

内服固形製剤設備の適格性評価の実際

－PTP 充填・包装工程設備の適格性評価－

製剤機械技術研究会 GMP 委員会

包装分科会メンバー

分科会委員長

平澤 寛(株式会社イーズ)

分科会 委員

岡田 篤弘(大森機械工業株式会社)

水野 博文(CKD 株式会社)

鈴木 浩正(大正製薬株式会社)

須藤 政信(横河電機株式会社)

潮田 江次(株式会社クリップス)

注: 製剤機械技術研究会第 13 回大会(2003 年 10 月, 於: 京都)で報告

I はじめに

製剤機械技術研究会(製機研)GMP 委員会では、従来から内服固形製剤設備の適格性評価について、日本製薬団体連合会 GMP 委員会の方々や多くの関係者と議論を重ねてきている。この成果の一つとして 2003 年 11 月に『内服固形製剤設備の適格性評価の実際—コーティング設備の例—』を出版することができた。包装設備の適格性評価については、製剤設備とは異なる視点での議論が必要ではないかということから、2003 年の初めから製機研 GMP 委員会の中に包装分科会を設け、議論を行ってきた。この中間報告を 2003 年 10 月の製機研第 13 回大会で発表した。

本稿は、この中間報告をもとにまとめたものである。したがって、包装設備の適格性評価については、依然として多くの議論があり、本稿を提示することにより、多くの関係者からのコメント、提言をいただき、包装設備の適切な適格性評価のあり方を報告できるようにしたい。

II 包装工程設備のバリデーション

わが国では、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(1999 年 3 月 12 日、厚生省令第 16 号)」(以下「GMP ソフト」という)が定められており、この規則のなか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する基準として、「バリデーション基準(2000 年 6 月 30 日、医薬発 660 号一部改正)」(以下「バリデーション基準」という)が公布されている。

この基準においてバリデーションの目的は、「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。」とされており、手順、工程その他の製造管理および品質管理の方法(通常「ソフト」といわれる)とともに構造設備(通常「ハード」といわれる)もバリデーションの対象とされている。

また、バリデーションについては、ICH(日・米・EU の医薬品規制調和国際会議)の「原薬 GMP のガイドライン」(以下「ガイドライン」という)により、従来ややもすれば多様な解釈が行われてきたバリデーションの定義や GMP ハードに関する用語、バリデーションの定義が明確になった。

ガイドライン内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」と述べており、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」と述べている。

このように、バリデーション基準、ガイドラインのいずれも、バリデーションはソフトとハード(以後、「構造設備」という)を対象としている。にもかかわらず、同じ医薬品製造過程の一部であるはずの包装工程についてバリデーションの必要性を問われることすらある一方、設備の供給業者(以下「メーカー」という)と医薬品製造業者(以下「ユーザー」という)との契約に基づく設備の品質保証がすべてバリデーションであるという極端な例がみられるのが現状である。

そもそもの適格性評価の意義を「常に最高品質の製品を市場に提供するための作業」として考えた場合、包装工程のバリデーションについては包装内容品の品質の維持、ミックスアップの防止、表示ミス防止、高度なシステム設計のための検査工程なども含めて検討する必要がある。

Ⅲ バリデーションと適格性評価

ガイドラインに従い、内服固形剤の充填包装設備のバリデーションのことを以後、「適格性評価(Qualification)」ということとする。ガイドラインの用語の定義では、適格性評価とは、「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。」と述べている。

また、ガイドラインでは「重要な」とは、「原薬が規格に適合することを保証するために、予め定めた基準内で管理する必要がある工程段階、工程条件、試験要件またはその他の関連パラメータまたは項目であることを意味する。」と定義している。

このことから、適格性評価とは、「製品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である」といえる。

通常、いかなる業界であっても構造設備を構築する際には、メーカーは、ユーザーとの契約上の要求を充足した構造設備を構築し、その品質を保証する行為が行われる。

医薬品製造のための構造設備については、さらに医薬品 GMP の薬局等構造設備規則〔以下、「GMP ハード」(改正薬事法の 2005 年度からの施行に伴い、GMP ハードとソフトは GMP として統合されるが、ハードについては大きな変化はないと思われる)という〕に適合することが求められ、上述するように、より確実な保証として、適格性評価の実施が求められることになる。

