

【別添】

バリデーシヨンの考え方と実施例

平成26年4月

大阪府健康医療部薬務課

目次

1. 総論.....	3
1.1 はじめに.....	3
1.2 バリデーションの考え方と実施例を作成するにあたって.....	3
2. バリデーションの必要性.....	4
3. 改正バリデーション基準のポイント.....	4
3.1 品質リスクの概念の導入.....	4
3.2 品質リスクに対する対応.....	6
3.3 製品のライフサイクルとバリデーション.....	6
3.4 全体的なバリデーションの方針.....	7
3.5 マスタープラン.....	8
4. 適格性評価（Qualification）.....	8
4.1 設計時適格性評価（DQ：Design Qualification）.....	9
4.2 据付時適格性評価（IQ：Installation Qualification）.....	10
4.3 運転時適格性評価（OQ：Operational Qualification）.....	10
4.4 性能適格性評価（PQ：Performance Qualification）.....	10
4.5 設備の変更.....	11
4.6 コンピュータ化システム.....	11
4.7 設置完了後の設備維持.....	12
5. プロセスバリデーション（PV：Process Validation）.....	12
5.1 予測的バリデーション.....	12
5.2 コンカレントバリデーション.....	13
5.3 プロセスバリデーションでの評価項目.....	13
6. 継続的な改善.....	14
6.1 継続的な改善の必要性.....	14
6.2 日常的な工程確認.....	15
6.3 製品品質の照査.....	15
6.4 製品のライフサイクルと評価項目.....	19
7. 洗浄バリデーション.....	20
8. 再バリデーション.....	21
9. 変更時のバリデーション.....	22

別紙：マスタープラン（参考事例）

1. 総論

1.1 はじめに

平成 11 年に発出されたグループ別バリデーション実施ガイドライン（以下、「旧ガイドライン」という。）は、大阪府 GMP 評価検討会（現：大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会）からの提言を受け、大阪府から発出された次の通知等から構成されている。

(1) 平成 10 年 6 月 22 日 薬第 253 号大阪府保健衛生部長通知

「内服固形製剤等におけるグループ別バリデーションの取扱いについて」

(2) 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

「内服固形製剤等におけるグループ別バリデーションの取扱いについて」の運用について

(3) 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

「内服固形製剤等におけるグループ別バリデーションの取扱いについて」に関する Q&A について など

旧ガイドラインは、バリデーションという新しい概念を製造現場に分かり易く解説したものであり、非常に有益なガイドラインであった。しかし、旧ガイドラインの発出から 15 年以上が経過しており、また、日本の PIC/S 加盟申請に伴って GMP 施行通知や GMP 事例集が部分的に改正されたことから、改正されたバリデーション基準（以下、「改正バリデーション基準」という。）に対応させるため、旧ガイドラインを大幅に見直しすることとした。

1.2 バリデーションの考え方と実施例を作成するにあたって

(1) 目的

バリデーションの考え方と実施例（以下、「新ガイドライン」という。）は、製造業者等にバリデーションの本質に対する認識を改めて促すとともに、改正バリデーション基準の趣旨を的確に把握し、信頼性の高い医薬品を開発・製造し続けることができる体制作りを寄与することを目的とする。

(2) 位置付け

新ガイドラインは、製造業者等が改正バリデーション基準の趣旨を正しく理解して業務を適切に遂行できるようにするための解説書となるものであり、また一方で GMP 調査員が GMP 調査を実施する際の参考資料となるものである。

ただし、改正バリデーション基準で規定されている事項に止まらず参考情報として記載し、解説している箇所もある。

(3) 利用について

新ガイドラインは、理解を容易にするために具体的な参考事例、及び注意すべき事項等を記載して解説しているが、これはあくまでも一例である。バリデーションの実施方法は限定されたものではなく、妥当性が説明できれば他の手法を用いることも可能であり、必ずしも新ガイドラインに記載されているとおりの実施を求めるものではない。

(4) 新ガイドライン作成にあたって

今回は、改正バリデーション基準に対する考え方を取りまとめたが、具体的なバリデーション実施例も必要と考え、平成 26 年度以降に製剤別バリデーション実施例について検討する予

定である。

2. バリデーシヨンの必要性

バリデーシヨンの概念が導入されてから十分な時間が経過しているにもかかわらず、その必要性については正しく認識されていない場合もあるように危惧される。そこで、GMP 調査のために形式的なバリデーシヨンが実施されることがないように、「医薬品の特殊性」と「バリデーシヨンの必要性」について解説する。

(1) 医薬品の特殊性

医薬品は、人の生命・健康に直結した品質不良が許されない製品であるにもかかわらず、使用者（医師、薬剤師及び患者等）は外観等の品質については判断できるとしても、医薬品の重要な品質（含量、溶出性、及び無菌性等）については自ら判断することはできない。つまり、医薬品は、使用者が本質的な品質を確認することが困難なものであることから、万一、その品質に問題があったとしても気が付かないまま使用されてしまうこともある。したがって、製造業者等は、医薬品の品質に対して大きな責任を負っていることを自覚する必要がある。

(2) バリデーシヨンの必要性

製造業者等にとって医薬品の品質保証は極めて重要であるが、その重要な品質（含量、溶出性、及び無菌性等）の試験方法は破壊試験であることから、製品の全数について確認はできず、必然的に最終製品からの抜取試験でしか保証はできない。そのため、最終製品の品質に着目するのではなく、医薬品の製造工程に着目し、製造工程において目的とする品質の医薬品が再現性良く製造できることを確認する手法であれば、品質の信頼性と実現性の両立を図ることができる。この考え方がバリデーシヨンの原点であり、出荷される医薬品の品質を保証するために、バリデーシヨンが必要不可欠となる。

3. 改正バリデーシヨン基準のポイント

改正バリデーシヨン基準は、バリデーシヨンに対する概念に品質リスクの考え方が導入された他、基準自体にもいくつかの変更があった。改正バリデーシヨン基準の各項目の概要については、「4. 適格性評価（Qualification）」以降で解説するが、特に重要と考えるバリデーシヨンの概念について以下に解説する。

3.1 品質リスクの概念の導入

(1) 品質リスクとは

品質リスクとは、品質に対するリスクを意味するが、それは患者等に対する責任に結びついている。製造業者等は、品質リスクを最小限に抑える製造手順等を設定し、予測的バリデーシヨン成立後も、製造手順等の継続的な改善により品質リスクを適切にコントロールし、患者の健康に貢献することが求められる。

リスクの定義は、「危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ」であり、必ずしも「危害の重大性が大きい＝品質に問題あり」ではなく、製品の危害の重大性が大きくなる工程であっても、その工程の異常の発生を上手くコントロール（危害の発生確率を抑える）

することができれば、品質リスクを制御でき、医薬品の品質を保証することが可能である。

品質リスクに関する詳細は、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成18年9月1日薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号、以下「ICH Q9」という。）を参照すること。

http://www.pmda.go.jp/ich/q/q9_06_9_1.pdf

(2) 品質リスクの概念

改正バリデーション基準に、「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。」との記述が加わり、製造業者等が品質リスクを適切に管理し、医薬品の品質を保証するためにバリデーションを実施することが求められている。

