

平成28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28年12月13日（火）

13：30～17：30

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、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】

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：評価項目・評価基準等のまとめ

資料②－1：付属書 液剤：溶解・混合、ろ過、充填工程

資料②－2：付属書 軟膏剤：練合工程

資料②－3：付属書 軟膏剤：充填工程

資料②－4：付属書 包装工程

資料③：大阪府におけるGQP／GVP指摘事項ノート案

資料④：バリデーションの考え方と実施例についてのアンケート案

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28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」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りまして、ありがとうございます。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浜崎です。

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名全員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させていただきます。

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・ご協力をいただき、重ねてお礼申し上げます。

はじめに、本年度は医薬品製造業、製造販売業許可の大規模な更新調査があり、皆様方におかれましては、本府の調査方針をご理解いただき、円滑な業許可更新のため、調査時期の前倒し等にご協力賜っておりますこと、この場を借りて御礼申し上げます。

さて、本日の検討部会の議題ですが、第1回、第2回検討部会に引き続きまして、大きく2つございます。1つ目はバリデーションの考え方と実施例、2つ目はGQP/GVP指摘事項ノートの改訂となります。本日は第3回の部会であり、本年度の成果物作成に向けて最終の精査段階となっております。バリデーションの考え方と実施例については、本府が長らく指導指針としてまいりました「グループ別バリデーション実施ガイドライン」の見直しを一昨年より開始し、本年度はいよいよ本ガイドライン見直しの最終年度となります。本年度は液剤・軟膏剤の製造工程並びに固形製剤の包装工程の実施例について検討いただいておりますが、平成25～27年度に発出した成果物に対するアンケートの結果からいえるように、本部会の成果物はGMP調査を行う我々だけでなく、業界の皆さまにとっても非常に意義のあるものであります。本年度の成果物についても同様に、より良い成果物となることを期待しております。

また、GQP/GVP指摘事項ノートの改訂につきましても、製造販売業者の皆様の日々の業務に関連するものであり、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賜りますようお願いいたします。

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。

それでは、本日の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：評価項目・評価基準等のまとめ

資料②-1：付属書 液剤：溶解・混合、ろ過、充填工程

資料②-2：付属書 軟膏剤：練合工程

資料②-3：付属書 軟膏剤：充てん工程

資料②-4：付属書 包装工程

資料③：大阪府におけるGQP/GVP指摘事項ノート案

資料④：バリデーションの考え方と実施例に対するアンケート結果

参考資料：大阪府薬事審議会関係法令・条例・規則

参考資料：大阪府薬事審議会部会設置規程となっております。

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。

ここまでご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、伊井部会長にお願いしたいと思っております。

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。よろしくお祈りいたします。さて、本日の議題は、4題となっております。

1つ目の議題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（製剤別バリデーション実施例の検討）で、固形製剤の包装工程、液剤の溶解・混合・ろ過・充填工程、軟膏剤の練合・充填工程のバリデーション実施例をご審議いただきます。

2つ目の議題は、GQP/GVP指摘事項ノートの再検討になります。絞り込みました事例の指摘事項ノートと、全体の改訂点についてご審議いただきます。

3つ目はバリデーションの考え方と実施例に対するアンケート結果について、事務局よりご説明があります。

4つ目は来年度の検討議題について確認を行いたいと思っております。

以上が本日の予定となっております。本年度の検討部会については、今回が最終回になりますので、委員の皆様にはご協力よろしくお願ひいたします。

伊井部会長 それでは、議題（1）に移ります。

本日は、液剤、軟膏剤、包装工程の順番で、審議したいと考えております。

ご提示しております資料は、第2回までの審議で確定した各工程の評価項目、評価基準等に従い、大薬協品質常任委員会にもご協力いただき修正等しております。本日は、最終的なご意見をいただきたいと思ひます。それでは、まずは液剤について説明いたします。（資料②-2について説明）

事務局 『1.1 溶解・混合工程とは』の部分について、『本実施例では、主に懸濁剤・乳剤以外の液剤』という記載があるのですが、この成果物は懸濁剤・乳剤も対応していますので、こちらの記載は削除した方が良いと思ひます。

伊井部会長 わかりました。削除します。

八重委員 本実施例というのは、モデル事例を指しているのでしょうか。

伊井部会長 モデル事例ではなく、資料全体を指しています。

八重委員 今回、モデル事例のところがバージョンアップされていたので、作者はモデル事例のことを意図して懸濁剤・乳剤以外というのを追加されたのかと思ひていましたが、違うのですね。

