

Do You DQ? Design Qualification  
Challenges and Considerations  
DQ デザインクオリフィケーションを実施していますか?  
挑戦と検討

アラン マクドナルド

この投稿はデザインクオリフィケーション(DQ)への挑戦、実行、方法と潜在的機会について説明します。

### 何故 DQ なのか?

欧州連合、日本、米国の規制当局は協力して日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)を形成しています。ICH Q7A は ICH 傘下において業界と規制当局者が合同で作成した最初の医薬品の製造管理および品質管理に関する基準(GMP)ガイダンスです。この文書は原薬(APIs)のための1つの世界的な GMP 基準として確立しています。

続いて、米国食品医薬品局(FDA)は「Q7A は FDA のドラフト原薬ガイダンスに取って代わる。」と述べた。ICH Q7a ガイダンスでは DQ を「設備、装置又はシステムの提案された設計内容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。」と定義しています。この DQ の定義は欧州共同体委員会の GMP ガイドにおいても同じ文が見られます。この欧州連合(EU)の文書ではまた「新しい設備、システムや装置のバリデーションの最初の要素が DQ になります。」とも述べています。

DQ に対する要望は先に述べた文書で「してもよい could」、「すべき should」と「大抵 usually」のような言葉が使われ、これらはガイダンスの文書であって規則ではないことから議論されるようになりました。しかしながら、政府のガイダンスの文書にある「大抵 usually」は製薬業界のような歴史的に「リスク嫌いの」環境では強い影響力があります。そのため多くの企業が DQ の計画や手順を実践したり、他社にそれらの取り組みへの支援を期待したりしています。

### クオリフィケーションの前の定義

提案された設計内容が目的とする用途に適切であることを確認するために、我々にはこれらの表現それぞれを理解することが求められます。その挑戦は「目的 purpose」と「設計 design」の両方の定義がプロジェクト期間中に展開するという事です。そのため、DQ には一時的な要素があるということで取り組むべきです。医薬品製造業者は DQ を実施する場合はプロジェクトの初期に決めなければいけません。

EU GMP と ICH Q7A は両方とも DQ の定義に「提案された設計内容 proposed design」という言葉を用いています；しかしながら、これは DQ が実施された時点の設計状況にのみ反映されます。DQ を有効にするために、据付時、運転時、稼働性能適格性評価(IQ, OQ と PQ) はそれぞれクオリファイされた設計に従って建設されたシステムや装置に実施されるべきです。

最小限、DQ は最終設計に実施される必要があります。しかし、プロジェクトの観点から、設計が目的とする用途に適切であることを確認する前に最終的なものになるまで待つことは現実的ではありません。むしろ、設計が途中で確認されることはコストとスケジュールに対する最小の影響で設計の訂正が行われることを可能にします。この確認が文書化され、DQ の一部に含まれるかどうかはシステムや装置のオ

一ナ一次第です。しかしながら、早期から文書化する試みは最終設計における DQ に要求される労力を減らします。

設計が文書により定義されることができるのは：

- ・ 解説書（プロセス、基本設計 BOD）
- ・ 仕様書（ユーザー要求、機能、設計）
- ・ 図面（プロセスフローダイアグラム (PFD)、配管計装線図 (P&ID)、配置図）
- ・ 発注書
- ・ 契約書

DQ を効率的に進めるために、ユーザーと設計者は一前もって一設計が装置のタイプごとにとる方針を定義することが必要になります。連邦規制基準 (CFR) は医療機器の製造者に設計履歴ファイル (DHF) を管理するように要求しています。けれどもこれは医薬品製造業には求められていません、DHF は DQ の一部として利用することもできます。ユーザー、設計者やバリデーショングループは彼らが設計する装置やシステムの DHF となるある種の文書について合意してもよいです。これらの文書が作成され、コピーは設計プロセス中に収集されるべきです。

DHF の文書としては：

- ・ ユーザー要望の原本
- ・ 電子メールや議事録やテレビ会議
- ・ 計算書
- ・ PFD や P&ID
- ・ 図面類

DHF に参照付けられたアイテムは DQ においてあなたの設計を確認するために使用されるでしょう。

### 仕様書

仕様書は システムの設計あるいは装置の一部を定義するものの重要な部分です。医薬業界の企業はたびたび不運にも、異なる意味、解釈およびインパクトを持っているかもしれない共通の表現を仕様書に使います。

