

平成27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27年12月2日（水）

14：00～17：00

場所：ホテルプリムローズ大阪
4階 松寿

【参加者】

委員：伊井義則、川合保、近藤昌代、杉江正継、西山謙一、長谷川寿一、八重隆敏

事務局：寒川裕士（薬務課長）寺本正己、平田真吾、久米克佳、濱崎紀行、谷口めぐみ、関根温子、岡田真依、太田垣健人（以上、薬務課医薬品生産グループ）

傍聴者：なし

【欠席者】委員：長尾宗彦

【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①－1：付属書 一連の製造工程

資料①－2：付属書 固形製剤：棚式乾燥工程

資料①－3：付属書 固形製剤：流動層造粒乾燥工程

資料①－4：付属書 固形製剤：攪拌造粒工程

資料①－5：付属書 固形製剤：整粒工程

資料①－6：付属書 固形製剤：打錠工程

資料①－7：付属書 錠剤：フィルムコーティング工程

資料①－8：付属書 錠剤：糖衣コーティング工程

資料①－9：付属書 通知案

資料②：GQP／GVP指摘事項ノート再検討用資料

資料③：来年度の検討課題案

参考資料①：大阪府薬事審議会関係法令・条例・規則

参考資料②：大阪府薬事審議会部会設置規程

【議事次第】

事務局 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、本日司会を務めさせていただきます、薬務課医薬品生産グループの久米です。

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。

本部会は長尾委員がご欠席ですが、専門委員8名中7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ますことを申し

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ます。

寒川
薬務課長

薬務課長の寒川でございます。

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、厚くお礼申し上げます。

皆様方には、本部会の開催にあたりまして、事前打合せ等で一方ならぬご協力を賜りましたこと、また、日頃より本府薬務行政の推進にご理解・ご協力をいただいておりますこと、重ねてお礼申し上げます。

さて、本日の検討部会の議題は2点となっております。

一つ目の議題は、「製剤別バリデーション実施例の検討」でございます。本年度の成案作成に向けて最終の精査段階となっております。

現在、当部会においてご検討いただいている一つである「バリデーションの考え方と実施例」は、業界の皆さまにとっても、調査を行う我々にとっても非常に意義のあるものになると期待をしております。

本年度の成案を踏まえて、来年度以降、他の製造工程に係る実施例の作成へ、円滑につなげていきたいと考えておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

二つ目の議題は、「GQP/GVP指摘事項ノートの再検討」であります。本議題は、前回、本ノートを発出した平成22年以降、本府が実施したGQP/GVP調査において、指摘した事項を本ノートに取り込むものです。このことにより、各製造販売業者が、業務を改善し、適切な業務の推進に役立つものと考えております。

皆様には、忌憚のないご意見をお願いし、本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す。なお、寒川課長は公務のため、席を外させていただきます。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／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①-1 一連の製造工程、資料①-2 付属書 固形製剤 棚式乾燥工程、資料①-3 付属書 固形製剤 流動層造粒乾燥工程、資料①-4 付属書 固形製剤 攪拌造粒工程、資料①-5 付属書 固形製剤 整粒工程、資料①-6 付属書 固形製剤 打錠工程、資料①-7 付属書 錠剤 フィルムコーティング工程、資料①-8 付属書 錠剤 糖衣コーティング工程、資料①-9 通知書(案)、資料② GQP/GVP指摘事項ノートの再検討用資料、資料③ 来年度の検討課題、参考資料① 大阪府薬事審議会関係法令・条例・規則、参考資料② 大阪府薬事審議会部会設置規程 資料は以上ですが、不備・不足などがあればお申し付けください。

