

平成27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27年10月6日（火）

14：00～17：00

場所：大阪府咲洲庁舎23階
（まち側）共用会議室6

【参加者】

委員：伊井義則、川合保、近藤昌代、杉江正継、長尾宗彦、西山謙一、長谷川寿一、八重隆敏

事務局：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

【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①－1：一連の製造工程での各製造工程に対する評価項目の設定に対する考え方と事例（案）

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 発出済実施例（総論）：PQの改訂

資料②：GQP/GVP指摘事項ノート再検討用資料

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 それでは、定刻となりましたので、ただ今より、「平成27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」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いただきまして、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久米と申します。

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。どうぞよろしくお願いたします。

本部会は専門委員8名全員の出席がございましたので、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ご報告いたします。

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る予定でしたが、やむを得ず欠席を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より代読をいただきます。

寺本
医薬品生産
グループ長

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、特に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」であります。本議題は、既存の本府グループ別バリデーション実施ガイドラインを大きく見直すものであります。

現在、当部会においてご検討いただいている「バリデーションの考え方と実施例」は、業界各社にとっても、GMP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しております。

「バリデーションの考え方と実施例」の完成に向けて、より活発な議論を期待しております。

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、前回のノートを発出した平成22年以降、本府が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、簡単ではございますが、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／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 一連の製造工程での各製造工程に対する評価項目の設定に対する考え方と事例(案)、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 発出済み実施例編(総論)の一部改訂、資料② GQP/GVP指摘事項ノートの再検討用資料、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 資料は以上でございますが、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1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をさせていただきます。

6月30日の事前打合せにおいては、本部会でお配りいたしました資料の①-1～8に係る工程の検討を行いました。

8月24日の事前打合せにおいては、資料①-1～5に係る工程の検討を行いました。

8月25日の事前打合せにおいては、資料②に係る検討を行いました。

- 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と思いを。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。本日の議事進行をさせていただきますので、ご協力をどうぞよろしくお願ひいたします。
- それでは最初の議題である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検討をさせていただきます。まず、審議に入る前に情報共有させていただきます。昨年度の薬事審議会で本部会に対して、業界等に参考となる資料を作成するだけでは不十分であり、成果物を広く啓蒙していくことも必要であるというご意見をいただいております。それを踏まえまして、今年9月に製薬協の品質委員会のGMP部会で本検討部会の概要並びにバリデーション実施例の紹介をさせていただいております。ご参考までにご紹介させていただきます。
- それでは、本論に入らせていただきます。最初の案件が一連の製造工程についてです。この一連の製造工程につきましては、事前打ち合わせでご検討いただきまして、その意見を反映させたバージョンについてご紹介させていただきます。基本的には事前検討会にてご確認いただいておりますので、主に変更点のご紹介をさせていただきます。追加でご意見等ございましたらその都度、ご意見等よろしくお願ひいたします。(資料①-1 1.について説明)
- 杉江委員 1.2の3行目ですが、『評価項目をどの工程の評価項目とすべきかとの横方向からの検討を加える』のところなのですが、評価項目をどの工程の評価項目とダブっているように感じたので、修正したいなと思うのですが、『評価項目をどの工程で評価をするべきかを横方向からの検討を加える』としてはいかがでしょうか。
- 伊井部会長 それでは、『評価項目をどの工程で評価をするべきかを横方向からの検討を加えることにより・・・』という表現でよろしいでしょうか。
- あと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。
- ほか、1.に關しましてご意見ございますか。なければ、2.の評価項目の選定ですが。(資料①-1 2.について説明) 2.1.3) 検証ステップのところですが、クオリフィケーションという単語を削除しようと思ひます。
- 杉江委員 なくても良いのですか。
- 伊井部会長 PQの話もあつてクオリフィケーションの用語を追加したのですが、追加しない方が分かり易いと思ひました。残しておいた方がよろしいでしょうか。
- 杉江委員 PIC/Sのアネックス15が改訂されているでしょう。そこでバリデーションという言い方でなくクオリフィケーションがよく使われていることもあつてクオリフィケーションを入れたのですか。
- 伊井部会長 そういふこともあつて入れたのですが、考え直すと分かり難くなると思ひ、削除しようと思つたのですが。いかがいたしましょうか。
- 杉江委員 でも、ここにしか入ってないですよ。
- 伊井部会長 そうですね。ここだけなので全体的にみると違和感があるかなと思ひます。
- 杉江委員 そうですね、ちょっと浮いているので、削除で良いと思ひます。
- 伊井部会長 それでは削除ということでよろしいですか。
- はい、有難うございます。(資料①-1 2.について続きを説明)
- 2.について他に何かご意見、ございますでしょうか。
- 西山委員 3) 検証ステップのところなのですが、下から三行目の『当該バリデーションの責任者は、何故、その項目を評価項目としたかを明解に回答でき、その根拠資料を速やかに提示できることが期待される。』という所なのですが、誰に回答して速やかに提示するかが明記されておらず、行政の方なのか、実際のバリデーションの責任者なのか分かりにくいので、例えば『当該バリデー

