

バリデーションガイドライン

(総論編)

平成13年 3 月

三 重 県

バリデーションガイドライン（総論編）発刊にあたって

本県では、平成12年度新規事業として安全な医薬品の製造や供給を確保することと医薬関連企業の振興・起業・誘致の促進を目的とした薬事工業技術サポートネットワーク事業に着手しました。

その事業の一環として許認可技術の判断基準をわかりやすく示したガイドラインとして作成した3種類（医薬品GMP、バリデーション、FD申請）のうちのひとつが本書です。

GMPの概念が医薬品等の製造に導入されてから数十年が経ち、バリデーションも品質を確保するうえで重要な位置付けとなっています。

現在では、バリデーションの実施も医薬品（一部医薬部外品）製造業の許可要件となっていることから、関係する製造業の方々もその取組みをしているところだと思います。

本書は、バリデーションの考え方等を理解していただくために、事例も多く取り入れて解説しております。製造業においてバリデーションを実施するにあたり、本書がその一助になれば幸いと存じます。

また、本書の作成にあたり多大なるご協力をいただいた三重県薬事工業会会員の方々と事例の紹介にご協力をいただきました各企業の皆様に深謝いたします。

平成13年3月

三重県健康福祉部長 鈴木幸雄

目 次

1	バリデーション概論	1
(1)	薬事行政とバリデーションの歴史	1
(2)	バリデーションの必要性	1
(3)	バリデーションの実施対象	2
(4)	バリデーション概要	3
ア	予測的バリデーション	3
イ	同時的バリデーション	5
ウ	変更時の再バリデーション	5
エ	定期的な再バリデーション	5
オ	回顧的バリデーション	6
カ	その他バリデーション	6
(5)	バリデーションの実施時期とバリデーション相互の関係	7
2	バリデーションの進め方	11
(1)	バリデーション組織	11
(2)	バリデーション手順書	12
(3)	バリデーションの実施	13
(4)	バリデーションデータの統計処理	14
3	バリデーション運用上の留意事項	19
(1)	バリデーションの実施について	19
(2)	類似品目のグループ化について	19
(3)	予測的バリデーションにおけるシミュレーションテストの実施 について	19
(4)	同時的バリデーションの評価項目の設定について	20
(5)	洗浄バリデーションの評価について	21
(6)	バリデーションを実施する重要工程について	21
4	バリデーションの実施例	23
(1)	予測的バリデーション	23
ア	設備の据付時における設備の適格性の確認（事例1）	23
イ	校正（事例2）	23
ウ	稼動性能適格性の確認（事例3）	23
エ	実生産規模での確認（事例4、事例5）	23
(2)	既許可品目の実生産規模での確認（事例6、事例7）	23
(3)	同時的バリデーション（事例8）	23
(4)	変更時の再バリデーション（事例9、事例10、事例11）	23
(5)	定期的な再バリデーション	23

ア 無菌性及び非発熱性に関わる構造設備、手順、工程等(事例12)	23
イ 無菌性及び非発熱性以外の品質に関わる構造設備、手順、工程等(事例13)	23
ウ 洗浄バリデーション(事例14、事例15)	23
(6) 回顧的バリデーション(事例16、事例17)	23
参考通知等	207

1 バリデーション概論

1 バリデーシヨン概論

(1) 薬事行政とバリデーシヨンの歴史

医薬品に関する規制は、古くは明治7年の「医制」よりはじまり、売薬や広告の規制が中心で、その後戦時中には医薬品製造の許可制が制定されました。戦後、不良医薬品や偽医薬品の取締りが最重点で行われていましたが、世の中の進歩にともない新しい時代に即した薬事法ということで、医薬品の品質確保を命題として、昭和36年（1961年）に現行薬事法が施行されました。

しかし、その直後からサリドマイド事件を契機に医薬品の安全対策の重要性が、またビタミン剤・肝臓薬などの薬効に関連して有効性評価の重要性が注目されることとなりました。これに対応して、昭和42年に医薬品の製造承認等に関する基本方針により品質・有効性・安全性の資料に基づく審査の厳格化及び安全対策の強化が図られました。

一方、品質確保に関しては、昭和40年（1965年）にWHO*がGMP*を提案し、日本では昭和49年（1974年）に通知され、昭和51年から行政指導により実施されました。

その後、昭和54年（1979年）にはスモン等の薬害訴訟問題から、薬事法の改正が行われ、薬事法の目的として医薬品等の有効性・安全性及び品質の確保が明文化されました。

GMPに関しては改定WHO GMPの公示（1992年）にともない日本のGMPも改定され、平成6年（1994年）にはGMPに関する省令の改正とバリデーシヨンの規定でGMPソフトの許可要件化が施行され、平成8年（1996年）4月より「バリデーシヨン」も製造許可（業許可、品目追加許可、業許可更新）の要件となりました。このように医薬品にまつわる種々の問題への対応としての薬事行政の変遷がありました。その中で、品質確保についての「バリデーシヨン」の位置付けが非常に重要になり、今日に至っています。

(2) バリデーシヨンの必要性

バリデーシヨンの側面として、以下の3点があります。

- ① 品質保証のための科学技術に関する側面
- ② 国際的な品質保証のルールとしての側面
- ③ 薬事法規としての側面

この3種の側面の中で薬事法規としての側面が頭の中を支配し、「バリデーシヨン基準が制定されているから実施する」、「許可時にバリデーシヨンが必要とされているから実施する」とした考えになってしまいがちです。このような考えでは基準等の文書面だけを満足しようとしたものになってしまい、十分なバリデーシヨンを実施したことにはなりません。なぜ規制されたのかその背景になった問題をよく考えてバリデーシヨンの必要性を考えることが重要です。

*WHO : World Health Organization 「世界保健機関」

GMP : Good Manufacturing Practice 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準」

バリデーション基準の文書では「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医薬品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。」とあります。

