**テーマ ：GMPバリデーションのポイントと失敗事例**

**内容：**

バリデーションは品質を確保するために実施するものである。バリデーションがどこまで必要かは難しいところであるが、その判断が実務担当者に任され、それを管理者は承認している場合が多い。重要なことはバリデーションが必要か、バリデーション適切かの判断が管理者に求められる。

新製品と変更管理時のバリデーションは品質確保のための基本である。品質トラブルは３H（初めて、変更、久しぶり）の時に起きやすい。新製品時にバリデーションはOKだったのに品質トラブルを起こすケースがある。それはバリデーションが適切でなかったことになる。変更時はバリデーションが必須で、バリデーションを行わない時はその理由が必要になる。

バリデーションの全体像を基本から説明し、最近問題になっている包装のバリデーション、そしてバリデーション失敗のケースなども紹介する。

**プログラム：**

１．バリデーションの導入

１）バリデーションは何のために行うか

　　・何故医薬品製造にGMPなのか？

　　・GMPのどこにバリデーションが必要か

　　・バリデーションで品質保証

２）バリデーションとは

２．バリデーションに関する通知等

１）PIC/SのGMPガイドライン導入に伴う６つのギャップ

２）GMP省令施行通知のバリデーションについて

３）GMP事例集（2013年）のバリデーションに関するQ&A

４）日薬連発第２７９号（平成30年４月10日）

「錠剤やカプセル剤の SP 包装や PTP 包装の充填から包装までの工程における

バリデーションの取扱いについて」

５）PIC/SのGMPガイドラインのバリデーション

３．バリデーションの概論

１）適格性評価

　・設計時適格性評価（DQ）

　・据付時適格性評価（IQ）

　・運転時適格性評価（OQ）

　・稼動性能適格性評価（PQ）

　・URSについて

２）機器のキャリブレーション

　・キャリブレーションとは何か

　・キャリブレーション期間設定と逸脱の対応

３）プロセスバリデーション

　・プロセスバリデーションとは何か

　・予測的バリデーション

　・同時的バリデーション

　・回顧的バリデーション（前は認められていた）

　・再バリデーション

　・変更時の再バリデーション

　・定期的な再バリデーション

４）空調システムバリデーション

　・差圧/温度/湿度/風量/塵埃数

　・環境モニタリング

　・GMP調査での指摘事項例

５）製薬用水の管理とバリデーション

　・製薬用水の選択

　・水質の管理（水道水、精製水、注射用用水）

　・水のロット管理

　・ユースポイントでの評価

　・固形製剤での水による微生物汚染とその対処事例

　・GMP調査での指摘事項例

６）洗浄バリデーション

　・何故洗浄バリデーションが必要か

　・残存基準

　・洗浄方法

　・洗浄評価方法

　・PIC/S　GMPガイドラインのホールドタイムについて

　・GMP調査での指摘事項例と洗浄バリデーション不備による製品回収

７）コンピューターバリデーション

　・何故コンピューターにバリデーションが必要か

　・CSVとは

　・文書システムと電子承認/電子記録システム

　・GMP調査での指摘事項例

　・部品交換がプログラミンに影響した事例

　・データインテグリティとFDAのWarning Letter

８）分析バリデーション

　・新規試験方法

　・代替試験方法

　・サイトバリデーションでの失敗事例

　・公定書を適用する場合

９）製品回収が多い溶出試験のバリデーションで注意すべき点

　・安定性モニタリングでの溶出試験不適合による回収

　・変更時の溶出試験に留意する点

　・溶出試験のリスクマネイジメント

10）注射剤のバリデーションで注意すべき点

　・注射剤のバリデーションの重要性

　・既存品のオーバーキルでない滅菌条件での無菌性保証

　・PST（培地充填）の方法とその結果（1本でも出た時の対応）の解釈

　・オーバーキルでない注射剤の他社製造への委託時の課題と実例

４．包装工程のバリデーション

１）包装バリデーションの考え方

・包装のバリデージョン項目

・PVの必要性とタイミング

・PVのロットサイズの問題

・中間製品の包PV包装と製品準備

２）包装バリデーション不備による品質トラブル

３）気密性の検証

・ボトルの気密性

・金型の組み合わせ確認

・ボトルのパッキンの歪み（固形剤）

・バイアル瓶（注射剤）

・ＳＰ包装/ＰＴＰ包装のバリデーション

４）包装のPVについて

　・PTP包装でのPVを行う量

　・PV３ロット必要かどうか

５）最終製品を中間製品で代用する場合

　・出荷試験は最終製品での試験

　・EUの試験結果を活用する場合（PMDAの指摘事項より）

５．バリデーションのSOP

１）目的/適用範囲

２）責任者

３）バリデーション文書例

６．バリデーション・マスタープラン（VMP）

１）バリデーションの実施対象

２）バリデーション・マスタープランの作成

３）バリデーションの方針

７．バリデーションの実施

１）新製品のバリデーション

２）変更時のバリデーション

３）定期バリデーション

８．バリデーション計画書/結果の確認時の注意点

１）計画段階

２）結果/逸脱発生時の対応

３）どのような変更管理にバリデーションを行うか

９．バリデーションの失敗事例

１）DQの不備による異物問題

２）全数検査機のPQ不備における印刷不良

３）触媒管理の不備における失敗

４）判定基準の設定不備によるPV失敗

10．包装工程のミスによるトラブル/製品回収

１）添付文書の最新版との不一致（包種追加反映されず）

２）使用期限と製造番号逆転

３）ドリンク剤（食品）の表示ミスによる回収事例

４）異種ラベル接続による回収事例

５）異種アンプル混入による品質トラブル

６）錠剤の刻印ミスによる製品回収

７）PTP包装ラインでの欠錠センサーの排出同期化トラブル

８）PTP包装ラインのシートカッターのずれトラブル

９）プラスチックアンプルのカッターずれトラブル　など

11．資材ミスによるトラブル/製品回収

１）箱の有効成分の単位ミス

２）異種添付文書混入

３）異種フリップキャップコンタミによる回収事例

４）異種ロールラベルに混入

５）ロールラベルの張替

12．製造起因の表示ミス防止

１）印刷会社の防止策

・在庫を持たない

・追加生産を行わない

・ラベルの張替えを行わない

・バーコード管理

２）包装製造所の防止策

　　　・表示資材の計数管理

　　　・ラインでのバーコード管理

　　　・テストサンプルの管理

　　　・ロールラベルのバックNo印字

　　　・表示物のビデオ確認

　　　・製造番号/使用期限の確認

　　　・ポジティブセンサーとネガティブセンサーの選択

　　　・手包装ラインを自動化ラインにする場合

13．バリデーションに関する当局の指摘事項

14．人が創る品質/Quality Culture