- シオン担当者は、何故、その項目を評価項目としたかを明確に理解することが期待される』のような文言にした方が良いのではないのでしょうか。
- 伊井部会長 『何故、その項目を評価項目としたかを明確に理解することが期待される』ですね。他の方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。はい、有難うございます。他に **2.**に関しましてご意見ございますか。なければ **3.**評価項目の設定例です。(資料①-1 **3.**について説明)
- 八重委員 部会長の方で各社に造粒工程に対する評価項目に関するアンケートをとっていただいて、現実的なお話をしていただき、均一性については設定することは少ないと修正していただいたのですが、一連の工程中の攪拌造粒工程はこの表でいうとすべてが×になってしまいます。
- 伊井部会長 ×に関しては、全く設定しないというのではなくて、設定することは少ないという意味です。
- 八重委員 設定することは可能ですが、実際に設定が必要な事例は少ないとの意味ですか。
- 伊井部会長 この一連の製造工程の資料の作成の意義のあるところだとは思いますが、どこで最終製剤の含量の均一性を確保するかということの重み付けかなと思います。要は、一部先ほど申し上げました攪拌造粒工程の混合均一性のところで、最初の混合ステップで混合均一性を評価されている会社もあるのですが、そういう会社で多いのは、含量が非常に低くて、混合ステップで均一性をある程度担保しておかないと、後の工程でいくら頑張ってもなかなか均一性が担保できない、そういう場合は設定されているようです。
- 八重委員 そうですね。ただ今のお話だと、今回は前提条件が原薬の含有率が高いから混合の均一性の評価は必要ないということですよ。単純にこのマトリックス表だけを見たときに攪拌造粒工程だけが、この前提条件だと、×であればなんにもやらなくていいのかなというように見える。実際に、仮にこういった工程があった時に全く、含量は別として、こういった均一性について何か押さえておくファクターとかはないのでしょうか。
- 伊井部会長 どのステージで確認するかということです。**PQ**で確認するのか、工業化研究等で確認するのかということがまず大きな前提条件となります。この記号に関しては、下の注釈を見ると分かると思うのですが、×という記号からは実施しないという印象があります。以前も、事例検討会だったかもしれませんが、○を◎、△を◎、×を△にしてはどうかというご意見もあったのですが、そういう変更も可能です。そうするか、補足のところで分かりにくいですが混合均一性のところで『製剤均一性試験として質量偏差試験が適用できる程度原薬含有率であるため、攪拌造粒工程に設定する必要性は低い』という背景を記載しているため、現行の記号表記のままとしても誤解は無いのではと考えます。
- 杉江委員 ×というのはやらなくていいという風に見えるけれども、下の注釈のところで×というのは評価項目として設定することは少ない、という風になっているのでやる場合もあるということですよ。
- 伊井部会長 そうですね、意味としてはやる場合もあるということです。
- 杉江委員 前は▲とかではなかったですか。
- 伊井部会長 以前、そういう記号を用いてはとの提案もありました。
- 杉江委員 ×というのはイメージ的にやらなくていいと思ってしまう。
- 伊井部会長 ではここを変えますか。確かに一般的な印象としては、×とするとやらなくていいと思いますよね。
- 杉江委員 下の記号の説明文を見ないかもしれないですよ。▲だったら何か考えるでしょうね。

伊井部会長 ▲ですよね。
杉江委員 ▲です。
川合委員 私どものほうでもアンケートを取った時に、ここはもっと後ろで評価するということがほとんどの回答だったので、実際は限りなくやらないに近いということだと思います。乾燥後とか整粒後にしか意味がないのではないかなという理解です。

杉江委員 設定することは少ないということですね。
川合委員 個別のバリデーションとの整合はどうかと思います。
伊井部会長 文言は残すのですが、記号の印象で、確かに×はやらなくていいという印象ですね。
川合委員 今仰っているのは、×は×で別のところに残しておいて▲にするということですか。
杉江委員 別のところというのは、どこでしょうか。
川合委員 他にも×がいっぱいありますから。
伊井部会長 杉江さんが仰っているのは、記号の印象だけで評価項目に設定することは少ないということはそのままにしておいて、記号としての×は要らないということでしょうか。
川合委員 そういうことですか。
杉江委員 ×としてしまうと断定しているような気がします。
伊井部会長 それではここは▲にしましょうか。
杉江委員 後ろに参考項目の設定は要りますか。そこまでは要らないですか。
伊井部会長 参考項目は別途検討してくださいというのがございます。仮に▲にして対象外となったところは（－）にしますか、それとも×としますか。
杉江委員 それはこのまま（－）でいいのではないか。
伊井部会長 対象外というのは、普通に考えて評価項目になりえないということですからね。それではここだけ変えましょうか。どうしても×だとパッと見でやらなくて良いという印象が一般的にはあります。▲にして、頻度が違うということで、○は評価項目としている率が高くて、△は中ぐらい、▲は非常に低い、でよろしいでしょうか。

事務局 こちらのマトリックス表なのですが、○は評価項目とすることが多いとのことですが、必須で行われているような評価項目はないということでもよろしいですか。可能性として多いという項目を○としているということでもよろしいでしょうか。

伊井部会長 そうです。通常、○と表記していると必ずというようになることが多いと思うのですが、一部の会社さんから、絶対に百パーセント評価項目にするというような記載はまずい場合があるのではないですか、ということで場合が多いという文言を入れた方がいいのではないかというご意見をいただいて、現状の表記となっています。

事務局 はい、わかりました。
あと、棚式乾燥工程で評価項目として設定する場合があるという項目に定量項目があると思うのですが、これは打錠工程に行く前に棚式乾燥工程で評価項目に設定する場合があるという補足説明を入れる必要はないですか。

伊井部会長 ここで△としている理由は、前提条件のところでは原薬安定性で高温や高湿度下で僅かに分解するとしておりますので、棚式乾燥工程では△とさせていただきます。

事務局 前提条件があるから、ということですね。
伊井部会長 はい。それと、マトリックス表の性状の項目で棚式乾燥・整粒・混合工程が△となっていますが、性状を評価項目とする事例が非常に少ないようですよ。

で×に変更したいと考えています。ご異論がなければ×に変更します。先程の話から、×を▲に変更するかもしれません。マトリックス表のところはよろしいでしょうか。

事務局 八重委員と意見が重複すると思うのですが、前提条件があつて、それについてマトリックス表があつてそのあとに補足説明とつながるのですが、これは前提条件ありきの表であり補足説明なのか、素錠一般論のお話なのか分かりにくいのですが、この表はどちらの位置づけなのでしょう。

伊井部会長 前提条件を強く反映しています。こういった条件の場合のマトリックス表というように作成しています。

事務局 それでは、攪拌造粒工程のところの含量均一性試験のところは、前提条件でいくと×かーという理解になると思うのですが、それで良いですか。

伊井部会長 そうですね。ここをどうするかですよ、全くなしにするか。

事務局 前提条件でいくとーだが、錠剤一般論だと一部やっているところもあるという理解をしているので、コンセプトとしてどちらを取ったらいいのでしょうか。現状の×でいいと思うのですが、下の補足説明のところでは前提条件とは違うけれども、例えば含量が低いようなものについては攪拌造粒工程の中で含量均一性をみるケースがあるということを説明された方が良いでしょう。

伊井部会長 9) のところでしょうか。表現方法を考えます。

事務局 はい、そのようにお願いいたします。あと、マトリックス表の項目で一つだけあるのですが、これまでのグループ別バリデーションの中で触れていた含量の均一性については、ここでいうと打錠工程でいうところの質量偏差試験であったり含量均一性試験であったりというのが一部関係すると思うのですが、そういった項目については、今回は入れなくてよろしいでしょうか。行政側としては、混合の均一性と打錠時の含量の均一性を評価項目としていただきたいです。

伊井部会長 打錠工程については含量均一性試験として設定する場合があります。これまでだと、時系列で初期・中期・後期からサンプリングして、平均値±3σが基準値内に入っていることを確認してくださいと一般的にお願いしているところであったのですが、そういったところというのはこの含量均一性試験や質量偏差試験で網羅されるのか、それとも単純に局方という含量均一性試験を指しているのであつて、含量の均一性とはまた違う位置づけなのかということも分からなくて。混合のところでは混合均一性という項目が一つ立っているのですが、最終の打錠品に対する含量の均一性については含量均一性か質量偏差ぐらいしか項目にないのかなと思います。

