

6) その他

必要に応じて、接薬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。

9.6 取付けと配線・接地

計器が持っている精度は理想的な条件下においてのデータであることも多く、取付け状況などにより計装機器の精度に影響を及ぼす場合もあるので十分な注意が必要となる。

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）

正しい測定が出来るように計装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。

また、SIP洗浄などが行われるラインにおいては耐熱性、接薬部の材質、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。

足場の悪い所や高温になるような場所への設置は極力避け、やむを得ず取付ける必要がある場合は、安全なところまで信号を取り出すなどの配慮が必要となる。このような場合には検出部と伝送部が分離された形式を選択することを勧める。

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、腐食性があるもの、高温を測定する場合などにはダイヤフラムシール（DFS）形の圧力（差圧）伝送器を使用することが望ましい。

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おり、このため、温度変化による誤差を生じやすいので、使用する場合はあらかじめ十分な検討を行っておく必要がある。

現場計器の設置に付いては、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。

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が挙げられる。

- ・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。

- ・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。
- ・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。
- ・有害なガスや液体または溶剤の存在する雰囲気で使用する場合は、これに耐える材料を使用した電線を用いる。
- ・周囲温度が高い場所に配線する場合も、耐熱性の高い被服の電線を選択するなど設置場所にあった電線を使用する。

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D種接地工事（接地抵抗100Ω以下）を行うが、本質安全防爆システムを構成する場合はA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。

9.7 防爆

1. 防爆の必要性

防爆の電機機器の考え方はかつて、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、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。

医薬品固形製剤工場においても、可燃性物質による粉塵爆発や引火性溶媒による爆発などの危険性もあり、防爆機器の対応が必要である。

2. 危険場所の考え方

可燃性ガスや引火性液体を取り扱っている工場や事業所など、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。

消防法で規程する危険物を指定数量以上使用または貯蔵する場合、危険場所となる。

3. 危険場所の区分

危険雰囲気が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、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。

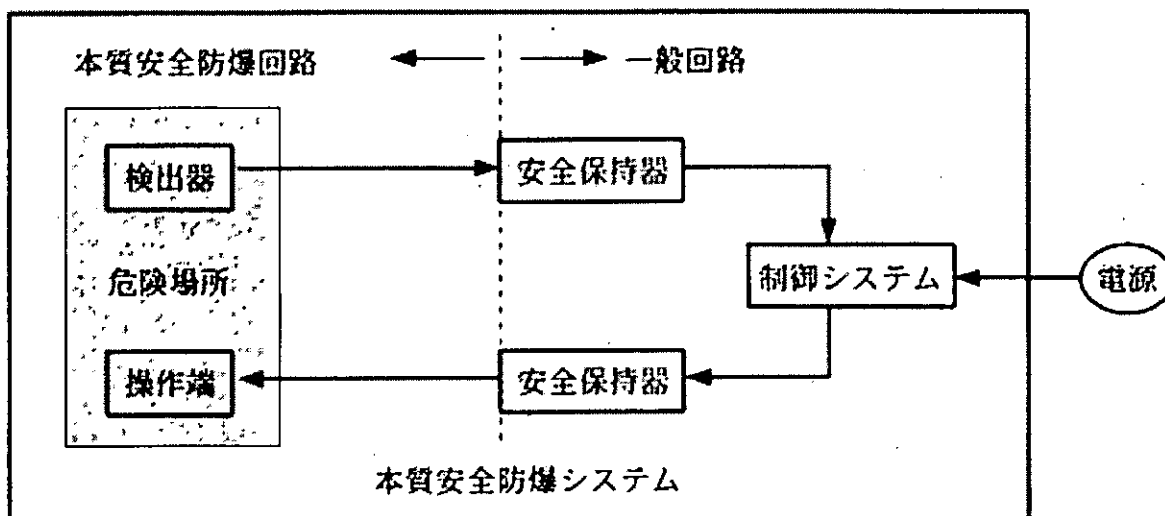


図 9.3 本質安全防爆システム構成例

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。

⑥ 特殊防爆構造

上記①～⑤以外の原理による防爆構造で、防爆性能を有することが試験などにより確認された構造のもの。火花の発生又は加熱によって爆発性雰囲気に点火する恐れのある部分を、爆発性雰囲気に点火できないような方法でコンパウンドの中に閉じ込めた樹脂充填防爆構造などがある。

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。表9.9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。

