

バリデーシヨンの考え方と実施例 (考え方編)

1. 経緯と概要
2. 改正バリデーシヨン基準
3. 適格性評価
4. プロセスバリデーシヨン
5. 継続的な改善
6. バリデーシヨンの方針とマスタープラン



1. 経緯と概要

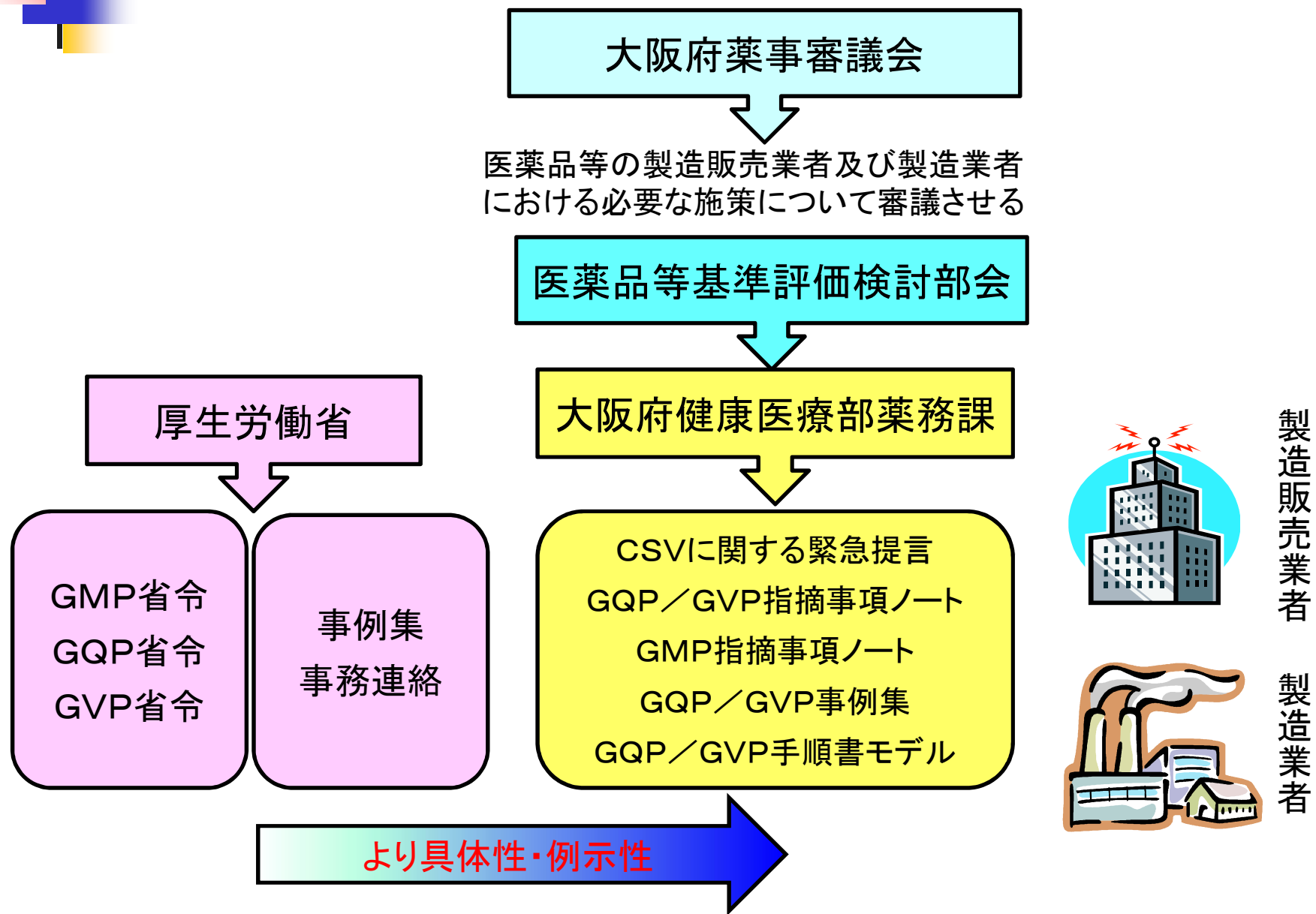
1) 医薬品等基準評価検討部会とは

2) 新ガイドライン発出の経緯

(バリデーションの考え方と実施例)

3) 新ガイドラインの構成

1) 医薬品等基準評価検討部会とは



2) 新ガイドライン発出の経緯

内服固形製剤等におけるグループ別バリデーシヨンの取扱いについて

(平成10年6月22日薬第253号大阪府保健衛生部長通知)

上記通知の運用について

(平成11年1月13日薬第675号大阪府保健衛生部薬務課長通知)

上記通知に関するQ&Aについて

(平成11年3月16日薬第829号大阪府保健衛生部薬務課長通知)

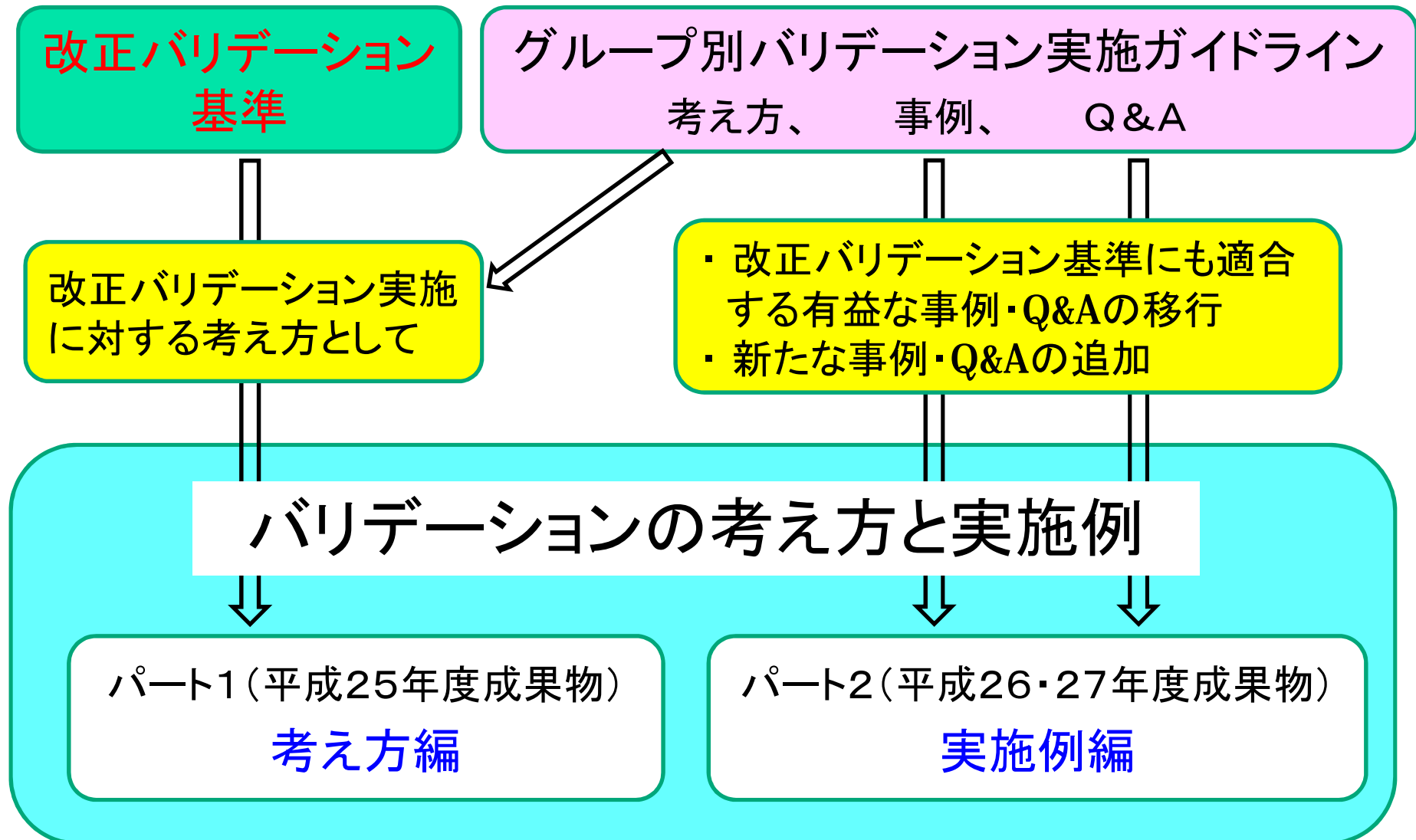
発出から15年以上が経過
GMP施行通知やGMP事例集の改正

バリデーシヨンに関する新ガイドライン
バリデーシヨンの考え方と実施例

平成26年4月28日公開

<http://www.pref.osaka.lg.jp/yakumu/gmpnote/kijyunhyouka-gaiyou.html>

3) 新ガイドラインの構成





2. 改正バリデーション基準

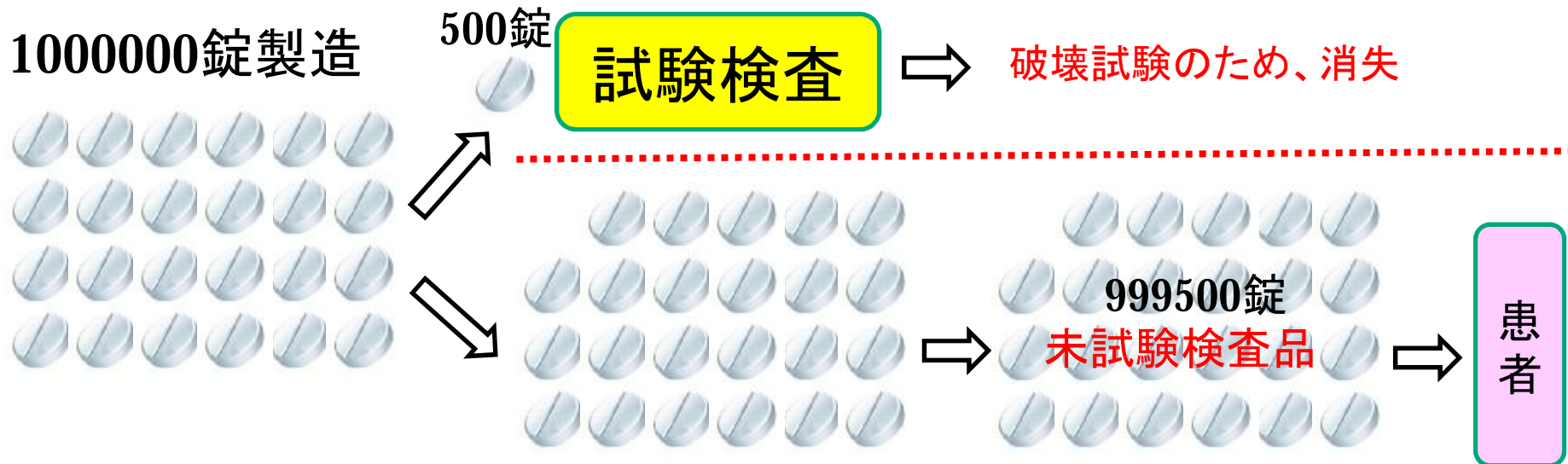
1) バリデーションの必要性

(改正バリデーション基準に取り組む前に)

