

二．バリデーションに関する手順書

1．目的

バリデーションに関する手順書の目的を記載する。

<記載例>

本手順書は、GMP省令第13条に基づき、バリデーション業務を適正かつ円滑に行うために必要な手順を定めるものである。

2．適用範囲

バリデーションに関する手順書の適用範囲を記載する。

<記載例>

本手順書は、バリデーションに関する業務に適用する。

3．バリデーションの方針

(1) 全体的なバリデーションの方針を記載する。(改正バリデーション基準 2(3)ア(ア))

(2) 製造業者等としてのバリデーションに関する全般的な方針、目的及び取組方法について、簡潔、明瞭に定める。(GMP事例集[GMP13-7])

<参照事例>

GMP事例集〔GMP 13-1～13-3、13-7〕を参照のこと。

4．用語の定義

総則に定めるもののほか、社内で独自に定める用語を規定する。本文中に（注）として規定する方法や別に用語集として定める方法もある。

5．責任者等と役割

バリデーションに関する業務を行う者及びその他関係する組織の責務等に関する事項を規定する。(改正バリデーション基準 2(3)ア(イ))

(1) バリデーションに係る責任者(バリデーション責任者)をあらかじめ指定する。
(GMP省令第13条第1項)

(2) バリデーション責任者は、業務の内容を熟知した職員とする。(改正逐条解説 13(2))

(3) バリデーション責任者の責務を規定する。

①バリデーションの実施計画書を作成する。(改正バリデーション基準 2(4)ア)

- ②バリデーション実施計画書の作成、変更等の内容の確認及び承認を行う。(GMP事例集[GMP13-15])
- ③バリデーションの実施計画書に従い、バリデーションを実施する。(改正バリデーション基準 2(4)イ)
- ④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。(改正バリデーション基準 2(4)ウ)
- ⑤バリデーション結果をまとめたバリデーションの実施報告書を作成する。(改正バリデーション基準 2(4)エ)
- ⑥バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告する。(GMP省令第13条第1項第2号)

(4) バリデーション責任者は、当該製造業者の職員であれば必ずしも当該製造所に属する者でなくても差し支えないが、その場合においても、バリデーション責任者の責任、権限等をあらかじめ規定し、その責務を支障なく遂行できるようにする。(GMP事例集[GMP13-11])

(5) バリデーション副責任者を置く場合^{*1}には、バリデーション副責任者の責任及び権限等を規定する。(GMP事例集[GMP13-13])

^{*1} バリデーション責任者は、バリデーション全体に責任を負う者であって一つの製造所に複数置くことは認められない。ただし、バリデーションの実施においては、様々な部門の多岐に亘る職員が関与することがあり得ることから、分野ごとに副責任者を置いても差し支えない。(GMP事例集[GMP13-13])

(6) その他関係する組織である、研究開発部門並びに構造設備又はコンピュータ化システムの設計及び開発等に係る組織について、責任及び権限を規定する。(GMP事例集[GMP13-8])

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP13-11～13-13〕を参照のこと。

6. バリデーションの対象

- (1) バリデーションの対象を規定する。
- (2) 原則、次の項目を対象としてバリデーションを実施する。(改正バリデーション基準 2(2))
 - ①設備(製造設備、製造環境制御設備等を含む。)、システム(製造用水供給システム及び空調処理システム等の製造を支援するシステムを含む。)又は装置(計測器を含む。)
 - ②製造工程
 - ③洗浄作業
- (3) 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。(改正バリデーション基準 2(3)ア)

7. バリデーションの実施

(1) バリデーション責任者は、次の場合においてバリデーションを実施する。(GMP省令第13条第1項第1号)

①新たに医薬品の製造を開始する場合

当該製造所においてその医薬品の製造を初めて行おうとする場合をいう。(改正逐条解説 13(4))

②製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合

原料、資材、製造工程、構造設備等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすことが予想される変更を行おうとする場合をいう。(改正逐条解説 13(5))

③その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
上記①及び②以外の場合をいう。(改正逐条解説 13(6))

(2) 実施するバリデーションについて規定する。

①適格性評価 (改正バリデーション基準 2(5)ア)

1) 新規に据付け又は改良した設備、システム又は装置に対し、通常、以下の適格性評価を個々に、又は組み合わせて実施する。

i) 設計時適格性評価 (DQ: Design Qualification)

