

平成 30 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 30 年 6 月 26 日（火）

14 時 00 分～17 時 00 分

場所：大阪府公館

【参加者】

委員：伊井義則、川合保、坂根紀子、杉江正継、土屋啓子、長尾宗彦、  
西山謙一、八重隆敏

薬務課長：菱谷博次

事務局：松岡秀幸、中嶋覚子、米田ゆか、阿久根真人、岩田未来、岡田真依、  
太田垣健人、服部友加子（以上、薬務課製造調査グループ）

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：大阪府における GMP 指摘事項ノート追加事例案一覧表

資料②：医薬品製造販売 GQP / GVP モデル手順書 改訂案

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 定刻となりました。ただ今より、「平成 30 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」を開催させていただきます。本日は、委員の皆様方には、ご多忙のところご出席くださいます、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、薬務課製造調査グループの阿久根です。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。

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、大阪府健康医療部薬務課長の菱谷より挨拶させていただきます。

薬務課長 みなさんこんにちは、薬務課の菱谷でございます。本当に暑い中、ご出席

いただきありがとうございます。また、日頃から大阪府の薬事行政にご協力いただきましてありがとうございます。

最近話題になっておりますが、製造販売承認書と製造実態に齟齬がある、報告義務の対象である副作用が定められた期間に報告されていない、ということが大きな問題になっており、昨年、国は製造販売三役のあり方を示す通知が発出されました。大阪府としましては、現場の立ち入り調査をしておりますので、国の三役通知に基づいて、改めて、こういうところを見ますよ、という通知をお示しさせていただき、今後の立ち入り調査の方向などをご提示させていただいたところでございます。現場の都道府県は、国が危機感を持っておられるのと同様に、大阪府としても何らかの対応をしなければならないという考えでございます。製造販売業・製造業の世界というのは、具体的にどうしたらよいのか、なかなか分かり難い部分がございます。医薬品等基準評価検討部会におきまして、製造販売業者・製造業者の皆様が取り組む際に役立つような成果物を作っていきたいということで、今までにもこの検討会を開催しております。昨年度の当部会では、GMP指摘事項ノートの改訂・医薬品製造販売業のGQP/GVPモデル手順書の改訂を、2か年計画で行うこととしており、今年が2年目になりますので成果物を作っていきたいと思っております。色々のご負担をおかけすると思いますが、どうかよろしく願いいたします。

ひとつ話題を変えさせていただきますと、6月18日に大阪府で地震が起きました。水道が3日程で、ガスが約1週間で復旧し、それが早かったのか遅かったのかよくわかりませんが、ライフラインは回復しているところでございます。また、危機管理ということで熊取の原子力の研究所は大丈夫かどうか、堺の湾岸地域のコンビナートで毒劇物の漏れや爆発はなかったか、ということはすぐに確認し、大丈夫だったというところがございます。しかし、残念なことに死者5名、負傷者348名であり、被害は大きかったと思っております。また、全壊は3件、半壊は14件、一部損壊が7450件ということで、多くの都道府県の方や南の市町村の方にご協力いただき、罹災建築物の緊急チェックを行っていただくための専門家の派遣をしております。今後は、罹災証明、どの程度潰れているかという証明書を至急に発行し、税制的な支援を受けていただくためにも、薬務課の職員もこれから現場に赴き、今までにやったことがないような罹災証明の手続きをしていくこととなります。今回は大きな地震がありましたが、医療機関や薬局はほとんど無傷であったため、大きな体育館に皆さんが集まって、医師や看護師が、救急の医療を行うといった救護所の開設はなく、病院に薬が安定供給されたため、私共としても大きな仕事はありませんで

した。救護所などができた場合は、卸さんをお願いして、通常の医療機関ではないところに緊急的に、医薬品を調達していただくという交通整理は行政の仕事になってくると思います。現在、108カ所の避難所に、261人の方が避難されており、夜ひとりになると心細いといった精神的な部分で残られている方もいらっしゃると思っております。大阪府といたしましては、ご自宅に帰っていただくよう通常生活の支援をする、また、先ほどの罹災証明の発行を高槻市、茨木市、枚方市を中心に協力してやっていきたいと思っております。今回は大きなお願いをすることはありませんでしたが、いざという時には皆様方にも医薬品の安定供給のためにいろいろご協力いただきますようお願いいたします。

少し長くなりましたが、地震については収束に向かっているということをご皆様にお伝えさせていただきまして、本日のご挨拶にさせていただきます。本日はどうぞよろしくようお願いいたします。

事務局

ありがとうございました。続きまして、本年度、最初の検討会となり、昨年度と委員及び事務局のメンバーが変更となっておりますので、本日の出席者について、簡単に自己紹介をお願い致します。（委員→事務局の順に自己紹介。）それでは本日の会議資料を確認させていただきます。

○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：大阪府におけるGMP指摘事項ノート追加事例案一覧表

○資料②：医薬品製造販売業GQP／GVPモデル手順書改訂案

○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

以上6点お配りさせていただいておりますがなにか不備不足などありましたらお申しつけ下さい。

当検討部会について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。なお、今年度は、薬事審議会にて提示する成果物の内容調整のため、進捗状況によっては第3回検討部会までに必要に応じてワーキングの開催も考えております。ワーキングを開催することになった場合は、その都度日程調整のご連絡をさせていただきます。また、ワーキングの際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たいと思えます。今年度の予定について、質問などありませんでしょうか。それでは、ここからの議事進行につきましては、伊井部会長をお願いしたいと思います。それでは伊井部会長よろしくようお願いいたします。