バリデーションに係わる事故例としては、大容量輸液の滅菌後の冷却水による汚染(1970年USA)があります。この事故の原因は「滅菌後のバイアルを冷却する際、冷却水の一部が減圧となったバイアル内に入り、微生物汚染が発生した。」と判明しました。この例では、

- ① 高温滅菌したバイアルを冷却すればバイアル内は減圧になること。
- ② 密封容器であるが、ゴム栓とガラスバイアルの間には隙間が生じる可能性があること。
- ③ 冷却水は必ずしも滅菌蒸留水でなく、微生物が存在すること。
- ④ 微生物は条件が整えば増殖すること。

等の簡単な科学的事実を積み重ねて、論理的に予測が可能で、かつ予防が出来るはずのものでした。

原理として「できるはず」であること、あるいは、少数の事例だけで「うまくいった」としたことだけでは、製造工程が恒常的に期待する品質を生産しつづけ得るとは言えません。常に、「できるはず」のことを科学的に検証し確認することが必要になります。

「おわりよければ(最終製品試験合格)すべてよし(品質は保証された)」の思想への反省として「原材料の受入から製品の出荷に至る全てのプロセスの中に品質を織り込んでいく」という思想に変換することが大事であり、設備や製造システムが本来発揮することが期待されている性能(規格に適合した製品を常に生産できる性能)を、実際に製造中にコンスタントに発揮していることを確認できるようにして、これらを記録することが必要になります。

バリデーションを品質保証のための科学技術に関する側面を中心に考え、実施内容は品目および設備、プロセスとの関連を考慮し、その技術的内容と製品に対する影響によって決定され、実施する必要があります。

(3) バリデーションの実施対象

下記の3項目を対象として該当する品目の製造手順等のバリデーションを実施します。

- ① 製造工程
- ② 製造を支援するシステム
- ③ 洗浄等の作業

①製造工程については、品目毎に必要な事項(製造方法等)と設備・機器単位に実施すべき事項(設備の適格性、計測機器の校正等)があり、明確に区別して実施することが効率的です。

②製造を支援するシステムは、製造用水供給システムと空調処理システムがあります。これら設備の適格性については、共用する設備・装置単位ごとに評価することは可能であり、新設時には据付け時の適格性等の確認を行い、その後は定期的な再バリデーションとして、設備の保守点検及び計測機器の校正を実施します。

③洗浄等の作業については、これも製造支援システム同様に共用する設備・装置単位ごとに評価することは可能です。残留性の検証においては、合理的根拠を示して代表となる指標成分での実施で差し支えありません。特に、品目切り替え時の交叉汚染が懸念されるので、洗浄の困難さや品目特性を考慮して指標成分の選定を行ってください。

(4) バリデーション概要（種類と定義）

ア 予測的バリデーション

予測的バリデーションとは、実生産を開始する前に実施するバリデーションで、製造業許可及び品目追加許可を取得する際に必要となります。

これから製造される医薬品について、開発時のデータや工業化検討の結果、類似品目での過去の製造実績等に基づき、医薬品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）を特定し、その許容条件で目的に適合した医薬品が恒常的に製造されることを確認するために実施します（図1、表1参照）。

バリデーション基準の実施対象に記載されているように①製造工程、②製造を支援するシステム及び③洗浄等の作業のすべてについて以下の項目を行います。

実施項目

(ア) 設備の据付時における設備の適格性の確認

ここでは、製造設備、製造環境制御設備等の据付時の確認と運転時の確認を行います。

設備の据付時の適格性とは、据付けられた設備等が適切に選定され、仕様書等のとおり適切に据付けられているかを確認します。

運転時の適格性とは、仕様書等に記載されたとおりに運転や制御ができるかを確認します。

既存設備については、後述の定期的再バリデーションとして保守点検等によりその適格性を確認します。

(イ) 校正

製造工程で使用されている計測機器で、特に製品の品質に影響を及ぼすものについて、適切な標準器や標準試料等を用いて計測機器の表示値と真の値を比較して確認します。校正の結果、差異があった場合には、修理や補正をします。

計測機器としては、天秤、温度計、圧力計、回転計、タイマー等があります。

(ウ) 稼動性能適格性の確認

稼動性能適格性とは、製造手順で予想される範囲全体で、目的とした機能が発揮できるように設備が稼動することであり、使用する製造設備等の据付け時の適格性を確認した後、その設備が使用目的に適合した稼動条件の確認を行います。

工程ごとに管理項目と管理値を選定し、実薬を使用して実生産に近い条件で、製造条件

(製造手順、管理項目、管理値等)の評価を行います。その結果、必要に応じて製造条件の見直しを行い最終版を決定します。糖衣工程等、実薬の代用が可能な場合は、代替品を使用することもできます。

(エ) 実生産規模での確認

稼働性能適格性の確認で設定された製造条件で実生産規模での確認を原則3ロットについて行います。

これは、稼働性能適格性の確認の最終段階に相当し、当該製造所の構造設備等を用いて、個々の設備、工程、中間製品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、実生産規模でバルク製品（直接の容器への表示又は包装以外の製造工程を全て終えた中間製品をいう）を製造することによって確認します。

3ロットは連続して合格することが必要ですが、不合格ロットが明らかな操作ミスや停電等の特殊な事項が原因であった場合は、連続を断ち切らないものとみなされます。

既許可品目で予測的バリデーションが行われていない品目については、実際に当該品目を製造する際に、あわせて実生産規模での確認（原則3ロット）を実施します。製造業許可更新時までには製造予定がない場合には、予め実施項目を定め、その計画をバリデーション手順書に記載しておきます。なお、実施の際には、合理的な根拠に基づき、グループ化することや指標となる成分のみをもって評価しても差し支えありません。

ただし、品目ごとに、過去の試験検査に関するデータ及び製造記録を統計学的方法等により解析することをもって、製造工程が適切であることの確認が可能な場合には、この限りではありません。

