

「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」の解説

日本工業出版社 2011/7「月間自動認識」原稿
 株式会社 イーズ
 平澤 寛

1. はじめに

平成 22 年 10 月 21 日に厚労省より「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」が発出された。本ガイドラインは、平成 4 年 2 月 21 日に厚労省より「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」が施行されて以来の発出で、GAMP4・GAMP5・PIC/S 等とのグローバルハーモナイゼーションを元にコンピュータ化システムの新ガイドラインとしての位置付けとなる。

ちなみに、「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」は平成 17 年 3 月 30 日に廃止されている。

新ガイドライン「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」の施行は平成 24 年 4 月 1 日と猶予期間が短く、製薬会社及びサプライヤが対応に追われている。

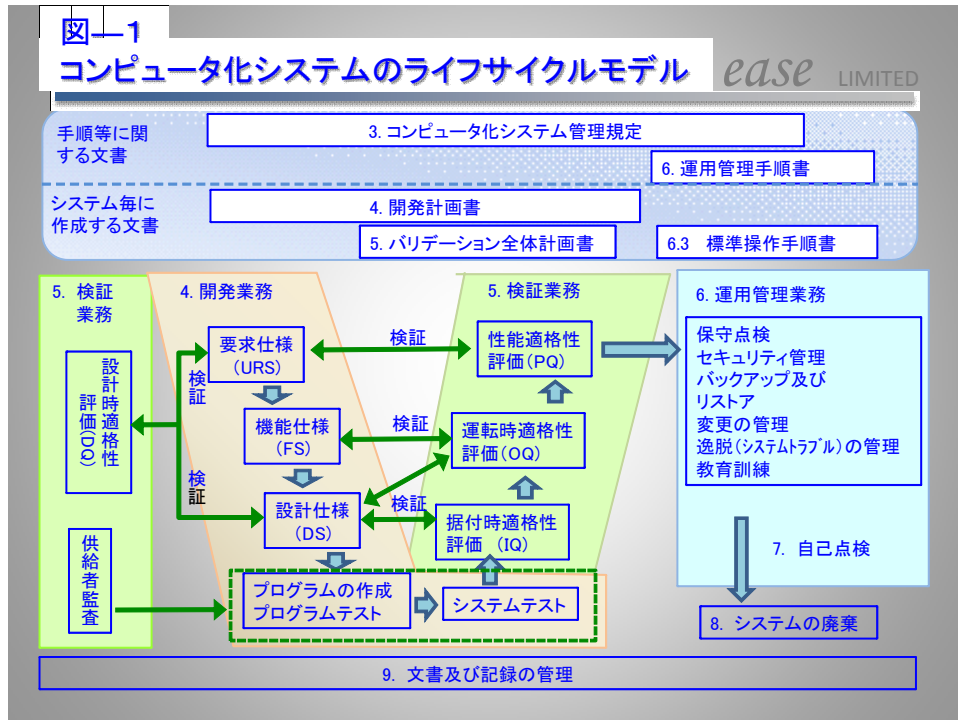
本書では、新ガイドライン改正のポイントと新ガイドライン施行迄の準備について解説する。(表—1)

表—1「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン目次」

表—1 コンピュータ化システム適正管理ガイドライン目次	
目次	
1. 総則	5.4 運転時適格性評価(OQ) (1-3)
1.1 目的	5.5 性能適格性評価(PQ) (1-3)
1.2 コンピュータ化システムの取扱い	5.6 適格性評価の一部省略と引用
1.3 カテゴリー分類	5.7 バリデーションの全体報告に関する文書の作成
2. 適用の範囲	6. 運用管理業務
3. コンピュータ化システムの開発、検証及び運用の管理に関する文書の作成	6.1 運用管理の手順に関する文書の作成
4. 開発業務	6.2 コンピュータ化システムの操作の手順に関する文書の作成
4.1 開発計画に関する文書の作成	6.3 保守点検事項の実施
4.2 要求仕様に関する文書の作成	6.4 セキュリティ管理の実施
4.3 システムアセスメントの実施	6.5 バックアップ及びリストア
4.4 機能仕様に関する文書の作成	6.6 変更管理
4.5 設計仕様に関する文書の作成(1-2)	6.7 逸脱(システムトラブル)の管理
4.6 プログラムの作成及びプログラムテスト(1-2)	6.8 教育訓練 (1-3)
4.7 システムテスト(1-2)	7. 自己点検
4.8 受入試験	7.1 自己点検の実施
5. 検証業務	7.2 改善措置の実施
5.1 バリデーションの全体計画に関する文書の作成	8. コンピュータシステムの廃棄 (1-2)
5.2 設計時適格性評価(DQ) (1-3)	9. 文書及び記録の管理
5.3 据付時適格性評価(IQ) (1-3)	10. 用語集

