

製薬セミナー 12月期

- バリデーション

薬務課振興係

1

バリデーション基準の全面改正

2

バリデーション基準の全面改正

・バリデーションについては、GMP省令の取扱いに関する通知が発出される前から、すでに存在していたもの。

今回は、バリデーション基準の全部を説明することは、時間の制約上難しいことから、改正の主要点等を中心に説明します。

第4 バリデーション基準

- 1. 医薬品・医薬部外品GMP省令に規定するバリデーションについては、品質リスクを考慮し、以下の「バリデーション基準」に基づいて、実施すること。



これまでの6つのギャップでも説明のとおり、『品質リスク』が今回は重要視されている。

バリデーション基準

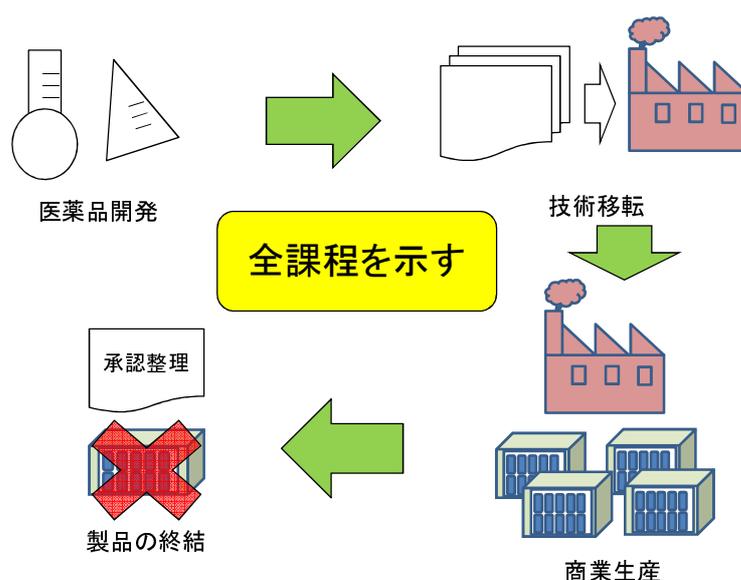
2. バリデーション基準

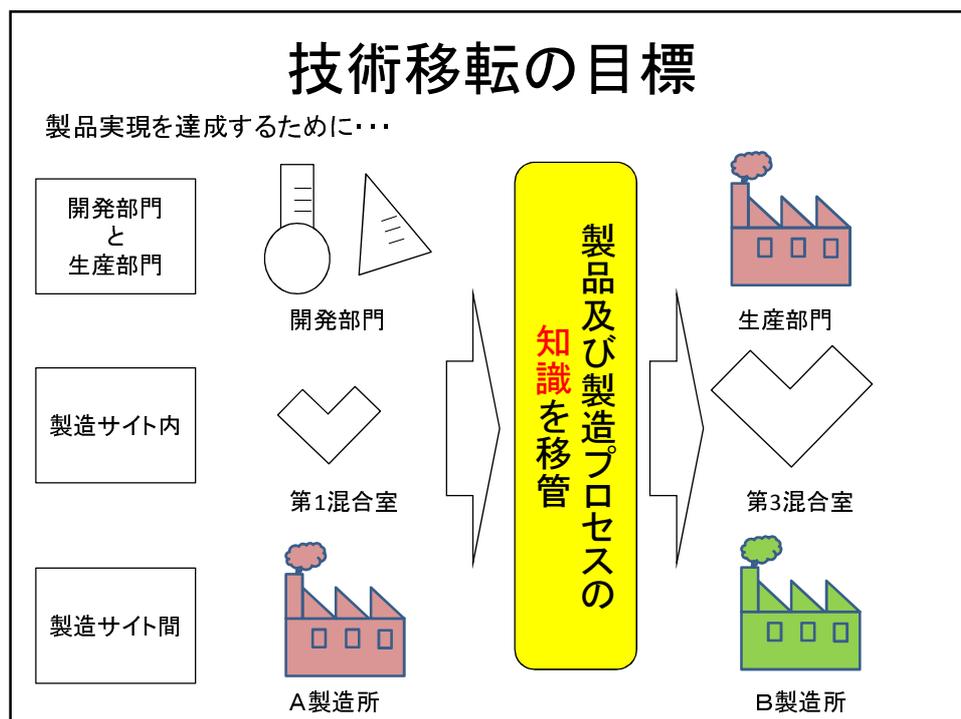
(1) バリデーションの目的

バリデーションは、(略)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。

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。また、医薬品開発ある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。