表9.9 ユーザのための工場防爆電気設備ガイド（ガス防爆—1994）

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

注1：（）内は防爆構造の種類を表す「防爆記号」

注2：特殊防爆構造の電気機器は、他の防爆構造と複合して適用されるものが多く、その防爆構造によって適する危険場所が決まる。

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、製剤工場での造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。

製剤工場における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。医薬品製造の場合は設備が比較的に小型であるため、耐圧防爆の機器を取付けることが困難な場合もあり、本質安全防爆での対応を選択するケースが多く、また、清浄化(ゴミをためさせない)構造を考慮すると、耐圧防爆より構

造がシンプルな本質安全防爆構造の採用が望ましいと考えられる。

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という事もある。

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、耐圧防爆の方が計装面で特別な配慮をする必要が無い為に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。

9.8 計装用電源と空気

1. 計装用電源

計装設備の電源は、商用または無停電電源装置(CVCF:Constant Voltage Constant Frequency)から供給するが、重要なプロセスの計装設備には、ほとんどの場合、無停電電源装置を使用している。

また、緊急時のインターロック用回路(緊急停止シーケンス回路)の電源は、直流100Vが採用されることが多く、これは、バッテリーと直結した信頼性の高い無停電電源を得られることと、直流48V または 24V に比べリレーやリミットスイッチの接点表面にできる酸化皮膜を破りやすく、接触不良による誤動作が少なく、配線抵抗増加の影響も受け難いためと考えられている。

一般商用電源で使用するパソコンなどには、瞬時停電による保存データの破壊などを避けるため、小型交流無停電電源装置(UPS:Uninterrupt Power Supply)を組み合わせる。

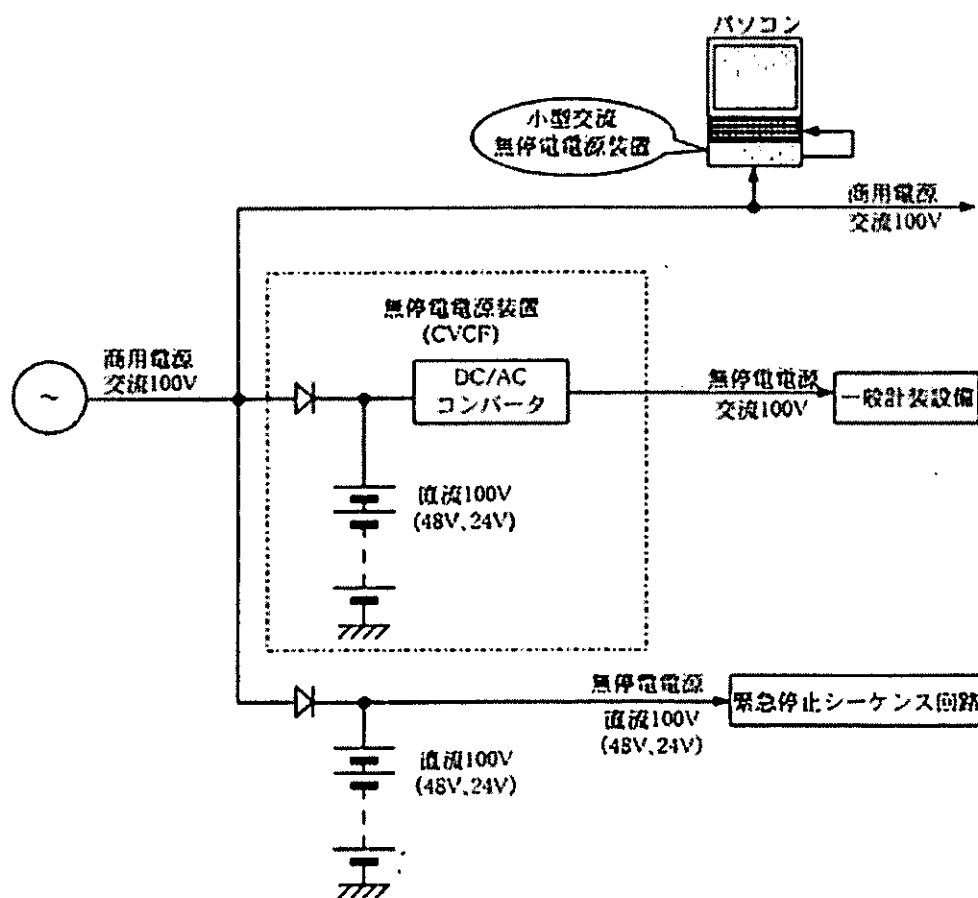


図9.4 計装用電源の例

2. 計装用空気源

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

圧縮空気に混入する汚染物等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汚染物等が、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管理基準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. 露点は、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、1～50ppm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、ISPEのベースラインガイド