2) 改正バリデーション基準

3) 品質リスクとその管理

1)バリデーションの必要性



1)バリデーションの必要性

- ü 人の生命・健康に直結した品質不良が許されない製品
- ü 外観から、薬物含量、不純物量、溶出性、安定性等の品質の良否は、判断できない。

全数試験検査



バリデート
された工程

目的とする品質を
工程に作り込む

採取された検体
の試験検査

目的とする品質の製品
が製造されるはずだが、
確認のため検体の試験
検査を実施

患者

2) 改正バリデーション基準: 新しい概念

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。

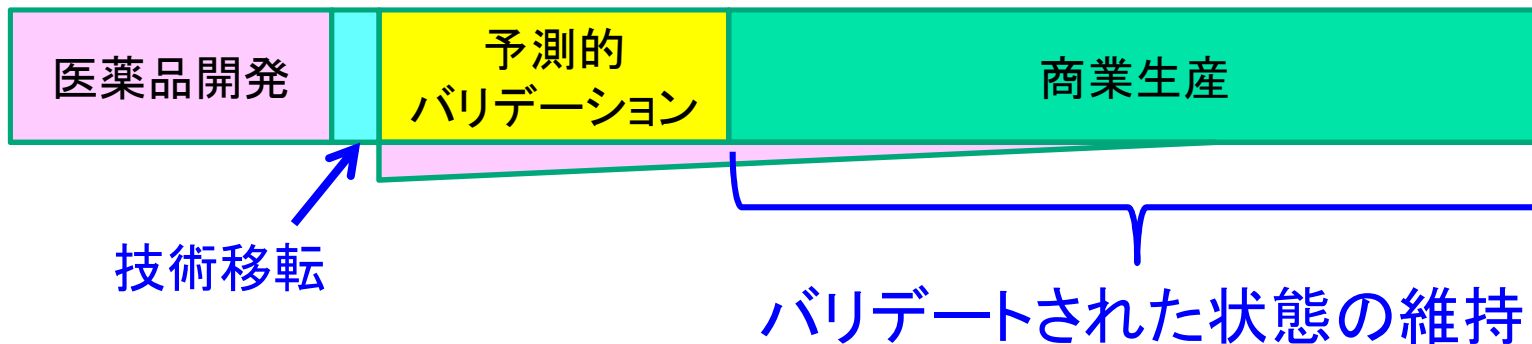
目的は、不変

この目的を達成するために、医薬品開発、日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。

新しい概念

また、医薬品開発或いは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には、必要な技術移転を実施すること。

技術移転



2) 改正バリデーション基準：品質リスク

バリデーションが必要な設備、装置、システム、製造工程及び洗浄作業は、製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定する。



具体的に言えば

バリデーションを事務的・画一的に実施するのではなく対象となる設備・工程等を良く理解し、品質への影響の程度・可能性に応じて、メリハリのあるバリデーションを実施すること



会社により異なる可能性

バリデーションの方針

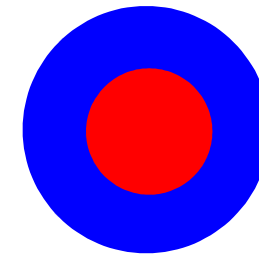
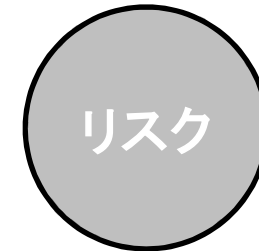
3) 品質リスクとその管理

リスクとは

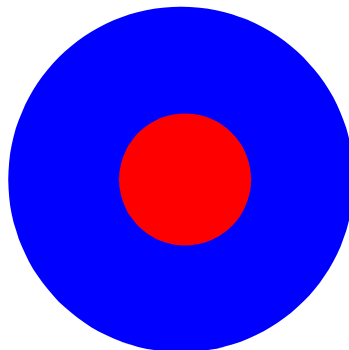
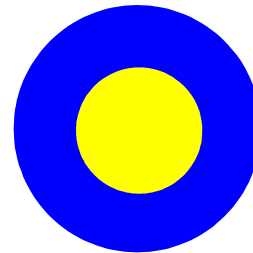
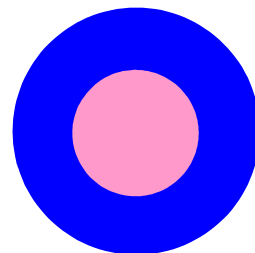
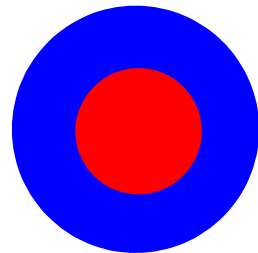
危害の発生の確率(殻の薄さ)

と

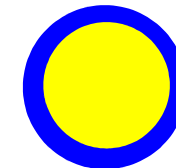
発生したときの重大性(割れた場合の深刻さ)



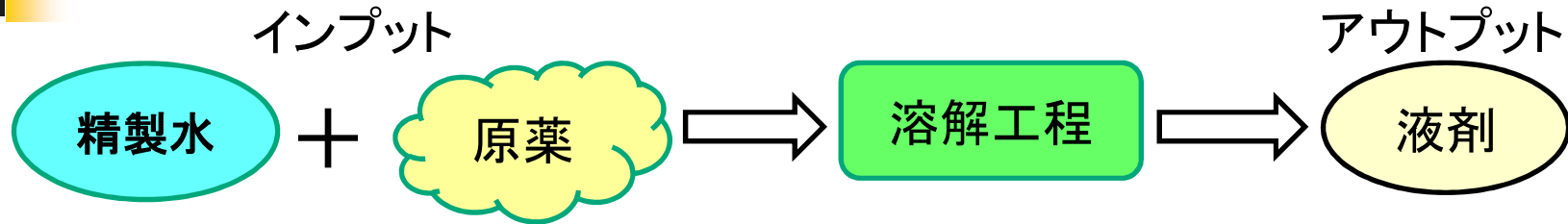
断面



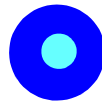
リスクの正確な理解と適切なコントロールが必要



3) 品質リスクとその管理

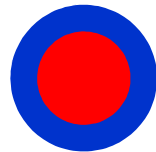


ケース1: 原薬が水溶性
原薬濃度が低い



リスク

ケース2: 原薬が難溶性
原薬濃度が高い



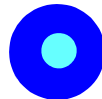
リスク

ケース3: ケース2で原薬を
微粉碎



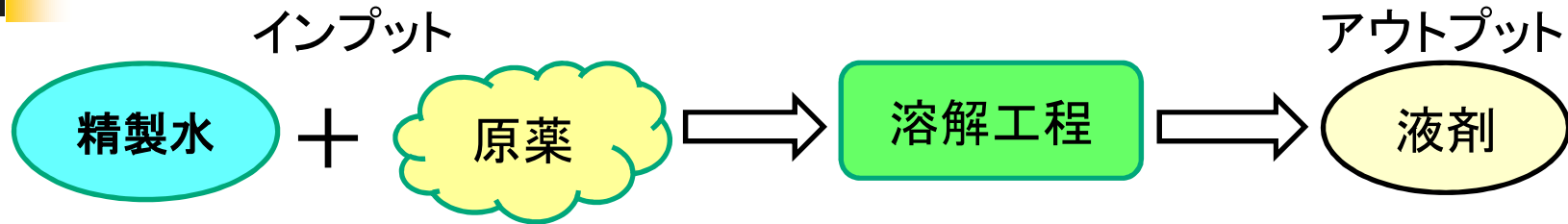
リスク

ケース4: ケース2で原薬の
可溶化剤を添加

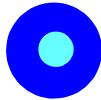


リスク

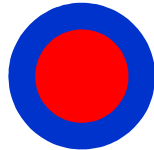
3) 品質リスクとその管理



ケース1: 原薬が水溶性
原薬濃度が低い



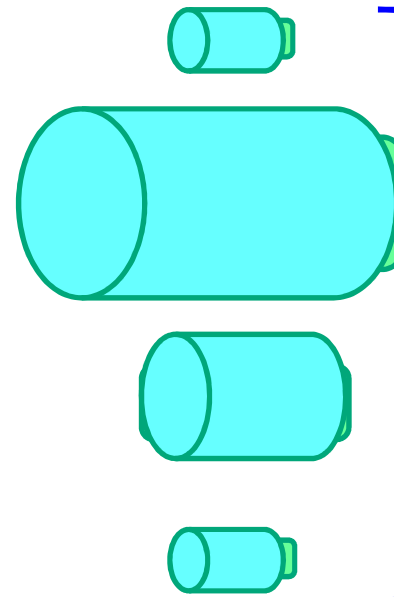
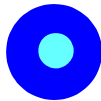
ケース2: 原薬が難溶性
原薬濃度が高い