(3) 品質リスクに基づいた手法

改正バリデーション基準の冒頭に、「品質リスクを考慮し、バリデーションを実施」が追記されているが、事例を用いてその考え方の一例を紹介する。

ア. 設備に対する適格性評価

例えば、打錠室には、打錠機（制御装置を含む）、打錠用粉末供給装置、錠剤粉取り機、金属探知器、質量計、錠剤硬度計、及び錠厚計等、非常に多種多様な設備が設置されている。

これらの設備は、錠剤品質への影響の程度、設備の複雑さ、データの保持機能の有無、設備設計の有無（既製設備、要求仕様に基づく設計）等が異なっている。すべての設備に対して同じレベルで設備の適格性評価を実施することは合理的でなく、製造業者等においても設備に応じて適格性評価の対象や検証内容を変えているものと考えられる。

イ. 製造工程のバリデーション（液剤の溶解工程）

事例1：原薬の精製水に対する溶解性が非常に高く、液剤の原薬濃度が低い場合

工業化研究等で、原薬を精製水に添加し、攪拌すると速やかに溶解し、パドル回転数及び溶解時間は、製品特性（溶解性）への影響は極めて小さいこと（溶解工程の品質リスクは非常に低い）が確認され、かつ文書化されていれば、性能適格性評価（以下、「PQ」という。）計画書に「**に関する工業化研究報告書から、溶解工程の品質リスクは極めて低いことが確認されているため、PQでのパドル回転数及び溶解時間は、標準的な条件である**r.p.m.で*分とする。」との記載をすれば、PQで溶解工程の条件検討の代わりにすることも可能な場合がある。

事例2：原薬の精製水に対する溶解性が悪く、液剤の原薬濃度が高い場合

工業化研究等で、例えば、原薬を完全溶解するためには、30 r.p.m.で20分以上の時間を要していたとする。このような場合、実生産機でのパドル回転数・溶解時間を適切に設定しないと製品品質に影響を及ぼすことになり、溶解工程は、品質リスクが高い工程といえる。そのため、工業化研究等の結果から、実生産機で最適と推定された条件が10 r.p.m.で20分であったとしても、例えば、溶解時間を15分、20分、25分と3水準で評価したり、必要に応じて回転数を10 r.p.m.、15 r.p.m.と2水準で評価したりすることが必要となる場合もある。

【補足】

検体採取数について

調製タンク内の含量の均一性を評価する場合、調製タンクの複数個所から検体を採取するが、事例1のような場合は、検体数を1検体とすることができる場合もあり、検体採取数についてもリスクに応じて製造業者等が適切に設定するべきである。

3.2 品質リスクに対する対応

「品質リスクを考慮して実施する」との記載は、新たに改正バリデーション基準に明記された事項であるが、適切なバリデーションを実施していた製造業者等にとっては、当然のこととして無意識に実施されてきた場合が多いと思われる。ただし、品質リスクに応じてバリデーションを実施する等の方針、及び考え方が文書化されている製造業者等は稀であると思われる。

改正バリデーション基準では、製造業者等が品質リスクを明確に意識した上で、バリデーションに関する手順書等に品質リスクに応じてバリデーションを適切に実施できる手法、及び考え方を明記し、バリデーション計画書等に品質リスクに応じてバリデーションの対象、検討対象項目、及び検討範囲等を選択した科学的な根拠及び判断等を記載するような対応が求められている。

ICH Q9においては、品質リスクマネジメントに関する手順書を作成し、品質リスクを低中高のように定量化したり、リスクスコア等を示すことにより定量化した上で、バリデーションの対象、検討項目、及び検討範囲等を決定するような手法が紹介されている。

参照先：品質リスクマネジメント ICH Q9 ブリーフィング・パック

<http://www.pmda.go.jp/ich/briefing-pack.htm>

3.3 製品のライフサイクル*とバリデーション

1回の予測的バリデーションの成立（実生産規模での3ロット）により、目的とする品質に適合する製品の恒常性を確保することには限界があり、予測的バリデーションの成立後、実生産で種々の知見が得られ、製造工程を改良したとの事例も多く見受けられる。そのため、バリデーションを1つの完結型ステップとして捉えるのではなく、適切な医薬品開発、工業化研究、及び技術移転に基づいて予測的バリデーションを実施し、実生産での継続的な改善等へつなげていくことが必要になってくる。つまり、製品のライフサイクル全般にわたって、バリデーションの目的を達成し、医薬品の品質を高度に保証し続けることが必要であり、以下に、その背景・考え方を示す。

*製品ライフサイクルとは、医薬品の誕生から製造販売品目の承認整理までの医薬品としてのサイクルを意味し、「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（ICH Q10））では、医薬品の開発、技術移転、商業生産、及び製品の終結のステージに分類されている。

(1) 医薬品開発・工業化研究

医薬品の研究・開発部門では、医薬品の品質、有効性、及び安全性等を確保するための設計が行われる。研究・開発部門に所属する者は、自分達が設計した医薬品を長期間にわたって製造するのは、生産部門であることを強く認識し、的確に生産部門に必要な知識や情報を提供するとともに、生産現場の意見を反映した医薬品設計を行うことの重要性に対する認識が必要で

ある。

(2) 技術移転

今回の改正バリデーション基準で、技術移転の概念が新たに明記されたため、製造業者等は、技術移転を行う（受ける）前までには、技術移転に関する手順書を制定することが推奨される。技術移転では、単に確立された製造手順等を渡すのではなく、製造手順等の根拠等も含めた技術を移転する必要がある。また、技術移転元／先の製造設備間では、設備仕様（大きさ・形状等）が異なっている場合が多いため、技術移転の際は、両施設間での設備仕様のギャップを把握した上で、技術移転を適切に実施することも必要である。

なお、技術移転が完了した場合は、その証として記録を残すことが重要である。技術移転に関する要点等は、以下のガイドラインが参考になる。

参考：技術移転ガイドライン（平成 16 年度厚生労働科学研究：医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究）。

(3) 予測的バリデーションの限界

予測的バリデーションが成立すると、バリデートされた製造手順等にしがたって実生産が開始される。実生産を長期間続けても、逸脱等のトラブルも全く無く、極めて安定的に医薬品を製造できる場合もある。しかし、例えば①少し打錠圧を下げた方が・・・、②この逸脱は、過去のロットにも発生・・・、③規格内ではあるが、規格の下限側に片寄って・・・等、程度の差はあれ、設定された製造手順等に改善の必要性を感じ、製造手順等を変更する場合も考えられる。これは、工業化研究や稼働性能適格性の確認を的確に実施しても、すべての変動因子や変動因子間の交互作用の影響等を完全に把握・管理することは極めて困難であり、予測的バリデーションが成立しても、工程の手順やシステム等に改善の余地が残ることを意味している。

(4) 予測的バリデーションの成立とは

設定された製造手順等に対する予測的バリデーションが成立したとしても、その成立は、設定された製造条件が規格内と言う大きな的には的中しているが、理想レベルの製造条件であるかは不明であると考えべきである。したがって、予測的バリデーション成立は、実生産での継続的な工程の手順やシステム等の改善のスタート地点と言うこともできる。

