

プロセスバリデーション／継続的工程 確認の今後の方向性

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部 調査専門員

原 賢太郎（平成25年9月17日（火） 東京会場）

大野 勝人（平成25年9月20日（金） 大阪会場）



- 1、はじめに
- 2、バリデーション基準の改訂の背景
- 3、基本的な考え方
- 4、製品ライフサイクルを通じた管理
- 5、QbDアプローチにより蓄積する知識
- 6、相談業務からの事例
- 7、まとめ

1、はじめに

2、バリデーション基準の改訂の背景

3、基本的な考え方

4、製品ライフサイクルを通じた管理

5、QbDアプローチにより蓄積する知識

6、相談業務からの事例

7、まとめ

平成25年 8月30日付けで、

薬食監麻発0830第1号「医薬品及び
医薬部外品の製造管理及び品質管理
の基準に関する省令の取扱いについ
て」が発出されました。

バリデーションの目的は 変わりません。

【GMP省令】

「バリデーション」とは、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。

【医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて】

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（以下この基準において「製造手順等」という。）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。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。

新たな概念が反映されました。

【医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて】

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。**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。**

【医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて】

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、文書化することをいう。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こと。

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。

1、はじめに

2、バリデーション基準の改訂の背景

3、基本的な考え方

4、製品ライフサイクルを通じた管理

5、QbDアプローチにより蓄積する知識

6、相談業務からの事例

7、まとめ

根底にある、新たな概念

- 1、リスクマネジメント
- 2、製品品質照査等を通じて集積した知識や情報
- 3、バリデーション全体を統括したマスタープラン
- 4、技術移転
- 5、Continuous/Continued Process Verification

2、バリデーション基準の改訂の背景（改訂項目一覧 その1）

改訂前	改定後
1. 前置き説明	1. 前置き説明
2. 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	(1)バリデーションの目的
(2)定義	削除し、必要に応じて他のセクションへ
(3)実施対象	(2)実施対象
(4)バリデーション手順書	(3)バリデーションに関する手順書
(5)バリデーション責任者の責務	(4)バリデーション責任者の責務
	(5)バリデーションの実施
	ア. 適格性評価
	イ. プロセスバリデーション
	ウ. 洗浄バリデーション

2、バリデーション基準の改訂の背景（改訂項目一覧 その2）

改訂前	改定後
	エ. 再バリデーション
	オ. 変更時のバリデーション
3. バリデーション基準の運用について	
(1) 既許可品目の取扱について	削除(薬事法改正後の更新は終わり必要ない)
ア. 実生産規模での確認	
イ. 再バリデーション	
ウ. 回顧的バリデーション	PIC／Sガイドラインにもあるように限定的な使用を事例集で説明
エ. 実施対象	
(2) 実生産規模での確認のために製造した製品の取り扱いについて	事例集へ移行
別紙 3-4-1, -2, -3	別紙 3-4-1, -2 削除、別紙 3-4-3 は事例集へ移行

2、バリデーション基準の改訂の背景（バリデーションの目的）

実施対象

- 設備、システム、装置
- 製造工程
- 洗浄作業

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。
(変更なし)

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。

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。』
- バリデーションに関する手順書には次に掲げる事項が定められなければならない。
- 『製造業者等の全体的なバリデーションの方針』等

2、バリデーション基準の改訂の背景（バリデーション責任者の責務）

大規模プロジェクトにおいてはマスタープランが有用

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すること。』
- 『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**』等

Q7の表現を
採用

バリデーションの実施

- 『適格性評価(DQ,IQ,OQ,PQ)』を追加
- 『プロセスバリデーション(PV)』に関する記載内容を整備
- 『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。』などの項目
- 予測的バリデーション、コンカレントバリデーションの記載は残り、回顧的バリデーションは削除

バリデーションの実施

- 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、文書化することをいう。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。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。