ケース3: ケース2で原薬を
微粉碎



ケース4: ケース2で原薬の
可溶化剤を添加



品質リスクに応じて
溶解工程の安定化



3. 適格性評価

- 1) 適格性評価
- 2) 設計時適格性評価
- 3) リスクに応じた適格性評価
- 4) 性能評価適格性評価



1) 適格性評価

(ア) 設計時適格性評価(DQ)

(イ) 設備据付時適格性評価(IQ)

(ウ) 運転時適格性評価(OQ)

(エ) 性能適格性評価(PQ)

ü 位置付け: 定義→実施すべき事項

ü 設計時適格性評価(DQ)は、新たな追加事項

ü 評価対象は、リスクに応じて製造業者等が自ら特定

ü IQ、OQ、PQ毎に計測器を校正する意味ではない

ü IQとOQ、OQとPQ等、組み合わせた評価が可能



2) 設計時適格性評価

設計時適格性評価(DQ)

設備、システム又は装置が、目的とする用途に適していることを確認し、文書化することをいう。

1) 具体的には

製造業者等が作成する要求仕様書と供給業者から提出される設計仕様書が合致しているかどうかを確認し、その記録を残すこと。

2) DQの重要性

DQの詰めの甘さ→IQ・OQ・PQの負担大、設備のリスクの増大

3) 非常にリスクの低い設備

DQ計画書・報告書ではなく、カタログや取扱い説明書を設計時適格性評価相当の資料として保管することも可能(手順書化が必要)

4) 既存の設備

遡ってDQを実施する必要は無いが、既存のDQ相当(関連)の書類の整理・確認が望ましい。

3) リスクに応じた適格性評価

例えば、打錠室に以下の新規設備を設置する。

打錠機
錠剤粉取り機
金属探知器
質量計
錠剤硬度計
錠厚計

全ての設備に対して
画一的に適格性評価
を実施する？

例えば

機能不良等による危害
機能不良等の検出性
フィードバック機能
データ保持機能
コンピュータ化システム
等

当該設備の機能・仕様等を確認し、リスクに応じた適格性評価



4) 性能適格性評価

性能適格性評価(PQ)

設備、システム又は装置が、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し、文書化することをいう。

1) 具体的には

プロセスバリデーションを実施する前に製造条件並びに製造手順等の妥当性を、原則、実生産機を用いて検証(証明)する行為である。

2) PQ計画書の内容

製造業者等が製品の品質特性や設備、システム又は装置の特性、並びに工業化研究や類似製品に対する過去の実績等を考慮し、品質リスクに基づいて判断すべきものである。

4) 性能適格性評価

- ・ 50mg錠のバリデーシヨンの成立済み
- ・ 100mg錠の品目追加(50mg錠と同じ混合処方・仕込み量)