例として、GAMP4 に記載されているユーザー要求仕様書 (URS) はシステムが行うと思われるものの説明として使われています。このガイド全体は自動化システム用に作成されています；しかしながら、URS という表現はしばしば広く多くのものを含んで用いられています、全てではないですが、仕様書はユーザーか彼らの指名した人によって作成されています。このことはバリデーショングループが典型的な「Vモデル」の利用を試みた時点で、URS の全ての項目の確認するためにそれらの PQ の準備を行おうと混乱をする恐れがあります。

GAMP4 は URS について記載しているセクションで「別個の要求仕様書は、適切な製造プロセスと製品情報、電装のおよび機械的な詳細事項と性能要件を規定すべきです。」と述べています。

また、企業がクライアントの制御システムを設計し、入札のためのユーザーの要求だけではなく機能仕様や設計仕様も作成することは一般的です。これが供給者候補から受け取られた表にして「同一条件」ベースで比較できる企画案や入札になります。

落札者にプロジェクトが渡されると、彼らは次に完全な機能仕様 (FS) と設計仕様 (DS) の作成に取り掛かります。この場合、入札から引き出された仕様は何でしょうか？それは URS 以上のものであり、それ

は FS や DS の要素を含んでいます。プロジェクトの混乱を最小限にするために、プロジェクトの全ての関係者によって使用される表現や付随する定義は周知されているべきです。それらが含まれた URS が何か全てを知るだけでなく、同じ定義についての同意やそれがドコに適用されるか実例の確認をしなければいけません。

設計のどんな部分が URS, FS, や DS を持つことになるか、どれが別のタイプの仕様を持つか、事前に同意しておくことは工程の重要なステップです。

DQ を行うことになる施設、システムや装置の一部は建築規格協会 (CSI) が進めるような建設業界において共通の方法を使用して仕様が決まるかもしれません。機械、電気、配管 (MEP)、暖房、換気および空調 (HVAC) や建造物の契約はプロセスシステム装置や制御システムに比べて異なる方法を使ってしばしば仕様を決めています。これらの相違を最初に明確にすることによって、設計に携わっている人と設計をクオリファイする人の双方が同じ観点を持つようにする必要があります。DQ の手順や様式はまた建設の契約や文書の使用を考慮に入れるべきです。

### デザインクオリフィケーション 対 高度な設計レビュー

ISPE ベースラインガイド Vol. 5 「コミッショニングおよびクオリフィケーション」は高度な設計レビュー (EDR) という表現を採用しています。EDR はガイドが提案するエンジニアリング実践規範 (GEP) に役立つ実践です。定義されている通り、EDR は設計のドキュメント・レビューであり、必ずしもクオリファイするシステムに制限されたものではなく、FDA の要求でもありません。ISPE 「コミッショニングおよびクオリフィケーション」で包含された資料を読むことを高く推奨します。

しかしながら、ISPE のガイドでは「DQ」という表現を避け、DQ として使用できるかもしれない EDR について説明しています。特にそれらは国際的なビジネスに関連し、多くの表現が DQ の手順として作成されつつ、あるいは作成されています。最低限、文書化されたデザインレビューがクオリファイされることになっているシステムやコンポーネントについて行われた場合、そのレビューは DQ とするべきです。

### バリデーションプラン

バリデーションプランはどのように施設、システムや装置がバリデートされるか決めるためにプロジェクト初期に必要です。バリデーションプランはプロジェクトチーム、特に設計を行う会社で共有する必要があります。

バリデーションプランはインパクトアセスメントとクオリフィケーションの理論的根拠に対応する必要があります。そのプランは何がクオリファイされるか決めます；このクオリフィケーションの一部は DQ かもしれません。例として、そのプランは「製品品質への影響を持つと決まった設計の全ての要素が DQ の期間にクオリファイすべきです」と記載しているかもしれません。

該当する場合、プロジェクトで DQ を実施する意図は見積依頼書 (RFP) が入札用に設計会社へ行く前に決められるべきです。

## DQ の実施

製薬会社または製薬会社から指名された人はシステムや装置の使用目的に合致しているユーザー要求を定義した仕様書を準備する必要があります。設計を確認する必要があるチームには使用目的を理解することと提示された設計を評価するのに適したバックグラウンドを持っていることが必要です。

DQ チームには以下を含む可能性があります：

- ・ システムのユーザー
- ・ システムの設計者
- ・ バリデーション担当
- ・ QA 担当
- ・ プロジェクト管理者

DQ チームのメンバーは DQ 実施期間中に提示され、評価される情報に前もってアクセスするべきです。各々のチームメンバーはまた前もってそれらが何を期待するのか、どの手順に従うのかを知っているべきです。

