

区域内は最小限にとどめることが必要とされる。

異なる区域間では線をシールすることが必要とされることも多い。

電気設備は設置した各種機器の動力源として重要な役割を担っており、配線の明確な表示が出来ているか、あるいは正確な設置が出来ているか、など設備の適格性評価の対象となる。

以上

参考文献

- 1) 電気設備設計施工ハンドブック（電気設備設計施工ハンドブック編集委員会） オーム社
- 2) 笠原 襄・河本 康太郎、工場照明（財団法人 省エネルギーセンター）

第9章 計装と制御

9.1 序論

「計装」という用語は「計測」の実用面から生まれたと言われている。生産現場において温度計、圧力計、流量計、レベル計などを導入し、従来の人間の感に頼らず、客観的なこれらの計測した値によりプロセス情報を得ることによって、生産工程の管理を合理化することが大きな目的である。

一方、「制御」はこれらの値によって、目的に合った結果が得られるように的確に操作することである。

「計装と制御」は医薬品製造において欠かすことの出来ない重要な役割を担っており、これによって医薬品の製造現場はもちろん、生産管理、品質管理、原価管理、環境管理、あるいは安全操業など生産の最適化と安全性を確保出来ることになる。

本章では、計装と制御のGMPにおけるハード対応上から、考慮すべき点についての考え方を示したものであるが、必ずしも本内容に拘束されるものではない。

また、設計者・使用者はGMPを遵守することはもちろんであるが、GMP以外においても、安全、衛生、環境をはじめ、これらに関連する法令や基準を理解し、遵守しなければならない。

9.2 原則

- 1) 計装ならびに制御に用いる機器（以下、計装制御機器）は重要工程及びそれ以降において、原薬や成分に直接接触したり、重要な要因の測定、監視、制御、および記録に用いられるケースも多い。このような場合は、恒常的に正確に作動することを示すため適格性評価が必要となる。

適格性の評価は時として計装機器が正常に作動するかのみには注意が集中する場合がある。

設計時には計測すべき系の状況を的確に把握しているかと言う点に特に注意を払って計測点（方法）を設定する必要があると思います。

- 2) 計装制御機器において接液部を有する場合は、接液部の材質及びその部分の洗浄性について考慮が必要となる。

この他に考慮が必要と思われる点

- ・ 鞘管が破損して汚染源となったり爆発の原因になったりする可能性
- ・ 鞘管に物質が付着して剥がれ異物発生源になる可能性
- ・ 接液部に空隙や皮膜などが生じて正常な値を示さなくなる可能性（系を停止すると無くなる）

防護レベルの観点から考えると、防護レベルⅡでは洗浄方法への配慮や機器の適切な設置場所を考慮する事で対応出来る。

一方、防護レベルⅢでは埋め込み型設備あるいは検出部以外の変換部や伝送部などを防護レベルⅠに設置するなど遠隔設備、あるいは塵埃の蓄積を防ぐ設備などの工夫が必要となる。

3) 計装制御機器における制御系は大きく分類すると、制御機器ハードウェア、システムソフトウェア、およびマンマシンインターフェースの3者から成ると考えることができる。

これらは、それぞれの要素毎に必要とされる設計上の配慮は異なるので、適切な防護水準について要素毎に個別に対応する必要がある。

9.3 計装制御機器の選定

重要工程に使用する計装制御機器はもちろんであるが、それ以外の非重要工程に使用する場合においても、適切な機器の選定が大切となる。

計装制御機器には動作原理の異なるもの、精度により分類されているもの、取付け方法や使用方法の異なるものなど非常に多くの種類のものが存在する。これらの中からそれぞれの目的に合わせて最適なものを選択し、取りつけられ使用されなければならない。

測定する対象や必要とする役割に応じた計装制御機器の選定が、製品の品質を確保する意味でも重要となる。

選定においては、計装制御機器の精度と測定対象の条件、プロセスの許容幅などの関係が重要であると、一般的に言われている。

計装制御機器の選定ポイントとしては下記の点が挙げられる。

① 計装制御機器のレンジ選定

使用する計装制御機器のレンジ選定は、各々の計器の中央付近で測定でき、制御されるようなレンジを選定する。

常用値が25%以下や75%以上であるようなレンジで使用することは、選定上問題があると言える。基本としては最大値が100%をこえない範囲において、常用値がほぼ中央付近にあることが望ましいと考える。

② 精度面からの計装制御機器の選定

必要以上に精度の高い計装制御機器を使用することは、精度に合わせた校正が必要となるばかりでなく、応答性・安定性・保守性などに問題を生じる場合も考えられ好ましいことではない。たとえば微細な振動などにも影響を受けることもあり、必要以上に精度の高い計器は全体として取り扱いが困難になることが多い。

③ 使用環境からの計装制御機器の選定

洗浄が必要な個所には洗浄性の優れた計装制御機器や耐食性の高い材質の計器を採用す

るなど、環境に適した計器を採用することが医薬品の製品品質を確保する意味でも重要となる。

④ 取付場所からの計装制御機器の選定

計装制御機器は定期的な校正や保守が必要となる。このため、取り付け場所を考慮しておかないと校正時などに苦勞することになりかねない。計装制御機器の選定時には取付け場所や取り付け方法なども採用時に検討しておくことが必要である。

9.4 現場計器における検討項目

計装制御機器の中でもとりわけプロセス現場に設置される計装制御機器（以下、現場計器）はプロセスへの関わり方で原薬や成分に直接接触したりすることも多く、汚染防止などに対する配慮がより大切となる。特に重要工程のプロセスに取付けられる現場計器については、さらに慎重な検討が要求される。

現場計器の仕様における重要な検討項目は次の通りである。

1) 封入液

差圧伝送器や圧力伝送器などの現場計器にダイヤフラムカプセル（以下カプセル）に封入されている封入液が、万一外部に漏れることによって製品に混入することも検討に加える必要がある。

この場合の封入液には純水封入や食品添加物を始め、その製品にとって影響のないものを採用しなくてはならない。封入液の選定にあたっては十分に使用者と提供者で打合せすることを勧める。

