

趣 旨

現在、日本の医薬品製造業を取り巻く環境は、PIC/Sへの取り組みなどグローバルとのハーモナイゼーションが更に進みつつある状況である。しかしながら、各国や各関係機関によるGMPガイダンス、ガイドラインは定期的に変更改定されることや解釈違いがあり、理解や取り組み方に違いがあるのも事実である。また、液剤、固形剤、無菌医薬品など剤型違い、各種生産設備、環境設備や医薬用水設備、システム関連、あるいは適格性評価やバリデーション担当者、品質試験関係者など、ハード面主体やソフト面主体での関わりの違い、あるいはQA(品質保証部門)、GMP管理業務主体等携わる方々など業務の違いから、経験や実践実施、学習教育や知見が違うことも発生し、GMPへの取組内容が立場間で違うものである。しかしながら関連する部分は多岐に渡るため、相互に理解することがGMPの理解を深めることは言うまでもない。

そのため、本書はGMPレギュレーションの教科書とするのではなく、著名な執筆者による多種多様な領域の記載内容を参考にし、理解、実践することに役立てられると思われ、例えば、設備エンジニアがクリーニングバリデーションの詳細を理解し設計に反映する、品質管理部門が設備適格性の生産設備のメンテナンス手順を学ぶために用いる、または包括的にGMP関係者が参考とすべき設備導入、回収事例、環境管理、バリデーションドキュメントの作成や組み立てなどを学ぶために用いるなど、色々な場面での参考の仕方があると思われる。

また、執筆者により海外製造所の監査事例など、様々な解説がそれぞれの専門的な知見と経験則を述べるとともに、各種レギュレーションの違いも解説されていることも参考になる。

医薬品設備供給業者(ベンダー、メーカー)、医薬企業の生産・品質管理関係者、ゼネコンやサブコン、エンジニアリング会社部門など様々な関係諸氏が、自身と関係あるいは関連している案件はもちろんだが、多岐に渡る関連内容を学習することに貢献できる書籍となっており活用いただきたい。

参天製薬(株)

樋本 勉

第3章 3極を比較したバリデーションマスタープランの作成方法

MSD(株) 徳永 隆

はじめに

1990年代、欧米での医薬品製造所の規制当局の承認前査察において、期待される製品品質を保証するために実施したバリデーションが適切に文書化されておらず、またそのバリデーションのアプローチ・手順の体系的な説明が不十分であったことから、査察が実施された医薬品製造所のわずか数パーセントしか査察に適合しないという時期があった。そのような状況の中、バリデーションマスタープラン(VMP)は規制当局の期待するGMP適合のために、新規及び既存の設備の稼働を適切に管理するロードマップとして作成されるようになった¹⁾。

本章では、現在多くの欧米の医薬品製造所で作成運用されている、新規製品及び既存製品の品質を確保するために全てのバリデーション計画・活動を文書化したバリデーションマスタープラン(VMP)の位置づけ、構成ならびにその作成方法について具体例を示しながら解説する。

1. バリデーションマスタープランに関する規制当局のガイダンス

バリデーションマスタープラン(VMP)は医薬品製造所における包括的なバリデーション計画をまとめたものであるが²⁾、EU、米国、日本の3極でこれを承認前査察やGMP適合性において規制要件としているところはない。周知の通り、日本のバリデーション基準ではバリデーション計画書の作成については明記しているが、VMPの作成には触れていない。しかしながらVMPの作成については3極を含め、各国のガイダンスで推奨している。特に、ヨーロッパンコミッション(EC)ガイダンスやオーストラリアGMPの査察官のレファレンスではVMPの作成について具体的に言及している^{3,4)}。米国においてはVMPに関する直接的な記載はないが、FDAガイダンスの中で、バリデーションを含めたプロジェクトプランの作成を推奨する記載はある^{5,6)}。その他としてはアルゼンチンやブラジルの規制当局でもVMPに関連した記述がある^{7,8)}。

この中でもヨーロッパンコミッション(EC)ガイダンスではVMPの記載事項について下記のように具体的に示している。

- ・ バリデーションポリシー
- ・ バリデーション活動の組織体制

- ・バリデーション対象である設備，システム，機器，プロセスの概要
- ・文書化の様式：プロトコール及びレポートの様式
- ・計画とスケジュール
- ・変更管理
- ・既存文書の参照(手順書など)

これらの記載事項は現在多くの医薬品製造所で作成されているVMPの基本要素を含んでいる。

2. 製薬企業での取り組み

上記のような規制当局の期待に対して，近年ではグローバル展開している製薬メーカーのほとんどは各企業の品質マネジメントシステム(Quality Management System)で医薬品製造所においてバリデーションマスタープラン(VMP)の作成を義務付けている。これは規制当局の期待に応えることのみならず，包括的なバリデーション計画を策定することにより，実生産の前提条件となる各製造所の全てのバリデーション活動の計画や実施状況をひとつの文書により管理できるメリットも含んでいる。また，最近では社内査察はもちろんのこと，規制当局による査察や社外からの受託製造品目の査察においてもVMPのレビューを求められることが多くなってきており，VMPの重要性が増してきている。