伊井部会長

伊井でございます。これより、議事を進行させていただきます。よろしくお願い致します。まず初めに、今年度の当検討部会の議題についてですが、

昨年度より引き続き、大阪府におけるGMP指摘事項ノートの改訂及び医薬品製造販売業GQP/GVPモデル手順書の改訂の2題とさせていただきます。今年度末には、成果物としてこれらの資料を発出する予定としております。それでは、検討に移ります。本日の議題は2題となっております。1つめの議題は、GMP指摘事項ノートの再検討についてで、昨年度第3回部会で選定した追加事例をノートの形式にまとめましたので、当該内容について皆様にはご審議いただきます。2つめの議題は、医薬品製造販売業GQP/GVPモデル手順書の再検討についてです。こちらについては、主に昨年度第3回部会でご意見をいただきましたGQP手順書の「変更管理に関する手順」の改訂、GVP手順書の「医薬品リスク管理に関する手順」の改訂等を行っておりますので、当該内容について皆様にはご審議いただきます。

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。

まず1つめの議題としまして、GMP指摘事項ノートの見直しについて検討に進ませていただきます。これから説明させていただくGMP指摘事項ノートの再検討に関する資料は、昨年度第3回部会で選定した追加事例を事務局にて指摘事項ノートの形式にさせていただいたものです。このノート化案について、事前に募集したご意見をコメントとして付記しておりますので、皆様で確認していただけたらと思います。本日はこれらの内容のうち、新たに追加を行った事例の記載内容について、皆様からのご意見をお願い致します。それでは、事務局より資料についての説明をお願い致します。

事務局 資料①をご覧ください。こちらが昨年度選定していただいた追加事例を事務局にてノートの形式にしたものの一覧表となります。追加事例としては、現行のノートより全面改定を行った2例と新規に追加を行った18例の計20例です。本日はこちらを使用してご審議いただければと思います。

伊井部会長 それでは審議にうつります。

最初の検討事例が、共通-2、有効成分の増仕込みの根拠です。本事例につきましても、川合委員からご意見いただいておりますので、ご説明をお願い致します。

川合委員 増仕込みについては、意外と述べられている事例が少ないので、他にどういった増仕込みの事例があるのかというのを書いていただければと。この資料の27ページを見ると、経時変化で増仕込みをされている場合があることが読み取れます。増仕込みの根拠として、どういった事例がいいのか、例えば経時変化や、工程ロス、原薬の純度等、どれがいい、悪いは言いにくいかもしれないが、馴染みが少ない方もいらっしゃるのでは意見をださせて

いただきました。

伊井部会長 ありがとうございます。こういった事例というのは非常に散見されるということなので、今回は、工程ロスという指摘ですが、それ以外の事例についても追加した方がわかりやすいのでは、というご意見ですね。

川合委員 捕足や類似事例で書いていただければいいのではないかと思います。例えば別の話ですが、原薬－８の表のようなものを書いてもいいのではないかと思います。

伊井部会長 もし適切な事例があれば追加していただければと思いますが、事務局はいかがでしょうか。

事務局 事務局側としては、増仕込みの事例としてどういった事例があるかをあまり把握していないため、事例を追加するのであれば、委員の方々にお教えしていただき、それで載せるかどうかを検討することになります。但し、どういう場合に増仕込みできるのか、ということは一概には言えないと思います。もし事例を載せさせていただくとしても、あまり特殊な場合を載せるのではなく、一般的な事例だけに留めさせていただければと考えております。

伊井部会長 ありがとうございます。増仕込みできるか、というよりは、根拠ですよね。おそらくこの業者さんは、自分たちが実施していることに対しての明確な回答ができなかったということで指摘に至ったということですね。主旨は分かりましたので、類似事例で、もし適切なものがあれば、追加することをご検討いただければと思います。

事務局 増仕込みに関する指摘は、今載せている事例以外にもありますので、我々の方で再度見直し、追加できるものがあれば、後日提示し、委員の皆様の意見を伺いたいと思います。

八重委員 ちなみに、ここにある補足資料は、例えば業界が取りまとめた資料でも参考になるようなものであればそれを記載することは可能なのでしょうか。あくまでも法的に認められた通知や日局といったオフィシャルなものではないとダメなのでしょうか。標準的仕込み量に関する資料（関西医薬品協会（以下、『関薬協』という。）が作成）があったかと思います。川合委員のご指摘については、このような資料が参考になるのではないかと思います。

杉江委員 補足資料にその標準的仕込み量に関する資料を入れるということですか。

伊井部会長 確か、該当資料はあったかと思います。

八重委員 古い資料ですが、今の指導方針に見合った考え方で成り立っているのであれば、補足資料として使えるのではないのでしょうか。

伊井部会長 根本的な確認ですが、業界が作った資料が有益である場合は、それを補足資料として載せるのか、載せないのかという議論があると思いますが、そ

れはいかがですか。また、その資料を作ったのがだいぶ前なので、今の目線で見ると基準を満たしているかということも当然あるかと思えます。

事務局 基本的には通知といったオフィシャルなものを載せることを考えております。ただし、川合委員からのご意見からこのような話になり、今までそういったことを想定していなかったもので、有益な情報であって、周知した方がいいのであれば、検討したいと思えます。

伊井部会長 わかりました。よろしく願いいたします。それと、全般的な話として関薬協から意見があったのですが、類似事例のところは空欄のものが多く、空欄のまま置いておくのはどうか、という意見がありました。事例がないから『ない』と書くのもどうかという意見もあったのですが。我々もよく立ち入り調査などで空欄があると、空欄のままはダメですよという指摘を受ける場合もあります。

事務局 類似事例がないものは類似事例等の欄自体を消させていただくということによろしいでしょうか。

伊井部会長 そうですね、事例がある場合だけ、欄を設けるという方がすっきりするかと思います。では、ここの類似事例につきましては、事例がある場合に欄を設けて、事例がない場合には欄自身を削除するということによろしいでしょうか。(異議なし)

伊井部会長 それでは、次は共通-8となります。こちらについては、杉江委員より、GMP事例集の2013年度版のところから削除されています、というご意見をいただいております。これについては、事務局から削除しますというご意見をいただいております。それ以外の箇所について何かご意見ございますか。(意見なし)

伊井部会長 次が、共通-12です。指摘の背景としては、包装機のウェイトチェッカーですが、西山委員のご意見は、指摘の文言を、広い意味である製造機器に修正してはどうか、ということでしょうか。こちらのほうが広く、包装機に特定されたものではなくて、製造機器一般ということになるかと思えますので適切なご意見かと思えますが、いかがでしょうか。(異議なし)