3.4 全体的なバリデーションの方針

(1) 改正点

改正バリデーション基準により、バリデーションに関する手順書に「製造業者等の全体的なバリデーションの方針」を定めることが新たに求められた。また、改正バリデーション基準では、バリデーションを実施すべき対象や実施方法については品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定する旨が記載された。

そのため、バリデーションの実施内容は、企業方針、製造品目、及び製造工程等のリスク等により異なってくる可能性があり、製造業者等は、全体的なバリデーションの方針にしたがってバリデーション業務を適切に実施し、かつ、全体的なバリデーションの方針を製造販売業者やGMP調査権者に分かり易く説明できることも必要となってくる。

(2) 全体的なバリデーションの方針（例）

バリデーションに関する手順書に記載が求められている全体的なバリデーションの方針（例）を参考として以下に示す。

全体的なバリデーションの方針（例）：自社において製造される製品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、バリデーションの対象、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ョン業務を行う。

3.5 マスタープラン

(1) マスタープランとは

改正バリデーション基準には、「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。」との記載がある。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に対する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。

(2) マスタープランの項目

マスタープランに記載すべき項目は、製造業者等の企業方針、組織体制・規模、プロジェクトの規模・複雑性、及び製品特性等により異なるものと考えられる。

マスタープランには、少なくとも、実施を予定しているプロジェクトに含まれるバリデーションの対象とその概要、スケジュール等を記載することが望まれる。

参考として、マスタープランの事例を別紙として添付している。

(3) 進捗管理

マスタープランを制定し、プロジェクトを計画的に進捗させていくことになるが、大規模なプロジェクトでは、多くの社内部署や設備会社が関与し、多くの設備の設置が必要であるため、計画どおりに進捗しない場合も少なくない。そのため、マスタープランの進捗を管理するためのスケジュール表を作成し、スケジュールに遅延や変更が発生した場合は、速やかにスケジュール表を改訂することにより、関係者が最新のスケジュールを認識し、連携してプロジェクトの進捗管理を行うことも有効な手法である。

4. 適格性評価（Qualification）

(1) 適格性評価とは

適格性評価とは、新規の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4.1から4.4までの適格性を個々に、又は組み合わせて実施することをいう。

プロセスバリデーションの作業を始める前に、バリデーションに用いる設備、システム、及び装置の適格性評価を完了しておく必要がある。なお、原則、据付時適格性評価（以下、「IQ」という。）、運転時適格性評価（以下、「OQ」という。）、及びPQの各段階での適格性評価が終了した後、次のステップに進むが、各々の適格性評価の結果に影響がない場合は、IQとOQ、又は、OQとPQを同時に実施する場合もある。

(2) 適格性評価の対象

バリデーションに用いるすべての設備等が適格性評価の対象となる。しかし、設備等が製品品質やデータの信頼性等に及ぼす影響は、設備によって大きく異なるため、設備等としての品質リスクも大きく異なってくる。そのため、すべての設備等に対して一律的な適格性評価を行うことは、効率的ではなく、品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定することになる。

適格性評価を行う前までに、設備等が製品品質に及ぼす影響の程度、標準設備仕様からの変更要求の程度、及びデータ保持機能の有無等から設備等の品質リスク評価を行い、そのリスク評価等に基づいた実施内容（検証内容）により設備の適格性評価を行うことを推奨する。

4.1 設計時適格性評価（DQ：Design Qualification）

DQとは、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。

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である。

DQを軽視して、十分なDQを実施することなく、IQ、OQ、及びPQ段階になって、設計仕様を変更することが生じないよう、製造業者等は、DQの重要性を認識し、十分な評価を行うことが求められる。また、設計ミスは、IQ、OQ、及びPQと検証ステップが進むほど、コストと対応期間が増加するとも言われている。

設備等の品質リスク評価で、低リスクと評価された場合は、DQ計画書・報告書の形式ではなく、発注書（カタログを添付することを推奨）をバリデーション責任者等が承認し、設計時適格性評価資料としてファイリングする方法も可能と思われる。ただし、その場合、そのような手順を文書化する必要がある。

【補足】

- DQは、国際整合性の観点から改正バリデーション基準で明記された事項である。
- 要求仕様書（User Required Specification（URS））には、どのような機能が必要なのかを記述し、またどの範囲までの能力が必要なのか等の性能や能力、更に、必要に応じてセキュリティに関するアクセス制限事項や、安全性機能等といったGMP以外の要件等についても記述する場合もある。
- 要求仕様書の作成には関係部門（開発部門、実生産部門、及び工務部門等）が連携して、必要事項を漏れなく、まとめていくことが大切である。
- 要求仕様書は、複雑な設備やシステムになれば、製造業者等が十分な要求仕様書を作成することは不可能な場合もあり、供給業者との協議を進めながら段階的に追加・修正を重ねて完成させることが多い。
- DQの要件は、設計仕様書が要求仕様書の内容を満たしていることを確認することであるが、上記作成経緯についても記録に残すことが望ましい。
- 既存の設備等については、遡ってDQを実施する必要はない。ただし、重要な機器、及び設備については自主的にDQ関連の既存の書類について整理・確認することは品質リスクマネジメントの一環として有用である。

4.2 据付時適格性評価 (IQ : Installation Qualification)

IQ とは、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等の要求と整合することを確認し、文書化することをいう。

具体的には、設備、システム又は装置が、承認された要求仕様書／設計仕様書どおりであり、また正しく据付組立てられていることを確認し、その記録を残すことである。

【補足】

- ・ 一般的に IQ は、電源を入れることなく、確認できる項目を評価対象とすることが多い。
- ・ 既存の設備、システム又は装置を移転（設置場所の変更）する場合には、品質リスクに応じて IQ の実施の要否並びに評価項目・方法等について判断することになる。
- ・ 例えば、移動させることを前提とした設備（例えば、キャスター付き）においては、移動後の IQ の実施は不要となる場合も考えられる。
- ・ 別工場から設備を移転する場合、自工場での IQ の実施に加えて、移転元の IQ 資料及び直近の校正・点検記録を入手（写し可）することを推奨する。

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

OQ とは、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確認し、文書化することをいう。

具体的には、設備、システム又は装置における、各操作条件が予定している操作範囲（DQ で適格性評価を受けた設計仕様書に記載）で意図したように作動するかを確認し、その記録を残すことである。

【補足】

- ・ 一般的に OQ は、電源を入れて確認できる項目を評価対象とすることが多い。
- ・ 既存の設備、システム又は装置を移設（設置場所の変更）する場合には、品質リスクに応じて OQ の実施の要否並びに評価項目・方法等について判断することになる。
- ・ 例えば、移動させることを前提とした設備（例えば、キャスター付き）においては、移動後の OQ の実施は不要となる場合も考えられる。
- ・ 別工場から設備を移転する場合、移設時の OQ の実施に加えて、移転元の OQ 資料及び直近の校正・点検記録を入手（写し可）することを推奨する。

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

(1) 性能適格性評価とは

PQ とは、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。

具体的には、設備、システム又は装置が、承認された操作条件下で製造作業を行う時、事前に承認された規格にしたがって管理あるいは実施できる能力を有していることを確認し、記録を残すことである。