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。

ii) 設備据付時適格性評価 (IQ: Installation Qualification)

設備、システム又は装置が、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校正された計測器で確認し、文書化する。

iii) 運転時適格性評価 (OQ: Operational Qualification)

設備、システム又は装置が、予期した運転範囲で意図したように作動することを校正された計測器で確認し、文書化する。

iv) 性能適格性評価 (PQ: Performance Qualification)

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校正された計測器で確認し、文書化する。

2) 原則、各段階の適格性評価が終了した後、次の段階の適格性評価を実施する。

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP 13-19～13-25、13-69～13-72〕を参照のこと。

②プロセスバリデーション (PV: Process Validation) (改正バリデーション基準 2(5)イ)

1) 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動する工程が、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。

2) 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する。

- i) 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。
- ii) 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。
- iii) 検証の方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、3ロットの繰返し又は、それと同等以上の手法*2とする。
- iv) 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。

*2「同等以上の手法」とは、例えば、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成22年6月28日薬食審査発0628第1号)の「より進んだQbD手法」に基づいて製剤開発した品目に対し、継続的工程確認の手法を取り入れて製造工程を検証した場合をいう。ただし、商業生産品の出荷までに、実生産規模で要求される品質の製品が継続的に生産できることを示す必要がある。(GMP事例集[GMP13-50])

3) プロセスバリデーションには以下のものがある。

i) 予測的バリデーション

製品の通常生産前に行う。

プロセスバリデーションの対象となる製品が販売又は供給されることを意図している場合は、それらが製造される条件はバリデーション作業の満足すべき結果を含めて、GMP省令の要件及び製造販売承認の内容に完全に適合すること。

ii) コンカレントバリデーション

製品の通常生産に合わせて行う。

限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の場合に用いる。

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP13-26～13-49〕を参照のこと。

③ 洗浄バリデーション(改正バリデーション基準2(5)ウ)

- 1) 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。
- 2) 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論理的な根拠に基づき設定しなければならない。
- 3) 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。
- 4) 洗浄バリデーションは原則として3回の繰返しデータが必要である。(GMP事例集[GMP13-56])

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP13-55～62、13-70〕を参照のこと。

④再バリデーション(改正バリデーション基準 2(5)エ)

- 1)実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業において、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に適格性評価、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し、引き続き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検証する。
- 2)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、決定する。
- 3)無菌性保証に係わるバリデーションのように、製品品質への影響が大きいことから定期的に実施することが求められる場合には、製品品質の照査の結果にかかわらず定期的に再バリデーションを実施する。

< 参照事例 >

GMP 事例集〔GMP 13-63～13-64〕を参照のこと。

⑤変更時のバリデーション(改正バリデーション基準 2(5)オ)

- 1)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。
- 2)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。

< 参照事例 >

GMP 事例集〔GMP 13-65～13-68〕を参照のこと。

(3)実施時期(タイミング)

- ①バリデーションの実施時期(タイミング)について規定する。(改正バリデーション基準 2(3)ア(ウ))
- ②バリデーションの実施時期については、「バリデーション実施計画書において実施時期を定めて記載する。」旨を定め、個別のバリデーションの具体的な実施時期は、当該バリデーション実施計画書に記載することで差し支えない。(GMP事例集〔GMP13-9〕)

8. バリデーション実施計画書、結果報告書

8-1 バリデーション実施計画書

- (1) バリデーション実施計画書に関する事項について規定する。(改正バリデーション基準 2(3)ア(エ))
- (2) バリデーション責任者は、製造しようとする製品について、実施対象に関してバリデーションの実施計画書を作成する。(改正バリデーション基準 2(4)ア)
- (3) バリデーション実施計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。(改正バリデーション基準 2(4)ア)

- ①項目
- ②当該項目のバリデーションの目的(バリデーション全体の目的を含む。)
- ③実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業、並びにそれらの概要
- ④当該製造手順等の期待される結果
- ⑤検証の方法(検証結果の評価の基準及び方法を含む。)
- ⑥検証の実施時期
- ⑦バリデーションを行う者及び責務
- ⑧計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由
- ⑨その他必要な事項