製品ライフサイクルとは





知識を移管・・・

- 製造プロセス
- 管理戦略
- プロセスバリデーションの取り組み
- 製品品質へのリスクを低減するための継続的改善

の基礎を形成する。

製品を販売している限り、
バリデートされた状態を維持する必要があることから、
製品ライフサイクルを通じたバリデーションが求められる。

移管される知識

- 製造技術及び分析技術に関する知識
 1. 開発経緯
 2. 製造プロセス及び重要パラメータ
 3. 不純物、物性などの製品の品質特性
 4. 洗浄方法
 5. 規格及び試験方法並びにその妥当性の根拠
 6. 安定性試験の結果及び保管条件に関する情報

技術移転の前までに得られた知識を
最大限移管することが望ましい。

(3)バリデーションに関する手順書

- 『バリデーションが必要な設備、システム、装置、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。』

バリデーションの重要工程の例を通知から削除

バリデーシヨンの実施、選択

- 必ずしもすべての製造工程を対象にプロセスバリデーシヨンを実施する必要はないが、製剤開発時に取得した知識や情報などをもとに製品の品質特性に応じて、品質に影響を及ぼす可能性のある重要工程を製造業者等が選択して実施すること。

重要工程の例として、GMP13-44にこれまでの通知の内容を示しているが、あくまでも重要工程は製造業者が品質への影響を考慮して、選択することが重要。

(3)バリデーシヨンに関する手順書

- 『製造業者等の全体的なバリデーシヨンの方針』等

製造業者等としてのバリデーシヨンに関する

①全体的な方針

②目的

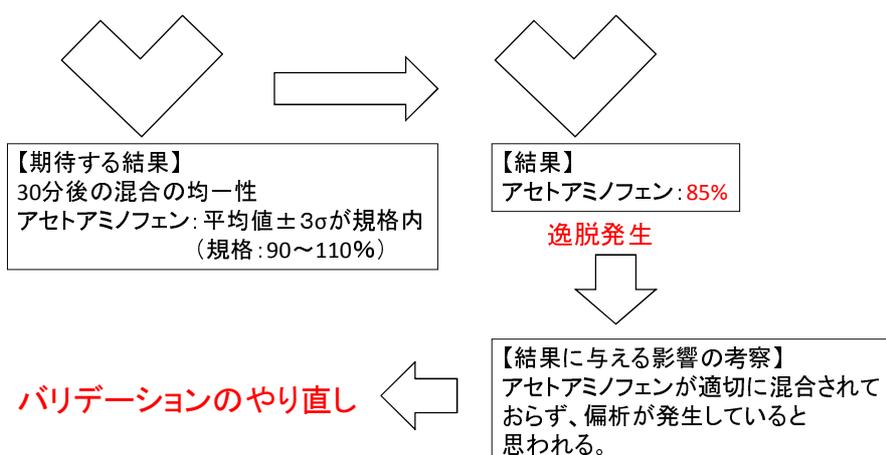
③取組方法

について、簡潔、明瞭に定めること。

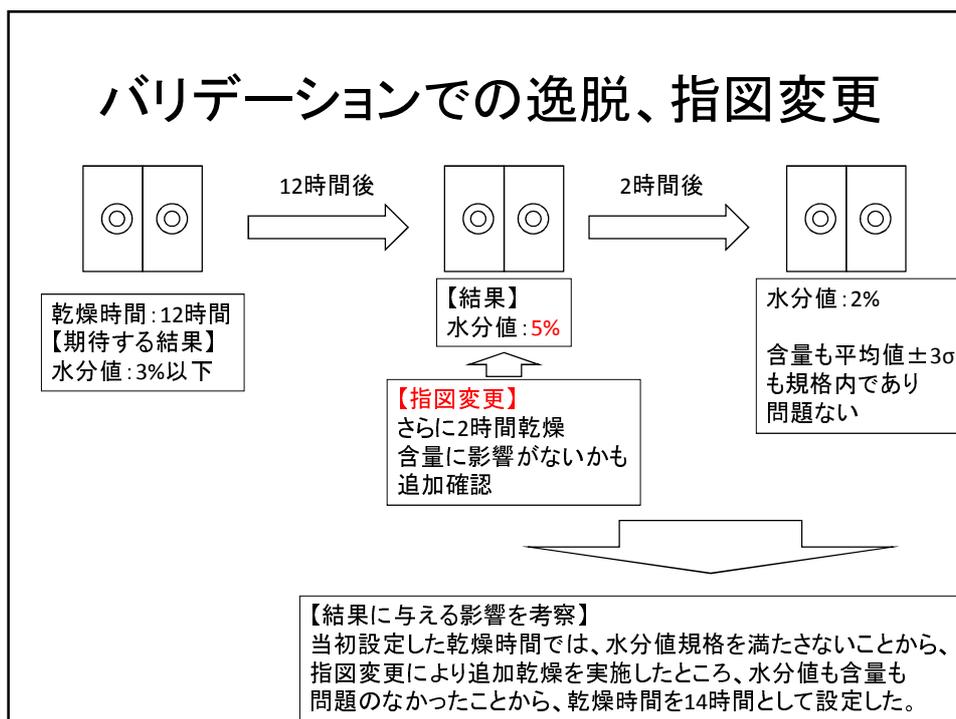
(4)バリデーション責任者の責務

- 『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総括したマスタープランの活用について考慮』
- 『発生した全ての逸脱、指図の変更などを記録し、バリデーション結果に与える影響を考察すること』などの項目

バリデーションでの逸脱、指図変更



バリデーションでの逸脱、指図変更



(5) バリデーションの実施

- 『適格性評価 (DQ、IQ、OQ、PQ)』を追加

設計時適格性評価 (DQ)

設備据付時適格性評価 (IQ)

運転時適格性評価 (OQ)

性能適格性評価 (PQ)

適格性評価

設備、システム又は装置が、

- **設計時適格性評価(DQ)**
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
- **設備据付時適格性評価(IQ)**