それぞれのユーザー要求は DQ 文書の中でリストアップし、具体的に参照するべきです。DQ にて、そのユーザー文書の各々の明確な要求に合致している設計要素は確認されるべきです、そして確認されることになるそれぞれの DQ 文書が独自に認識されるべきです。

設計の履歴は、DQ が行われた時に周知の入手可能にしておくべきです。設計の展開はたいいてい打合せ、計算や適切なポイントが明確に参照できるように見出しをつけ、文書化されるべきやりとりによって生じます。

そのやりとり、計算や他の関係書類はまた参照番号とともに作成されるべきです。DQ の期間にこれらの参考資料は設計のいきさつを追跡するのに役立つでしょう。

GAMP4 の記述と概念が似ているトレーサビリティマトリックスの使用を通して設計が展開する時にシステムは設計を追跡するために使用することが可能です。

しかしながら、これは、マトリックスのような表にした表現によく用いられるコントロールシステムと異なる設計には適切ではないかもしれません。

記入様式、プロトコルや DQ 文書一式は設計を確認するために用いる文書の全てを認識するための十分な情報を与えるべきです。方法は設計の責任者によってレビューや DQ に使われる文書の維持管理の方法を事前に取り決めておくべきです。

厳格な変更管理を伴うユーザーのバリデーション要員は DQ プロセスが与えられたシステムについて始まると設けられる必要があります。これはクオリフィケーションの段階で設計文書が残っていることを確実にします。

逸脱または打合せや文書のやり取りで生じた当初のユーザー要求や実施範囲にない追加要求は DQ 文書の中で説明するべきです。また変更はユーザー要求や実施範囲の文書を更新するために適切な部署へ提出するべきです。

DQ 実施のタイミングはプロジェクトのスケジュールにおいて重要です。システムの最後の DQ は設計文書全てが完全になるには十分遅くする必要があり、製作や建設を遅れさせないには十分早くする必要があります。プロジェクト管理は、もし DQ が提案された設計の完成する前に行なわれれば、クオリフィ

ケーションされることになっているシステムのどんな製作あるいは建設も「危険にさらされている」ということに気づいているべきです。

XYZ 社  プロジェクト名称: Yitsnotadrugatol ラージスケール製造施設  システム解説: 環化反応機		ユーザー要求 文書No.: URD-123589-4 Rev:A プロジェクト# 123589 場所: カリフォルニア州某所 ページ <u>    </u> / <u>    </u> 日付: <u>2004/07/06</u>	
要求番号	要求説明	製品品質への影響	要求カテゴリ
URD-23859-4-1	環化反応機は 1 バッチ当たり中間体 400kg (800lbs) に換算した容量を満足すること	あり	プロセス
URD-23859-4-2	全ての接液部材質は反応機内で用いる薬品に適合していること	あり	プロセス
URD-23859-4-3	反応機の移送ポンプは 15 分以内で隔離室にある急冷タンクへ内容物全量を移送可能であること	あり	プロセス
URD-23859-4-4	反応機の全ての電気設備は対象クラス 1、場所 Div1、爆発等級グループ C, D 適合品とすること	間接的にあり	環境/安全
URD-23859-4-5	反応機のマンホールには開閉補助機があること	なし	環境/安全
注釈:			
作成:			
<u>K. D. Davis</u>	<u>Kevin Davis</u>	<u>運転マネジャー</u>	<u>2004/07/12</u>
署名	氏名(活字)	肩書き	日付
レビュー:			
<u>B. Stricter</u>	<u>Beatrice Stricter</u>	<u>バリデーションマネジャー</u>	<u>2004/07/12</u>
署名	氏名(活字)	肩書き	日付
上記の署名とイニシャルの識別欄、タイトル、ドキュメント承認、手続き参照用のような情報のためのセクションを含むドキュメントの 1 ページの例であることを注意してください。			