2. コンピュータ化システム適正管理ガイドラインの総則及び目的

GMP 省令、GQP 省令の基づき業務を行うためのコンピュータ化システムのバリデーション事項を定め GMP・GQP の適切な実施の確保を図ること、またコンピュータ化システムの開発から、検証・運用管理及び廃棄までの流れを総合してコンピュータ化システムのライフサイクルと呼んでいる。(図—1)



図—1「コンピュータ化システムのライフサイクルモデル」

このガイドラインに示した管理方法は標準的なもので、これに代わる同等又はそれ以上の方法で目的を達成できる場合はその方法を用いても差し支えないとされている。

たとえば GAMP 等の方法も認められている。

3. コンピュータ化システムの取り扱い

新ガイドラインでは品質保証責任者や製造管理者等の用語が使われていない、GMP や GQP の責任体制も配慮して役務分担や責任体制をコンピュータ化システムバリデーション(CSV)管理規定の中で明記するとされている。

これは、GMP や GQP の枠の外で、システム管理部のみが関わることの無いように配慮されているからだ。

4. コンピュータシステム(Computer System)とコンピュータ化システム(Computerized System)

まず、新ガイドライン解説の前にコンピュータシステムとコンピュータ化システムの違いを説明する。

コンピュータシステムとは、「特定の機能又は一連の機能を実行するために、設計し、組み立てられたハードウェア及び関連するソフトウェアのグループ」を言う。

コンピュータ化システムとは、「コンピュータシステムで統合された工程又は作業、及びコンピュータシステムにより実現される機能を利用する業務プロセス」であり、本ガイドラインに適應される。

5. コンピュータ化システムバリデーション(CSV)

コンピュータ化システムの品質は外観では把握出来ない、特にソフトウェアの品質はブラックボックスで、品質が解らない状況で医薬品の品質を確保する事は出来ない。

医薬品の品質を確保するためには、事前にコンピュータ化システムの品質を把握する必要があり、その為にコンピュータ化システムのバリデーションが行われる。

コンピュータ化システムバリデーションの定義は「コンピュータが承認された手順書に基づき、正しく開発され、検証され、運用されていることを文書化し、これらの取組みに科学的根拠をもって示すことにより正しい品質のコンピュータ化システムであることが証明できること」である。

6. 新ガイドライン「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」改正のポイント

(1)コンピュータ化システムの開発・検証及び運用の手順等に関する文書(コンピュータ化システム管理規定)が実施に先立ち要求される。

本コンピュータ化システム管理規定の記載項目は目的・責任者・適應範囲・責任体制と役割・システム管理担当者・標準操作手順書の作成及び記載事項と登録・コンピュータ化システムの操作・日常点検・定期点検・セキュリティ管理・バックアップ及びリストア・変更の管理・逸脱の管理・教育訓練・自己点検・コンピュータ化システム管理台帳の確認・文書の改版及び保存等である。

(2)ソフトウェアカテゴリ分類を採用し、基本的には GAMP5 に準じたカテゴリの取り組みとしており、PLC にも適應される。

カテゴリは 1・3・4・5 の 4 段階に分類されている。

カテゴリ1は「基盤ソフト」、カテゴリ 3 以降のアプリケーションが構成される基盤となるもの(プラットフォーム)及び運用環境を管理するソフトウェア等が該当する。

カテゴリ 1 はコンピュータ化システムバリデーションの対象外である。

カテゴリ 3 は「構成設定していないソフトウェア」、商業ベースで販売されている既製のパッケージソフトウェアで、実行時パラメータの入力のみで設定されるアプリケーション等が該当する。