伊井部会長 質量試験はもともと質量偏差試験に適合しているので○という形で、望ましくはやはり質量偏差試験だけではなく自主的に実際に原薬の含量均一性を評価した方がより好ましいということで△としています。

事務局 おそらく個別の打錠工程の中では色々なバリデーションでやっていただきたい内容が具体的に話に出てくると思うのですが、言葉だけですが含量均一性や質量偏差という文言でバリデーション時にやっていただきたい含量の均一性の評価とリンクするのかが分かりにくいです。

伊井部会長 用語ですか。

事務局 そうですね。

八重委員 仰りたいのは、先に出されているグループ別バリデーションの均一性の考え方とここでいう含量均一性については日局の質量偏差試験に適合と書いているので、これは日局を使うのであつて、混合均一性などバリデーションでやるような項目は±3σが基準値内いわゆる承認規格に入っているという考え

方が本来この評価として上がるのではないかということですよ。グループ別バリデーション自身の考え方、統計的な処理をどう生かすのかということについてはちょうど議論している最中と理解しています。

事務局
八重委員

そうなのですね。承知いたしました。

実際、混合均一性のところは統計的な考え方を、過去のグループ別バリデーションを反映して入れなければならないかなと思います。但し、先ほどの話の中で気になるのが、 $\pm 3\sigma$ という具体的な統計処理の方法を入れるのか、ざっくりと統計的な処理を行うことという記載で済ませていただくことが可能なのかが気になります。実際に均一性のところでやっている例えば OTC の話でいくと、増し仕込みをおこなう製剤が比較的多いので、 3σ が承認規格の上限付近になるケースがあり、例えば工程管理値で C_p 値にて評価されていれば均一性は担保できると見方ができる多角的に統計処理を行うという意味の記載にできればと思います。

事務局

打錠工程については色々難しいところがありますので、他の工程と比べるとまだ少し進み具合が進んでいないのかなと感じたのですが、おそらくその打錠工程の中で具体的にお話が出るのだらうと思います。過去のグループ別バリデーションにもあるように、評価がなかなか難しいものについてどうするかといった話についてもぜひ皆様のご意見をいただきながら反映していくのだらうと思っています。既に発出された混合工程の中の例でいくと、これをやるべし、という書き方よりは色々なやり方について例示を出して、以下の方法が考えられる、というような記載方法になっておりますので、おそらく同じような書き方になるのだらうと思っています。その中で、皆様の実情を踏まえながら色々な評価方法・評価基準をご提示いただいて完成版になれば良いかなと考えています。

伊井部会長

錠剤の定量や含量均一性についてはもう一度検討させていただいて、部会メンバーにもご確認いただこうと思います。

伊井部会長

他にマトリックス表で何かご意見ございますか。よろしいでしょうか。なければ **3)** の補足説明のところに移ります。(資料①-1 **3.1**) について説明)

伊井部会長

3.1 に関して何かご意見ございますか。よろしいでしょうか。それでは、**3.2** フィルムコーティング錠についてです。(資料①-1 **3.2** について説明)

事務局

このマトリックス表について何か意見ございますか。

事務局

フィルムコーティング錠なのですが、原薬の安定性、特に光に対して極めて安定という前提条件が設けられているのはどういう意図なのでしょう。フィルムコートであれば、熱や湿度については工程中に影響が出てくると思うのですが、光が影響を与える因子であるというのはなぜなのでしょう。

伊井部会長

内容には影響しませんが、前の工程と合わせる意味で熱と湿度だけにしておきましょうか。

八重委員

なければ **3)** の補足説明について説明いたします。

参考に教えていただきたいのですが、マトリックスの中に流動層造粒乾燥工程の造粒後のバグフィルターのふるい落とし等で不均一になる可能性があるとのことだったのですが、改めてそれらを確認していただいた後に含量均一性が確保できるという感覚で△になったのかなと思うのですが、その辺のところはふるい落とし作業がされた場合でも問題ないということですよ。

伊井部会長

粒度によって含量が違う場合がありますので、資料の **3)** の補足説明のところでは、含量の均一性だけになっているのですが、このところに『粒度別含量等の』を入れようと思います。流動層造粒乾燥工程で薬物の量を測定している場合が散見されたのですが、その対象としては粒度別含量が設定されて

います。要は粒度によって薬物の含量が異なる場合が多いので、そういう意味でこの項目を入れさせていただきました。流動層造粒乾燥工程のところで、『流動層造粒乾燥品は、造粒品と微粉品により、含量が異なる場合があるため、適切な規格を設定することが必要である』となっていますので、ここも『粒度別含量等適切な規格を設定することが必要である』という風に変更しようと思います。

流動層造粒乾燥で粒度別薬物含量を評価項目としている事例が予想していたよりも少なくなかったことが意外でしたね。(9) ですが、粒度別含量等の含量の均一性ということで、粒度別含量に限定したわけではないですが、そういった含量の均一性を評価するということを入れておきます。(12) は承認規格の適合確認のためということを記載しています。一連の製造工程の変更点等をご紹介させていただいたのですが、何かございますか。

事務局

2 ページ目の西山委員のご意見をいただいて修正されたところなのですが、どのようになったのか確認をお願いします。おそらく、この文章の主語は品質保証部門等の者が確認することが有効であり、その場合担当者は当然ながらそのことについて深く知っておいてすぐに回答できるように準備しておくことが必要であるという文章だと理解しています。しかし、そうなりますと、品質保証部門の方が確認した時に、旧ですと、すぐに回答ができて、かつ根拠資料まですぐに提示できることが求められる、という内容であったのが、品質保証部門の方が確認した時に担当者は明確に理解することが期待される、という内容で、文章的におかしな感じになっていると思います。品質部門のQAの方からバリデーションについて確認を受けたときに、担当者は理解することが期待されるということではなく、担当者は速やかに回答できるように準備しておいてという文章だと思うので、どちらかという、修正前の方が良かったと思う。

伊井部会長
事務局

元に戻しますか。

文章的にかみ合っていないかなという印象を受けたので、また色々のご意見をいただきながら修正していただければと思います。

伊井部会長
伊井部会長
事務局

日本語の修正ということですね。ありがとうございます。

続きまして、棚式乾燥工程に移ります。(資料①-2について説明)

