

コンカレントバリデーションの 取扱いについて

薬務課 振興係

バリデーシヨンの種類(要件) (バリデーシヨン基準)

- 適格性評価
 - ・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)
- プロセスバリデーシヨン(PV)
 - ・予測的バリデーシヨン
 - ・コンカレントバリデーシヨン
- 洗浄バリデーシヨン
- 再バリデーシヨン
- 変更時のバリデーシヨン

コンカレントバリデーションとは

- バリデーション基準
- GMP事例集
- (PIC/S GMPガイドライン アネックス15)

バリデーション基準

(イ)コンカレントバリデーション

<用語説明>

製品の**通常生産に合わせて行うバリデーション**のことをいう。(適合性調査時1ロット)

<条件>

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られる。

プロセスバリデーションの検証方法は、原則、実生産規模での製造スケールで、**3ロットの繰り返し**又はそれと同等以上の手法とする。

(※原則3ロット)

GMP事例集

GMP事例集13-30(プロセスバリデーション)

バリデーション基準2(5)イ④に「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」とあるが、例えば、年1回しか生産しない製品であっても製品の出荷の前までに原則3ロットでのプロセスバリデーションを実施しなければならないのか。

【答】 プロセスバリデーションとしてコンカレントバリデーションを実施する**合理的な根拠**があり、それが**バリデーション実施計画書にあらかじめ明記**されている場合には、製品の出荷の前までに3ロットでのプロセスバリデーションを実施しなくても認められる場合がある。GMP調査権者に相談すること。

合理的な根拠 → バリデーション基準(参考)

コンカレントバリデーションの適用

＜条件＞（バリデーション基準）

- 限られたロット数のみを製造
- 当該製品を稀にしか製造しない
- バリデーション済みの工程を改良して製造する

＜実施＞（GMP事例集）

- 合理的な根拠が必要
- バリデーション実施計画書にあらかじめ明記
- GMP調査権者と相談

奈良県の一つの考え方

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

1, バリデーション基準

- 当該製品を稀にしか製造しない

→※考え方を次以降のスライドで説明

- バリデーション済みの工程を改良して製造する

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

■ 稀にしか製造しない(例)

1. オーフアンドラッグのように、ほとんど製造することがない。
2. 5年に1回程度しか製造することがない
3. 1年に1回程度しか製造することがない

→どのような判断が妥当か・・・

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

稀にしか製造しない製品（特徴）

- 予測的バリデーション3ロットの際の製造条件と、しばらく期間が空いた後に製造する場合の製造条件が同一とは言い難い

（例）

- 3年後に製造すると、機器の状態、原材料の品質等が異なっている可能性がある。その場合、製品品質に影響を与える変動要因が出てくる。同様の条件下で製造しているとは言い難い

→製造毎にバリデーションを行い、毎ロット評価をし、品質保証する上での一つの手法になりえる。

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

稀にしか製造しない製品（特徴）

- コンカレントバリデーションで対応した場合、1ロットで評価を行い、出荷することとなる。
→プロセスバリデーションは原則3ロット（再現性の観点から示されているロット数）
→1ロットで評価し、出荷しても大丈夫？（十分な検証が行われている必要がある。）

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

稀にしか製造しない製品（特徴）

次の場合は、どうでしょうか？（例）

- 今までに、使用したことがない原料、使用したことがない製造設備、実施したことがない工程、という条件で製造依頼の話があった場合。（製造頻度は3年に1回）

（考え方）

- 過去に実績がない場合、原料では、どのような物性が不明、製剤化した際の影響が不明といった検証不十分な状況で製剤化することにもなり得る。

※高いリスクがある

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

■ 稀にしか製造しない→一つの考え方(指標)

① 生産計画

② 合理的な根拠に基づき製造が可能

生産計画上で、「稀にしか製造しない」ことを示すだけでは、検証が不十分で大きなリスクを伴うことがある。

→②の内容を検証しておく必要がある

具体的には…

コンカレントバリデーション

<奈良県>

■ 稀にしか製造しない

① 生産計画(5年間)