伊井部会長 資料全体ということでご理解いただければと思ひます。

事務局 （4）のメスアップのところに、容積と重量の2つの方法があると記載されているのですが、どのような違いがあるのでしょうか。

伊井部会長 重量がロードセルを用いてメスアップする方法で、容積はガラス窓などから規定量毎にメス切りされた線を見ながらその量まで入れるという方法です。

坂根委員 容積と重量のところについてですが、全体的に丁寧な説明なのに、ここだけ少し簡略化して書かれている気がしました。

伊井部会長 もう少し説明を追加します。

事務局 4ページの図についてですが、サンプリングコックからサンプリングをすることは意図されていないのでしょうか。

伊井部会長 下部の検体はサンプリングコックから、上部の検体は柄杓など、サンプリングしやすい方法で採取している場合もあるとのことでした。

事務局 図を見た際に、サンプリングコックがサンプリング箇所として認識されにくいのではないかと感じました。この図だと採取箇所3点を上から器具を入れて採るように見えます。採りにくい場合はサンプリングコックからサンプリングする場合があるとのことなので、ここが検体採取の箇所であることが分かるようにした方が良いでしょう。

伊井部会長 サンプリングコックにも『検体採取箇所』の矢印を記載してはどうでしょう。

事務局

杉江委員

そうですね。検体採取箇所はタンクの位置を示しているのですよね。サンプリングコックの先端が検体採取箇所の下部を指しているから、位置としてはちょうど良い

- 伊井部会長 のではないでしょうか。矢印などをつけなくてもいいと思います。
検体採取箇所の下部の検体は、サンプリングコックの先端から採取されるの
ですよね。
- 杉江委員
事務局 そうです。だから、現在の図で表せていると思いますよ。
2.1.1 変動要因の操作条件のところに、ろ過圧力のみが記載されているので
すが、2.1.1以降にはろ過流量についても記載があるので、ろ過流量も追加した
方がよいと思うのですが、いかがでしょうか。
- 伊井部会長
事務局 追加します。
3.2.1 操作条件等のところに充填速度に関する内容が出てきていますので、
3.1.1 変動要因の操作条件のところに、充填速度に関する記載が必要ではな
いでしょうか
- 伊井部会長 確かにそうですね。追加します。巻締め（閉塞）条件のところは、容器特性
に応じて密閉性と記載していたのですが、気密性に修正しております。タイ
トさでいうと、密閉、気密、密封となります。
- 事務局 追加で説明させていただきます。ワーキングの際にも議論になりましたが、
日局の通則のところに定義が記載されており、気密とは固形または液状の異
物が混入しないとなっていますので気密が一番適切だと考えます。
- 八重委員 巻締めのところで、気密性を担保する管理方法として締めトルクと記載され
ているのですが、締めトルクで管理することは比較的少ないと思います。モ
デル事例にもあるように閉栓トルク値を設定する方法がベストかと思いま
す。また、気密性について、日局の通則を読み上げていただきましたが、液剤の
特性として液や固形物が侵入するのを防ぐための担保をどのようにすべきな
のでしょうか。一般的にリーク試験が適用されている事例が多いのでしょ
うか。ドリンク剤についてリーク試験を実施していないと思います。
- 伊井部会長 『締めトルク等』と記載した方がよいでしょうか。一般的なプラスチック容
器で締めるものなら、閉栓トルク値で管理することも多いと思いますが、ア
ルミキャップで巻締めするような場合もありますので、限定しないような書
き方がよろしいでしょうか。
- 坂根委員 子供用の安全キャップを採用している瓶のキャップだと閉栓トルクしか基準
がないということを他社さんからも聞きましたので、考慮していただいた方
が良いです。
- 杉江委員 3.1.2のところにも充填速度について追加する必要がありませんか。
伊井部会長 追加します。文言については液剤の製造会社の方と相談します。
- 西山委員 3.2.3の充填工程の評価について、『充填量の精度が患者へのリスクに違いが
あるため』という記載がありますが、書き方が重い気がしましたので、『単回
使用製剤と複数回使用製剤での充填量の評価方法が違うため』と記載した方
がよいのではないかと思います。
- 伊井部会長 そのような表現だと、なぜ評価方法に違いがあるのかという情報がなくなり
ますね。患者へのリスクという表現はやめて、充填量に求められる精度が違
うという表現にしてはいかがでしょうか。
- 西山委員 精度にすると単回使用でも複数回使用でも充填方法は同じ充填機を用いると
思いますので、そこで充填機の精度の話をするのはどうかと思います。
- 伊井部会長
事務局 それでは、『評価方法が違うため』とします。
4.1 3) のリスクの低減の項目ですが、防腐剤の溶解性と原薬Aの溶解性のリ
スク項目に対する低減方法が逆ではないでしょうか。2) 工業化研究の記載を
見ると逆だと思います。
- 伊井部会長
事務局 本当ですね。有難うございます。
4.1 5) プロセスバリデーションの製造方法・条件のろ過工程の部分ですが、

メンブランフィルターは上の記述に合わせてメンブランを削除した方が良いのではないのでしょうか。

伊井部会長 削除します。

事務局 Q&A 1はどのような趣旨で作成されたのでしょうか。9ページに検体採取という項目があって、そこから読み取れると思うのですが。また、成分の蒸発・揮発等がある場合については、Q&A 9に記載がありますので重複すると考えました。

伊井部会長 他のところでカバーできるということですね。それでは、Q&A 1は削除するということによろしいのでしょうか。また、Q&A 3を追加しているのですが、どうでしょうか。大薬協からもなくてもいいのではないかという意見をいただいております。

