

空調処理システムのバリデーションと SOP

SEIICHI KOSHIYA Engineering Division, ease Limited

株式会社 イーズ エンジニアリング本部 越谷清一

はじめに

日・米・EU 3 極の GMP の運用に関する調和を図るために、ICH（日・米・EU 医薬品規制調和国際会議）で作成された「原薬 GMP ガイドライン（平成 13 年 11 月 2 日、医薬発 1200 号）」（以下「ガイドライン」という）は GMP に関して日・米・EU の 3 極がはじめて合意し、共有したグローバルスタンダードといえるガイドラインであり、この「ガイドライン」を踏まえ GMP 規則等に関し各国が所要の改正を進めている。わが国も薬事法等一部改正法（平成 14 年 法律 96 号）に伴い、医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃が行われ、国際的ハーモナイゼーションが進行中である。改正「バリデーション基準（薬食監発第 0330001 号、平成 17 年 3 月 30 日）」では「ガイドライン」との言葉の整合などは図られていないが、「原薬 GMP のガイドラインに関する Q&A について」（平成 13 年 11 月 2 日事務連絡）で両者の整合性と比較が述べられている。本書は FDA 対応を念頭に編集されており、従って空調等構造設備の構築について、ISPE（International Society for Pharmaceutical Engineering）が発行した「Baseline Vol.5 “Commissioning and Qualification”（2001 年）」（以下「Baseline Vol.5」という）を重要な参考資料としている。

本節の目的は「Baseline Vol.5」の GEP による「コミッショニング」をベースとして「クオリフィケーション」の対象を絞ることにより FDA の規制に対する理解と対応を明確にすることにある。しかし文化の違いや商取引上の慣習などの違いも踏まえ、基本的には「ガイドライン」発行以降、GMP ハード対応の「クオリフィケーション」に関する事例研究など活発な研究を行っている「製剤機械技術研究会 GMP 委員会」の資料をもとにした。なお「Baseline Vol.5」に関連しての訳文は筆者の私的訳であることを、お断りしておく。

1. バリデーションとクオリフィケーション

1.1 「ガイドライン」

「ガイドライン」の「バリデーション」の章では「バリデーションは、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すること」と述べられていて、構造設備については、「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（Qualification）を完了すること」とし、「適格性評価は通常、設計時適格性評価（DQ）、設備据付時適格性評価（IQ）、運転時適格性評価（OQ）、性能適格性評価（PQ）を個々にまたは、組み合わせて実施すること」と、述べられている。また「ガイドライン」の用語の定義では、「適格性評価（Qualification）」とは、「装置又は付帯システムが適切に据え付けられ、正しく作動し、実際に期待される結果が得られることを証明し、記録する活動。適格性評価はバリデーションの一部ではあるが、個々の適格性評価のステップのみではプロセスバリデーションとはならない。」

と述べられている。すなわち、「バリデーション」はソフトとハード（構造設備）両方を対象としているが、「医薬品の品質に関して重要であると判断される作業に使用される重要な構造設備を対象とする評価作業はクオリフィケーション（適格性評価）という」ということになる。

以下、本節では空調システムの「クオリフィケーション」ということにする。

1.2 「Baseline Vol.5」

「Baseline Vol.5」は医薬品製造に係る構造設備の構築に関するエンジニアリングガイドであり、「バリデーション」と「クオリフィケーション」に関する内容は基本的に「ガイドライン」と同じである。ただし「クオリフィケーション（Qualification）」のステップは EDR（Enhanced Design Review）、IQ（Installation Qualification）、OQ（Operational Qualification）、PQ（Performance Qualification）であり、PV（Process Validation）はこのエンジニアリングガイドの範囲外であると述べられている。

2. コミッショニング（Commissioning）とクオリフィケーション（Qualification）

「Baseline Vol.5」では、GEP（Good Engineering Practice）という概念を導入している。定義は「適切で費用効果の高い解決を生み出すためプロジェクトのライフサイクルを通して適用される確立されたエンジニアリング手法と規範」と述べられていて、次のものからなる。

- ・ 専門的かつ有能なプロジェクトマネジメント、エンジニアリング設計、調達、建設、およびコミッショニング
- ・ 安全、衛生および環境に関する適用法規の完全遵守、公知の規格やガイダンスの完全遵守
- ・ 操業並びに保全のための適切な文書類の作成、適用法規類を遵守していることを示す適切な文書の作成

ここでいう、「コミッショニング」とは上記 GEP を達成するために、プロジェクトのライフサイクル中で構造設備の物理的完成、試験、最終ユーザーへの引渡しの際に行われる保証行為である。製剤機械技術研究会 GMP 委員会では、わが国に該当する言葉がないとして、「契約などに基づく保証行為」と呼んで、「クオリフィケーション」とは分けている。（図-1 参照）