(Vol2. 1998年)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。

計装用空気源は、空気式計器や空気作動弁の空気回路の絞りやノズルの内径が、0.1～1.0mm程度と細いためゴミの付着と詰まりを避け、ノズル部分での断熱膨張による冷却効果で氷結する危険を防ぐため、固形分、油分、水分、腐蝕性ガスなどの無い清浄空気でなければならない。

図9.5は、空気源装置の構成例を示す。カーボンや油が混入しないロータリー式スクルー空気圧縮機、除湿器の充填剤が空气中に混入しない冷凍式ドライヤ、最終フィルタ(図9.5のフィルタ3)のメッシュは5 μ mが望ましいとされ、空気の露点は、周囲温度などを考慮して決定することが望ましい。

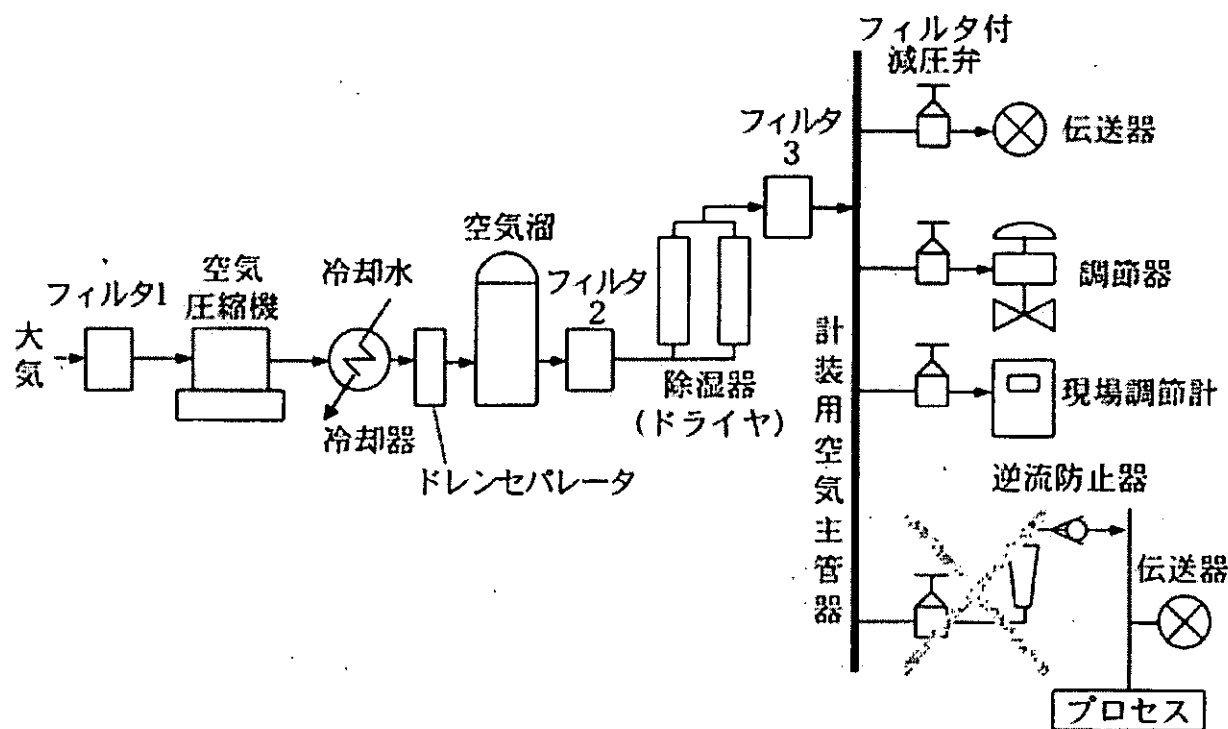


図9.5 計装用空気源系統

9.9 校正（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

計装機器はプロセス中の干渉要因、外部環境の変化、計装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。

ICHの原薬ガイドラインでは5.3項に「校正」に関して記述されているが、主なポイントは次の通りである。

- ・ 中間体・原薬の品質を保証するために重要な制御、秤量、測定、モニタリング及び試験の各装置については、文書による手順及び計画に従って校正を行うこと。
- ・ 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。
- ・ 上述の校正の記録は保管すること。
- ・ 重要な装置については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。
- ・ 校正基準に適合しない計測器は使用しないこと。
- ・ 重要な計測器について承認された校正の標準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が前回の校正以降において当該計測器を用いて生産した中間体・原薬の品質に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。

