

# 適格性評価に関するQ&A (その1) 内服固形製剤設備の適格性評価の実際 —パンコーティング設備の例—を中心として

Qualification of Manufacturing Facilities for Oral Solid Dosage Forms :  
Focus on 'Pan Coater' as an Example

監修：日本製薬団体連合会GMP委員会

編集：製剤機械技術研究会GMP委員会

## ● まえがき ●

我が国では、医薬品の品質確保について、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則（平成16年12月24日、厚生労働省令第179号、以下GMP省令という）が定められており、この規則の中にバリデーションに関する条項がある。バリデーションの施行に関し、バリデーション基準（平成17年3月30日、薬食監麻発第0330001号）が通知されている。また、日・米・EU3極のGMPの運用に関する調和を図るために、ICH（日・米・EU医薬品規制国際会議）で作成された「原薬GMPのガイドライン」（平成13年11月2日、薬発第1200号、以下ガイドラインという）が公布されている。

ガイドラインにより、構造設備のバリデーションとは「適格性評価（Qualification）を行うことである」とその定義と内容が明確になったが、なお実務担当者からみると解釈の余地があり、具体的な解説・事例への要望が強い。事実依然として「構造設備のバリデーション」についての多様な解釈が行われ実務担当者が頭を悩ませている事例が散見される。

製機研GMP委員会では、適格性評価の具体的な考え方、方法および必要書類などについて、パンコーティング設備を例として議論を重ね、日本製薬団体連合会GMP委員会との交流会でも検討を行い、「内服固形製剤設備の適格性評価の実際—パンコーティング設備の例—」（監修：日本製薬団体連合会GMP委員会、編集：製剤機械技術研究会GMP委員会）を2003年10月に発刊して、製機研会員に配布し、希望者には頒布した。

翌2004年9月に製機研は「適格性評価ワークショップ」を開催し、上述の冊子について事前に行ったアンケートを中心としてグループ討論会を行った。その折の活発な討議を基に、今回Q&A集を作成した。Q&A集は全部で18項目からなるが、紙数の関係で今号には10項目について掲載し、次号に残りを掲載する予定である。

なお、製機研GMP委員会では、日本製薬団体連合会GMP委員会、日本原薬工業会GMP委員会、創包工学研究会の協力を得ながら、引き続き包装設備および原薬設備の「適格性評価の実際」を発刊するべく作業を続けている。

本Q&A集は、製機研のホームページにも掲載する予定であり、多くの読者の方々からのご意見、コメントをいただきたいと願っている。

以上

適格性評価に関する Q&A (その1)

\*\*\*\*\*  
**Q-1**：「バリデーション」と「適格性評価」との関係は？

~~~~~  
**A-1**：ICHの「原薬GMPのガイドライン」(医薬発第1200号、平成13年11月2日、以下「ガイドライン」という)で示されたように、「原薬の品質及び純度に関して重要であると判断される作業に適用されるバリデーション」のなかの一部として、「プロセスバリデーション(PV)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。」とされている。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、DQ、IQ、OQ、PQから構成される。

「装置及び付帯設備」とは、図1に示す製品品質に関わる特性要因のうち『設備・機械』および『製造を支援するシステム』(空気処理システム、製造用水供給システム)である。一方「作業」とは『製造方法・操作方法』『洗浄等の作業』である。対象となるのがどの要因に含まれるかを判断することで、バリデーションと適格性評価の区別が明確になると考えられる。

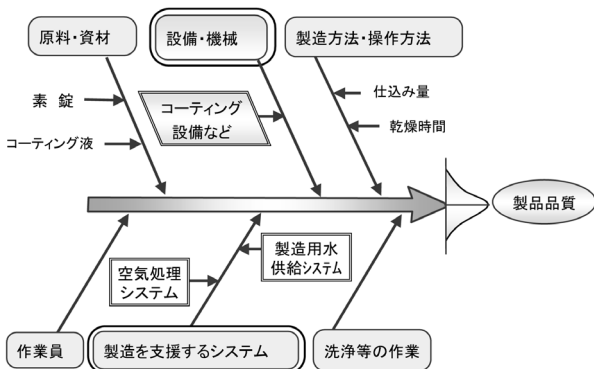


図1 製品品質にかかわる特性要因の例

\*\*\*\*\*  
**Q-2**：「適格性評価」におけるバリデーションの対象となるソフトの関わり方を示して欲しい。

**A-2**：「ガイドライン」によれば、OQでは「…装置又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、…」、PQでは「設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認を受けた製造方法および規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能できることを確認し…」と定義されていて、下線の部分がソフトを示している。「予期した運転範囲」は、一般に装置又はシステムに関する要求仕様書に記載されている運転範囲を示し、「承認を受けた製造方法および規格」は、一般に特定の製品の製造標準書に記載された製造方法および規格と解釈できる。

\*\*\*\*\*  
**Q-3**：各適格性評価のステップは誰が行うという、作業の分担を明確にはできないか。

