

適格性評価に関するQ&A (その2) 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

● 要 旨 ●

前号でも述べたように、構造設備のバリデーションすなわち「適格性評価 (Qualification)」についての具体的な解説・事例集として、「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)が2003年10月に製機研から発刊され、翌2004年9月には製機研が「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するグループ討論会を行った。

その折の活発な討議を基に、製機研GMP委員会は日薬連GMP委員会の協力を得ながら、Q&A集を作成し、前号にQ-1からQ-10について掲載し、今回残りを掲載することとなった。前号では全部で18項目のQ&Aと述べたが、その後の検討で、修正や追加することが望ましいとの議論が出てきている。このため、今回はQ-11からQ-16までを掲載し、追加・修正のQ&Aについては、今後の掲載を予定したい。

なお、製機研GMP委員会では、日薬連GMP委員会、日本原薬工業会GMP委員会、創包工学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。

今回のQ&Aには、「BASELINE Vol. 5」から引用している部分があるが、引用の図や文章の和訳文は、製機研GMP委員会が作成したものであることとお断りする。

適格性評価に関する Q&A (その2)

Q-11：「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—」(「パンコーティング設備の適格性評価」という)で適格性評価の対象とする直接要因と、

ISPEのBASELINE Vol. 5, Commissioning & Qualification (「Baseline Vol. 5」という)でいう直接インパクト、クリティカル・コンポーネントの関係を解説して欲しい。

~~~~~  
**A-11**：「パンコーティング設備の適格性評価」では、パンコーティング設備システムを

● **Keywords-** validation, qualification, direct impact, critical component

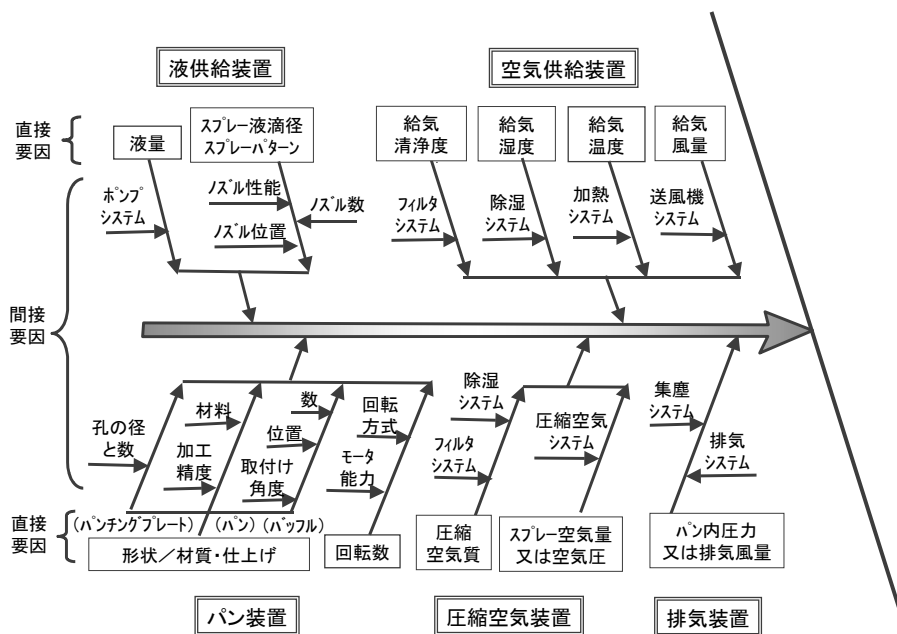


図1 パンコーティング設備の直接要因と間接要因の例

構成する各種設備・機器システムが提供する、さまざまな機能（働き）のうち、製品品質に直接影響する機能を直接要因という。

直接要因であるかどうかの判断は、下記の判断基準、いいかえればパンコーティング設備がコーティング製品に付与・保証すべき品質項目に、直接関わる機能であるかどうかによる。

直接要因となるかどうかの判断基準

- 所定の被膜の均一形成性
- 被膜と被コーティング剤に摩損が生じないこと
- 異物混入がないこと

パンコーティング設備の直接要因と間接要因の例を図1に示した。

ここでいう間接要因とは、直接要因を直接あるいは間接に支援する機構（仕組み）をいう。

また、「パンコーティング設備の適格

性評価」では直接要因を以下のように分類して、適格性評価の作業を整理することを提案している。

「Baseline Vol. 5」では、構造設備システムを製品への影響度から「直接インパクト」、「間接インパクト」、「非インパ

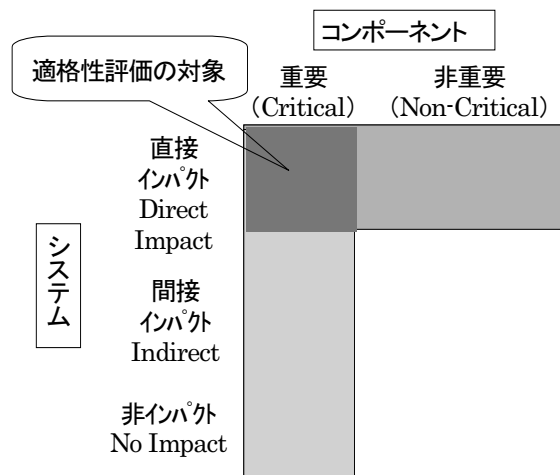
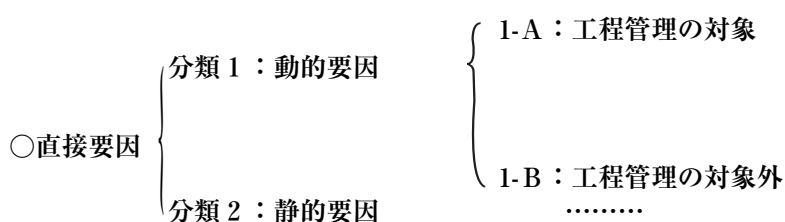


図2 システムとコンポーネントの関係

【直接要因の分類】



- 給気風量、給気温度、回転数、液量、スプレー空気圧又は空気量、パン内圧力又は排気風量
- 給気温度、給気清浄度、スプレー液滴径/スプレーパターン、圧縮空気質
- 形状及び材質/仕上げ

表1 適格性評価のステップとその具体的な対象（注）

| 適格性評価のステップ | 「パンコーティング設備の適格性評価」             | 「Baseline Vol. 5」                    |