伊井部会長 次に、共通-13になります。こちらについては、関薬協から意見を出させていただいております。指摘の背景の下から3行目あたり、原文では、『現在ではデータインテグリティ（以下、『DI』という。）という概念があり、データは完全で一貫性があり、正確であることが求められている。』となっております。ここについては、書かれている原文通りで、最近、DIというところが非常に注目されておりますが、もともとDIという概念はGMP省令そのものに求められているものであり、新しいことではないということが言われておりますので、『現在では』というのを削除した方がいい

いのではないかという意見が出ております。ご意見いかがでしょうか。(異議なし)

次に、根拠省令及び通知等の２段目のGMP事例集（２０１３年度版）では、『例えば、試験検査に係る生データとしては、次のものが挙げられる。

１．測定機器からプリント機能により出力されるデータ（以下略）』となっております。事例集ではこの通りですが、現状議論されているD Iのガイドライン等では、合致しないケースがあると思います。と言いますのは、シンプルでやや古い機器の場合、データの出力機能はありますが、電子データとしての保持機能がないため、事例集通りで問題ないと考えますが、ここ最近の分析機器にはコンピューターが付いているため電子データが分析機器に保存されるため、現状ではこの事例集とは合致しないケースがあるかと思えます。事例集なので、記載を変えることはできませんので、委員の方々は何かご意見ございますか。

八重委員 確認させていただきますが、現在GMP省令の改正が予定されており、この改正に伴って事例集の改訂についても、議論・検討されているかと思えます。その中で、ここの事例集の記載部分については、D Iの関連性を謳った修正が行われる予定なのでしょうか。

伊井部会長 事例集は２０１３年度に発出されたものであり、これ自体は問題ないと思えますが、それを新しいノートに新たに追加すると、この状態が容認されるように解釈されることを懸念しています。

八重委員 例えば、いわゆる新しい試験検査機器の生データとは、事例集に記載されているような媒体だけではなく、PCのログといった記録も生データであるという概念になっているので、今はより高度な考え方で、生データを考えなければならない状況ですが、仮に今の事例集が見直されないのであれば、このまま生かしておくべきだと思います。しかし、GMP省令の改正と合わせて見直す予定があるのであれば、あえて、誤解を招く考え方にはなってしまいますので、割愛したほうがいいのではないのでしょうか。

伊井部会長 ご意見ありがとうございます。私も削除するか、残すのであれば注釈がいるのかなと思います。事務局のご意見はいかがでしょうか。

事務局 注釈というのはどういったイメージのものでしょうか。

伊井部会長 事例集の批判になってしまうかもしれませんが、『事例集では、記載の通りではあるが、現行のD Iに関する要求事項からすると、一部合致しないものがある』というように、これをそのまま鵜呑みにしてもらったら困りますよ、というのがわかるような表現をつけてはどうでしょうか。

事務局 今後、D Iをどこまで考えるのかという一定の指針がまだ明確となっていない状態ですので、D Iの考え方はこうあるべきというようなものを出し

てしまうのは避けたいと考えております。また、海外のガイドラインを補足資料に入れてはどうか、というご意見もいただいておりますが、あくまで、これは日本国内で適用させるものなので、海外の考え方については載せないでおきたいと考えております。

伊井部会長  
事務局 わかりました。それでは、ここはそのまま残すということでしょうか。  
我々としては残すか、残すことによって逆に混乱を招くのであれば、削除をするべきだと考えます。注釈をつけるというのは避けたいと考えます。

伊井部会長  
事務局 誤解を与えないためには削除した方が良いかと思えます。  
削除することとします。

伊井部会長 ありがとうございます。また、海外のガイドラインについては載せないということにさせていただきます。共通－13で他にご意見ございますか。  
(意見なし)

次に、共通－14です。**HPLC** のシステム適合性についてですが、関薬協より意見がございます。『システム適合性を一度確認した機器で実施しているため』という部分と、『年に1回の確認のみ』という部分の内容が重複するので、単純に『HPLCを使用する機器においては、システム適合性を試験ごとに実施しておらず、年1回の確認のみであったため指摘に至った』とした方がわかりやすいのではないかと考えるのですが、いかがでしょうか。

事務局 我々としては、1番初めに確認をしたからといって、試験毎に確認しない、ということではなく、試験毎に確認して下さい、ということを強調したかったのです。ただし、わかりにくいのであれば、修正しても構いません。

伊井部会長 それでは、修正でよろしいですか。

事務局 わかりました。

伊井部会長 次の意見ですが、指摘の根拠として日局参考情報を載せるのはやめていただきたいのですが、いかがでしょうか。

事務局 同じような内容が一般試験法でも述べられているので、参考情報ではなく一般試験法を根拠とするよう修正させていただくことでよろしいでしょうか。

伊井部会長 ありがとうございます。他にご意見ございませんか。(意見なし)

次に、共通－16です。八重委員からご意見いただいておりますので、ご説明をお願いします。

八重委員 現行のGMP事例集では、原薬の参考品の保管期間は最後に製造した製品の出荷から2年となっておりますが、GMP省令の改正案では、製品の使用期限プラス1年となっております。改正省令案を見ると、原薬を最後に使用した製品の出荷から2年間保管するという運用が求められていないと思い