事務局 大阪府としても、この Q&A は削除していただき、統計処理をお願いしたいと思えます。

伊井部会長 それでは Q&A 3は削除します。

事務局 Q 4について、懸濁剤の場合という記載がありますが、全部の懸濁剤を指しているように見えます。懸濁剤であってもタンクの複数箇所からサンプリングすることを前提として本文を作成していますので、『機械の都合上等サンプリングするのが難しい懸濁剤については』という記載にした方が良いのではないのでしょうか。

杉江委員 これは、だいぶ議論しましたよね。攪拌しないと沈降してしまうので、攪拌を止められないですよ。

事務局 すべての懸濁剤で攪拌を止めるというわけではなく、攪拌を止めない場合もあるという話ではなかったのでしょうか。

伊井部会長 他社さんの話でも、懸濁剤については攪拌しながら採取しているそうです。懸濁剤は全部攪拌しながらサンプリングするのでしょうか。止める物についてはないということでしょうか。

杉江委員 攪拌を止めると沈降してしまうので、含量の均一性を確認できません。

伊井部会長 充填工程に供給する際は、攪拌状態で供給しているので、その状態の方が良いのではないかと思います。溶液の場合は、攪拌羽根が回っていると事故が起きたりもするので、攪拌は止めて採取し、懸濁剤については注意が必要ですが、攪拌しながら採取する方が実際の工程を反映しているということで、攪拌しながら採取しているという意見を伺いました。事務局が仰っているのは、すべての懸濁剤というわけではないのではないかと思います。

事務局 そうです。

杉江委員 粘性が高い場合は1～2分攪拌を止めていても変わらないでしょうからね。そのあたりも含めて表現できたらいいですね。

事務局 そういう場合の懸濁剤であることを記載した方が良いのかなと思いました。

八重委員 この場合は懸濁剤という表現を削除しても特に問題はないですよ。

事務局 そうですね。

杉江委員 懸濁剤にフォーカスを当てなくてもいいということですね。

八重委員 そうですね。それであれば特に問題ないと思います。

川合委員 懸濁剤を削除すると、タンクの構造上の話だけになってしまうので、少し趣旨が変わる気がします。

事務局 表現を考えさせていただきます。

Q&A 6なのですが、『いわゆるドリンク剤』というのはどういうものが該当するのか、はじめて読む人には分かりづらいのではないかという意見が事務局内で出ました。『いわゆるドリンク剤（経口服液のうち一般用医薬品）』と記載していますので、栄養ドリンク剤以外に風邪薬も含める解釈となっております。

- ります。
- 八重委員 風邪薬については、飲みきりの前例はないと思われますし、解熱鎮痛薬についても液剤はないので問題ないと思います。
- 杉江委員 風邪薬の液剤とはどのような製品でしょうか。
- 事務局 カコナールがあります。
- 八重委員 葛根湯については、風邪薬という比較的リスクの高いものであるとお考えなのではないでしょうか。
- 事務局 添付文書の効果効果を見るとそのように記載されています。
- 八重委員 葛根湯であっても単純に風邪薬の扱いになるのですよね。いわゆるドリンク剤として Q&A を作っていただいていると思います。今のご指摘は、風邪薬は該当しないということでしょうか。
- 杉江委員 風邪薬はもう少しシビアに管理が必要ということですね。『栄養』を入れてもいいのではないのでしょうか。
- 八重委員 一般用医薬品でどこまで限定されるのか少し理解しにくいようには感じます。
- 伊井部会長 後半部分で効果効果や製品リスクを考慮した上でと書いているので、そこでカバーできないですか。ちなみに、アンサーにも栄養を入れるのでしょうか。
- 杉江委員 アンサーには栄養はいれなくてもいいのではないですか。効果効果や製品リスクを考えてこうしましょうということなので。
- 八重委員 いずれにしろ、明確に書いてもらった方が分かり易いと思います。風邪薬や咳止めは該当しないということをご指導されるのであれば、『風邪薬、咳止めは除く』など、Q&A で明確にさせていただいた方が分かり易いです。
- 事務局 『栄養ドリンク剤の充填工程における評価は効果効果や製品リスクを考慮した上で』とすると、栄養ドリンクの中でも、さらに効果効果や製品リスクを考慮しないといけないのかと思います。
- 事務局 本年度の初期の部会等にて議論したかと思いますが、当初事務局の方から、栄養ドリンク剤は用法用量は1回1本と記載されているので単回使用と解釈されますが、使用実態や規定量よりも少し多めに充填するという製造現場での充填量の管理実態を考慮すると、成果物案で示した様な単回使用に則った厳密な充填量管理が必要なのかという事を提案させていただきました。そこで、風邪薬ですが、皆様と以前に話をしましたが、カコナールが該当する製品としてあるのではないのかという話になったと思います。カコナールを例にした場合、複数回使用の製剤としての要求が実態と合うのではないのかというご意見がありました。ただし、将来どのような製剤が出てくるかわからないので、手放して複数回使用に準じるとはせずに、単回使用製剤の管理を要求する可能性があることを含んだ表現にしたというのが、案を作成した事務局の意図です。委員の皆様には品質管理の観点から、効果効果や製品リスクを考慮した上で、どの様に管理すべきかをご検討いただきたいと思います。
- 杉江委員 添付文書では、1回量は1本と記載されていますよね。
- 川合委員 カコナールはそうですね。
- 伊井部会長 患者さんの観点からは効果効果で区切っていくべきではないでしょうか。
- 杉江委員 事務局のご意見は、ドリンク剤についてはそこまでシビアに考える必要がないということでしょうか。
- 事務局 製造工程、特に充填工程に関する評価として、含量の均一性などを要求する品目とするのか、それとも、そこまで要求する必要はないのではないのかという観点です。その切り口をどのようにするのかを考える中で、効果効果という観点は当然考慮すべきだと考えます。やはり、風邪薬といわゆる栄養ドリンク剤とは一線を隔するすものであるという結論であれば、複数回使用ではなく単回使用と同様の取扱いにすべきだと思います。事務局も当初は風邪薬