図-1 構造設備 構築時の保証行為と適格性評価

「クオリフィケーション」は人命に係る医薬品の品質に対して GEP の上乘せ基準としてとらえるべき性格のものである。ISPE の Baseline の Vol.1 の序文には GMP の規制が抽象的で、適切なガイドがないため、GMP ハード対応やこれに伴うバリデーション対応が過剰になり、不要な文書類作成、設備費の増大、工事期間の長期化などが生じて、本来の医薬品の品質確保、新

薬の開発に支障をきたしていることの懸念から FDA との協議のもとでエンジニアリングガイドとして「Baseline」を発行した旨の記述がある。

2.1 「直接インパクト」システムとクリティカル・コンポーネント

「Baseline Vol.5」では GEP とコミッショニングを基礎としてクオリフィケーションの適用を「直接インパクト」システムに限定している。

「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」、「非インパクト」の3グループに大別し、「直接インパクト」システムをクオリフィケーションの対象としている。(図-2 参照)

図-2 システムとコンポーネントの関係

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「クオリフィケーション」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) の対象のみでよいとしている。「直接インパクト」システムとクリティカル・コンポーネントの評価基準をつぎの様に示している。

2.1.1 「直接インパクト」システム

次の基準のいずれかにあてはまるシステムは「直接インパクト」である。

- 1) システムが直接製品に触れる。(例；空気の質)
- 2) システムが添加剤、成分あるいは溶剤を供給する。(例；注射用水)
- 3) システムが洗浄やクリーニングに使用される。(例；ピュア-スチーム)
- 4) システムが製品の清浄を保持する。(例；窒素ガス)
- 5) システムが製品の合否判定に使われるデータを提供する。(例；バッチの電子記録システムあるいは重要工程要因のレコーダー)
- 6) システムが製品品質に影響を与え得るプロセスコントロールシステムでコントロールシステムの性能を独立に確認することができない。

この判断基準で考えると、工程が全て密閉ラインで製品が室内空気環境に暴露されない限り空調システムにより供給された空気は製品に直接触れるため「直接インパクト」システムである。

次に空調システムの構成部品それぞれに対しクリティカル・コンポーネントか否かの分析をすることになる。

2.1.2 クリティカル・コンポーネント

次の基準の一つでも当てはまる構成部品はクリティカル・コンポーネントである。

- 1) 登録された工程の遵守を示すために使用されている。
- 2) そのコンポーネントの通常の作動あるいは制御が製品品質に直接影響している。
- 3) そのコンポーネントの故障あるいはアラームが製品品質に直接影響している。
- 4) そのコンポーネントからの情報がバッチ記録、ロット出荷許可データ、その他の GMP 関連文書記録の一部をなしている。
- 5) そのコンポーネントが製品あるいは製品成分と直接接触する。
- 6) そのコンポーネントが製品品質に影響あり得る重要工程要素を制御しているが、その制御システムの性能を独立に確認することができない。
- 7) そのコンポーネントがあるシステムの重要状況を創出し、あるいは保存するのに使用される。

「Baseline Vol.5」では、空調システム構成部品のそれぞれに対するクリティカル・コンポーネントか否かの分析結果は明示されてはいないが、例として示されている注射用水システムのサブグループにある温度発信器と制御ループの冷水制御弁の関係が参考になる。例によれば、注射用水の品質に関する決定に使用される温度異常は温度発信器が検知するので、温度発信器はクリティカル・コンポーネントであるが、冷水制御弁はクリティカル・コンポーネントではないというものである。

3. 空調システムの要因分析

空調システムの「クオリフィケーション」は要因分析をしっかりと行わないと、膨大な作業と不要なドキュメントの山になり兼ねない。ここでは「Baseline Vol.5」を参考にしながら、製剤機械技術研究会 GMP 委員会がまとめた「内服固形製剤設備の適格性評価の実例—パンコーティング設備の例—」（以下、「製機研の適格性評価の例」という）に基づいて空調システムの要因分析を行う。

3.1 「直接要因」と「間接要因」

製品品質への影響に関しては、「バリデーション基準」でいう重要工程の例で剤形と品質特性が以下のように示されている。

- ① 無菌製剤 : 無菌性、含量均一性
- ② 固形製剤 : 含量均一性、溶出性
- ③ 液剤 : 含量均一性
- ③ 軟膏材、坐剤、パップ剤 : 含量均一性
- ④ 原薬 : 純度及び結晶形
- ⑤ 無菌原薬 : 無菌性、純度及び結晶形

このうち、含量均一性は空調システムが変動要因になる可能性は考えにくい。

「製機研の適格性評価の例」では、空調システムの保有するそれぞれの機能（働き）を中心に要因分析を行い、製品品質に直接影響する機能を「直接要因」としている。「直接要因」をさらに動的要因と静的要因に分類し、動的要因を「工程管理の対象」と「工程管理の対象外」とに分類している。また、「直接要因」を直接あるいは間接に支援する機構（仕組み）を「間接要因」と表現している。