この為、重要計装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いる。実施に際してはキャリブレーション体制を確立し責任者を明確にしておく必要がある。

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、

計装機器の取り付け状況へのアドバイス、センサの絶縁状況等の点検をはじめ計装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るということではなく、日常点検などは自社で実施するなど、自社で実施する作業、業者に委託する作業を明確にしておくことも大切である。専門業者等に委託する場合でも、その結果を入手し、しかるべき責任者が内容を確認する必要がある。

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、適切な周期でキャリブレーションを実施しておくことが望ましい。

計装機器は原理上、時間とともに指示値が変動したり、種類によっては劣化スピードの早いものもある。キャリブレーションされていない計装機器を使うことはその指示が正しいものであるかを保証することはできない。

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

キャリブレーション対象計装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を決定する。

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評価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、できる限り科学的な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、下記のような分類がある。

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

上記のランクおよび計器の特性、信頼性、使用状況など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。

周期については結果に応じて見直すことも必要である。

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様に2つに分けることができる。

①計装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機器を単体で実

施するか、ループを構成する計装機器を一括でキャリブレーションをおこなうループ単位キャリブレーションで実施するか、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

- ・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。
- ・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。

一方、デメリットとしては

- ・ループを構成する中の1台の計装機器が許容範囲を外れている場合でもこれを見過ごすこともある。この結果、応答の不安定さが生じたり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。

一般的には新造設時には、計装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、その後の定期的な保守点検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。

計器の特性に応じては計器単体のキャリブレーションは工場検査で実施したデータを利用することも出来る場合もある。

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実施ポイントは使用範囲で3点以上とされているが、計装機器が持っているリニアリティ（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（計器の特性上、上昇時と下降時で値が大きく異なる場合）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。

さらにはそれらのポイントを3回程度繰り返し行う場合もあり、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. トレーサビリティ