2 ページですが、変動要因の技術的情報のすぐ下のところに、『変動要因のうち重要なものに関する技術的情報を以下に示す』という文言を他の工程と合わせるという意味で入れていただければと思います。

伊井部会長
事務局

文言の追加ですね。ありがとうございます。(資料①-2について続きを説明)

2.2.2) の検体採取部位ですが、『乾燥の程度は上下方向に若干の差異がある可能性があるため』と記載されているのですが、こちらの差異についての検討はどこかで行う必要があるということに記載しておく必要はないでしょうか。乾燥の機構から、表面から乾いていって下が乾きにくいということが大前提にあるので、全体を採取部位として下さいとしているのです。差がある場合は上部と下部で別々の検体、と明確に書いていないのですが、当然、評価をPQか工業化研究のところ乾燥の程度を評価したうえで、表面と下部で大きなばらつきがあるなら、別々に検体とする必要があるし、そうでないなら全体を採取部位とする、ということです。ここにもう少し記載した方が良いですか。

事務局

ここ以降にもつながってくると思うのですが、全体を採取部位とするべきでなく、上部と下部を別々の検体にする必要がある場合に、誤って全体を採取部位とすることがないように、どこかに対策を書きおいた方が良いのではないかと思います。

伊井部会長 特段の理由がなければ、上下全体を検体採取箇所にするればいいのですが、乾燥だけでなく、含量が変わる場合もある、下部に原薬が特異的に偏析する場合もあるので、そういった差があるのか差がないのかということ、検体採取箇所を決定する前に検討するべきだと思います。全体にするのか、別々にするのかは予め決定しておいてくださいということです。

事務局 これは、全体を混ぜたうえでサンプリングするというのではなくて、別々にとってということですか。

伊井部会長 検体の取り扱いで、『検体採取箇所の全体を採取部位とした場合は、容器に検体を入れ所定回数、反転させ評価検体とする』と書いておきまして、『上部と下部を別々の検体とした場合は、別の容器に検体を入れ、所定回数反転させ、評価用検体とする』と書いています。

事務局 上部と下部というのは、トレーが何段かあってその上部・下部という意味なのですか。

伊井部会長 トレーの中の上面と下面です。分かるように何か入れた方が良いですか。

事務局 最初に読んだときは、各採取箇所からとったものを混ぜてしまうのかなと思ったのですが、今お聞きして層のという所がわかったのですが、もしかしたらわかりにくいかもしれないですね。

事務局 トレー内のという言葉を入れても良いかもしれないですね。

八重委員 上層と下層の表面と底の乾燥具合が違うということですよ。

川合委員 たとえば **5cm** くらいあったら、上と下とで乾燥具合が違うということ。

伊井部会長 日本語を少し考えさせていただきます。

事務局 検体採取箇所についてですが、これは他工程でもそうなのですが、混合工程の時は図があって分かりやすかったのですが、もし可能であれば図を入れていただきたいのです。

伊井部会長 わかりました。検体採取箇所を例示する図を追加します。有難うございます。

伊井部会長 **2.2** はよろしいでしょうか。あと、**7** ページの試験検体の検体量ですが、他の工程と表現を合わせて、分析に必要な量というように変更します。背景を説明しますと、混合工程からバリデーションの資料を作りましたが、混合工程では試験検体の採取量は非常にクリティカルな項目ですので、採取量にも重点を置いて詳細に書いたのですが、他の工程ではそれほど試験検体の採取量が品質評価等への影響を与えることはない、検体採取量というのは、試験に必要な適切な量ということにさせていただきます。**(3)** の評価基準のところの下から **2** 行目の『次工程の分解の程度も考慮して』と書いているのですが、これを削除させていただこうと思います。ここまで書かなくても、原薬等の分解が懸念される品目に関しては原薬含量や純度試験に関する項目を設定するというようにさせていただきます。

事務局 モデル事例で確認させていただきたいのですが、「**2.プロセスバリデーションの実施までに**」の製造条件のところ、トレーの方向転換やほぐし・かきまぜについての記載があるのですが、それを踏まえたモデル事例は設定されていないのですか。

伊井部会長 そうですね。適格性評価のあたりのところに、前回ご意見いただいたところを反映させたのですが、作業性の向上や異物混入のリスクを低減するためにほぐしやかきまぜは行わないことを目標に設定したということを入れようか悩んでおります。文言では書いていたのですが、やっぱり入れた方が良いですか。

事務局 そうですね。敢えて入れていないのですね。

伊井部会長 敢えて入れてないです。基本は、手を加えないというか、人間が介入すると異物が入るなどの色々なトラブルの原因となります。入れておきましょうか。

事務局 そうですね。そういった場合はどうしたら良いのかというところは **Q&A** になるかと思えます。

杉江委員 モデル事例の **2)** に『大きな塊があると分解が進む傾向が確認された』と書いてあるのですが、ほぐしを行わないなら消しても良いのではないのでしょうか。

伊井部会長 ほぐしというか、最初の整粒というか、大きな塊があると乾燥させるのに時間がかかります。

杉江委員 逆に塊以外のところで分解が進んだりします。

伊井部会長 そういう場合もありますね。温度が上がりすぎたりして分解が進んだりします。どうでしょうか、とっておきましょうか。削除してもよろしいですか。

伊井部会長 他になければ **Q&A** のところですが、日本語の記載を変えさせていただきます。(資料①-2 **Q&A** について説明)

事務局 棚式乾燥工程の **Q&A** の **A3** の文章が途中で終わっています。

伊井部会長 再度日本語を検討します。

事務局 また、モデル事例の性能適格性評価の乾燥時間のところで、『乾燥工程の終了は、排気温度で管理するため、乾燥時間は参考値として取り扱う』と記載されていますが、プロセスバリデーションの実施までに、の乾燥時間のところでは『乾燥を乾燥時間又は排気温度の何れかで終了するか決定する。作業管理性からは乾燥時間が、被乾燥物の特性のバラツキが確認されている場合は排気温度が選択される場合が多い。』と記載されていますので、どういう観点から乾燥工程の終了を排気温度で管理することを決めたのかを記載しておいた方が良いのではないかと思います。

伊井部会長 事例で排気温度を設定したのは、途中で分解が起きるので乾燥を第1段階と第2段階に分けているため、排気温度で管理するように設定しました。

事務局 モデル事例の最初のところでは、製造条件等の設定の経緯のところに、今、部会長が仰った内容を入れておいた方が良いのではないのでしょうか。

伊井部会長 なぜ排気温度で管理するように設定したか、理由が分かるようするということですね。他に何かございますか。

事務局 先ほど、『大きな塊』についての記載を削除したと思うのですが、下のリスクの低減のところに、『被乾燥物を **12mesh** の篩で篩過し速やかに乾燥が進むようにした』との記載があるのですが、こちらの文章との関連はないのでしょうか。