図-3 に空調システムの要因分析の例を示す。

図-3 空調システムの要因分析の例

※注) 空調システムの場合はパンコーターと違って、部品・材料そのものが、直接製品に触れることはなく、したがって「直接要因」の中の静的要因はないと判断できる。

すなわち、空調システムでクオリフィケーションの対象となる「直接要因」と考えられるのは室内温度、相対湿度、空気清浄度、室圧・差圧、気流である。

そして前述の剤形と品質特性と考えあわせると、

- ①無菌製剤、無菌原薬 : 空気清浄度、室圧・差圧、気流、製品によって室内温度、相対湿度
- ②固形製剤、原薬 : 製品によって室内温度、相対湿度

であり、なおかつ「バリデーション基準」の重要工程に関する空調システムであるから、それ程多くはない。

ここで、「製機研の適格性評価の例」と「BASELINE Vol.5」でクオリフィケーション（適格性評価）のステップでは具体的に何を対象としているかを表-1 に示す。

表-1 クオリフィケーションのステップとその具体的な対象

「製機研の適格性評価の例」は独自の手法を取り入れてはいるが「ガイドライン」の考え方に

基づいており、基本的に両者の大きな違いはないと考えられる。

4. コミッショニング文書とクオリフィケーション文書

ある製品に対するバリデーションの中の空調システムのクオリフィケーションの位置付けを明確にするために、製薬工場新設プロジェクト遂行時の空調システムに関する文書類の体系とコミッショニング文書、クオリフィケーション文書の例を図-4に示す。

図-4 製薬工場新設プロジェクト遂行時の文書類体系の例

空調システムの場合は図中の GEP 文書中のコミッショニング文書全てをバリデーション文書としてユーザー、空調メーカー両者とも対応しがちであるが、法規則の目的、管轄する公官庁が異なる以上、より分かり易く、チェックし易い合理的なまとめ方をすることが必要である。

図中★印は、コミッショニング文書ではあるが、「直接要因」「運転管理範囲」などを朱書き枠などで明示することによって、コミッショニング文書と「クオリフィケーション」文書を共用することができる事を示している。

ここでいう「直接要因の運転管理範囲」を図-5に示す。

図-5 直接要因の運転管理範囲

製品品質に影響を与えない要因には「クオリフィケーション」としての「運転管理範囲」は要求されない。例えば、室温 夏 27℃ 冬 22℃ という室温条件があるとする、これは作業者の労働環境に対する設計値であり、「直接要因」ではない。もし製品品質への影響が 0℃以下、40℃以上で表れるとすれば、室温を「直接要因」と明記して管理限界点を示す必要がある。

文書類の例に示すように、GEP による文書をベースにすることによって、上乗せ基準である「クオリフィケーション」の位置づけがより明確になる。

要求仕様書には各種設計条件をはじめ空調システムの設計、施工、見積りに必要な各種情報が含まれている。GMP 上の上乗せ基準である、医薬品の研究・開発段階や工業化段階で検討し確認した空調システムの「直接要因」は「クオリフィケーション」の対象となる。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、明記することによって、GEP 文書をクオリフィケーション文書と共用することができる。

5 空調システムのクオリフィケーションの SOP

5.1 空調システム DQ の SOP

「Baseline Vol.5」では、構造設備の設計に関する系統的検討は FDA の要求するものではないとして、あえて DQ ではなく EDR (Enhanced Design Review) と表現している。

EDR は GEP を補完するプロセスとして、クオリフィケーション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。

「ガイドライン」では 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。」とあり、文書化とは、対象となる構造設備（設備、装置またはシステム）とその直接要因、評価方法及び結果の記録・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である。

両基準には上記のように差があるが、バリデーションそのものが、ある科学的根拠に基づいて、自らの責任において実施するものであるから、どちらを選択しても問題はない。ここでは、「ガイドライン」に基づいてまとめられた「製機研の適格性評価の例」で示す。

「製機研の適格性評価の例」では、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、空調システム提供メーカーの製作仕様書や設計図書類の内容のうち、「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・記録することである。

以下、図-4 に示す空調システム構築遂行時の文書体系例を参考に、時系列な手順を示す。

1) 空調システム DQ 実施計画書／報告書

【DQ 実施計画書、記載事項】

実施項目、実施工場・部門、対象となる空調系統名（機器番号）設置場所、実施目的、直接要因及びその運転・管理範囲、実施方法、期待される結果、実施日程 等

要求事項に対する逸脱の場合の処置、直接要因およびその運転・管理範囲の変更が生じた場合の理由、などの規定。

実施計画書の承認、照査、作成者の署名、改定履歴、改定内容

【DQ 実施報告書、記載事項】

対象となる「直接要因」に対して、内容の整合を確認すべき要求仕様書類名（文書番号）と設計図面または製作図書名（文書番号）。「直接要因」およびその運転・管理範囲を計測・指示するために適切な計測器類が選定されていることなどを確認できる文書類（性能証明書、検定書など）、また正しく製作・施工することが可能であることを確認できる文書類（例、温