~~~~~  
**A-3**：「バリデーション基準」(薬食監発第0330001号、平成17年3月30日)および「ガイドライン」ではGMPハード適合および適格性評価は医薬品製造業者(以下ユーザーという)が責任を持って実施するとの立場で記述されており、構造設備の設計・製作・施工・試運転を担当する構造設備の供給業者(以下メーカーという)は、GMPハード適合および適格性評価についての作業を協力・支援する立場にあるといえる。

つまり、適格性評価は全てのステップを通して、ユーザーの責任において行うことが求められている。それを実施する段階でメーカーに対して必要な資料などの提供や作業の一部の協力・支援を依頼することが可能である。

\*\*\*\*\*  
**Q-4**：「適格性評価」の対象と「GMPハードに基づく保証」、「契約に基づく保証」との違いを空調設備、建築などの例で示してほしい。

~~~~~  
**A-4**：構造設備の構築に関する適格性評価と保証行為を図示化すると図2に示す3層になる。「契約などに基づく保証行為」とは、

次の通りである。

- ① 構造設備の構築に関わる全ての法規（工場立地法、建築基準法、消防法など）の遵守
- ② ユーザーの要求事項を満足するための技術基準、設計、製作、施工、試運転、試験・検査、取扱い説明などの一連の行為に関する保証

「GMPハードに基づく保証行為」とは、GMPハードといわれる構造設備にかかわるGMP法規に関する保証である。例えば、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理基準」（厚生労働省令第179号、平成16年12月24日、以下GMP基準という）の第9条の3「…作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するために必要な構造及び設備を有すること」などを保証することである。

「適格性評価」とは、医薬品の品質に重要な影響を与える作業に使用される構造設備の直接要因について、保証・評価する作業である（「内服固形製剤設備の適格性評価の実際—パンコーティング設備の例—」第1章 総論を参照）。

すなわち、「契約などに基づく保証行為」をベースとして「GMPハードに基づく保証」と「適格性評価」は上乘せの保証行為といえることができる。以下に、それぞれの保証行為の例を示す。

#### 「契約などに基づく保証行為」:

- 1) 空調設備の例：  
ユーザーの要求に基づきながら、関係法規を遵守し、適切な作業環境としての温度、湿度な

どを維持するための空調方式選定、それらの施工、試験・検査などを行う。

#### 2) 建築の例：

ユーザーの要求に基づきながら、構造設備を効率的に配置できるレイアウトを設計し、かつ工場立地法、建築基準法、消防法などに適合する建屋を設計・施工し、試験・検査などを行う。

#### 「GMPハードに基づく保証行為」:

##### 1) 空調および建築の例：

GMP基準の第9条の5「飛散しやすく、微量で過敏症等を示す製品等または交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等を製造する場合には、当該製品などの関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしていること。」に適合するレイアウトや空調設備を設計・施工し、試験・検査などを行う。

#### 「適格性評価」：

##### 1) 空調の例：

環境の温度、湿度が製品の品質（安定性、崩壊・溶出性、外観・形状など）に直接影響を与える場合は、温度、湿度は直接要因となり「適格性評価」の対象となる。非無菌製剤では、空気清浄度は品質に直接影響を与えることは考えにくく適格性評価の対象とならないが、無菌区域の空気清浄度は「適格性評価」の対象となる。

##### 2) 建築の例：

通常、建築に関わる内容は製品品質に直接影響を与えることは考えにくいいため、「契約に基づく保証行為」や「GMPハードに基づく保証行為」の対象とはなっても「適格性評価」の対象とはならない。

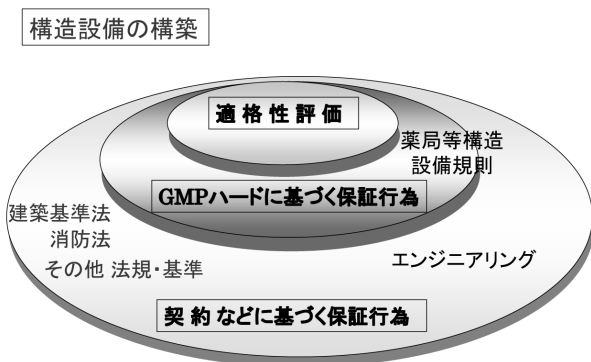


図2 構造設備の構築時の保証行為と適格性評価

\*\*\*\*\*  
**Q-5**：厚労省の「バリデーション基準」では明確でないDQのステップを説明願う。

~~~~~  
**A-5**：「ガイドライン」によるDQの定義は、「設備、装置又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」ことである。