IV 適格性評価と直接要因

それでは、メーカー品質保証と保証をより確実にするための適格性評価との区分は、いったいどこにあるのであろうか。

この問いの答えとなるのは、Figure 1^(注1)に示すように適格性評価の対象になるのは「直接要因」であり、メーカーの品質保証の対象になるのは Fig. 1に示すように GEP の対象である。すなわち、製品を製造するために必要な設備のうち、品質に直接重要な影響を与える Direct システム(包装設備ような設備)について、いくつかのコンポーネント(機能)のなかで製品品質に直接重要な影響を及ぼす Direct コンポーネントが直接要因となる。

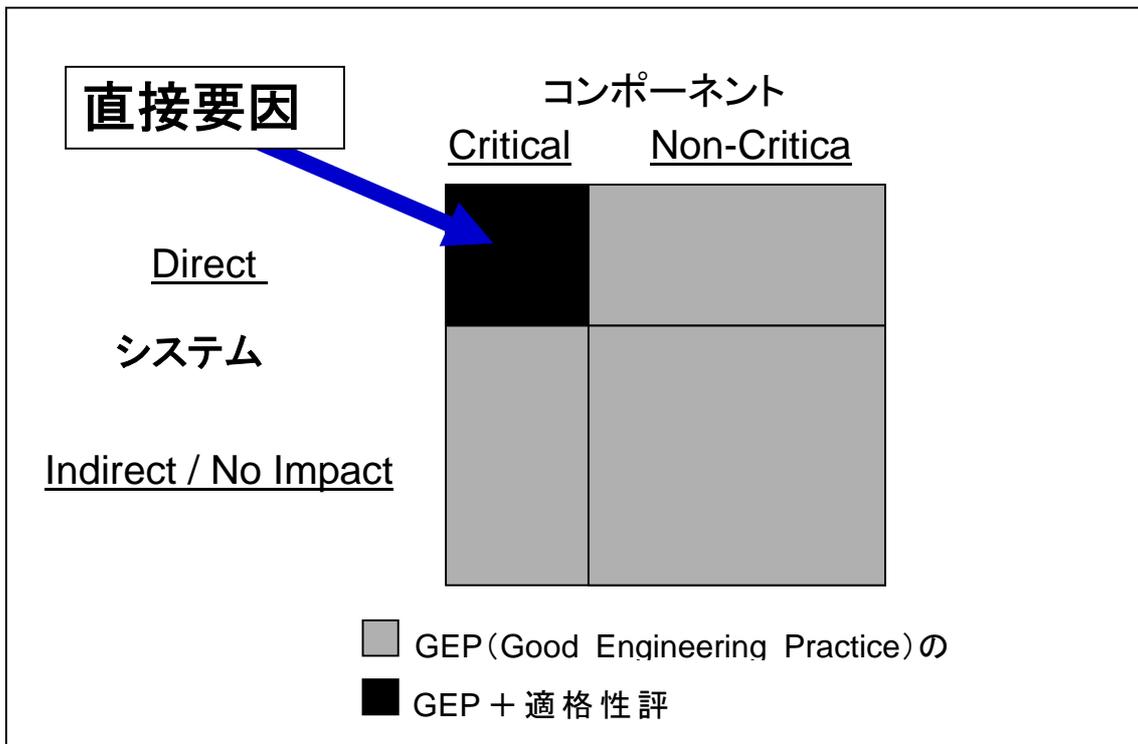
直接要因を含め、すべてのシステムおよびコンポーネントがメーカーの品質保証(GEP)の対象となる。

言い換えれば、直接要因とは、重要な構造設備の有するさまざまな機能のなかのいくつかの機能が製品品質に直接影響を及ぼす機能を示す。

つまり適格性評価は、重要な構造設備の直接要因を対象として実施することである。この考え方は、ISPE が発行した、医薬品の構造設備の構築に関し米・EU の産・官が作成に関わったガイドラインである「BASELINE Vol.5」^(注1)にも同様趣旨が述べられている。

注1: ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) の刊行した BASELINE Vol.5
“Commissioning and Qualification ” (2001 年) から引用

Figure 1. 直接要因と GEP の関係



V 適格性評価の定義

内服固形製剤の充填包装工程における適格性評価を考える場合に、まず適格性評価の定義を明確にしておく必要がある。下記に、ガイドラインがいう適格性評価の定義を記述する。

1) 設計時適格性評価 (DQ: Design Qualification)

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。

2) 設備据付時適格性評価 (IQ: Installation Qualification)