承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し、文書化すること。校正された計測器を使用すること。
- **運転時適格性評価(OQ)**
予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し、文書化すること。校正された計測器を使用すること。
- **性能適格性評価(PQ)**
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。校正された計測器を使用すること。

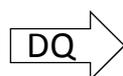
適格性評価のイメージ

混合機のスケールをアップした機器を購入したい・・・

【製造所】

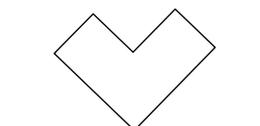
- ・適切に混合できる機器であること。
- ・混合量は、1500Lまで可能なこと。
- ・・・

内容の確認



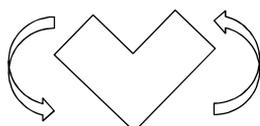
【機器メーカー】

- ・V型混合機を選択した。
- ・スケールを2000L混合機とした。
- ・・・



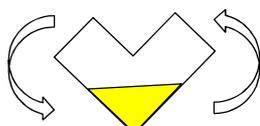
IQ

- ・V型になっていること。
- ・スケールは2000Lであること。
- ・タイマーを附属すること。
- ・・・



OQ

- ・回転数は、10rpm、30rpmで回転すること。
- ・混合タイマーは、10分、20分で稼働すること。
- ・・・



PQ

- ・30分で混合した際、これまでと同様に混合の均一性が保てること。
- ・・・

プロセスバリデーション(PV)

- 工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定した製品品質に影響を及ぼす変動要因(原料及び資材の物性、操作条件等)を考慮した上で設定した許容条件の下で稼働する工程が、目的とする品質に適合する製品を**恒常的に製造するために妥当であることを確認し、文書化すること。**

(続き)

プロセスバリデーションの実施に当たっては、少なくとも以下の点を考慮

- ①プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションに用いる設備、システム又は装置の適格性評価が適切に完了していることを確認する。
- ②プロセスバリデーションの開始前に、バリデーションの評価に用いる試験方法の妥当性を評価する。
- ③検証の方法は、**原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法とする。**
- ④通常、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前に完了する。