(4) バリデーション実施計画書は、原則として、製品ごとに作成する。ただし、「設備、システム又は装置」及び「洗浄等の作業」のバリデーションに係るバリデーション実施計画書に関しては、設備又は機器単位ごとに作成しても差し支えない。(GMP事例集〔GMP13-4〕)

(5) 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する。(改正バリデーション基準 2(4)ア)

8-2 バリデーション結果報告書

(1) バリデーション結果報告書に関する事項について規定する。(改正バリデーション基準 2(3)ア(オ))

(2) バリデーション責任者は、バリデーション結果をまとめたバリデーションの結果報告書を作成する。(改正バリデーション基準 2(4)エ)

(3) バリデーション結果報告書は、原則として、製品ごとに作成する。(GMP事例集〔GMP13-4〕)

(4) バリデーション結果報告書は、バリデーションにおいて得られた結果を要約し、把握されたすべての逸脱についてコメント(逸脱の原因又は理由を適切に記載するものとする。)し、適切に結論をまとめ、不備の改善のために推奨される変更その他の提案を含むこと。(GMP事例集〔GMP13-17〕)

8-3 その他

(1) バリデーション実施計画書とバリデーション結果報告書とを形式的に一体化して「実施計画・報告書」として作成しても差し支えない。ただし、その旨を本手順書等にあらかじめ定め、実施前に計画の了承を得ておくこと。(GMP事例集〔GMP13-17〕)

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP13-14～13-18〕を参照のこと。

9. バリデーションの実施手順

- (1) バリデーションの実施手順について規定する。例えば、以下の事項について規定する。
 - ①バリデーション実施計画書の作成者
 - ②バリデーション実施計画書の確認及び承認の方法(品質部門への報告含む)
 - ③バリデーション実施計画書の承認後に、その内容等に変更が生じた場合の取扱い方法
 - ④バリデーション結果報告書の作成者
 - ⑤バリデーション結果の評価及び確認の方法(品質部門への報告含む)
 - ⑥バリデーション結果により、改善措置を要する場合の措置
- (2) バリデーション責任者は、バリデーション実施計画書の作成、変更等の内容の確認及び承認を行う。(GMP事例集[GMP13-15])
- (3) バリデーション責任者は、バリデーション実施計画書を承認する。ただし、バリデーション副責任者を置いた場合には、規定した責任、権限等に従ってバリデーション副責任者に行わせることとしても差し支えない。(GMP事例集[GMP13-6])
- (4) バリデーション責任者は、発生した全ての逸脱、指図の変更等を記録し、バリデーション結果に与える影響を考察する。(改正バリデーション基準 2(4)ウ)
- (5) バリデーション責任者は、バリデーションの計画(実施計画書)及び結果(結果報告書)を品質部門に対して文書により報告する。(GMP省令第13条第1項第2号)
- (6) バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管する。(GMP省令第13条第2項)

10. その他必要な事項

- (1) バリデーションの範囲や重要管理項目を決定するためのリスク評価方法、医薬品開発及び日常的な工程確認、製品品質の照査を含む製品ライフサイクル^{*3}を通じて集積した知識や情報の活用に関する事項等、バリデーションを実施する上で必要な事項を定める。各製造業者等が適宜必要な項目を定めて記載すること。(改正バリデーション基準 2(3)、GMP事例集[GMP13-10])

^{*3} 製品ライフサイクルとは、「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」(平成22年2月19日薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号)で定義されている、医薬品開発、技術移転、商業生産及び製品の終結の全過程をいう。

- (2) 適用の特例(改正バリデーション基準 2(6))

以下の製品については、本バリデーション手順書の適用から除外する。

- ・ あへん系麻薬を原料とする製品

- ・ロットを構成しない血液製剤に係る製品
- ・医薬品医療機器等法第43条第1項の規定による検定を受けるべき医薬品、手数料検定基準及び試験品の数量を定める件(昭和38年厚生省告示第279号)中2において、中間段階における検定基準が定められている医薬品に係る製品
- ・その他特に指定する製品

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP13-73～13-75〕を参照のこと。

11. 記録

バリデーションに関する報告書及び記録書類等の保管、並びに保管期間は「文書及び記録の管理に関する手順書」等に規定しておく。

12. 記録等の様式

必要に応じ記録書類の様式をあらかじめ定めておくことが望ましい。