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。

注: 重要な構造設備に取り付けられ、直接要因に関連する計測器類は、原則として OQ を開始する前に、校正を実施する。

3) 運転時適格性評価 (OQ: Operational Qualification)

据え付け又は改良した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文書化すること。

4) 性能適格性評価 (PQ: Performance Qualification)

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。

注: PQ で評価された構造設備を用いて、特定の製品について、所期の品質の製品が製造できることを PV (Process Validation) で確認することになる。

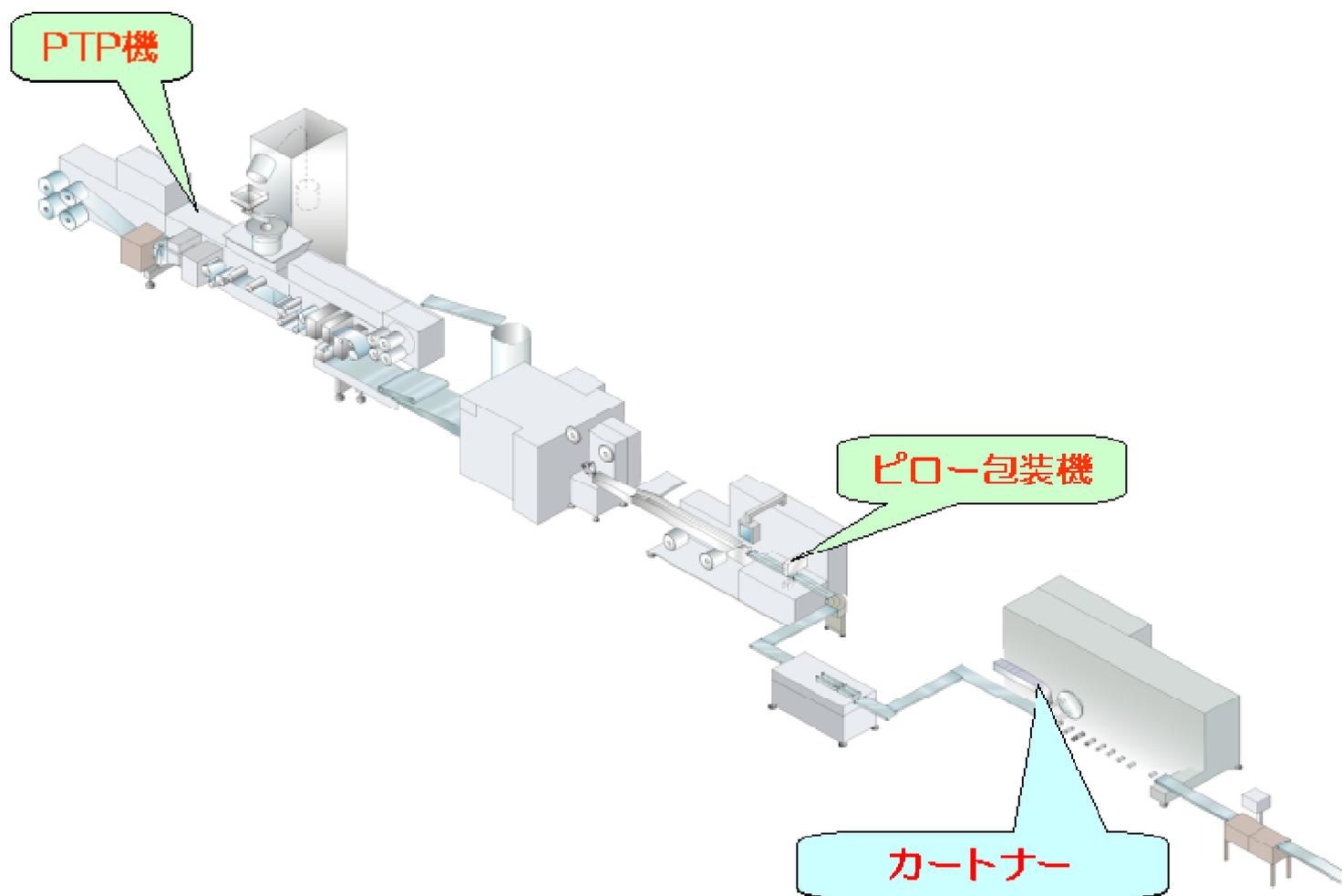
5) 校正

ガイドラインによれば、校正は適格性評価とは独立した項目で、「GMP 適合」に相当する項目であるが、適格性評価と密接な関係があるためここで取り扱う。

- 1) ①校正とは、特定の計器又は装置が、適切な測定範囲において、ある対照品又は追跡可能な標準品との比較によって、規定した限界値内の結果を示すことを実証すること。
- 2) ②装置の校正にあたっては、証明された標準器とのトレーサビリティが確保できる標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。