ます。

- 伊井部会長  
事務局 ありがとうございます。現在、検討中の内容ですね。  
改正GMP省令案の段階なので、最終的にどのような記載になるのかがわからないので、今後の流れを注視し、場合によれば、この事例そのものを削除することを検討しています。
- 伊井部会長 第2回か第3回の開催時には改正省令がおそらく発出されると思いますので、その内容を確認し、削除もしくは修正する、ということによろしいでしょうか。
- 事務局 はい。
- 伊井部会長 ありがとうございます。他にも、関薬協から1点意見がございます。根拠省令としてGMP事例集11-56を提示していただいているのですが、11-57のほうがより適切ではないでしょうか。
- 事務局 11-57のほうが適切だと思いますので57に差し替えます。
- 伊井部会長 ありがとうございます。次に、共通-23です。ここに対して、残留がないこと、という表現は厳しいという意見がございます。『残留がない』ではなく、『製品品質への影響がないレベル』といった表現に変更してはいかがでしょうか。ただし、GMP事例集には『残留がない』と表現しておりますので、事例集通りではないことにはなりますが。
- 事務局 我々も、『残留がない』というのは、残留がゼロという意味ではなく、自社で設定された基準値以下である、という解釈です。ただし、ご提案されたように修正をすると、GMP事例集の表現と齟齬が生じてしまいます。よって、『残留がない』という表現のままにはしますが、なお書きで、残留物等の限度値は、自社にて論理的に設定されるものであることが分かるような記載に修正したいと思います。
- 伊井部会長  
坂根委員 委員の方々はいかがでしょうか。  
このままですと、残留がない＝ゼロととらえられてしまいますので、今仰ったような文面が欲しいと思います。
- 伊井部会長  
事務局 仰った内容で、文面を作ってください次回、検討させていただきます。  
わかりました。
- 伊井部会長 次に共通-24になります。ここについては事前のご意見はいただいておりますが、本日追加でございますか。  
意見がなければ、次に共通-25です。特に事前にはご意見いただいておりますが、追加意見はございますか。
- 伊井部会長 それでは、次に共通-28です。これは事務局からコメントがされておりますように現行版の共通-22より記載内容を差し替えて、類似事例に欠席者のフォローアップを記載されているものです。事前にご意見はいただ

いておりませんが、追加意見はございますか。

なければ、次に原薬－８になります。これについては、事前にご意見はいただいておりますが、追加意見はございますか。ご意見なければ、次につります。

次は無菌－１になります。指摘事項では『載荷』という表現になっておりますが、我々は『ローディング』という用語をよく使用するので、『ローディング』に変更してはどうでしょうか。委員の方々はどうですか。

杉江委員 これは最終滅菌ですか。

伊井部会長 そうですね、たぶん。高圧蒸気滅菌です。

事務局 無菌指針では『載荷』という表現になっているので、それに合わせて記載しました。『ローディング』のほうが馴染みがあるのであれば、『載荷（ローディング）』のように、併記するのはいかがでしょうか。

伊井部会長 今のご提案で良いかと思えます。指針に書かれている用語はそのまま、説明を追加していただくということですね。

杉江委員 ここの根拠省令通知のところの指針は無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針ですか。

伊井部会長 はい。

杉江委員 最終滅菌の話じゃないのですか。

伊井部会長 表題と根拠省令があっていないのではないかと、というご意見でしょうか。

事務局 この事例は最終滅菌ではなく、無菌操作法です。ただし、指摘されているのは、充填器具の滅菌なので、高圧蒸気滅菌機についての指摘となっております。

杉江委員 それなら、どうしてここ無菌操作法の指針が書かれているのですか。

伊井部会長 基本は無菌操作で、そのラインを組むときに、充填針などの器具を別途高圧蒸気滅菌で滅菌している、ということですね。全体としては、無菌操作法なんですけれど、あるパーツに関して高圧蒸気滅菌で滅菌されている、ということだと思います。確かに、一見すると表題と中身があっていないかのように、誤解を受けるかもしれませんが、出典としては無菌操作法の指針なのですよね。

事務局 そうです。最終滅菌の指針でローディングパターンの記載があれば、そちらを出典とした方が誤解を生みにくいかもしれませんね。後ほど、最終滅菌の指針を確認してみます。

杉江委員 はい。

伊井部会長 無菌－１について、他にご意見ございますか。それでは、次に、無菌－５です。関薬協から意見があります。指摘の背景のところに、『作業域にできるだけ近い位置（30cm以内）』と記載されていますが、30cmという

のは削除したほうがいいのではないのでしょうか。これについては、資料に書かれている通り、無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針の7.1.1に『30cm以内』と記載されていることから、指摘の背景のところにも30cm以内という数字を記載されたのだらうと思います。P I C / S G M PガイドラインAnnex 1の「モニタリング位置は正式なリスク分析と、クリーンルーム及び／又はクリーンエアシステムのクラス確認の過程で得られた結果に基づいて設定しなければならない。」を基に指針を作成したのですが、この表現では、抽象的でわかりづらいので、指針を作成するにあたり、具体的な数値を入れた方がいいだろうということとなり、30cmと記載された、という背景があると伺っています。

- 事務局 いただいているご意見のとおり変更することに問題はないかと考えております。
- 伊井部会長 ありがとうございます。実際近づけすぎると、乱流が起き、かえって品質に影響する可能性もございます。
- 西山委員 その行のうしろに記載されている『30cm以内』というところも削除する、ということでもいいですか。
- 伊井部会長 そうですね。
- 八重委員 確認したいのですが、仮にこのガイドラインに基づく30cm以内で測定されていた場合には指摘に至らなかったのでしょうか。
- 事務局 調査の中で、プローブの設置位置の根拠を確認させてもらっています。この指摘に関しては、かなり離れた位置にプローブを設置していたにもかかわらず、なぜそれほど離れた位置に設置しているのかという明確な説明をいただけなかったのが指摘になりました。
- 八重委員 ある程度の説明が必要ということですか。
- 事務局 そうですね。
- 伊井部会長 無菌-5について、他にご意見ありますか。なければ、次、これから6つのギャップに入りますね。6GAP-1です。事前にはご意見いただいておりますが、何か追加のご意見ございますか。
- 伊井部会長 それでは、次にGAP-2です。こちらについても事前のご意見をいただいておりますが、追加のご意見はございますか。
- 坂根委員 これは、手順書に規定もしていなかったし、照査も実施していなかったということで、中程度の不備事項にあたるのだと思いますが、もし、手順書に規定していないだけの場合は、指摘のランクはどうだったのでしょうか。
- 事務局 今までにそのような事例もありませんし、一概に言えないかもしれませんが、軽度になるかと思います。
- 坂根委員 指摘事項の文面だけを見ると、手順書に規定していなかったことがダメだ