- などを想定していませんでしたので、あくまでビタミン関係のドリンク剤（栄養ドリンク）と言われる、一般的に皆さんもイメージされるものを想定していました。この想定で検討すると、さすがに充填時の評価として含量の均一性や充填量の統計的な処理などをバリデーションで評価せよというのは少し実態とかけ離れている、厳しすぎるのではないかと感じました。
- 川合委員 用法用量だけを見て栄養ドリンク剤などはこうですよ、それ以外は認められないですよというような観点で考えるべきではないかと思います。そのような理論で検討すると中途半端なのではないかと感じます。なので、効能効果やリスクを考慮してどうしよう、どちらかに分類するという方がすっきりするのではないのでしょうか。
- 杉江委員 現状、ドリンク剤の中で、いわゆる栄養ドリンクといわれるものとは別のものはカコナールだけなのですか。
- 事務局 種々お調べしましたところ、また、これまで議論していく中であがるのはカコナールだけでした。
- 八重委員 カコナールの効能効果が風邪薬と全く一緒ではないですよ。
- 杉江委員 漢方の効能効果ではないのでしょうか。
- 八重委員 やはり、先程事務局が言われたとおり特に、葛根湯自体をそこまで高いリスクがあるとして考える必要はないのではないのでしょうか。
- 川合委員 葛根湯に関しては逆に、ただ一言で葛根湯という言葉だけでは包括しきれなくて、複数の有効成分を含めて総称で葛根湯と呼んでいます。その葛根湯の中にも、処方何種類もあるというのが現実で、漢方薬についてはそもそも有効成分についてもバラつきがあるというのも現実です。
- 八重委員 もともとの内容で良いのではないか。
- 杉江委員 Q&AのAの方で効能効果や製品に関してと、記載されていますので、いわゆる栄養というのは消しても良いのでは。
- 伊井部会長 今、お示ししていますように、「単純にアンサーの方としては効能効果、製品リスクを考慮した上で複数回使用製剤も準じる」と、このように記載してしまっただけではどうでしょうか。もともとこれはドリンク剤の話をしていきますので、単純にここで言いたいのは効能効果と製品リスクによっては複数回使用製剤を採用することも可能ですよということだけを表現しているのであって、あとは調査を受けるメーカー側がこの部分をどのように説明できるかではないのでしょうか。理論立ててきちんと説明できれば、複数回使用製剤と同様の取扱いとしても良いのではないのでしょうか。
- 事務局 製品毎に判断するのだと思います。その理解があれば、皆さんこれを見てこの製品はどちらになるのかと判断いただけたらと思います。あとは、この資料を活用していただく方々に、この議論を含めてうまく伝えないといけないと思います。
- 川合委員 結局、カコナールはどちらなのですか。
- 事務局 これまでの議論を考慮しますと、カコナールは恐らく現行案の複数回になると思います。
- 伊井部会長 記載内容は検討する必要がありますが、いわゆるドリンク剤ということで。「効能効果など、このような理由でこの製品は複数回になると考えますということは、メーカーが説明してください。」ということによろしいですか。もし追加でご意見があればまたお願いしたいと思います。Q-6に関してはここで止めたいと思います。
- 伊井部会長 それでは、次にA-10のところですか。元の記載は含量均一性だったのですが質量偏差試験も必要なケースがあるということなので所定の評価という風に選択肢を広げさせていただいております。

あと追加でのご意見はございますでしょうか。

事務局 Q-8 についてですが、アンサーのところの上から 2 行目の真ん中の部分で、懸濁剤乳化剤以外の液剤の場合として、懸濁剤乳化剤を外しているのですが、ここは外さなくても良いのではないかと思います。

伊井部会長 はい、ここのフレーズをばっさりを取ったら良いのではないのでしょうか。

杉江委員 それはそうですね。

伊井部会長 ありがとうございます。

伊井部会長 よろしいでしょうか。それでは、続きまして軟膏剤の練合工程についてです。
(資料②-2 について説明)