100mg錠の混合工程を実処方を用いたPQを必ずしも実施する必要は無い。但し、ドキュメントレビューによるPQは必要。

PQ計画書記載例

「50mg錠のPQの混合工程のPQ計画書・報告書の内容を確認し、50mg錠での設定条件が100mg錠の設定条件としても適切かの確認を行う」

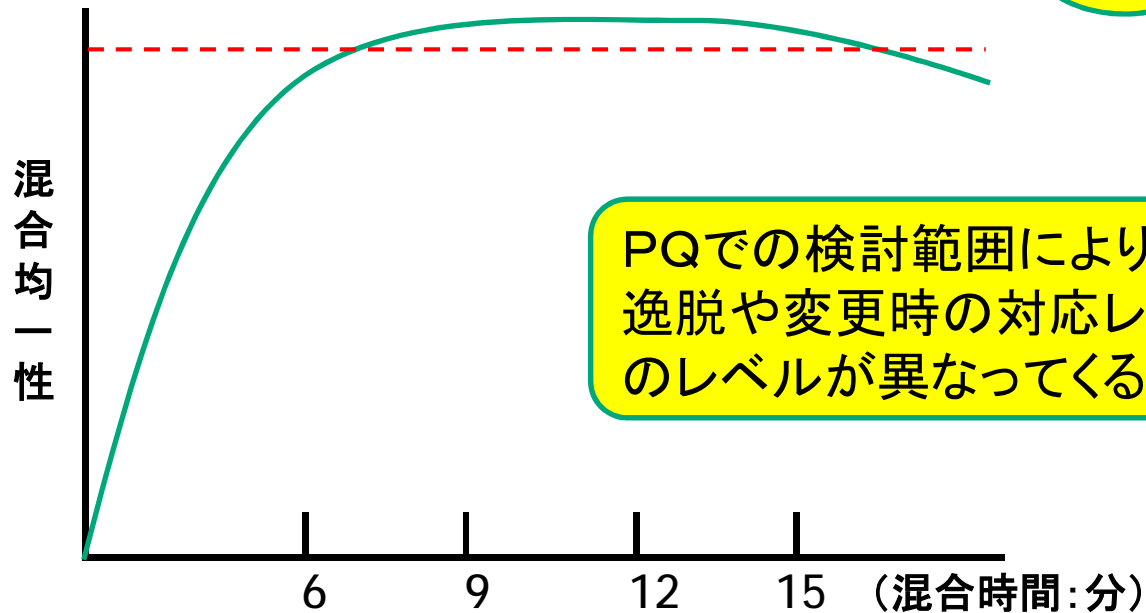
PQ報告書記載例

「50mg錠での設定条件は、100mg錠の設定条件として適切であることを確認した。」

4) 性能適格性評価

実生産機での
工程の理解
の程度

混合工程：混合時間の水準数 ● ● ●



- Ø 9分の1水準、12分の1水準、15分の1水準
- Ø 9分と12分の2水準、12分と15分の2水準
- Ø 9分と12分と15分の3水準



4. プロセスバリデーション

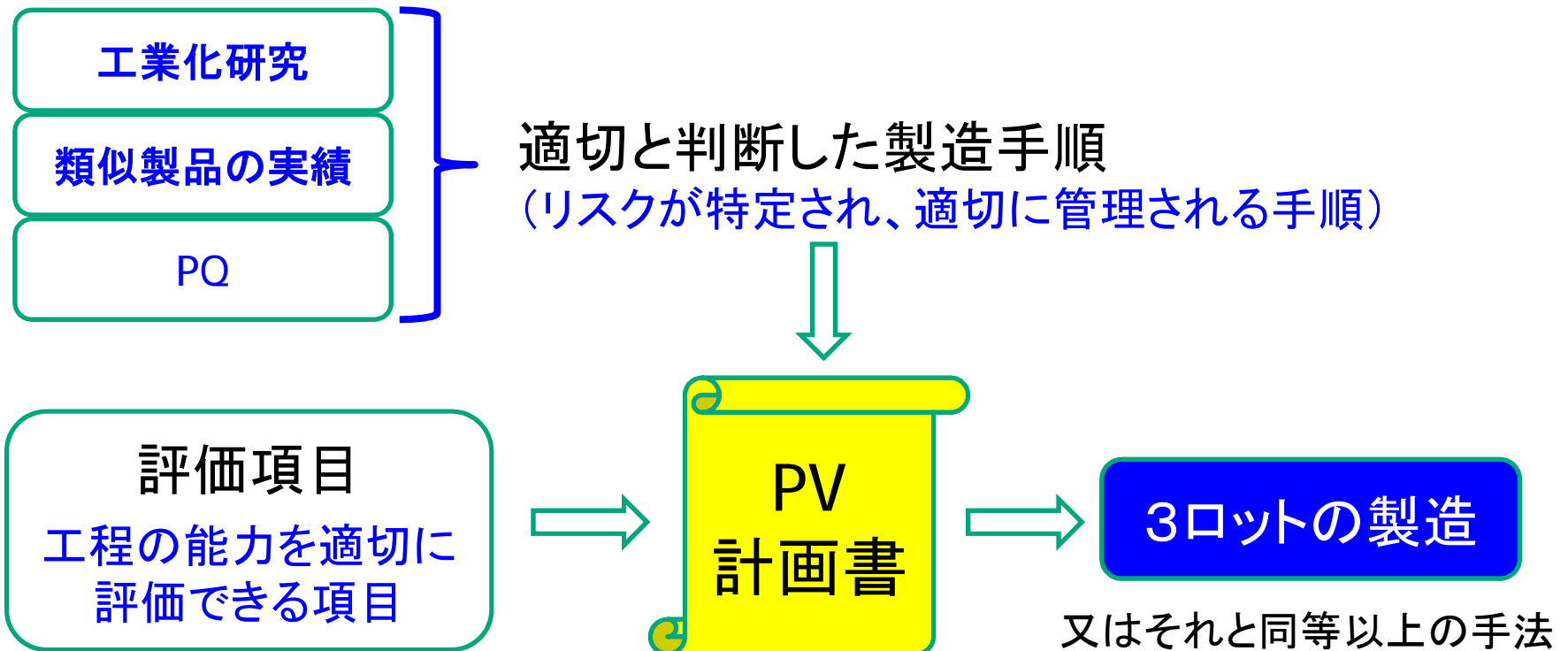
1) プロセスバリデーション

2) 評価項目の意味

3) リスクに応じた管理項目

1) プロセスバリデーション

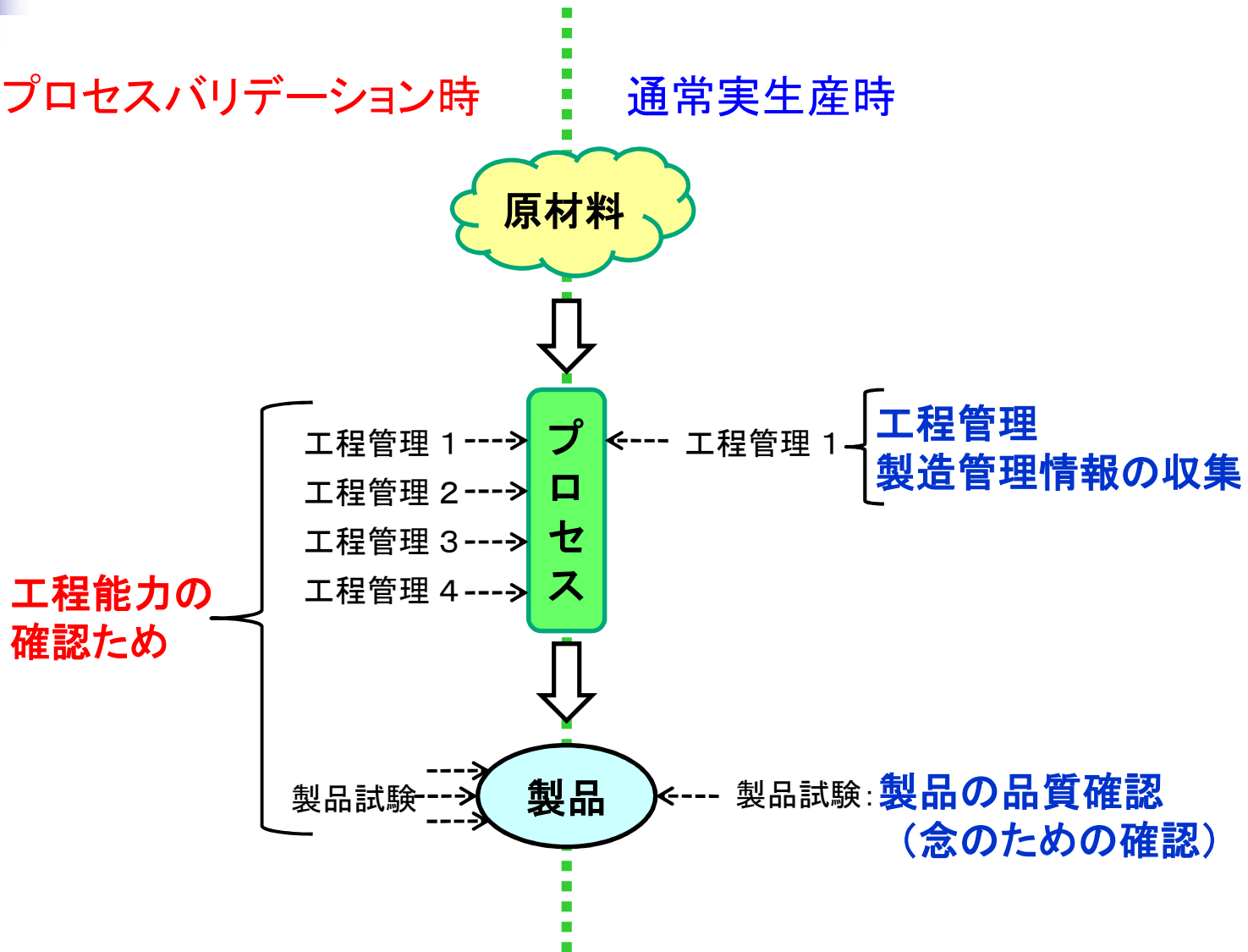
プロセスバリデーションとは



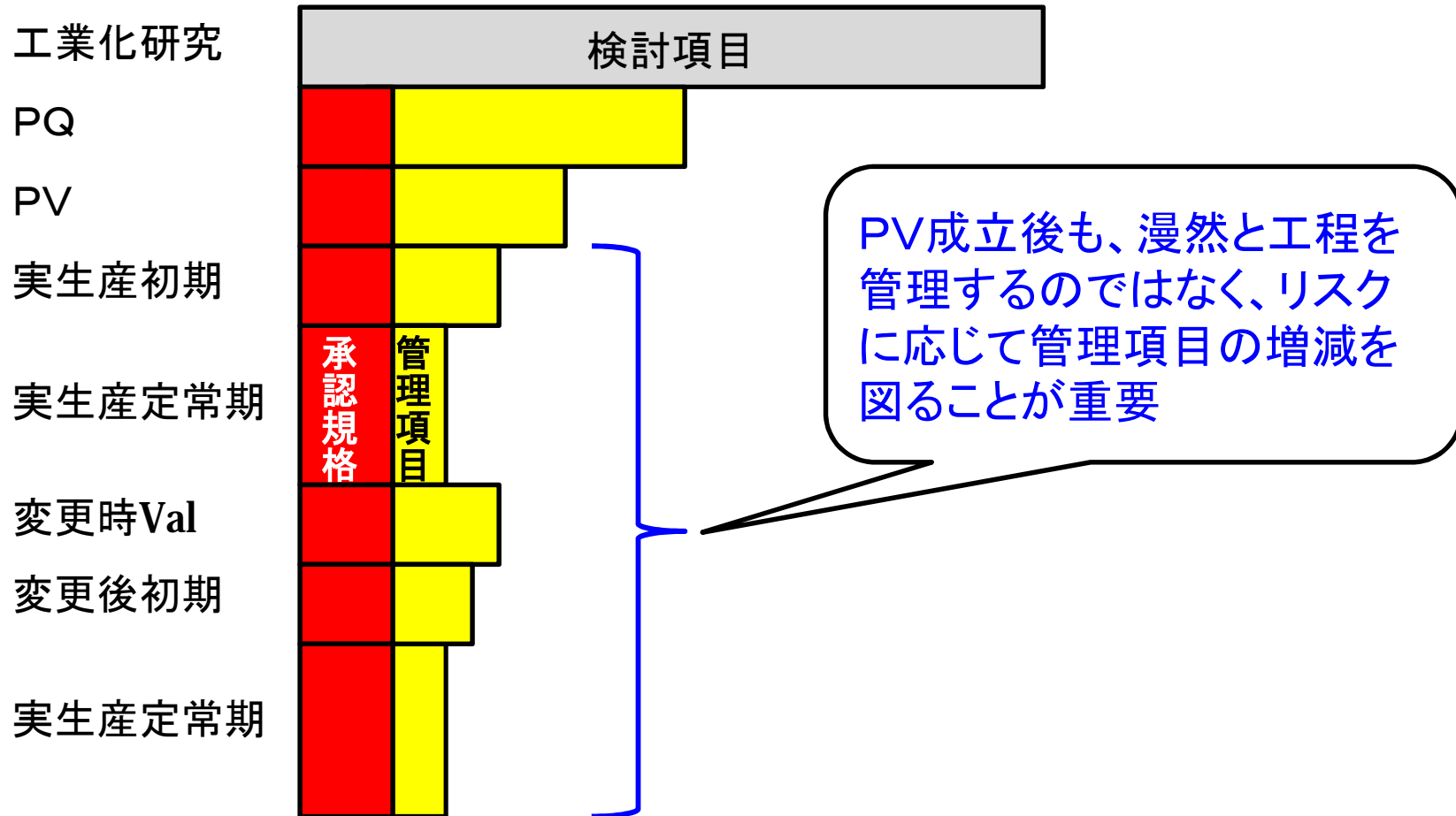
2) 評価項目の意味

プロセスバリデーション時

通常実生産時



3) リスクに応じた評価項目