2) 接液部材質

接液部を持つ各種現場計器においては、差圧伝送器のカプセル、カバーフランジ、プロセスコネクタ、カプセルガasketあるいは電磁流量計における電極などには腐食防止の観点からオーステナイト系ステンレス鋼（SUS304、SUS 316、SUS 316Lなど）を採用する事を勧める。さらにはチタン、タンタル、ハステロイCなどの耐食性の高い材質も用意されている機種もあり、それぞれの化学組成や物理的性質、機械的性質そして耐食性などの観点から検討が必要である。

3) 接液温度

機種によって周囲温度や接液温度の制限もまちまちであり、同一機種においてもカプセルに封じこめられている封入液の種類などで、接液部の温度制限が大きく異なることもある。

測定物との関係を基本に使用温度に適した機種や封入液を選定する。

4) 周囲温度

設置場所の温度も現場計器の性能に大きな影響を与えることになる。

現場計器によって使用可能な周囲温度もまちまちではあるが、差圧伝送器においては、一般的に-40℃～100℃程度である。

このため直射日光にあたらぬ場所に設置するなどの配慮が必要となる。指示計が内装されて

いる計器や防爆形のような特殊なものにはさらに厳しい使用条件となっているので注意が必要である。

5) 測定範囲

流量計やレベル計として使用されている差圧伝送器の場合は、差圧検出カプセルの種類によって測定範囲が変わってくる。使用する範囲に適切なカプセルを選択することが必要となる。

6) その他

必要において、接液部の脱脂洗浄を実施しておく。また、タグプレートやカバーフランジの締付けボルトなども特別にステンレス鋼ボルトを採用するなど製品品質に影響を与える可能性のある部分についてはより耐食性の高いものや安全なものを採用するように心がける。

9.5 取付けと配線・接地

各計器が持っている精度は通常理想的に整った条件においてのデータであり、使用環境によっては計装制御機器の信頼性や精度に影響を及ぼす事があるので十分に注意が必要となる。以下に取付け、配線、接地などの観点から注意点を整理した。

1) . 取付け（設置）

正しい操業が出来るように計装制御機器の設置は正しく行われなければならない。また、導圧管をはじめとする信号の取り出し方法によっては正しい値が得られない場合もあり、メーカーが推奨している取り付け方法を遵守することが大切である。

CIPまたはSIP洗浄などの観点からも耐温度性、接液部の材質、機器や配管材料の清浄さなどの仕様を考慮しておく必要がある。

一方、日常点検や定期点検などメンテナンスのためにも、取り付け取り外しのアクセスが容易であることもあらかじめ考慮しておく必要がある。

足場の悪い所であるとか直射日光などで高温になるような場所、水没する可能性のある場所、外気温が-10℃以下になる場所などには取り付けないよう気をつけ、そのような場合は、それらから離れた場所や安全なところまで信号を取り出すなど、配慮が必要となる。

制御応答性の悪いところは無駄時間が長い場合が多く、いたずらに測定地点から離す事も好ましいことではないので、取付け場所も重要なポイントとなる。

（無駄時間や制御応答性の悪い場合は、ほとんどの場合、測定地点に機器を近づけて設置しなおすと改善される事が多い）

また、圧力伝送器や差圧伝送器は、導圧管により測定流体を導くため、途中で固化したり、腐食性のあるもの、あるいは高温を測定する場合などにはダイヤフラムシール形の圧力（差圧）伝送器（DFS）を使用することを勧める。

このダイヤフラムシール形伝送器は使用条件による特性上の影響を出来るだけ受けないように設計されている。このため今まで測定が困難と考えられていた流体が測定可能となった。しかし、構造的に封入液の容量が一般のものより多く封入されていることもあり、温度変化による

封入液の体積変化が発生し温度誤差を生じることもある。

現場計器の設置や取付けに付いては、取り扱い説明書などを参考に正しく取付ける必要がある。正しい取付けを行うことが正確な測定を行う基本的な要件である。

2) . 配線

多くの現場計器は2線式伝送方法であり、電源配線と信号配線を兼用している。

このため、伝送ループには各種の電源が必要となるが、配線に付いては下記のような注意点である。

- ① 大容量の変圧器、モータあるいは動力用電源などのノイズ源を避けて配線すること。
- ② ノイズの影響を受けやすいと思われる場所に配線する場合には、シールド線を使用するなどノイズ対策を実施する。
- ③ 防水あるいは電線の外傷保護などのために、電線管とダクトを用いて配線することを勧める。
- ④ 有害なガスや液体または溶剤の存在する雰囲気中使用する場合は、これに耐える材料を使用した電線を用いる。
- ⑤ 周囲温度が高い場所に配線する場合も、使用場所にあった電線を検討する。

3) . 接地 (アース)

接地は計装設備における保安上はもちろん計装制御機器を正しく作動させるためにも欠かすことのできない重要な設備である。

一般型の場合は第三種接地工事 (接地抵抗 100Ω) を行うが、本質安全防爆システムを構成する場合は第一種接地工事 (接地抵抗 10Ω 以下) が必要となるので注意が必要である。

また、外部から混入するノイズを減少させるためにも、最短の距離で設置することを勧める。

9.6 防爆

防爆は可燃性ガス対策が中心に記述されていますが、対粉塵防爆についても記述すべきと思います。

また静電気除去技術についても記述していただければ有りがたいように思います。

特に粉塵防爆は医薬品、バルク、添加剤共通の問題であるにも関わらず資料も少ないのでここで述べる意味は大きい様に思います。

1) . 防爆の必要性

防爆用の電気機器は炭坑の坑内で使用していた電気機器から発生した火花が、メタンガスに点火し爆発事故が起こった結果、その安全対策として防爆用の電気機器が考案されるようになった。その後石炭に変わるエネルギーとして石油が登場するに至り、石油精製、石油化学工場で使用される電気設備の防爆化が世界的に要求されるようになった。