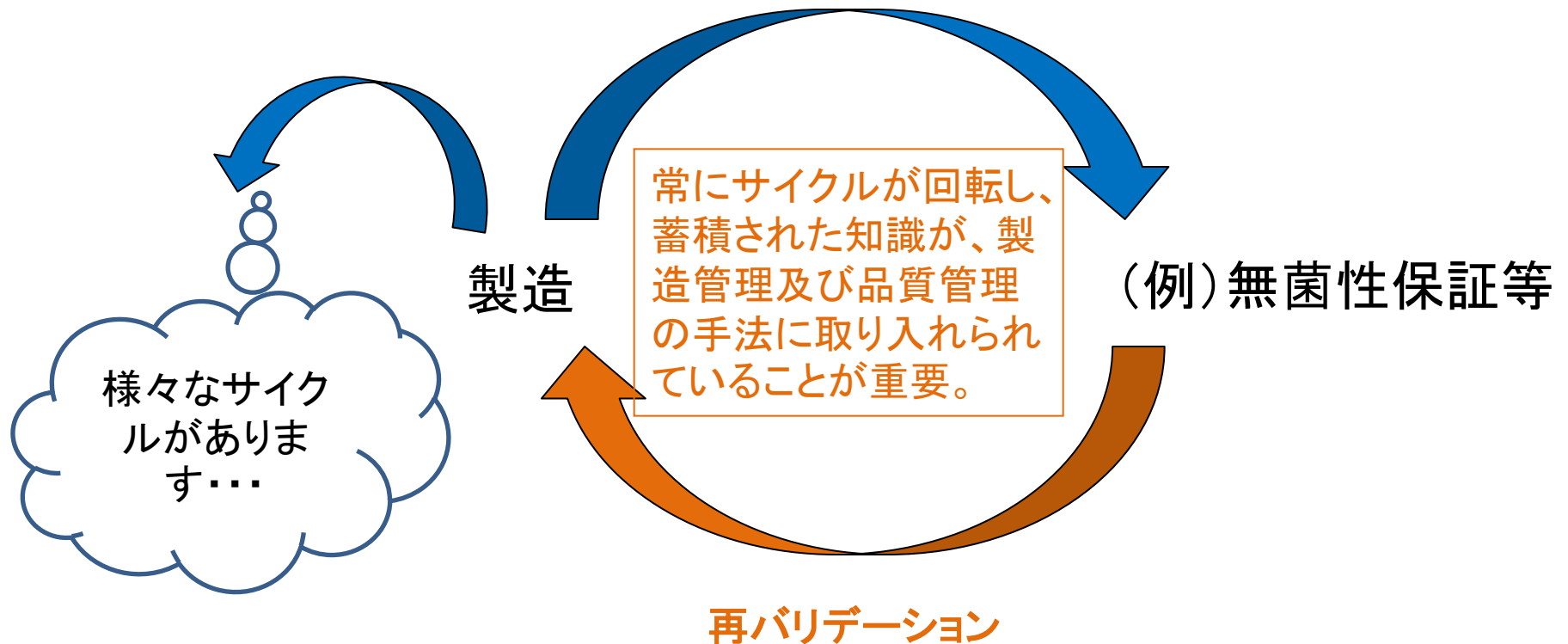
バリデーションの実施

● 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こと。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て決定する。なお、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こと。

2、バリデーション基準の改訂の背景（再バリデーション）

日常的な工程管理（リスクに応じたモニタリング方法）
製品品質の照査（モニタリング結果の定期的な照査）



バリデーションの実施

- 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。

1、はじめに

2、バリデーション基準の改訂の背景

3、基本的な考え方

4、製品ライフサイクルを通じた管理

5、QbDアプローチにより蓄積する知識

6、相談業務からの事例

7、まとめ

根底にある、新たな概念

- 1、リスクマネジメント
- 2、製品品質照査等を通じて集積した知識や情報
- 3、バリデーション全体を統括したマスタープラン
- 4、技術移転
- 5、Continuous/Continued Process Verification

この新たな概念を反映したバリデーションとは・・・

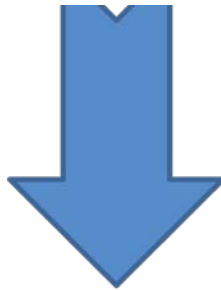
3、基本的な考え方

【最終目的】

- 目的とする品質に適合する製品を、恒常的に製造する。
- 有効性と安全性が保証された製品を、市場に安定的に供給する。



【最終目的】を実現するためには、【製造プロセス】の頑健性が保証されていることが必要。



検証の方法
は様々

【プロセスのバリデーション】

- 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。

3、基本的な考え方（品質リスクマネジメントが基本になります。）

【プロセスのバリデーション】

■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。

いつ、何を、
どのような方法で検証するのか、明確であることが必要。

どんな情報が必要？

出発点は・・・
【リスク】の理解
【リスク】の低減

品質リスクマネジメントが必要
【ICH Q9】

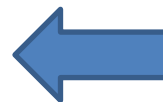
3、基本的な考え方（品質リスクマネジメントが基本になります。）

GMP施行通知にも明記しています。

『品質リスクマネジメントは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。製造業者等は品質リスクマネジメントが製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善を促進する有効な評価手法となることを考慮すること。』

リスクマネジメントの実践(ICH Q9)