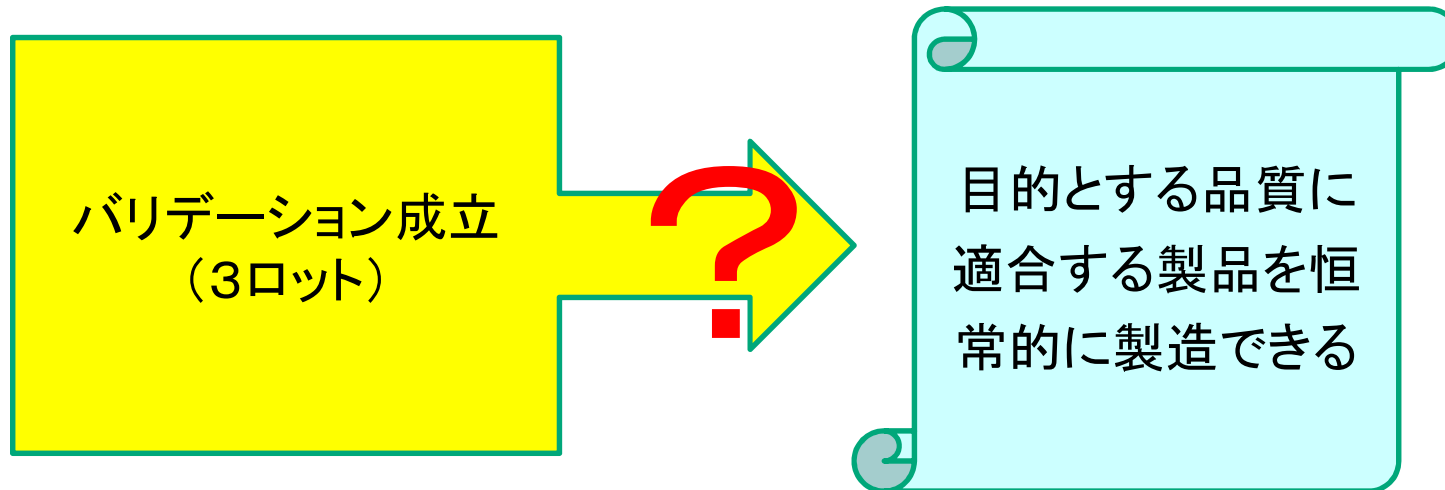
5. 継続的な改善

- 1) バリデーション成立の意味
- 2) 特性されたリスクと潜在的なリスク
- 3) 継続的な改善

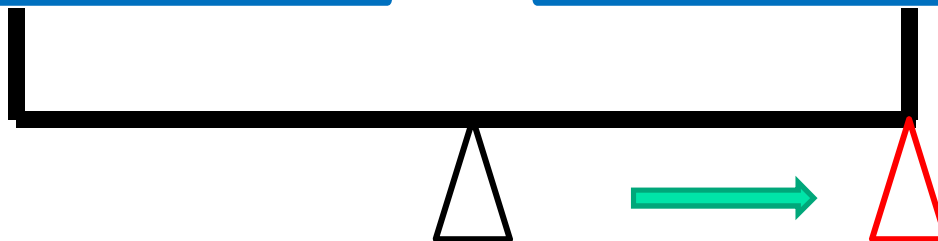
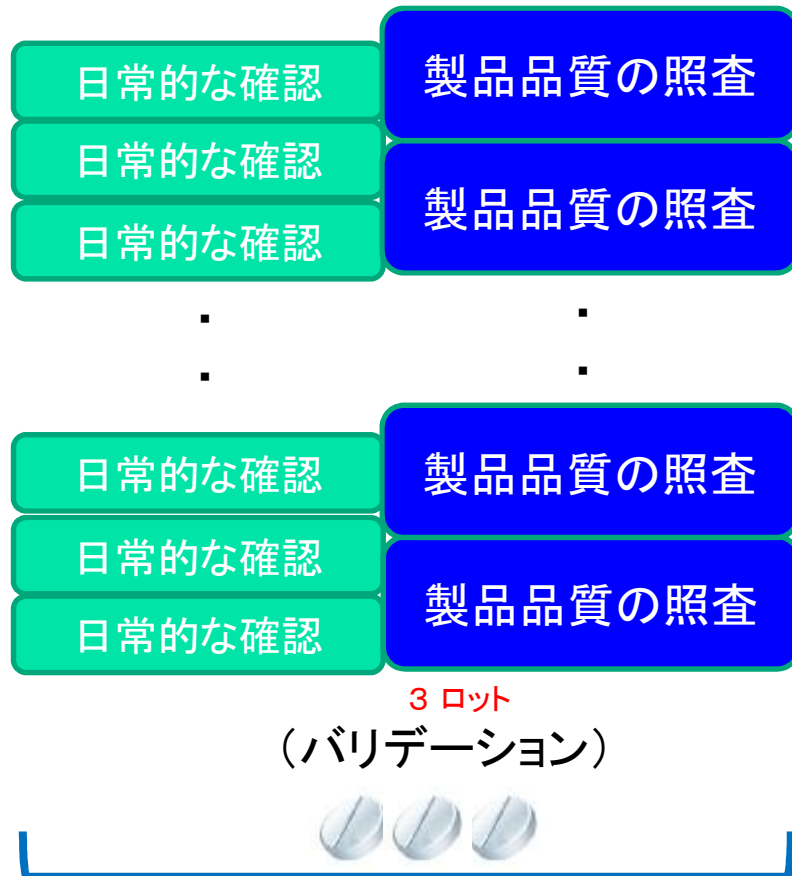
1)バリデーション成立の意味

バリデーションの目的

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、**目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造**できるようにすることを目的とする。

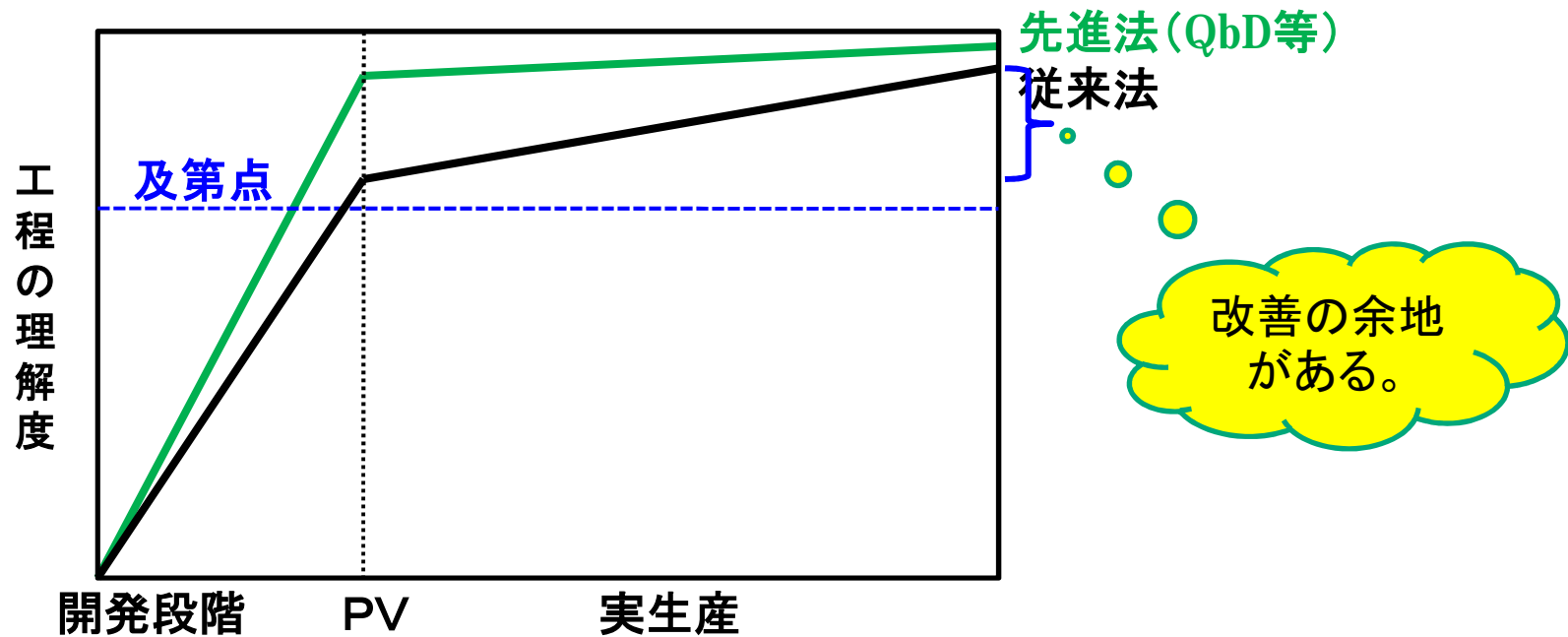


1)バリデーション成立の意味



1)バリデーション成立の意味

バリデーション成立 = 製品品質の恒常性 とは考えず
= 実生産を開始しても良いとの許可を工程から受けた



1)バリデーション成立の意味

バリデーション成立の意味

- ü バリデーション成立とは、設定された製造手順で**実生産を開始しても良いとの工程からの許可**を受けたことを意味する。
- ü バリデーション成立とは、実生産での製造手順の**継続的な改善のスタート地点**と理解すべき