日本においては、労働省産業安全研究所において1955年工場電気設備防爆指針が制定された。

これにより工場で働く人の保護と設備の安全を確保するために、そこで取扱う可燃物質およびその使用方法に合った防爆対策について公的機関が示した。

医薬品工場においても、原薬製造工程や製剤工程では引火性溶媒が使用されていることもあり、防爆機器の対応が必要となっている。

2) . 危険場所の考え方

工場や事業所においては、可燃性ガスや引火性液体を取り扱っているために、防爆機器を使用しなければ危険であるような場所を危険場所と呼んでいる。

言い換えれば電気設備の構造や使用に際して、特に配慮を必要とするような量の爆発性雰囲気が存在するか存在する恐れのあるところを指す。

従って爆発性のあるものを取り扱っても、大気中に漏れ出す恐れが全くない場所や漏れ出したとしてもその量が極めて少なければ危険場所とは言わない。

3) . 危険場所の区分

危険雰囲気の存在する時間と頻度に応じて、十分に安全な防爆機器および防爆電気工事方法を選定するため、危険な場所を0種場所、1種場所、2種場所に分類している。

① 0種場所

正常な状態において、爆発性ガスが連続または長時間生成される場所。

例えばふたが開放された引火性液体容器の液面付近。

② 1種場所

正常な状態において、周期的にまたは時々爆発性ガスが生成される場所。

例えば製品の取り出し、ふたの開閉などにより爆発性ガスが放出する開口部付近や点検・修理のために爆発性ガスがしばしば放出する開放部。

③ 2種場所

異常な状態において、爆発性ガスが生成される恐れのある場所。

例えば誤操作によって爆発性ガスが放出する可能性がある場所や容器が劣化などにより破損して爆発性ガスが漏れ出す恐れのある場所。

電気設備を設置する場所で正常および異常な状態において爆発性ガスが放出する可能性がないとみなされる場所を非危険場所という。

したがって、非危険場所とは絶対に安全な場所のみでなく危険になる確率の極めて低い場所を含んでいる場合もある。

4) . 防爆構造の種類

防爆構造には点火源に対する構造的な対応の仕方で下記のような種類に分類されている。

① 耐圧防爆構造

全閉構造で容器内部で爆発性ガスの爆発が起こってもその爆発圧力に耐えかつ外部の爆発性ガスに引火するおそれのない構造。

耐圧防爆構造は機器単体で防爆に対する安全性が確認でき、電気エネルギーの制約を受けないことや特別な保護装置も必要としないことから、1種、2種の危険場所に設置される現場計

器に多く使用されている。

② 本質安全防爆構造

正常時および事故時に発生する電気火花または高温部により爆発性ガスに点火し得ないことが公的機関において点火試験その他によって確認された構造。

本構造は、他の防爆構造が、火花や高温が生じると爆発性雰囲気中に点火する能力があることを前提に原理が考えられているが、それとは異なり火花や高温が生じても、点火能力のない限度に抑制される様に電気回路で工夫されている。

③ 内圧防爆構造

容器の内部に空気または不活性ガスを圧入し、内圧を保持することにより爆発性ガスの侵入を防止した構造。

保護ガスを供給する設備や保護装置を必要とするため、小型機器への適用には適さない。

④ 安全増防爆構造

常時運転中に電気火花あるいは高温を生じないように安全度を増加した構造。

安全度を増加する措置が有効に取り入れることができる電気機器のみに適用できる。

⑤ 油入防爆構造

電気機器の火花あるいはアークを発生する部分を油中に納め、油面上に存在する爆発性ガスに引火するおそれのないようにした構造。

点火源と爆発性雰囲気とを隔離するという点では内圧防爆構造と同じ考えによるものであるが、内圧防爆構造は空気または不活性ガスを使用するのに対し、油入防爆構造では油を使用する点が異なる。

実際の運用面において、各種の防爆電気技術が実用化され、防爆構造として法的に定められているが、危険場所の各種別に適用する電気機器の防爆構造については法的定めはない。

一般的には防爆指針他の推奨基準が知られている。下記に『ユーザのための工場防爆電気設備ガイド（ガス防爆—1994）』で推奨しているものを示す。

電気機器の防爆構造の種類		使用に適する危険場所の種別		
準拠規格	防爆構造の種類	0種場所	1種場所	2種場所
構造規格	本質安全防爆構造 (i)	□	□	□
	耐圧防爆構造 (d)	×	□	□
	内圧防爆構造 (f)	×	□	□
	安全増防爆構造 (e)	×	□	□
	油入防爆構造 (o)	×	□	□
	特殊防爆構造 (s)	×	—	—

技術的基準	本質安全防爆構造 (ia)	□	□	□
	本質安全防爆構造 (ib)	×	□	□
	耐圧防爆構造 (d)	×	□	□
	内圧防爆構造 (p)	×	□	□
	安全増防爆構造 (e)	×	□	□
	油入防爆構造 (o)	×	□	□
	特殊防爆構造 (s)	—	—	—

□：適するもの

□：法規では容認されているが避けたいもの

×：適用されている防爆原理によって適否を判断するもの

5) . 医薬品工場における防爆の対応

医薬品製造においては、原薬工場で有機溶剤を使用する場合や、製剤工場での増粒工程における粉塵爆発への対応、コーティング工程における爆発性溶剤への対応など、製造区域の管理や使用する溶剤にもよるが、防爆の対象となる事が多い。

危険場所の区分としては、正常状態で爆発性ガスが漏出することはなく、一般的には2種場所と考えて良い。

また、耐圧防爆と本質安全防爆のいずれで対応するかは各々の特徴や必要な設備、工事を十分に検討する必要がある。

石油精製プラントや石油化学プラントのように設備そのものが巨大な場合は、計装制御機器そのものが比較的大きく重厚な耐圧防爆での対応が多いが、医薬品製造の場合は設備が比較的に小型であるため、そこに重厚な耐圧防爆の機器を何台も取付けることが難しい場合もあり、本質安全防爆での対応を選択するケースも多くなっている。

また、本質安全防爆用の機器は非危険場所の機器との互換性があるため管理しやすい事もある。

一方、本質安全防爆の場合はバリヤラックが別途必要となることや、一般工事と本質安全防爆工事と独立させるなどの配慮が必要となり、耐圧防爆での対応の方が対応し易いと言う面もある。

耐圧防爆か、本質安全防爆かは、計装機器全体の考え方にも影響を与えることにもなる。このため、他設備の状況などを加えて判断するとともに所轄の消防署とも相談したうえで決定する事が望ましい。