度センサーの取り付け位置図など) (文書番号) を記載の上、合・否の判定基準を明記する。
否の場合の原因、対処方法。

実施報告書の承認、照査、実施者の署名、日付。

2) 空調システム要求仕様書

ユーザーが、空調システム提供メーカーに対して、見積依頼をする場合に提示する文書である。研究開発段階、製品工業化段階で検討した各種知見のうちの、空調システム関連の仕様をまとめる。(室内温度、相対湿度、空気清浄度、室圧・差圧、気流など)

空調システム提供メーカーが見積に必要な各種情報、GEP にもとづく「コミッショニング」に関する情報が含まれる。そのなかに、前述の要因分析から判断した「クオリフィケーション」の対象となる「直接要因」と「運転管理範囲」を朱書き枠などで、識別することによって、DQ 文書の要求仕様書として、共用することが出来る。

通常要求仕様書には図-2 に示した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。

3) 製作仕様書・設計図書類

ユーザーの要求仕様書を受けて、その内容を満足する空調システムを構築するために必要な製作仕様書、図面などである。システムフロー図(配管・ダクト・計装図)、機器製作図
該当区域内の空気清浄度、室圧・差圧、気流方向などをまとめた図面なども、含まれる。

(図-6 参照)

図-6 無菌製剤製造所の空気清浄度、室圧、気流方向図の例

図-6 の例の場合、無菌製剤製造所であり、図の内容は全て「クオリフィケーション」の対象となる。

表-2 に ISPE Baseline Vol.1 をもとにした原薬製造施設の空調条件の推奨値を示す。
防護レベル IIIb の無菌原薬製造室以外は、製品特性による純度、結晶形、溶出性等に影響がない限り「クオリフィケーション」の対象にはならない。

※注) 1~4 は同等の日本の基準、法規に書き換えている。

表-2 原薬製造施設の空調条件の推奨値 (「ISPE BASELINE Vol.1」より)

設計図書類も「直接要因」およびその運転・管理範囲を計測・指示するために選定した計測器類、取り付け位置などを朱書き枠などで識別表示することでDQ文書として使用することができる。

4) DQ 変更管理文書

要求仕様書や設計図書類の内容を変更する必要がある場合、その経緯、理由、変更内容、担当者、照査、承認者などを明記した変更管理文書を作成する。この変更管理文書のなかで、「直接要因」およびその運転・管理範囲を計測・指示するために選定した計測器類などに関する変更が生じた場合、その内容を朱書き枠等で識別することで、DQ 変更管理文書として使用することができる。

5.2 空調システム IQ の SOP

IQ の業務は、IQ 実施計画書を作成し、それに基づいて空調システム据付け時に、DQ において確認した「直接要因」や、直接要因に関連する事項が設計図書類や製作仕様書の内容を充たすように、正しく製作、施工され、据え付けられていることを確認、記録し、IQ 実施報告書を作成することである。

空調システムの場合、「直接要因」は室内温度、相対湿度、空気清浄度、気流など運転稼働時に検証できる「動的要因」である。この場合のIQは「直接要因」に関連する主要機器（例えばHEPA フィルターなど）、直接要因を計測・制御・記録する計測器、調節器、記録計、警報器などが要求仕様書や設計図書の仕様通り、正しく据え付けられていることを、その文書類と現物とを目視あるいはスケールを用いて照合し確認記録する。

例えば、無菌製剤製造所の場合のHEPA フィルターは本節 2.1.2 に示した「Baseline Vol.5」のクリティカルコンポーネントの判断基準 7) そのコンポーネントがあるシステムの重要な状況（無菌性）を創出し保存するのに使用されている。に該当する。同様に「製機研の適格性評価の例」で言う「直接要因」に関連する主要機器に該当しIQの対象となる。

ただし、契約などに基づく保証行為（GEP）に基づくコミッションングとして据付検査などを実施した場合は、重複して同じ検査をする必要はなく、その検査報告書の部分を朱書き枠などで識別してIQ文書として共用することができる。

1) IQ 実施計画書／報告書

【IQ 実施計画書 記載事項】

実施項目、実施工場・部門、対象となる空調系統・機器名（機器番号）設置場所、

実施目的、直接要因とその運転・管理範囲、対象となる計測器類、実施方法、期待される結果、実施日程。要求事項に対する逸脱の場合の処置、直接要因及びその運転・管理範囲をなんらかの理由で変更せざるを得ない場合など変更管理に関する規定。

