

平成26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26年6月10日（火）

14：00～16：50

場所：大阪府庁 本館5階 正庁の間

【参加者】

別添【配布資料】にある出席者名簿のとおり。（傍聴者なし）

【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：バリデーション実施例（骨子イメージ案）

参照資料：グループ別バリデーションガイドライン

資料②－1：GVP調査票（改訂案）

資料②－2：GVP調査票（現行）

参考資料①：昨年第3回検討部会時の意見資料

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：大阪府薬事審議会部会設置規程

【議事次第】

（事務局）

定刻より少し早いですが、みなさまお揃いになっておられますので、ただ今より、「平成26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」を開催いたします。本日は、委員の皆様方には、ご多忙のところご出席くださりまして、ありがとうございます。私は、本日司会を務めます、薬務課医薬品生産グループの村西です。議事が始まるまでの司会進行を務めさせていただきます。

本部会は専門委員8名中8名の出席がありましたので、大阪府薬事審議会部会設置規程第5条第2項に基づき、本日の部会は成立していることを報告いたします。

また、本部会は、大阪府情報公開条例第33条に基づき、原則公開で行いますので、ご了承ください。ただし、議事進行の途中におきまして、個人のプライバシーに関する情報等、その内容が公開にふさわしくないと考えられる場合には、専門委員との協議の上、非公開とすることができることを申し添えさせていただきます。

続いて、検討部会の開催にあたりまして、薬務課長寒川より御挨拶を申し上げる予定でしたが、やむを得ず欠席させていただいております。

寒川からの御挨拶を薬務課医薬品生産グループ長の寺本が代読いたします。

（寺本グループ長）

医薬品生産グループ長の寺本でございます。

本日は薬務課長の寒川が他の公務のために出席できませんので、預かって参りました挨拶文を代読させていただきます。

本日は、お忙しい中、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。

さて、本年は、歴史のある薬事法の名称が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」となるといった、大きな改正法の施行が予定されておりますが、GMP関係においても、昨年度には新たな解釈通知や事例集の発出があったなど、PIC/S加盟に向けて変革の時期を迎えております。

特に、新たな解釈通知において、バリデーション基準が改正されたことは監視指導に携わる当局としては非常に大きな事項であります。

当検討部会では、昨年度には本府が長らく指導指針として参りました「グループ別バリデーション実施ガイドライン」を見直し、改正バリデーション基準に対する考え方のご意見をいただきました。

そして、本年度からは新たな指針の柱となるであろう、製剤別にみたバリデーションの具体的な実施例について検討していただけるものと、非常に期待をしております。

また、医薬品に関しては、情報提供の充実を含め、市販後安全対策の強化の必要性が改めて認識されております。

今般の医薬品リスク管理計画の導入に伴う改正GVP省令に対する対応としましては、当該事項を調査票に盛り込むなど、適切な指導に努めてまいります。

簡単でございますが、本日の検討部会が有意義な場となりますことを期待いたしまして、挨拶とさせていただきます。

(事務局)

ありがとうございました。次に、配布資料の確認をさせていただきます。

本日の会議資料として、部会次第、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に続きまして、審議資料①としてバリデーション実施例（骨子イメージ案）、審議資料②-1となりますGVP調査票（改定案）、現行の調査票として、資料②-2、他参考資料となっております。

資料は以上ですが、不備や不足などがあればお申し付けください。

この後、伊井部会長に議事進行を委ねさせていただきますが、去年の成果物であります「バリデーションの考え方と実施例」につきまして、3月に審議会委員あて最終のご意見を伺ったところですが、意見が寄せられませんでしたので、成果物内容についてはご了解いただいたこととし、4月28日付で関係機関等に通知しましたことを御報告いたします。

そして、当検討部会の今年度の予定ですが、開催は全3回を予定しております。

1月頃に開催されます薬事審議会においては、部会の今年度の審議結果を部会長より報告いただくこととなるため、秋頃に第2回目を開催し、年末頃に最終第3回目の開催を調整させていただく予定で考えております。

審議会にて提示する成果物の内容調整のため、必要に応じて事前打合せの機会を企画させていただくことも考えております。

今年度の予定について、質問などありませんでしょうか。

(質疑なし)

それでは、ここからの議事進行については伊井部会長にお願いしたいと思います。

(伊井部会長)

伊井でございます。昨年度に引き続き、医薬品等基準評価検討部会の部会長として議

事を進行させていただきます。よろしくお願いいたします。

さて、本日の議題としまして、1つめは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とすることで、昨年度からの発展課題として、本年度は製剤別バリデーション実施例をご審議いただきます。