事務局 2.3 (2) 評価方法について、含量の均一性のところに、個々の含量が自主規格内であること及びばらつきを評価することを記載していますが、液剤のように個々の定量、含量の均一性それぞれで項目を立てて記載してはどうでしょうか。

伊井部会長 分割するということですか。

事務局 そうですね。

杉江委員 2.1 の図 1 なのですが、真ん中の羽は固定翼で正しいでしょうか。カタログを見ていると真ん中の羽は回っていて、外側の羽と真ん中の羽でせん断されて攪拌していくと思うのですが。

伊井部会長 軟膏の専門メーカーさんに確認いただいているので、固定翼で正しいと思います。ただ私にはわかりかねますので、確認させていただきます。

事務局 3.1 2) の 4 つ目の点のところに乳化槽という単語が出てくるのですが、これは攪拌槽のことでしょうか。3.1.2) までは攪拌槽と記載されていますし、3.1.5) の製造方法のところにも攪拌槽と記載されています。記載を統一した方が良いと思います。

伊井部会長 攪拌槽のことですね。この 1 か所だけでしょうか。

西山委員 その下にもありますね。

伊井部会長 確認して修正しておきます。

事務局 3.1 5) の文章ですが、その下の表と同じことを記載していると思います。他の工程の付属書では、文章はなく、表のみを記載しているので、統一した方が良いと思います。

伊井部会長 文章は削除しますか。

事務局 差し支えなければ削除いただくようお願いします。また、3.1 5) の表中に『減圧吸引による投入を 3 回繰り返す』という表現がまだ残っていますので、こちらも削除いただくようお願いします。

伊井部会長 確認します。削除しても良いですか。

事務局 削除しても、内容には差し支えないと考えます。

伊井部会長 それでは、続きまして軟膏剤の充填工程にうつります。

事務局 まずは、事務局からご説明させていただきます。軟膏剤の充填工程の評価項目及び評価基準については、単回使用・複数回使用に分けて検討してきました。しかし、単回使用の製品の添付文書等を確認すると、投与量は『適量』と記載されており、厳密に投与量を管理する必要はないと感じました。よって、単回使用も複数回使用も同じ評価項目・評価基準で良いと考え、今回お渡ししている資料では、単回使用も複数回使用も同じ評価項目・評価基準を記載しております。

ただし、今後投与量を厳密に管理しなければならない単回使用の製剤が出てくる可能性もありますので、これまでに単回使用の製剤で管理すべきだと議論してきた内容については、Q&A5 に記載することとしました。

伊井部会長 今の事務局のご説明に対して何かご質問はありますか。それでは、充填工程

- についてご説明いたします。(資料②-3について説明)
- 伊井部会長 Q&A1 について、西山委員から削除した方が良いとのご意見が出ていましたが、現在の内容であれば、どうでしょうか。
- 西山委員 はい、現在の内容であれば押し出し量の記載はありませんので、結構です。
- 伊井部会長 Q&A2 ですが、液剤では削除しましたので、こちらも削除しましょうか。
- 事務局 そうですね。検体採取については、4 ページの 2.2 に記載があるので削除していただいて結構です。
- 伊井部会長 Q&A3 も削除して良いですか。
- 事務局 削除してください。
- 八重委員 単回使用の件なのですが、『適量』という記載があるため複数回使用にまとめたことですが、適量ではなく、最大量が決められているような軟膏・クリーム剤についても複数回使用と同じと考えていいのでしょうか。最大量までは適量といえば適量になりますが。局所麻酔剤などでは最大分量が決められていると思うのですが。
- 伊井部会長 最大使用量というのは、厳密にグラム数を計るのでしょうか。
- 八重委員 おそらく計ると思います。
- 伊井部会長 最大、というだけでその範囲では適量になるのですよね。
- 八重委員 そうですね。最大塗布量が決められていて、その範囲内で加減して使用するのだと思います。
- 西山委員 それは効能効果・用法用量で年齢によって使用量が決められているということですか。
- 八重委員 いえ、体重です。
- 西山委員 それは、このバリデーションの評価とは関係ないと考えた方が良くないのでしょうか。
- 八重委員 なるほど。それでは複数回使用の考え方に盛り込んで問題ないということが良いですね。
- 伊井部会長 それでは、少し休憩を入りたいと思います。

(10分間休憩)

- 伊井部会長 それでは、包装工程について議論を始めたいと思います。(資料②-4について説明)
- 伊井部会長 2.3 工程の評価の錠剤外観のところの『両面アルミなど外から錠剤を確認できない場合は、シートから錠剤を取り出して目視で確認する』について、通常 PTP は透明であり、取り出さずに目視で確認するとのコメントをいただいているのですが、このままでも良いのではないのでしょうか。ここでは、両面アルミなど、外から錠剤を確認できない場合を記載しているだけなので原文のままでも問題ないと思います。もし気になるようであれば、念押しで PTP フィルムの上から確認する旨も追記しますか。
- 八重委員 PTP 包装というのは両面アルミ包装も含まれるのでしょうか。
- 伊井部会長 そうですね。
- 八重委員 ブリスター包装の中の PTP 包装については、一般的にプラスチックとアルミが対象だと思いますが、今回は PTP 包装であり、ブリスター包装ではないので、両面アルミというものが PTP 包装の概念に入るのかなと思いました。
- 杉江委員 両面アルミの PTP 包装はないですね。
- 八重委員 ブリスター包装だと SP などがありますが、PTP 包装ではおそらくないと思います。