カテゴリ 3 は設備のバリデーションにコンピュータ化システムの検査項目を追加する事により、コンピュータ化システムバリデーションの対象外となる。

カテゴリ 4 は「構成設定したソフトウェア」、業務プロセスに合わせて構成設定したソフトウェア(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)、ただしプログラムを変更した場合はカテゴリ5となる。

カテゴリ 4 はコンピュータ化システムバリデーションの対象となり、指定された図書を作成し対応する。

カテゴリ 5 は「カスタムソフトウェア」、業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア(アプリケーションで動作するマクロ等を含む)

カテゴリ 5 はコンピュータ化システムバリデーションの対象となり、指定された図書を作成し対応するが、

カテゴリ 4 より作成図書数は多くなる。
各カテゴリにおける作成図書に関しては、表—2を参照。

表—2「カテゴリ分類と一般的対応の例」

カテゴリ		開発計画書	システムアセスメント	台帳登録	要求仕様 (RS)	機能仕様 (FS)	設計仕様 (DS)	供給者監査	受入れ試験計画書・報告書	バリデーション	設計時適格性評価 (O)	据付時適格性評価 (O)	運転時適格性評価 (O)	性能適格性評価 (O)	標準操作基準書	文書管理
1	基盤ソフト	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹	-	○ ¹	○ ¹	-	◎ ²	○ ¹	○ ¹	○ ¹	○ ¹
2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	構成設定していないソフトウェア	◎	◎	◎	◎ ³	△	-	△	-	◎ ³	-	◎ ²	△	◎ ³	◎ ³	◎
	単独のコンピュータシステム	◎	◎	◎	◎	-	-	△	-	◎	-	◎ ²	-	◎	◎	◎
4	構成設定したソフトウェア	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎	◎	◎
5	カスタムソフトウェア	◎	◎	◎	◎	◎ ⁴	◎ ⁴	◎ ⁴	◎	◎	◎ ⁴	◎	◎	◎	◎	◎

◎:必須 ○:システムアセスメントの結果による(基本的には必須) △:システムアセスメントの結果による(基本的には省略) -:省略可能

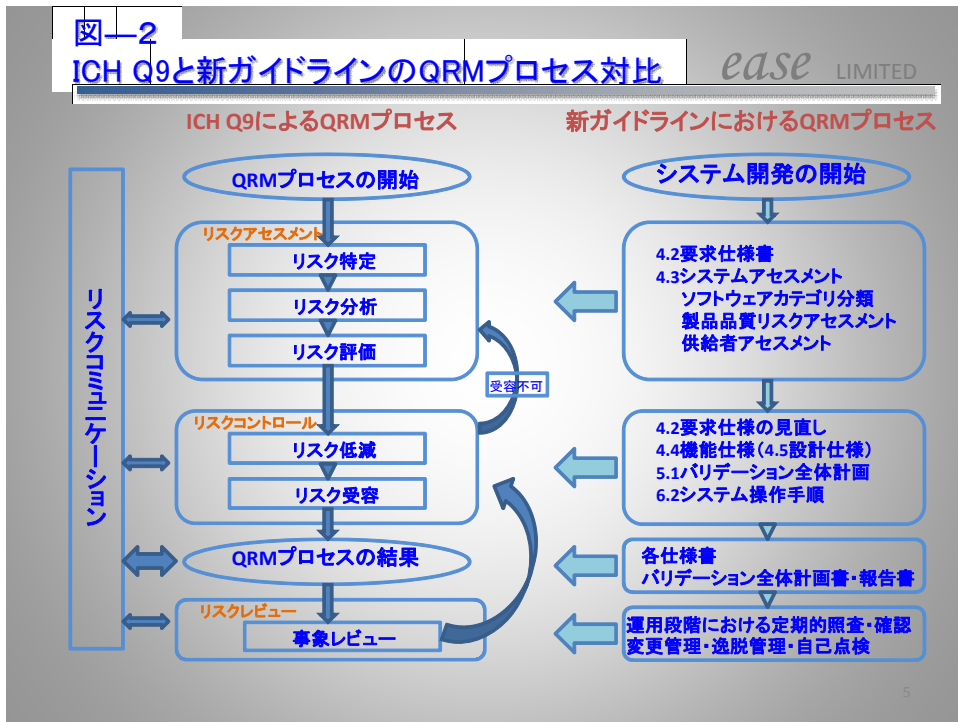
(3)システムアセスメントに基づいた取り組みを行うこと、このシステムアセスメントは 3 項目から構成されている。