VI モデルライン

包装設備の適格性評価の検討を行うにあたり、一般的な内服固形製剤充填包装工程としてPTP充填包装機・ピロー包装機・カートナーの一連ライン(Figure 2参照)をモデルケースとした。



Ⅶ 内服固形製剤充填包装工程における直接要因

まず、直接要因を定める基本となる包装品質のうちの重要な品質について整理してみると、①包装内容品の品質の維持②ミックスアップの防止③表示ミス防止④高度なシステム設計となる——の4項目があげられる。

これらの4項目について影響する要因を下記のようにまとめた。

1) 包装内容品の品質の維持

PTP 充填包装機 : 防湿性を確保するポケットの肉厚・均一性

気密性を確保するシール性

気密性を確保するスリッター位置・打抜き品質

ピロー包装機 : 防湿性を確保するピロー包装の均一性

気密性を確保するピロー包装のシール性

気密性を確保するカット位置・カット品質

各種検査 : PTP 検査工程(錠剤・シート・異物)

カートナー検査工程(バーコード・添付文書有無・糊有無・捺印検査・ウェイトチェック)

カ)および上記検査再現性

2) 異種混入防止対応 : バーコード(高密度・低密度・二次元)検査・各種検査(上記)

3) 表示ミス防止対応 : 捺印検査

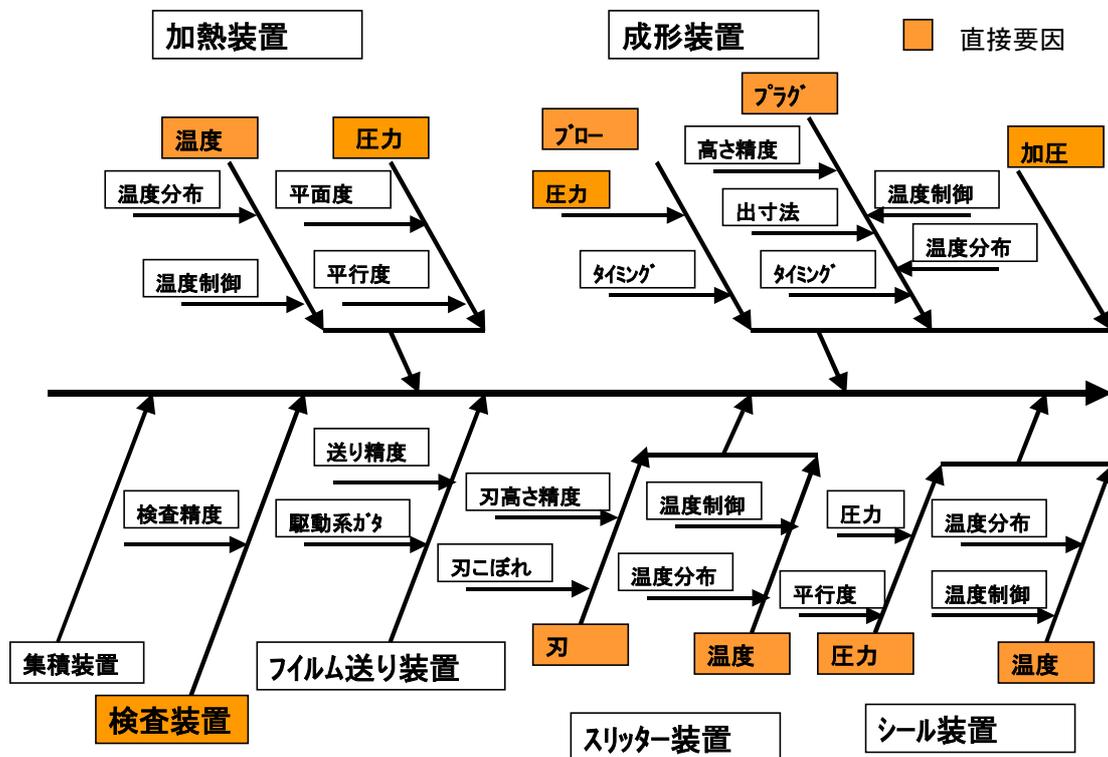
4) 高度なシステム設計: ポジティブフェイルセーフ, 存在確認・排除確認

上記の整理から導き出される、内服固形製剤充填包装工程における直接要因を以下のように検討した。