- 平均した製造頻度が年間1ロットに満たない、若しくは満たないと推測できる。このことを説明できる資料であること。(※製販業者、発売元などが関与した信頼性の高い資料の作成が必要)

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

■ 稀にしか製造しない

② 合理的な根拠に基づき製造が可能

例えば、次の様な項目から根拠を整理

- a. 製造工程（工程、製造設備・機器）
- b. 製造方法（重要工程、製造条件、工程管理）
- c. 剤型
- d. 成分及び分量
- e. その他

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

- a. 製造工程（工程、製造設備・機器）
 - 類似製品と製造工程を比較
 - 類似製品と製造設備・機器を比較

（確認ポイント例）

製造工程に係る知見が十分か

製造設備・機器の使用実績による知見が十分か

コンカレントバリデーション

<奈良県>

- b. 製造方法(重要工程、製造条件、工程管理)
- 類似製品の実績(バリデーション)、工業化検討の検証内容(実生産規模の検証)
- 類似製品の工程管理の方法

(確認ポイント例)

- 製造条件の設定について、類似製品等の実績から説明ができる
- 工程管理の方法について、類似製品等の実績、方法から説明ができる。

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

c. 剤型

- 他品目との剤形比較

(確認ポイント例)

- 他品目で既に実績のある剤形で、既に知見がある(製法等が異なる剤形は基本的には考えは異なる)

コンカレントバリデーション

<奈良県>

d. 成分及び分量

- 配合成分の物性などの知見
- 配合成分の分量(微量成分以外)

(確認ポイント例)

- 配合成分について使用実績がある
 - 配合成分について物性などの知見がある
- 特殊な工程が必要、吸湿性が高い、等製法・
工程管理に影響する成分への該当性

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

e. その他

- 適正なロットスケール
- 医療用、一般用の別
(確認ポイント例)
- 実生産規模であること
- ロットスケールは、均一性等に影響が与えることがある(実施したことのあるスケールであること)
- 医療用、一般用で検証レベルに違いがある

コンカレントバリデーション

<奈良県>

■ 稀にしか製造しない(考え方の例)

※製造方法、製造工程

製品A(コンカレント適用)

<工程>	<製造設備>	<製造条件>
秤量		
↓		
造粒	攪拌造粒機	造粒時間:5分
↓		造粒回転数:低速
乾燥	棚型乾燥機	乾燥時間:60分
↓		(水分値:2%)
混合	V型混合機	混合時間:20分
↓		
打錠	打錠機	打錠圧、回転数
↓		(質量、厚み、硬度)
コーティング	コーティング機	
↓		
PTP包装	PTP充填機	
↓		
包装		

製品B

<工程>	<製造設備>	<製造条件>
秤量		
↓		
造粒	攪拌造粒機	造粒時間:5分
↓		造粒回転数:低速
乾燥	棚型乾燥機	乾燥時間:60分
↓		(水分値:2%)
混合	V型混合機	混合時間:10分
↓		
打錠	打錠機	打錠圧、回転数
↓		(質量、厚み、硬度)
コーティング	コーティング機	
↓		
PTP包装	PTP充填機	
↓		
包装		

コンカレントバリデーション

<奈良県>

■ 稀にしか製造しない(考え方の例)

※成分及び分量、PQ等の検証

製品A(コンカレント適用)

- 原料A～原料F(有効成分)
- 原料I～原料M(添加物)

※全て化成原薬で、他製品でも使用実績がある原料

製品B

- 原料E～原料H(有効成分)
- 原料I～原料K(添加物)
- 原料N(添加物)

※PQ及びPVによる検証結果から、安定した製造が可能である説明が可能。

コンカレントバリデーション

<奈良県>

■稀にしか製造しない(考え方の例)

※まとめ

- 製品Aと製品Bは、製造工程が同じ
- 製品Aと製品Bは、製造設備・機器が同じ
- (製品Aと製品Bは、有効成分が一部同じ)
- 製品Aで使用する原料は、使用実績があり、物性等の特性を把握
- 製造条件は、混合時間が異なる。(一部原料の流動性の問題)
→この原料は別製品で使用実績があり、工業化検討時に、当該製品の結果を参考に混合時間を検討した。
→PQ、PV1ロットの検証でも問題ないことを確認。

