

参考資料

大阪府薬事審議会 医薬品等基準評価検討部会
平成27年2月6日(金)

大阪府薬事審議会 医薬品等基準評価検討部会

検討テーマ:バリデーションの考え方と実施例

GMP(医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準)の国際的な整合性の観点から改正されたバリデーション基準(医薬品等の製造工程等の適格性を保証する手法)には、新たな概念であるリスクに応じたバリデーションの実施が求められることとなった。その考え方や実施方法の浸透を図るため、大阪府の指導指針の見直しの検討を重ねている。

グループ別バリデーション実施ガイドライン(平成10年発出)



バリデーションの考え方と実施例

考え方編:平成25年度

実施例編:平成26年度～

大阪府薬事審議会 医薬品等基準評価検討部会

平成25年度:バリデーシヨンの考え方と実施例(考え方編)

- ・薬第1231号大阪府健康医療部長通知として発出(平成26年4月28日付)
- ・大阪府のホームページに掲載
- ・日本製薬団体連合会主催の研究会で発表
(平成26年10月~11月、大阪・東京・富山、参加者:約1600名)

平成26年度~:バリデーシヨンの考え方と実施例(実施例編)

考え方編に基づいた具体的なバリデーシヨンの実施例

3

バリデーシヨンの考え方と実施例(実施例編)

医薬品の主要な製造工程に対するバリデーシヨンの実施例を作成
実施例の作成ポイント:リスクに応じたバリデーシヨ

リスクの定義:

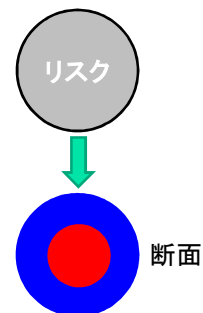
危害の発生の確率と発生したときの重大性の組み合わせ(分かり難い定義)



危害の発生の確率(殻の薄さ)

と

発生したときの重大性(割れた場合の深刻さ)



4

バリデーションの考え方と実施例(実施例編)

説明のための参考事例

対象	リスク	対象の取扱い
非常に殻の薄い生卵	高	非常に慎重
非常に殻の厚い生卵	中	慎重
非常に殻の厚いゆで卵	低	通常

医薬品の製造工程にもリスクの高い工程、低い工程がある。



工程のリスクに応じてバリデーションの内容・範囲に軽重を付ける。



リスクの高い工程のバリデーション → 管理すべき製造条件が多い
許容製造条件の範囲が狭い

リスクの低い工程のバリデーション → 管理すべき製造条件が少ない
許容製造条件の範囲が広い

5

バリデーションの考え方と実施例(実施例編)

医薬品の主な種類

- ・医薬品(化学合成品等): 以下、医薬品と省略
- ・生薬・漢方製剤等

	医薬品	生薬・漢方製剤等
原薬の均質性	定量規格の幅が狭く 管理が厳格	産地・季節等でのばらつきがある 定性規格の設定しかない物も多く、定量成分があっても規格幅が広い
製造工程	機械化が進んでいる	一般に、手作業が多い



「医薬品」と「生薬・漢方製剤等」の製造工程に対するバリデーションは、区別して考える必要がある。



先ず、「医薬品」の製造工程に対するバリデーション実施例

6

医薬品のバリデーション実施例

医薬品:種々の剤形がある

主要な剤形として①固形製剤、②液剤、③軟膏剤を選択

①固形製剤の製造工程

混合工程、造粒工程、乾燥工程、整粒工程、打錠工程、コーティング工程、包装工程を対象としたバリデーション実施例

②液剤

溶解・混合工程、充填工程

③軟膏剤

練合工程、充填工程

先ず、固形製剤の製造工程のバリデーション実施例の作成に着手

7

医薬品のバリデーション実施例の構成

固形製剤での実施例の構成

製造工程	総論	各論
混合工程	製造工程に依らない共通的なバリデーションの実施方法の要点・注意点	混合工程での要点・注意点
造粒工程		造粒工程での要点・注意点
乾燥工程		乾燥工程での要点・注意点
整粒工程		整粒工程での要点・注意点
・・・工程		・・・工程での要点・注意点

作成資料

- ・実施例(総論): 生薬・漢方製剤等も含め、全製剤に適用
- ・実施例(付属書)各工程

8

医薬品のバリデーション実施例の構成

・実施例(総論)

・実施例(付属書)各工程

固形製剤	混合工程
	造粒工程(2種類)
	乾燥工程
	整粒工程
	打錠工程
	コーティング工程(2種類)
液剤	包装工程(2種類)
	溶解・混合工程
軟膏剤	充填工程
	練合工程
	充填工程(2種類)

実施例(総論)、実施例(付属書)混合工程:完成済み。

色塗りの工程:バリデーション実施例(案)作成済み。

今後、検討・完成させる予定。

9

バリデーション実施例(総論)

目次

1. はじめに

2. バリデーションの要点

2.1 プロセスバリデーションの要件

2.2 検証の方法

2.3 参考項目

3. 品質リスクの特定と管理

3.1 医薬品開発

3.2 工業化研究

3.3 技術移転

3.4 性能適格性評価

製造工程に依らない共通的な
バリデーションの実施方法の
要点・注意点

品質リスクの特定と管理の
注意点等

10



バリデーション実施例(各工程)

目次

1. **工程とは
(工程の概略と注意点)
2. プロセスバリデーション実施までに
(プロセスバリデーションを実施するまでに必要な事項)
3. モデル事例
 - 3.1 製造条件等の設定の経緯
 - 3.2 プロセスバリデーションの検証方法
(リスクに応じた検証方法の例示)
4. Q&A
(理解をより促すため質疑)

11



生薬・漢方製剤等のバリデーション実施例

1. 生薬・漢方製剤の取扱い

形態(全形、切断、粉末)や、製法(手作業、機器使用かどうか)により、ケース分け(リスク分類)に応じたバリデーションを提示。
機器を使用する場合には、その適格性評価を実施。手作業の範囲に対しても、関係手順の文書化や教育訓練の実施等で、その製法が恒常的に妥当である事を確認、記録すべきことを示した。

2. 漢方エキス製剤の取扱い

当該製剤は、①「乾燥エキス末の製造」→②「エキス顆粒の製造」のプロセスに大別される。

②については、通常の医薬品と同等にバリデーションすべきことを示していたが、①についても、従来から重要工程とされてきた最終の「乾燥」工程のみに限定せず、リスクを考慮して必要な評価を行うべきことを示した。

12

平成27年度の検討テーマ(案)

1. 実施例(付属書)各工程に対するバリデーション実施例の検討
作成したバリデーション実施例(案)の検討

固形製剤	混合工程(作成済み)	} 平成27年度に検討予定
	造粒工程(2種類)	
	乾燥工程	
	整粒工程	
	打錠工程	
	コーティング工程(2種類)	
液剤	包装工程(2種類)	} 平成28年度に検討予定
	溶解・混合工程	
充填工程		
軟膏剤	練合工程	
	充填工程(2種類)	

2. 現在公開しているGQP/GVP指摘事項ノートの内容見直し