次に、改正GVP省令への対応についてとしまして、昨年検討部会にて、医薬品リスク管理計画の導入について情報を共有させていただきました。

そして、本年10月からは改正省令が施行されることとなります。

大阪府ではGVP調査内容の変更を行う必要があるとして、事務局側より、調査票の改訂案の提示をいただいておりますので、各委員にご審議いただきたく思います。

以上が、本日の予定となっておりますが、委員の皆様には、ご協力よろしくお願いいたします。

それでは早速、議題(1)の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、審議させていただきます。

昨年度の成果物としてグループ別バリデーションガイドラインの見直しの第一弾として「バリデーションの考え方と実施例」として成果物をまとめたところですが、今年度は「製剤別バリデーション実施例」を検討することになっております。

この点、昨年度最終の第3回の当検討部会におきまして、バリデーション実施例の検討というタスクは非常に大きいという判断から、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検討を行うこと、そして、本年度はまず医療用医薬品、特に錠剤に特化して成果物を作成していくことで皆様ご賛同いただいていたかと記憶しています。

そして、私の方で資料①「バリデーション実施例」として、たたき台を作成しました。ところで、現在ご提示しております錠剤に関する実施例の検討の進行次第であるとは考えますが、現在のグループ別バリデーション実施ガイドラインに記載されている、生薬・漢方製剤、漢方エキス製剤、液剤についての見直しも、可能であれば並行してまとめてしまうことが有益ではないか、と考えます。

といいますのは、現在配布しております錠剤に係る事例の素案を考える過程で、作成趣旨などの記述をしていたのですが、やはり15年も以前の旧ガイドラインは、これまでにバリデーション基準も2回改訂が行われておりますし、そのバージョンアップと考えれば昨今の基準に見合う指針を早期にお示しすることが急務ではないかと思えたからです。

なお、液剤の部分については、錠剤と同じく、私の方で素案作成を行わせていただきたいと思いますと考えております。

具体的には資料①を参照いただきたいのですが、もくじのところでは、錠剤の項の他、液剤、そして新たに軟膏剤、生薬・漢方製剤、漢方エキス製剤の項を盛り込んでおります。

このことに特段のご異議はございますか。

(異議なし)

それでは、今年度の審議対象には錠剤のみではなく、液剤、軟膏剤、生薬・漢方製

剤、漢方エキス製剤の項を追加させていただきたいと思います。なお、「生薬・漢方製剤、漢方エキス製剤」の部分の見直しについては、大阪生薬協会、川合委員にお願いしたいと考えておりますが、よろしいでしょうか。

(異議なし)

(伊井部会長) それでは、川合委員お願いいたします。

次に、資料①につきまして、具体的な説明をさせていただきます。

以前にもご説明しましたように、本日はまずは混合工程を事例としまして、各工程のイメージをご審議いただきたく考えております。

(資料①について説明)

各委員からご質問はございますか。

(八重委員) 本事例の検討は、プロセスバリデーションのうち、予測的バリデーションに限った内容ということでよろしいでしょうか。

(伊井部会長) その通りです。

(八重委員) また、併せてですが、今回の内容は直接的には医療用医薬品の錠剤が対象であるという理解でよろしいでしょうか。

(伊井部会長) 今回の成果物においては、医療用医薬品に限定せず、一括して一般用医薬品の製造にも参考となる内容としたい。

例えば、複数の有効成分を含有するような製剤をどのように取り扱うかといった事例も含めたいと考えています。

(八重委員) 医療用医薬品と一般用医薬品では、承認書上の記載の違いについて、例えば製造方法欄に、医療用医薬品の場合はいわゆるC P P (重要工程パラメータ) が区別して明記されているが、一般用医薬品については製造方法欄が簡略化された記述となります。そのため、各工程の管理に対する考え方が両者では違ってくるのではないかと考えます。具体的には、混合時間や打錠圧については医療用医薬品では恐らく承認事項一部変更申請の対象となる工程管理値となります。

こうしたことからリスクに対する考え方には差があるものと思います。

(伊井部会長) その点については、冒頭の総論か、バリデーションの要点の項に追加で記述することを考えたいと思います。

各論に細かく記述すると膨大なものになってしまうことが懸念されるため、例えば総論において、基本的には各工程については医療用医薬品ベースでの実施例となっており、一般用医薬品についてはリスクを勘案して取捨選択が可能であるといったような説明を記述しておくことが良いように考えます。

最終的には各工程の素案が出来上がってきた段階で、改めてご意見を頂戴したい。

(西山委員) 打錠工程で金属探知機を含めるとありますが、これは金属探知機についてのバリデーションも盛り込むということでしょうか。

(伊井部会長) はい。金属探知機は、打錠工程で多用されているため事例の参考として示すものです。実際には他にもテストピースによる確認やウエイトチェッカー等いろいろ考えらえるとは思いますが、金属探知機が打錠機に附随している頻度が高いことから、事例として選んでおります。