プロセスバリデーション(PV)の項目

- 予測的バリデーション
- コンカレントバリデーション

旧基準にあった「回顧的バリデーション」は削除

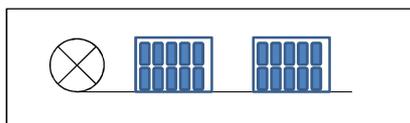
SP包装又はPTP包装の バリデーションの必要性

- 包装形態を含む**製品の特性に応じ、製造業者等**がプロセスバリデーションの**必要性を判断**すること。

(SP包装又はPTP包装など充填から包装までを一貫するラインでは、製品の品質に影響を及ぼす影響の大きい気密性の検証等に係る適格性評価を行い、他はバリデーション実施計画書で差し支えない場合もある。)

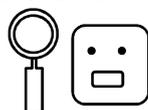
SP包装又はPTP包装

GMP省令の取扱い通知改正前



PTP包装機

【査察官】
PTP包装工程のバリデーションは、
どう取扱っていますか？



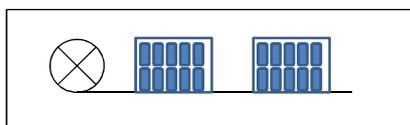
【製造所】
これまでバリデーションが必要な
工程とされていなかったため、
実施していません。



この回答でも、一応可能としていた。

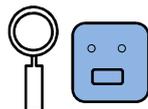
SP包装又はPTP包装

今後は



PTP包装機

【査察官】
PTP包装工程のバリデーションは、
どう取扱っていますか？



【製造所】
これまでバリデーションが必要な
工程とされていなかったため、
実施していません。



製造業者等がプロセスバリデーションの必要性を判断すること。

洗浄バリデーション

- 洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化すること。
- 残留物等の限度値は、使用する製造設備の材質、製品の安全性などの根拠に基づき設定しなければならない。また、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。

再バリデーション

- バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するため。
- 実施の必要性、実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査の結果等を考慮し決定。

再バリデーションが不要な事例

- 非無菌医薬品の製造プロセスに関しては、**製品品質の照査の結果に問題がなく、工程の再現性に影響を及ぼす事象が認められない**と判断できる場合には、再バリデーションを実施しなくても差し支えない。
しかし、**工程変更により設備の要求事項が変わる場合には、適格性評価を実施する必要がある。**

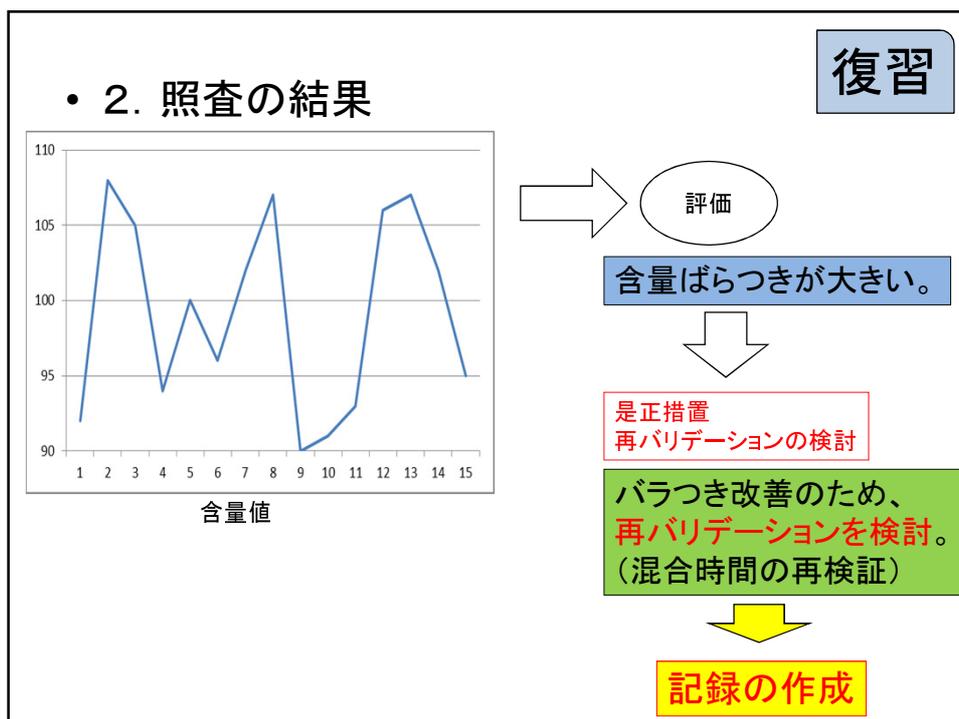
【無菌医薬品は別扱いなので注意】

製品品質の照査の方法

復習

手順を定め、次の事項に留意して実施

1. 通例、年1回は実施
2. 照査の結果については評価を行い、是正措置又は**再バリデーションの実施の必要性を検討**すること。是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。
3. リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化して実施する場合には、科学的な妥当性を示すこと。