- リスクアセスメント
- リスクコントロール
- リスクレビュー
- リスクコミュニケーション



いかに有効なリスクマネジメントができるか。

1、はじめに

2、バリデーション基準の改訂の背景

3、基本的な考え方

4、製品ライフサイクルを通じた管理

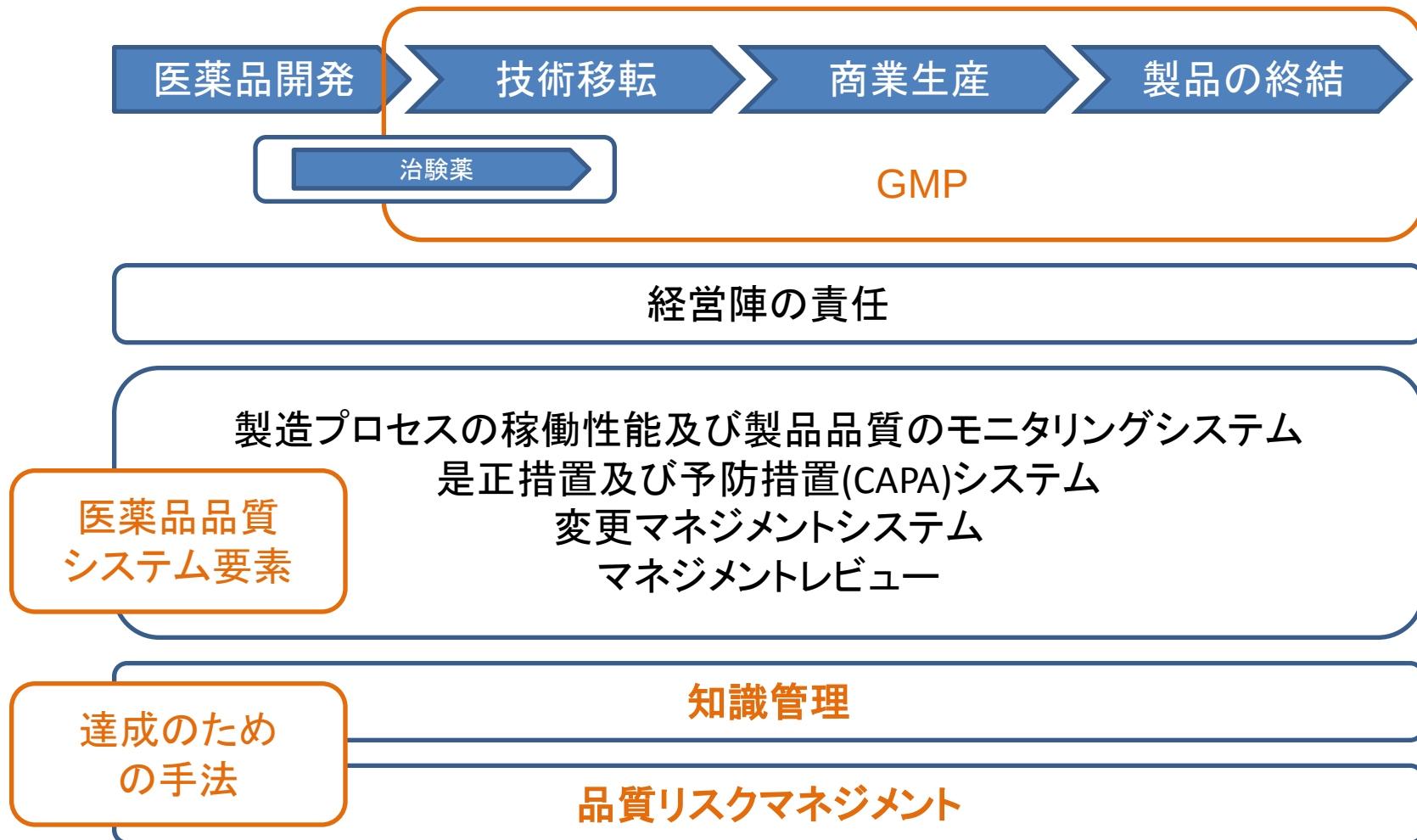
5、QbDアプローチにより蓄積する知識

6、相談業務からの事例

7、まとめ

4、製品ライフサイクルを通じた管理（PQS: ICH Q10）

ICH Q10の医薬品品質システム(PQS)モデル