- (杉江委員) 造粒工程の種類としては、流動層造粒と攪拌造粒を挙げていただいているが、他の押出造粒などは盛り込まないのでしょうか。
- (伊井部会長) 今のところは、代表的と言われる流動層造粒と攪拌造粒を選んで検討することを考えています。他にも乾式造粒など多様な造粒方法があることは承知していますが、例えばご質問のあった押出造粒は、攪拌造粒の管理内容をもって参考となる部分もあると思います。
- (杉江委員) 確かに考え方が似ている部分はありますね。
- (伊井部会長) 錠剤の項の内容についてのご意見は後からでも結構ですが、構成の説明としては、次の液剤の製造工程として、溶解工程、混合工程、ろ過工程、充てん工程の4つの工程を考えています。そして軟膏剤については、練合工程と充てん工程の2工程を挙げさせていただきます。
- (川合委員) 生薬関係の項については、川合委員の方で検討をお願いします。
- (伊井部会長) こちらこそよろしくをお願いします。
- (伊井部会長) そして、構成の最後には、参考例として具体的なプロセスバリデーション計画書の例を盛り込むことを考えています。
- 以上、構成としては、1. 総論、2. 全体共通のバリデーションの要点、3. 錠剤、4. 液剤、5. 軟膏剤、6. 生薬・漢方製剤、漢方エキス製剤、最後の7. 計画書の参考例ということを考えています。
- この構成に対してご意見はありますでしょうか。
- (八重委員) 最後のプロセスバリデーション計画書の参考例については、先に発出された平成25年度の成果物である「バリデーションの考え方と実施例」の別紙にて示したマスタープラン例の中にあるプロセスバリデーションの記述と、項目名等の整合を図る予定でしょうか。
- (伊井部会長) 先のマスタープラン例の作成時において、今回の計画書の参考例との連携までは想定しておりませんでしたし、マスタープランは、製造ラインの新設等の比較的大きなプロジェクトに対する計画であるため、今回の実施例との整合を図ることは考えていません。
- (八重委員) わかりました。
- (伊井部会長) 具体的な構成についてですが、総論については、ひとまず文章を記述していますが、各工程の検討が出来上がる秋ごろ、最終的に整合性を図った後、再度提案をさせていただきます。現状では、趣旨の理解に留めていただければと思います。続くバリデーションの要点についても、同様です。
- 今後、各剤形・工程毎の事例を作成することになるため、本日はまずは混合工程を基に十分意見交換を行い、そして骨子を確定させた後、それぞれの剤形・工程に水平展開していきたいと考えています。
- そのため、構成や盛り込むべき内容について忌憚のないご意見をいただきたい。今後も必要に応じてメールで意見交換も可能であるが、まずは骨子をはっきりさせることが最優先です。
- 予定では、本日に示している混合工程の素案を基に検討し、同意を得られた内容で、

他の工程の実施例を作成し、後ほど事務局の方から案内があるスケジュールに沿って検討を進めていきたいと考えています。

(以降、資料①の3. 錠剤 混合工程(1)の1)～の概略を説明)

(杉江委員) 今回、混合工程を取り上げた理由はなんでしょうか。やはり重要工程であるからということがあるのでしょうか。

(伊井部会長) 特段そういうわけではなく、構成の骨子を検討するためのモデル事例として取り上げさせていただいています。

(杉江委員) いずれにせよ、取り上げるということは、混合工程はやはり重要工程であって、検証すべき工程であるということになるのでしょうか。

(伊井部会長) 通常は重要工程に該当すると思います。

しかし、何が重要工程であって、バリデーションの対象とするかは、各社がリスク評価をして決めるものではありません。

このことは総論に記述しておいても良いのかもしれませんが。

(杉江委員) 総論に記述しておくことが良いと思います。

先のGMPの一部改正施行通知においては、重要工程の表がなくなり、事例集で例として示されるに留まっていますので、それと合わせるが良いと考えます。

(伊井部会長) 最初に工程の選定の注釈を入れておくことを検討します。

ところで、工程の定義や注意点については率直にどうでしょうか。

書いた方が親切ではないかという意見もありましたが。

(近藤委員) 定義は必要なのでしょうか。

(伊井部会長) 敢えて必要ではないかもしれませんが、いきなり工程の注意点から始まるのも不自然ではないかと感じはします。

(川合委員) 生薬については、必ずしも二種類以上のものを混ぜることに限定されておらず、均一化と言うか、たとえ一種類(単味)の生薬でも、含量の調整を図るために混合することがあります。

例えば、カンゾウ末などはバラツキがあるものであるため、そのように混ぜることがあるのが現状です。

(杉江委員) 指標成分を安定化させるために予備攪拌するということでしょうか。

(川合委員) 予備攪拌というわけではないです。トン単位のものであっても、数か所からサンプリングをすれば大よその含量の予想ができます。

説明が難しいですが、マムシ(蛇の骨と皮)といったものを例にあげれば、マクロで見ると、最初に壊れやすいところが出てきて、壊れにくいところが後ろに出てくるため、灰分でみたときに非常にばらつきがあるため、均質化を図るために混ぜることがあります。生薬については現実問題としてこういうことがあるのです。

(杉江委員) 我々も原料メーカーにお願いしていることですが、カンゾウであれば、グリチルリチンとなるが、そうした指標成分の数値が承認書に規定されていますので、その幅に収まるように、予備的というか事前に混ぜて評価して、そこから粉末化するということがをされておられますね。