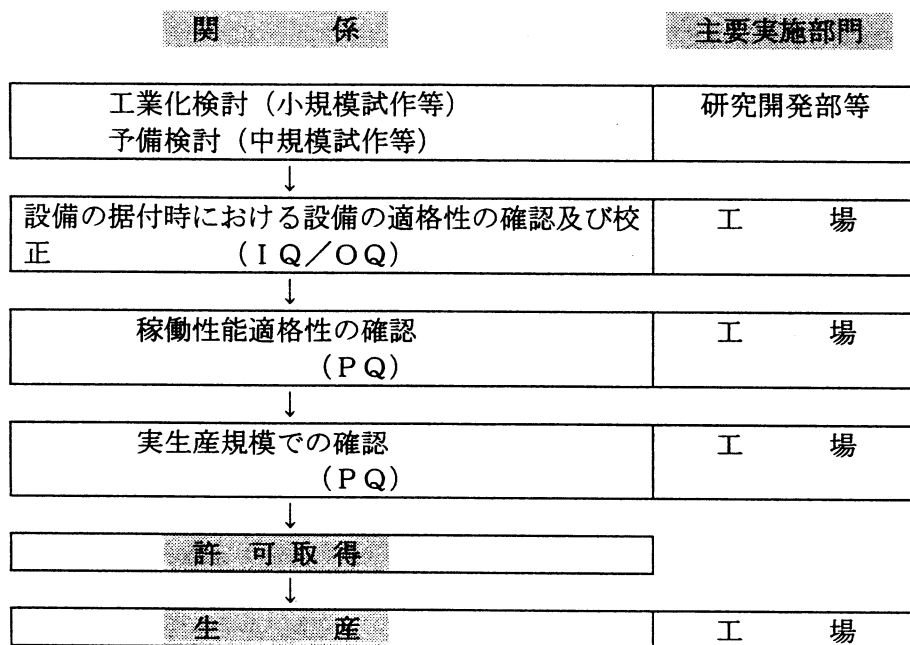


図1 工業化検討等、予測的バリデーションの実施項目及び生産までの関係図

表1 予測的バリデーションの実施項目についての整理表

図1のIQ, OQ, PQは機器メーカー等が使用する用語です。これを用いて説明すると下表の様になります。

予測的バリデーションの実施項目	機器メーカー用語での説明
1 設備の据付時における設備の適格性の確認	・IQ(設備据付時適格性評価) [校正を含む]
2 校正	・OQ(運転時適格性評価)
3 稼働性能適格性の確認	・PQ(実薬等を使用した製造条件等の稼働性能適格性の確認)
4 実生産規模での確認	・PQ(製造性能適格性の確認)

[IQ: Installation Qualification, OQ: Operational Qualification, PQ: Performance Qualification]

イ 同時的バリデーション

製造業許可取得後、実際に医薬品を製造する場合に日常的に実施するバリデーションです。予測的バリデーションで得られた結果等を参考に、以後の製造における管理項目と管理値を設定し、日常的に実施を継続するものです。

他のバリデーションのような計画書と報告書の作成の代わりに、これらの管理項目と管理値を製品標準書等に記載しておき、製造記録等へ結果を記録することでも運用できます。

ウ 変更時の再バリデーション

変更時の再バリデーションは、医薬品の品質に大きな影響を及ぼす原料、資材、手順、製造工程及び構造設備の変更をした場合に、予測的バリデーションと同様の項目について実施します。すなわち、設備変更時の「設備の適格性の確認」、計測機器変更時の「校正」、変更に係わる「稼働性能適格性の確認」や「実生産規模での確認」等のバリデーションを実施してその変更による影響を確認することです。

変更による製品への影響度によって、実施の有無、実施項目等をあらかじめ手順書等によって定めておくと効率よく実施できます。

製造承認事項一部変更承認申請が伴う変更時の再バリデーションとして実施する実生産規模の確認は、一部変更承認申請の承認前に実施されることとなりますが、承認後はそのバルクを製品として製造に使用することは差し支えありません。

エ 定期的な再バリデーション

定期的な再バリデーションは、種々の変動要因への経時的な影響の有無を確認するため、実施時期と実施項目を設定して行います。

実施時期と実施項目は、初期は予測的バリデーションの結果を基に設定しますが、その後、

同時的バリデーション及び回顧的バリデーションの結果等を考慮して見直しを行います。

実施項目としては、設備機器の保守点検時に設備の適格性を確認したり、校正を行うことです。また、無菌性及び非発熱性に関わる構造設備、手順、工程等の稼動性能適格性の確認を併せて行うことが必要です。

オ 回顧的バリデーション

回顧的バリデーションは、試験結果や製造記録の管理値を統計学的方法により解析し、変動要因やその許容条件が妥当であることを検証することです。

実施時期は、その製品の製造頻度により異なりますが、年に1回もしくは統計解析が可能なロット数*が生産された時期に行います。

検証の結果、必要に応じて同時的バリデーションの実施項目や定期的再バリデーションの実施時期や実施項目を見直します。

カ その他バリデーション

バリデーション基準には実施対象として規定されていませんが、他の通知等に記載されている重要なバリデーションとして分析法バリデーション、コンピュータバリデーション、滅菌バリデーションがあります。