キャリブレーションを実施した計装機器は、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

標準器、そして照合用標準器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9.7に示す。

トレーサビリティを証明するには図9.6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。

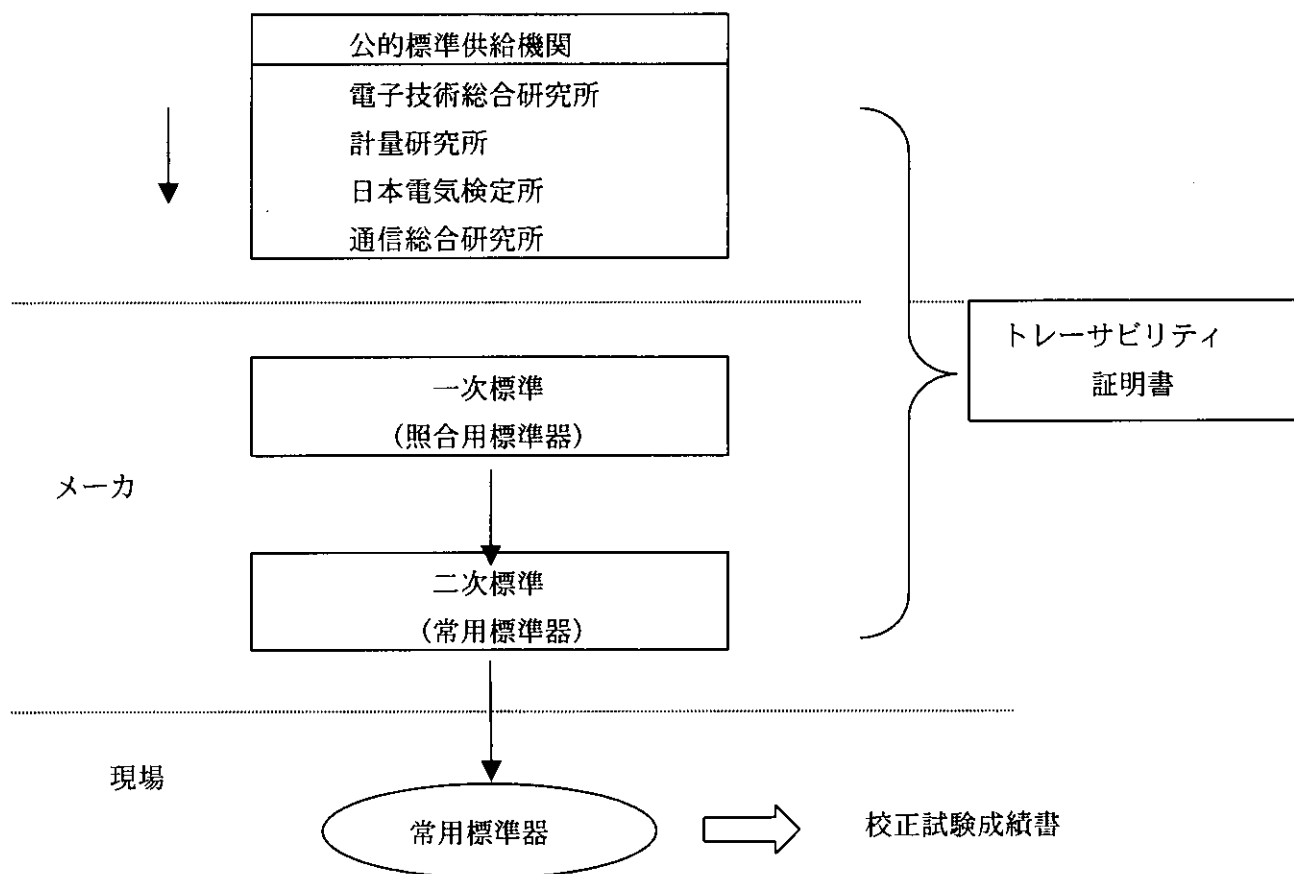


図9.6 トレーサビリティ体系

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）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。

表9.10にキャリブレーション要領書の例を示す。

表9.10 キャリブレーションに関する手順書の例

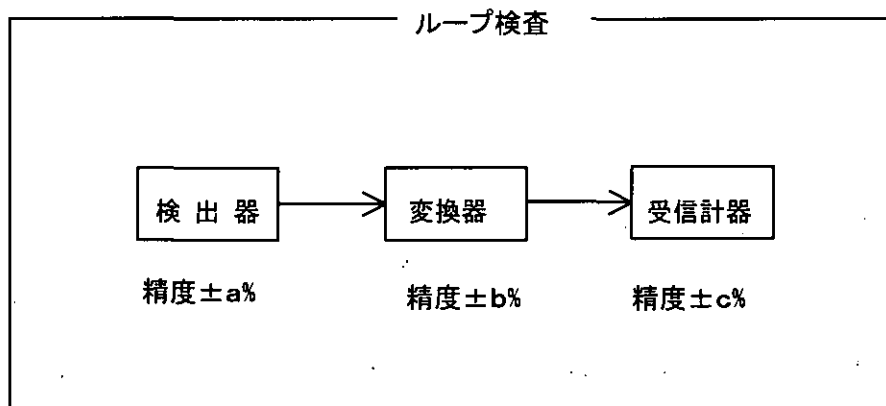
キャリブレーション に関する手順書の例	基本検査要領	SOP NO.001
------------------------	--------	------------

1. 目的

本キャリブレーション要領書は、キャリブレーション作業の手順と内容を明確にし、標準化することを目的とする。

2. 基本検査要領

キャリブレーションは基本的にループ検査とし、必要な場合に単体検査を実施する。その実施方法を以下に示す。



2.1 ループ検査: 検出器～変換器～受信計器間を接続し、検出器に実際の検出対象または同様な標準信号を入力して、受信計器の表示値と比較することにより実際の許容誤差を確認する。

2.2 単体検査 : 計器単体でキャリブレーションを行う。
各計器に計器仕様に準じた標準模擬信号もしくは標準を入力し、出力信号あるいは指示値と比較することにより各計器単体の精度を確認する。

2.3 合格判定基準:

1、計器単体検査の場合

合格判定基準は、計器単体精度とする。

2、ループ検査の場合

それぞれの計器の精度が $\pm a\%$ 、 $\pm b\%$ 、 $\pm c\%$ の時、ループ精度つまり Σs =総合誤差が

$$\Sigma s = \sqrt{(\pm a)^2 + (\pm b)^2 + (\pm c)^2 \dots} \quad \text{以内であれば合格とする。}$$