(川合委員) ある程度均質化したものを納品した方が、顧客において、製剤化の際に予想がしやすい

いため、逆に大よその含量のものを欲しいと要望されることも少なくありません。

(杉江委員) 生薬関係のバリデーションの項で記述していただければありがたい。

(川合委員) どのように記述するか、難しいところではあります。

承認書に記述のある工程においては、「混合」とは書いていなくても、粉碎という工程の中にいわゆる均質化等も含んでいるというような考え方をしているのが現状です。メーカーによっては細分化して記述していることもあるかもしれませんが。

(伊井部会長) 生薬関係の製品については、基本的には6. 生薬・漢方製剤、漢方エキス製剤に項に依っていただき、3. 錠剤の項は必要に応じて参照するという構成でよいのではないのでしょうか。

ひとまず、ここで言っているのは、別々のものを混合する場合であって、一つのものを混ぜて均質にすることは含めなくてもよいのではないのでしょうか。たとえば漢方でも錠剤はあって、添加剤と混ぜる場合には該当してくる部分だと思います。

(川合委員) 記述するとなると、生薬業界内でもまとまりがつかないところがありますので、盛り込むのは困難な部分ですが、こうした実状だけ皆様に留めておいていただければ良いと思っています。

(伊井部会長) こうした種別によるリスクの違いを最初の方に記載させていただくことを検討したいと思います。

定義の記述についてですが、混合工程であればともかく、工程によっては、例えば打錠工程とはといったような定義などはさすがに不要であるようにも思いますし、項目を削除した方が良いでしょうか。

(近藤委員) 次の注意点というのは、バリデーションの実施にあたっての注意点ということなのでしょうか。

(伊井部会長) ご提示している本日の案においては、バリデーションの実施に関しないものであっても、工程に関する内容を広く記述しています。

バリデーションの実施に関しない部分が要らないのであれば削除しても良いという考え方もあるとは思いますが。

(八重委員) 現在の記述は、工業化研究や適格性評価に係る内容が多く含まれていると思います。とはいえ、プロセスバリデーションそのものは3ロット決まったパラメーターを確認する評価でしかないので、プロセスバリデーションにだけ限ってしまうと注意点がなくなってしまうような気がします。

この点、平成26年度以降には「製剤別バリデーション」について検討となっていますので、プロセスバリデーションだけに限らず、製剤開発等に関する情報も調整しつつ入れてもいいのではと思います。

(伊井部会長) 盛り込み過ぎるとまとまりがつかなくなりますが、プロセスバリデーションだけに内容を限定する必要はないと考えます。

(八重委員) 昨今、医療用医薬品の管理について重んじられていることはなにか、ということです。最近の傾向ではDQや工業化研究といった初期段階でしっかりと検討されているべきだという考え方になっているので、プロセスバリデーションの内容のみでの充実にこだわる必要はないと思います。

もちろん、一般用医薬品の場合は、DQや工業化研究は上手く当てはまっていない実状もあります。恐らく、生薬漢方も同じではないでしょうか。

そういった点で、一般用と医療用を一緒にするのは厳しいのではないかと感じており、高度な医療用のバリデーション内容を先行的に作成いただいて、次に一般用のバリデーションの実施の参考になるものを示すといった進め方が良いのではないかと、この思いもあります。

(伊井部会長) 最初のあたりに医療用医薬品を想定した内容であることを記述させていただくなど、解釈の調整ができるようにしたいと思います。

(事務局) 我々は製造現場で勤務をしていないので、わからないこともあるが、プロセスバリデーションの際に混合工程で混合機内から3～6ポイントのサンプリングをするということがよくあるが、リスクベースで考えれば、その3～6というサンプリング箇所数を決めるのに、例えばPQ等で10ヶ所でどこで採取しても一緒だったから、という根拠の考え方が最初にあるのだと思います。

そのような注意点についても書いていただけたら有難いです。

(伊井部会長) プロセスバリデーションはそれまでに決めたことを確認するだけのこととなるため、メインはPQです。しかし、PQにはいろんなやり方があるので、そこを深く踏み込んで成果物としてまとめるには、スケジュール的に非常に厳しいと危惧します。

(杉江委員) プロセスバリデーションについて、代表的な条件での事例であるとして記述することとなるのではないのでしょうか。

確かに、PQで条件設定をしてしまいますよね。

(伊井部会長) その通りです。そのため、確かにプロセスバリデーションだけに限定すると計画通りに粛々と実施しなさいということとなりますので、その観点からは注意点は殆どなくなってしまいます。逆に注意点はすべて解決しているべき事項でもあります。

(近藤委員) せっかく書くのであれば、懸案すべき事項など色々と記述したい思いはありますが、それであれば、プロセスバリデーションを始める前に確認すべき内容といった書き方をすればよいのではないのでしょうか。