① 分析法バリデーション

分析によって得られた結果を保証するために実施する試験方法についてのバリデーションです。

「分析バリデーションに関するテキストについて」

薬審第755号（平成7年7月20日）

「分析バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」

医薬審第388号（平成9年10月28日）

② コンピュータバリデーション

製造所で使用されているコンピュータが適正に開発され、運用管理されていることを保証するために実施します。

「コンピュータ使用医薬品製造所適正管理ガイドライン」

薬監第11号（平成4年2月21日）

「コンピュータ使用医薬品製造所査察マニュアル」

薬監第3号（平成4年1月11日）

③ 滅菌バリデーション

滅菌バリデーションは、医療用具GMP基準として規定されていますが、医薬品製造における容器等の滅菌に利用することができます。

「滅菌バリデーション基準について」

医薬監第1号（平成9年7月1日）

(5) バリデーシヨンの実施時期とバリデーシヨン相互の関係

バリデーシヨンの実施時期について表2に示します。

表の見方は、製造所の建設、新規品目の製造開始及び既存製品の製造中にどのようなことを行うのか、それはどのバリデーシヨンに分類され、許可との関係がどうなっているのかとなっています。

また、各バリデーシヨンがどのように関連しているかを図2で示します。

*原則として20以上の連続したロットを対象とします。また、製造頻度の少ない品目については、少なくとも10以上の連続したロットを対象とします。

ただし、客観的評価が出来る場合には、必ずしも連続したロットでなくてもよい場合があります。

(業許可更新までの期間で製造実績の少ない場合は、バリデーシヨン手順書に実施時期、実施項目等に関する設定手順を記載しておきます。)

表2 バリデーシヨンの実施時期と許可申請の関係

		確認事項	実施項目	実施バリデーシヨン	許可
新規製造業許可の要件となるバリデーシヨン	製造所を建設する場合	据付けられた設備等が仕様書等のおおきかを確認 仕様書等に記載されたとおきに運転や制御ができるかを確認	設備の据付時における設備の適格性の確認	予測的バリデーシヨン	製造業許可
		計測機器の表示値と真の値を比較して確認	校正		
	新製品の製造を開始する場合	製造手順で予想される範囲全体で、目的とした機能が発揮されるかを確認 工業化検討等で設定された製造条件（製造手順、管理項目、管理値等）で目的とした品質のものが製造できるかの確認 設定された製造条件で実生産規模での製造をし、その品質等が期待される結果を達成しているかを確認	稼働性能適格性の確認 実生産規模での確認		製造品目追加許可
製造業許可更新の要件となるバリデーシヨン	既存製品を製造している場合	日常の製造時に設定された工程管理項目が管理値内であることを確認		同時的バリデーシヨン	
		品質への経時的な影響を定期的に再確認する 保守点検等により設備の適格性を確認 計測機器の定期点検時の校正 無菌性及び非発熱性に関する確認	設備の適格性の確認 校正 稼働性能適格性の確認	定期的再バリデーシヨン	
		試験結果や製造記録の管理値を統計学的方法により解析し、変動要因やその許容条件が妥当であることを検証		回顧的バリデーシヨン	
	既存製品の製造手順等に変更がある場合				
	製造方法の変更	品質に大きな影響を及ぼす原料、資材、手順、製造工程及び構造設備の変更をした場合に、変動要因を特定し予測的バリデーシヨン同様のことを確認	稼働性能適格性の確認 実生産規模での確認	変更時の再バリデーシヨン	
	原料、資材の変更				
工程条件の変更					
工程の変更					
現行設備の更新		設備変更時における設備の適格性の確認 校正 稼働性能適格性の確認 ※実生産規模での確認		構造設備変更届	
一変申請の必要な変更	当該品目について新製品の製造を開始する場合と同じ	稼働性能適格性の確認 実生産規模での確認			
新設備の導入	新規製造業許可の場合と同じ	設備の据付時における設備の適格性の確認 校正 稼働性能適格性の確認 ※実生産規模での確認		構造設備変更届	