VMPは基本的には各製薬メーカーで定められた手順に従い作成されるが，VMP作成に特化したコンサルタントも欧米には数多く存在する。海外進出を進めている日本の製薬メーカーで社内にVMP作成のノウハウがなければ，このようなコンサルタントを利用することもお勧めしたい。

3. 医薬品製造機械メーカーおよびエンジニアリング企業の取り組み

医薬品製造機械メーカーや設備機器の導入を担うエンジニアリング企業においてはクオリフィケーションやバリデーションをエンジニアリング活動として最も重要な課題として位置づけており，バリデーションマスタープラン(VMP)の策定は不可欠である。そのため，製薬メーカーよりも早い時期からVMP作成に関するノウハウを蓄積してきているはずであり，現実においても製造施設の建築・改修，設備機器の導入では日本においてもデザインフェーズの段階でVMPが作成されている。ただし，製薬メーカーと大きく異なるところは設備機器のエンジニアリング活動，すなわち設計段階から建設・据付ならびにコミッショニング完了，引渡しまでの活動が包含されている点である。もちろん，製薬メーカーでも設計部門やエンジニアリン

第9章 固形製剤設備の稼働性能適格性評価と 予測的バリデーションへの展開

大正薬品工業(株) 藤井 歳郎

はじめに

日米EU医薬品規制調和国際会議における合意に基づき、「原薬GMPのガイドライン」¹⁾ ICH-Q7がとりまとめられ、通知された。これは、より現場の実態に即した基準で、グローバルスタンダードと位置づけられつつあり、適合性調査にあたってはこれを参考に実施することとされている。このバリデーションの項には、本邦のバリデーション基準にはない、適格性評価(Qualification)が定義されている。バリデーション基準には、類似用語として設備の適格性の確認があり、さらに治験薬GMP²⁾にはクオリフィケーションが説明されており、これは原薬GMPの適格性評価とほぼ同じであるなど、具体的事例に欠けているため、解釈に迷う部分でもある。ICH-Q7(原薬GMPのガイドライン)の考えを製剤に取り込み、改正されたGMP省令の補完を目的とした「医薬品製剤GMPガイドライン」³⁾が檜山らにより報告され、理解されやすくはなっているが、なお若干の混乱は残っているようである。

本稿では、製剤を製造する立場から、新製品の固形製剤を新しい設備を用いて生産を開始するまで、すなわち、予測的バリデーションを実施する場合を例にして、稼働性能適格性評価以後の予測的バリデーションを中心に、これらの基準に則って実施する項目を整理し、事例を交えて解説してみたい。

1. バリデーション基準と適格性評価

我が国のバリデーション基準(平成17年3月 薬食監麻発 第0330001抜粋)には、

- ウ. この基準で「設備の適格性の確認」とは、製造設備、計測器、製造環境制御設備等の設備が適切に選定され、正しく据付けられ、設定された仕様に適合して稼働することを設備の据付時及び保守点検時に確認することをいう。
- オ. この基準で「稼働性能適格性の確認」とは、チャレンジテスト等の手法により、製造手順等が、予想される操作条件の範囲全体にわたり、意図したとおり稼働すること(期待される結果を達成していること。)を確認することをいう。
- ク. この基準で「実生産規模での確認」とは、当該製造所の構造設備等を用いて、個々の設備、

工程及び製品の品質等が期待される結果を達成していることを、実生産規模で製品を製造(原則3ロット)することによって確認することをいうと記載されている。一方、原薬GMPのガイドラインにおける適格性評価では、プロセスバリデーションの作業を始める前に、重要な装置及び付帯設備の適格性評価を完了すること。すなわち構造設備を対象とするバリデーションを「適格性評価」と呼び、通常は、以下の作業を個々に、または組み合わせて実施するとされ、

- 設計時適格性評価(DQ)：設備、装置またはシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。
- 設備据付時適格性評価(IQ)：据付けまたは改良した装置またはシステム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確認し文書化すること。
- 運転時適格性評価(OQ)：据付けまたは改良した装置またはシステム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。
- 性能適格性評価(PQ)：設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能できることを確認し文書化すること。

とされており、新設設備のバリデーションを実施するにあたり、わかりにくい部分でもある。

適格性評価に関するQ&Aが「内服固形製剤設備の適格性評価の実際」⁴⁾として製剤機械技術研究会GMP委員会から出されているが、その中で、改正バリデーション基準の設備の適格性とガイドラインの適格性評価との関係を聞かれており、バリデーション基準の「設備の適格性の確認」がIQ, OQに該当し、「稼動性能適格性の確認」がOQ, PQに、「実生産規模での確認」がプロセスバリデーション(PV)に該当すると解釈できるように思われると記載されており、前述の「医薬品製剤GMPガイドライン」ではこの項をそのまま製剤に取り込んで説明している。また、「原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて」⁵⁾の別紙には、以下に示すバリデーション基準及び原薬GMPガイドラインの比較表が記載されている。