図 1. ユーザー要求文書の例

<p><b>XYZ 社</b></p> <p>プロジェクト名称: Yitsnotadrugatol ラジスケール製造施設</p> <p>検証する設計要求: 環化反応機システム</p> <p>要求事項の記述 URD-123589-4, Rev:A., 2004/07/06</p> <p>注: この DQ は製品品質に直接影響を持つ設計要求に限られる。(添付 URD コピー参照)</p>	<p>デザインクオリフィケーション</p> <p>文書No.: DQ-123589-4</p> <p>プロジェクト# 123589</p> <p>場所: カリフォルニア州某所 ページ <u>    </u> / <u>    </u></p> <p>日付: 2004/10/15</p>		
<b>確認設計文書(改訂/日付を含む)</b>	<b>確認設計事項</b>	<b>合否</b>	<b>確認者/日付</b>
D1-12539 Rev0(2004/07/28) D2-12539 Rev0(2004/08/30)	設計基準やプロセス記述は要求 URD-23859-4-1, URD-23859-4-2, URD-23859-4-3 に記載されている意図した目的に設計が合致していることを示す。	合	AJM 2004/10/22
PID-123589-4 Rev0(2004/08/30) PID-123589-5 Rev0(2004/08/30)	P&ID は要求 URD-23859-4-3 に記載されている意図した目的に設計が合致していることを示す。	合	AJM 2004/10/22
EA-123589-104 Rev0(2004/09/01) P-123589-104 Rev0(2004/09/01) P-123589-105 Rev0(2004/09/01) P-123589-106 Rev0(2004/09/01)	機器配置図と配管図は P&ID に一致しており、要求 URD-23859-4-3 に記載されている意図した目的に設計が合致していることを示す。	合	AJM 2004/10/22
SPE-12539-18111 Rev1(2004/09/10) SPE-12539-18222 Rev1(2004/09/15)	ポンプ P-401 と反応機 R-401 のエンジニアリング購入仕様は要求 URD-23859-4-1, URD-23859-4-2, URD-23859-4-3 に記載されている意図した目的に設計が合致していることを示す。	合	AJM 2004/10/22
<b>設計履歴文書: (上記の設計文書の確認には以下の文書を用いた。)</b>			
XYZ 打合せ議事録No.52(2004/08/10)、ポンプ及びシステム圧力計算書(J. Smith)2004/08/25			
<b>コメント:</b>			
打合せ議事録No.52 より、急冷タンク T-402 は反応機と同じ部屋に現在設置されることになっている。製品による過度の反応を避けるため 15 分以内に急冷が行われる要求 URD-23859-4-3 の目的を設計チームは承諾した。計算した移送速度と設計の機器仕様はこの要求に一致している、従って機器配置図と配管図は要求を満たすとして検証されました。			
<b>レビュー:</b>			
<u>B. Stricter</u>	<u>Beatrice Stricter</u>	<u>バリテーションマネジャー</u>	<u>2004/10/30</u>
署名	氏名(活字)	肩書き	日付
<u>K. D. Davis</u>	<u>Kevin Davis</u>	<u>運転マネジャー</u>	<u>2004/10/30</u>
署名	氏名(活字)	肩書き	日付

図 2. デザインクオリフィケーション様式の例

## DQを伴うサンプルプロジェクト

ある製薬会社(XYZ社)は現在製造している製品のスケールアップ製造システムを設計するためにエンジニアリング会社を雇っています。

そのプロジェクトのXYZ社の目標は概念設計及びFSのためのRFPにおいて詳しく説明することでした。概念設計及びFSは、いくつかのオプションと異なるオプションの概算見積を伴って設計会社によって実施されました。プロジェクトのオプションは選択され、初期のエンジニアリングが始まりました。

図面類(PFD, P&ID, 配置図他)のある初期の設計が作成され、±20%の見積書が設備投資承認のために作成されました。その見積はXYZ社が想定していたコストを超過しました。それからプロジェクトの施工範囲やコストを削減する「VE案」の検討が実施されました。見積がXYZ社の予算額内であったので、初期の設計文書はプロジェクトのVE案反映のために訂正されました。

それからその文書はプロジェクトの各部をシステムごとに分類することにXYZ社によって使用されました。XYZ社のQAグループはそれからバリデーションマスタープラン(VMP)を作成しました。VMPはシステムのリストと、それらがダイレクトインパクトシステムと考えられることになっていたかどうか記載されていました。さらに、VMPにDQはダイレクトインパクトを持つ設計要素について実行されるだろうと記載していました。

XYZ社はプロジェクトでの彼らのニーズを伝達するためにユーザー要求文書(URD)と呼んでいる文書を使っています。その文書はまた、それらのニーズのどこが彼らのプロセス運転とバリデーショングループがダイレクトインパクトシステムにおいて製品品質に影響を及ぼすだろうかを指定します。

XYZ社のVMPではDQはダイレクトインパクトシステムや設計文書が製作や施工の許可を得る前の機器に実施されるだろうと述べています。

一旦ダイレクトインパクトシステムがDQを首尾よく合格すると、そのシステムの設計文書は製作や施工の許可を得ることができます。それから、これらと同じ文書はXYZ社のQAプログラム下の管理文書になります。その後、これらの文書の更新や訂正は実施済みのDQへの変更となるかどうかについてのQA/バリデーションの評価を必要とします。