※医薬品の品質に影響を及ぼす可能性のある場合に実施

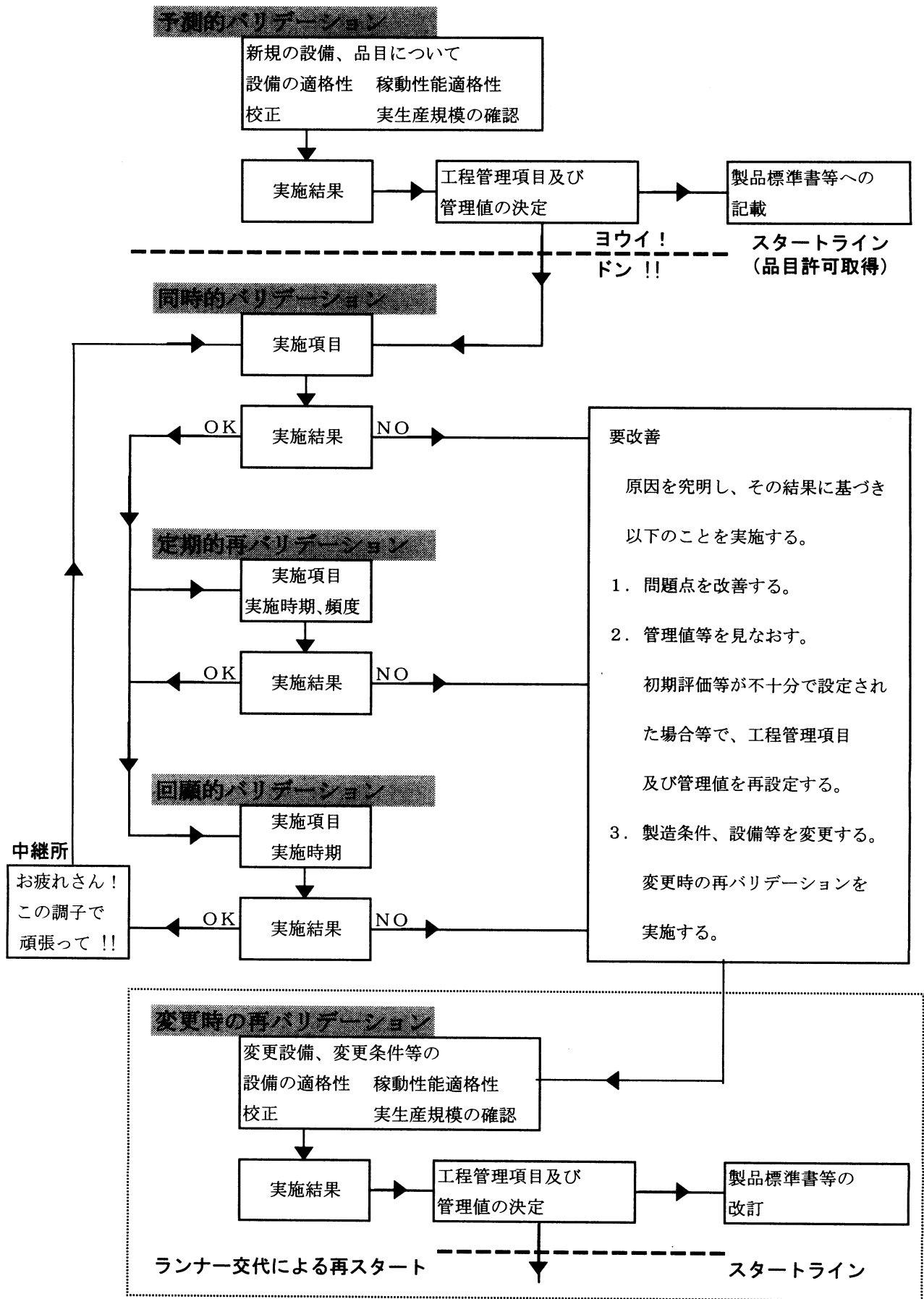


図2 バリデーション相互の関係

2 バリデーションの進め方

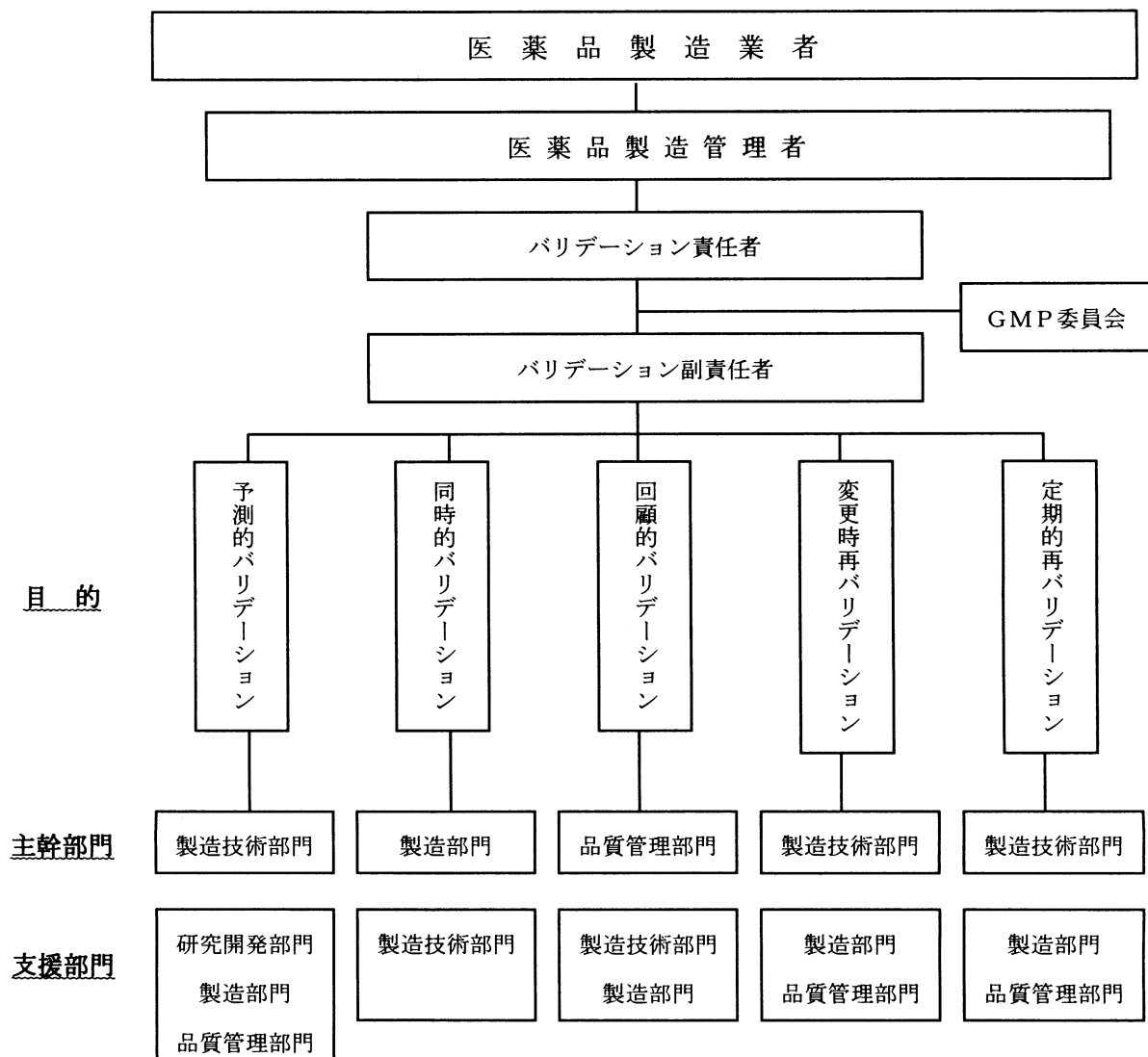
2 バリデーシヨンの進め方

(1) バリデーシヨン組織

バリデーシヨンを実施するにあたり、製造業者は、バリデーシヨン責任者を指名しなくてはなりません。バリデーシヨン責任者は製造所毎もしくは規模に応じて企業に1名任命する必要があります。また、バリデーシヨン責任者は必要に応じてバリデーシヨン副責任者を任命することは差し支えありませんが、この場合、バリデーシヨン副責任者の業務範囲及び権限をバリデーシヨン手順書に規定しておくことが必要となります。