(2) PQ での評価の考え方

PQとは、プロセスバリデーション（以下、「PV」という。）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）する行為とも言える。PQの実施内容（検証方法）は、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。

(3) PQでの評価実施方法

通常、工業化研究の段階で各種製造条件についての検討が実施され、パイロットスケールでの標準的な製造条件が決定される。その後、実生産機にスケールアップを行い製造条件等の見直しが必要となる場合が多く、PQで詳細な検討が必要かどうかは、スケールアップ効果の有無に依ることが多いと言えるが、事例を用いて考え方の一例を紹介する。

ア. 打錠圧での事例（スケールアップ効果が無い事例）

工業化研究で、パイロットスケールの打錠機で打錠圧を広範囲に変えても、錠剤硬度、溶出性、及び錠厚等に影響を及ぼさないことを確認し、また文書化されていれば、PQでは打錠圧を1水準のみで評価することも可能である。

イ. 混合工程（スケールアップ効果がある事例）

例えば、直接打錠法で製される錠剤で原薬物性により、打錠時にスティック現象が確認されたため、滑沢剤の添加率を高くする必要があった場合について、パイロットスケールでの検討では、処方全量を混合機に一括投入し、混合・打錠を行ったが、スティック現象は確認されなかった。しかし、一般的に実生産機では、スケールアップ効果により、滑沢剤の効果増大（溶出性に遅延）の可能性が否定できないため、PQでは、実生産機での標準的な混合時間である10分以外に8分と12分での評価を行った。その結果、10分と12分での混合均一性は、適合したが、錠剤の溶出性の低下が確認された。一方、8分の場合、錠剤の溶出性は適合したが、混合均一性の不適が確認され、検討された混合時間での妥当性が確認できなかった。

そのため、PQの予備検討（又は、工業化研究の再実施）を行い、滑沢剤以外の処方を混合機に一括投入し、6分間混合した後、滑沢剤を投入し、更に4分間混合するとのPQを追加して実施した。

4.5 設備の変更

設備の適格性の評価が完了した後、設備の変更（オプション設備の追加を含む）等を行う場合も、その変更の品質リスク評価を行い、必要と判断した場合は、品質リスクに応じて改めて設備の適格性の評価を行う必要がある。

4.6 コンピュータ化システム

(1) 新規設備

「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」（平成22年10月21日付け薬食監麻発1021第11号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知、以下、「CSVガイドライン」という。）を反映した関連手順書にしたがって、カテゴリに応じてコンピュータ化システムとしての適格性評価を行う必要があ

る。なお、「大阪府における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」に係る当面の指導方針について」（平成 24 年 2 月 29 日付け薬第 4085 号大阪府健康医療部長通知）も参考とすること。

(2) 移転設備

移転設備のコンピュータ化システム関連の適格性資料を入手（写し可）し、入手した適格性資料、カテゴリ及びコンピュータ化システムに及ぼす設備移転の影響の程度に応じて適格性評価を行う。なお、設備を移転する際にも、CSV ガイドライン等を参考とすること。

4.7 設置完了後の設備維持

設置後の設備の機能を維持するために定期点検表を制定している場合が多いが、予防的なメンテナンスの要素を付加した設備維持管理表を参考として紹介する。

(1) 予防的設備維持管理表（Preventive Maintenance Program）

予防的設備維持管理表とは、PQ 終了以降、設備に求められる性能、製品品質へのリスクの影響の程度、同種の既設設備の管理実績等を考慮して、主要な設備ごとに予防的な観点から、管理すべき事項・実施頻度を明記し、実施した管理結果を記録する表である。

注：Preventive Maintenance とは、通常はカレンダーベース、または運転時間に基づいて実施されるメンテナンスのことで、その目的は、定期的なメンテナンス活動の実施により、設備の損耗を最小限に抑えて設備故障を防ぐことで、設備の許容範囲内での運転を保証するために実施すると日本 ISPE で定義されている。本ガイドラインでは、設備の製品品質へのリスク影響の程度や同種の既設設備での実績等の要素も含めて、リスクに応じた管理手法の 1 つとして、参考的に提案する。

(2) 予防的設備維持管理表の項目

予防的設備維持管理表の項目としては、以下のような項目が考えられる。

設備名称、管理番号、設置場所、設備会社情報（連絡先等）、責任部門・責任者、計器リスト（校正の有無と校正頻度）、消耗品リスト（名称と交換頻度）、定期点検の頻度・項目、維持管理記録*等。

*：設置年月日、変更年月日（内容）、校正年月日（結果）、定期点検年月日（結果）、修理年月日（結果）、部品・消耗品交換年月日（内容）等、時系列的に記録することにより、設置以降の設備の履歴等が容易に把握することができる。

5. プロセスバリデーション（PV：Process Validation）

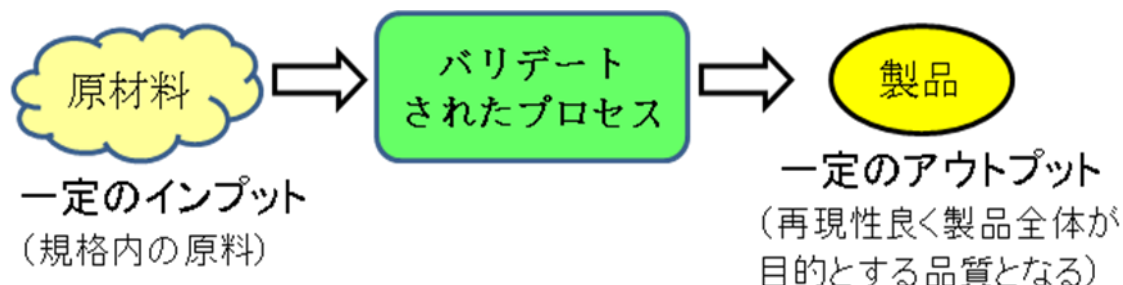
5.1 予測的バリデーション

PVとは、「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。

また、予測的バリデーションとは、製品の通常生産前に行うバリデーションのことをいう。上記記述に対する考え方等を以下に記載する。

(1) 予測的バリデーションの対象

PVの検証対象は、製品（プロセスに対するアウトプット）ではなく、プロセスそのものであることを十分に理解する必要がある。PVは、プロセスが「目的とする品質の製品を再現性良く（恒常的に）製造できる能力」があるかを検証しているものである。