ICH Q10 付属書2から引用・改変

4、製品ライフサイクルを通じた管理（製品品質の照査）

【製品品質の照査】

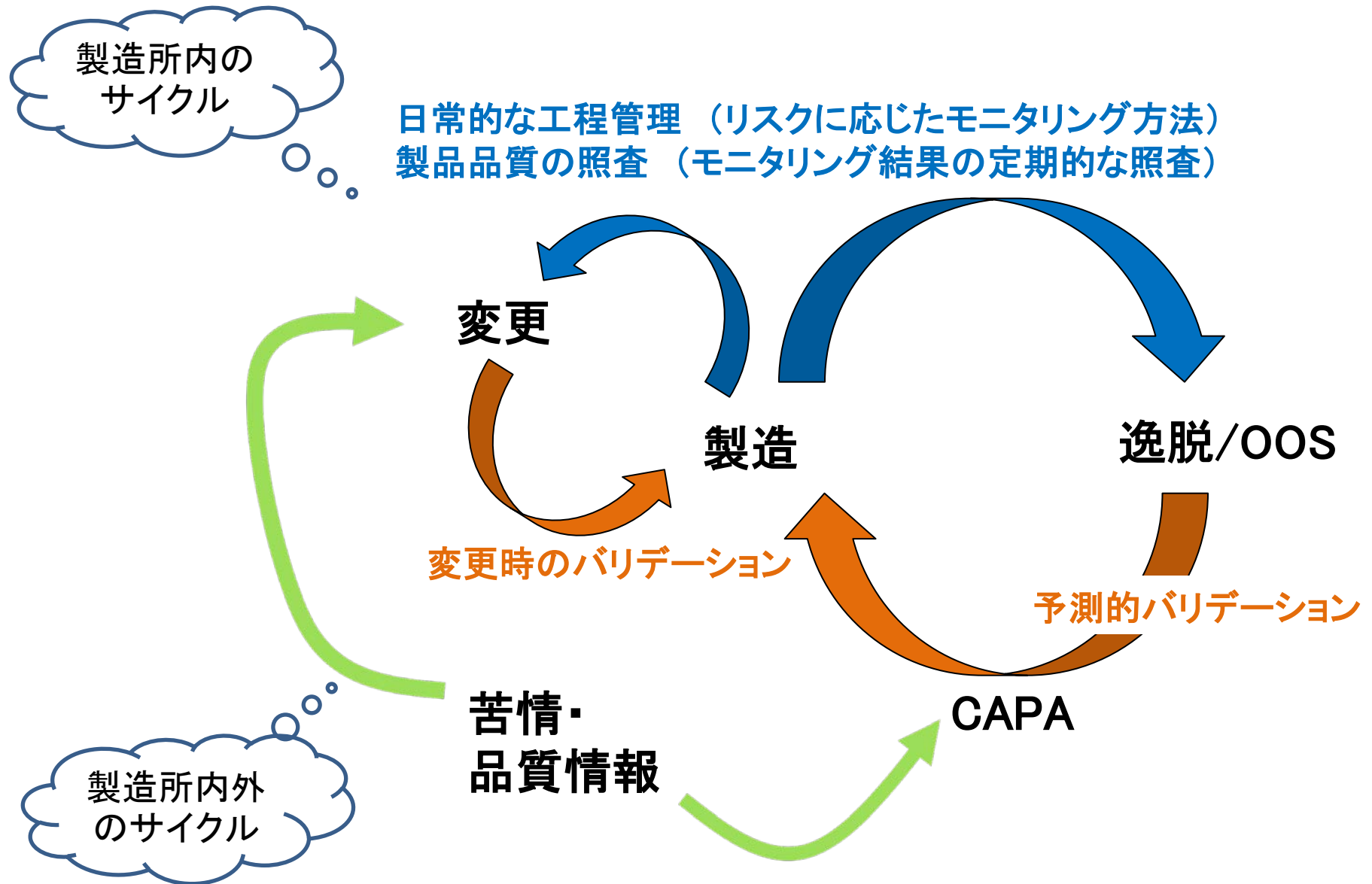
GMP施行通知にも明記されています。

製造・品質管理業務は、製品品質の照査を含むこと。

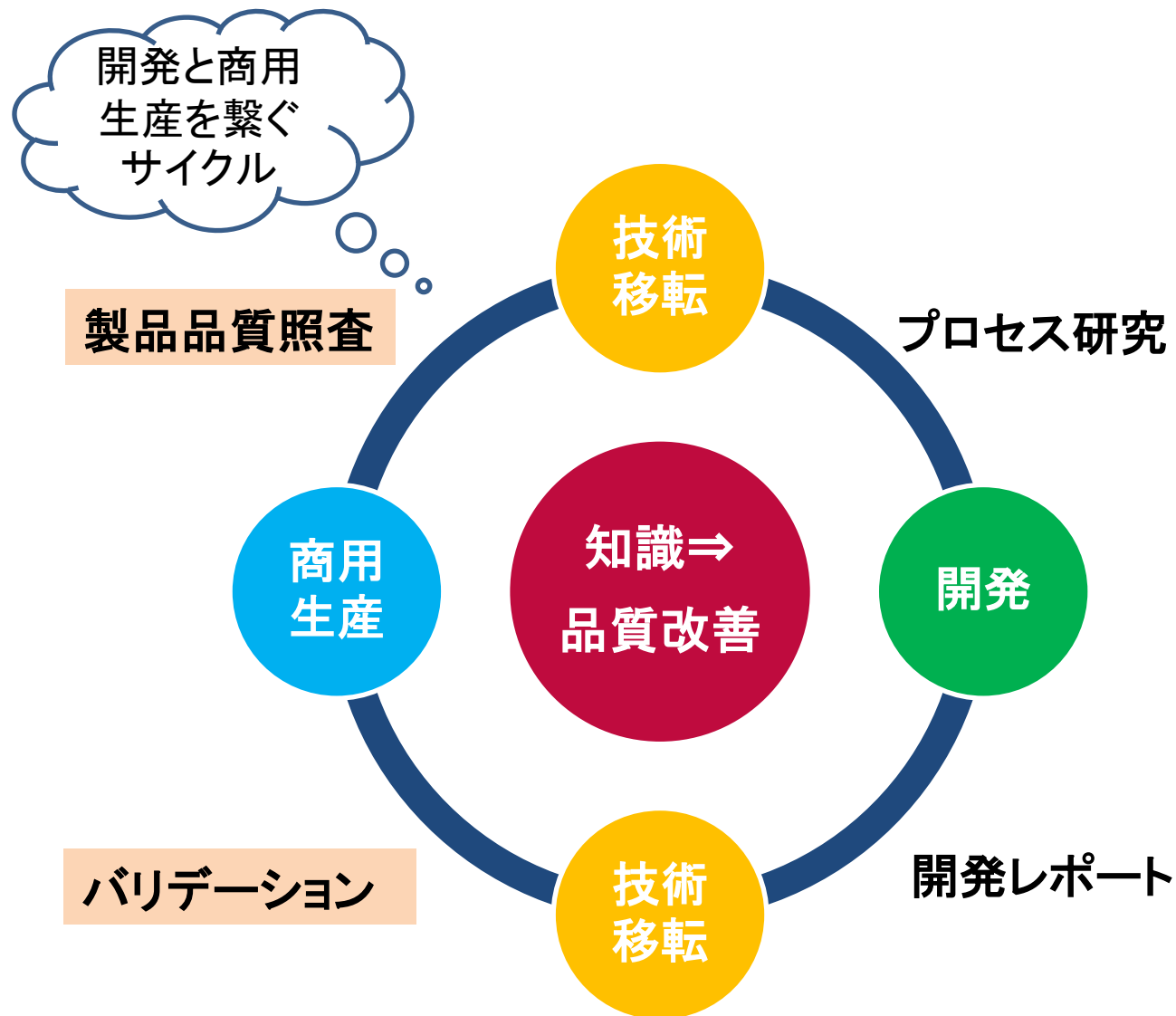
製品品質の照査は、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものであること。