一方、バリデーシヨン責任者はテーマと目的に応じて、バリデーシヨンを実施するための組織(チーム)を編成します。組織編成にあたっては、バリデーシヨン基準で特に規定はされていませんが、目的にあったバリデーシヨンを遂行するためには、企業内もしくは製造所内の各部門からそれぞれの専門知識を集結させることが大切です。すなわち、製造部門だけでなく、品質管理部門や技術部門、工務・施設部門、研究開発部門等から組織を編成するのが適当です。

バリデーシヨン組織の例



(2) バリデーション手順書

バリデーション基準では手順書に次の項目に関する事項を記載することが定められています。この手順書は必然的にバリデーションの運営や実施全般に係わってくる内容となるため、手順書内での規程に関することは、各社それぞれ社内の実情、企業姿勢に合わせて、明確に記載しこれらを文書化し、社内で起案・承認・決裁の手続きをしておくことが必要となります。

- ア バリデーション責任者の業務範囲及び権限
- イ 各バリデーションの実施時期（タイミング）
各バリデーション種類（バリデーション概要参照）における実施時期の明記
- ウ バリデーション計画書の作成、変更及び承認等
バリデーションの内容を考慮した上で、次の事項を明記します。
 - (ア) 項目
 - (イ) 該当項目のバリデーション目的
(バリデーション全体の目的を含みます)
 - (ロ) 当該製造手順等の期待される結果
 - (ハ) 検証方法（検証結果の評価方法を含みます）
 - (ニ) 検証の実施期間（目標期間）
 - (ホ) バリデーション担当者の氏名
 - (ヘ) 計画書の作成者及び作成年月日
(改訂した場合は改訂者、改訂年月日、改訂事項と改訂理由)
 - (フ) その他必要とする事項
- エ 実施結果の報告、評価及び承認（記録方法も含む）
- オ バリデーションに関する書類の保管
- カ その他必要とする事項（バリデーションを実施するために必要な事項として各企業もしくは各製造所が自主的に設定することをいう）
- キ 手順書の制定者及び制定年月日
- ク これらを改訂する場合には、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由
- ケ バリデーション手順書の改廃に係わる手続きの明確化と適切な保管

(3) バリデーシヨンの実施

バリデーシヨンの実施にあたっては次のような手順がふまれます。

ア バリデーシヨン計画書の作成及び承認(バリデーシヨン責任者承認)

バリデーシヨン計画書は手順書に記載される内容の他、「管理番号」・「実施部門」・「対象施設、設備、機器」・「判定基準とその根拠」・「規格外の処置方法」・「バリデーシヨン担当者」など記載すると管理するのに便利です。

イ 計画書に基づいたバリデーシヨンの実施

ウ バリデーシヨンデータの評価

エ バリデーシヨン報告書の作成及び承認と製造管理者への報告

報告書は記録化することが望まれます。報告書には「作成者、実施者、責任者の所属、捺印(サイン)、日付」・「実施日」・「管理番号」・「結果」・「考察」・「対象工程の運用上の注意点」・「標準書への反映」・「最終結論」などを記載しておく管理するのに便利です。

オ バリデーシヨン書類の保管(生データを含みます)

バリデーシヨン書類の管理は、バリデーシヨン責任者が統括可能な部署での保管が望まれます。保管期間については原則3年ですが、次回の業許可更新まで保管することが望まれます。

(4) バリデーションデータの統計処理

品質管理を進めていく上でよく使われる基礎的な統計用語を以下に簡単に説明します。

平均値： \bar{x} 算術平均
範囲：R データの中の最大値と最小値の差
偏差： $x_i - \bar{x}$ 各データと平均値 \bar{x} との差で、偏差の合計値は常に0である。
 $\Sigma (x_i - \bar{x}) = 0$

偏差平方和：S 各偏差を2乗してから合計する。
 $S = \Sigma (x_i - \bar{x})^2$

分散：V 偏差平方和をデータの数で調節した指標
$$V = \frac{S}{n - 1}$$

標準偏差:s 分散の平方根
$$s = \sqrt{V} = \sqrt{\frac{S}{n - 1}}$$

変動計数：CV ばらつきを相対的に表すもので、標準偏差を平均値で割ったもの
$$CV = \frac{s}{\bar{x}}$$

回帰式 回帰式は2つの変数（特性値）x、y の関係を示した式で、x を説明変数、y を目的変数という。x、y の関係式はいろいろあるが、直線の場合は単回帰式といわれ、一般式は $y = a + bx$ で、a は切片、b は回帰式の勾配を示す値で回帰係数または方向係数という。

相関係数：r 相関の強さを表す数値で、-1 から1 までの値をとり、プラスの値は正の相関を、マイナスは負の相関を、0は無相関を表す。

$$r = \frac{S(xy)}{\sqrt{S(xx)S(yy)}}$$

S(xy)： 特性値 x、y の偏差積和

S(xx)： 特性値 x の偏差平方和

S(yy)： 特性値 y の偏差平方和

バリデーションデータの統計処理は回顧的バリデーションなどを行う際に目的とする品質の医薬品を恒常的に製造するために、品質記録や工程管理記録などの結果を統計学的に解析して客観的に結果を評価するためのものです。以下に、バリデーションをはじめ品質管理によく使われる統計手法を簡

単に説明します。

ア 管理図

工程に異常がなく安定な状態にあるかどうかを特性値の変動から判断し、工程を安定な状態に保持するために用いる一種の折れ線グラフで、1924年にシューハート(W. A. Shewhart)によって考案された、品質管理のルーツというべき重要な手法です。

計量値の管理図には、 $\bar{X}-R$ 管理図、 $\tilde{X}-R$ 管理図、 $X-R_s$ 管理図等があります。管理図に用いられる基本的な事項を説明します。