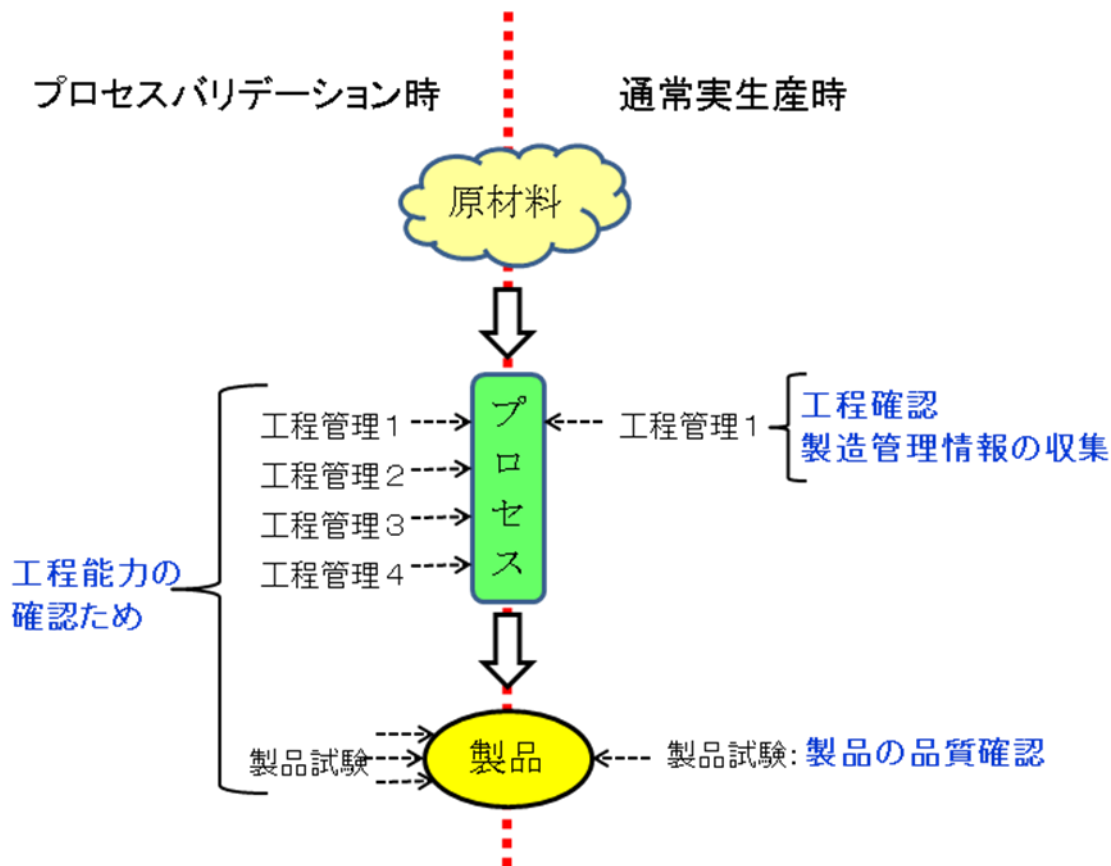
5.2 コンカレントバリデーション

コンカレントバリデーションとは、製品の通常生産に合わせて行うバリデーションのことであり、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。なお、今回の改正バリデーション基準でコンカレントバリデーションに関する部分の変更はない。

5.3 プロセスバリデーションでの評価項目

PVに関しては、改正された施行通知及びGMP事例集での記載表現等が修正されているが、PVそのものに対する基本的な考え方は従来の予測的バリデーションと変わらない。ただし、バリデーションの評価項目としては、製造販売承認書において承認される規格のみではなく、自主的な規格も含めて、実生産時よりもサンプリング数や試験項目を増やすことが明記された（GMP事例集：GMP13-2の回答の抜粋：バリデーションにおいては、規格に適合する製品を恒常的に製造することができることを示すために、多くの場合、商業生産よりもサンプリング数や試験項目を増やして検証を行う必要がある。）。

これは、「5.1 (1)予測的バリデーションの対象」でも述べたように、PVの対象は、製品ではなく、プロセスであり、設定するプロセスが、再現性良く目的とする品質の製品を製造できるかを検証するため、詳細かつ広範囲な工程管理項目が評価対象となる。



6. 継続的な改善

改正バリデーション基準には、「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。」の文言が明記された。この意味は、バリデーション成立後も日常的な工程確認及び製品品質の照査で得られた知識や情報を活用して、必要に応じて工程の改善を継続的に実施することを求めているものである。

6.1 継続的な改善の必要性

「3.3 製品のライフサイクルとバリデーション」の項で説明したように、予測的バリデーションの成立のみで「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。」を達成することは困難な場合が多い。これは、実生産開始前にバリデートされた製造手順等であっても必ずしも最適なものではない可能性があるためである。また、仮に最適な製造手順等であったとしても、原材料等の品質変動や製造機器性能等の微妙な変化等により、経時的に最適なものではなくなる可能性がある。

以上のことから、日常的な工程確認や製品品質の照査等により品質に関わる知識や情報等を蓄積、及び分析することとし、製造プロセスへの理解を深めること、並びに予防的な工程改善を図るなど継続的に製造プロセスの最適化を図ることにより、バリデーションの目的である「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。」を達成するこ

とが求められている。

6.2 日常的な工程確認

日常的な工程確認として逸脱の有無の確認や傾向分析を実施することにより、製造手順等の改善が図られる場合がある。

(1) 逸脱

逸脱が発生した場合、逸脱管理手順にしたがって原因が追究され、その原因が製造手順等であると判断されると、改善のための変更が実施され、製造手順等の改善が図られる。

(2) 傾向分析

逸脱には該当しないが、例えば、傾向分析で定量値が規格上限又は下限に近い値が連続しているとの結果が得られた場合、予防的な対応として、広範囲な調査を行い、製造手順等の改善が図られることがある。

6.3 製品品質の照査

逸脱や品質情報は、発生の都度、その原因が追究され、製造手順等に不備が確認された場合は、製造手順等の改善が実施される。しかし、個別の逸脱や品質情報のみを対象とした原因追究では、原因が特定できない場合も少なくない。一方、製品品質の照査を適切に実施することにより、潜在的なリスクを検知し、原因不明であった逸脱・品質情報の原因特定に至ることもありえる。

製品品質の照査は、日常的な工程管理では検出し難い潜在的なリスクを積極的に見出し、改善の余地が確認されれば、製造手順等の改善を図ることができる。製品品質の照査においては、その目的を十分に認識して、継続的な改善に努めることが求められる。

製品品質の照査は下記に示すものの中から該当する項目を行う必要がある。

- i. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
- ii. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
- iii. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
- iv. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
- v. 工程又は分析方法に対し実施した全ての変更の照査
- vi. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
- vii. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
- viii. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
- ix. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
- x. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
- xi. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況