変更時のバリデーション

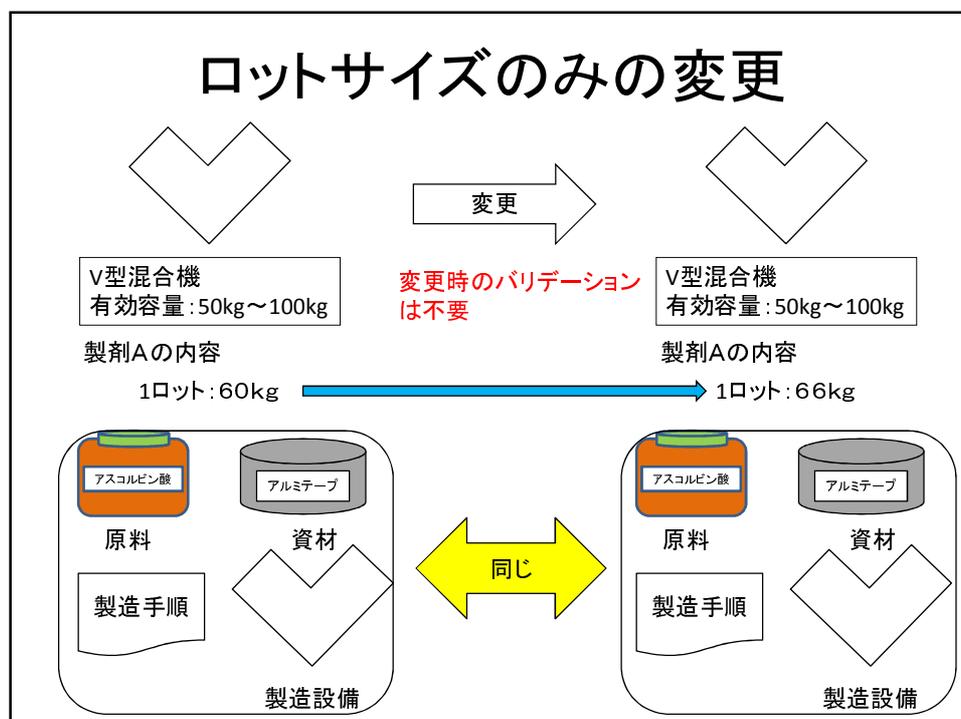
- 原料、資材、製造工程、構造設備、洗浄作業等を変更する場合に実施するバリデーションをいう。製品品質又は製造工程の再現性に影響を及ぼす可能性のある場合は、変更時の管理の一部として品質リスクに基づき再度適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーション等を実施する**必要性を検討**し、実施する場合には**その範囲を決定**すること。