ったのかと思いましたが。背景を読むと、実施もしていなかったことが読み取れました。

伊井部会長 ご意見がなければ6GAP-3に移ります。これには事務局からコメントがありまして、現行版共通-16より項目を移動した事例となります。バリデーションを削除する、ということですか。

事務所 そうです。

伊井部会長 同じように、根拠省令及び通知の欄や補足資料の欄でもバリデーションに関する記載は削除する、ということですね。この事例について、他にご意見ございますか。

それでは、次に、6GAP-4です。事前にご意見いただいておりますが、追加でご意見ございますか。

なければ次に、6GAP-5です。これについては、西山委員から、『測定項目』を『実施項目』にしたほうがいいのではないかとご意見いただいております。いかがでしょうか。(異議なし)

他に、ご意見ございますか。

それでは、次に6GAP-6です。この事例についても、事前にご意見をいただいておりますが、追加でご意見ございますか。

それでは、次に6GAP-7です。これについても、事前にご意見はいただいておりますが、追加でご意見ございますか。

それでは、一通り確認させていただきましたが、全般的にコメントし忘れの事項とかございませんか。よろしいでしょうか。GMP指摘事項ノートについては、本日だけでは全部見きれないかと思っておりましたが、新規追加分についてはすべて確認することができました。本日の検討部会でいただいたご意見につきましては、事務局でご検討いただき、第2回の検討部会の前にメールベースで事前に資料を送付していただくようお願いいたします。それでは、最初の議題が終わりましたので、休憩を取らせていただきます。

(休憩10分)

伊井部会長 それでは、お揃いのようなので、後半の議題2にうつります。医薬品製造販売業のGQP・GVPモデル手順書の再検討について、昨年度の第3回の検討部会で、皆様からいただきましたご意見を踏まえ、事務局に改定案を作成いただいております。

本日の進め方ですが、表書き、総則、GVP、最後にGQPの順で議論したいと思いますので、よろしく願いいたします。

それではまず、表書きです。関薬協から2点コメントさせていただきます。1つ目は、『なお、本手順書モデルは、GQP、GVPの要求事項

の骨格部分のみを示したもので』と記載されていますが、『示した』という表現になると、これに従わなければならないようなニュアンスがでるのではないかと懸念しております。よって、『示した』ではなく、『例示した』に変更してはいかがでしょうか。2点目は、『各企業で実際に運用する際には、各企業の実態にあった手順の追加や細則を定める』となっておりますけれども、手順だけでなく様式も対象にし、『手順及び様式の追加や整備、細則を・・・』と変更してはいかがでしょうか。(異議なし)

さらに、表書きの2ページ目について、西山委員からご意見をいただいております。『また、医療用医薬品であっても、同一の成分・分量で医療用と一般用の両方の承認を取得している生薬製剤や外用消毒剤等の局方製剤等では、本GVP手順書モデルを準用しても差し支えないと思われる』という内容を追記することを希望する、というご意見です。これについてはすでに事務局のほうで、意見の反映をいただいております。『差し支えないと思われる』よりは『差し支えない』と書かれてもいいのではないのでしょうか。(異議なし)

それでは、総則にうつります。付番については、前回の意見を反映し、事務局に修正いただいております。提案ですが、2.4.1など3ケタくらいまでは目次を書いていただき、さらに下の枝部分については、例えば片カッコや両カッコを用いてはいかがでしょうか。最終的な段階で構いませんので、付番について、もう少しご検討いただければと思います。

事務局 3ケタまでを目次に記載すればいいのでしょうか。

伊井部会長 別に3ケタと限定しているわけではございませんが、ISOもそのような書き方だったかと思えます。ご検討をお願いいたします。

次に製薬協からの意見ですが、**2.3** 製造販売責任者の業務及び責務の項目のところに、『速やかに意見し、さらに関連部門への円滑な情報提供』と記載されていたのですが、ここは意見提示くらいにしたほうが文章のつながりがよくなるのではないのでしょうか。

事務局 かまいません。

伊井部会長 また、**2.3.3**)に、『あらかじめ指定』と記載されているのですが、三役通知では製造販売業者が指名となっておりますので、製造販売業者等があらかじめ指名することが分かるような記載にしてはどうでしょうか。

事務局 そのように修正します。

伊井部会長 わかりました。次に、**2.3.5**)ですが、『総括製造販売責任者、品質保証責任者、安全管理責任者とそれぞれ密接な連携を図らせる』と記載されていますが、これは総括の業務というよりは、製造販売業者の業務ではないのでしょうか。

- 事務局 品質保証責任者、安全管理責任者ではなく、それぞれ『品質保証部門及び安全管理部門とそれぞれ密接な連携を図らせる』と修正させていただこうと思います。
- 伊井部会長 わかりました。次に、**2.6.2)**です。『品質保証責任者は、品質情報の内容を確認し、その内容が安全管理に関連がある場合は、品質管理業務手順書に基づき安全管理責任者並びに総括製造販売責任者に速やかに文書で報告する』という記載について、八重委員より、すべての安全管理に関連する品質情報を総括製造販売責任者に報告する必要があるのか、とご意見いただいております。これについては、関薬協からも同様の意見がありますが、いかがでしょうか。
- 事務局 三役通知の内容を意識して盛り込んだのですが、総責に全てを報告する必要はないかと思っておりますので、追記部分を削除し、もとの文章にしたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。
- 伊井部会長 ありがとうございます。それでは、八重委員の次のコメントについては、もうよろしいですか。
- 八重委員 先ほどの件で、『並びに総括製造販売責任者』を記載するのであれば、という内容です。
- 伊井部会長 わかりました。次に、**2.7.1.**については、総則の様式がなかったので、様式番号を分けるとともに、併せて作成致しました、というコメントが事務局より記載されております。最初にコメントし忘れましたが、本日はこの手順書についてのご意見をお伺いし、様式等については第2回でご検討いただく予定となっております。
- 次に**2.7.4.**ですが、前回の意見を受けて、事務局より、GQP部分を修正するに伴いGVP部分も修正し、さらに省令の記載順と合わせていただいております。また、『利用しなくなった日』の定義として、『なお、利用しなくなった日とは、品目の承認整理を行った日を指す』ということを追加することのご提案をいただいております。
- 事務局 そうですね、今までは、既存のとおり、利用しなくなった日の定義を記載していなかったのですが、GQPとGVPで保管期間の考え方が異なるので、追記したほうが分かりやすいのではないかと思います。
- 伊井部会長 委員の方々、いかがでしょうか。
- 杉江委員 書いていただくほうがわかりやすいかと。
- 伊井部会長 それではこの尚書きは追加していただくということをお願いいたします。以上で、総則の確認を終わりますが、確認漏れやコメント漏れはございませんか。
- 伊井部会長 それでは、次は安全管理の手順となります。まず、**1.安全管理責任者の業務**