(杉江委員) 1)と2)の区別も不要のようにも思います。

(伊井部会長) 工程の紹介はなしで良いのでしょうか。

(近藤委員) 個人的には不要であると思います。逆に定義を固定してしまうと、製剤も多様ですし、敢えて記述しなくても良いと思います。

(西山委員) 定義というより、工程の目的という観点で記述がある方が良いのではないのでしょうか。

(杉江委員) そうですね。

(伊井部会長) いただいたご意見を踏まえて記載を修正してみたいと思います。

(以降、資料①の3. 錠剤 混合工程 (1)の3)～の概略を説明)

(西山委員) 「混合器から排出してからサンプリングする」という記述がありますが、こうしたことはありえるのでしょうか。

(伊井部会長) 文献でこうした記述があったため、引用してみたが、ほとんどないのかもしれませんが。

(西山委員) 殆どないのであれば、この記述はなくても良いのではないのでしょうか。

(川合委員) 手法によっては、排出して定時的にとって、均一性を評価するような場合もあるので、

一般的であるようにも思いますが。

- (伊井部会長) 排出したものからサンプリングする理由があれば良いとは思いますが、サンプリングのワースト箇所が反映されないのではないのでしょうか。
- (杉江委員) 混合機内のワースト箇所が分からなくなるので、やはり、あまり一般的な手法ではないように思います。
- (伊井部会長) 基本的には各工程で評価を行っていただくべきだが、実態や理由によっては、次工程で評価した方が良い場合もあるとは思いますが。
(以降、資料①の3. 錠剤 混合工程 (1) の5) ~の概略を説明)
- (八重委員) 5) 評価方法について、現行のガイドラインの内容を引用とありましたが、このまま活用しても良いのかどうか、事務局にも照会が必要ではないのでしょうか。例えば、「各試料の1錠相当量が表示量の±15%以内であること」というのは非常に幅が広く緩い基準であるようにも思います。
- (伊井部会長) 一般論としては大きい許容幅であると思います。
特殊な事例かもしれませんが、混合工程では均一性がいまひとつでも、打錠工程を経ると非常に高い均一性を示す特性の製剤もあるようです。
いずれにせよ、混合性評価基準はQ&AのQ6でもあるように承認事項ではなく、あくまで工程管理事項となります。そのため、その設定について合理的な理由を説明できるかどうか次第だと思います。
現実的はある程度厳しめに設定していただくことが多いでしょう。
- (八重委員) 評価方法の一つとして、従来の定量評価以外に、例えばNIRのようなものの活用についても参考追記いただくことは可能なのでしょうか。
- (伊井部会長) そうですね。検討します。
次に、繰り返しとなりますが、6) のモデル事例は典型的なシンプルな内容を記述しており、特殊な内容はQ&Aに収載するというようになっていますが、構成的にはよろしいのでしょうか。
- (杉江委員) 複合剤であれば、どのようになりますか。
- (伊井部会長) そのあたりはQ&AのQ2に記述しています。
- (杉江委員) 漢方薬関係で、指標となる定量成分がないようなものもあります。
- (川合委員) 難しいところですが、確認試験で代用するしかない場合もあります。
- (伊井部会長) 評価方法が確認試験となる場合があるということですね。
このQ&Aについては、今後追加修正していくことを想定しています。
(3. 錠剤の製造工程の項目内容について再確認。1) ~8))
本日もご意見いただいて、修正したものはメールで送信しますが、そこで決定したものは骨子として確立したいと考えています。
- (杉江委員) 4) の検体採取のところですが、5) の最後のところでまた検体採取が出てきます。
- (伊井部会長) 確かにそうですね。一部不要な項目立てをしてしまっているかもしれません。
- (川合委員) 生薬関係の項の検討を進めていますが、例えばケース分けの仕組みなど、既存のガイドラインの内容を残して欲しいという内部意見もあります。
本日のお話を伺っておりますが、伊井部会長の分担部分と、構成など多少異なる書き

ぶりとなってしまうことが想定されますが、大丈夫でしょうか。

(伊井部会長) 生薬関係の医薬品のリスクを勘案して記載を行っていただければそれで良いと考えますが。大阪府（事務局）の立場として何かご意見ございますか。

(事務局) 生薬関係の医薬品であっても、エキス顆粒製剤ですとか、ほぼ一般の医薬品に近いものであれば、伊井部会長の分担部分の内容を参照できるステージのものであると考えます。ところで、現行のガイドラインの内容が間違っているということはありませんが、ケース分けによっては、バリデーションという観点からの評価記録の文書化が弱いと感じています。

見直し案においては、いずれのケースにおいても、バリデーションという観点からの評価記録として明確にまとめていただけるようにしてもらうことを期待しています。構成についても、他項と比して極端に違うようであれば、多少の違いは拘るところではないと思います。

(伊井部会長) 生薬関係の製品についても、必要に応じて前の項を参照してもらおうという記述をしておけば良いということでしょうか。

(事務局) そうですね。基本的には一般的な医薬品の内容に準拠した検証ですよ、という理解をしていただいて、いわゆる但し書きのような部分が生薬関係の項、という構成が良いのではないのでしょうか。