2.4 判定後の処置

1、判定基準を外れ不合格と判定された場合は、原因となる機器を特定し、推奨処置方法

をバリデーション責任者の承認の上で、対処する。故障と判定された場合は交換または修理をおこないその後再校正する。

また、前回の校正以降において生産した製品品質に影響を与えたか否かを判定する為の調査を行なうなど、異常処置の手順書に基づいて処置する。

2、不合格時の対応処置を記録し、パラメーター等の変更がある場合には変更後の記録を成績表と報告書に記載し、必要であれば添付する。

3、交換をおこなう場合、その機器の取扱説明書、成績表、校正証明書、トレーサビリティ証明書が添付されていること。また設計仕様通りの機器が納入されていることを確認する。

3. 検査用標準計測器

キャリブレーション実施において使用する標準計測器は、国家標準又は同等の標準とトレーサビリティが確保された機器を用い、検査成績書に校正証明書、トレーサビリティ証明書類を添付する。

なお、標準器は個別標準作業手順書に指定されたものを使用する。

4. 検査成績表

* 検査成績表は標準の単体検査成績表とループ検査成績表を定める。その様式例を添付する。

必要記入項目は以下の通りとする。

- 1) 対象計器仕様 : 型名、製造番号、測定レンジ、単体精度、ループ許容誤差
- 2) 適用 SOP No. : 適用した標準作業手順書(SOP)のNo.
- 3) データ記入欄 : 数値データ、誤差データは小数点桁数を統一し、有効桁数を同じにする。
- 4) 検査、承認欄 : バリデーション担当者、責任者の承認サイン
- 5) 使用標準器の型名、製造番号
- 6) 作業者、責任者欄 : キャリブレーション作業者、責任者の確認サイン
- 7) 作業時点の作業環境温度・湿度
- 8) 記載要領

①データの記入は黒パーマネントペンを使用する。

②日付は西暦(例「2003/02/22」)を使用する。

③有効桁数は、測定目的あるいは装置の性能から決定する。記録紙の数値はその有効数字を基に桁数を合わせて記入する。

④「結果」「判定」「サイン」および日付に省略法は使わない。

⑤誤記訂正は、横線「—」で消去し、サイン、日付、を記載する。

5. 校正証明書

検査に使用した標準計測器毎に1枚の校正証明書を発行する。

その必要記載項目は、使用した標準計測器の型名、製造番号、上位標準器により校正した期日、上位標準器の型名、製造番号、校正者(社名)などとする。

6. トレーサビリティ証明書

検査に使用した標準計測器毎かつ標準物理量別に発行し、公的標準器とのトレーサビリティが確立されていることを証明する。

7. サイン登録表

キャリブレーション作業に携わる承認者から作業担当者まですべての関係者はサイン登録をおこなう。標準作業手順書、報告書、成績表などの職務担当責任を表わす必要なサインはサイン登録票に記載したサインを使用する。

8. 校正済証(ラベル)

バリデーション責任者の校正結果の承認により、校正済証を発行する。
記入項目は、校正日、承認者のサイン、有効期限を記載する。

<例>

校正済証
2003/07/09 山本一郎
有効期限 2004/07/08

改定 No.	発行日	内容	承認	審査	作成
0	'03.07.28	初版			山本 一郎
キャリブレーションに関する手順書の例		基本検査要領		SOP No.001	

9.10 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、医薬品の製造現場においても、IT技術やコンピュータが多くの場合で使用され、生産の最適化や運転の自動化が進んでいる。