IQ 実施計画書の承認、照査、実施者の署名、それぞれの日付欄。

【IQ 実施報告書 記載事項】

対象となる動的「直接要因」に関連する事項（無菌製剤の場合の HEPA フィルター、温度・湿度検出器、調節器、記録計など）に対して、要求仕様書名（文書番号）、設計図面（文書番号）、や製作仕様書名（文書番号）、施工図（文書番号）、工場試験検査書の有無、合・否の判定。

また、工場試験検査書の対象機器と同一の機器が設置されているか、現場における設置機器の銘板との照合による合否のほか現場据付状態の確認として、取り付け位置、外観検査、取り付け状態を確認し、合否の判定を明記。否の場合の原因、対処方法。

IQ 実施報告書の承認、照査、実施者の署名、それぞれの日付欄。

2) 施工図

DQ における設計図書類と同様であり、空調システムが要求仕様書、設計図書類の通りに製作施工、据付けられていることを確認するために、「直接要因」および「直接要因」に関連する事項を朱書きなどで識別表示することで、IQ 文書として共用することができる。

設計図面も同様に共用することができる。

3) 工場検査要領書／成績書

「直接要因」および「直接要因」に関連する機器・部品（フィルター、主要機器、計測・記録機器類）などの工場検査を行った場合、工場検査要領書や成績書の該当機器・仕様等を朱書き枠などで識別表示することで、IQ 文書として共用することができる。該当機器は現物と製造番号、型番、銘板などと照合し確認、記録する。

4) 据付検査要領書／成績書

契約などに基づく保証行為（GEP）に基づくコミッションングで実施される据付検査要領／成績のなかで、該当する「直接要因」および「直接要因」に関連する項目を朱書き枠などで識別表示することで IQ 文書として共用することができる。

5) IQ 変更管理文書

DQ 変更管理文書と同様に考えればよい。

5.3 空調システム OQ の SOP

OQ の業務は、OQ 実施計画書を作成し、それに基づいて「直接要因」が要求仕様書類や製作仕様書、設計図書類に記載されている運転・管理範囲で意図したように作動することを確認し記録する。OQ は空調システム単独で行う試験・検査の最終ステップである。

1) OQ 実施計画書／報告書

【OQ 実施計画書 : 記載事項】

実施項目、実施工場・部門、対象となる空調システム系統名（文書番号）機器類名およびその設置場所、実施目的、要求仕様書に記載されている「直接要因」とその運転・管理範囲、対象となる計測機器類、試験検査実施方法、期待される結果、実施日程。

要求事項に対する逸脱の場合の処置、変更管理に関する規定。

OQ 実施計画書の承認、照査、作成者の署名、改定履歴、改定内容。

【OQ 実施報告書 : 記載事項】

該当する「直接要因」に対する要求事項が記載されている要求仕様書名（文書番号）、設計図書類（文書番号）、無負荷あるいは負荷による運転検査成績書名（文書番号）、結果の合否判定。否の場合の原因、対処方法。

OQ 実施報告書の承認、照査、実施者の署名、それぞれの日付欄。

2) 製作仕様書類、設計図書類

IQ 文書と同様、製作仕様書類、設計図書類の「直接要因」および「直接要因」に関連する事項を朱書き枠などで識別表示することで「契約などによる保証」（GEP）文書を OQ 文書として共用することができる。

3) 運転検査要領書／成績書

「契約などに基づく保証」行為で実施される運転検査要領書／成績書のなかで、「直接要因」に関連する項目を朱書き枠などで識別表示することで、OQ 文書として共用することができる。

空気清浄度の評価に対して、無菌製剤製造室のように空気清浄度が「直接要因」の場合、すなわちクオリフィケーションの対象となる場合と、内服固形製剤などで空気清浄後は製品品質に

直接影響を与えないが、ユーザーの希望としてクラス 100 の清浄度を要求し、メーカーとの間で、平均値評価で良いと合意した場合（契約などに基づく保証）の違いを、下記に示す。

【例：「クオリフィケーション」と「契約などに基づく保証」の違い】

4) OQ 変更管理文書

DQ 変更管理文書と同様に考えればよい。

5.3 空調システム PQ の SOP

PQ の業務は、PQ 実施計画書を作成し、それに基づいて、対象とする特定の製品の製造標準書、品質管理標準書などに示す運転・管理範囲で、空調システムが「直接要因」およびその運転管理範囲が合格判定基準を充たすように運転されるかどうか確認し記録する。

この場合は、対象とする特定の製品を製造するのに必要な、空調システムはもちろん生産機械、用役、補助システムなど、全てのシステムが稼動状態で、空調システムの「直接要因」が再現性よく所定の運転・管理範囲で稼動することを確認、記録することである。