及び責務のところで修正があります。こちらについて、追加でご意見ございますか。(意見なし)

それでは**2.製造販売後安全管理業務手順書**にうつります。**2.1.2.2.2) 安全管理情報の収集及び安全管理責任者への報告**に関して、土屋委員より、V.1-1とV.1-2両方を記載する必要はないのではないか、というご意見いただいております。何か補足ございますか。

土屋委員 様式を見たのですが、V.1-2だけで十分ではないでしょうか。V.1-1がGVPのモデル手順書の様式であることに違和感がありました。もう既に検討されている内容かとは思いますが。

事務局 安全管理情報の第一報を入手する人が、必ずしもGVP部門の人ではなく、お客様相談窓口等の可能性があると思います。そのような場合にV.1-1を作成していただき、それを基にGVP部門の担当者がV.1-2を書けばいいのではないか、というご意見を昨年度いただいております。ただし、今の書きぶりでは、安全管理情報収集者がV.1-1とV.1-2どちらも作らなければならないという書きぶりになってしまっていますので、わかりやすくなるよう、修正案を考えました。

土屋委員 お客様相談窓口というのは、通常は実施部門となっていますので、その部分はよいと思います。ただし、相談窓口で作られるもの、連絡表、報告表、メモのようなものは、そのまま安責に報告するものとしてあがってきます。それをさらにもう一度、安全管理情報収集担当者が作り直して別の記録を作る、ということは恐らくないのではないのでしょうか。実施部門からの報告様式はいくつかあるかもしれませんが、それらを定義したようなモデルにする必要はないと思いますが、いかがでしょうか。

杉江委員 これは、第2種医薬品製造販売業の安全管理手順書なんですよ。

事務局 GVPに関しては第2種医薬品製造販売業者を対象にしています。お客様相談窓口では安全関係の情報以外にも様々な情報を入手し、それをGVP部門が、GVPに関係するかどうかを判断して、内容をさらに確認し、追加の情報収集が必要かといった検討をするのではないかと、思いこのような記載ぶりにしたのですが。

杉江委員 お客様相談窓口には様々な情報が入ってきます。その中には、品質情報もあれば、安全管理情報もありますが、それ以外にも勘違い情報もあり、入手した情報すべてが記録されます。その中から安全管理部門が、安全管理情報であると確認した上でそれを安全管理責任者に報告するという流れになると思います。

長尾委員 土屋委員が仰っているのはV.1-1が安責にそのまま報告されればV.1-2はいらないのではないかと、ということですよ。

土屋委員 杉江委員が仰っていることは分かります。相談窓口が入手した様々な情報すべてを安責に報告する必要はないと思いますが、ここはあくまでも安全性に関する情報が入ってきた場合だけの話を書けばいいのではないのかと。何かご提案できるようなものを作ってみます。

伊井部会長 案を作ってください、第2回の検討部会で確認したいと思いますので、作成の程よろしく願いいたします。

薬務課長 相談窓口には、安全性や品質に関する情報も含め、様々な情報が入ってくると思いますが、モデル手順書作成時に感じたことですが、相談窓口で安易に判断するのではなく、安全管理部門等に報告し、そこで安全に関する情報かどうかを判断してもらいたい、という思いがありました。中枢になればなるほど判断能力が高くなるので、相談窓口で情報を切らないで下さいといった議論をしたような記憶があります。相談窓口の方が品質や安全と捌くのではなく、迷ったら中枢部門に報告する、極端に言えば全情報を報告して欲しいと指導をした記憶があります。相談窓口で判断できるだけの教育訓練していただければ良いのですが、あまり末端で判断するのも気になります。

長尾委員 関係ないと思い、報告しなかった情報が、実は大事な情報だった、ということですね。

杉江委員 実際のところを申しますと、菱谷課長が仰っているように漏れが生じたらまずいので、お客相談窓口の担当の人が選別せずに、全ての情報を安全管理部門が確認し、追加で情報収集するような案件かどうかを選別していきます。

土屋委員 要求されているのは安全管理に関する情報を収集する手順ですよ。

八重委員 土屋委員が仰っているのは、あくまで安全管理情報収集担当者が行う手順だから、ここは教育された担当者であって、お客様相談窓口の方が入手した際の手順ではない、という考え方なのですよ。

杉江委員 収集する窓口として、お客様相談窓口が設定されている場合、というところが誤解を招くかもしれませんね。

伊井部会長 今日頂いた意見で検討いただき、次回の部会で案をご提示いただくようお願いいたします。

事務局 そうですね。

伊井部会長 それでは、**2.2** 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



案に関する手順のところですが、長尾委員よりご意見いただいております。V. 1-2には調査の要否、予測性、重篤性がありますが、V. 1-1やV. 1-3にはそのような項目はもともとありませんが、現状のままでよいか、ということです。なにかコメントありますか。

長尾委員 V. 1-1は相談窓口の分でV. 1-3は文献の分なのですが、自由記載みたいになっており、V. 1-2だけが評価票のように予測性や重篤性といった欄があるのでどうしたものかなと。先ほどの土屋委員のご意見にもありますが、重なっている部分があったりするので、少し整理した方がいいかなと思いました。