- 定期的又は随時実施する。
- 製品品質の照査と再バリデーションをリンクさせる。
- 『工程管理の定期照査』は、『製品品質の照査』に含める。

4、製品ライフサイクルを通じた管理（知識の蓄積と活用）



4、製品ライフサイクルを通じた管理



1、はじめに

2、バリデーション基準の改訂の背景

3、基本的な考え方

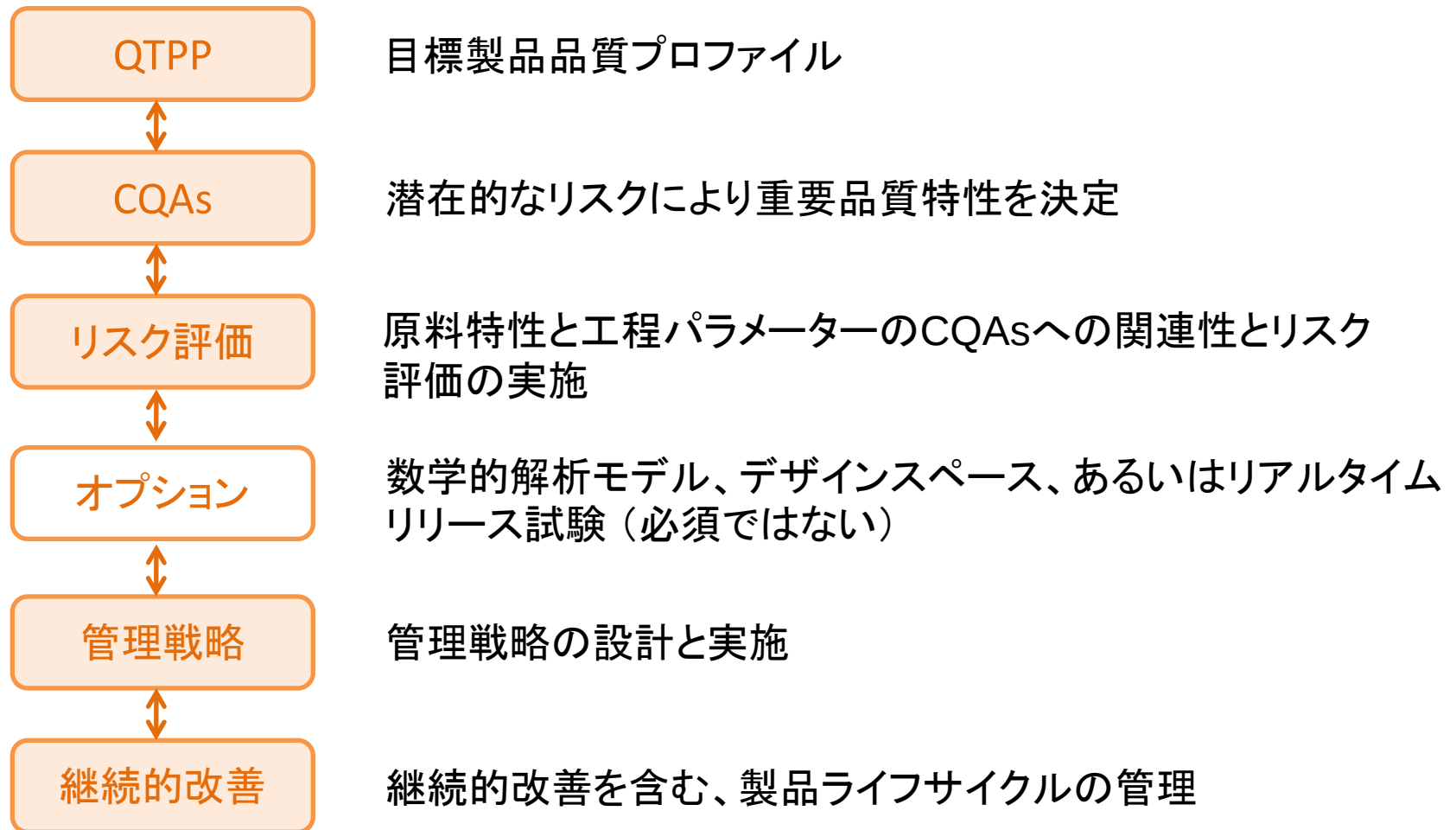
4、製品ライフサイクルを通じた管理

5、QbDアプローチにより蓄積する知識

6、相談業務からの事例

7、まとめ

5、QbDアプローチにより蓄積する知識



5、QbDアプローチにより蓄積する知識（様々なステップで知識が蓄積されます。）

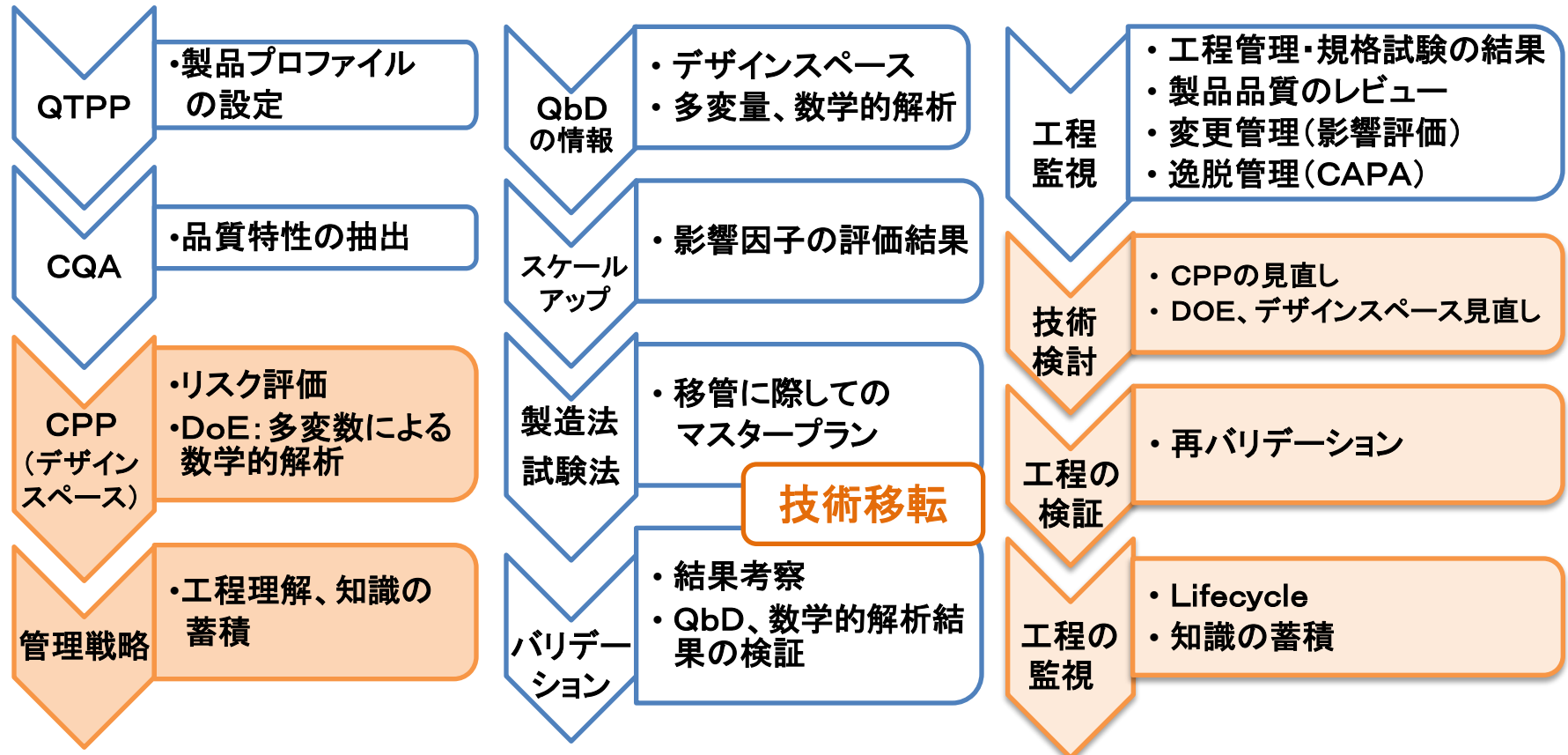
開発部門

製造部門

開発段階

移行段階

実生産段階



5、QbDアプローチにより蓄積する知識（製造販売後も、知識が蓄積されます。）

実生産段階で蓄積された
知識・技術の移転

開発部門

実生産段階

開発段階

移行段階

継続的改善

工程
監視

- ・製品品質照査
- ・変更管理
- ・逸脱管理
- ・予防措置
- ・是正措置

技術
検討

- ・CPPの見直し
- ・工程管理方法の見直し

QTPP

- ・製品プロファイル
の設定

CQA

- ・品質特性の抽出

CPP
(デザイン
スペース)