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

＜奈良県の取扱い＞

■ 稀にしか製造しない

2. 製造ロット毎に適合性調査時に提出したバリデーション実施計画書に基づき、実生産規模での確認を実施。

3ロットの製造が終了した段階で、速やかに3ロット分の確認データを薬務課に提出。

3ロット分のデータ取得後もコンカレントバリデーションに係るデータ取得の必要性がある

コンカレントバリデーション

＜奈良県＞

＜奈良県の取扱い＞

■ 稀にしか製造しない

3. 製造開始後も製造頻度が年間1ロット以上に増え、通常のバリデーション運用に切り替える場合は、変更時の再バリデーションとして実生産規模で連続する3ロットの確認を行った上で、その旨を薬務課へ届け出る。届け出時は、通常のバリデーション運用への切り替えを行うことが明確に分かる内容についても提出。

コンカレントバリデーション ＜奈良県＞

＜奈良県の取扱い＞

■ 稀にしか製造しない

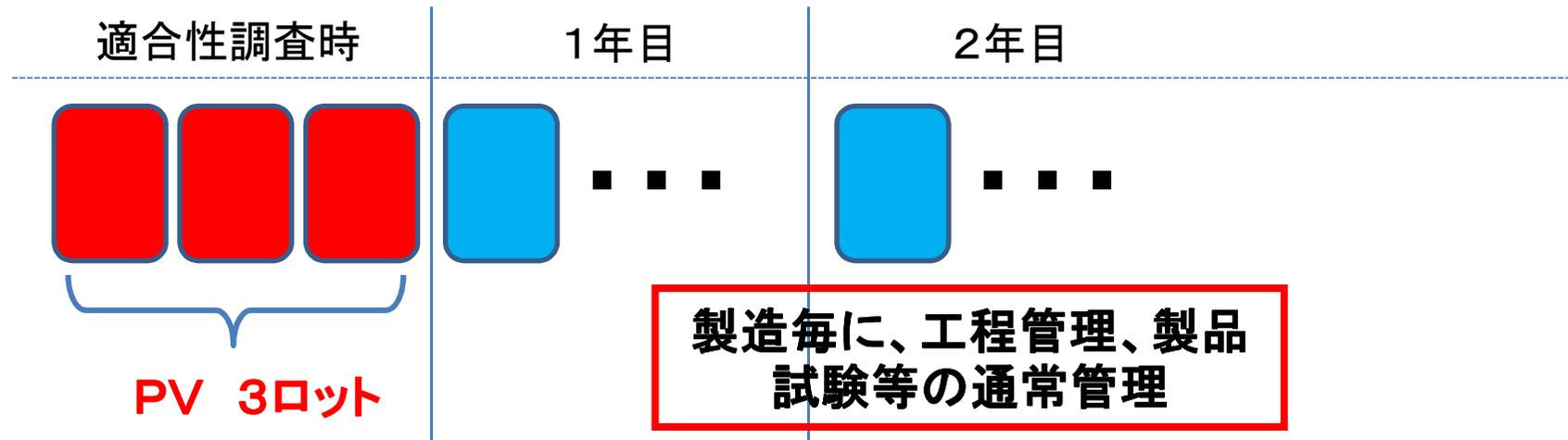
4. グループ化を行う場合は、コンカレントバリデーション適用品目とその他の品目は別グループとして設定する。

コンカレントバリデーション適用品目については、一物多名称品以外については、グループ化の適用が出来ない。

コンカレントバリデーション実施の流れ

1. コンカレントバリデーションを適用する上で、合理的な根拠があるか。
2. GMP調査権者へ適用について相談。(必要に応じて)→事前相談をお願いします ※不適切な事例には調査時にPV3ロットを求めます。
3. バリデーション実施計画書に必要事項を規定し、コンカレントバリデーションを実施。
4. 薬務課にコンカレントバリデーション実施が分かるバリデーション資料(実施計画書・結果報告書等)、生産計画(5年間分)及び「製造が可能な根拠資料」を提出
5. 3ロットの製造が終了した段階で、速やかに3ロット分の確認データを薬務課に提出
6. 3ロット製造後も、製造毎にコンカレントバリデーションを実施し、データの取得等を行う。(定期調査時等に薬務課が確認)