|------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| IQ         | 「直接要因」の中の「静的要因」および「動的要因」に関わる事項 | 「直接インパクト」システムのクリティカル・コンポーネント         |
| OQ         | 「直接要因（動的要因）」                   | 「直接インパクト」システム<br>(クリティカル・コンポーネントを含む) |
| PQ         | 工程管理の対象となる「直接要因（動的要因）」         | 「直接インパクト」システムあるいはその組合せシステム           |

注) 「適格性評価に関するQ&A (その1) Q-5」(製機研会誌、Vol. 14, No.3, 2005)に示すように「Baseline vol. 5」にDQという表現はないため、DQについては省いた。

クト」の3グループに大別し、「直接インパクト」システムを適格性評価の対象としている。(図2参照)

ただし、「直接インパクト」の対象となった構造設備システムを構成するコンポーネント(構成部品)について、クリティカル・コンポーネントか非クリティカル・コンポーネントかを判断し、クリティカル・コンポーネントは適格性評価の対象となるが、非クリティカルコンポーネントに関してはGEP (Good Engineering Practice) (「パンコーティング設備の適格性評価の実際」でいう「契約に基づく保証行為」に相当する)の対象

のみでよいとしている。

以上から、「パンコーティング設備の適格性評価」では製品品質に直接影響する機能を「直接要因」といい、これを適格性評価の対象としている。一方「Baseline Vol. 5」では、製品品質に直接影響する構造設備システムを「直接インパクト」として、「直接インパクト」システムおよびクリティカル・コンポーネントを適格性評価の対象としている。

これらの対象について、適格性評価のステップ(IQ~PQ)では具体的に何を対象としているかを表1に示す。詳細は各原典を参照のこと。

表2 「パンコーティング設備の適格性評価」と「Baseline Vol. 5」の適格性評価ステップの定義

| 適格性評価ステップ | 「パンコーティング設備の適格性評価」                                                        | 「Baseline Vol. 5」                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IQの定義     | 据え付け又は改良した装置又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。                   | “The documented verification that all aspects of a facility, utility or equipment that can affect product quality adhere to approved specifications (e.g., construction, materials) and are correctly installed.”<br>「製品品質に影響を及ぼし得る設備、用役あるいは機器類の全側面が承認された仕様(例、構造、材料)通りであり正しく据え付けられているという文書化された立証確認。」 |
| OQの定義     | 据え付け又は改良した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。                         | “The documented verification that all aspects of a facility, utility, or equipment that can affect product quality operate as intended throughout all anticipated ranges.”<br>「製品品質に影響を及ぼす可能性がある設備、用役あるいは機器類の全側面がすべての予測される範囲を通じて意図通りに運転するという文書化された立証確認。」                                             |