医薬品製造を担う制御システムも今日では多様化しており、それぞれの用途に応じた各種のシステムが選択できるようになってきている。

図9. 7に用途別の代表的な制御システムを表した。

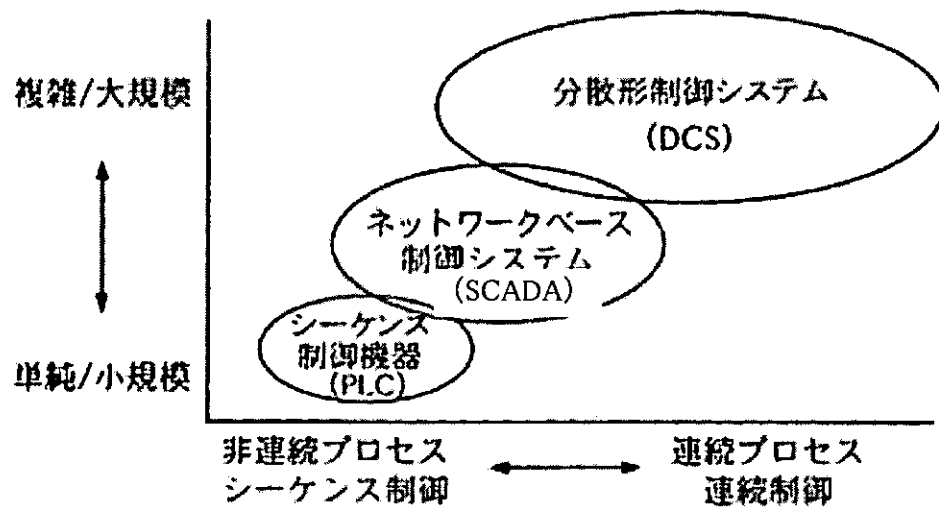


図9.7 制御システムと用途

1. 分散形制御システム (DCS: Distributed Control System)

1975年に日本ではじめて実用機が登場し、当初は石油精製・エチレンプラント・各種反応缶・高炉・連続鋳造設備・熱処理炉など高信頼性を要求される大規模プラントを中心に導入されたが、今日では医薬品製造における原薬工場をはじめ、多くの生産現場において分散形制御システムが採用されている。

分散形制御システムは、CRT (Cathode Ray Tube) オペレーションと制御演算部の二重化を実現し、生産管理システムなどと組合せて使用される事が多くなっている。

CRT オペレーションは、オペレータが移動せずに多数のループを同一表示部に切り替え表示し、監視・操作する。現在は分散形制御システムだけでなく液晶表示器と併せマンマシンインターフェースの主流と言える。

2. SCADA (ネットワークベース制御システム)

パソコン計装システムは、経済性とSCADA (Supervisory Control and Data Acquisition) による表示画面の作成機能が評価されて近年、比較的小規模の計装システムを中心に数多く採用されて来ている。SCADAシステムは、信頼性とリアルタイム性を備えた自律型コントローラを含め、コンポーネントが分散してネットワーク上で協調動作する、オープンな拡張性とフレキシブルな機能を持つネットワーク時代のシステムと考えられる。また、多くのデファクトなソフトウェアを利用することが可能であり、多くのサードパーティーが用意したパッケージソフトなども豊富に用意されている。一方、マンマシン部に汎用のパソコンを採用しており、パソコン自体のOSやハードウェアのライフサイクルが短いなどの短所もある。

3. シーケンス制御機器

従来のリレーとタイマーの組合せ回路から、マイクロプロセッサを搭載した小型軽量PLC (プログラマブル・ロジック・コントローラ) でロジックをプログラムしリレーで操作する組合せに移行している。

PLCの用途は、モータの起動/停止や弁の開/閉制御に加え、ロボットの位置決めや温度、流量、

圧力、液面などの連続量も処理できるよう機能強化されている。

ここでは制御システム（分散型制御システム・DCS）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。

計装機器の基準、またはどこまで自動化し、どこまで人が対応と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。

- ・標準ソフトウェア
- ・ユーザ定義ソフトウェア
- ・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から通知されている「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（平成4年2月21日薬監第11号）」（以下ガイドライン）やISPEから発行されている「GAMP Guide for Validation of Automated System」（以下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いうことを確認しておく必要がある。

また、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) ユーザ定義ソフトと特注ソフト：

ユーザ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ドキュメントを作成し、モジュール単位でのテスト、機能毎のテスト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 1/0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が必要かどうか（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プロセス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、現場のオペレータインターフェースが必要なのか、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。CRTの角度やキーボードの高さなどできるだけ人間工学的にも優れたデザイン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は難しくまた、多大な工数を必要とすると考えられているが、システムの開発から運用にいたるまで正しい手順によって明確にし、文書化することは、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。

本章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。

9.11 保守の考え方

計装機器の保守は、従来の故障後修理する故障保全（BM:Break down maintenance）と設備稼働率向上に有効な予防保全（PM:Preventive maintenance）から、最近では動作時間に応じた最適保全（TBM:Time based maintenance）と状態に応じた最適保全（CBM:Condition based maintenance）の手法が取り入れられている。