具体的にはユーザーから提出される要求仕様書類に基づいて作成された、メーカーから提出される製作仕様書類や設計図書類

の内容のうち、重要な構造設備の直接要因に関する事項について、要求仕様書類の要求事項を満足していることを文書上で確認・記録する。

文書化とは、対象となる構造設備（設備、装置又はシステムを含む）とその直接要因、評価方法および結果の記録・報告の方法を記載した「実施計画書（プロトコル）」と、評価結果の報告書を作成することをいう。（IQ、OQ、PQ、のいずれの場合も共通である。）

ISPEのBASELINE Vol. 5「Commissioning & Qualification」では、DQという表現ではなくEDR（Enhanced Design Review）と表現している。EDRは適格性評価の対象項目の絞り込み、GMPを含めた構造設備構築に関わる法規類遵守、全項目を対象とする設計検証など、DQを含めた広い範囲を対象としており、IQ、OQ、PQ といった適格性評価の各ステップを効率良く進めていくために最も基本となる重要なステップであると述べられている。

\*\*\*\*\*  
**Q-6**：構造設備に関する要求仕様書を作成するポイントは？

~~~~~  
**A-6**：ユーザーが提示する要求仕様書には対象となる構造設備の名称、形式、材質、容量、汎用の運転・管理範囲、特定の運転・管理範囲、その他各種要求などメーカーが製作・見積に必要な各種情報が含まれる。ユーザーが製品の研究・開発段階や工業化段階で検討し、確認した構造設備に関わる直接要因は適格性評価の対象となる。従って、ユーザー内部で十分検討した結果を、要求仕様書の中に直接要因として明記することがポイントである。

通常の要求仕様書にはA-4の3種類の保証行為の例に示したような内容が含まれておりユーザー側のみで作成できない場合は、メーカーと打ち合わせて作成することもある。

\*\*\*\*\*  
**Q-7**：汎用（メーカー標準）装置をそのまま購

入する場合のDQをどう考えるか知りたい。

~~~~~  
**A-7**：一般的に製品の品質に直接影響を与える要因（直接要因）の運転・管理範囲あるいは要求条件が明らかになっており、汎用装置の標準仕様はその範囲を満たしている場合、適格性評価の対象となる直接要因の運転・管理範囲あるいは要求条件をメーカーの標準仕様書に朱書きなどで明記し、要求仕様書と製作仕様書を兼用することでDQとすることもある。

\*\*\*\*\*  
**Q-8**：動的な直接要因、例えばパンコーティング設備の給気温度に対してDQ、IQの段階では、どう評価するのか？

~~~~~  
**A-8**：DQでは、A-5でも述べたように、給気温度の特定の運転・管理範囲を要求仕様書に明記し、これを実現するための加熱システムの熱媒（蒸気、温水、電気など）、熱交換器や操作器また必要な制御・計測機器などの間接要因が、製作仕様書類や設計図書類に適切に選定・設計されていることを確認する（「内服固形製剤設備の適格性評価の実際—パンコーティング設備の例—」第1章 総論を参照）。

IQでは、これらの間接要因が製作仕様書類や設計図書類通りに、製作工場で作成・組み立てられていることや、生産現場に据え付けられていることを確認することである。ただし、通常これらの確認行為は、「契約に基づく保証行為」として行われるので、重複して行う必要はなく、試験検査報告書などに直接要因に関する箇所を朱書きするなどして、DQおよびIQ文書とし兼用できる。

\*\*\*\*\*  
**Q-9**：工場検査の成績書はIQ文書のひとつとなるか？

~~~~~  
**A-9**：現地施工分を除いた部分の材質確認等、納入後も変わり得ない検査項目については工場検査と同様の検査を改めて生産現場で実施する必要は無く、工場検査で検査が行な

われていることを検査成績書などで確認することで対応できる。逆に、工場検査で実施した項目でも再度生産現場で検査する必要がある項目もある。たとえば機器構成確認、配管勾配等、生産現場納入時に変わる可能性のある項目である。

\*\*\*\*\*

**Q-10**： IQ、OQの実施時に要求仕様や設計図書類にまでさかのぼった変更が生じた場合、これらの原文書の再作成や修正が必要か。

~~~~~  
**A-10**： 要求仕様書や製作仕様書などに基づき

IQ、OQを実施するが、その過程で変更が生じた場合、内容、理由、担当、承認などを明確にした変更管理文書を作成する。この時に変更内容が実際の施工図面などに反映されていることや原文書との関係が明確になっていることなどのトレーサビリティが確保されていることが必要になる。このような管理ができていれば、変更管理文書として打ち合わせ議事録なども使用可能であり、原文書の要求仕様書や設計仕様書を再作成、修正をする必要はない。

以上