伊井部会長 関連はありますが、日本語がおかしいですね。仰るように大きな塊があると問題があるので、篩過で予備的なほぐしをしています。

事務局 上の文言を少し変えられるということですか。

伊井部会長 それでしたら、篩で篩過する理由を入れましょうか。日本語を直します。他はよろしいのでしょうか。有難うございます。

伊井部会長 続きまして、流動層乾燥造粒工程です。(資料①-3 について説明)

事務局 1. 2の(8)のところの水分モニタリングについてなんですが、五感を研ぎ澄ませて設定条件設定することも重要であるという部分で、五感の話はちょっとバリデーションの話としてはそぐわないのでしょうか。

伊井部会長 以前の検討会で五感等の記載は、バリデーションの実施例にはあまりそぐわないのではないかという意見を受けて、大薬協品質常任委員会で説明させていただいたのですが、五感等の記載はすごく重要な内容なので入れた方がいいのではないかと強いご意見があったので、原文のままとさせていただいていますが、いかがでしょうか。あくまで要望なのですが、ここで言いたいのは当然評価できる客観的パラメータで設定していくのですけれども、今この状態が流動層造粒乾燥としていいのかというのは、職人さんの世界じゃないですけど、目で見て今の状態が良いときの水分、風量等を数値にして残し

ていくということで、こういったところが重要なので、原文のままをご提案しております。

- 事務局 五感という言葉が文書化できるのかという点です。
- 伊井部会長 文書化という意味ではなく、ここで言いたいのはこれがベストですよという状況というのは五感によって設定する、つまりその時の条件が再現できるようにいろんなパラメータを数値化してその条件を再現していけば良いと考えます。ベストな流動状態は機械やコンピューターでは判断できません。職人の目で見るのが重要であると思います。あくまで条件を設定する際にこういった五感が重要ですよということです。五感に関する文章は、攪拌造粒工程でも削除していません。以前削除してくださいと言われたのですが、攪拌造粒工程を作成された方も出来たら残して欲しいとのことでした。
- 川合委員 おそらく生薬でも、機械でやるよりも、人の感覚で分かるものが現実にあるので、この意見を強く言っておられるのではないですかね。
- 杉江委員 書くのであれば技術者の深い経験によって製造条件を設定することも重要であるといった形で書くにはいかがでしょうか。
- 近藤委員 制御盤上の指示値のみをみて判断するのではなくという文があるため、五感の方が優先するととられるとそれはつらいと思います。
- 伊井部会長 そのように解釈されると少しまずいですね。最初紹介の部分に文言を入れるのはどうでしょうか、たとえば冒頭の流動層乾燥造粒工程の説明箇所に入れてはいかがでしょうか。
- 西山委員 弊社でも打錠や整粒と比較して、造粒は、非常に人の感覚が強いというのは担当者がよく言っていますで、やはり人の感覚は非常に重要であると思います。ですから言葉尻ですよ、たとえば外観や手触りといった人の感覚系については残して、五感を研ぎ澄ませてという文言を削除して、言葉をうまくまとめていけばいいのではないのでしょうか。
- 伊井部会長 まとめるのですが、その記載の場所ですけど、たとえば冒頭の流動層造粒工程の説明に記載すればすっきりと収まるのではないかと思います。あくまで紹介なので流動層造粒乾燥工程は、変動要因が多いので、そういったことにも注意して、製造条件を適切に設定してください、と前の方にあくまでも紹介というように書くのはいかがでしょうか。
- 近藤委員 別に書く場所としては、あの場所でもいいんじゃないですか。
- 西山委員 川合委員がおっしゃられたように、水分の状況のところに入れるのがいちばんいいと思います。
- 近藤委員 製造条件の設定をすると書くからつらくなるのではないかと。条件を設定することを五感ですようみえるからひっかかる。ただ経験がいることには変わりがない。
- 伊井部会長 でもベストな製造条件、特にこの流動層であれば、流れをみて五感でみて、それで再現しようと思えば、いろんなパラメータをひっばってきて、それを明確にして再現性を証明する。
- 杉江委員 押し出し造粒も水の加え方が湿度によってもかわってくると思いますので、経験値にする方がいいのではないのでしょうか。五感というのはないかな。
- 事務局 正直、行政としては、このような文章は非常につらいです。
- 伊井部会長 それでは削除しましょうか。気にしているのはこの資料が誰のためにあるかということです。メーカーの現場ではこんなのは当たり前だということになります。
- 川合委員 現場では、赤外線水分計の結果を待っている余裕はないかなと思います。
- 伊井部会長 でも現実バリデーションという相容れないところがありますね。とりあえず、大阪府様のご意向として、これは削除ということでよろしいでしょうか。

事務局 申し訳ないです。

伊井部会長 行政の方にはこういったことが非常に重要であることをご理解いただけたら
なと思います。次に7ページの2. 3のところ、含量の均一性のところは
粒度別含量等のという文言を入れさせていただきます。

事務局 すみません、ひとつ前の2. 2のところなのですが、『流動層造粒乾燥工程が
終了すると、一般的に、バグフィルターや缶体等の払落しが行われるため、
検体採取の対象は、大量の造粒品の上に微粉が層状に覆った不均一なもの
となる』と記載されているのですが、通常バグフィルターからの払落しは工程
中に定期的に行われると思いますので、最後に払落しを行った時だけ微粉が
製品と大きく異なる品質になる、ということでしょうか。

伊井部会長 仰る通り、造粒の途中で流動を止めて、バグフィルターからの払落しをして、
また造粒をするということを何度か繰り返して、乾燥が終わったら最後に、
いわゆる造粒中はウェットな状態でフィルターに付いていますが、乾燥する
とバグフィルターに付いている微粉も全部は取れませんが、大半の物がどさ
っと落ちますので、表面の数センチは微粉であることが多いです。

事務局 乾燥後の分ということですね。

伊井部会長 そうです。乾燥工程が終了するとバグフィルターからの払落しがあるので、
ここには書いていませんが、造粒時にも定期的にはバグフィルターから払落し
が行われていますが、その微粉はまた造粒される可能性がありますので、こ
れとはまた別かなと思います。

伊井部会長 同じページのところですが、ここも『粒度別薬物含量等の適切な規格を設定
することが必要となる場合がある』という表現に変えさせていただこうと思
いますが、よろしいでしょうか。あと2. についてはよろしいでしょうか。

