



添付資料-4

化学工学会関西支部

GMPセミナー「医薬品製造に関わるGMP最新動向」



プロセスバリデーションの解釈とその取り組み事例

日本PDA製薬学会 原薬GMP委員会

駒形 俊和

(東レ株式会社)

大阪科学技術センター

2014年2月6日



本日の講演内容

1. プロセスバリデーション概説

- ・プロセスバリデーションに関する規制の動向
- ・日本、米国、EUにおけるプロセスバリデーションの概要
- ・新FDAガイダンスの概要

2. 事例研究: サクラミル原薬

- ・新FDAガイダンスによるプロセスバリデーション活動

3. まとめ



プロセスバリデーションに関する規制の動向-1

□ 2011年 1月 米国(FDA)

- Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices

1987年のガイダンスを改訂

□ 2012年 3月 EU(EMA)

- 「Guideline on Process Validation (Draft)」のパブコメ

対象は製剤であるが、考え方は原薬も参考になる

□ 2012年 5月 ICHガイドライン(三極共通)

- ICH Q11 原薬の製造と開発 Step 4
7. Process Validation/Evaluation

ICH Q7のプロセスバリデーションの内容に、
ICH Q8,9,10の考え方を盛り込んだ内容

3



プロセスバリデーションに関する規制の動向-2

□ 2013年 8月 日本

- 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り扱いについて「GMP施行通知」
(2013年8月30日 薬食監麻0830第1号)
第3章 第4 バリデーション基準

PIC/S (医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム) GMP ガイドラインとの国際整合を図ることを目的にバリデーション基準が改正された

4



プロセスバリデーションの定義（日本）

【GMP施行通知】

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、文書化することをいう。

5



プロセスバリデーションの定義

【ICH Q7 & Q11、EMAドラフトガイドライン】

設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である

【FDAガイダンス】

プロセスの設計段階から製造段階を通じて、プロセスが高品質の製品を恒常的に製造できることを科学的に証明できるデータを収集し、評価すること

6



プロセスバリデーションの目的（日本）

【GMP施行通知】

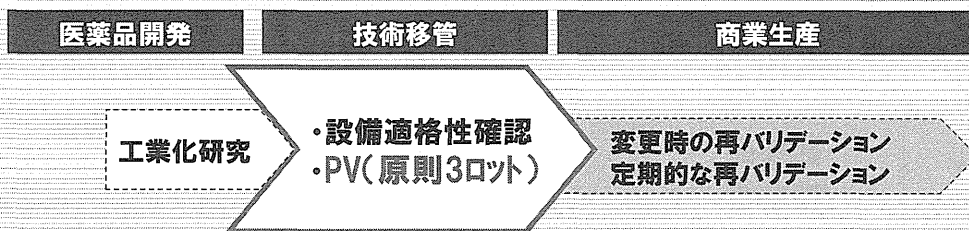
- 製造手順等が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化することによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすること。
- この目的を達成するために、医薬品開発、日常的な工程確認及び製品品質の照査を含む製品ライフサイクルを通じて集積した知識や情報を活用すること。
- 医薬品開発あるいは技術の確立が当該製造所以外で行われた場合には必要な技術移転を実施すること。