事務局

なお、第2回の本部会以降、委員の皆様のご協力により、本日の部会に向けて事前の打ち合わせを行いました。その概略についてご報告させていただきます。

10月28日の事前打合せにおいては、資料①-5、7、8に係る工程の検討を行いました。

11月17日の事前打合せにおいては、資料①-1～7に係る工程の検討を行いました。

また、資料①-9は昨年度と同様、成果物を発出する際に添付する通知の案になります。参考にご覧いただければと思います。

それでは、ここからの議事進行につきましては、伊井部会長にお願いしたい

- 伊井部会長 と思います。よろしくお願ひいたします。
- 伊井部会長 伊井でございます。それでは議事進行をさせていただきますので、どうぞよろしくお願ひいたします。事務局から説明がありましたように、今年度は、製剤別バリデーション実施例の検討を行っておりますが、今回は今年度第1回の検討部会からご審議いただいた結果の最終精査の機会となっておりますので、委員の皆様にはご協力のほどよろしくお願ひ申し上げます。
- 伊井部会長 それでは、早速ですが議題1つ目の議題であります製剤別バリデーション実施例の検討について、審議の程よろしくお願ひいたします。また、事務局より紹介がありましたように、先立っての事前打ち合わせで各委員の皆様よりいただいた意見を反映したうえで再度修正した資料を作成しております。本日はこのワード資料でご説明させていただきます。これは、以前の事前打ち合わせでいただいた意見をもとに修正し、事務局でお気づきの点について修正していただいております。お手元にカラー版の資料をご用意しておりますが、これは修正履歴を残した資料となっておりますので、必要に応じてご活用ください。本日の工程といたしましては、一連の製造工程から糖衣までの8工程でございますので、効率的な議事進行にご協力お願ひいたします。
- 伊井部会長 それでは、一連の製造工程について説明させていただきます。一連の製造工程については、事前打ち合わせでご意見をいただいております、内容についてはほぼ完成できていると考えております。(資料①-1 1. 1について説明)
- 伊井部会長 1. はじめにのところで何かご意見ございますか。よろしいでしょうか。(資料①-1 続きを説明)
- 伊井部会長 2. 評価項目の選定のところで何かご意見ございますか。よろしいでしょうか。有難うございます。(資料①-1 続きを説明)
- 伊井部会長 3. 1 素錠のマトリックス表について何かご意見ございますか。事務局から含量均一性試験ならびに質量偏差試験に対して錠剤含量の均一性という注3を追加いただいております。質量偏差試験の注釈として薬物含量の均一性を付記されているのは、質量に基づいて薬物含量を測定するということを意味するのでしょうか。
- 事務局 下の補足説明のところにも追記させていただいたのですが、得られたデータを統計処理することで、均一性の評価を行ってくださいという意味の注になっております。
- 伊井部会長 委員の皆様、何かご意見ございますか。
- 八重委員 含量均一性試験と質量偏差試験のそれぞれに注の記載があるのですが、質量偏差試験でも錠剤含量の均一性というのを求めているのでしょうか。
- 事務局 今回の製剤はあくまでも質量偏差試験が製剤均一性試験として適用されておりますので、含量の均一性として得られたデータを統計処理して錠剤含量の均一性を評価してくださいという意味になります。
- 八重委員 このマトリックス表は質量偏差試験を適用する素錠のマトリックス表です。あえてこの表に含量均一性試験という項目が設けられている中で錠剤のところでは評価項目としてはBとなっております。
- 伊井部会長 このマトリックス表は、一連の製造工程でどこに重みを置くかという意味でのマトリックス表なので、ここで記載せずに、後半の補足説明に記載してはいかがでしょうか。
- 事務局 後半の補足説明で記載する内容はそのままにした上で、マトリックス表の注を消すということでもよろしいでしょうか。
- 伊井部会長 事務局が言われているのは、(9) 含量均一性試験の『得られたデータを統計処理し、錠剤含量の均一性を評価する』のところですね。

杉江委員 錠剤含量の均一性というのは何を示しているのでしょうか。

伊井部会長 (9) が含量均一性試験そのものとなっておりますので、(9) の追加文言はなくても良いと思います。

近藤委員 八重委員が言われているように、このマトリックス表の注3と(9)の追加文言は要らないと思います。

杉江委員 製剤均一性試験は、含量均一性試験と質量偏差試験のどちらかを選ぶということですね。製剤均一性とせず、錠剤均一性とした意図は何ですか。

伊井部会長 このマトリックス表はあくまで軽重を付けて評価項目を選定するということの事例として記載しておりますので、評価としては質量偏差試験で行い、質量偏差試験に対して追加で統計処理をするということですね。含量均一性試験についてはBなので、リスクに応じて選びましょうということに記載するというのはいかがでしょうか。

事務局 わかりました。それでは注3をすべて消していただいて、次の補足説明のところでカバーすることにしましょう。

近藤委員 補足説明のところでその文言が必要なのでしょうか。統計処理の方法が必ずしも 3σ じゃないという話も出ています。あくまでも一連の製造工程で全体的な軽重をつけるということを目的として資料を作っています。

伊井部会長 基本的には各工程の評価の詳細については、例えば打錠工程については打錠工程のところで評価項目や方法について具体的に記載しております。マトリックス表では、各工程でどの項目を評価項目とするかということを含括的に説明している資料なので、そこに特化した方が読者にとって分かり易いかと思います。

杉江委員 局方に製剤均一性試験が定義されています。我々が違う定義をここに持ち込んで、違う定義の意味を持たせるということをお話していますが、そのようなことをしても良いのでしょうか。

事務局 質量偏差試験、含量均一性試験の言葉に局方で定められた製剤均一性試験の意味以外にプラスアルファで、含量の均一性という意味がここに含まれている状況です。

西山委員 一連の製造工程は製造工程でなく評価項目に着目した検討資料となっているので、詳細な内容をここに盛り込むのはあまり必要ないと思います。読む人が混乱する気がします。

杉江委員 混乱すると思います。局方で言われていることをイメージしてこの資料を読みますので、なぜこのような記述があるのかという話になると思います。

八重委員 私はマトリックス表を見たときに、あくまでも素錠の承認規格において、局方の質量偏差試験が適応されている製剤なので、含量均一性試験というのは局方の含量均一性試験を指しているのではなく、ここは、本来の含量の均一性を見ましょう、という項目であって、仮に質量偏差以外で評価する場合があります、評価の方法として詳細をこの注釈に書く必要はないので、(9)の含量均一性試験のところで質量偏差試験以外の評価として均一性を見る方法もある、ということに記載しているという理解でいました。