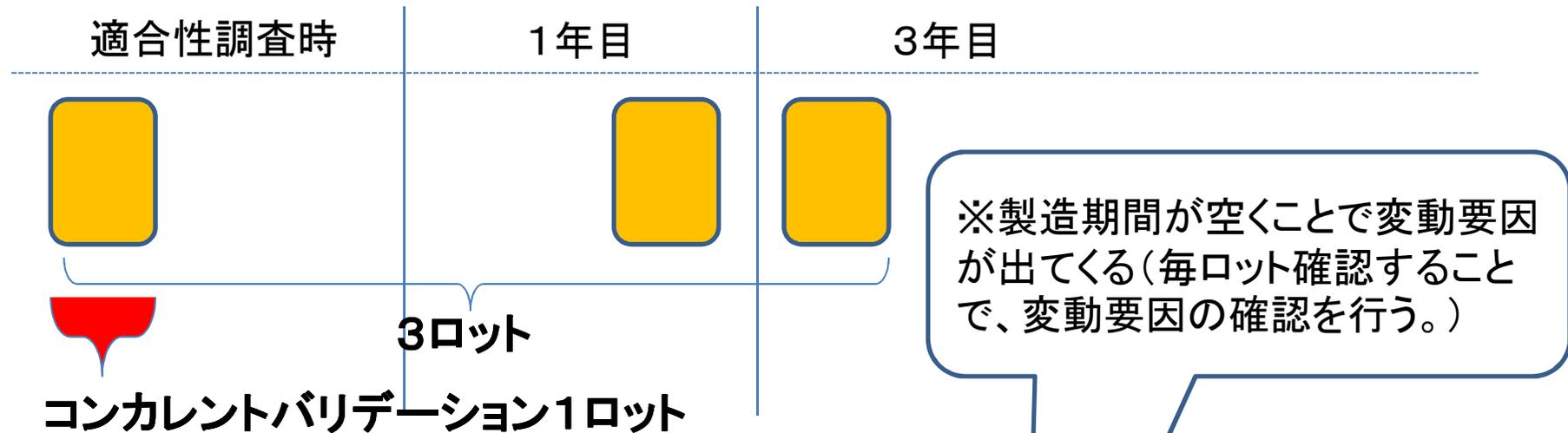
事例1 (通常のPV)



- 予測的バリデーション3ロットを適合性調査時に提出
- ロット毎に工程管理、製品試験等を実施
- 製品品質照査の結果から再バリデーションの必要性を考慮、また製造条件等を変更した場合は変更時のバリデーションの必要性

事例2

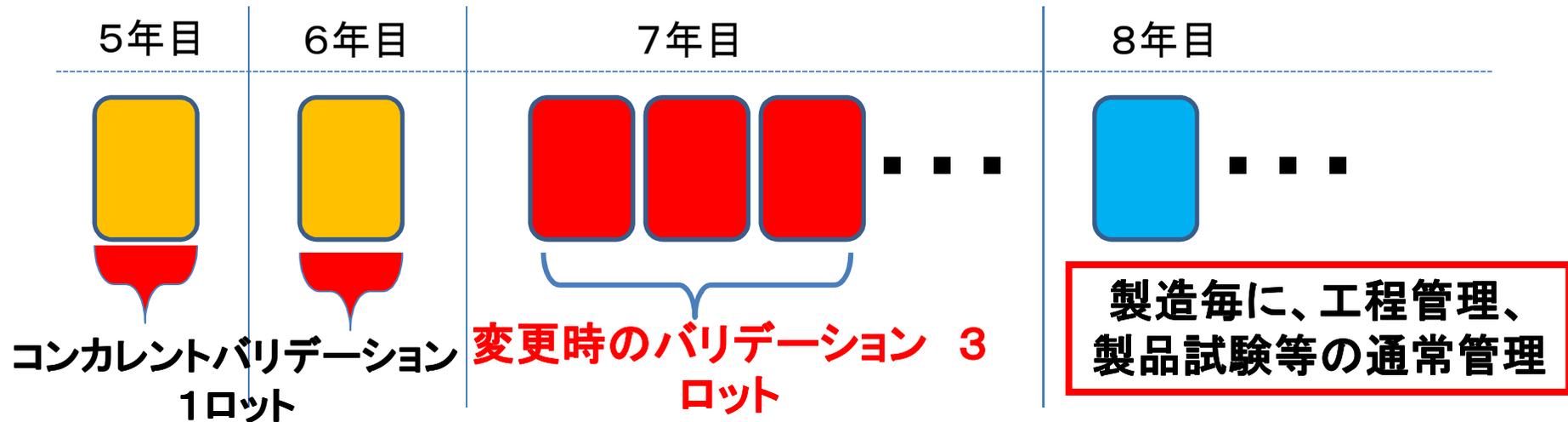
(コンカレントバリデーション)