クオリフィケーションの最終ステップであって、期待される製品品質を確認するプロセスバリデーション (PV) ではない。

1) PQ 実施計画書／報告書

【PQ 実施計画書 : 記載事項】

実施項目、実施工場・部門、対象となる空調システム系統名（文書番号）機器類名および設置場所、実施目的、要求仕様書に記載されている「直接要因」とその運転・管理範囲、製造の手順書などによる試験検査実施方法、対象となる計測機器類、期待される結果、実施日程。要求事項に対する逸脱の場合の処置、変更管理に関する規定。

PQ 実施計画書の承認、照査、作成者の署名、改定履歴、改定内容。

【PQ 実施報告書 : 記載事項】

該当する「直接要因」に対する要求事項が記載されている要求仕様書名（文書番号）、設計図書類（文書番号）、製造の手順書などの文書名（文書番号）、負荷運転検査成績書名（文書番号）、結果の合否判定。 否の場合の原因、対処方法。

PQ 実施報告書の承認、照査、実施者の署名、それぞれの日付欄。

2) 性能評価要領書／成績書

通常は製造の手順書などの SOP にしたがって行われる負荷運転検査であり、空調システム単独ではなく PQ 特有な文書である。

3) PQ 変更管理文書

DQ 変更管理文書と同様に考えればよい。

5.4 キャリブレーションの SOP

キャリブレーションはクオリフィケーションとは独立しており、計量法、GEP、GMP、ISO など共通の項目であるから、本項では触れないこととする。

6. おわりに

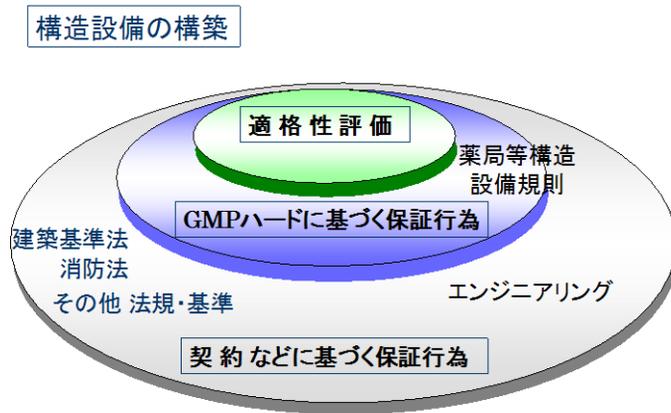
空調システムの場合、結局 構造設備構築時に通常行われている試験・検査をすべて行うのと変わらないと感じられるかもしれないが、GEP によるコミッショニングと違ってバリデーション（本項のクオリフィケーション）はあくまで医薬品製造販売業者が責任を持って実施する立場であり、空調システムを提供するメーカーはあくまで GMP ハード適合およびクオリフィケーションについては、作業を協力・支援する立場である。

はじめにで述べたように、GEP による「コミッショニング」をベースとして、その上乘せ基準である「クオリフィケーション」の対象を絞ることによって、より製品品質に対する意識を高め、FDA の規制に対しての理解と対応を明確するための一助となれば幸いである。

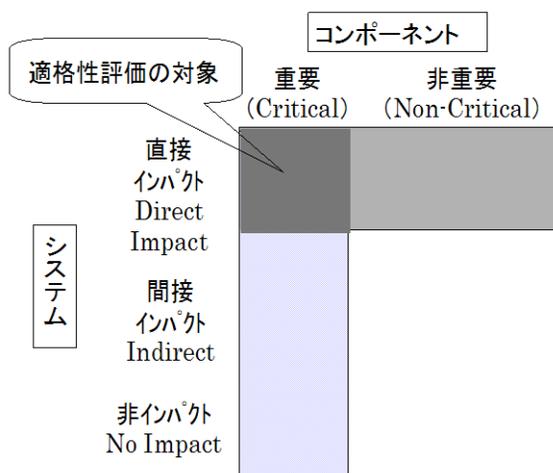
以上

【参考文献】

- ・ Baseline PHARMACEUTICAL ENGINEERING GUIDE volume 1～5 (ISPE)
- ・ 原薬 GMP のガイドライン、厚生労働省、平成 12 年 11 月薬発 1200 号
- ・ バリデーション基準 薬食監発第 0330001 号、平成 17 年 3 月 30 日
- ・ 内服固形製剤設備の適格性評価の実際ーパンコーティング設備の例ー
製剤機械技術研究会 GMP 委員会 (2003)
- ・ 医薬品原薬工場の GMP ハード対応に関するガイドブック GMP ハード研究会
じほう (2002)