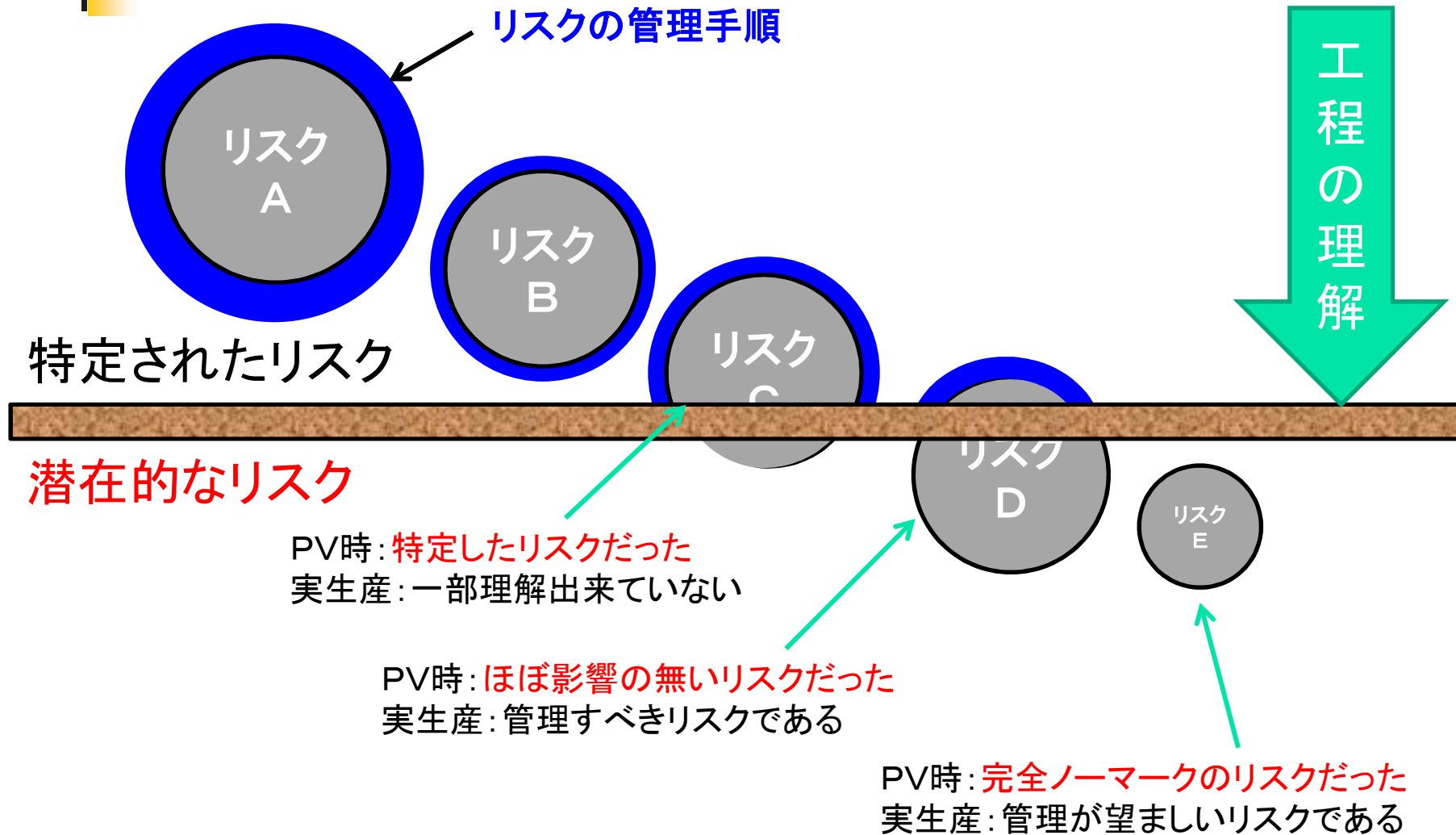
バリデーションの目的

この目的を達成するために、医薬品開発、**日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。**

FDA Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices

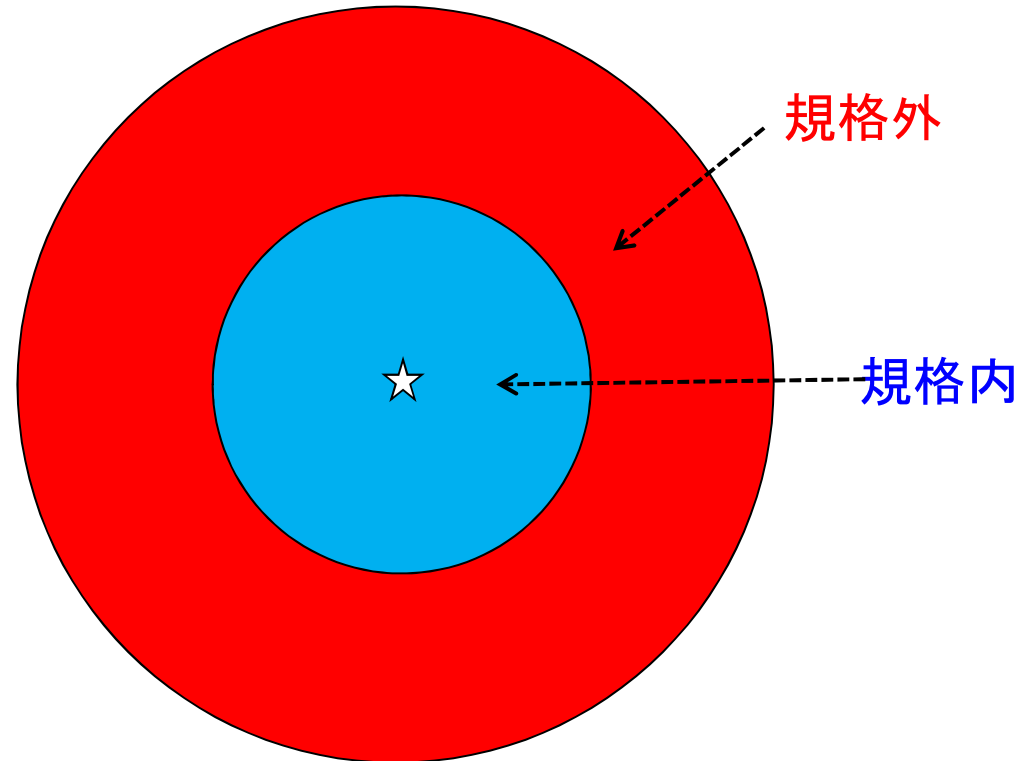
Stage 3 – **Continued Process Verification**: Ongoing assurance is gained during routine production that the process remains in a state of control.

2) 特定されたリスクと潜在的なリスク



3) 継続的な改善

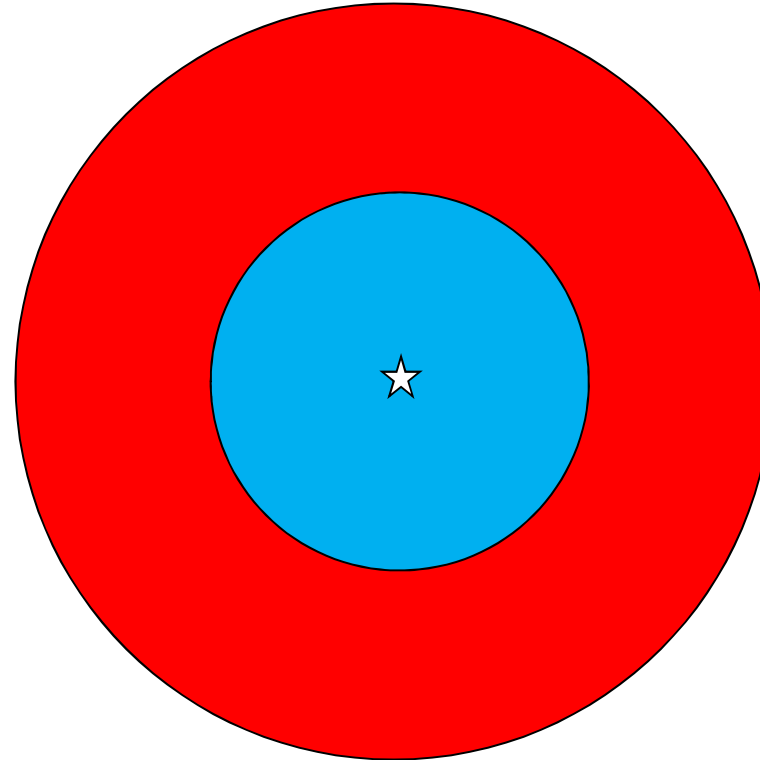
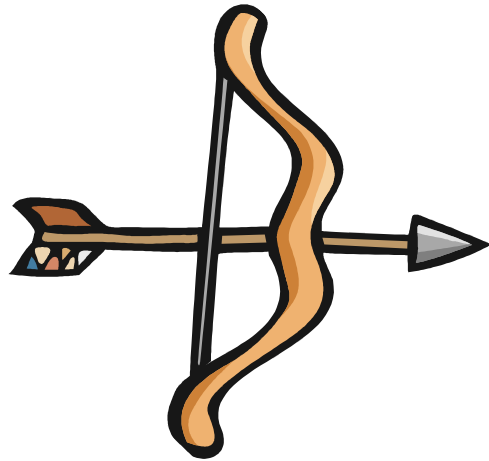
製品品質の的