XYZ社は各設計の建設の前にDQを求めていました；しかしながら、そのチームはまた、全てのシステムのURDのポイントが設計に合致していることを確認するために設計期間中に一定間隔でのデザインレビューの実施を求められます。

設計チームのメンバーには、環化反応機のDQに設定された時期に先立って、プロジェクトの初期に書かれたユーザー要求文書URD-123589-4 Rev. Aが送られます。図1はURD-123589-4 Rev. A文書の例文です。DQに用いられる設計リストと設計履歴文書はまた、文書への責任を持つ専門分野に届けられます。

DQの実施期間中、そのチームのメンバーはDQ-123589-4(図2)に記載の設計文書のそれぞれの検査を行い、そして設計文書がURD-123589-4 Rev. Aに記載の製品品質へ影響を及ぼすかもしれない要求事項に合致していることを確認します。

ポンプ計算書のレビューは適切な配管とポンプサイズの仕様を決定するために要求事項URD-23589-4-3にて必要とされていました。

配管図と配置図では急冷タンクT-401が反応機と同じ部屋になったことを示しています。ところが、要求事項URD-23589-4-3では急冷タンクは隔離室にあることになっていました。これは結局、一つだけの逸脱と判明し、打合せは終わり、逸脱の調査が求められました。

何故設置場所が変更されたかについて、打合せ議事録のレビューが行われました。設計チームは確認事項について報告を受け、そして真の要求事項は移送時間であり、急冷タンクの設置場所ではないことに同意しました。設計チームは機器配置図と配管図の検査を合格とすることに同意しました。説明文が DQ の様式に追加されました。

一旦、システムの DQ が完了し、XYZ 社の QA によって承認されると、環化反応機的设计図書は建設のためにリリースされます。

## 設計会社と DQ

多くの設計会社は彼らの作成した設計図書をレビューするために適切な体制を整えています。しかしながら、顧客のニーズは多様で、設計会社の要領書は DQ に関する期待に適応性が必要です。

DQ のための設計会社の期待について説明する要領書は、どんな RFP でも含まれているべきです。顧客に成果物の通常範囲外となる特別な要求があれば、何らかの追加費用が設計会社から提出されます。

顧客が彼らの DQ のニーズのために設計会社に要望するかもしれない体制や要領書のいくつかはコストの調整や「仕様変更/追加」を管理できます。トレーサビリティのある明確なユーザー要求文書は設計基準を定義するために用いることができます。もとのユーザーの要求へトレースできる設計履歴のない機能やアイテムは「必須」か「あったら便利」な物なのかの変更評価の対象とすることができます。

情報はたいてい顧客と設計会社の間をたくさんの並行している経路で行き来します。プロジェクトマネジャーは承認されたユーザー要求文書を用いることによってプロジェクトをより効率的に管理し、業務を調整するメカニズムとして使えます。

複数の設計会社や多数の専門職を巻き込んでも良いです。しばしば顧客は設計会社の中でプロジェクトの仕様を作成するグループと専門分野の担当を持っています。彼らの両方が「考え方が同じ」になってからは、これら二つの集団はお互いに意見が一致する可能性があります。しかしクオリフィケーションやバリデーションは多くの専門分野を含みます、そして DQ は彼ら全員で対応する必要があります。設計会社の専門家は DQ に用いられる成果物について合意する必要があります。

## まとめ

医薬品製造会社は DQ を実施するための体制をもっているかどうか分かりません。DQ の要領や期待は全ての会社で様々です。設計会社、ベンダー、そして医薬品製造会社を支援するリソースは顧客の DQ のニーズと整えている体制と彼らのニーズに適応させる方法を理解することが必要です。

施設、システムそして機器に関して、如何に仕様を確定し、またどの部分の要素を DQ の対象にするかについて、全ての設計関係者の間で、明確な統一見解が求められます。これはシステムのタイプ毎に取り組むべきです。具体的には、顧客はそれぞれの設計チームの専門での典型的な要領に気付くべきです。

DQ の実践はプロジェクトの調整を改善することができます。DQ の実施は以下を明確に認識する必要があります：

- ・ 「提案された設計の使用目的」を構築した文書
- ・ 設計を定義する文書
- ・ 設計展開に用いられた文書

この投稿の目的は概念、考慮すべき事柄そして医薬品産業の専門家が DQ を取扱う手順書の作成や改善

の手助けに用いることができるような事例を与えることでした。覚えていてください、ICH Q7A では DQ は「設備、装置又はシステムの提案された設計内容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。」となっています。