図一 構造設備 構築時の保証行為と適格性評価



図二 システムとコンポーネントの関係

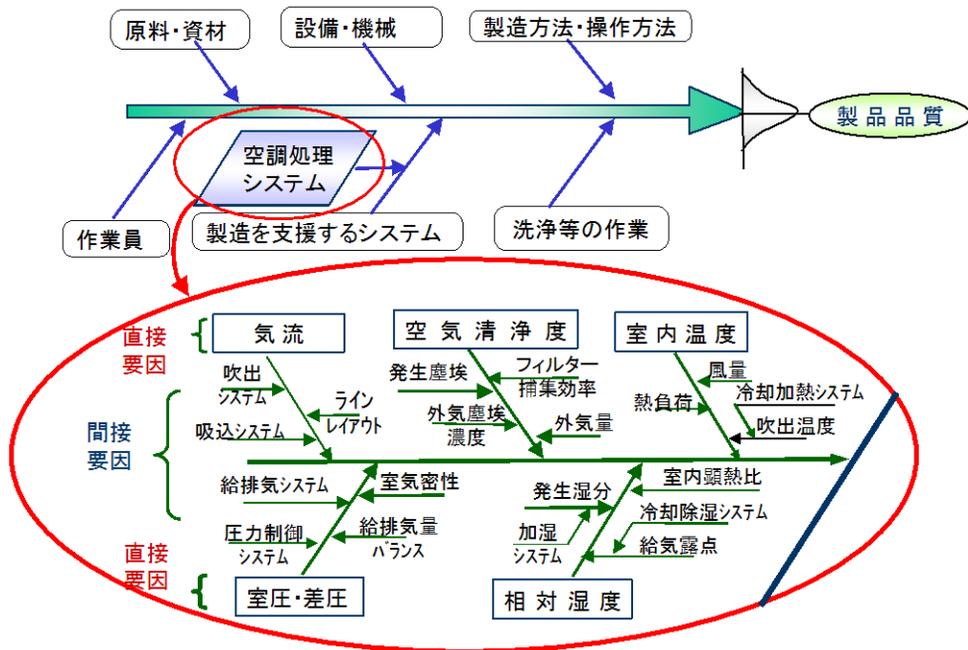


図-3 空調システムの要因分析の例

表-1 クオリフィケーションのステップとその具体的な対象

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 (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