現行のガイドラインを基礎としていただいて、いままで検証結果として文書化まで求めていなかった部分については、見直しを強化していただきたいという思いはあります。

(伊井部会長) 生薬関係の部分は、川合委員から提案のあった作成方針で良いということですね。

(事務局) 事務局としては、まずは委員に検討しやすいようにやっていただきたい。

(伊井部会長) 他に何かございますか。

(西山委員) 液剤でも生薬と同じように小分けというか、手作業による充てんというものがある。現行のガイドラインでは、バリデーション対象外という用語があるが、明確にバリデーション評価記録を作成すべき中に入っていなかったと思いますが、今後はこうした場合であっても適格性の評価をしないといけないということでしょうか。この場合、PQにより評価をした結果、プロセスバリデーションの実施を行わないということも可能でしょうか。

(事務局) 実生産3ロットによる確認を行いなさいという指導をするという意味ではありません。現状は、例えばケース1の手作業による製造品目の場合には、バリデーション計画書や結果報告書の作成自体は必ずしも求めず、製品標準書に製造フローがあるか、作業員への教育訓練は行っているかという事象の説明と提示を求めて、それらを直接確認することで実生産に耐え得るのかどうか、という確認をもって、バリデーションに相当するといった評価を行ってきたと思います。今後はそうではなくて、そうした作業部分であっても、適格性の評価と記録作成を求めていく方が良いのでは、と感じております。

(伊井部会長) 錠剤の工程で、手作業による包装工程を含めようと考えていますが、これについてはどうでしょうか。どこまで検証を実施するかということとなりますが。

- (事務局) 単に製造手順を作った、教育訓練をした、というだけで終わるのではなく、結果その作業を実現できるという評価を行って文書化いただきたいということです。必ずしも実生産3ロットによる評価を求めるというわけではありません。
- (西山委員) 伊井部会長がおっしゃっておられたのは、承認書上で2次包装を含めて使用期限が設定されている製剤の場合には、包装工程も重要工程となるため、盛り込むべきという意図なのでしょうか。
- (伊井部会長) そういう限定したケースを意図しているのではなく、リスクに応じて検証すべき工程を選択するようになってきたため、なるべく色々な工程の事例を盛り込みたいということです。
- 大阪府の指針という位置づけで発出されることとなるため、慎重に考えるべきところかもしれませんが、そういった手作業のものであっても、計画書や報告書といった形でまとめる方が客観性はあるのかな、とも思いますね。
- どこまでどう書くかは、繰り返しになりますがリスクに応じて考えていただくところになるかと考えます。
- 時間の関係もありますので、後から気になる事例がありましたら、各委員とはメールベースで意見交換を行うことと致します。
- (事務局) 事務局もCCに入れていただくなど、検討内容の把握をさせていただければと思います。
- (伊井部会長) それでは、本日の議題(1)に関する審議はこのあたりで区切りとしたいと思います。なお、冒頭で申し上げましたように、1月の薬事審議会で今年度の審議結果を報告する必要がありますので、年末の第3回検討部会において、ほぼ確定することをスケジュールとして考える必要があります。
- そのため、各工程の案が出来上がる8月下旬以降、何回か事前調整の機会を設定したいと思います。いかがでしょうか。
- (異議なし)
- 事前調整の機会について、事務局の方で、今後のスケジュール調整について、案内いただけないでしょうか。
- (事務局) 伊井部会長よりご提案いただきました事前調整についてですが、第2回医薬品等基準検討部会の開催予定は、秋頃、具体的には10月頃を予定しております。
- 各工程の実施例作成や、「生薬・漢方製剤、漢方エキス製剤」に関する案を担当委員に作成いただく期間を設ける必要もありますので、各工程の実施例案が出来上がってくるという8月下旬～9月初旬に各素案を事前送付し、事前打ち合わせの開催は9月中旬がよろしいのでは、と考えます。
- また、先ほどから部会長からありますように、1月の薬事審議会で成果物を上程する必要があります。10月の第2回検討部会、そして年末の第3回検討部会でほぼ完成形にするスケジュールを考慮しますと、9月中旬のものは第1回として、11月頃にも第2回目の打ち合わせを予定させていただくことも視野に入れていただく可能性もあると考えます。
- ひとまず、第1回目の事前打ち合わせ以降の予定につきましては、近日にメール等で

調整させていただきたいと思います。

また、第1回目事前打ち合わせまでの間、必要に応じて各委員とはメールベースを想定しておりますが、随時、作成案の確認や意見出しをお願いすることがあるかと思えます。なお、事前打ち合わせ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ます。

また、ご提案の事前打ち合わせにつきましては、品質分野に関する内容です。そのため、安全性に関する委員の皆様の出席は必須ではないと理解しております。

近日に調整を図らせていただきます。

(伊井部会長) ありがとうございます。

案内いただいたスケジュールでいきたいと考えておりますが、みなさまよろしいでしょうか。

(異議なし)