7

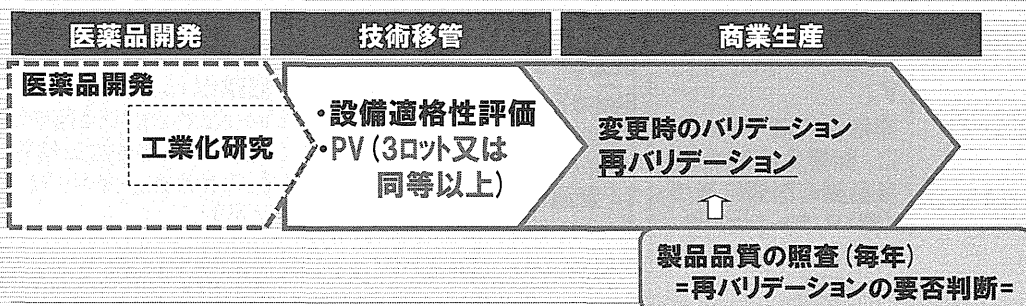


GMP施行通知改正前後のプロセスバリデーション（日本）

■ 改正前：PV3ロット中心



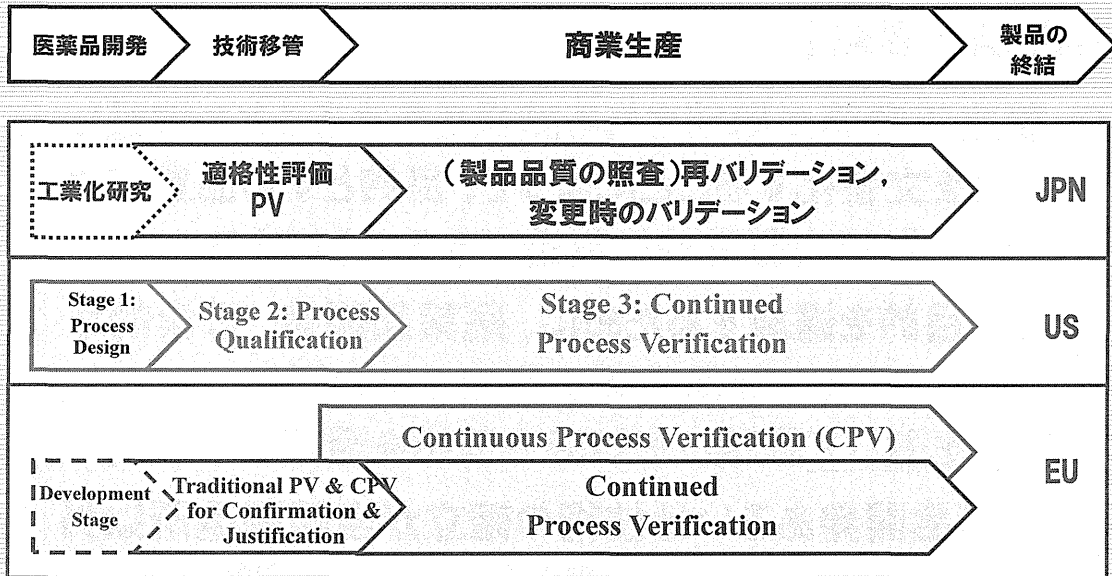
■ 改正後：製品ライフサイクル全般



8



製品ライフサイクルにおけるプロセスバリデーション（日米欧）



9



プロセスバリデーションの日米欧比較

	日本 バリデーション基準	US 新FDAガイダンス	EU 新EMAガイドライン案
施行	2013/8	2011/1	ドラフト(2012/3)
対象	医薬品 (原薬含)	医薬品 (原薬含)	医薬品 (原薬は対象外だが、 考え方は参考になる)
活動期間	製品ライフサイクルを通じて		
概要	プロセスバリデーションの方法の要件を示す。 適格性評価・PVの他に、商業生産時の製品品質の照査に基づく再バリデーションや変更時のバリデーションも明記。	3段階による実施： Stage1 プロセス設計、 Stage2 プロセス適格性評価、 Stage3 Continued process Verificationとして商業生産時も「管理された状態」を検証する。	PATのような連続的に工程の稼動をモニターする継続的工程確認 (Continuous process Verification) の活用を明記。 従来PVと継続的工程確認の組み合わせ(Hybrid)で行うこと可能。 商業生産時のContinued process Verificationも言及。

PAT (Process Analytical Technology) 10



新FDAガイダンスの概要

(1) Stage 1, 2, 3の概要説明

(2) Stage 3 :Continued Process Verification

- Continued Process Verification は新しい概念か？
- Continued Process Verification をどの様^に実施していくか？
- Continued Process Verification 実施方法の提案