事務局 これまでご議論いただいている委員の皆様がそういうご理解であるとすれば、この言葉には局方と同じ意味しか持たせてはいけないと思います。

杉江委員 賛成です。局方のイメージで読みますから。

伊井部会長 そうなるとこのマトリックス表の項目においても含量の均一性と質量偏差と記載しますか。試験と記載してしまうと局方の意味になってしまいます。

伊井部会長 あくまで評価項目なので、そこに試験と記載するのもおかしいと思います。例えば含量均一性と質量偏差という記載だったら、局方と違う意味になるか

- と思います。製剤均一性試験として質量偏差試験を適用される前提にして、ここでは含量均一性と質量偏差とするのはいかがでしょうか。
- 杉江委員
事務局 そうですね。
その場合、個別の工程で含均をいつやるのかとかフィルムコーティング錠の場合はどうするのか、という話が出てくると思います。含量均一性試験という項目は残しておいて、含量の均一性という項目を一つ増やして含量に関する均一性を評価すべきだということをあてはめていくのはいかがでしょうか。
- 伊井部会長
事務局 含量均一性試験に替えて含量の均一性という用語を用いれば、攪拌造粒工程の予備混合ステップに対する注も要らないと思いますし、打錠工程も含量の均一性とするのが良いと思います。
含量均一性試験がBとされているのは質量偏差試験が適用されるけれど、バリデーションの時に念のために含均をやるケースもあるということの意味しているのだと考えます。具体的にここがBでいいのか、Cにするべきなのかという点については皆さんにご意見いただければと思います。
- 近藤委員
事務局 質量偏差試験は、前提条件で入っているので必須なのでAとして、企業側が必要とした場合、ということで含量均一性試験がBになることは理解できるのですが、含量の均一性という項目を新たに設けて、そこに攪拌造粒をCとするのは、必要に応じて予備混合で含量の均一性を評価するという理解でよろしいのですか。
事務局 そうです。
- 八重委員
伊井部会長 そうであれば、局方の含量均一性試験という項目は要らないと思います。
あとで議論しようと思っていたのですが、素錠の打錠工程やコーティング錠のコーティング工程とか、最終的な承認書の規格が全てバリデーションのっ評価項目かと考えると、そうではないと思うのです。そこの兼ね合いになるのかなと思います。
- 近藤委員
事務局 一般の人には理解できないと思います。
誤解を招くのであれば消してください。質量偏差試験が適用だけれども、バリデーションで手厚く含量均一性試験を行うケースもあるということに記載しておかないと分かりにくいと思います。
- 伊井部会長
事務局 試験をとって含量均一性と質量偏差にしてはいかがでしょうか。
質量偏差は試験を残しておくべきだと思います。含量の均一性という評価項目を新たに設けるようにした方が分かりやすいと思います。
- 杉江委員
事務局 純粋に局方で言われているところの定義をそのまま使えば良いのではないのでしょうか。その局方の中には統計的処理で質量偏差試験とかをやっているわけですから、わざわざ下の方に統計について記載する必要はないと思います。くどくなっているような気がします。
- 近藤委員
事務局 (9)の含量均一性試験のところは、評価項目として必須ではないが、必要と判断したら打錠工程のところを設定し、バリデーションで念のために確認するということは今も書いていると思います。そこを、もっと詳しく書いた方が良いでしょうということで評価項目を新たに追加する方法もあるかもしれませんが、統計処理の話はこの一連の製造工程に書く必要はないと思います。
マトリックス表に含量均一性試験という項目がありますが、それを消すという理解でよろしいでしょうか。
- 伊井部会長
事務局 質量偏差試験は必須なのでAにしますが、企業が必要と判断したら含量均一性試験を評価項目として設定しても良いというオプションです。
- 近藤委員
事務局 もともと、Bというのは必ずやらないといけない話ではなく、企業によって念のためにやるのであれば、やる場合もあるということです。
- 事務局 気になるのが、打錠工程ではなく、攪拌造粒工程でCとなっているのは、局

方で言う含均を攪拌造粒工程でやるという意味ではなく、含量の均一性を何らかの方法で確認するという意味であり、これは局方の含均と違う意味を持っているので、少なくともこれは枠から外さないと言われたいと思います。含量の均一性という項目を新たに設けて、そこにこのCを移した方が良いのではないかと思います。

八重委員 私は含量均一性試験の項目自体を含量の均一性という項目に置き換えて、そこに造粒工程や打錠工程のところで含量の均一性の評価が必要であれば、ということにすればいいと思います。

八重委員 混合均一性というのは、ここで注釈が書かれていて、あくまでも素錠が出来上がるまでの造粒の前の予備混合ステップでの均一性を見ますということですよ。そこを使い分けされているマトリックス表なのかと理解していました。

杉江委員 色々な解釈の方法が出てしまうのは、おかしいのではないのでしょうか。

伊井部会長 例えば、攪拌造粒工程は含量の均一性を必要に応じて実施する、打錠工程も含量均一性試験だけではなくて、含量の均一性を必要に応じて確認することになりますので、注釈は1だけでよろしいですよ。

近藤委員 時間もないので、この話は他の工程を見直した後もう一度整合性を考えて決めるということではいかがでしょうか。

事務局 確かに、ここについては全部を見た後もう一度見直すべきだと思います。

伊井部会長 (資料①-1 続きを説明) 何かご意見はありますか。

西山委員 3. 2 3) (9) 含量均一性試験のところなのですが、ここだけ、試験法について記載しているので、素錠のところのように有効成分を確認するため、という書きぶりにした方がいいのではないのでしょうか。

八重委員 ここは含量均一性試験を適用するコーティング錠なので、ここで言う含量均一性試験というのは局方の含量均一性試験のことですよ。

西山委員 ここでは、『個々の製剤中の有効成分を適切な方法で計測する試験法』というように、試験方法について書いています。他のところでは、こういうことを確認するためにこのような試験をする、というように書いてあるので、それに統一してはどうか、という意味です。