杉江委員 ブリスター包装はP T P包装の透湿性とかをカバーするために外に包装する
 のですよね。

八重委員 P T P包装の中に両面アルミ包装の概念も入っているのであれば、現在の内
 容でも違和感はありません。

伊井部会長 現実的に、両面アルミはできませんね。

八重委員 そう思います。

川合委員 ここでは、錠剤が見えないP T P包装があるなら、錠剤をシートから出さな
 いといけないということを記載したいので、『両面アルミ』という文言を消し
 て、『外から錠剤を確認できない場合』とすればいいのではないのでしょうか。

杉江委員 それで充分ですね。

伊井部会長 有難うございます。 2.3 工程の評価でシール性のところですが、『又は』を
 入れましたが、良いのでしょうか。試験方法が 2 つ書いてありますので、両方
 しなければならないようにも読み取れますので。

杉江委員 『又は』を改行してはどうですか。

伊井部会長 そちらのほうがはっきりとしますね。

伊井部会長 Q&A 1案について、製薬会社はGMP事例集を元に、立ち入り調査時には、
 P T P包装工程のバリデーション計画書の作成はしますが、バリデーション
 を実施していない場合があります。承認審査の過程で、製品名等の変更を指
 示されることがあるからです。しかし、ここ最近、PMDAからバリデーシ
 ョンを実施するよう指導されており、製薬企業にとって大きな混乱が生じて
 います。現在、日薬連でPMDAの指摘に対して、事例集の解釈と違うの
 ではないかという内容のアンケートを集計し、その内容をもってPMDAと意
 見交換する予定となっています。杉江委員は何かご存知ですか。

杉江委員 日薬連で全国の情報を入手しましたが、PMDAがそのような指導をし始め
 た関係で、一部の地方自治体でも同様の指導をし始めています。このよう
 な指導をしている自治体と、指導しない自治体があり、混乱している状態
 です。PMDAがなぜこのような指導をし始めたのかをもう一度議論していただき、
 明確な考え方を示した上で地方庁でもそのような指導をしていくという動き
 になっているようです。来年会議する予定だと聞いています。近畿地区の地
 方庁は、事例集通りに指導していただいているそうです。

伊井部会長 事例集に従えば、この Q&A 案の通りで問題ないですよ。

杉江委員 そうですね。

川合委員 そのような指導は、かなりの件数あるのでしょうか。

杉江委員 出てきています。

伊井部会長 そのような背景もあって、この Q&A1 案を作成しています。前回の部会の資
 料では、多くの Q&A 案を作成していましたが、あくまでも Q&A1 案が認め
 られない場合の対応策として記載していたものでした。現状は、事例集に従
 った指導をしていただけるとのことなので、不要な Q&A 案は削除しました。

伊井部会長 それでは、議題（2）に移ります。G Q P/G V P指摘事項ノートの再検討に
 ついて、第2回検討部会でいただいたご意見等を踏まえ、修正を行ったノー
 ト案について、事務局より説明をお願いします。

事務局 それでは、説明させていただきます。(資料③について説明)