伊井部会長 わかりました。様式については、次回に検討しますのでよろしくお願ひします。

次に**2.5.2.**ですが、これは以前から議論している医薬品リスク管理計画になります。**2.5.2.1.1.1)** ②について、八重委員より、医薬品リスク管理計画指針を参考に追記した、ということですが、これはカッコ書きを追加していただいているのでしょうか。

八重委員 そうです。こういったカッコ書きがあった方がわかりやすいのではと思い、指針を参考にカッコ書きを追加させていただきました。

伊井部会長 いかがでしょうか。

長尾委員 指針通りに入れていただいたんですね。

八重委員 そうです。医薬品の安全性というのは、医薬品安全性監視計画のことをいうのだろうと。医薬品リスク管理の実施状況及び評価を行う時期としてはリスク最小化計画の概要をいれて作る必要があるとも思いましたので。

長尾委員 ②に安全性監視計画といれるのは難しいですね。④も医薬品リスク管理の実施状況及び評価というのは、監視計画もあれば最小化計画もあるので、指針と変わってしまいますね。

八重委員 実際に公表されているリスク管理計画を確認すると、通知通りの記載にはなっていないので、例えば医薬品の安全性の監視計画はこういうものですよ、リスク最小化計画の概要はこういうものですよ、といった説明がどこかの手順にあればわかりやすいのかなと。

長尾委員 監視計画や最小化計画という文言をどこかに入れた方が、実際のリスク管理計画と照らし合わせてわかりやすいということですね。

八重委員 そうですね、整合性が取れていないのであれば長尾委員の方で少し修正をしていただけないでしょうか。

長尾委員 わかりました。監視計画や最小化計画というのが、どこに該当するのかがわかる方がいいですね。

八重委員 はい。

伊井部会長 長尾委員、よろしくお願いいたします。また、長尾委員からも同じ箇所についてコメントいただいております。

長尾委員 今は、何の通知かわかるように通知の表題まで全部書いているのですが、他のところは通知の表題まで書いていないので後で消していただければ、と思っています。

事務局 八重委員の、医薬品安全性監視計画やリスク最小化計画といった、指針の単語を入れた方が分かりやすいというご意見について、八重委員に書いていただいた単語以外にも、例えば安全性検討事項といった単語もあった方が分かりやすいのではないかと考えました。一方で、説明を増やすと、それはそれで煩雑になってしまい、かえって見にくいのではないかと思っています。どのあたりまで書けばいいでしょうか。

伊井部会長 それでしたら、またご負担かけますけど、一度、長尾委員と土屋委員で案を作成いただき、事務局に確認してもらい、出来上がったものを他の委員にご提示いただく、ということでもよろしいでしょうか。あくまでも見やすさを優先で。

長尾委員 そうですね。キーワードだけを入れて、もし後ろの方で出てきていたら後ろを消すとか。

伊井部会長 お願いいたします。次に、**2.5.2.3.4)** について、長尾委員よりコメントいただいております。

長尾委員 **2.5.2.1.6.**というのは、安全性に懸念があった場合の記載なので、いわゆる新薬ではありません。いわゆる新薬の場合は、**2.5.2.3.**で、その場合は**2.5.2.1.6.**では報告せずに、安全性定期報告や再審査申請に合わせてということになります。そのため、現実と違うのでここは省きました。

伊井部会長 最後の**6**を**5**に修正したと。

長尾委員 修正しました。**5**までは準用できると思いますので。

伊井部会長 事務局もよろしいですか。

事務局 はい。

長尾委員 新薬の場合の、再審査云々を書くややこしくなると思ったので、そこは書いていないです。

伊井部会長 RMP関係はよろしいですか。次は自己点検の方につります。事務局より、副作用等の報告漏れを防止するための営業所等への点検についての記載箇所が妥当であるかどうか。必ずしも自己点検での実施を求めているものではないので、安全管理責任者の業務として追加するべきか、とご意見いただいております。これに対して何かご意見ございますか。

長尾委員 前回の検討会で議論したところですよ。

事務局 そうです。第3回部会の際は、三役通知に対するQAの発出がなかったの

で、QAに参考となるような記載があれば、それに合わせて修正をしようと結論付けられていたのですが、QAには参考となる記載がなかったので。とりあえずは、昨年度の案のままに自己点検のところに記載しています。

伊井部会長  
長尾委員

そうですね、次の長尾委員の意見も一緒の内容ですね。

もし記載するのであれば、土屋委員もご提案の、安責業務の方がいいのではないのでしょうか。三役通知では、自己点検としてやりなさいと言っているわけではなく、安全管理統括部門等が直接訪問して確認してきなさい、という内容だったと思いますので。ただし、手順書にいれず、立入調査の時には必ず実施状況確認をしていただけたらいいのではないかとも思いました。

伊井部会長

事務局として、三役通知の営業所への点検をこの手順書に盛り込むかどうかについてはいかがでしょうか。

事務局

我々としてはモデル手順書に盛り込むことで、業者の方々にとって参考にもなりますし、三役通知の周知にもつながるのではないかと、という思いがありますので、極力盛り込みたいと思います。ただし、三役通知では、製造販売業者が総責と安責に営業所への点検方法を検討させること、となっているので、安責の責務と言ってしまうと、それはそれで厳しいのかなとも考えております。

土屋委員

実際にやるとなると、自己点検の方が厳しいのかと思います。会社の状況に合わせて安責の管理監督下にやるという方が現実的な書き方かと。ここに記載してしまうと、自己点検でやらなければならない、と捉えられてしまうかもしれません。

事務局

もちろん、自己点検以外の方法もあると思います。

長尾委員

会社の組織や状況に応じて、自己点検部門でやっている場合もあればそれ以外でやっている場合もありますし、それぞれがやりやすい方法で行っていると思います。

伊井部会長

記載箇所はまた検討するとして、基本的には三役通知の内容を記載するというのでいいですか。

事務局

そうですね。

伊井部会長

記載箇所も含めてご検討いただけますか。委員の方々から意見ございますか。

事務局

モデル手順書には何も書かないで、査察の時に確認していくということでも、業界の方々からすれば問題ないですか。

長尾委員

問題ないと思いますが、いきなり手順書に盛り込むのは難しいかと思いません。

坂根委員

各社様がこういった対応をされているのか、事務局は情報をお持ちなので

しょうか。

事務局 調査に行ったのはほとんどが第1種製販であり、また、件数もそれほど多く行ってはいないのですが、結構自己点検で対応されているケースが多かったです。そういったこともあり、自己点検の部分に記載しました。正直私たち自身も情報収集中の段階です。