八重委員 素錠の質量偏差試験のところについてもそういう意味合いが入っていると思っていたのですが、違うのでしょうか。

西山委員 含量均一性試験にしても質量偏差試験にしても、どちらも有効成分の含量が均一かどうかを確認するものですので、どちらも理由付けは同じようになりますので、『個々の有効成分の含量を確認するために』という表現にした方がよいと思います。打ち合わせの時では、こういう理由はいらないのではという提案があったのですが、全て基本的な説明をした上でどこそこの工程に設定します、という書きぶりになっているのでそれに合わせた方がよいと思うのですが。

伊井部会長 試験法の解説ではなく、何のために、ということに記載するということですよ。

西山委員 そうです。

伊井部会長 ここについてはまた日本語を考えます。有難うございます。マトリックス表についてはよろしいのでしょうか。

伊井部会長 よろしいですか。では、議論が必要なのが4. 参考情報のところに移ります。(資料①-1 続きを説明)

川合委員 4. 1の表で予備混合ステップの混合均一性のところの下から2つめをCに設定していますが、これで良いのでしょうか。リスクが高いのでBとかが良いのではないかとと思うのですが。

西山委員 私も同じところが気になったのですが、『「予備混合ステップの混合均一性」の「造粒品の含量の均一性」に対するリスク』が高いになっていて、右側の『「造粒工程の含量の均一性」の「最終製品の含量均一性」に対するリスク』は低い、となっていますが、そのような製剤は実際にあるのでしょうか。もし明らかでないのであれば記載しない方が分かりやすいですし、実際にあるのであれば記載しておくべきだと思うのですが。また、川合委員が言われたように、リスクが高いのであればCにすることに抵抗もあります。

伊井部会長 あるような気がします。

西山委員 それでしたら、リスクが高いのであれば何らかの評価をしなければならないと思いますのでBにする方が妥当だと思います。

伊井部会長 もともとBにしていたのですが。

西山委員 そういう製剤があるのか、そういう評価を企業がしているのか、疑問に思います。そういう製剤がないのであれば記載する必要はないと思います。

伊井部会長 わかりました。あくまでも参考なので、ここをBにしましょうか。

この項目を記載するにあたり、もちろん内容や文言は分かりやすくしていきます。

伊井部会長 それでは続きまして、棚式乾燥工程についてです。こちらについては既に十分検討していただいておりますし、事務局の方からも特に意見出しは無いようです。

西山委員 2. 1の操作条件の乾燥機の選定条件等のところに『適切な容量の乾燥機構（平行流タイプと通気式タイプ等）や乾燥機を選定する』とありますが、乾燥機はセパレートなのでしょうか。

伊井部会長 日本語が少しおかしいですね。

西山委員 乾燥機構や乾燥機の『や』を『の』に変更するだけで大丈夫だと思います。

川合委員 以前、夏場のことも考えて、モデル事例の排気温度を40℃に変えるというお話だったのですが、30℃のままなのでしょうか。

伊井部会長 ご意見を覚えております。ただ、気化熱で下がりますのであまり問題にならないのではと思います。設定として熱に若干不安定としているので、40℃とするのは高いかなとも思います。ご意見いただいていたのですが、棚式乾燥工程の第1ステップの排気温度が40℃は高いので30℃のままにしました。どうですか。

川合委員 分かりました。以前意見があったのに変わっていなかったから、変更漏れなのかなと思いました。

伊井部会長 他はよろしいでしょうか。有難うございます。

伊井部会長 続きましては流動層造粒乾燥工程です。(資料①-3について説明)

事務局 2. 2のところで、予備混合ステップと造粒ステップを個別に評価していますが、分けて評価するケースはこれぐらいしか考えられないということですか。

伊井部会長 分けるとしたら予備混合と造粒品くらいしかないですね。

事務局 分けるケースというのは、予備混合品の混合均一性が造粒品や最終製品の品質に強い影響を及ぼす場合のみという理解でいいのです。

伊井部会長 そうです。ほとんどの場合、攪拌造粒は、予備混合・造粒が連続で行われますので。造粒のための予備混合という位置づけですので、基本的にはそれほど重要ではないと思います。

事務局 レアケースということですか。

伊井部会長 そうです。製薬会社に対するアンケートの結果でも微量含量製剤では予備混合でも混合均一性を評価している場合があるということでした。しかし、予備混合は評価せず、流動層造粒としてまとめて評価する場合が大半でした。

伊井部会長 (資料①-3 続きを説明) よろしいでしょうか。
事務局 2. 3のところ『平行相対湿度 (ERH)』と記載されていたのですが、FC工程ではERHを水分活性と説明されています。平行相対湿度をERHと略すのが正しいのかが分からなかったため、略称を消させていただきました。

伊井部会長 略称を削除したということですね、わかりました。(資料①-3 続きを説明)
事務局 他にご意見ございますか。
伊井部会長 9ページの造粒ステップの評価基準のところ①~③があると思うのですが、③は①よりもさらに厳しく設定されているようなのですが。
事務局 これは①又は②又は③で評価するという意味です。
伊井部会長 ①かつ②かつ③ではないのですね。
事務局 そうです。あくまでも参考例なので混合工程でもこのような書き方をしています。
伊井部会長 この中からどれかを選択するということですね。
事務局 そういう文言を入れましょうか。意図としては3つ全部するという意味ではないです。
伊井部会長 15%や10%という数字はどこから出てきたのでしょうか。
事務局 発出済みの混合工程の評価から引用しました。
伊井部会長 ③は混合工程とは違って新たに出てきたのでしょうか。
事務局 軽重をつけるために設定しました。造粒品に関しては数字を入れて、予備混合の方は数字をなくとも良いかとも思うのですが。
伊井部会長 10%やRSDが5%という数字については、実際にそのような方法をしている事例があるということでこの数字が出てきたのでしょうか。
事務局 いいえ、先程、説明させていただいた通り、発出済みの混合工程の記載を引用しています。グループ別バリデーションにも5つほどの評価方法の記載があります。