xii. 委託している場合は、委託先契約に対する管理についての照査

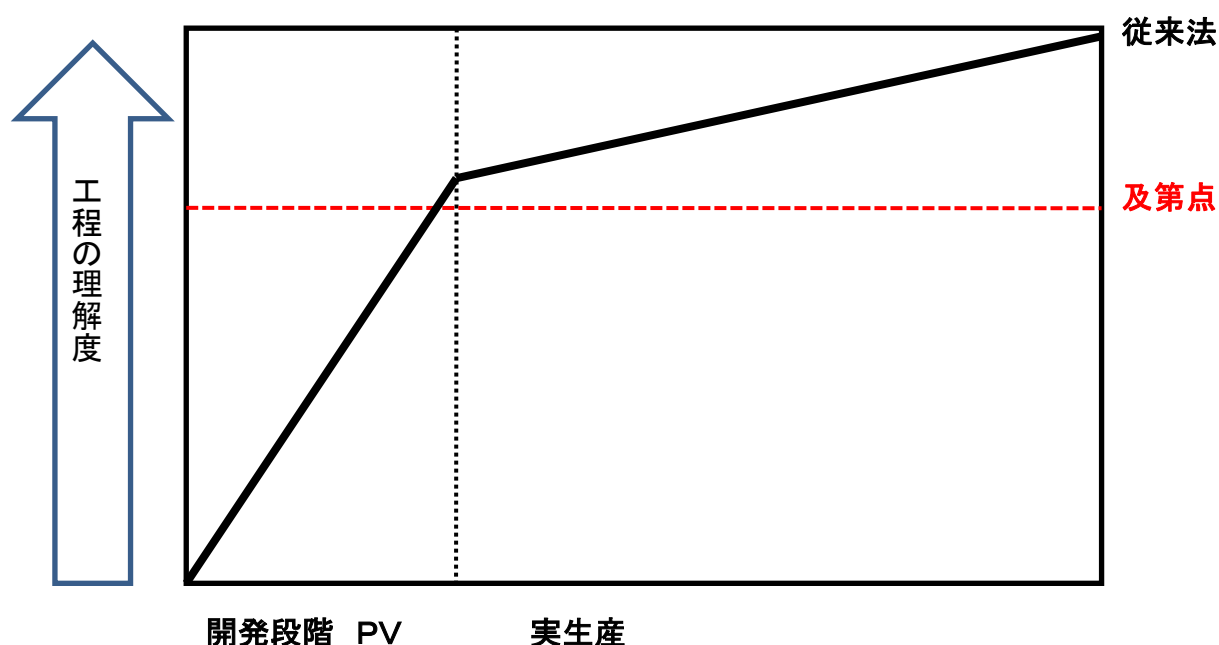
【補足】

・ 特定されたリスクと潜在的なリスク

特定されたリスクとは、工業化研究や PQ 等により認知された品質リスク（製品品質に影響を及ぼす因子、因子同士の交互作用）と定義する。特定されたリスクについては、そのリスクを制御するように製造条件が設定され、必要に応じて PQ で、製造条件の妥当性が検証され、PV により一連の工程として検証されることにより、特定されたリスクが適切に管理されるように努める。一方、潜在的なリスクとは、特定されたリスクに対する管理不足に基づく品質リスク、工業化研究や PQ 等では認知できなかった品質リスク、及び PV 後の原材料等の変動に基づく品質リスク等がある。特定された品質リスクは、PQ までに管理され、PV で検証されるべきである。潜在的な品質リスクは、工業化研究の段階で低減が図られるべきであるが、その後は、PV 後の実生産の積み重ねにより、認知され、必要に応じて管理されていくべきものである。

・ 製品ライフサイクルと工程の理解度の関係を示したイメージ図を図 1. に示す

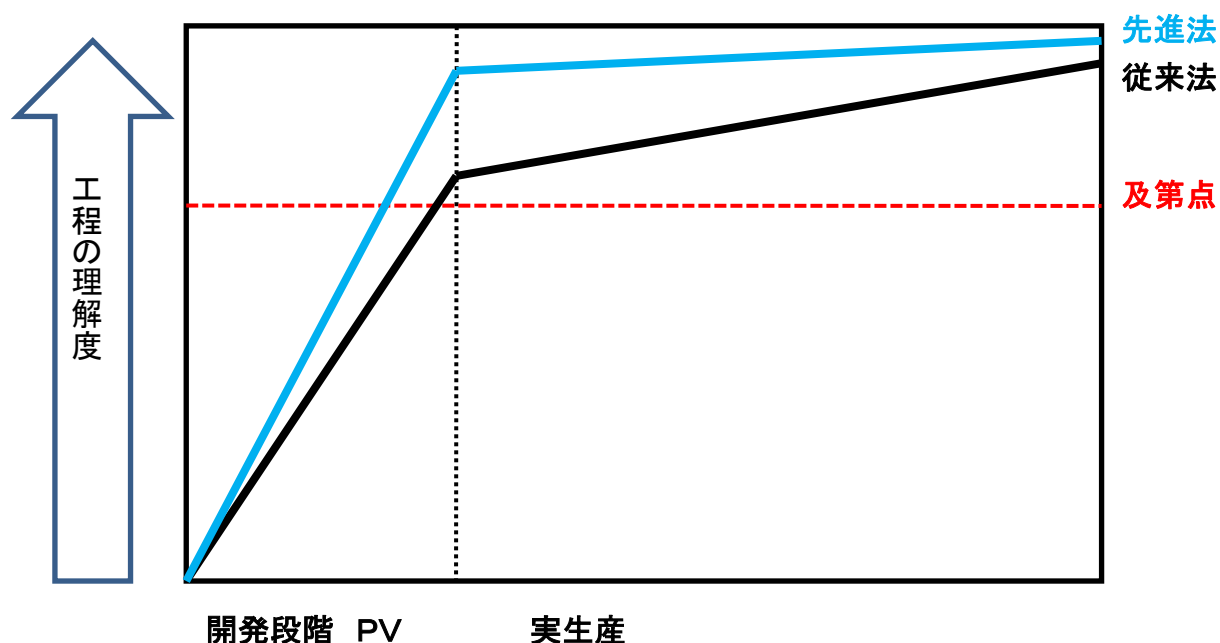
図 1. 製品ライフサイクルと工程の理解度のイメージ図



参考として、従来の開発手法（従来法）及び QbD 等により進んだ開発手法*（以下、先進法）により製造手順等を設定した場合での、製品ライフサイクルと工程の理解度の関係を示したイメージ図を図 2. に示す。

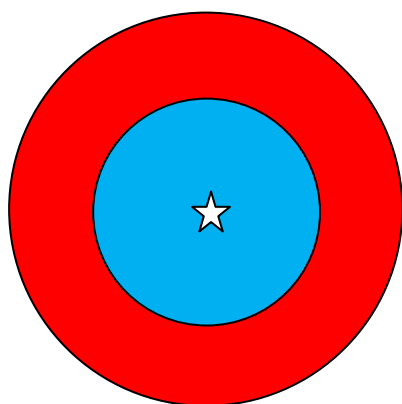
*：「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日薬食審査発第 0628 第 1 号（ICH Q8））を参照。

図 2. 製品ライフサイクルと工程の理解度の関係を示したイメージ図



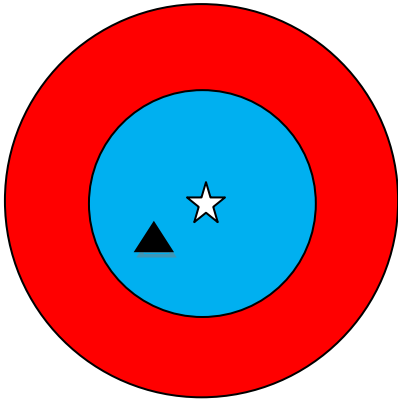
- ・ 先進法の場合は、従来法に比べて工程の理解度が非常に高くなるため、プロセスバリデーション段階で、理想に近い製造手順等を設定することが可能となる。ただし、先進法の場合であっても、改善の余地が全く否定できるものではなく、製造手順等の継続的な改善に対する努力が求められる。

改正バリデーション基準のバリデーションの目的に記載されている「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。」を下記図を用いて説明する。