PTP 充填包装机

PTP 充填包装机においては、製品に直接影響を及ぼす恐れのある直接要因として、バリア性および異物混入対策が上げられ、バリア性では「防湿性を確保するポケットの肉厚・均一性」「気密性を確保するシール性」「気密性を確保するスリッター位置・打抜き品質」があげられ、異物混入対策では、「異物混入のないこと」「異品種混入のないこと」があげられる。このバリア性及び異物混入対策を装置の各システム(加熱・成形・検査・スリッター・シール)に当てはめた場合、加熱装置の温度・圧力、成形装置ブロー部の圧力、成形装置プラグ部の温度・圧力、検査部の検査精度・再現性、スリッター部の刃・圧力、シール部の温度・圧力が直接要因に該当するといえる (Figure 3参照)。

また、その他フィルム送り装置やその他駆動系などは間接要因といえる。

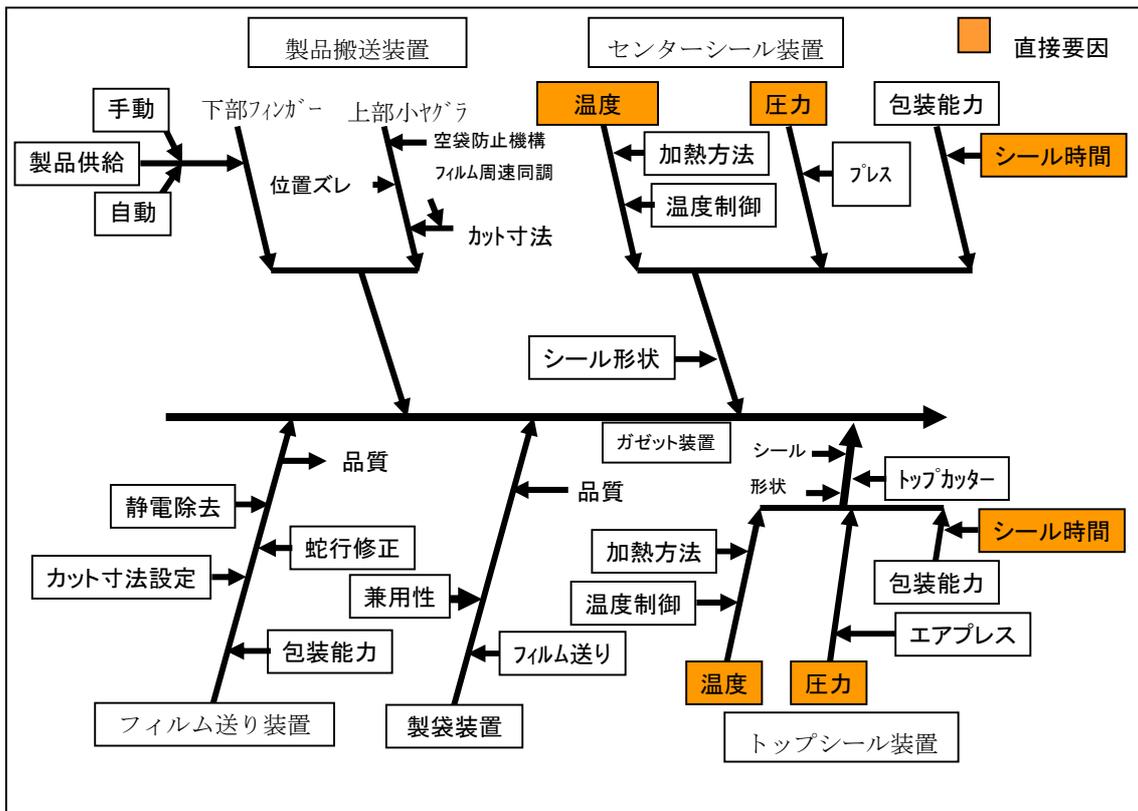


* 温度圧力に関しては、その計器類を校正する必要がある

ピロー包装機

ピロー包装機においては、製品に直接影響を及ぼす恐れのある直接要因としてバリア性があげられ、バリア性では「防湿性・気密性・遮光性を確保するシール性」「気密性を保証するための安定した製袋性・カット位置制御」があげられる。このバリア性を装置の各システム(フィルム送り・製品搬送・製袋・センターシール・トップシール)に当てはめた場合、センターシール部の温度・圧力・シール時間、トップシール部の温度・圧力・シール時間が直接要因に該当するといえる(Figure 4参照)。