①ソフトウェアカテゴリ分類

(2)で解説したソフトウェアカテゴリを決定、この場合カテゴリ 1 は除外し3・4・5のいずれかとなる。

②製品品質に関するリスクアセスメント

ICH Q9「品質リスクマネジメント(QRM)」の手法に則り、リスクの特定・分析・評価を行う、リスクが高い場合にはリスクコントロールを行いリスクの低減を図り、レビューする。(図-2)



図—2「ICH Q9 と新ガイドラインの QRM プロセス対比」

リスクの要因としてはソフトウェア作成(パッケージの構成設定及びカスタマイズを行うとリスクは高くなる)・システムの複雑さ(プログラムのステップ数が多くなるとバグの存在率も高まりリスクも高くなる)・製品由来(高活性/変性等によるリスクの増加)・サプライヤの能力(知識・経験不足によるリスクの増加)等が考えられる。

リスク評価を行う場合は、一般的に欠陥モード影響解析(FMEA: Failure Mode and Effects Analysis)等の手法を用い、製品品質に直接影響するクリティカル項目に対し実施し、重大性(S)・発生頻度(P)・検出性(D)よりリスク係数(RPN)を求め対応する。(表—3)

表—3「リスク評価」

URSクリティカル パラメータ	リスク評価(FMEA)				検証の 深さ
	重大性 (S)	発生頻 度(P)	検出性 (D)	リスク係 数(RPN)	
** 温度	16	2	2	64	中
** 温度	8	2	1	16	低
** 回転数	8	2	2	32	中
** 回転数	4	2	1	16	低
** 圧力	16	4	4	256	高
** 圧力	8	4	1	32	中

重大性(S): 4(低)・8(中)・16(高)
 発生頻度(P): 2(低)・4(中)・8(高)
 検出性(D): 1(低)・2(中)・4(高)

RPN: 8-16(低)・32-64(中)・128-512(高)

欠陥モード影響解析(FMEA: Failure Mode and Effects Analysis)