事務局 含量の均一性のところなのですが、造粒工程のバリデーションの評価項目に、
含量の均一性を確認することは一般的なのでしょうか。『流動層造粒乾燥品は、
造粒品と微粉品により、含量が異なる場合がある』と記載されていますが、
これは造粒品で含量の均一性を確認するということは一般的に行われている
のでしょうか。

伊井部会長 する方が比較的あったという感じです。もちろん、全てが全てをやっている
わけではないので『適切な規格を設定することが必要となる場合がある』
と記載しています。

事務局 それは錠剤を作っている会社さんで、ということですよ。

伊井部会長 具体的な数字はわからないのですが、2～3割くらいは粒度別含量を測定さ
れていたと思います。ですので、そういう場合もありますし、造粒工程では
含量の均一性をチェックせずに、打錠前の混合工程で含量の均一性を担保し
ていらっしゃる会社さんが7～8割くらいだったと思います。

事務局 モデル事例のところ、含量の均一性についてのお話が出てきていなかったの
で確認させていただきました。

八重委員 ご指摘の但し書きの流動層造粒乾燥品というのは、いわゆる製品ですよ。

伊井部会長 いや、色々ですよ。そのまま顆粒剤として、その場合は整粒工程が入ると思
いますが、そういう場合もあると思います。

八重委員 錠剤の一連の流動層造粒乾燥工程ですけれども、但し流動層造粒乾燥品を製
品とする場合は、というように読んでいたのですが、あえて、流動層造粒乾
燥品と書いているので、これをそのまま最終製品、いわゆる顆粒剤等として
使う場合は適切な規格を設定して下さい、という意味だと思っていました。

伊井部会長 顆粒剤でなく、錠剤でも含均はします。特に剤型を限定しているのではあり
ません。含均の適合が必要な場合を対象としています。3. 2で1) が結合
液調製工程、2) が造粒工程となっているのですが、上のステップを見ます

と結合液調製、原料仕込、予熱・混合、造粒となっています。攪拌造粒工程を見ますと、予備混合についても記載しているのですが、一方流動層造粒乾燥工程に関しては抜けているので、ここに、必要な場合は混合ステップで混合均一性を評価する場合があるという文言を追記しようかなと思います。これも事例を反映しています。流動層乾燥工程でも予備混合がありますので、含量が低い場合はこの工程で混合均一性を評価している品目もありますので、それを反映した記載にしようと思います。

伊井部会長 (資料①-3 続きを説明)

事務局 Q4を流動層造粒乾燥工程に入れたのはなぜでしょうか。流動層造粒乾燥機以外についてでも言える内容だと思います。

伊井部会長 作者の方が流動層造粒担当で、こういうケースもあるのでQ&Aに入れて欲しいとのことです。仰るように、攪拌造粒機でも同じことが言えます。

事務局 わかりました。有難うございます。

伊井部会長 ほかに、流動層造粒乾燥工程で何かございますか。

西山委員 11ページの乾燥工程なのですが、評価基準・参考項目は下表を参照と書いているのですが、参考項目っていうのはこの表の右上だけが該当するのかなと思うのですが、それ以外はすべて評価基準に該当するように見受けられます。粒度分布のところなどには横線(一)が書かれているので評価基準なのか参考項目なのかが分かりづらいのではと思うのですが。

伊井部会長 具体的にどうしたら分かりやすいでしょうか。

西山委員 箇条書きの方が分かりやすいのではないかと思います。評価基準はこれで、参考項目はこういうのですよ、という箇条書きの方が分かりやすい気がします。

伊井部会長 限定されないような書きの方が良いですかね。必ずしも評価項目でなく参考項目となる場合がある、そういう意味ですね。

西山委員 はい。

伊井部会長 有難うございます。他はよろしいでしょうか。

伊井部会長 時間が許す限り検討させていただきたいと思います。次は攪拌造粒工程です。(資料①-4について説明)

事務局 2.2の検体採取のところなのですが、混合ステップと造粒ステップがどういふステップかという説明が特に記載されていませんので、最初の「攪拌造粒工程とは」のところで説明を入れておいた方が良いのではないのでしょうか。

伊井部会長 わかりました。有難うございます。

事務局 あと、2.プロセスバリデーション実施までに、のところで2.1.1)が造粒機の準備となっているのですが、他の工程では、機器の選定となっているので統一をお願いいたします。

伊井部会長 選定ですね。

事務局 製造条件のところで、流動層造粒工程では、投入順序、投入形態という項目を設定されていたと思うので、記載内容を統一した方が良いのではないかと思います。

伊井部会長 項目として投入順序、投入形態を追加ということですね。

事務局 2.3のところなのですが、他の工程との記載の整合性という意味で(1)評価項目、(2)試験検査の検体量、(3)評価基準のような記載にははいかがでしょうか。

伊井部会長 こういう形に変更させていただきますけれどもよろしいでしょうか。一連の製造工程との整合性もとっています。

事務局 2ページ目の1.1変動要因と1.2変動要因の技術的要件という項目のところなのですが、全体との整合という意味で三点ございます。まず一点目が

1. 1 変動要因の直前の文章なのですが、他の工程では1. 1 変動要因の直後に来ていますので、統一をお願いいたします。二点目としまして、今転記いただいた文章なのですが、他の工程、例えば流動層造粒乾燥工程では『アウトプットと考えられる主要な品質はこれであり、これらに影響する変動要因を以下に示す』というように具体的な項目の記載があるのですが、ここにはございませんので、今後皆様のお知恵を拝借しながら、可能であればここにも具体的な項目を記載いただければと思います。最後なのですが、1. 2 変動要因の技術的情報の粒子径と造粒時間について、こちらが1. 1 の変動要因のところには記載がないのですが、私の理解では、構成としては変動要因の中で特に重要なものを1. 2 に具体的に記載すると思っていましたので、1. 1 に記載がないのに特に重要なものとして1. 2 にいきなり出てくるのはどうなのかなと思いました。粒子径は原材料の項目でいうと何になるのでしょうか。