9.7 計装用空気

計装用空気は電気式の作動機器における電源同様、空気を作動源とする計装制御機器（以下空気作動機器）に重要な動力源であり、その圧縮機器構成、空気源品質は非常に重要である。

圧縮空気に混入する不純物成分は電源に入るノイズや電源変動などと異なり、いったん空気回路や計器回路に混入した場合、ほとんど外部に放出されることはなく、空気作動機器に悪影響を与えることになる。

圧縮空気中に混入する主な不純物成分が、空気作動機器に何らかの悪影響を及ぼすと思われる成分の値の一例を下記に示す。

1. 固形物（ゴミ、ダスト）の粒径は最大 $5\mu\text{m}$ 。
2. 露天は、周囲温度より 10°C 以上低いこと。
3. 油分量は 1ppm 以下。
4. 有害ガス濃度は、 $1\sim 50\text{ppm}$ 以下。
5. 供給圧力に保持力があり、変動が少ないこと。

これらの相乗作用を考えると上記の値以上に厳しい管理をする必要がある。

計装空気が製品と接触することはほとんど考えられなく、Baselineにおいても計装空気系は通常のエンジニアリングにおける品質管理に基づいて設計されるべきであると述べられている。

9.8 校正作業（キャリブレーション）

1) . キャリブレーション実施にあたって

計装制御機器はプロセス中の干渉要因、外部環境の変化、計装制御機器そのものの経年劣化などのため、その信頼性や再現性、故障の可能性などに変化が生じて行く。これらの事に起因してその結果として、測定誤差が生じることになる。この誤差を放置すると生産活動に大きな影響を与えかねない。

計装制御機器が正しく作動し、正しい値で運用されることが品質の安定した医薬品製造を恒常的に製造することにつながっていく。

キャリブレーションは「計測機器を標準器あるいは標準試料と比較してその誤差が基準以内にあることを確認する」作業である。万一、基準を外れてしまった場合は、その計装制御機器は使用不能であり、基準内にある他の計器を使用するか、基準を外れた計器を再調整して使用する必要がある。

重要計装制御機器のキャリブレーションは定期的なプログラムの中に組込まれる必要がある。キャリブレーション作業は必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料などを用いて実施する。さらにはキャリブレーション作業は承認された手順によって実施されその結果は文書化することが必要である。これにより安定的、客観的な値を得ることを保証し、証拠として提供する事ができる。

2) . キャリブレーション実施の体制

キャリブレーションはGMP上、重要な項目となっており、製造管理責任者あるいは品質管理責任者の業務にも含まれている。実施に際してはキャリブレーション体制を確立し各部門毎に責

任者を明確にしておく必要がある。これらはキャリブレーション組織図として作成しておく。

近年、キャリブレーション作業を専門業者等に委託する場合も増えている。専門業者によるキャリブレーション作業は経験豊富な作業員により、高度な作業が期待できるだけでなく、計装制御機器の取り付け状況へのアドバイス、センサーの絶縁状況等の点検をはじめ計装制御機器そのものの寿命予測なども希望によって実施してもらうことも出来るため、積極的に活用することも検討したい。しかし基本的な考え方や実施方法、時期（期間）等は自社のSOPで定義しておく必要がある。また、専門業者に全て任せっぱなしではなく、日常点検などは自社で実施するなど、自社での作業、業者に委託する作業なども明確にしておくことも大切である。

3) . キャリブレーション作業の考え方

GMP規則では全ての計装制御機器がキャリブレーションの対象になっているわけではなく、「品質に大きな影響を与えるパラメータを測定する計装制御機器」に対して実施することになっている。しかし、管理上取り付けているような計器、例えば工程監視用計器や保守・点検上必要な計器、環境管理や安全上取り付けている計器などについても、適度な周期でキャリブレーションを実施しておくことをすすめる。

計装制御機器は時間とともに指示値が変動することがあり、種類によっては劣化スピードの早いものもある。使用している計装制御機器の指示が正しいものであるかを保証することは重要なことである。

キャリブレーションを実施するにあたって下記のことを考慮する。

(1) キャリブレーション対象計器の抽出と作業周期について

前述の「品質に大きな影響を与えるパラメータを測定する計装制御機器」が対象となるが、工程管理やそのほかの管理用で使っている計器にもキャリブレーションを実施する配慮が必要である。

対象計装制御機器の重要度を評価し、その結果によって作業方法や作業周期（キャリブレーションの間隔）を決定することが望ましい。

一般的にはキャリブレーション周期を1年と設定している事が多いが、一義的に1年とするのではなく重要度の分析を行っていくつかのランクに分けてキャリブレーション周期を決定するなど、科学的根拠に基づいた周期の設定が望まれる。

1例としてPDAの資料（1997原薬GMP研究報告）を参考として、下記のような分類をしてみた。

Aランク：製品品質に重大な影響を及ぼすパラメータの測定

Bランク：品質管理用、製造管理用のパラメータの測定

Cランク：機器設備の稼動状態の監視用

Dランク：環境管理・安全管理用の監視用

上記のランクによってキャリブレーション周期と作業内容を決定する。

(2) キャリブレーションの方法

キャリブレーション作業には下記のように2つに分けることができる。

- ①計装制御機器単体ごとのキャリブレーション
- ②ループ全体のキャリブレーション

キャリブレーション作業を実施するにあたってはそれらを構成する各々の計装制御機器を単体で実施するか、ループを構成する計装制御機器を一括でキャリブレーションを実施するか、あるいは両方とも行うかを決めておく必要がある。

ループ単位でキャリブレーションを行う時のメリットとしては

- ・単体機器の接続による誤差を減少できる。
- ・全体としてキャリブレーションの時間を短縮できる。
- ・キャリブレーションの数を減らすことができる。
- ・機器の取り外し、配線の取り外しなどを行うことがなく、キャリブレーション作業によるトラブルが軽減できる。一方、デメリットとしては
- ・ループを構成する中の1台の計装制御機器が許容範囲を外れている場合でもこれを見逃すこともあり、この結果、応答の不安定さが生じ応答の直線性が得られないケースも生じる。
- ・ループ内の単体機器が交換されたときは再度ループ全体のキャリブレーションが必要となる。