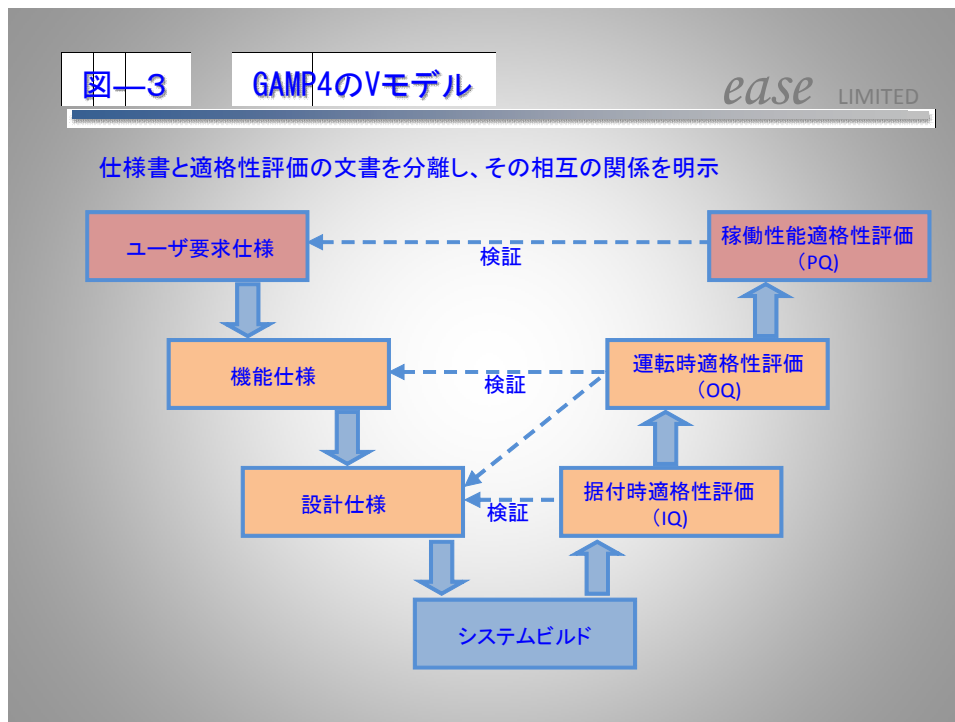
注)各数値は例として示す

③サプライヤアセスメント

管理体制の現状に関する事項「会社概要・システム概要・納入実績・組織と品質保証・ソフトウェア/ハードウェアの開発と試験」等の質問に回答し、サプライヤが適切であるかの判断を仰ぐ。システムアセスメントの結果によりオンサイトオーディットが実施される。

(4) GAMP4 の V モデルの概念と同様な開発・検証業務を採用、仕様書と適格性評価文書(DQ/IQ/OQ/PQ)を分離し、その相互の関係を明示している。

3 極合意の ICH Q7 においても DQ/IQ/OQ/PQ は明確に分類されている。(図-3)



図—3「GAMP4 の V モデル」

(5) 適格性評価の一部省略と引用」が盛り込まれている、たとえば FAT/SAT のデータを適格性評価に引用出来る、またシステムによっては OQ または PQ の何れか一方の省略が可能となる。

(6)「本ガイドラインの適用日以前に開発または運用が開始されているシステムであって、(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)に示された方法又はそれに代わる適切な方法で開発・検証及び運用が行われていないシステムについては、当該システムの適格性を確認する必要がある」と 1.2 コンピュータ化システムの取り扱いに記載されている。

つまり現在使用しているシステムも新ガイドラインの対象となる、また電子記録・電子署名(ER/ES)を使用している場合には、平成 17 年 4 月 1 日発出の「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」の適応になるので注意が必要だ。

7. 新ガイドラインの流れ

新ガイドラインは「開発業務」・「検証業務」・「運用管理業務」で構成されている、勿論手順に関する文書「コンピュータ化システム管理規定」及び「運用管理手順書」そしてシステム毎に作成する文書「開発計画書」・「バリデーション全体計画書」・「標準操作手順書」は不可欠だ。

「開発業務」では、要求仕様書の作成・システムアセスメントの実施・機能仕様書の作成・設計仕様書の作成(ハードウェア/ソフトウェア)・システムテスト・受入試験を行う。