| PQの定義     | 設備及びそれに付随している補助装置及びシステムが、承認を受けた製造方法及び規格に基づいて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。 | “The documented verification that all aspects of a facility, utility, or equipment that can affect product quality perform as intended meeting predetermined acceptance criteria.”<br>「製品品質に影響を与え得る設備、用役あるいは、機器類の全側面が意図通りに稼動し、あらかじめ定められた判定基準を充たしていることの文書化された立証確認。」                                   |

\*\*\*\*\*

**Q-12：**「パンコーティング設備の適格性評価」と「Baseline Vol. 5」のIQ、OQ、PQの考え方について示してほしい。

**A-12：**両原典に記載しているIQ、OQおよびPQの定義をそのまま表2に示す。

**Q-13：**校正（キャリブレーション）は適格性評価のステップか？また校正の時期はいつか？

**A-13：**「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）によれば、校正は適格性評価とは独立しており、「適格性評価に関するQ&A（その1）Q-4」（製機研会誌、Vol. 14, No. 3, 2005）に述べる「GMPハードに基づく保証行為」に相当する事項である。計測、制御、モニタリングに用いる計測・制御機器については校正要領書など手順を文書化しOQを開始するまでに終える必要がある。また文書による手順書や計画に従って、定期的な校正の実施が必要になる。

**Q-14：**改正「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）の「設備の適格性の確認」と「ガイドライン」の適格性評価との関係は？

**A-14：**「改正「バリデーション基準」の定義（抜粋）を以下に示す。

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、正しく据え付けられ、設定された仕様に適合して稼動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「稼動性能適格性の確認」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、意図したとおり稼動すること（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。

以上から判断すると、必ずしも明確とは言えないが「設備の適格性の確認」が（DQ?）、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PVに該当すると解釈できるように思われる。

\*\*\*\*\*

**Q-15：**「ガイドライン」の「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。適格性評価は、通常、以下の作業を個々に、又は組み合わせて実施する。」とはどういうことか？

**A-15：**原文では、「Qualification is usually carried out by conducting following activities, individually or combined：DQ, IQ, OQ, PQ」とあり、それぞれの適格性評価の定義は明確にされているので、対象製品、製造ラインなどによっては、IQとOQ、OQとPQなど時系列的に連なっている適格性評価を合わせて実施するケースもあるとの意味と解釈する。

\*\*\*\*\*

**Q-16：**「パンコーティング設備の適格性評価」に示される考え方でFDAの査察はクリアできるか？

**A-16：**「パンコーティング設備の適格性評価」は日・米・EUの3極が合意したICHの「ガイドライン」の考え方に従っており、FDAが関わってまとめられた「Baseline Vol. 5」とは、適格性評価の対象へのアプローチの方法など独自性も若干あるが基本的違いはない。

以上