また、その他製品搬送装置、フィルム送り装置、製袋装置や関わる駆動系は間接要因といえる。

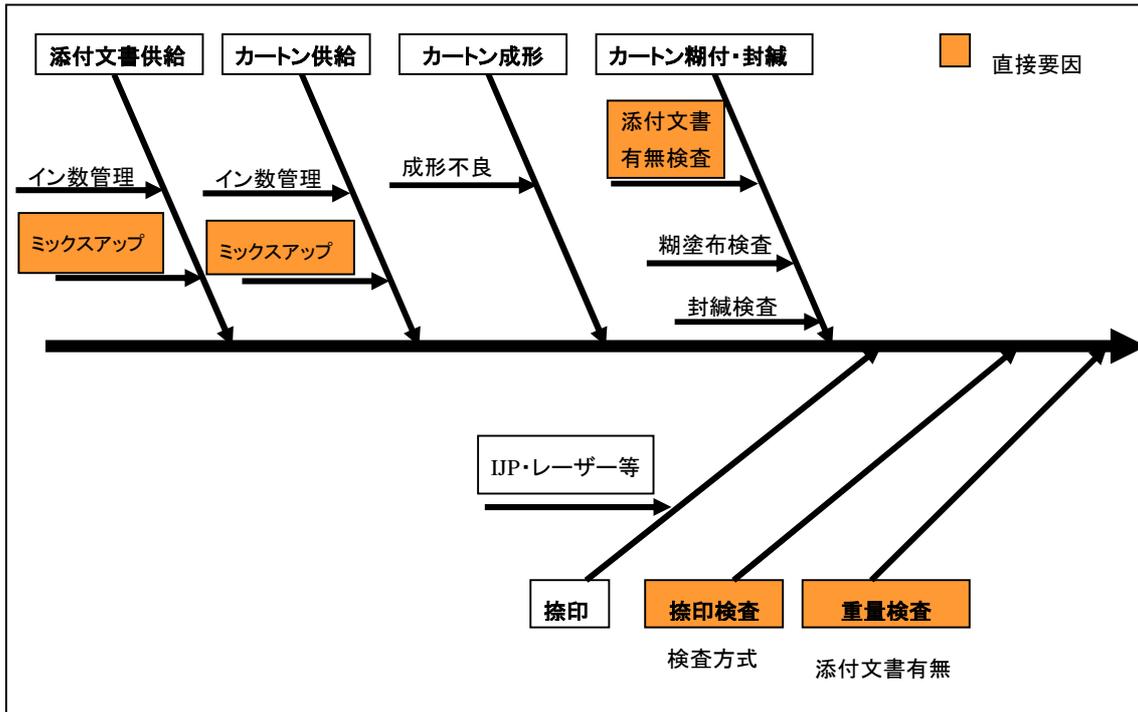


* 温度・圧力に関しては、その計器類を校正する必要がある。

カートナー

カートナーにおいては、製品に直接影響を及ぼす恐れのある直接要因として、検査装置関連(添付文書・カートンバーコード検査, 添付文書有無検査, 糊付け検査, 捺印検査, 重量検査)があげられる。このなかで薬事法違反に関わる添付文書有無検査, 捺印検査, 重量検査が製品に直接影響を与え、バーコード関連検査が異種混入対策として捉えることができるため、直接要因に該当するといえる (Figure 5参照)。

また、その他糊塗布検査, 封緘検査, 駆動系などは間接要因といえる。



VIII まとめ

多様化する包装工程設備の上述した適格性の考え方とメーカーの品質保証との関係については、依然釈然としない方も多いであろう。しかし、包装分科会では、①適格性評価とは「製品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である」という見地②この適格性評価をメーカーの品質保証と区別して適切に行う必要があることの2点に着目し、製品として製造する上で本当に必要な適格性評価の内容とは何であるかを記述した。

「はじめに」にて記述したように、包装工程設備の適格性評価については、今後多くの関係者の意見をいただきながら、議論を深めていきたいと考えている。

以上