八重委員 部会長が仰っているのは、前のグループ別バリデーションのFDAの事例として③の判定基準が記載されています。
伊井部会長 今は何も書いていないので3つをしなければならないというようにもとれますので、ここから選ぶという文言を入れた方が良いでしょうか。
事務局 我々も3つしなければならないという理解はしておりません。3つ書いてあって、①と③だと①よりもちょっと厳しい③を並べて書いてあるのが気になりました。

八重委員 グループ別バリデーションでは、なお書きで米国のFDAの事例として③が挙げられているので、おそらくそこで補足されています。単純に3つを羅列しているだけなので詳細な内容が見えてこないですね。
事務局 皆さんの誤解がなければ良いのですが、そのあたりが少し気になりました。
伊井部会長 ①の補足的な形で③が記載されるようなことにしたら良いのかもしれないですね。書き方はちょっと考えさせていただきます。

伊井部会長 他にご意見ございますか。よろしいですか。
伊井部会長 それでは、続いて攪拌造粒工程に移ります。(資料①-4について説明)
近藤委員 評価基準については、流動層造粒乾燥工程と合わせたほうが良いのではないのでしょうか。
伊井部会長 合わせます。他にご意見ありますか。よろしいでしょうか。有難うございます。

伊井部会長 整粒工程に関しては、参考情報を削除しただけで、それ以外については、既にご確認いただいた内容からの修正等はかけておりません。
西山委員 6ページの検証事例のところですが、中間・終了の後に50kg時点と記載してありますが、そのあとのスクリーン交換時の後に入れてはどうでしょう

か。スクリーンの交換を50kg時点で行いますので、スクリーン交換の後に入れるのはどうでしょうか。

伊井部会長 はい。ありがとうございます。記載位置を変更します。他にありませんでしょうか。

続きまして打錠工程ですが、事前にご意見をいただいた内容を反映させていただいております。1については日本語の変更等、文言の追加、設備仕様のところ錠剤粉砕機や金属探知機を追加しております。また、供給フィーダーの種類についても最初に記載しております。また、杵・臼欄の変動要因の解説を追加しました。2については、打錠工程の評価のところ、評価項目となりうる評価項目を列挙しているが、すべてが評価項目になるわけではありません。参考項目となる場合もあります。ここで、含量については、承認申請書の規定の基準値内としています。製剤均一性試験については、局方含量均一性試験、局方質量偏差試験に適合することとしています。この注4のところ、評価方法がかかれておまして、製剤の均一性にはというところに、a)については、局方含量均一性試験に適合すること、さらに得られたデータについて、自主規格の1錠中の有効成分の測定値 $\pm 3\sigma$ が表示量 $\pm 15\%$ 以内に適合する。b)については、評価としては、局方質量偏差試験に適合する。ここで先ほど言われた、一錠ごとの推定含量を算出する。得られた測定値について統計処理を実施する。局方質量偏差試験に適合していても基本的には、一錠ごとの推定含量を算出し、統計処理を実施することを意図しています。大きな議論として、バリデーションの評価項目は、評価項目となりうる項目と記載してあり、この中には、参考項目としてもいいものもあるし、バリデーションとは別で承認書に記載している品質のものを得られているかという確認をするといった3つにわけられるところがあります。そこで私が迷っているのは、打錠工程のバリデーションの評価項目というのは、どこまでやればいいのかわからないなど少し思いました。具体的に、評価項目か参考項目かという記載はしていないで、非常に曖昧になっておりますが、どういたしましょうか。

あと、質問ですが、溶出試験が承認書に記載されており、最終的には製品試験をして評価します。ただ、溶出性と崩壊性は相関があるデータがあるという前提で、打錠工程においては、崩壊性試験をするのは、ありでしょうか。

事務局 溶出試験は承認書には記載があるのですよね、そうであれば溶出試験はしていただかなければならないです。

伊井部会長 バリデーションの評価項目としてはいかがですか。溶出試験は必須ですか。

杉江委員 素錠ですよね。

川合委員 最終というのは包装が終わった後でもう一度やるということですか。

伊井部会長 そこまでは、こだわってないですが。

杉江委員 この後に工程があり、その工程がフィルムコーティングとかだったら、話が違ってくるではないでしょうか。

伊井部会長 それはまた別の話ですね。素錠での話です。

事務局 それは、化学的に説明がつくのかどうか、難しい気がします。

伊井部会長 この表に対して、各製造業者がリスクに応じて適切に選ぶということで、よろしいでしょうか。

評価方法で質量偏差試験のところでは、基本的には局方で質量偏差試験を適用するというので、得られた全てのデータについて、自主規格の1錠中の有効成分の推定含量値 $\pm 3\sigma \leq$ 表示量 $\pm 15\%$ に適合する。また、局方質量偏差試験を適用出来ない場合は、得られた質量データについて同様に統計処理をすることで、これは現行のグループ別バリデーション実施ガイドラインか