- ・リスク評価
- ・DoE: 多変数による
数学的解析

管理戦略

- ・工程理解、知識の
蓄積

QbD
の情報

- ・デザインスペース
- ・多変量、数学的解析

スケール
アップ

- ・影響因子の評価結果

製造法
試験法

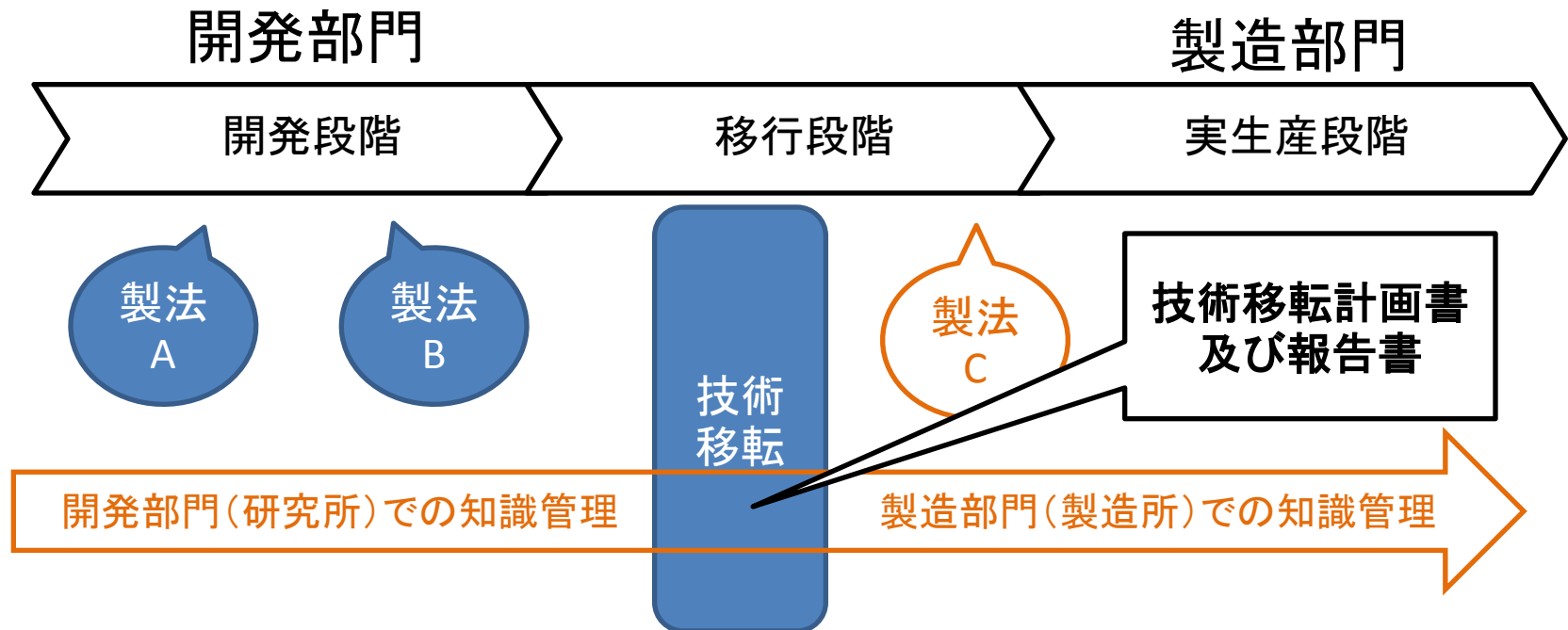
- ・移管に際しての
マスタープラン

バリデー
ション

- ・結果考察
- ・QbD、数学的解析結
果の検証

技術移転

5、QbDアプローチにより蓄積する知識（技術移転）



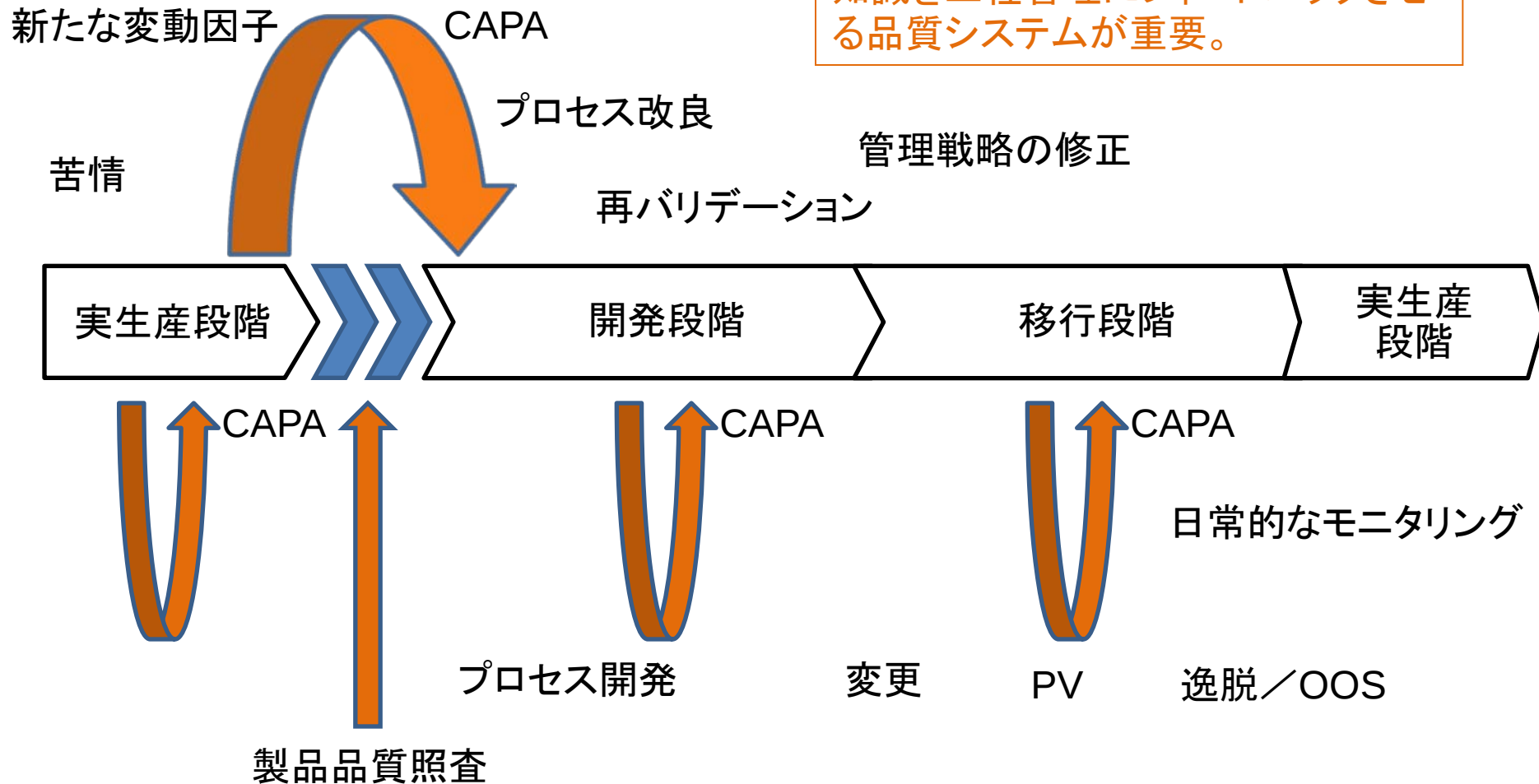
製法C(＝承認申請製法)の頑健性を検証するために、開発部門で蓄積された知識を利用する場合



開発部門及び製造部門で蓄積された知識が、「一貫して」製法Cの頑健性をサポートするものでなければならない。

5、QbDアプローチにより蓄積する知識(を管理する品質システム)

