

【別添】

(作成案)

バリデーシヨンの考え方と実施例 【実施例編（総論）】

平成 2 7 年 3 月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. はじめに.....2

2. バリデーションの要点.....3

 2.1 プロセスバリデーションの要件.....3

 2.2 検証の方法.....4

 2.3 参考項目.....5

3. 品質リスクの特定と管理.....5

 3.1 医薬品開発.....6

 3.2 工業化研究.....6

 3.3 技術移転.....6

 3.4 性能適格性評価（PQ）.....6

1. はじめに

本資料は、バリデーションの考え方と実施例（平成 26 年 4 月発出）に記載したバリデーションの考え方（以下、「考え方編」）に基づいて、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等を具体的に示したもの（以下、「実施例編」）である。また、より具体的なバリデーション実施例を示すために工程別のバリデーション実施例を別途、付属書として順次発出（下図参考）する。

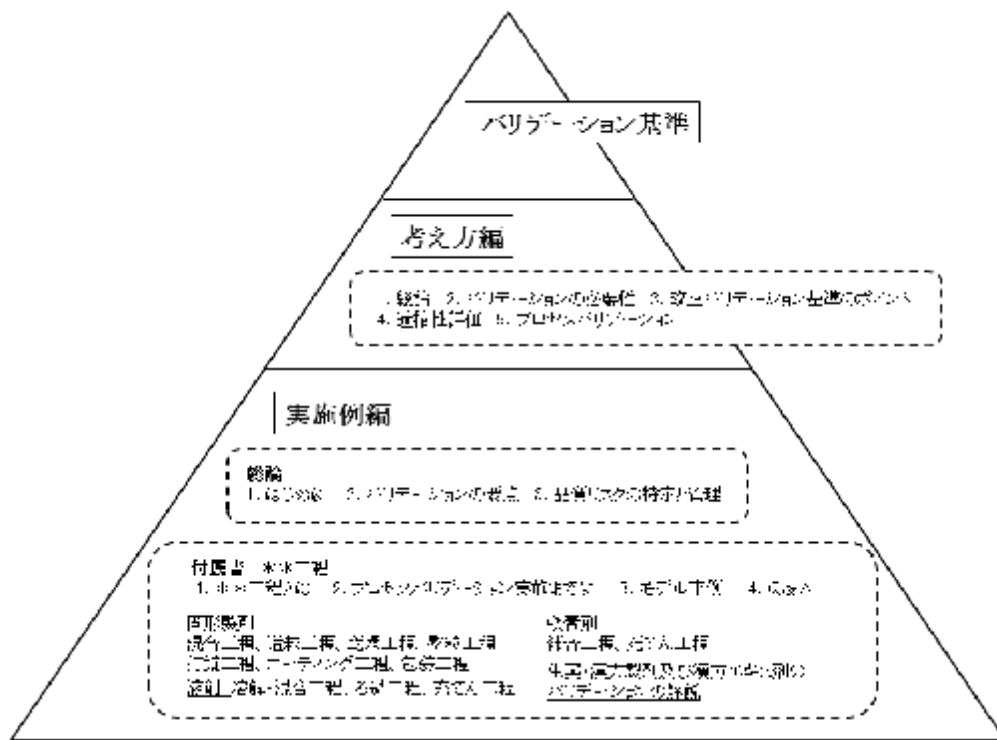


図. 各資料の相関

2. バリデーションの要点

「考え方編」で述べているように、バリデーションを実施するためには、医薬品開発、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の知識や情報を活用して、製品品質に影響を及ぼす種々のリスクを特定し、そのリスクが危害化しないような製造方法や製造条件を設定することが必要となる。しかし、適切なバリデーションを実施するためには、バリデーションの実施に必要な各種手順書が制定されていること、バリデーションを実施するための準備業務が完了していること及びバリデーションを適切に評価できる検証の方法が確立していることが必要となる。

なお、各製造手順やその検証方法に対しては、例えば「回転数を 8r.p.m.と設定しているのは***のためである。」というように技術的根拠を報告書等で説明できることが必要である。

2.1 プロセスバリデーションの要件

プロセスバリデーションを実施するための一般的な要件を以下に示すが、以下に限定されるものではない。下記表は、プロセスバリデーション実施前のチェックリストとして利用することも可能である。