【10分間休憩】

(伊井部会長) それでは、次に議題(2)の改正GVP省令への対応についての審議に移ります。

昨年の検討部会にて、医薬品リスク管理計画の導入について情報を共有させていただきました、本年10月からは実際に改正省令が施行されることとなります。

それに伴い、大阪府のGVP調査内容の変更を行う必要があるとして、事務局側より、大阪府の調査票の改訂案の提示をいただいておりますので、各委員に審議いただきたく思います。資料②について、内容の説明を事務局よりお願いします。

(事務局) 10月の改正GVP省令の施行に伴い、調査票の改訂を検討しております。本日お手元に配布されている資料②-1を作成しました。

改訂案の内容を簡単にご説明しますと、まず、全体的なこととしまして、調査票の設問は、基本的には条文順に構成しています。

そして、新たに設定される医薬品リスク管理計画の条文は第10条ですが、内容的に安全性に関する業務全般に関連するものであるため、敢えて最初の方で設問を設置することを検討しております。

一方で、同条に含まれる市販直後調査に係る内容は、従来の調査票の市販直後調査と同じく後半の方で質疑することを考えています。

他、GPSの責任者との連携を質疑する設問を新たに設定しました。

各質疑内容は、従来と同様に省令の要求事項をそのまま裏返しにした、法令ベースのものとなっています。

(伊井部会長) ありがとうございます。各委員の方々のご意見をお願いします。

特に、長尾、小原両委員はいかがでしょうか。

(小原委員) 医薬品リスク管理計画に対する質疑を最初の方で行うとのことでしたが、各社は条文のおりの順番で手順書を作成していると思われまして、設問の設置も条文の順番が良いと思います。

そして、市販直後調査とは、やはり関連性が強いので、両者を分けるのではなく、市販直後調査の前にリスク管理計画の質疑をもってきておいた方が意識しやすいと考えます。

- (事務局) 条文の順番通りに並べなおすことを検討します。
なお、聞き取りの内容について、リスク管理計画の内容に踏み込んで聞くのは都道府県では困難であるため、あくまで省令に規定のあるそうした計画書を立案作成しているか、といった次元の聞き取りとなっています。
- (小原委員) 踏み込んで確認する方法はないですね。あくまでGVP省令で記載されていることを、チェックしていくということですよ。それであれば、この案の内容はそう問題があるものではないと思います。
ただ、文言で省令の用語使いと異なっているところが気にはなります。
細かいことであるが、条文の表現と合わせる方が良いと考えます。
あとは、過去形と現在形が混在しているところもありますね。
- (事務局) 点線の四角の中は、手順書の記述を確認するため、現在形となっており、具体的な記録類を確認する部分は、過去形となっております。
- (長尾委員) 今回追加したところに過去形が見受けられますが、既存の部分はそうではないため、全部、現在形としてもよいのではないのでしょうか。
- (小原委員) 現在形でおかしくないと思います、とにかく統一しておいた方がよいですね。
- (事務局) 統一を図りたいと思います。
- (杉江委員) このリスク管理計画に関することは、第2種の医薬品製造販売業者は対象外なのではないのでしょうか。
- (事務局) 主には第1種が対象となりますが、第2種であっても対象となる場合がないわけではありません。
- (小原委員) 第2種でも一般用医薬品は対象外となっているが、医療用医薬品を取り扱う場合においては、関係してくる可能性はあります。
- (事務局) 足りないとすれば、対象となる医薬品がない場合に、最初に手順書の整備の必要性を聞き取る設問があっても良いかもしれません。
- (小原委員) 工夫をしていただければよいですね。
他、こうした機会であるため、細かいことを述べておけば、今回の改訂箇所外であるが、条文では「手順書」と表現しているところを調査表では「文書」と記載してしまっているところもありました。
- (事務局) この機会に見直しを検討します。
- (小原委員) 続けますが、市販直後調査に関する項目の中で、前半と後半で似たような設問があるのはどうしてなのでしょう。
これは、前半部分はこれからやるものや、進行中のものについての質疑を、そして後半部分は既に終了した事例についての質疑ということでしょうか。
項目の冒頭で、市販直後調査の今後の予定があるかどうか、を質疑するようになっています。そして、それらが「ある」という場合に下の前半部分以降を聞き取るように設定されていますね。
そして、「ある」という場合には、予定か進行中、もしくは実績の2パターンがあると思いますので、下の前半は予定か進行中の場合を、後半は実績がある場合に使用する質疑項目かと推測していたのですが。