一般的には予測的バリデーション時には、計装制御機器単体のキャリブレーションとループ全体のキャリブレーションの双方を実施し、その後の定期的なバリデーション時はループ全体としてのキャリブレーションを実施することが多い。

(3) キャリブレーションのポイント数と位置

キャリブレーションの測定ポイントは使用範囲で3点以上とされているが、計装制御機器が持っているリニアリティー（直線性）によって判断することも必要である。直線性が低いものや劣化の早いものにおいては5点程度の測定を実施することが望ましい。

ブルドン管式圧力計やPH計のようにヒステリシスがある計器のキャリブレーションの場合は上昇と下降の両方を測定することも必要となる。

また、キャリブレーションを行う値としては、一般的には使用範囲（使用レンジ）の0%、50%、100%であるが、常用点とその前後10%、あるいはそれに0%、100%を加え5ポイントとする場合もある。

どの方法を取るかはあらかじめその方針を定めてSOPに作業手順なども含めて記述しておく。

(4) . トレーザビリティ

キャリブレーションを実施した計装制御機器は、承認基準までトレース（追跡調査）が出来るようにしておく事が求められている。

このため作業に使用した測定器、その作業用測定器を校正した校正用標準器、それを校正した

照合用標準機、そして照合用標準機と国家標準との関係を逐次、証明するトレーサビリティ証明が求められる。

一方、国家標準がないものについては、何を基準としたかを明確にしておくことが必要となっている。公的機関の関連を図8.1に示す。

トレーサビリティを証明するには図8.1の通り、国家標準のあるものについては、国家標準までの逐一の証明が必要となるが、実際の運用においては常用標準器あるいは二次標準器において、国家標準とのトレーサビリティが取れている旨の宣言を行うことで運用している場合も見られる。

これらの運用に付いては、あらかじめその方針を明確にして、SOPに盛り込んでおく必要がある。

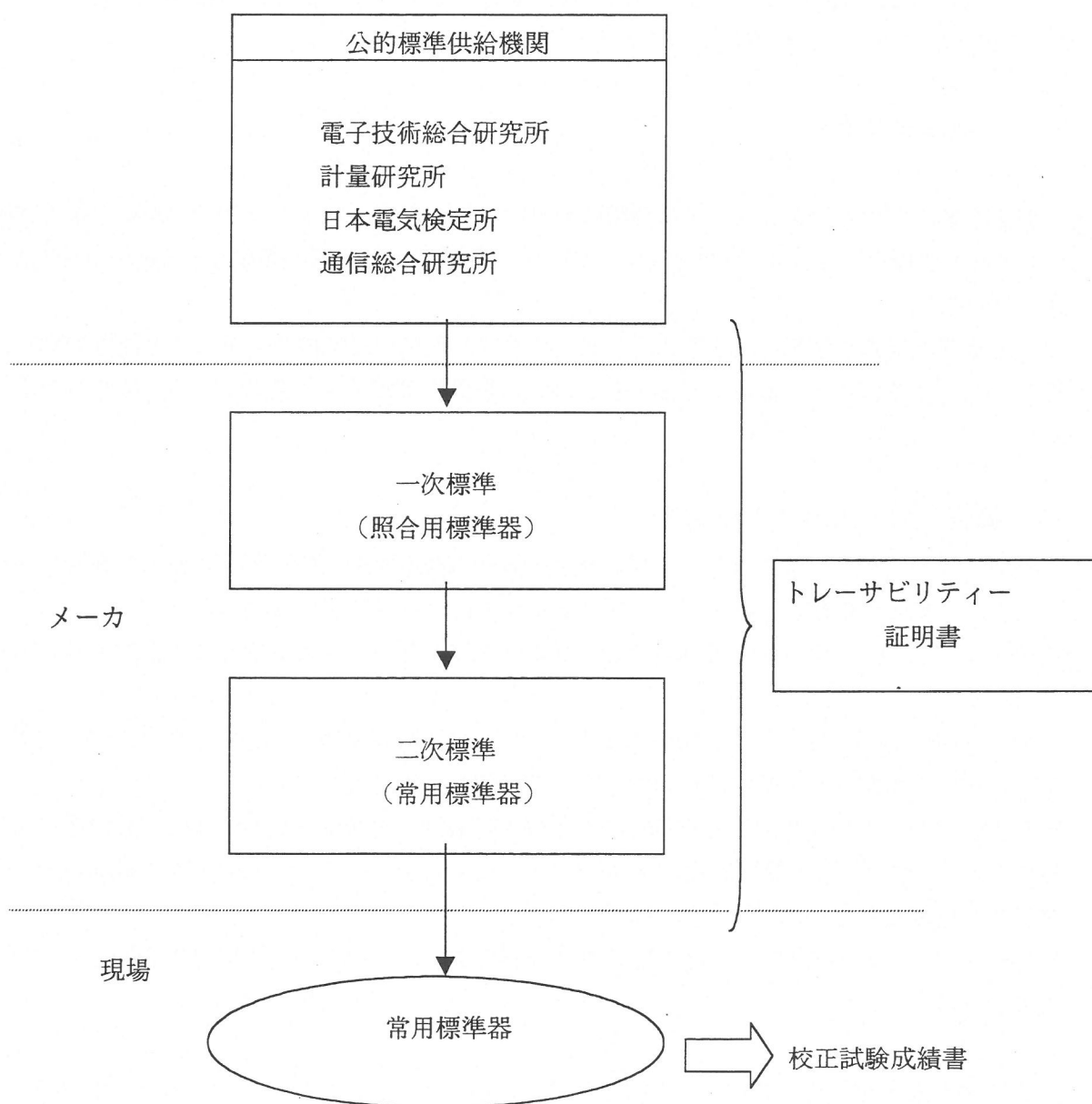


図8.1 トレーサビリティ体系

(5) . キャリブレーション実施記録書の作成

キャリブレーションの実施記録書は、バリデーション関連資料の中でも非常に重要なものである。

キャリブレーション実施記録書には、キャリブレーション実施時に使用した標準器をはじめ、使用した測定機器の計器形名、メーカー名、計器番号（シリアル番号）等を記載しておく。このキャリブレーション実施記録書には、担当者および承認者など必要なメンバーの署名をしておくことも忘れてはならない。