坂根委員 対応されていない企業はなかったのですか。

事務局 ありませんでした。

坂根委員 事務局は各方面でアナウンスされているので、企業としてははしないといけないという認識はあると思います。

伊井部会長 ここについては要検討ということによろしいでしょうか。

事務局 手順書に入れるかどうかを含め、もう一度事務局で検討させていただきます。

伊井部会長 後、ご意見いただいているのは、日本語の修正等ですが、どうしてもコメントされたいところはございますか。(意見無し)

それでは、次にGQPの手順書にうつります。変更管理に関してはいろいろなパターンがあると思いますので、本文の議論をする前に変更管理の流れだけ確認させて下さい。

変更申請書をだす段階では変更の可否判断をするための全ての検討を実施し、その結果をもって変更を許可して下さい、というパターンや、製販に事前に了解を得るために変更を検討するための申請書を提出し、製販で了解されれば、検討を開始し、その結果を受けて再度変更申請書をだすというパターンもあるかと思います。現行の手順書ではこういった製造所と製造販売業者とのやりとりについて詳細には書かれていませんよね。

事務局 書いていません。

八重委員 変更申請書と変更報告書しか出てきませんね。

伊井部会長 こういうところに関しては手順に入れず、シンプル化の方がよろしいですよ。実際は、変更に伴うリスクに対して、製造業者であらかじめ色々検討を進めると思うのですが、こういった内容については手順書で触れなくてよろしいですか。変更申請書をだす段階というものは製販が変更判断に必要な全てのデータをアップし、それらのデータをつけて変更申請書をだすというシンプルパターンでよろしいですか。

事務局 シンプルが良いです。

西山委員 GMPやGQP以外の部署も関わってきますし、そのような内容を手順書に記載するとややこしくなってしまうと思いますので、入れない方が良くかと。

伊井部会長 わかりました。あと、ややこしいのが製販からの変更指示です。例えば製

販から表示の変更や販売数量に合わせたスケールの変更指示があると思います。弊社での事例ですが、GQP部門によるとGQP部門から変更を起案することは稀で、変更の起点はあくまでGMPにしています。

杉江委員 GQPを起点とした変更で、一番多く経験したのは添付文書の改訂です。改訂通知が発出されると、GVP部門からGQP部門に変更の指示がなされ、それをもとにしてGQPがGMPに連絡します。そのようなパターンしかなかったような気がします。

伊井部会長 難しいのが委員や事務局からも意見いただいているのですが、GQPを起点とした変更管理に関して、例えばGMPで変更可という判断したのに対して、GQPとしても変更の可否を判断するのか。先ほどの添付文書の変更であれば、一方的な変更指示ですが、GQPが変更指示をして、それに対してGMPで検討し、その結果に基づいて最終的にもう一度GQPとして変更管理の可否を判断するというのもあると思います。このように、GQPを起点としての変更管理に対してGQPはやっぱりその変更の可否判断をした方がいいのか、しない方がいいのかというのが議論になっています。

八重委員 先ほどの杉江委員の例をとると、使用上の注意の変更、添文の変更含めて何か通知が出て変更の指示をだすので、変更の可否ではなく製造業者から報告をもらって承認をしておく必要があると思います。いわゆる安全確保措置になるので、何らかの製造業者からの報告が必要だと思います。

西山委員 添付文書や使用上の注意の改訂は一方通行の指示になると思います。国からの指示で添付文書を変えるわけですから、一方通行で指示し、GMPから報告を受けるだけで良いと思います。しかし、例えば試験検査方法や製造方法の変更をGQPから指示した場合は、GMPの中でまず変更管理委員会等で検討され、その後、GQPに申請をあげて可否決定を伺うのではないかと思います。

伊井部会長 ケースバイケースですよ。一方的な指示で単に変更しますという報告を受けるだけの場合と、製販からの指示に対して、GMPで検討し、その内容を報告していただいて、そこでGQPとしての可否判断を行う場合がある。

西山委員 モデル手順書では、試験検査方法と製造方法の変更に関する話なので、どちらかというと、GQP部門で可否決定をする方が多いのではないかと思います。

川合委員 よく言われるのは、いつ、どのロットから変えるのかを必ずGMPから返事しないとGQPの方が困るので、そこだけは必ず文書で連絡下さいとかいうことはよく言われます。

伊井部会長 出荷から30日以内とかもありますからね。

薬務課長 製造販売業者に全責任があるので、GMPの方で勝手に変えるのはまかりならんという思想で作りに上げてきたと思います。全責任はGQPで負わないといけないので、勝手に製造所で変更するというような手順書にはして欲しくないです。限界はあると思いますが。

伊井部会長 わかりました。この変更管理については、委員内である程度すり合わせをして、それを事務局にご提示させていただくということでしょうか。

事務局 わかりました。それを受けて、事務局で資料を作成させていただきたいと思います。

伊井部会長 それでは、時間となりましたので、以上をもちまして本日の審議をすべて終了させていただきます。委員の皆様には、ご協力いただきましてありがとうございました。それでは、事務局にお返しいたしますのでよろしくお願いいたします。

事務局 伊井部会長、議事進行ありがとうございました。各委員の皆様、色々な意見をいただき、ありがとうございました。1回目の部会が、無事終わりましたが、後2回の部会の中で成果物を作りこまなければならないので、引き続きご協力の方よろしくお願いします。本日の議事録については、事務局で案を作成させていただき、各委員にご確認をいただきまして最終の形をとらせていただきたいと思います。以上をもちまして、本日の部会を終了させていただきます。ありがとうございました。