項目	要件
組織	当該プロセスバリデーションに対する責任者、担当部門等が特定されていること。
マスタープラン	マスタープランが制定されていること（必要と判断している場合）。
設備機器 (必要となる製造支援システムを含む)	使用する設備機器が特定されていること。 設備機器の適格性評価（DQ・IQ・OQ・PQ）が完了していること。 校正対象計器が校正有効期限内であること。 設備機器が定期点検を受けていること。 設備機器の操作手順書が制定されていること。
製品標準書	製品標準書が制定されていること。 ^{注1}
製造手順	製造手順書が制定されていること。
原材料	特定された原材料を入手（又は、手配）していること。
工程管理	工程管理手順書が制定されていること。
試験検査手順	検体採取方法及び試験検査手順書が制定されていること。 試験検査法がバリデートされていること。
技術移転	必要な技術移転が完了し、その情報が各種手順書に反映されていること（技術移転を実施した場合）。
教育訓練	必要な教育訓練が完了していること。
評価項目	バリデーション成立の要件となる評価項目及びその評価の基準が文書化されていること。
参考項目	必要に応じて参考項目が設定されていること。
バリデーション実施計画書	バリデーション実施計画書が承認されていること。 ^{注2}
記録書	バリデーションに関連する業務の記録書書式が文書化されていること。

注1：プロセスバリデーションで製造した製品は、市場に出荷される可能性があるため、プロセスバリデーションの実施前に製品標準書（承認事項等を除く）が制定されていることが原則である。しかし、プロセスバリデーションを実施するために必要となる各手順書が制定されており、かつ、工場出荷判定前に製品標準書が制定される場合は、プロセスバリデーションの実施前の段階で製品標準書が制定されている必要性は必ずしも無い。

注2：DQ完了→IQ完了→OQ完了→PQ完了のステップを経て、プロセスバリデーションが実施されるのが原則である。しかし、例えば、OQの事実上の評価が完了しているが、OQ報告書が完成していない状況で並行してPQを開始しなければならない等の状況も考えられる。そのような場合には、「前ステップの適格性評価は完了していない旨及び前ステップの適格性評価が成立しない場合の措置等」をバリデーション実施計画書に記載することが必要となる。

2.2 検証の方法

検証の方法は、バリデーションの信頼性に影響を及ぼす非常に重要な事項であり、工業化研究・PQでの結果、また、必要に応じて類似製品に対する過去の製造実績等を十分に検討し、詳細に文書化する必要がある。

1) 評価項目

バリデーションの目的は、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できることを確認することであり、その評価項目とは、目的とする品質を「客観的な評価ができる数値等に置き換えたもの」である。また、各項目の検証は、採取した検体、すなわち製品（中間製品／最終製品）の適否を確認することではなく、工程の妥当性を評価するために行うものである。そのため、工程管理情報の収集の意味で、必要に応じて日常生産時の管理項目以外の項目も評価項目に含める。また、当該工程の評価項目は、当該工程で評価することが原則ではあるが、特定の評価項目に関しては、次工程以降で評価した方が適切な場合もある。



2) 検体

(1) 検体採取

検体は、製品の母集団を適切に反映するようにするため、採取タイミング及び採取箇所を適切に設定することが必要である。また、工程には、バッチ式の工程と連続式の工程があり、採取タイミング及び採取箇所が異なってくる。

	採取タイミング	採取箇所
バッチ式	工程を終了させた後、検体を採取する。	工業化研究、設備適格性評価、当該機器での過去の事例等に基づいて設定する。
連続式	工程を稼働させながら、予め定められた	設備機器の製品の排出口、又は、排出口に近

	<p>複数のタイミング（工程全体を反映できる）で検体を採取する。</p> <p>例えば、①所定の時間毎、②初期、中期、後期、③その他、リスクを考慮したタイミング（例えば、工程停止の後の再稼働時等）</p>	<p>い製造ラインで検体採取が可能な場所。</p>
--	--	---------------------------

(2) 検体採取手順

検体採取のための器具や採取方法が、検体の品質（母集団との同一性）に影響を及ぼす場合があるため、工程の目的や検体の特性等を考慮して、検体採取器具や採取方法を適切に設定し、検体採取手順として文書化することが必要である。

(3) 検体の取扱い

検体の品質特性は、容易には変化しない場合もあるが、場合によっては、検体の取扱いにより、品質特性が大きく変化する場合があるため、必要に応じて採取後の検体の取扱い等を手順化する必要がある。

3) 評価方法（試験検査法）

全製剤工程を終了した製品に対する評価項目（試験検査法を含む）は、申請書又は承認書の内容と一致させる必要があるが、バリデーションの検証対象は工程であるため、評価に対する試験検査法はバリデーションの評価が適切に実施できるものであれば問題無く、必ずしも申請書又は承認書記載の方法である必要はない。