- 伊井部会長
事務局 粒度分布ではないでしょうか。
仰るように、粒度分布か粒子形状をひっくるめて粒子径と表現しているのかもしれない。造粒時間というのは操作条件にあてはまるのかなと思いました。全体と見比べると、重要なものの中から特にピックアップしているように見受けられましたので、ご検討いただければと思います。
- 伊井部会長
事務局 下の造粒時間も検討が必要でしょうか。
そうですね、造粒時間については今のところ記載が見受けられませんでしたので、ご検討をお願いします。
- 伊井部会長
事務局 有難うございます。他はよろしいでしょうか。
モデル事例のところで、処方の、おそらく精製水の計算が間違っているのではないかと思います。精製水が17.5kgと書いているのですが、7.5kgではないでしょうか。
- 伊井部会長
事務局 修正かけているのに直っていないですね。それと、大薬協から意見が出たのですが、精製水でいいですか、それとも水でいいですか。統一はするのですが、中の記載をどちらに統一させたらいいでしょうか。
通常は精製水ですよ。常水ではないですよ。
杉江委員 製造用水です。局方で規定されていますでしょう。生薬は常水を使うとか。
伊井部会長
事務局 水でよろしいですか。
そうですね。
- 伊井部会長
事務局 有難うございます。それでは、時間もおしておりますので、一つご検討いただきたい事項がございます。冒頭に申し上げましたが、薬事審議会で当部会や当部会の成果物をより有益なものとするため、医薬品等基準評価検討部会の設置をご存知かどうかとか、今まで作ってきた成果物に対する客観的なご意見などを適切な時期にいただいて、それを今後の活動等に反映していけば良いかと考えていますが、そのあたりについて大阪府のお考えをご説明いただけないでしょうか。
本府としましては、医薬品等基準評価検討部会というのがどれくらい浸透しているのかということとそのほかに過去の成果物、現在作成中の成果物についてどれくらい浸透しているのかを大阪の製造業者にアンケートをとって今後の医薬品等基準評価検討部会活動の方向性を示せればと思っております。現在バリデーションの実施例について検討しておりますので、そちらがいったん終了して、その内容がある程度浸透した段階で一度アンケートをとり、状況を把握し、今後の医薬品等基準評価検討部会の方向性の検討を進めていければと考えております。具体的なアンケート項目については今後検討を進めてまいりたいと考えております。

伊井部会長 有難うございました。ただいまの大阪府のお考えに対してご意見等ございましたらお願いいたします。我々も頑張っているつもりなのですが、外から見たらどういふご意見があるのか非常に興味のあるところでございますし、そういったご意見に添えていくのが我々の使命でもあると思いますので、今後ともアンケートの素案等の作成にご協力をお願いいたします。

事務局 よろしくお願いいたします。

(5分間休憩)

伊井部会長 それでは次の議題のGQP/GVPの指摘事項ノートの再検討に移らせていただきます。前回の部会中に、各委員の協力によりまして、新たにGQP/GVP指摘事項ノートに追加・記載・改訂したりする必要のある事例について絞り込みを行いました。その結果を事務局から紹介いただけるということなので、ご紹介をお願い致します。

事務局 本日は委員の皆様のご意見を踏まえ事務局でまとめました事例案についてご紹介をさせていただきます。まず全体的に今回、対応する項目といたしましては、法律名称の変更、GMP事例集が改定されたことに伴う番号の変更、総括製造販売責任者の変更に伴う名称の変更、大阪府ホームページのURLの変更に伴う変更については、今回の改正であわせてすべて対応させていただきます。また、薬務課で検討することとなっております文書及び記録の廃棄につきましては、継続しての検討をすすめてまいります。また、経営陣のコミットメントについては、ICHQ10で各業者皆様にご検討いただいているということでございますのでノートに記載することは、今回は必要ないのではないかと考えております。個別の事例につきましては、順番にお話しさせていただきます。

(資料②について説明)

伊井部会長 ありがとうございます。只今、大阪府様からご説明いただきましたGQP/GVPの指摘事項ノートの変更点等につきまして何かご意見ございましたら、よろしくお願い致します。

近藤委員 ○○の安全確保措置の一環として、添付文書の改訂が行われていたが、この安全確保措置の決定以降に市場への出荷判定が行われた製品について、改定後の添付文書が確実に添付されていることが、わかるようにすることについて、現在、添付文書は6カ月ルールがあり、3条件がととのっていたら旧版は6カ月前のものを使用できるので、ここの改定後の添付文書が確実に添付されていることが、わかるようにすることという指摘は変えたほうがいいのではないかという気がします。あと、もう一点が、GVP省令上、正しいかどうかわからないのですが、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とあるが、起算日というのは、情報入手日も入るのか、情報入手日の翌日からになるのか、どちらになりますか。大家協の部会のメンバーは情報入手日の翌日ではないかという意見がありまして、これはどちらが正しいですか。

事務局 申し訳ありません。これは再度確認させていただきます。

近藤委員 もし起算日が、情報入手の翌日で、入手した日を含まないのであれば、翌日というのがわかるようにしたほうがいいのではないかと思います。

事務局 はい。ご意見ありがとうございます。

長谷川委員 入手日がDay 0です。起算日については平成26年2月26日付事務連絡「副作用報告に関するQ&Aについての改訂について」のQ-14に入手日「0日」

が示されています。

事務局 翌日が1日目ということよろしいですか。

長谷川委員 はい。そうです。そのため、15日報告とか30日報告は起算日がそのようになっています。

伊井部会長 参考にお聞きしたいのですが、よくグリーンブックが出てくるのですが手順に書いてなくても、グリーンブックに書いていけばよしとするのでしょうか。

長谷川委員 会社の手順には私はだいたい入れているのですが、参考ですが、今回、ある会社に業務改善命令がでて、同社のホームページにそれに対する回答書が掲載されています。改善命令で指摘を受けたのが「本国の手順を参照する」となっていたけれども、日本の手順書に入れなさいという指摘で、ポリシー他をいれたということが書いてあり、必要なところは入れないといけないと認識しました。

伊井部会長 そういったところで、当然、ひな形はそれでいいと思うのですが、たとえばそのものを手順に入れて承認するか、望ましくはグリーンブックに書いてある内容をもんだうえで自社の手順書に起算日の定義を明記する。そういうふうにはいかがですかね。

長谷川委員 書いてあると思います。

長尾委員 追加情報を入手した際の起算日の考え方などいろいろと決まりがあるので、そこまでは通常、手順書には書かれていないと思います。手順書とグリーンブックが必要で、副作用報告の際には、グリーンブックの細かいところも見ながらやっておられるのではないかと思います。先ほどの情報入手日と起算日の考え方については、基準になるところなので、手順書に書かれていると思います。

伊井部会長 そういうのを書くとインパクト強すぎますかね。専門家にとっては、そんなのはあたりまえで、肌についていると思うのですが、手順化していないと思います。

長尾委員 手順書にはそこまで全部を記載するのではなく、あくまで手順書は手順なので、そこまでは書いてないと思います。

伊井部会長 GQPとGVPで文化が違うのですね

長尾委員 そうですね。手順書とグリーンブックを見られているのではないのでしょうか。

伊井部会長 近藤さんから何件か意見をいただいていたのですが、補足等はございますか。

事務局 おっしゃっておられたのが2点あると思いますが、まず安全確保措置については、現在の法体系にそぐはない指摘ではないかという話だと思います。そちらのほうについては、ノートにのせるではなくて、今後の調査の中で皆様に周知していくのがいいのではないかと思います。