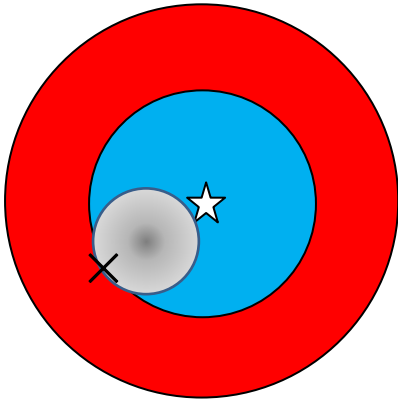
規格と製造手順のイメージ図

左記「的」は製品の品質を表したものであり、☆が目標規格、中央の円部分が規格内、外側の円部分が規格外とする。設定する製造手順を「矢」として、的を射る。



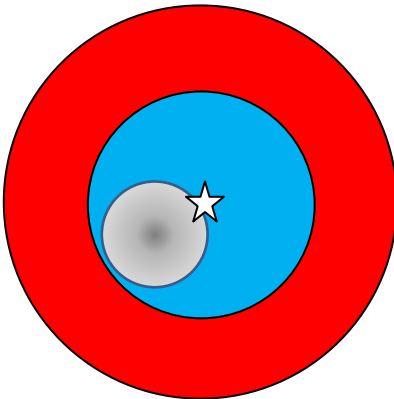
技術移転

設定された製造手順が的の▲に当たったとする。この位置に当たった製造手順であれば、高い確率で連続3回の実生産が成功し、予測的バリデーションが成立する。



実生産の開始

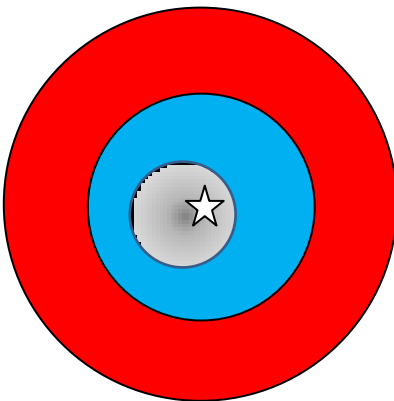
バリデートされた製造手順であっても製造工程等にはバラツキがあり、得られる各ロットの品質には、ある範囲内でのバラツキが発生するため、得られる各ロットの品質は、一般的には正規分布に従うことになる。そのため、製造実績を重ねていく中、正規分布の端に位置（×印）する品質（規格外）の製品が製造されることが起こり得る。



日常的な工程確認の知識や情報の活用

規格外の製品が製造された事実により、バリデートされたはずの製造手順には、改善の余地があることを知ることになる。

逸脱の再発防止や傾向分析による予防的な対応により製造手順が変更され、理想的な製造手順に近づく。



製品品質の照査の活用

規格外の製品が製造されなくとも、製品品質の照査を適切に実施（改善点が無いかを積極的に見出すとの姿勢）することにより、潜在的なリスクを見出し、更なる改善のために、製造手順が変更され、ほぼ理想的な製造手順とすることが可能となる。

注意点：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して理想的な製造手順とした場合であっても、製造工程に対するインプット（例えば、原材料の製造会社の変更等）がある場合、理想的な製造手順ではなくなる場合もあるため、注意が必要である。

6.4 製品のライフサイクルと評価項目

適切な医薬品を開発し、安定的な製造を行うためには、製品のライフサイクルに応じた評価項目の選定も必要である。参考として各ステージでの評価項目を以下に示す。

(1) 工業化研究

製造工程の確立のため、多くの項目を検討する必要がある。また、重要な項目を管理するために製造条件の最適化検討が行われる。例えば、造粒物の粒度別の薬物含量の測定等、PQ や PV では測定されない項目の測定が実施される場合がある。

(2) PQ

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いて、工程に対するリスク評価を行い、PQ で確認する項目・範囲等を決定する。PQ の目的は、PV で設定される製造条件の妥当性を示すものであることを理解し、PQ の実施内容を決定する必要がある。スケールアップ効果が否定できる製造条件やスケールアップ効果の程度が予測できる場合は、1 条件での検討で十分な場合もあるが、スケールアップ効果の程度が十分に予想できない場合には製造条件を変化させて、実生産機での最適な条件を見出す必要がある。

また、PQ では、工程を管理するための管理項目、承認の規格及び自主規格を設定するケースが多い。（「4.4 性能適格性評価（PQ：Performance Qualification）」参照）

(3) PV

「5.3 プロセスバリデーションでの評価項目」を

(4) 実生産初期

予測的バリデーション成立直後の実生産では、製造実績がほぼ皆無の状態、通常の日常的な工程管理項目のみを評価（評価対象・項目の減少）することにより、製品品質に対するリスクが高い（不確実要素がある可能性が否定できないとの意味）状況となる可能性がある。

そのため、PV 成立後に管理項目を一気に削減するのではなく、潜在的な品質リスクの検出力を高めるため、必要に応じて暫定的に評価する管理項目を残すことが望ましい。実生産初期とする製造ロット数は、製造業者等が適切に決定することになる。

(5) 実生産定常期

実生産初期段階での製造実績により製造工程等に異常がないことが確認された後、暫定的な管理項目を残していた場合は、管理項目から暫定的な管理項目を削除することを検討する。