また、特に重要計器については作業の実施証明として、上記に加え有効期限などを書いたプレートを計器の見やすい場所に貼っておくことも必要なことである。

9. 9 制御システム

製薬企業におけるコンピュータの利用は今日ではますます広がっており、医薬品の製造現場を始めどの段階においても、IT技術やコンピュータが使用され、生産の最適化や運転の自動化が進んでいる。

ここでは原薬製造に使用される専用コンピュータで一般的には制御システム（分散型制御システム・CS）と呼ばれているコンピュータシステムを例に考慮すべき点についての考え方を示した。

1) . 制御システムハードウェア

制御システムのハードウェアは、プロセスの制御機能を実際に執り行う物理的な機器が中心となる。これらは典型的にはマイクロプロセッサによって制御されるものが多い。制御システムのハードウェアそのものは、プロセスに直接さらされる場合はほとんど考えられない。

しかし、防護レベルⅡ、あるいは防護レベルⅢにおける現場制御を実施する場合には、制御コントローラを密閉された筐体に収納するなどの配慮が必要となる。

重要機能やモジュールは、より詳細なハードウェア設計仕様書やモジュール仕様書が必要である。また、機器単体の試験成績書も必要となる。そしてソフトウェアと合わせて機能設計・機能テストを実施しなければならない。

制御システムのハードウェアの設計とテストは通常のエンジニアリングの品質管理に基づいて実施する事で良い。

計装制御機器及び制御方法などへの要求仕様は、多くの場合、制御システムのハードウェアの選定やコストに影響を及ぼすことになる。

計装制御機器の基準、またはどこまで自動化し、どこまで人が対応するのかといった自動化の範囲などにより、この選定条件やコストが変わってくることになる。

このため、あらかじめ十分な検討が必要となる。

2) . 制御システムソフトウェア

制御システムのソフトウェアは重要パラメータの測定、管理、制御、および記録など大事な役割を担っている。

制御システムのソフトウェアは典型的には、オペレーティングシステム（OS）とファームウェアと下記のもので出来ている。

- ① 標準ソフトウェア
- ② ユーザー定義ソフトウェア
- ③ カスタムビルドソフトウェア（特注ソフト）

(1) OS、ファームウェアおよび標準ソフトウェア；

これらはほとんどの場合、ベンダー（制御システムメーカー）によって提供される事になる。装置の所有者はこのソフトウェアが厚生省令として発行されている「コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン」（以下ガイドライン）やGAMPガイドなどに定義されている一定の開発手順や品質管理基準に基づいて開発されたと言うことを確認しておく事必要がある。

必要に応じてベンダーの査察も実施を検討する。そのベンダーの品質管理体制、チェック方法などあらかじめ確認しておく。また、ベンダーの開発手順（SOP）、ソフトウェアの品質管理基準、文書化手順や変更管理などにも注意を払うことが必要となる。

ベンダー査察を実施するか、あるいはどの程度まで行うかは、そのベンダーの過去の実績やソフトウェアの重要度によって判断すべきである。

ソフトウェアが完成したら、機能試験をガイドラインやGAMPガイドあるいは自社の確認方法などにそって個々のアプリケーション単位で実施していく。

(2) ユーザー定義ソフトと特注ソフト：

ユーザー定義ソフトウェアは、あらかじめ用意されている各種のソフトウェアモジュール（機能ブロック）をユーザーの必要とする機能を実現する様に組み合わせることによって製造されたものである。

これらの機能ブロックについてはメーカー側ですでに機能確認が終っていることが多く、むしろ必要とした機能がうまく実現できているかを確認することが重要となる。

一方、特注ソフトは特定のアプリケーションに対して必要な、特別に開発したソフトであり、一品料理的なものが多い。これらは機能仕様段階からしっかりとしたドキュメントを作成し、モジュール単位でのデバッグ、機能毎のデバッグ等を十分に実施する必要がある。

特に重要機能やモジュールは、バリデーションを実施してその結果を文書化することが必要とされる。

プロセスの制御形式は、どんなタイプのソフトウェアが必要とされるかを決定する要因となる。また、ソフトウェアの要求仕様はどんなシステムが選ばれるべきかを決定することもある。主な考慮すべきポイントは下記の通り。

- ① I/O点数
- ② 処方管理などバッチ機能があるかどうか（複数品目への対応が必要か）
- ③ 数学的または統計学的な機能が必要かどうか
- ④ バッチ報や日報・月報などのレポート機能かどうか（特に制御システムが上位の情報システム系にインテグレートされる場合）
- ⑤ 高度制御技術が必要かどうか（ニューラルネットワーク、スケジュール管理、無駄時間制御など）

(3) オペレータインターフェース

オペレータインターフェースの設計は、単にどんなディスプレイを選ぶかという観点だけではなく、作業員の操作性やメンテナンス性、あるいは従来の運転との継続性など広範囲な観点で選択する必要がある。

オペレータコンソールを始めとするオペレータインターフェースは、他の制御機器ハードウェアよりも比較的過程に近い場所に設置され、プロセスに接することもある。このため、プロセスの要求仕様によっては、現場オペコンが必要なのか、遠隔制御が適切なのかということも検討しておく必要がある。

また、キーボードの選定は非常に重要である。電気的な規格によっては、シールドタイプのキーボードの採用が必要となる。これらは洗浄が困難な場合も多く、その取り付け方法はあらかじめ十分に検討しておく必要がある。

オペレータインターフェースは文字通り、プロセスと人との大事な仲介者であり、毎日使用するものである。できれば人間工学的にも優れた形状であることが望ましい。

(4) 制御システムとコンピュータバリデーション

制御システムをはじめ、コンピュータが製薬企業にとって重要な役割を担っていることは前述した通りであるが、重要な役割であればあるほどそのコンピュータが常に正しく作動する事が求められてくる。この為、今日ではコンピュータバリデーションの重要性の認識が高まり、コンピュータによる大きなトラブルは未然に防ぐことが出来ていると考えられている。

コンピュータバリデーションを実施することは、企業にとって費用もかかりデメリットが多いという印象を持たれる場合があるが、システムの開発から運用にいたるまでを正確な手順によって明確にすることは、故障した場合の要因分析を容易にし、リスクを最小限に押さえることが出来る。また、運用手順を明確にすることも人の移動に伴う混乱を避けられるなど、製薬