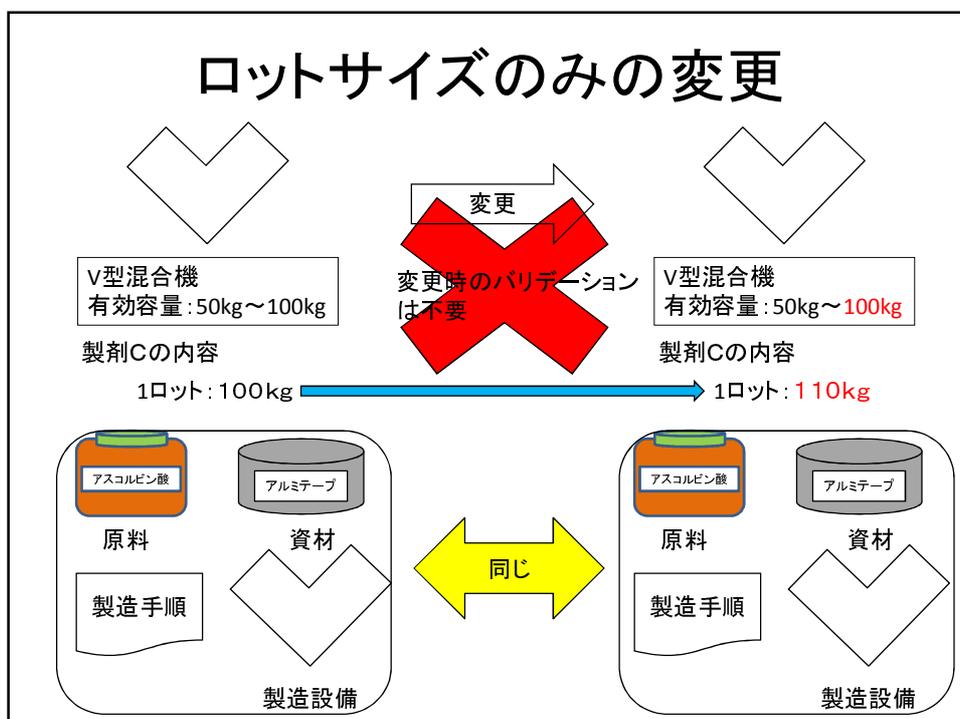
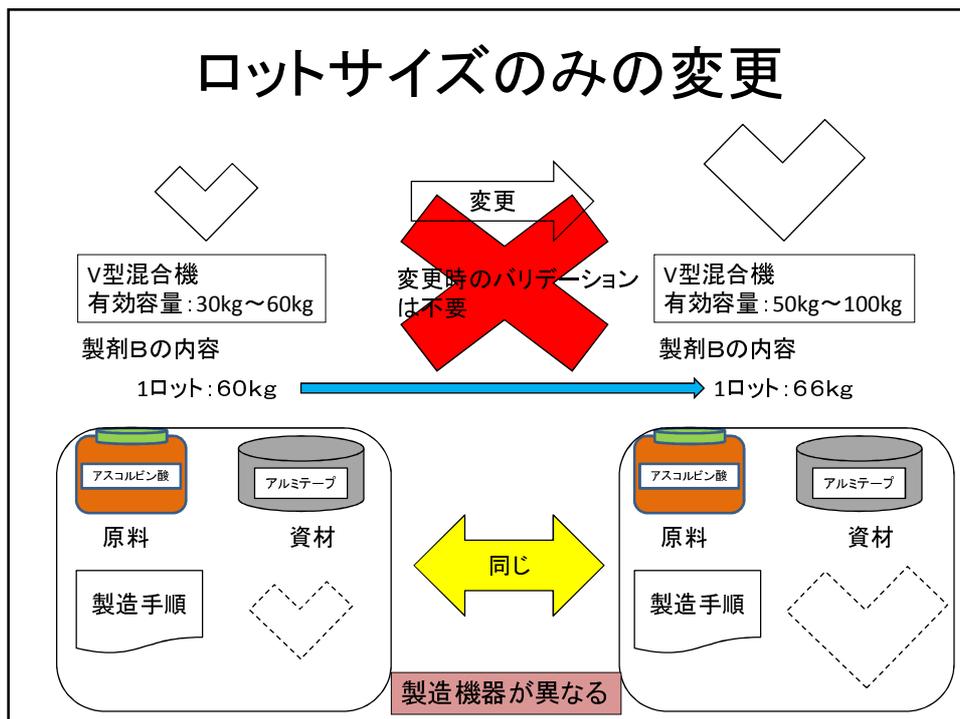
ロットサイズのみの変更