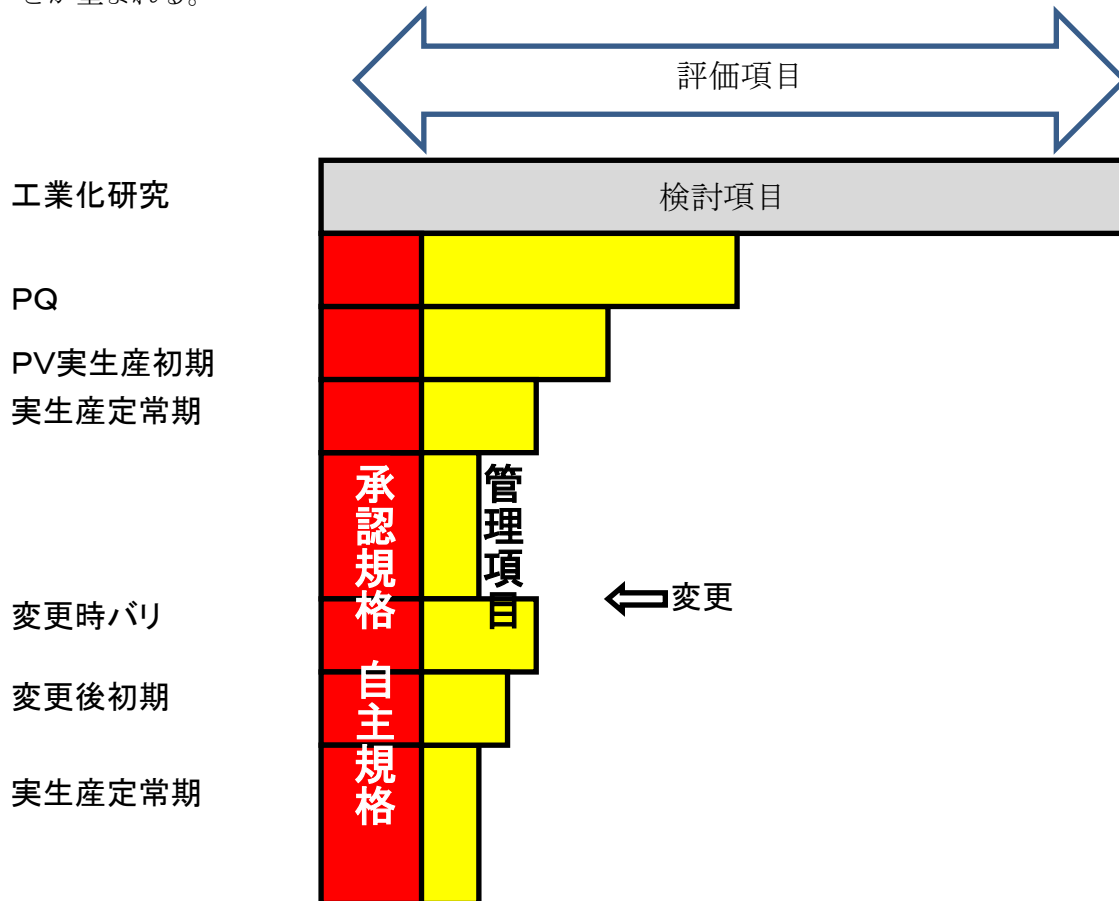
(6) 変更時のバリデーション

日常的な工程確認及び製品品質の照査等の結果から製造手順等を変更する場合がある。変更は、製品品質へ影響を及ぼす可能性があるため、変更時のバリデーションを行う際は、当該変更の品質へのリスクを評価し、必要と判断した場合は、管理項目を増やして、品質への影響の

有無を的確に検証することが望まれる。

(7) 変更後初期

変更時のバリデーションで変更に対する検証が適切に実施されるが、変更後に実生産で予期せぬ問題が発生する品質リスクがあるため、必要に応じて、一定の期間、管理項目を増やすことが望まれる。



(8) 製品品質の照査

予測的バリデーションが成立し、実生産を開始した初期製造段階は、製造実績の乏しさ等をカバーするために、(4)で述べた評価項目等を適切に増やすことが推奨されるが、更なるリスク管理として、例えば、実生産開始後、所定のロット数の製造が終了できた段階において、製造されたロットに対して製品品質の照査を行い、製造工程の管理状況を評価するような方法も考えられる。

7. 洗浄バリデーション

洗浄バリデーションとは、品質に影響を及ぼす設備器具について洗浄作業が、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。

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残留物等の限度値を設定し、洗浄作業後に残留物等の量を測定し、限度値以下となることを検証する。バリデートされた洗浄方法については、手順書等に反映させる。なお、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。

【補足】

- ・ 改正バリデーション基準では、①有効成分以外に洗浄剤等の除去、②残留物等の限度値に対する論理的な根拠、③残留物等に対する試験方法の妥当性が明記された。
- ・ 交叉汚染を防止するために、特に複数の製品の製造において共用される、製品の品質に影響を及ぼす設備器具について実施する必要がある。
- ・ 洗浄バリデーションに関しても、品質リスクに応じて適切な洗浄バリデーション手法・評価法を採用することが効率的である。
- ・ 対象品目は、原則、当該設備で製造されている全品目である。ただし、グルーピング手法を採用している場合は、対象品目をグループ単位での代表品目とすることができる。
- ・ **GMP 事例集の改訂ポイント**（詳細は、**GMP 事例集**を参照。）
 - ・ サンプル方法は原則「スワブ法」であるが、設備の設計又は工程上の制約のために製品等の接触する面の拭き取りが容易にできない場合、例えば配管内部や小型で複雑な装置等について品質リスクが低いと判断される場合はリンス法も認められる。ただし、品質リスクがあると判断した場合は、内視鏡等による確認、分解確認、設備の占有化について検討する必要がある。
 - ・ 残留物等の限度値は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定する。
残留物質の限度値の設定方法は、NOAEL（No Observed Adverse Effect Level：無毒性量）からの許容基準、NOEL（No Observed Effect Level：無作用量）からの許容基準、0.1%基準（次製品の1日最大投与量中への混入量は、前製品の1日最小投与量の0.1%以下であること）、10 ppm基準（次製品への混入量は10 ppm以下であること）、目視確認（目視で残留物が認められないこと）があるが、これらを参考に自社で妥当性のある基準を設定することが必要である。
 - ・ 試験方法は分析法バリデーションにより、適切な特異性及び感度等を有することを確認したものでなければならない。
 - ・ 残留物等の残留の試験方法としては、目視確認が最も感度が高いことが確認されている場合は、目視による確認を選択できる。ただし、その場合は、目視での検出感度を検証し、目視確認を行う者に対して適切な教育訓練を行うことが求められる。

8. 再バリデーション

再バリデーションとは、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ことをいう。

「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、品質リスクに基づき判断すればよい。つまり、製品品質の照査等において工程の再現性が十分に保証できると判断できれば、再バリデーションの実施の必要性はない。ただし、その評価結果を製品品質の照査の結果にかかる報告書に明記する必要がある。なお、無菌製剤

の無菌性保証に関しては、製造プロセスの稼働性能が大きな影響を及ぼすものであることから、製造頻度、製品品質の照査の結果等にかかわらず、品質リスクが高いと判断し、定期的に再バリデーションを実施することが求められる。

【補足】

- ・ 旧バリデーション基準では再バリデーションとして「変更時の再バリデーション」と「定期的な再バリデーション」の2つが示されていたが、改正バリデーション基準では前者を「変更時のバリデーション」と定義づけ、後者を「再バリデーション」と定義づけた。
- ・ 旧バリデーション基準では定期的な再バリデーションは、原則、実施することが前提であり、「実施時期及び実施項目」のみに選択肢を与えていたが、改正バリデーション基準では選択肢に「実施の必要性」が追加された。
- ・ 無菌性保証にかかるバリデーションについては、絶対的な無菌性保証は不可能であることから、定期的な再バリデーションが必須とのコンセプトが反映されている。

9. 変更時のバリデーション

変更時のバリデーションとは、原料、資材、製造工程、構造設備、及び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。

「実施の必要性」は、品質リスクに基づき判断すればよい。変更時のバリデーションの実施の必要性を有と判断した場合は、その範囲（実施の対象や内容）を決定して実施することが求められる。

【補足】

- ・ 変更は、改善等のために実施するものであるが、手順の変更により、予期せぬ品質リスク（潜在的なリスク）を招くことがあるため、品質への影響を慎重に評価することが必要である。
- ・ 変更に対する評価項目としては、当該工程の品質のみならず、次工程や次工程を行う別工場への影響、行政手続き、製造販売業者への事前連絡、安全性、コスト、環境負荷等が考えられる。
- ・ 変更管理の一環として、バリデーションの実施の必要性を判断し、変更時のバリデーションを実施した場合には、その結果を評価して変更の可否を判断することになる。したがって、変更時のバリデーションの必要性の有無は、変更管理に関する文書に記載することが必要となる。
- ・ 変更時のバリデーションに関する記録は、変更管理からもトレースできるように管理することが望ましい。