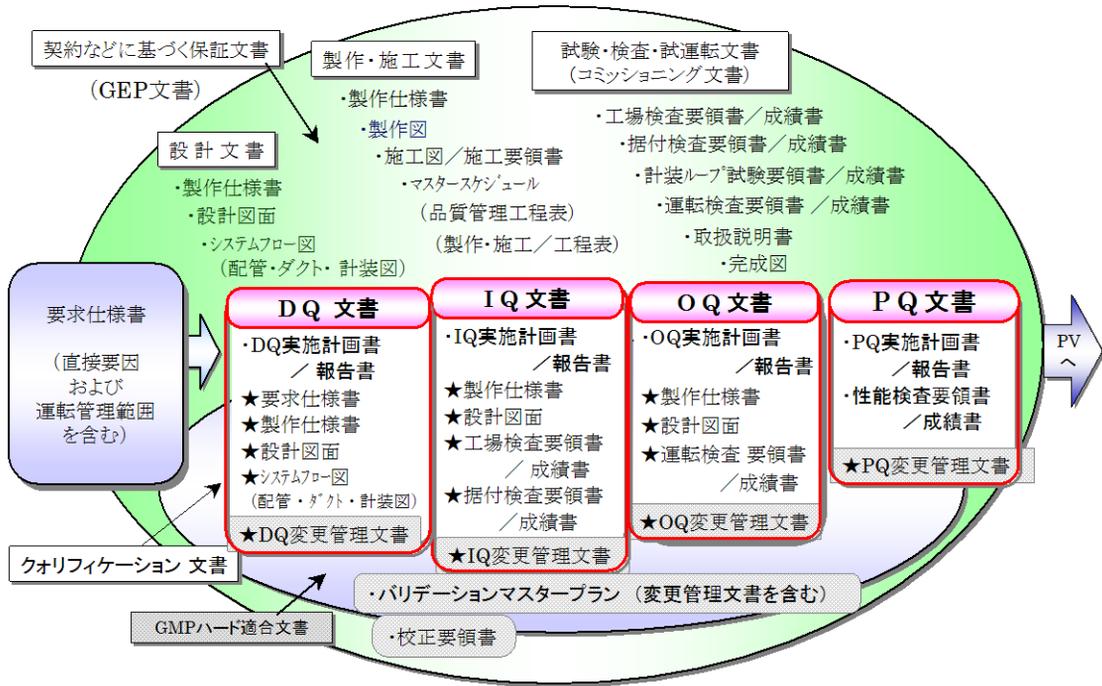


図-4 製薬工場新設プロジェクト遂行時の文書類体系の例

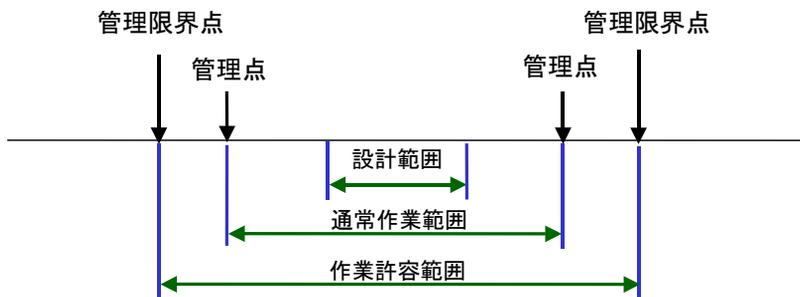


図-5 直接要因の運転管理範囲

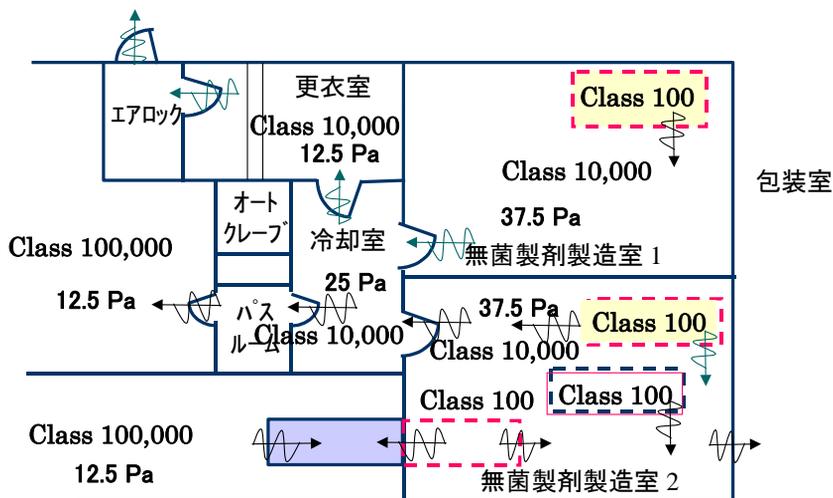


図-6 無菌製剤製造所の空気清浄度、室圧、気流方向図の例

表-2 原薬製造施設の空調条件の推奨値（「ISPE BASELINE Vol.1」より）

管理項目	防護レベルⅠ	防護レベルⅡ	防護レベルⅢa	防護レベルⅢb
温度	10～40℃	製品特性による	製品特性による	製品特性による
相対湿度	推奨範囲20～60%	製品特性による	製品特性による	製品特性による
室清浄度クラス	なし	なし	なし	暴露部クラス100 室クラス10,000
給気フィルター	比色法 30% ^{※1}	比色法 30% ^{※1}	比色法 85% ^{※1}	HEPA99. 97%
室内換気回数	別途規定 ^{※2}	別途規定 ^{※2}	別途規定 ^{※2}	20回/h (製品上で単一方向流れ)
差圧	不要	製品保護	制御気流	12.5または15パスカル
差圧 (強い感作性を有する物質製造室)	不要	陰圧	陰圧または前室に対し陽圧	12.5または15パスカルのサドイッチ差圧
外気	建築基準法等 別途規定 ^{※3}	建築基準法等 別途規定 ^{※3}	建築基準法等 別途規定 ^{※3}	陽圧維持所要量
ダクト材質	亜鉛引鋼、アルミ	亜鉛引鋼、アルミ	亜鉛引鋼、アルミ	ステンレス鋼、プラスチック、 室内露出部は洗浄可能な 同等材料
ダクト漏洩	HASS-010を参考とする。 ^{※4}			
バリデーション	不要	製品特性による	製品特性による	微生物管理 HEPA効率

【例:「クオリフィケーション」と「契約などに基づく保証」の違い】

【例題】

クリーンルーム: 床面積 16 m²
清浄度測定点: 4ヶ所
(1ヶ所3回測定)
要求清浄度: クラス100
(0.5μ m以上) (一般呼称)

【測定結果】

測定点	①	②	③	④
各測定点の 平均粒子濃度 0.5μ m以上 (個/m ³)	1,000	3,400	1,500	3,000

クオリフィケーション

(評価法は ISO14644-1 による)

平均粒子濃度の平均値 $\bar{X} = (1000+3400+1500+3000) / 4 = 2,225$

標準偏差; $s = \sqrt{((1,000-2,225)^2 + (3,400-2,225)^2 + (1,500-2,225)^2 + (3,000-2,225)^2) / 3} = 1,156$

標準誤差; $s / \sqrt{N} = 1,156 / 2 = 578$

95%UCLによる微粒子濃度 = $2,225 + 2.4 \times 578 = 3,612$ (個/m³)

ISOクラス5 は0.5 μ m以上の粒子上限濃度は 3,520 個/m³

ISO クラス5の
クリーンルーム
とは評価できない。

契約に基づく保証

空気清浄度が直接要因ではなく、清浄度の評価を平均値で行うと合意した場合
平均粒子濃度の平均値は 2,225個/m³であるから クラス100 と評価できる。