企業にとっても大きなメリットを生むことに繋がっている。

さらには、1997年8月に米国で施行された電子記録・電子承認（21CFR Part11）により、コンピュータにより作成されたデータや文書のうち重要な物は、従来のように紙で書かれた物と同等の信頼性が求められることになった。このためセキュリティー、アクセスの制限、変更や修正の監査証跡（Audit Trail）が求められるようになった。

本省ではコンピュータバリデーションや21CFR Part11の詳細に付いては省くが、厚生省のガイドラインやGAMPに基づいたコンピュータバリデーションを正しく運用し、コンピュータシステムが常に正しく作動することを保証する必要があることを述べておく。

以上

参考文献

- 1) 松山 裕, 実用工業計測（日刊工業新聞社）
- 2) 野坂康雄, 工業計測システム入門（東海大学出版会）
- 3) 横河電機製作所, 工業計測ハンドブック（東京電機大学出版部）
- 4) 日本医薬品原薬工業会, 第11回GMP実務担当者研修会資料（日本医薬品原薬工業会GMP委員会）
- 5) 川村 邦夫, 医薬品開発・製造におけるバリデーションの実際（薬事時報社）
- 6) 荻原 健一, 第14回インターフェックスジャパン専門技術セミナーテキストIPJ-9
コンピュータバリデーションのグローバル対応と-21 CFR Part11を始めとする今後の展望
- 7) 金子 聡ほか, PHARM TECH JAPAN- 2001年1月号 (Vol.17/No.1) 株式会社 じほう
コンピュータバリデーションについて
- 8) 荻原 健一ほか, PHARM TECH JAPAN- 2001年8月号 (Vol. 17/No. 9) 株式会社 じほう
21 CFR Part11とERBの動向と制御システムにおける対応例

第10章 適格性評価

10.1 序論

「バリデーション基準（平成7年3月1日 薬発第158号）」（以下「バリデーション基準」という）では、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。」としていて、構造設備いわゆるハードもバリデーションの対象としている。日・米・EU3極のGMP規制の調和を図るために、ICH（日・米・EU 医薬品規制調和国際会議）で作成された「原薬GMPのガイドライン」（平成13年11月2日 薬発1200号）（以下「ガイドライン」という）で、「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た作業に適用すること」と述べており、以下の作業を上げている。

- 製造工程
- 洗淨手順
- 分析法
- 工程内試験手順
- コンピュータ化システム

ハードに関しては「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。」として、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）を規定している。

また用語の定義で、「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。」とも記されている。

以上から、構造設備に関するバリデーションとは、「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使用される装置及び付帯設備について「適格性評価」を行うことであるといえる。したがって本章の標題を「適格性評価」とする。

また、「バリデーション基準」、「ガイドライン」では、バリデーションは医薬品製造業者が責任を持って実施する立場で記述されており、構造設備の設計・製作・施工・試運転を担当するハード企業は、「適格性評価」の実施を支援・協力及び受託する立場にあるといえる。

10.2 適格性評価の適用対象

上述のように「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た作業に適用すること」と述べていることから、ハードの適格性評価についていえば「重要であると判断された作業に使用される構造設備について、原薬の品質及び純度に関して重要な影響を及ぼすと判断された重要な「機能」に適用すること。「機能」の具体的な評価の対象は重要な「工程パラメータ」となる」と解釈できる。

ここでいう「機能」について、「バリデーションの理解のために」（注）で以下のように述べている。

「機能とは働きを意味する。機構とは働き現す仕組みである。医薬品の製造では多くの設備装置を使用するが、これは設備装置の持つ機能を利用すると言い換えることができる」
 またパラメータについては、「ガイドライン」で以下のように述べている。

「重要なパラメーター・特性は、通常、開発段階中に又は実績データにより確認し、再現性のある作業に必要な範囲を定義すること。これには以下の事項が含まれる。

- 製品特性からみた原薬の特徴：
- 原薬の重要な品質特性に影響を与えるおそれのある工程パラメータの確認：
- 日常的な生産及び工程管理への使用が予定されている各重要工程パラメータの範囲の決定：

図 10 - 1 に、原薬の品質と純度管理を目的とした特性要因図と、各要因中「製造を支援するシステム」のうち空調処理システムの要因分析の一例を示す。この例では空調処理システムが、原薬の製品品質と純度に影響を与える可能性がある「直接パラメータ」として室内温度、相対湿度、空気清浄度、室圧・差圧の 4 つを上げ、それぞれの「間接パラメータ」を整理している。そして、この製品の場合は実績データをもとに、直接パラメータの中から重要な「工程パラメータ」を相対湿度とした例である。

この例の場合、適格性評価の対象となる空調処理システムの重要な工程パラメーターは相対湿度で、モニター可能な湿度検出器、必要であれば記録計、警報器などを備える。これらの機器は「校正」の対象となる。おなじく脱水反応の例を図 10 - 2 に示した。