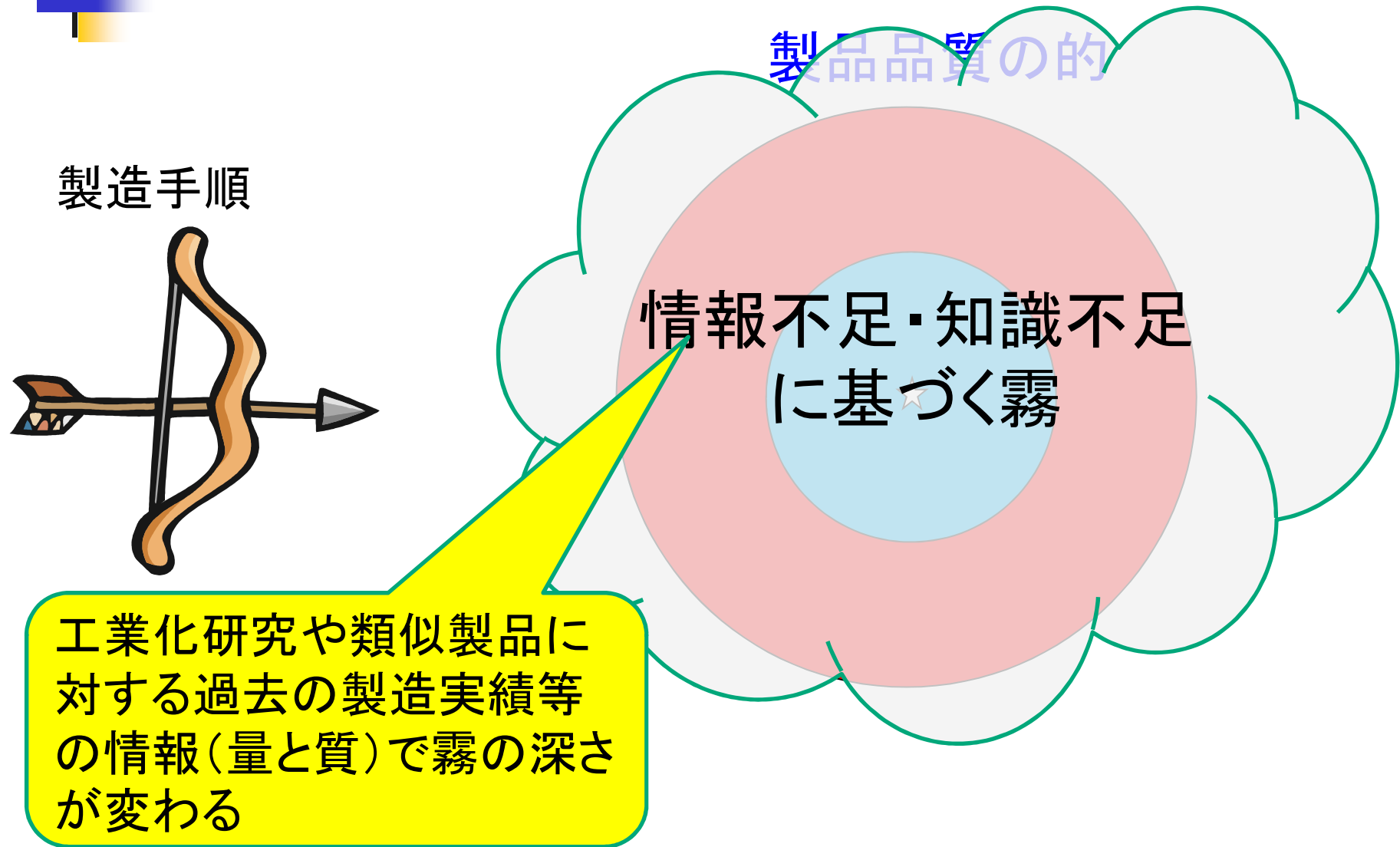
3) 継続的な改善

製品品質の的

製造手順

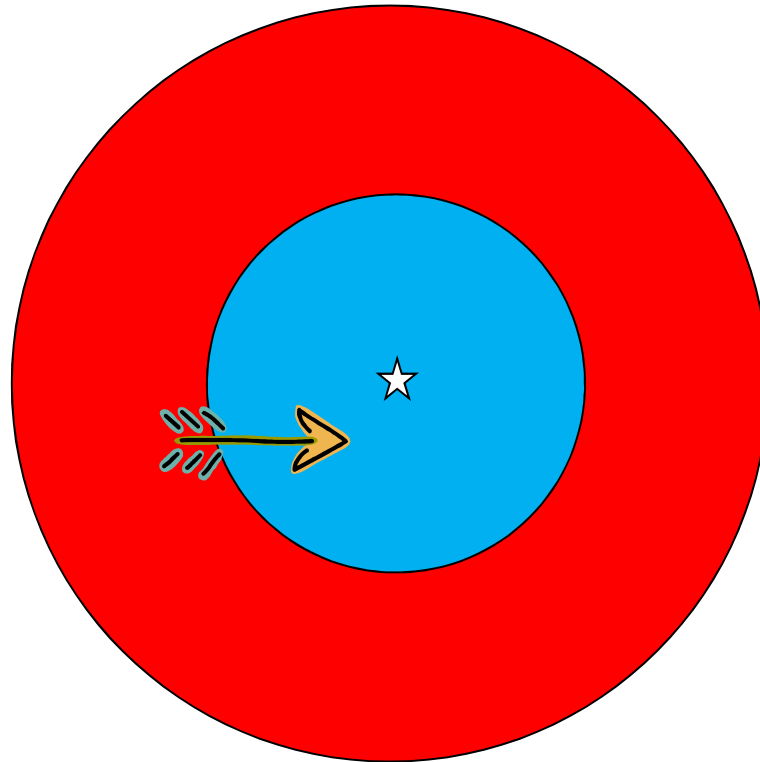


3) 継続的な改善



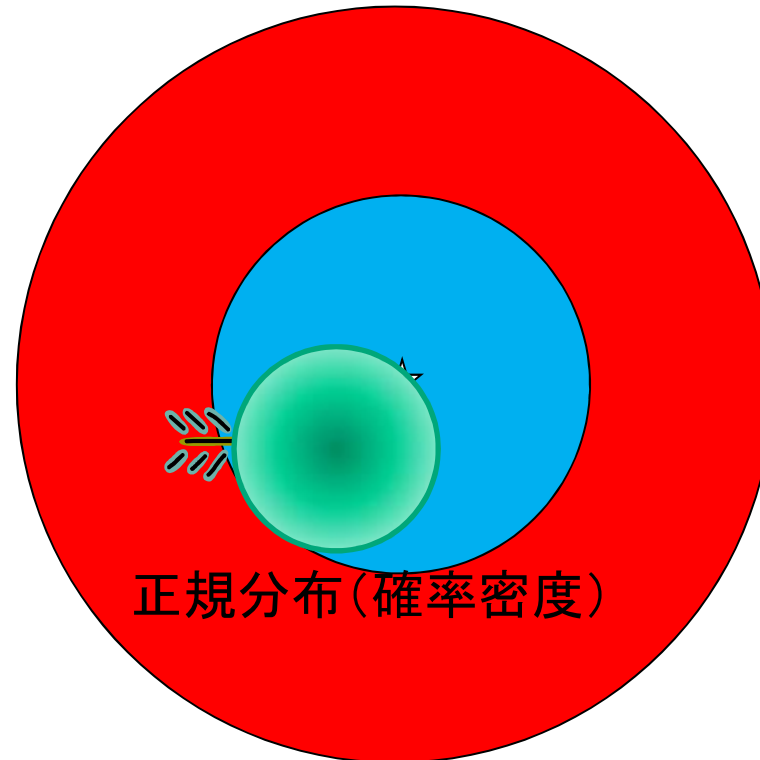
3) 継続的な改善

製品品質の的



3) 継続的な改善

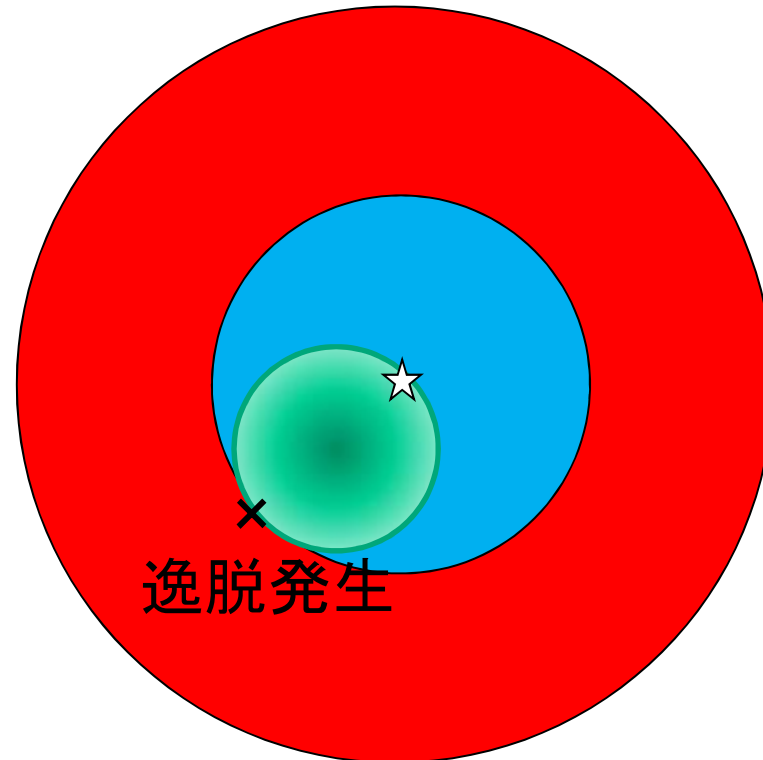
製品品質の的



製造工程には、種々の変動要因(特性されたリスク・潜在的なリスク等)により得られる品質には**バラツキ**がある。

3) 継続的な改善

日常的な工程確認



逸脱の原因調査



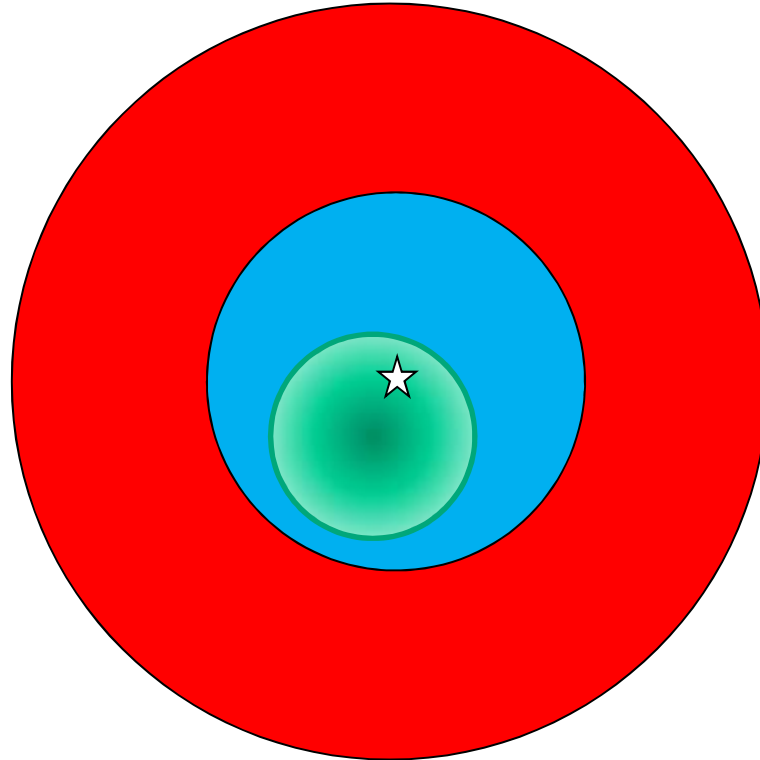
製造条件に改善の余地



製造条件の変更

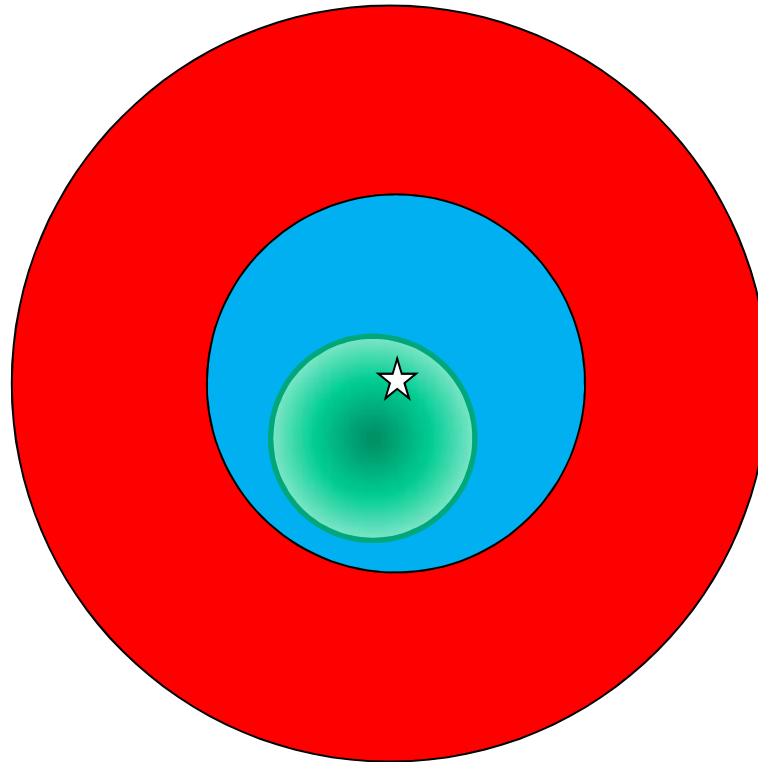
3) 継続的な改善

日常的な工程確認→変更管理



3) 継続的な改善

製品品質の照査



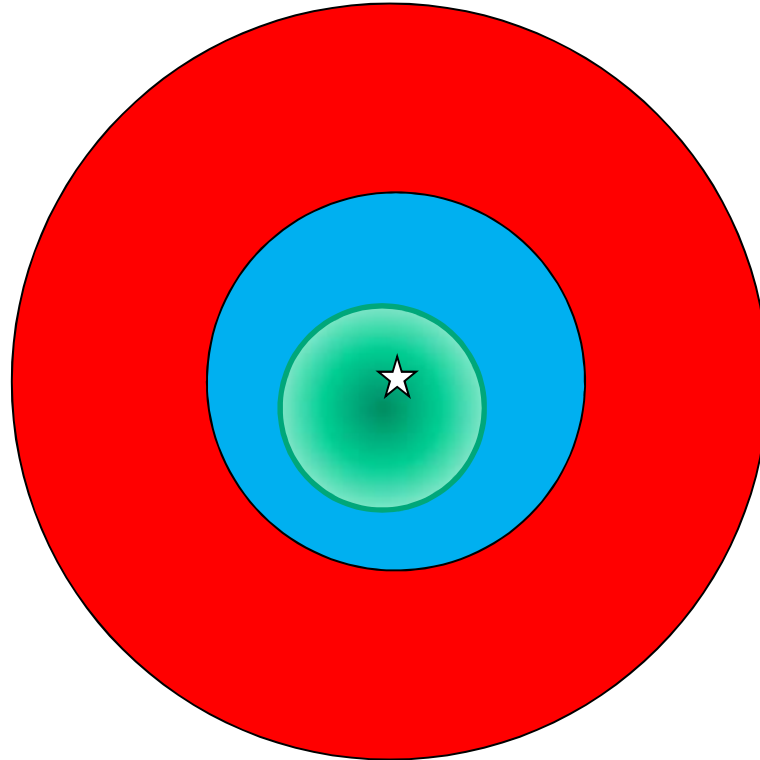
適切な製品品質の照査



製造条件に改善の余地

3) 継続的な改善

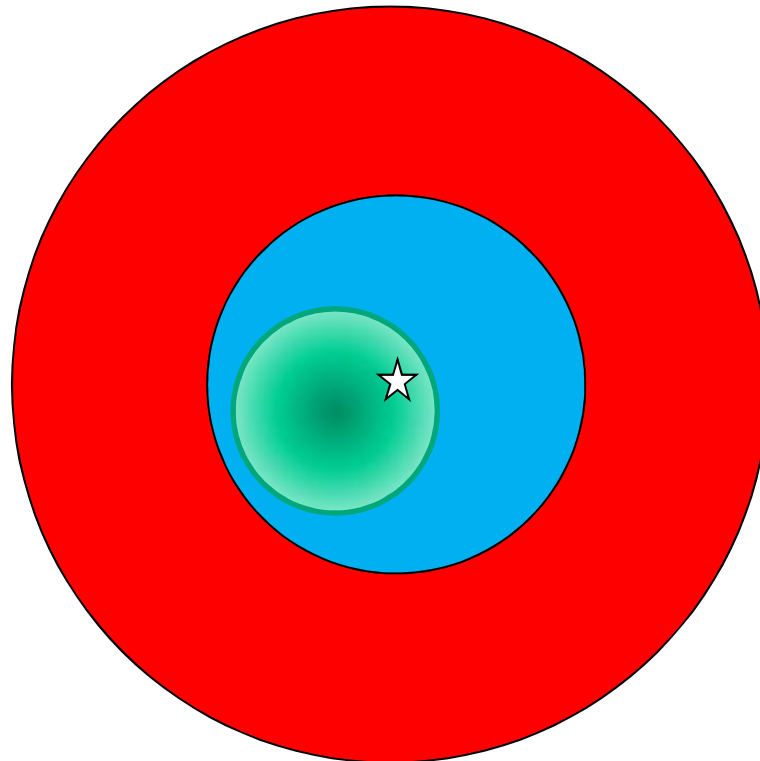
製品品質の照査→変更管理



3) 継続的な改善

例えば、原材料等の品質の変動等

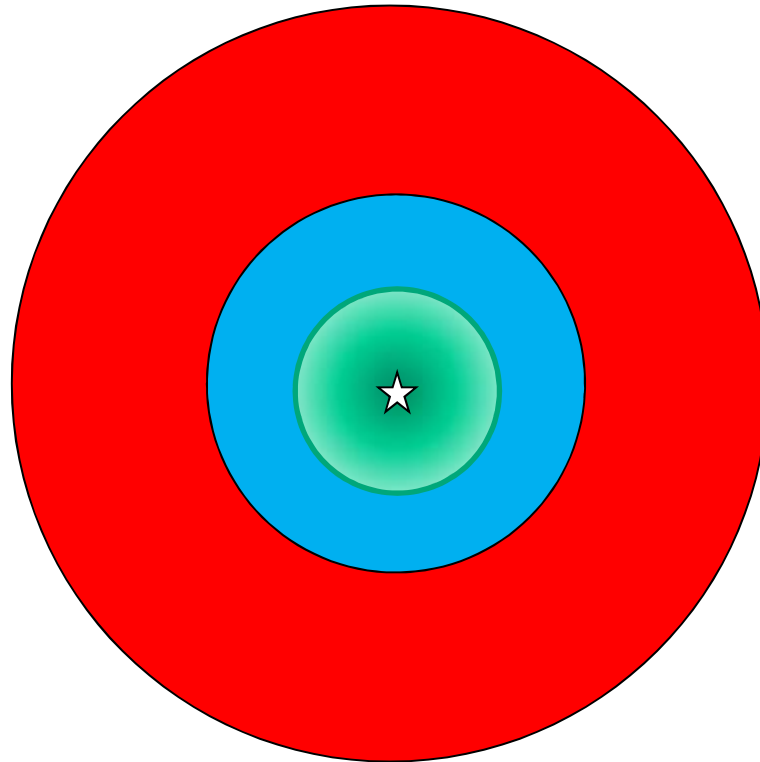
製品の終結まで
継続的な改善に
終焉は無い



製品品質の的が移動！

3) 継続的な改善

PVで検証した製造手順がベストな手順



日常的な確認、製品品質の照査により
バリデートされた状態(ベストな手順)であることの確認

3) 継続的な改善

製品品質の照査
法的な要件であるため実施



改善効果が期待薄
照査コストの増加のみ

製品品質の照査
工程等に改善の余地は、
未だ、あるはずだ。
継続的な改善のために実施



品質向上、工程改善
コスト削減

製品品質の照査に関してもリスクに応じた対応を推奨する

- ü 新規製造品目：* *ロット集積した時点で実施
- ü 大きな変更を実施した品目：* *ロット集積した時点で実施
- ü 製品の種類ごとにグループ化（簡略化ではなく、検出力アップのため）



6. バリデーシヨンの方針とマスタープラン

1) バリデーシヨンの方針

2) マスタープラン

1)バリデーシヨンの方針

改正前: やや定型的なバリデーシヨンの印象

改正後: リスクに応じて製造業者等が対象や実施内容を自ら設定・実行