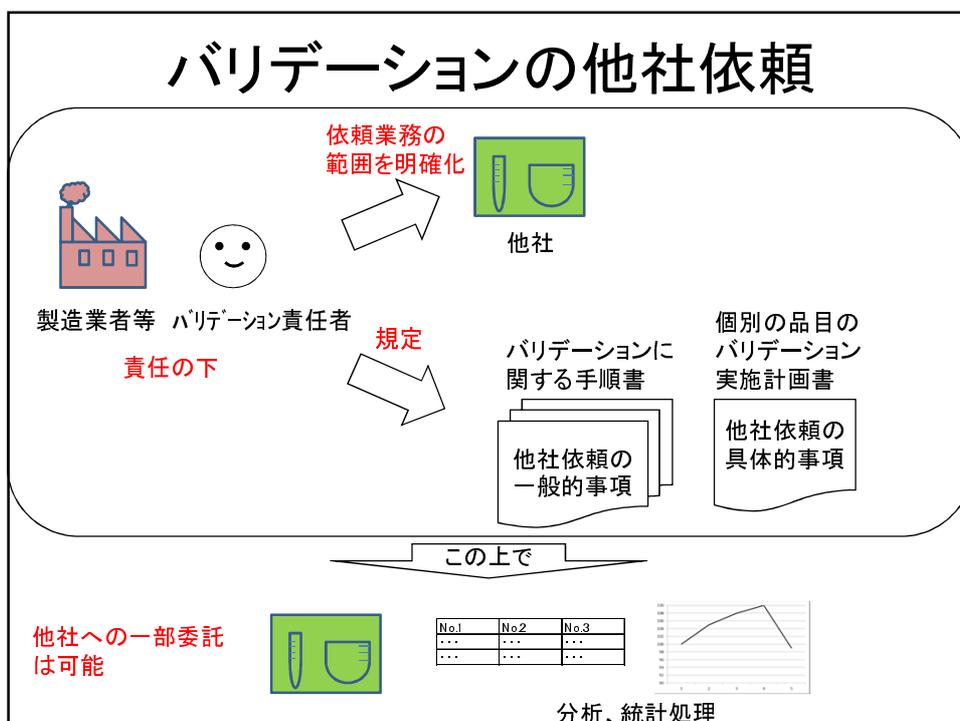
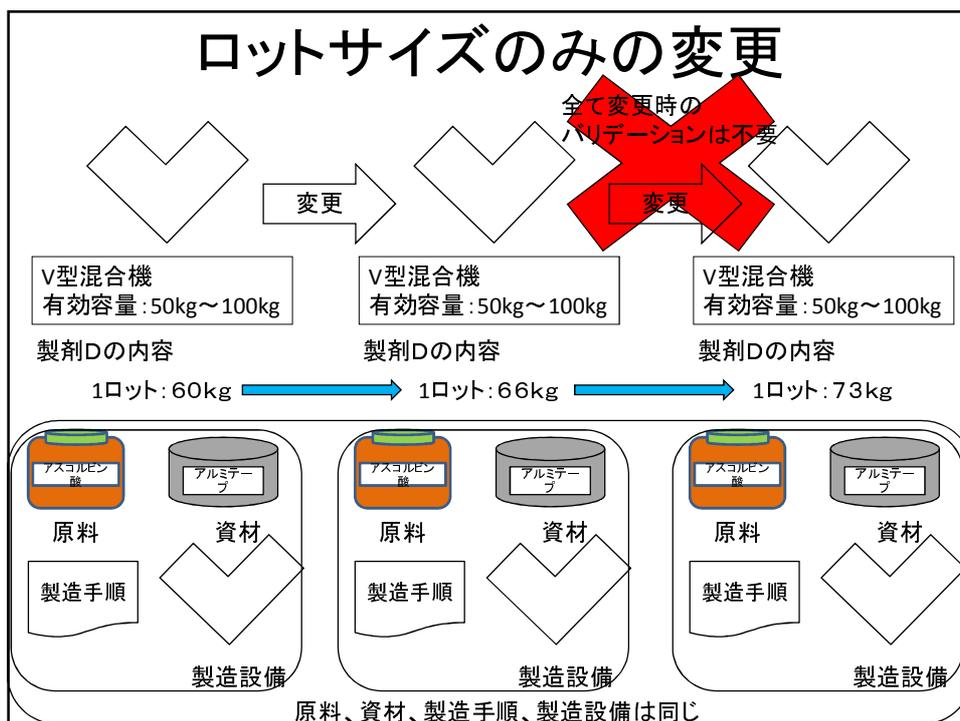
- 原料、資材、手順、製造設備等が**同じ**
- 当該製造設備の**設計能力の範囲内**
- 既にバリデートされているロットサイズの1～2割の増減の範囲内（**これを繰り返すことを除く**）
⇒変更時のバリデーションを行わなくてもよい場合がある。

原料またはその他の条件が同じであってロットサイズの変更が品質に影響を及ぼすおそれのある場合は、変更時のバリデーションを実施すること。

ロットサイズのみの変更







ご清聴ありがとうございました。