管理線

管理線とは、管理状態にあるかどうかを判断するために管理図の上に引かれた線で、管理線には中心線(central line: CL)と管理限界線〔上部管理限界(upper control limit): UCL及び下部管理限界(lower control limit): LCL〕とがあり、管理限界は中心線から 3σ ($3\times$ 標準偏差)の位置に引かれます。

3σ 内の変動を偶然原因による変動、 3σ を超える変動を異常原因による変動と判断することとしています。正規分布の性質から、 3σ 内には全体の約99.7%が含まれ 3σ を超えるデータが発生する確率は $3/1000$ (正確には $2.7/1000$)ということになります。

この場合の標準偏差は偶然原因による変動のみを考えているので、工程が異常でないのに誤って異常と判断する(第1種の誤り)確率は $3/1000$ だけはあるということです。

言い換えれば、管理図により工程を管理する場合、工程が異常でないのに誤って異常と判定する確率は0.003(0.3%)という極めて小さい確率に抑えてあり、ほとんど第1種の誤りを犯すことなく管理できるといえます。

管理図の見方、使い方

管理図は、管理限界外の打点がなく、点の並び方にくせがないとき、工程は管理状態にあると判断します。

点の並び方にくせがあるとは以下のことです。

- ・連続3点中の2点が管理限界に接近しているとき
- ・長さ7以上の連が現れたとき
- ・連続して7点以上が上昇または下降を示したとき
- ・周期的に変動しているとき
- ・打点が中心線CL付近に集中したとき

イ 工程能力と工程能力指数(C_p 、 C_{pk})

工程の持っている質的な能力で、一般にその工程を通じて得られる製品の品質特性の分布と規格値との対比で表します。工程能力は、偶然原因によるばらつきと規格値との関係で決まるもので、一般に次に示す指数を用いて工程能力を表し、これを工程能力指数(C_p 、 C_{pk})と呼んでいます。

ただし、工程能力指数は、製造工程が管理状態にあることを前提としています。なお、平均値が

規格の中央になく、自由に調節できない場合には、かたよりを評価したCpk を用います。Cp は、両側規格と片側規格の場合は以下のように求められます。

両側規格の場合

$$\text{工程能力指数 (C}_p\text{)} = \frac{(\text{上限規格}) - (\text{下限規格})}{6 \times (\text{標準偏差})}$$

片側規格の場合

$$\text{工程能力指数 (C}_p\text{)} = \frac{|(\text{上限もしくは下限規格}) - (\text{平均値})|}{3 \times (\text{標準偏差})}$$

$$\text{工程能力指数 (C}_{pk}\text{)} = (1 - \text{かたより度}) \times \frac{(\text{上限規格}) - (\text{下限規格})}{6 \times (\text{標準偏差})}$$

$$\text{かたより度} = \frac{|(\text{上限規格} + \text{下限規格}) / 2 - (\text{平均値})|}{(\text{上限規格} - \text{下限規格}) / 2}$$

工程能力指数は統計学的に 1.33 以上が望ましく、1.00 未満の場合には注意が必要です。この場合には、作業方法の改善、規格の再検討、機械設備の改善・整備などにより、工程能力を向上させる必要があります。

ウ 母平均の差に関する検定

バリデーションでは、様々な条件の違いによる母平均値に差がないことを検定する必要があります。その場合、「ばらつきが等しい」ということを条件として母平均の差に関する検定を行うので、最初に等分散に関する検定 (F検定) を行って差がないことを確かめてから、母平均の差に関する検定を (t検定) を行います。

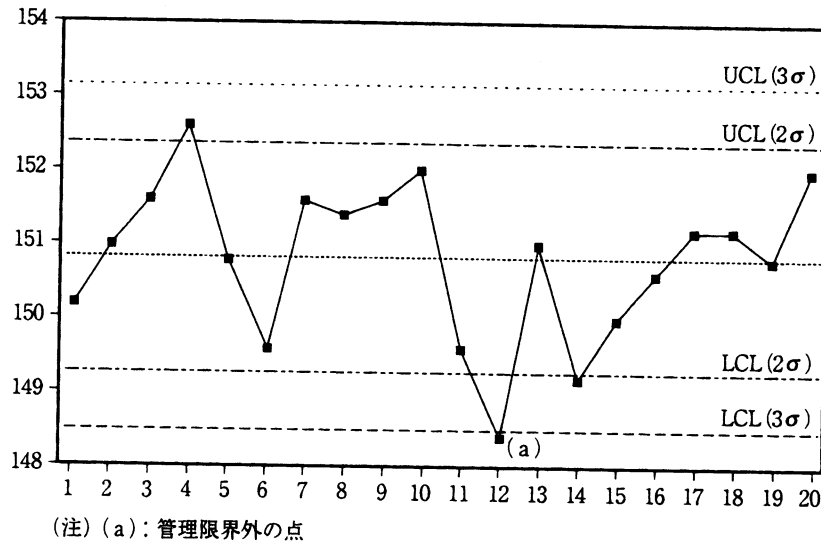
エ 分散分析

3つ以上の標本について、ある特性に関して有意に異なっているか否かを検定する場合には、分散分析を利用することがあります。分散分析は、いくつかの変動要因が実験データに及ぼす影響を調べて、どの要因がデータに有意な変動を与えているかを検定し、またその度合いを推定することを目的としています。

(文献)

QC手法ⅠⅡⅢ	角田克彦 広瀬淳 市川享司	日科技連出版社
JISハンドブック 品質管理 1999		日本規格協会
素人の目から見た統計の基礎	村田俊郎	葉業時報社

X管理図の一例



出典：素人の目から見た統計の基礎 村田俊郎 薬事時報社

3 バリデーション運用上の留意事項

3 バリデーション運用上の留意事項

(1) バリデーションの実施について

バリデーションの実施にあたっては医薬発第660号（平成12年6月30日）にて薬発第158号（平成7年3月1日）の一部改正が行われました。主な改正内容は次のとおりです。