長谷川委員 それはどっちですか。5ページの一番上ですか。

事務局 はい。

長谷川委員 私も、これはちょっとどうされるのかなとお伺いしようと思っていたのですが、薬機法が施行され、施行規則が改訂され、これについては施行規則にあります。GVP省令も改訂されましたが、GVP省令には出荷判定をしなさいとか、6カ月以内のものを添付しなさいとかは、追記されていません。GVP省令で改訂があったところは、再生医療医薬品とリスク管理計画と再委託ぐらいです。従ってこれに関して、今後チェックリスト入れられたり、調査事項に入れられたり、どうしていかれるのか検討事項と考えます。

事務局 昔々の何年も前の添付文書を入れてしまった場合は、会社としてどうなのか。

長谷川委員 それはもう回収ですかね。これはちょっとひどいですね。

事務局 2年前に改訂したのを、改訂前のものを入れていたという事例ですね。

長谷川委員 昔はルールがなくて、関連部門と議論したことがあるのですけれども、でもやっぱりこうあるべきで、6カ月いう文言があるけれども、そのあとにはできるだけ速やかにという文言があって、それが優先されるべきです。GVP省令には、例えば、添付文書をパッケージに入れて封かんしなさいとかの記載は見られません。ですからそこから始まって、新しい添付文書の封入に今回の特例措置ができて、猶予期間が6カ月になったことでどの範囲までGVPに含めるのかということは検討が必要だと思います。

事務局 これを直ちにノートに乗せるのは適切ではないのかと思います。また最終的な話は、また内部で検討させていただきます。

伊井部会長 当然指摘ではなくて、推奨事項として、指摘事項ノートに記載いただければ、製薬会社での社内業務の円滑化に大きく寄与できるものと思います。

長尾委員 GVPのところに入れるのではなくて、共通のところに入れるのがよいと思います。この指摘の背景がどうかですが、2年後というのが関わってきたりするのですよね。

事務局 そうですね、今の法体系の6か月からもオーバーしています。

長尾委員 これは、相当前の事例になりますよね。

事務局 前回のノートを作成して直後ぐらいのはなしですね。

長尾委員 過去に極端な事例があったということですね、まあでも改訂された添付文書が確実に添付されていること確認してくださいというのは、実際はどうやって確認するのですかね。

伊井部会長 書くとしたら、そういうことを社内で、システムに対応することを推奨いたしますとするのがいいのではないのでしょうか。社内調整は難しいところもあるのですが、ある意味指摘事項ノートに記載されていれば、ここに書いているじゃないかと、そういう使い方も出来る。他何かご意見ありますか。

杉江委員 特にGVPの方なのですが、第2種のGVPは第1種のGVPと違いますので、その辺のところを明確にノートに区別しておいてください。

事務局 書き方をどう書かということもあるのですけれども、これは第1種製販業者だけが対象ですよと書くべきか、備考欄に対象第1種と書いた方がいいのか。

杉江委員 そうでしょうね。第2種だからといって第1種のことをやってはいけないということではないのでね。そういう意図で作っていただいた方がいいのではないのでしょうか。

事務局 ご意見ありがとうございます。

川合委員 この資料は、最終事務局で検討して、掲載するかどうか検討するのですか？

事務局 内部で検討致します。もう一度検討し精査させていただきます。

長谷川委員 5ページの上の2番のところがクエスチョンになっていますが、昨年9月1日に事務連絡でQAがでていて、そのQ-16にこれに関して明確に書かれていますよ。

事務局 ありがとうございます。

伊井部会長 他よろしいでしょうか。

八重委員 3ページ目の文書及び記録の管理の部分の、使用しなくなった日、利用しなくなった日の定義を記載のところ、今大阪府の考えでは使用しなくなった日と利用しなくなった日の区別を定義づけされているようなものはございますか。

事務局 こちらのほうに関しては通知に記載してあるとおりの考え方で大阪府では運用しております。

八重委員 例えば、GQPでは使用しなくなった日、GVPでは利用しなくなった日かつGVPに関してはQ&Aで利用しなくなった日については、どういう日なのかというのがありますので、そういった定義づけをされるという意味合い

でお聞きしました。

事務局 おっしゃられるように、通知や事務連絡、Q & Aで書かれている内容をそのまま考えております。

八重委員 一点だけ確認したいのですが、大阪府のモデル手順書の文書及び記録の管理の項目がありますが、そこにGQPの部分では教育訓練の履歴については、利用しなくなった日とされています。ここの部分で根拠となる通知等はございますか。あるのであれば教えていただければと思います。

事務局 わかりました。確認させていただきます。

伊井部会長 今回、現状をご紹介していただきましたが、今後薬務課から具体的な形で追加や改訂をご提案いただき、評価検討部会を検討するという流れでよろしかったでしょうか。

事務局 そうですね。また行政内部の方でも検討させていただいて改めてご提案させていただきます。いただいたご意見を踏まえつつ指摘事項ノートの再検討をすすめていきまして、事務局で今後案を作成していこうと考えていますのでありがとうございました。

伊井部会長 それでは時間となりましたので本日の審議会は終了させていただきたいと思っております。

伊井部会長 それでは、今後の予定について若干相談させていただきたいと思っております。今年度は2つのテーマを検討しておりまして、本日、各製造工程に対するバリデーション資料を確認いただきましたが、今後、工程間の整合性確保のための見直しを行う必要があり、その見直しには相当の時間を要します。一方、1月の薬事審議会で今年度の審議結果(成果物)を報告する必要があるため、年末の第3回検討部会において、成果物をほぼ確定することが必要と考えています。

そのため、今後も何回か事前打合せの機会を設定したいと思っておりますが、いかがでしょうか？

(異議なし)

事前打合せについて、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 伊井部会長よりお話のありました第3回医薬品等基準検討部会の開催予定は、12月頃を予定しております。

また、先ほどから部会長から説明がありましたように、1月の薬事審議会で成果物を上程する必要があり、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、10月28日の事前打合せ以外にも事前打合せを開催する可能性があると考えております。

また、次回事前打合せまでの間、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っております。

なお、事前打合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。

長谷川委員 アンケートをして纏めるのは来年度以降ですか。

事務局 そのように考えております。

伊井部会長 アンケートの内容についても吟味しないといけません。

伊井部会長 ありがとうございました。

その他、委員の皆様から質問等、ありますでしょうか。

(意見なし)

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き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、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