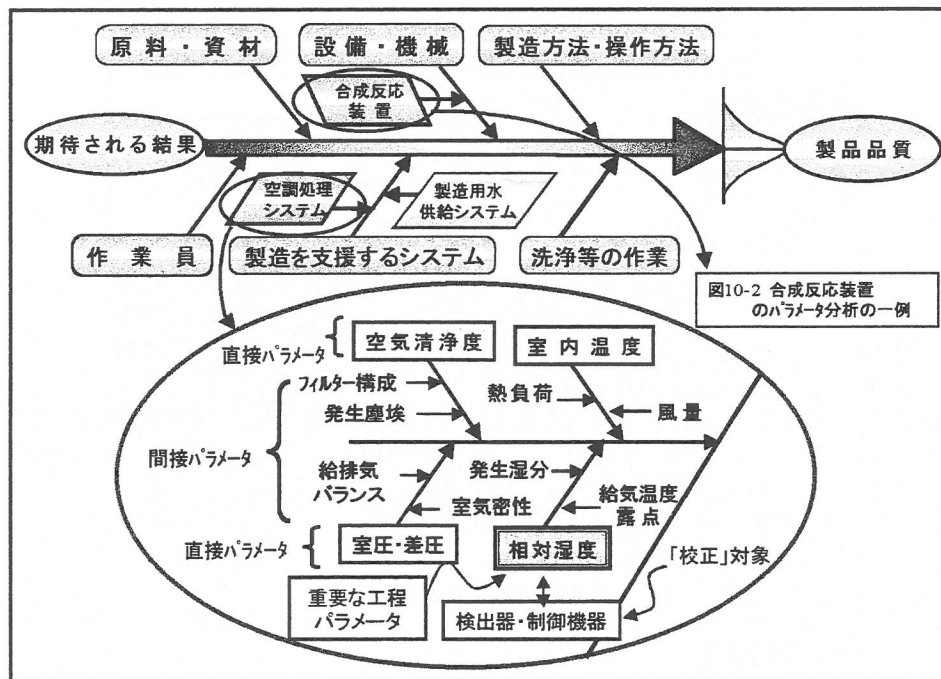


図 10-1 原薬の製品特性と純度管理を目的とした特性要因図
 (空調処理システムのパラメータ分析の例)

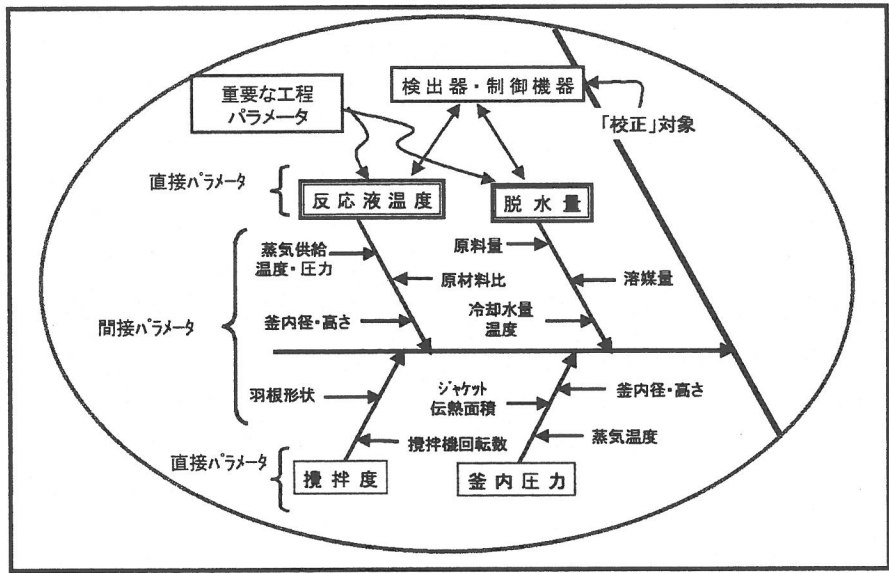


図 10-2 合成反応(脱水反応)装置のパラメータ分析の例

適格性評価を行うに際して、全ての構造設備を対象に、設計、製作、施工、試運転の全工程を通じて、ハード企業が ISO9000's などのシステムを用いて品質管理を行うことが前提となる。

これらの品質管理行為である「設計審査、試験、検査、試運転」と適格性評価との関係を、設計、製作、施工、試運転というプロジェクトの時系列と文書階層のイメージで整理した図(図 10-3)及び、本指針が対象とする原薬工場建設プロジェクトのハードに関する所要文書の例を一覧表として表 10-1 に示す。

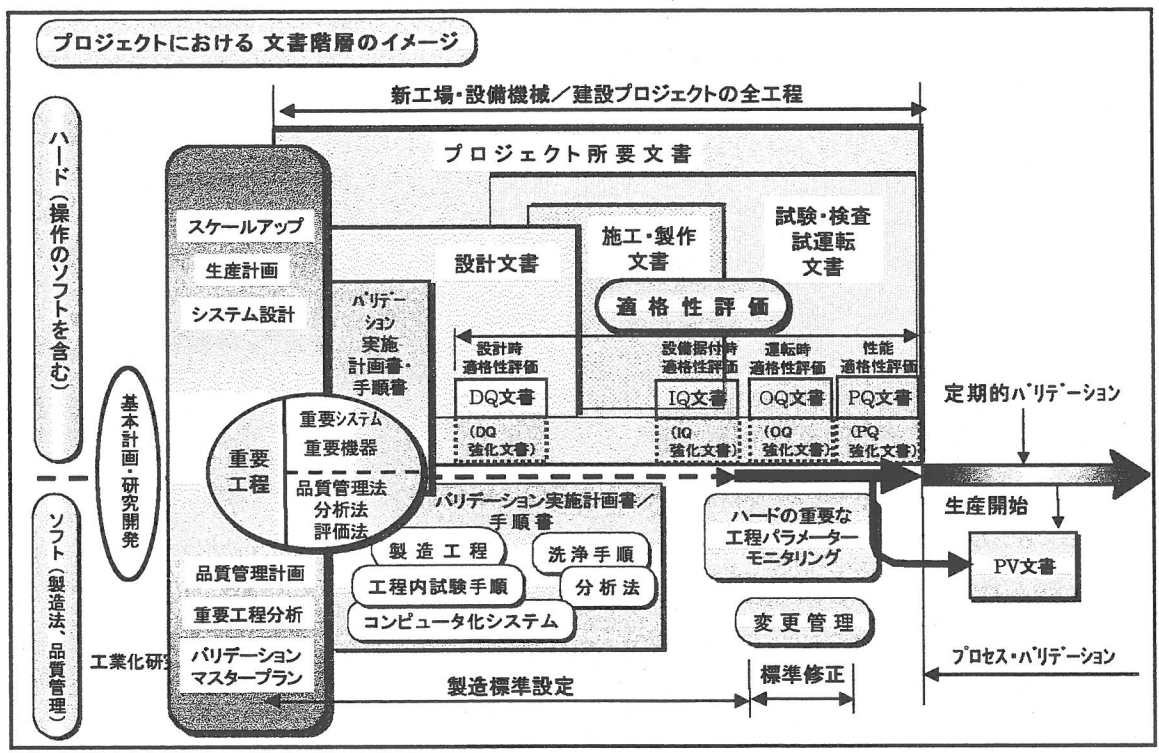


図 10-3 プロジェクトにおける文書階層のイメージ