- ら引用しました。よろしいでしょうか。
- 八重委員 ひとつ確認ですが、質量偏差試験を適用する場合の内容として、現行のグループ別バリデーションに記載があるのですが、増仕込みをしているような医薬品に対する考え方が、ここでは見受けられません。実際、現行のグループ別バリデーションのQ Aのところには、C p 値で管理する方法についても記載してありますが、ここにもC p 値の方法等を記載していただくことは可能ですか。
- 伊井部会長 それは、現行のグループ別バリデーションに書いてあることが一部が抜けているということですか。
- 八重委員 あわせて $\pm 3\sigma$ がどうしてもここでは積極的に、評価基準にしなければならないと見受けられます。表示量 $\pm 15\%$ にたいしての $\pm 3\sigma$ については、やはり増仕込をしている一般用医薬品には、厳しい基準です。おそらく、表示量 $\pm 15\%$ でなければならないのかというところが私の一つの考え方として、できれば、承認規格にて、上限が 15% 以上の製剤があることを考慮していただきたいです。
- 伊井部会長 まだ記載しなければならない内容があるということですね。案という形でご意見をいただき、追記をお願いしてもよろしいですか。
- 八重委員 わかりました。
- 事務局 工程でサンプリンポイントが書かれていますが、初期・中期（製造量が多い場合数時間毎）、後期で得られたデータを統計処理することについて皆様どのようなお考えですか。検体採取のタイミングは重要な項目であると思えますし、コンパクトに集約して記載したほうが良いと思えます。
- 伊井部会長 現行のグループ別バリデーションの記載ですね。時系列的に3～6か所とはどういうことを意味するのですか。
- 事務局 検体採取のタイミングをここにまとめた方がよいのではないかと思います。それは、含量均一性試験と質量偏差試験に特化して別に書いた方がよいという趣旨で申し上げました。
- 伊井部会長 それは、検体によって、評価する項目が違うということですか。
- 事務局 評価項目によって、採取する検体のタイミングというのが、細かく採取した方がよい評価項目もあれば、あまり細かく採取しなくてもよい評価項目もあると思えます。
- 伊井部会長 時間によって違うということですか。ある時間は10項目評価し、次の時間では5項目、次の時間では10項目ということですか。
- 事務局 そこを表現的に別立てて書いた方がよいのか、製造中ずっと評価項目となっているものとわけて書いた方がよいのでしょうか。
- 伊井部会長 みなさんはいかがですか。
- 西山委員 そんなことはしないですね。すべて同じ評価項目でバリデーションは実施します。
- 川合委員 3点が多いということですか。
- 杉江委員 全体的に評価できるようなサンプリングを考えます。全部一緒であると思えますよ。
- 西山委員 まあ、自動運転しているような打錠機では、時間を決めてサンプリングしていますが、製造時間の長いものを除けば、初期・中期・後期が基本になると思えます。
- 伊井部会長 だから表現としてはいいのですよね。製造量が多い場合は、数時間ごとにしたらいいのではないのでしょうか。
- 西山委員 試料が多いからと言って、10サンプルもすることはないですね。だいたいここに書かれている3～6か所が妥当であると思えます。

伊井部会長 時系列的に3～6か所サンプリングを行うというのは具体的にどこをさしているのでしょうか。

杉江委員 3～6サンプリング箇所を決めて初期・中期・後期をサンプリングするという考え方を書いていると思っていたのですが。

川合委員 最初に初期・中期・後期の中で時系列的に6か所を均等に決めるのではないのですか。

杉江委員 そういことですか。各ポイントにおいて、サンプルをどれだけとるかということではないのですか。

事務局 これは行政側では、初期・中期・後期で6か所あれば、初期から1回、中期から時系列的に均等に4回、後期から1回で合計6か所といったようなイメージです。

伊井部会長 ポイントというのは何をさしますか。

事務局 打錠の初期にサンプリングして、中期に、サンプリングして、後期にサンプリングすると時系列的に3か所になります。

一同 なるほど。そういうことなのですね。

川合委員 では時間が長ければ、均等にわけてサンプリングすればいいのですね。

杉江委員 では、そのように考えると長期間かかるものについては6か所でいいかということになるので、削除した方がいいのではないですか。妥当性を考えてポイント数を設定するとしたらいかがですか。

八重委員 みなさまのところでは、前期・中期・後期とサンプリングしたものは全ての評価項目を評価していますか。

杉江委員 状況によりますね。

事務局 そこが気になっているのです。間の中期が多い場合は質量だけをみているところはありますが、要は、どのポイントで何をやる必要があるかが気になります。

杉江委員 すべてはやらないでしょうね。おそらく質量だけをみています。

事務局 文章だけを読むとサンプリングポイントが10ポイントあれば、これは10ポイントすべて製剤均一性もやり、統計学的なこともしなければならぬように読めるので、誤解をされないかが心配です。

伊井部会長 6回サンプリングして6回すべてやっていたら誰も文句はいいませんよね。今おっしゃっていただいているのは、必要であればすべて実施したらいいと思うのですが、あまり変動しないものや、重要でないものについては、割愛してもいいということですよ。

事務局 サンプリングポイントが多ければ、3～6と前回のグループ別のバリデーションに書かれていると思いますが、複数ポイント、3か所以上で手厚い評価をしていただきたいと思います。サンプリングポイントによっては、最低これはやらないといけない項目や状況に応じてチョイスして質量と性状だけ確認するというように決められるのはいいと思います。この記載で意思疎通ができて活用できるかが心配でしたので確認致しました。