ア 洗浄バリデーションにおいて、ターゲットとする洗浄物質の絞り込みを許容しています。

イ 設備または機器単位ごとに洗浄物質のワーストケースを科学的根拠に基づいて設定し合理化できる可能性を示唆しています。

ウ 既許可品目に対する「実生産規模での確認」の必要性が示されています。

エ 既許可品目に対する「実生産規模での確認」では、類似品目のグループ化や評価の対象とする成分の絞り込みを許容しています。

オ 既許可品目については、回顧的バリデーションの実施による「実生産規模での確認」の実施不要の可能性を示唆しています。

カ 既許可品目のバリデーション実施対象を重要工程に絞り込む可能性を示唆しています。

(2) 類似品目のグループ化について

有効成分の種類及び製剤特性が類似しており、同一製造工程（同一製造ライン）で製造する場合などは、類似品目としてのグループ化が可能です。（次ページの囲み記述参照）

(3) 予測的バリデーションにおけるシミュレーションテストの実施に関して

稼働性能適格性の確認では、科学的根拠があればシミュレーションテストで実施した結果を用いることが可能です。なお、ここでいうシミュレーションテストとは、主薬原料に代わる代替原料を用いて行うテストや生産スケールでの製造を想定した小スケールテストなどをいいます。

シミュレーションテストの実施例

- ①コーティング工程条件検討におけるプラセボの使用
- ②スケールに影響を受けない製造条件（溶解温度 等）の小スケールでの検討
- ③均一系製剤（希薄水溶液の液剤 等）の小スケールでの検討

しかしながら、このシミュレーションテストでは、主薬原料の物性が製剤特性に大きく影響する場合は実施の範囲が制限されます。また、当然のことながら主薬の含量均一性、溶出性などは検討できませんので、最終的には主薬原料を用いたチャレンジテスト等の手法により確認することとなります。

平成12年6月30日厚生省医薬安全局監視指導課事務連絡「医薬品GMPのバリデーションに関する検討会報告書」及び平成12年8月14日医薬監第69号厚生省医薬安全局監視指導課長通知「バリデーション基準の改正等に関するQ&Aについて」で解説されている事項を整理すると、次のようになります。

ア グループ化とは、実生産における各既許可品目の製造実績から判断して、製剤特性（生理活性、物理化学的性質、品質規格、有効成分の配合量等）及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合をいう。

イ 例えば、製造工程が同等であって、有効成分の分量が若干異なる品目、有効成分以外の成分の種類や分量が若干異なる品目等、製剤特性が全般的に類似しているものが考えられる。

ウ このことから、各品目の実生産規模での確認を行う場合、その対象品目の製造工程や製剤特性を考慮して、類似する品目を一つのグループとしてまとめ、その中から代表となる品目を選定して、実生産規模での確認を行うことにより、当該工程が当該グループの品目の品質に及ぼす影響を評価することが可能である。

エ なお、グループ化を行う場合には、それらの品目の範囲及び選定の具体的根拠をバリデーション計画書に記載しておくこと。特に過去に製造実績の少ない品目等についてはグループ化により評価することで差し支えないかどうかを慎重に検討すること。

オ ただし、品目が類似している場合でも、工程管理に不安定要素があるものについては、品目ごとに実生産規模での確認を行うことが必要である。

カ 工程管理に不安定要素がある場合とは、たとえば次の様な場合が考えられる。

(ア) 統計学的方法等により解析したとき、規格幅を逸脱する可能性が推測できる場合（最終製品の測定値の平均値 $\pm 3\sigma$ 値が承認規格を逸脱するおそれがある場合や工程能力指数が1.0を割り込む場合などを指す。ただし、例外的に、成分の分析精度の面からこのような評価ができない場合もある。）

(イ) 工程の不安定要素が原因で不良品発生等の問題があった場合

(ウ) (ア)、(イ)の場合については製造工程の見直しを行った後、再評価することが必要である。

(4) 同時的バリデーションの評価項目の設定について

回顧的バリデーションにより、工程の安定性が十分に確認された品目については、同時的バリデーションの評価項目を一部省略したり、確認するロット頻度を減らすことが可能です。ただし、その設定根拠を実施計画書または製品標準書等に記載することが必要です。

(5) 洗浄バリデーションの評価について

設備洗浄後の残留物の限度値は、その残留物の生理活性や物性を考慮して科学的根拠に基づいて設定することが重要です。また、限度値を検出できる分析法を設定することが必要です。

上記の内容が満たされれば、目視確認も可能です。

(6) バリデーションを実施する重要工程について

バリデーションの実施対象として、「バリデーション基準について」薬発158号（平成7年3月1日）、医薬発660号一部改正（平成12年6月30日）の別表3に重要工程の例が示されています。

品質に及ぼす影響の大きい製造工程（重要工程）は、各品目の製剤特性等により異なるため、品目によっては別表3の例示以外の工程が該当する場合があります。また、既許可品目にあっては、過去の製造実績等を十分に考慮に入れることも必要です。

4 バリデーシヨンの実施例

省 略

参 考 通 知 等

省 略

バリデーションガイドライン（総論編）作成グループ

味の素株式会社 東海工場 安藤 隆彦

大日本製薬株式会社 鈴鹿工場 ○ 藤井 彰

常盤薬品工業株式会社 上野工場 中西 龍一

菱山製薬株式会社 伊勢工場 花園 和人

ロート製薬株式会社 上野工場 片岡 和明

三重県科学技術振興センター保健環境研究所
志村 恭子

三重県北勢県民局四日市保健福祉部
泉 幸宏

○：作成グループリーダー

バリデーションガイドライン

（総論編）

平成13年3月発行

三重県健康福祉部業務食品課

電話 059-224-2330