4) 評価基準の設定

品質等に対するリスクの低減及び実生産での工程の安定化のためには、例えば、バリデーションでの評価基準（規格等）を承認規格等より適切に狭くすることが望ましい場合がある。一方で、バリデーションでの規格を必要以上に厳しく設定し、バリデーション不成立を誘発してしまう状況（本来要求される品質には実質的に問題ないが、バリデーションの評価基準から外れてしまう）に陥らないように、品質リスクに応じた妥当な規格を設定することが必要である。

2.3 参考項目

参考項目とは、評価項目ほど重要ではないが、モニタリングすることにより、工程改良等に有益な情報となったり、逸脱や品質情報等の影響範囲ロットを特定するための根拠となったりするため、適切に参考項目を選定することが望ましい。

2.2 で記載したとおり、プロセスバリデーション実施時には、実績が無いため、評価項目として設定できない項目もある。例えば、工程収率は、プロセスバリデーション終了時点、又は、所定の実生産ロット数に達した後、実績に基づいて、評価項目として設定される参考項目もある。

3. 品質リスクの特定と管理

プロセスバリデーションの前提として、工程での品質リスクの特定とその管理方法（製造手順）が適切に設定されている必要がある。プロセスバリデーションでは、設定された製造手順が特定された品

質リスクを適切にコントロールできる能力があるかを検証しているとも言える。

製剤を事例として、医薬品開発、工業化研究、技術移転、PQでの品質リスクの特定と管理方法の設定に対する概念を以下に示す。

3.1 医薬品開発

医薬品開発では、目標とする品質・特性等を目指した製剤設計が行われるが、このステップは、以降のステップで特定・管理することになる品質リスクが誕生するステップとも言える。したがって、目標製品品質プロファイルを目指しつつ、製剤の品質リスクを低減できるような処方や製造方法が選定されなければならない。

3.2 工業化研究

工業化研究では、医薬品開発で選定された処方・製造方法に対して、実生産機で目的とする品質の製品が得られるような製造条件検討が行われる。遅くとも、工業化研究段階で製品品質に影響を及ぼす品質リスクが特定されている必要があり、工業化研究で品質リスクが危害化しない製造条件の範囲等が模索され、PQで検討される製造条件が選定されることになる。また、スケールアップ効果等が予測される工程に関しては、科学的なスケールアップ効果の予測や実生産機で予備的な確認を行うことが有効である。

3.3 技術移転

技術移転とは、製品実現を達成するために、開発部門と生産部門の間及び製造サイト内又はサイト間で製品及び製造プロセス（試験検査）の知識を移転することである。技術移転に於けるリスクとしては、移転すべき技術・情報等の文書化の不十分さが主なリスクと考えられる。技術移転でのリスクを低減するための主な要点例を以下に示す。

- ・単に製造手順や試験検査手順を提供するだけでは不十分な場合があり、その手順を設定した根拠や失敗事例も含めて徹底した知識の移転が必要となる。
- ・移転元と移転先で設備機器が全く同一の設備・仕様であることは非常に少なく、移転元と移転先での設備の詳細な仕様（容量、形状、パーツの設置位置等）の差異を確認し、その差異が製造手順等に影響しないか注意すること。
- ・技術移転時に、技術移転先の現場担当者が移転された製造手順書等に基づいて実施する製造行為等を技術移転元の技術担当者が確認することは効果的な確認方法である。

なお、技術移転に対するQ&Aは、GMP事例集（13-3）に記載されているので参考にすること。また、関係ガイドラインとしては、厚生労働科学研究：医薬品の最新の品質管理システムの在り方・手法に関する研究（H16-医薬-59）が発出されており、参考となる。

3.4 性能適格性評価（PQ）

医薬品開発で処方・製法が設定され、工業化研究で実生産での製造条件が予測され（必要な場合は、技術移転の実施）、予測された製造条件の適格性をPQで検証することになる。

医薬品開発、工業化研究、類似製品に対する過去の製造実績等から当該工程のリスクの種類と大きさ等を明確にした後、どの項目を PQ の評価対象とするのか、検討範囲（水準数：製造条件の数）をどのように設定するのか等が決定される。

PQ の水準数は、対象工程の特性、工業化研究等で得られた知識、製品品質への影響の程度、スケールアップ効果の程度等から適切に設定すること。PQ を 1 水準のみで実施しても問題ない場合もあるが、一般論として、工程の理解が深まり、実生産時でのリスクをより低下させることに繋がるため、例えば、下限1水準及び上限1水準を含めた合計3水準等での検討が好ましい。また、QbD (Quality by Design) 等の手法により、各製造条件の水準数を 2 水準以上で組み合わせた高度な PQ も徐々に広がりつつある。