知識は継続的に蓄積される。
知識を工程管理にフィードバックさせる品質システムが重要。



1、はじめに

2、バリデーション基準の改訂の背景

3、基本的な考え方

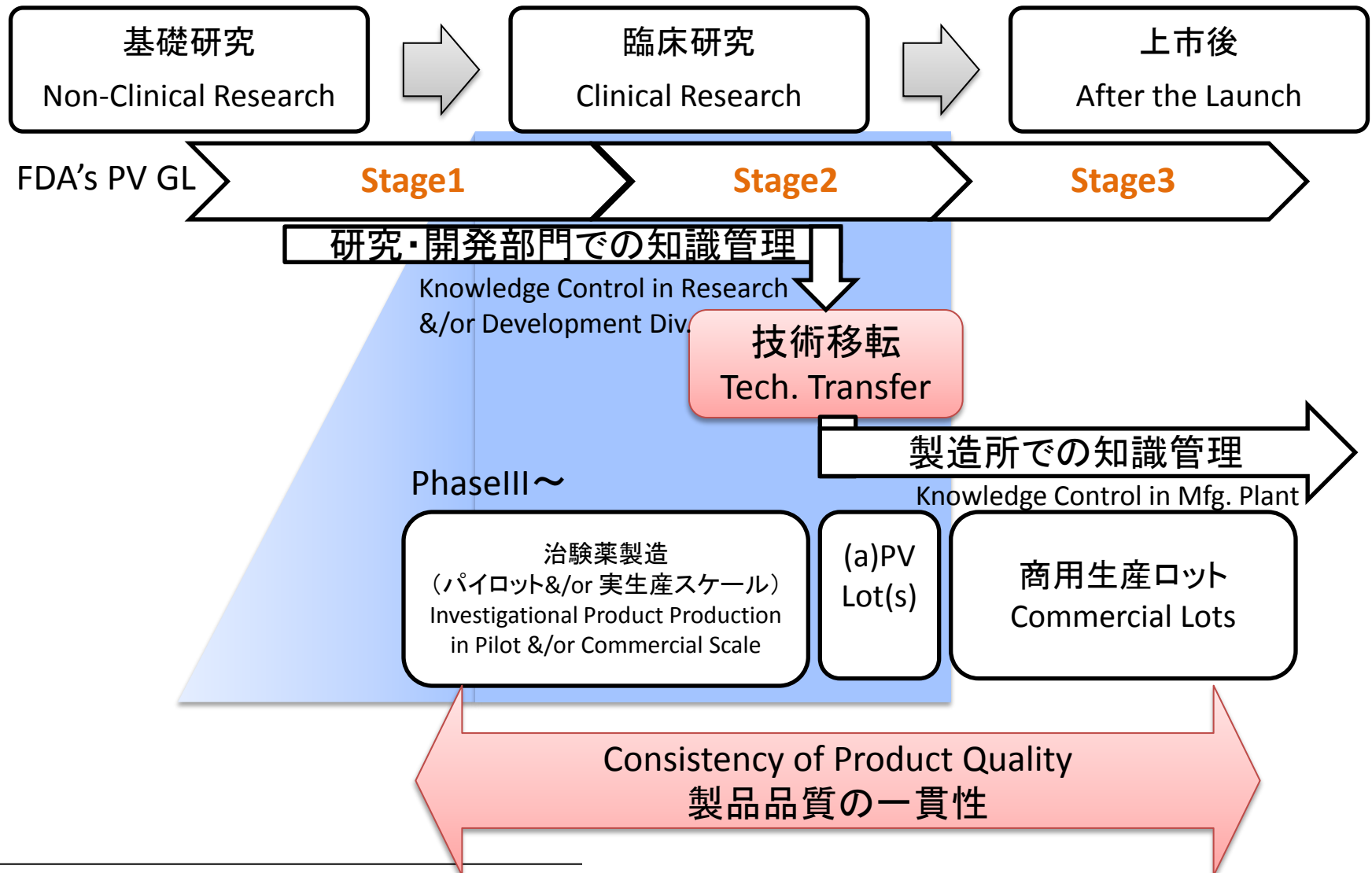
4、製品ライフサイクルを通じた管理

5、QbDアプローチにより蓄積する知識

6、相談業務からの事例

7、まとめ

6、相談業務からの事例



6、相談業務からの事例

	製品の分類	CPV*の対象工程	CPV*の概要
Product A	化成品の固形製剤	原薬及び製剤化工程	原薬及び製剤化工程について、それぞれ10ロット以上から成るCPV*を実施
Product B	化成品の固形製剤	原薬及び製剤化工程	

- ✓ Stage2 で十分な検証なされ、製造工程の一貫性が示された。
- ✓ Stage2の製造工程及びStage3の製造工程の一貫性が示された。