11



新FDAガイダンス

対象：製剤・原薬・
生物薬品を含む

Guidance for Industry Process Validation:General Principles and Practices

□ Stage 1 – Process Design

プロセス設計

開発及びスケールアップの活動を通して獲得された知識に基づいて
商業生産用のプロセスを定義する

□ Stage 2 – Process Qualification

プロセス適格性評価

Stage 1で定義したプロセスで商業生産を再現性良く実施できることを
評価する

□ Stage 3 – Continued Process Verification

商業生産の間、プロセスが管理状態(バリデートされた状態)を維持
していることを継続的に保証する

12



FDAのPVガイダンスより



Stage 1: プロセス設計

知識管理(ICH Q10)

- プロセスに関する知識と理解を構築し獲得する
 - 重要品質特性(CQA)を満たす製品を一貫して供給できるプロセスを設計する
 - 重要工程パラメーター(CPP)を設定し、商業用プロセスを決定する

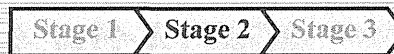
□ プロセス管理戦略を確立する

- リスクアセスメントの実施
- リスクコントロール(リスク低減策)

品質リスクマネジメント(ICH Q9)



FDAのPVガイダンスより



Stage 2: プロセス適格性評価

設備の適格性評価

プロセス性能適格性評価

(Process Performance Qualification : PPQ)
商業用ハッチを生産するために、実際の施設、ユーティリティ、設備及び訓練された人を商業生産プロセス、管理手順及び原材料と結びつける作業である

製造設備

(原材料含め)管理された製造手順

ユーティリティ

訓練された要員

装置

高レベルなサンプリング

統計的解析と適格性評価

DQ, IQ, OQ

PPQ

DQ, IQ, OQ

従来のPQ

従来のPV



Stage 2: プロセス適格性評価

Stage 1

Stage 2

Stage 3

設備の適格性評価

プロセス性能適格性評価

(Process Performance Qualification : PPQ)

商業用バッチを生産するために、実際の施設、ユーティリティ、設備及び訓練された人を商業生産プロセス、管理手順及び原材料と結びつける作業である

製造設備

(原料)管理手順

PPQ

- ・従来のPV に相当する
- ・PPQにはバッチ数の規定はありませんが、従来のPV では連続3バッチ実施していた

DQ, IQ, OQ

PPQ

DQ, IQ, OQ

従来のPQ

従来のプロセスバリデーション

15

Stage 3:
Continued Process Verification

Stage 1

Stage 2

Stage 3

商業生産の間、プロセスが管理状態(バリデートされた状態)に維持されていることを継続的に保証する

- プロセスの性能に関する情報及びデータを収集・評価することでプロセスの変動を検出し、プロセスが管理された状態にとどまるよう問題を修正する
- 品質特性がプロセスを通じて適切に管理されていることを検証すべきである
- 重要な変動が概算できるだけの十分なデータが収集できるまで、プロセス適格性確認の段階において確立されたレベルで工程パラメータ及び品質特性をモニター、サンプリングし続けることを推奨する
- プロセスの変動は定期的に評価し、モニターすることにより調整すべきである

16



Continued Process Verificationは新しい概念？

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

【2年目】（前スライドからの続き）

2ヶ月毎のモニタリング

49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週
13ヶ月				14ヶ月				15ヶ月				16ヶ月				17ヶ月				18ヶ月			

2ヶ月毎のモニタリング

73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週	週
19ヶ月				20ヶ月				21ヶ月				22ヶ月				23ヶ月				24ヶ月			

19



Continued Process Verificationは新しい概念？

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

□ 商業生産段階での下記の既存要件

- 製品品質の照査(ICH Q7 ガイドライン)。
- 検証したシステムの定期的照査(ICH Q7 ガイドライン)。
- 再バリデーション(バリデーション基準)。

は、Continued Process Verificationの考え方の一部として既に踏襲している。と考える事ができる。

- 従って、今までにない全く新しい概念という事ではない。どちらかといえば、「今まで実施してきた活動 + α 」と捉えた方が、違和感なく自社の活動の中に取り込めるのでは？

20