成させていただいて、事務局に周知したいと思う。また、同時に、3月中旬を目途に薬事審議会会長へも説明を予定していることを申し添える。

(休 憩)

(4) 来年度の検討議題について

別添【配布資料③-1・2】について、事務局より説明。

(伊井委員) 進め方については、各委員からの意見を精査させていただいて、来年度の検討部会までの宿題事項を明確にしていきたいと考えている。

各委員より、事前に意見募集していた以下の2点について資料をもとに説明

1. 平成11年に大阪府が発刊した「グループ別バリデーション実施ガイドライン〈製造工程編〉」について、どの部分をどのように残すべきか。
2. どのような事例を検討すべきか。(固形製剤とした内容ではなく、顆粒剤・錠剤・コーティング剤・カプセル剤などを考慮すべきか。生薬・液剤などはどうか。等)

(伊井委員) 資料③-3-1~3について説明

(八重委員) 資料③-4について説明

(川合委員) 資料③-5-1~7について説明

(西山委員) 資料③-6について説明

(杉江委員) 資料③-7について説明

(伊井委員) 各委員から説明いただいた事項について、何かご意見等あればお願いしたい。

(各委員) 意見なし

(伊井委員) 皆様からいただいた意見をまとめると、剤型としては固形製剤とし、可能であれば液剤等にも広げる。生薬については特有の考え方もあり、事例として残していく。基本的には皆様のご意見は共通していると考えている。

別添【配布資料③-8】について、伊井部会長より説明。

別添【配布資料③-9】について、事務局より説明。

(伊井委員) 説明がありましたとおり、来年度は医療用医薬品の固形製剤に特化し、基本的なバリデーションの実例を成果物として作成したいと考えている。また、今後の対応になるが、平成27年度に、要望のあった生薬・漢方製剤、漢方エキス製剤、液剤及び洗浄バリデーション等についても検討していきたいと考えているが、このような進め方で良いか。

(杉江委員) 平成26年度については、医療用医薬品固形製剤の1例だけか。

(伊井委員) まずは、例えば錠剤を選択し、資料③-3-1にある工程1~工程7までを

取り上げていきたい。そこにご意見のあったリスク管理の内容なども盛り込んでいきたいと考えている。

(杉江委員) 最終的には、成果物として通知を出すのか。

(伊井委員) その予定である。

(西山委員) 資料③-9の「(承認時)、(一変時)等」とはどういう意味か。検討課題の内容が何か変わることを意味しているのか。

(事務局) 平成26年度の「(承認時)」というのは、予測的バリデーションの内容を意識して議論し、平成27年度の「(一変時)、(定期)」というのは、変更時のバリデーションや製品品質の照査の内容を意識して議論したいという意味。

(伊井委員) その他、ご意見はないか。

(事務局) 西山委員より事前にご質問を受けていた、単回使用の液剤の製造業者が府内に存在するかについては、数社あることを報告させていただく。

(伊井委員) 異論がなければ、平成26年度については、医療用医薬品の錠剤を対象とし、造粒工程から最終包装工程までを含めて資料を作り、原理原則部分の事例を固める。平成27年度については、各種製剤や洗浄バリデーションを含めて、プラスアルファの部分を作成していく。プラスアルファ部分については、平成26年度の検討を踏まえ、今後、皆様の合意を得ながら検討対象を決めていきたいと考えている。ご異議等はないか。

(近藤委員) 何か一つ形がないとイメージしづらい。説明いただいた案のとおり、来年度、一つ形をつくり、どの程度のボリュームでどのような内容を書くかがある程度決まるとイメージがつくので、そこから例えば生薬については、ここが要不要との考え方で平成27年の成果物を作成していくのがいいと思う。それぞれの成果物のトーンを合わせることも必要だと思う。

(伊井委員) では、資料③-8・9の内容で今後のスケジュールを固定させていただきたいと思う。

事務局より、改めて今後のスケジュールについて説明願いたい。

(事務局) 今年度の成果物については、3月上旬を目途に伊井部会長より訂正案を送付いただけるとのことなので、その案を皆様に送付させていただく。その内容について、ご意見等あれば、3月中旬を目途に事務局まで意見をいただきたい。また、同時に、薬事審議会の委員の皆様にも案を送付させていただくことになっているので、それについても同時進行で対応したいと考えている。その結果についても、別途皆様に連絡させていただく予定としている。今年度の検討部会は以上で終了となります。来年度の検討部会につきましては、来年度になりましたら改めて連絡させていただきたいと考えている。最終的な成果物については、4月頃の作成を予定しているが、大阪府のホームページに掲載する前には皆様にもご連絡させていただくのでよろしく願いたい。

(伊井委員) 何かご質問等はないか。

(事務局) 旧ガイドライン作成当時は、液体クロマトグラフィーが各企業になかったような状況であり、そういった背景も含めて旧ガイドラインは作成されている。

機器が整備されてきた現状で、旧ガイドラインどおりの取扱いでも本当に良いのかというところを、今の状況を勘案して検討する必要があるのではないか。改訂時には、本来あるべき論を書きつつ、他のやり方も選択できる旨を記載していく方向で検討していただきたい。

(伊井委員) 科学の進歩も考慮して事例等の取捨選択をしていきたい。過去の事例を残す場合には、客観的な理由をもって残していきたいと思う。それが、本成果物の価値にもつながると考える。患者さまに対する品質保証の観点から作成していきたい。

(小原委員) 一般用医薬品の固形製剤は、何に準拠してバリデーションを行うことになるのか。医療用医薬品に準拠して行うことになるのか。

(伊井委員) 今後のスケジュールについては確定ではないので、現状のスケジュール案には該当する部分がないが、今後、別途考えていきたい。
他にご意見はないか。

(各委員) 意見なし

(伊井委員) 以上をもって、本日の議事は全て終了した。各委員の皆様には、ご協力いただきありがとうございました。

以上