杉江委員 要旨について、不要なかぎ括弧がついていますので、削除してはどうでし
 ょうか。

事務局 有難うございます。

伊井部会長 コンピュータ化システムかC S Vかで文言を統一した方が良いのではないで
 しょうか。C S Vの方が分かりやすいとは思いますが。

杉江委員 どこかにコンピュータ化システムの後に括弧書きでC S Vと記載すれば、あ

- 伊井部会長 事務局長
とはCSVの記載で大丈夫ではないでしょうか。
指摘事項のところ以外にはCSVという単語が出てこないですね。
- 坂根委員
『CSVについて』の記載が不要でしょうか。表題が『コンピュータ化システムに関する手順書の作成』なので、指摘事項から『CSVについて』を削除し、『未作成の標準操作手順書を作成してください』でもわかると思います。
- 杉江委員
記載がなくてもわかると思います。
後ろにコンピュータ化システムという単語が沢山でくるので、最初に略したら良いのではないのでしょうか。
- 坂根委員
表題のコンピュータ化システムにカッコ書きでCSVと記載してはどうでしょうか。
- 事務局
Vはバリデーションを指していますので、コンピュータ化システムにカッコ書きでCSVとはできないと思います。『CSVについて』という文言がなくてもわかるので削除したいと思います。
- 伊井部会長
CSVに関する緊急提言は出ているのであれば、その内容は記載した方がよいでしょうか。
- 事務局
大阪府から平成24年に緊急提言の通知を発出していますが、現在は当時よりは厳しく指導していますので、記載不要と判断しています。
- 坂根委員
第3種製造販売業者については触れなくていいのでしょうか。
- 事務局
この指摘事項ノートは医薬品製造販売業者を対象としていますので、記載は不要と考えています。
- 八重委員
この指摘事項ノートの改訂が来年4月にされると思います。現状、第2種医薬品製造販売業者に対しては、医薬品リスク管理について手順書に項目だけでは最低限しておくべきであると理解しています。モデル手順書については、リスク管理に関する具体的な手順も盛り込むように今後見直すとの理解ですが、それは、第2種医薬品製造販売業者に対しても項目だけではなく、リスク管理に関する具体的な手順を作成しなければならないという指導になるということでしょうか。
- 事務局
項目を規定することについては軽度の指摘で出すつもりです。詳細な内容を記載していない場合は推奨としていくことになると考えています。
- 長尾委員
類似事例なのですが、『取り扱う場合は、項目と別途定めるを記載する』と記載した方が明確ではないのでしょうか。
- 事務局
モデル手順書に書かれている文言をそのまま引用し、『医薬品リスク管理を行うべき医薬品を取り扱う場合は、別途定める』と記載していますが、わかりにくいでしょうか。長尾委員が仰っているのは、医薬品リスク管理に関する手順という項目と別途定めるという内容を両方記載した方が分かりやすいということですね。
- 長尾委員
そうですね。指摘事項のところに、『内容を反映してください』と記載しているので、内容を反映させた手順書を作成しなければならないように読めるかなと思いました。
- 長谷川委員
このままで良いのではないのでしょうか。
- 杉江委員
手順書をGVP手順書と記載した方が分かりやすいのではないのでしょうか。
- 川合委員
GVP-22として記載しているので、GVPはなくても分かるのではないのでしょうか。
- 事務局
事例に書く温度感はどうくらいの方がいいのでしょうか。これまでも同じようなものとして、市販直後調査というものがありませんでしたが、こちらについては承認予定が発生するので、ある程度事前に準備することができました。しかし、リスク管理計画の場合、急に作成する必要があることがありますので、手順が無いままリスク管理計画を作成したことになり、それは望まし

くないと考えています。あらかじめ内容を盛り込んだ手順書を作成しておくか、項目のみを作成しておくかは企業判断になると思いますが、安全管理という観点からすると、待つことはできないので、どのような要求をしていけばいいのでしょうか。

- 長谷川委員 新たなリスクが懸念された場合、まずは措置を優先して実施し、その後RMPを作成して公表するまでに1か月程度かかると思われます。その間に手順書を作成するというのもできなくはないと思いますが、厳しいと思います。
- 長尾委員 安全対策はまず措置を実施し、その後にRMPを作成するという事なので、患者さんの視点に立てば必要な対策はとっていることになります。
- 長谷川委員 手順書を作成し、承認まで行うとなると1か月では足りないでしょうね。
- 長尾委員 手順書と医薬品リスク管理計画を並行して作成するとなると大変ですね。
- 長谷川委員 手順書の位置づけとして、ルーチンの手順と緊急時の手順とがあります。イエローレターやブルーレターも減多に起こるものではないですが、各社手順書に記載しています。RMPも同じ位置づけだと思います。
- 伊井部会長 ありがとうございます。それでは、GQP/GVP指摘事項ノート案の審議については、以上とさせていただきます。本日の審議結果を反映した結果を再度、委員の皆様にご確認いただき、最終版とさせていただきたいと考えております。それでは、3つ目の議題のバリデーションの考え方と実施例に対するアンケート結果に移りたいと思います。事務局より説明をお願いします。
- 事務局 アンケート結果についてご説明いたします。(資料④について説明)
- 伊井部会長 団体に参加していない業者数はわかりますか。
- 杉江委員 実際に入っている業者数は解りますが、どこの業者が団体に参加していないかはわかりません。
- 事務局 Q2-1の成果物の認知度で『いいえ』と返答した業者が団体に入っていないだろうと推測したのは、調査時の聞き取り結果によるものです。成果物に対しては良い評価を得られていますので、認知度が課題だと思っています。
- 坂根委員 アンケートの際に、団体に加盟しているかどうかを聞くのはどうでしょうか。
- 事務局 そうですね。今年度の成果物に対してもアンケートを実施する予定ですので、その際に聞いてみるのもいいかもしれません。
- 坂根委員 業界としても興味のある内容だと思います。
- 伊井部会長 成果物を発出した際は、毎回アンケートをとるという方針なのでしょうか。
- 事務局 原則そのように考えております。
- 川合委員 成果物が出た際は、アンケート対象の業者さんに案内しているのですよね。
- 事務局 団体宛にはお知らせしていますが、大阪府下の全業者一つ一つにお知らせしているわけではありません。もちろん、HPには公開していますが、そこにたどり着くことはあまりないと思います。
- 川合委員 アンケートで初めて知ったという可能性が高いということですね。
- 杉江委員 アンケートは全製造業者にお送りしたのでしょうか。
- 事務局 そうです。郵送で全製造業者にお送りいたしました。
- 杉江委員 日薬連のGQP・GMP研究会で大阪府様や伊井部会長も発表されていたので、それに参加されていたら認知度は上がるでしょうけれども、団体に加入していないということは、それにも参加していないということですね。
- 川合委員 医薬品等基準評価検討部会のことを知らないかもしれませんね。
- 西山委員 今回のアンケートにより認知されたので、今後のアンケートで認知度を上げていくというのも一つの手かもしれませんね。
- 川合委員 今回のアンケートで成果物の認知していないと返答した業者に対して、今年度の成果物が出た際に案内をするというのはどうでしょうか。大阪府様とし