連続3ロットの繰り返しによる従来のPVと同等以上の手法によりプロセスが検証されていた。

CPV*: Continued Process Verification

1、はじめに

2、バリデーション基準の改訂の背景

3、基本的な考え方

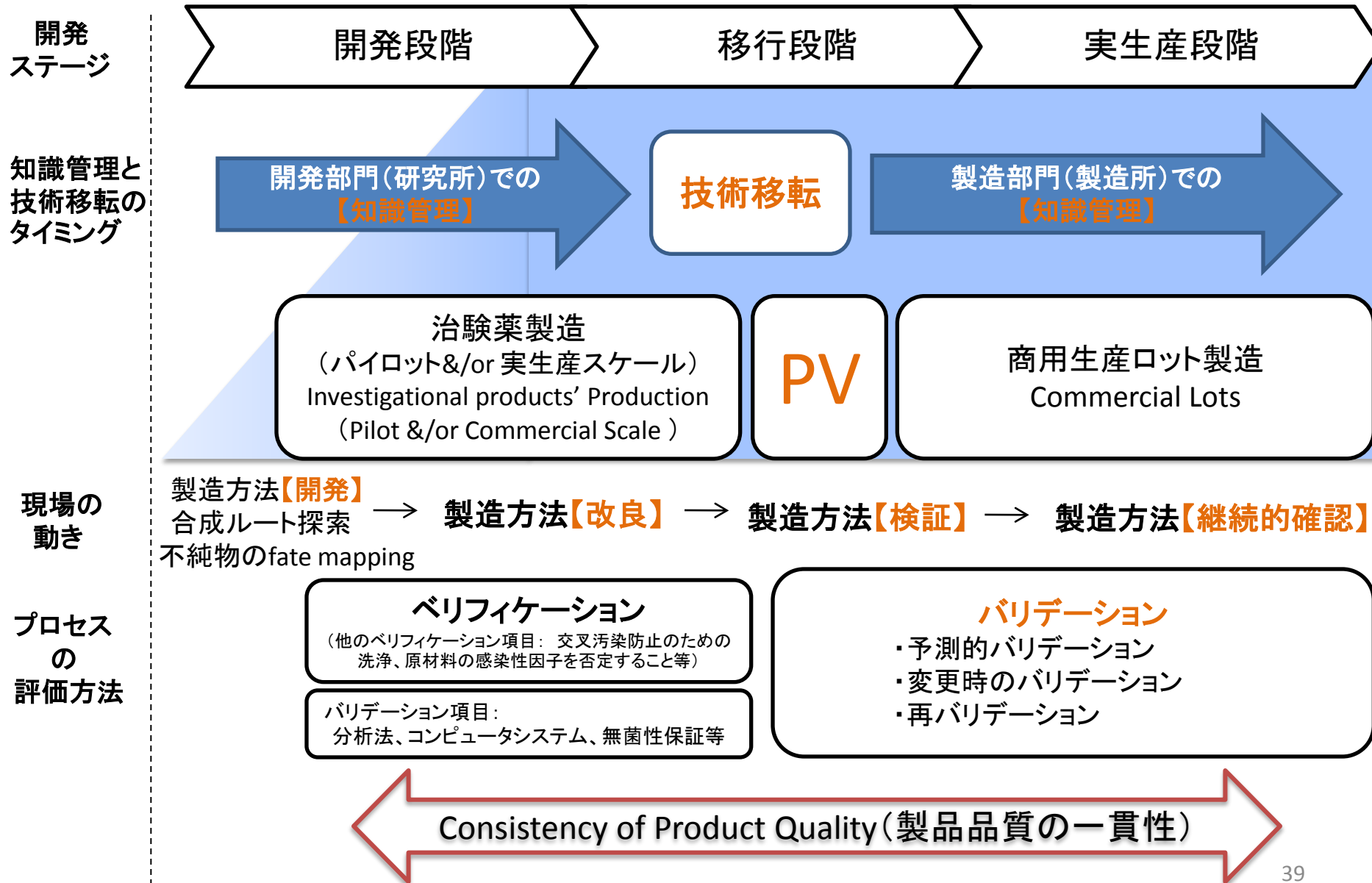
4、製品ライフサイクルを通じた管理

5、QbDアプローチにより蓄積する知識

6、相談業務からの事例

7、まとめ

7、まとめ



ご清聴ありがとうございました。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

TEL: 03-3506-9446 FAX: 03-3506-9465

PMDAホームページ: <http://www.pmda.go.jp/>