西山委員 実際にバリデーションでこのすべてを評価項目にすることはないと思いますので、この前に書いてあるように、以下に管理項目になりうる項目を列挙しているとあるので、そこから各企業で項目を選定していただくことは可能であると思います。場合によっては参考項目にする場合もあると思います。

伊井部会長 それはそうなのですが、事務局がおっしゃられているのは、その選定評価項目を前期・中期・後期の複数のサンプリングポイントの中ですべて実施するかどうかということだと思います。

事務局 いろいろ自由なやり方があると思いますが、3～6というところは変えたくないと思っています。その中で、3にするか、6にするかまたは1時間ごと

- に評価していることもありますので、そういったように複数のサンプリングポイントですべての項目を評価はしておらず、ただ質量の変動をみているだけであるケースがあることをどのように表現したらいいのでしょうか。
- 西山委員 　ただ、バリデーション計画書でやっぱり含量の測定は3ポイントであろうと6ポイントであろうと必ずやっていますよ。そこから考えるとどうなのでしょう。
- 事務局 　計画書でみなさん決められていて、要求されている項目については満たしつつやっておられるとおもいますので、気になっているのは、前項の記載でみなさんをご理解いただけているのであれば、問題ないですが、みなさんが読まれて、これを見ただけでは何をしたいかわからないと思うのであれば、補足説明を入れられてはと思います。
- 伊井部会長 　文言少し考えてみます。
- 杉江委員 　評価項目となりうる項目を列挙しているのはヒントです。その後ろにいくつかの項目は参考項目にする場合があると書いてあるので、すべてやらなければならぬと読める気がします。その文言も考えられてはいかがですか。
- 近藤委員 　でも実際は、西山委員がおっしゃられているようにこの中から錠剤によって、実施する項目を選定し、サンプリング箇所も決めて、計画書を作成し、バリデーションをするということですね。そうであれば、やらなければならないということはなくなると思います。
- 西山委員 　では列挙しているで、区切れればよいということですね。また、いくつかわけてしまえばどうでしょうか。
- 杉江委員 　それでも一緒です。評価項目として設定するもの、参考項目として設定するもの、目的に応じて適切に選択するという文言ではどうでしょう。
- 伊井部会長 　文言等について少しかえてみます。
- 伊井部会長 　時間の関係もありますので、打錠工程はこれくらいにして、フィルムコーティング工程に移ります。(資料①-7について説明)
- 伊井部会長 　2. 3の記載方法について議論したいのですが。バリデーションの評価項目というのは、必ずしも承認書に記載されている規格を評価項目にする必要性はないのではないか、という問いかけを記載しているのですが。ややこしければ取ろうと思いますが、いかがでしょうか。
- 伊井部会長 　とりあえずここについては取っておきます。(資料①-7 続き及び①-8について説明) フィルムコーティング工程についてはフィルムコーティング工程についてはほぼ案が完成しておりますので、糖衣工程に関してもフィルムコーティング工程でのご意見を反映させていただいて、またメールベースでのご意見をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。
- 伊井部会長 　バリデーション全般に関して何かご意見ございますか。
- 西山委員 　最終的には誤記載等の修正はするのでしょうか。
- 伊井部会長 　します。またお気づきの点がございましたらご連絡お願いいたします。
- 一同 　(内容について概ね了解した。)
- 伊井部会長 　それでは、2の議題に移ります。GQP/GVP指摘事項ノートの再検討について、事務局の方からご紹介いただきます。
- 事務局 　資料2のGQP/GVP指摘事項ノートの再検討用資料を準備させていただいております。5年ぶりにはなりますが新たに、新規事例や事例の改訂を行っていかうと考えています。ノート案を作成するにあたって、今回事務局の方でそれぞれの事例について新規の事例として追加するか改訂事例どちらで検討していくかご説明させていただきます。
- 新規収載する事例として、GQPでは、CSVがこの5年間で新たに入っ

てくる事例となりますので、新規事例として掲載していこうと考えています。またGVPについては、厚生労働省の通知もでておりますが、安全管理情報の収集から安全確保措置の実施に関して、副作用等報告が遅延しているため、そういったことがないように「安全管理情報の収集から安全確保措置の実施に関して、情報入手日が副作用等報告の期限の起算日であることを手順書等に明確に規定し、今後、当該報告を遅延させないこと」とノートに記載し、注意喚起を図っていきたいと考えています。また、医薬品リスク管理計画に関しても、新規に出てきている事例なので、医薬品リスク管理計画の実施について、今後実施予定とのことですが、進捗管理の手段を手順書等に明記の上、実施するようにしてくださいという事例をメインした上で、類似事例として、GVP手順書において、医薬品リスク管理に関する内容を反映させてくださいという事例を掲載しようと考えています。

また、改訂を行う内容といたしまして、全体を通してと内容といたしまして、法律の文言の改訂や、GMP事例集の番号の改訂、総括製造販売責任者を医薬品等総括製造販売責任者への変更、ホームページのURL変更を行う予定です。

GQPについては、市場への出荷の管理のGQP-6の内容に関して、内容を拡充するために指摘の背景等を改訂し、市場への出荷の管理記録は、回収等の有事の際に必要な旨を記載して拡充したいと考えております。また、回収処理に関して、ラピットアラートや中間報告について現在記載がございませんので、何らか記載をしようとかんがえております。また、文書及び記録の管理について、GQP及びGVPにおける文書及び記録について、使用しなくなった日、利用しなくなった日の定義を（共通-14）の補足資料に、「所定の期間とは、」を説明として入れようと考えております。