西山委員 特定の業者にのみ案内するということができるのかはわかりませんが、アンケートの最後にURLを書きましたよね。検索したりしていただけるのではないのでしょうか。

事務局 それを期待して、アンケートの最後にURLを載せました。

西山委員 認知度として『いいえ』と回答した30%の業者というのは、小規模の会社さんが多いのでしょうか。

事務局 包装のみを行う製造業者や、家族経営されているような小規模の会社さんは『いいえ』と答えられるケースが多いと思います。傾向を見ておきますと、医療用ガスの製造業者や、原薬を輸入されているような商社等には認知されていないと思います。また、医療用ガスの団体にはGMP対象外であったことから成果物の案内をしていなかったのが問題だとは思いますが。

西山委員 旧法の輸入販売業から製造業に移行された業者はどこの団体にも加盟されていないケースが多いみたいですね。

杉江委員 アンケートは代表者に送っているのでしょうか。

事務局 代表者ではなく、会社宛でお送りしています。

川合委員 1社に1つ連絡できるアドレスを登録できる制度があれば良いですね。

事務局 メールでお送りできれば良いですが、会社の代表メールがないケースもありますので、現状はなかなか難しいかもしれません。皆さんにご質問なのですが、今回のアンケートにご回答されたのはどのような方なのでしょうか。会社で代表者がある程度決めていただいてご回答いただいているのですよね。

伊井部会長 品質保証や製造管理者が答えているのではないのでしょうか。続きまして、アンケートのQ3で検討してほしいテーマの意見募集を行いましたので、その内容について事務局からご説明をお願いいたします。

事務局 ご意見として多かったテーマとしては、第2回でお伝えしたとおりデータインテグリティ、サイトマスターファイルの作成方法、リスクマネジメントの解説、GQP/GVPモデル手順書の改訂等が出ています。データインテグリティやサイトマスターファイルは国内未整備であることを考慮すると当部会でテーマとすることは難しく、リスクマネジメントは厚労科研等で検討いただいている内容になるので重複します。GQP/GVPモデル手順書は、先ほど検討いただいた指摘事項ノートで話題にもなった医薬品リスク管理計画の話もありますので、検討しやすい内容かと思います。

伊井部会長 GQP/GVPモデル手順書は発出してからどれくらい経ちましたか。

事務局 最初に発出したのがいつかは今わかりませんが、最後に改訂したのは平成26年です。

伊井部会長 私が講演会でお話した際にも、モデル手順書の改訂についてご意見いただきました。アンケートの結果も踏まえて、来年度はGQP/GVPモデル手順書の改訂について検討するというのでいいですか。他に来年度の検討テーマについてご意見ございましたらお願いいたします。

事務局 今年度はGQP/GVP指摘事項ノートを改訂について検討してまいりましたので、来年度はGMPの指摘事項ノートについても見直すことをご提案させていただきます。

伊井部会長 いかがでしょうか。今回の大更新で新たに指摘事項が収集されているでしょうし、GMP指摘事項ノートを最後に改訂してからだいぶ経っています。

事務局 最後に改訂したのは平成21年か22年頃だったと思います。

伊井部会長 6、7年前ですね。それでは、来年度の検討内容は、GQP/GVPモデル手順書の改訂とGMP指摘事項ノートの再検討ということでよろしいですか。

伊井部会長 それ以外に何かご意見ございましたらお願いいたします。

坂根委員 アンケート結果の活用状況について『今後活用する予定である』と回答され

ているのは、どういうことなのでしょう。知っているけれども使わない理由は何なのでしょう。

事務局 まだ、バリデーションを実施する業務が発生していないケースが想定されます。

伊井部会長 他に何かご意見ございますか。それでは、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、取りにしております。最後に当グループ長 課長補佐の寺本よりご挨拶させていただきます、終了とさせていただきます。

課長補佐 各委員の先生方には、大変お忙しいところ、ご審議いただき誠にありがとうございました。本年度の最後の検討部会でしたが、委員の先生方からご意見をいただき、大変有意義な審議の場になったことと思います。今年度の成果物についても、行政と医薬品製造業者、製造販売業者の双方にとって、大変有用な資料が作成できたと感じております。今年度の検討部会は本日で最後となりますが、今後ともどうぞよろしく願いいたします。

事務局 ありがとうございます。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。各委員の先生方、ありがとうございました。

以上