バリデーシヨンの対象や実施内容に対する方針が製造業者等により、少し異なる可能性

バリデーシヨンの方針

バリデーシヨンの方針(例)

製造される品目の品質を適切に設計・保証するため、製品の剤形、品質特性、及び工業化研究、並びに類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、バリデーシヨンの対象、検討対象項目及び検討範囲等を設定し、品質リスクに応じたバリデーシヨン業務を行う。
(具体的な品質リスクは、バリデーシヨン手順書の各項目に記載)



2) マスタープラン

大規模プロジェクトのように、バリデーションの対象範囲が広く、個別の計画書が複数ある場合には、バリデーション全体を統括したマスタープランの活用について考慮すること

- ①バリデーションの計画的な進捗管理
- ②関連する部署間での情報共有
- ③QA部門のレビューや自己点検時での有益な情報
- ④経年後のバリデーション状況の把握性等

メリットが大きいため、

プロジェクトといわれる範疇に該当する場合は、マスタープランを作成することを推奨する。

マスタープランの参考例

バリデーションの考え方と実施例(別紙)

<http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/5927/00084194/1.pdf>



まとめ

- ü バリデーションは、承認取得のためではなく、目的とする品質を工程に造り込むために実施
- ü バリデーション実施対象や評価方法等は、品質リスクを考慮して製造業者等が自ら特定
- ü 裁量が与えられたバリデーション方針の手順化
- ü 適切なバリデーションの実施のため、工程を良く理解
- ü 品質リスクを考慮したバリデーション
- ü バリデーション成立は、工程からの実生産開始の許可
- ü バリデーション成立は、実生産での継続的な改善のスタート地点
- ü 実生産開始後も、工程等の検証を品質リスクに応じて実施
- ü バリデーション成立後も日常的な確認や製品品質の照査を適切に行い、品質を造り込んだ工程が、その能力を適切に維持できているかを確認し、必要に応じて製造手順の改善を行う必要があります



謝 辞

大阪府薬事審議会 医薬品等基準評価検討部会

小原 賢治	株式会社ハイサム技研
川合 保	日本粉末薬品株式会社
近藤 昌代	森下仁丹株式会社
杉江 正継	小林製薬株式会社
長尾 宗彦	大日本住友製薬株式会社
西山 謙一	健栄製薬株式会社
八重 隆俊	米田薬品株式会社
(伊井 義則)	(小野薬品工業株式会社)

大阪府 健康医療部 薬務課

大阪医薬品協会 品質常任委員会