- (事務局) 前半部分は、計画書や管理方法の立案を可能とする社内手順があるかどうかを聞き取るものでして、後半は実際に作成された実施計画書などの実績を評価確認する部分となっています。
- 実際の調査は都度の実施計画書に沿って行うこととなることは承知しております、前半部分については、実際にやるという時がきた場合に、きちんとした実施計画書の立案を行う手順となっているのか等、当該調査業務を実現できるだけの予めの管理体制を評価することを意図しております。
- (小原委員) なるほど。しかしながら、そうであれば前半の項目が中途半端というか、質疑項目が不十分な気が致します。
- どこまで細かく聞き取るかは難しいですが。
- (事務局) 改正省令の内容を再度確認し、質疑項目の見直しを行うこととします。
- (小原委員) その他もうちょっと細かい部分になりますが、「等」の位置など、用語の修正をいくつか申し上げておきます。
- (事務局) 確認し、修正検討いたします。
- (小原委員) そして、これも改訂対象ではない元の記述部分ですが、安全確保業務の委託に関する項で、委託に関する業務手順書について、委託先の事業所に備え付けているかという質疑がありますが、この場合は、製造販売業者は委託業務手順書を作っていることが前提となるのでしょうか。
- (事務局) 確認したいと考えているのは、委託先がどのような手順で安全確保業務を行うかが明確であるかどうかというところです。
- 例えば、委託先が同水準の製造販売業許可を取得している場合であれば、わざわざ別途作成した手順書を渡すのではなく、契約にて相手先の手順書に沿って業務を行ってもらうことをもってこの規定を担保しているということも、実際問題として有り得ることと理解しております。
- (小原委員) その通りです。このあたりは委託先が信頼できるに足る業者かどうかの確認も含めて、条文から趣旨の理解が難しいと感じています。
- 実際には、相手方の手順書を活用することが多いでしょうし、元からそうした手順書を整備して業務を行っているという実状こそが信頼性の評価に相当すると思います。
- ところで、法令では、委託安全確保業務に係る手順書等の文書の写しを委託安全確保業務を行う事務所に備え付けていることと規定されていますが、まずは、委託安全確保業務に係る手順書等を作成しているかどうかを確認する必要があります。その中には、条文上は「委託の手順」というのが入っています。
- 相手先の業務手順書を活用することで担保する場合、この「委託の手順」というものは渡していないのではないのでしょうか。
- そのため、質疑項目においては、この「委託の手順」についての作成有無は確認されるべきかと考えます。
- (事務局) そのあたりは、質疑の方法で対応していたところもありますので、検討させていただきます。
- (長尾委員) 小原委員からもありましたが、市販直後調査の項の中で、改正省令の条文を反映でき

ていない箇所がありましたので、確認しておいてください。

(伊井部会長) いただきました内容については、事務局の方で検討をお願いします。

(事務局) ありがとうございました。

ご意見の内容の確認と検討をしまして修正等を行い、メール等で改めて改訂案のご提示をさせていただきます。

そのうえで、改訂を行い、適切な調査の実施を行っていく所存です。

(伊井部会長) ところで、今回の改正GVP省令の施行に伴い、各社手順書の改訂を行われることとなると思いますが、公開している大阪府のモデル手順書も改訂しておく必要があるのではないのでしょうか。

ちょうど薬事法の名称も変わることで、今回の検討部会においては、モデル手順書の改訂を審議するのはいかがでしょうか。

(長尾委員) 大阪府のモデルは、第2種向けのものではなかったのでしょうか。

(事務局) その通りです。しかしながら、第2種でも医療用医薬品を取り扱う場合には対象となりうる可能性がある。

(小原委員) モデル手順書の対象者から考えるに、従前からの市販直後調査に関する手順のように、具体的な必要性が発生した場合に作成する、といった程度のことが現実的ではないのでしょうか。

(伊井部会長) 法律名なども変わりますので、いずれにせよ何らかの見直しは必要ではないでしょうか。

(小原委員) 古いままではよくないでしょう。

(事務局) 次回第2回、もしくは第3回の検討部会において、改訂案をご提示したいと考えておりますので、ご審議をお願いいたします。

(伊井部会長) それでは、事務局より次回の予定などについて、改めて説明いただけますでしょうか。

(事務局) 重ねてのご案内となりますが、次回の第2回検討部会については、10月中旬の開催を予定しております。

近日に、今後の打ち合わせの日程を含めて、メールにて予定調整のご連絡をさせていただきますのでよろしく願いいたします。

(伊井部会長) ありがとうございます。

その他、委員の皆様から質問等、ありますでしょうか。

(質疑なし)

(伊井部会長) 以上をもちまして、本日の議事はすべて終了いたしました。

各委員の皆様は、ご協力ありがとうございました。

では、事務局にお返しいたします。

(事務局) 伊井部会長を初め、各委員の先生方、ありがとうございました。

本日の議事録につきましては、事務局で議事録案を作成し、各委員の先生方に内容をご確認いただいた後、最終の議事録を作成し、各委員の先生方に送付させていただく段取りにしております。

最後になりましたが、各委員の先生方には、大変お忙しいところ、長時間にわたるご審議、本当にありがとうございました。どうか、今後ともよろしく願いいたします。

以上をもちまして、本日の検討部会を終了させていただきます。

以上