GVPに関しましては、安全管理情報の収集のGVP-4の類似事例として収集した安全管理情報のうち、品質保証責任者が把握する必要がある情報については、文書により安全管理責任者より品質保証責任者へ文書により報告する運用としてくださいという事例や、医療関係者からの安全管理情報の収集に関し、追加情報が必要な場合の再調査について規定することを推奨しますという事例を挙げたいと考えています。また、安全確保業務の委託については、GVP-20に新たに規定された再委託に関する内容を追記し、拡充するとともに類似事例の受託者が受託安全確保業務を適正かつ円滑に行っているかどうかの確認を行ってくださいという類似事例に追記し、内容の拡充を図っていきたいと考えております。

- 伊井部会長 何かご意見・ご質問はございませんか。
- 近藤委員 新規収載事例の安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案のここに記載されている中程度の不備についてなんですが、手順書にその内容を書いていないだけで、中程度になるということですか。それとも遅延するから中程度ですか。どちらでしょうか。
- 事務局 遅延して、なおかつ管理がはっきりしておらず、社内で周知されていなかったためです。
- 近藤委員 おそらく大阪の製販で、遅延の発生する可能性のある会社はすくないのではありませんか。起算日の内容を書いていないだけで中程度になると見えますので、指摘のランクについては工夫してほしいです。
- 杉江委員 これは、背景を分かり易く書くのですよね。
- 事務局 はい。ここでは、指摘事項のみを記載しております。背景ありきの中程度です。
- 近藤委員 では遅延をさせたら中程度ということになるのですか。

- 事務局 遅延しているかつ、情報入手日が明確に記載されていないといったことが、中程度の一因ではないでしょうか。単純に、入手日の明記がないといったことだけで、中程度は出しません。
- 近藤委員 ここでは、背景がないので、今おっしゃっていただいた内容がみえないです。内容が記載いただけたら、納得できます。
- 事務局 ノート化していく中で、どのような書き方が、皆様にとって有益かという中で、背景あつての指摘のランクがかわってくると思います。ノート案を作成していただく中で、却下される場合もあります。
- 長谷川委員 このリスク管理計画の推奨の②ですが、予定がないことから、手順の見直しというのはどういうことでしょうか。要は予定がないから手順書に書いていなかったということですか。私は書いておくべきであると思います。医薬品リスク管理の適用の範囲の通知の中に新たな安全性に関する懸念というのがあり、先日も酸化マグネシウムの件があつたように、何が起ころうともおかしくないの、追記しておくべきだと思います。
- 近藤委員 この背景含めたノート案はいつ作成ができますか。
- 事務局 今回ご紹介させていただきました事例でノート案を作成していこうと考えていますので、来年度以降になります。
- 長谷川委員 再委託についても、企業によっては、再委託の必要性がないから手順に規定していないという会社もあると思います。
- 事務局 再委託が必要になった際、参考になるような書き方がいいかと思います。
- 八重委員 RMPの件ですが、1種と2種を使い分けられるようなノートの記載になりますか。
- 事務局 はい。
- 西山委員 先ほどの酸化マグネシウムの話ですが、もともと酸化マグネシウムは第2種の製販がほとんどです。
- 長谷川委員 あくまでも何があつてもおかしくないということで手順書には書いておくべきであるという意見です。
- 西山委員 あとこのCSVというのはどちらかというとGQPというより、GMPの方の指摘が多いと思います。GQPの方が多いのでしょうか。
- 事務局 割的にはGMPの方が多いと思いますが、GQPでもそれなりに指摘が出ています。
- 西山委員 分かりました。
- 杉江委員 出荷判定の際などですね。
- 伊井部会長 それでは、GQP/GVP指摘事項ノートについては、先ほどご説明いただいた内容を来年度のテーマとして検討していこうと思います。
- 伊井部会長 バリデーションに関して確認すべき事項を失念しておりました。今回検討致しましたバリデーションに関しては、今日ほぼ合意をいただいていると思いますが、一部追加で検討しなければならない事項もございますので、メール等でご確認いただきまして、来年1月の大阪府の薬事審議会で成果物として報告させていただきたいと考えております。薬事審議会の意見を踏まえまして、大阪府から指導時の参考資料として、3月か4月に通知として発出していただく予定です。以前薬事審議会の方から、成果物を作成するだけでは不十分であるという意見があり、作成したものを広くわかりやすい形で啓蒙する必要があるという貴重なご意見をいただいております。平成26年度から本年度までのバリデーションの成果物について、たとえばですが、日薬連等の研究会等で成果物を発表して、啓蒙を図りたいと考えていますが、いかがでしょうか。

一同 (了解)

伊井部会長 また、日薬連で了解が得られましたら皆様にご連絡致します。
伊井部会長 それでは、次年度の検討議題についての確認を行います。一連の製造工程～糖衣コーティングまでは平成27年度の成果物として発出する予定でございます。28年度につきましては、包装工程（PTPとボトル）、軟膏剤を対象とした、連合工程と充填工程です。そして液剤を対象とした溶解混合、濾過、充填、これらの工程を対象に検討したいと考えております。皆様ご了解いただけますでしょうか。

一同 (了解)

伊井部会長 GQP/GVP指摘事項ノートについても、今回の検討部会で検討すべき項目が明確になりましたので、来年度背景や肉付けを行い、引き続き指摘事項ノートについても検討させていただこうと考えていますが、よろしいでしょうか。

一同 (了解)

伊井部会長 本日の検討部会については以上となります。

以上