- コンカレントバリデーション1ロットを適合性調査時に提出(PQ資料は必要)
- 3ロット揃った段階で薬務課へ届出
- 3ロット以降も毎回コンカレントバリデーションによりバリデートされているか検証が必要

事例3

(通常バリデーションへの切替)



- 上記は、コンカレントバリデーション適用から7～8年目に販売先拡大で生産量増加が見込まれた事例です。
- 変更時の再バリデーション3ロットを実施
- 実施後、薬務課へ届出(確認済みとなれば通常管理(製造毎のコンカレントバリデーションは不要))
- 必要書類については、薬務課ホームページに掲載

バリデーション記録について 注意事項

- バリデーション記録(バリデーション実施計画書、バリデーション実施結果報告書等)には**必要な内容を記載、記録**する

＜バリデーション実施計画書＞

(例)コンカレントバリデーションを適用する旨

(例)通常バリデーションに切替るためである旨

(例)PQロットを出荷出来る条件等

＜バリデーション実施結果報告書＞

- 起こった事象(逸脱、設定変更、是正措置、改善等)を全て記録(関連書類がある場合は、紐付け管理)

コンカレントバリデーション 適用する上での注意事項 その1

- コンカレントバリデーションを適用する事例が出た際は、**事前に薬務課へ相談**
- **販売計画未定のため、とりあえずコンカレントバリデーションを適用する事は認められない。**
(例)承認直後に通常バリデーションへ切替
- **適正なロットスケールであることが必要**
- **3ロット終了後も製造毎にコンカレントバリデーションが必要(定期的に工程が安定していることを確認する必要がある)**

コンカレントバリデーション 適用する上での注意事項 その2

- 通常バリデーションへ切替を行う場合は、**あらかじめ変更バリデーション実施計画書**に、通常バリデーションへ切替を行うための変更バリデーションであることを記載

※**結果的に**製造した3ロットが短期間であったため、通常バリデーションへ切り替えるは不可

→3ロットで一つの**実施計画書**を作成する。

- 実施結果報告書には単一ロットだけではなく、**3ロットのデータ検証も必要**。(予測的バリデーションと同等の内容が必要)

コンカレントバリデーション 適用する上での注意事項 その3

- コンカレントバリデーション適用品目については、定期適合性調査(更新調査)時に実施状況について確認を行う。

※3ロット検証後の報告は、必要

変更時のバリデーションについて

GMP事例集13-67(変更時のバリデーション)

変更時のバリデーションとして実施するプロセスバリデーションについて、ロット数に規定はあるか。類似製品等の製造条件をもとに1ロットの製造をもって検証することができるのであれば1ロットのみの製造でもよいか。

【答】 再現性の観点から原則3ロットのプロセスバリデーションが必要である。ただし、類似製品等に係る知見により、変更内容が製品の品質に影響を及ぼさないことを予測することが**合理的に説明できる場合には、その根拠をバリデーションの実施計画書にあらかじめ明記**することで、コンカレントバリデーション(原則3ロット)として認められる場合がある。

※「念のため・大きな変更でない」等ではなく、合理的な根拠による説明を行える必要がある。(実施計画書に明記)

ご静聴ありがとうございました