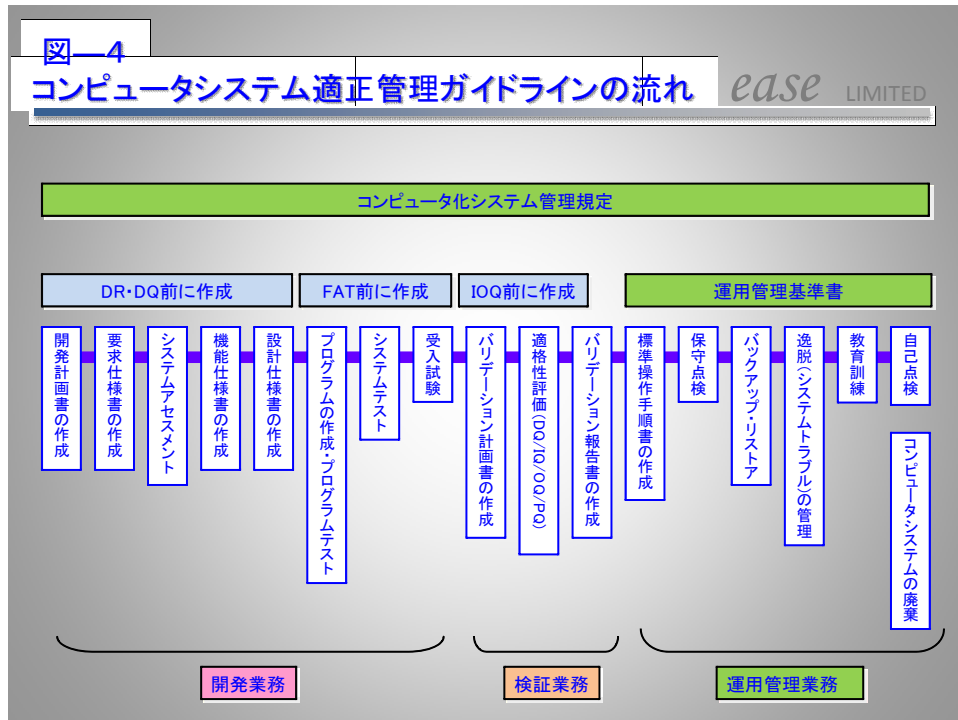
「検証業務」では設計時適格性評価(DQ)の計画書作成/実施/報告書作成・据付時適格性評価

(IQ)の計画書作成/実施/報告書作成・稼働時適格性評価(OQ)の計画書作成/実施/報告書作成・そしてバリデーション報告書の提出を行う。

「運用業務」では、運用管理基準書従い、標準操作手順書作成・保守点検事項の実施・セキュリティ管理の実施・バックアップ及びリストア・変更の管理・逸脱管理・教育訓練を行う。

「自己点検」としてコンピュータ化システムが新ガイドラインに基づき管理されていることを確認する。

(図-4)



図—4「コンピュータ化システム適正管理ガイドラインの流れ」

8. 新ガイドライン施行迄の準備

新ガイドラインに新たに追記された事項は「コンピュータ化システム管理規定の作成」・「システム台帳の整備」・「検証業務の追加」・運用管理基準書の作成」等である。

検証業務の追加は先にも述べたように GAMP や PIC/S 等とのグローバルハーモナイゼーション、また日本におけるバリデーション基準や原薬 GMP (ICH Q7) のガイドラインとの整合性を前提としている。

(1)ロードマップ及びギャップ分析

平成 24 年 4 月 1 日施行をターゲットとしロードマップを作成する、ロードマップにはコンピュータ化システム管理に関する考え方も考慮し、その為に必要な経営資源やマイルストーンなども明確化する。

記載事項としては「現行とのギャップ分析」・「組織体制の決定・整備」・「基準書・手順書等の整備」・「システム台帳の作成・整備」・「既存のコンピュータ化システムの取り扱い」等である。

またギャップ分析は現状と新ガイドライン施行時のギャップを明確化する。

考えられる記載事項としてはロードマップに準じる。

(2)規定・基準書の整備

まず、「コンピュータ化システム管理規定」の制定が必要となる、本管理規定は企業におけるコンピュータ化システムの取り扱いに関する理念を記載する文書であり、施行迄の準備作業も本管理規定に基づき行う必要があるからだ。

「運用管理基準書」については運用管理に関する手順書等の作成に先立って整備しておく必要がある。

「コンピュータ化システム管理規定」・「運用管理基準書」は新ガイドラインでは製造販売業者が定めるものと規定されており、企業のコンピュータ化システム管理の基本となる文書である。

「コンピュータ化システム管理規定」に関しては製造販売業者だけでなく、サプライヤも対象となる。

(3)手順書類の整備

リスクアセスメントや各適格性評価(DQ/IQ/OQ/PQ)、サプライヤアセスメントの手順書を整備する必要がある。

リスクアセスメントの手順書について、ICH Q9 に基づき作成した手順書があれば、リスク評価に関する部分を活用しても構わない、ただしカテゴリ分類やサプライヤアセスメントについては別途定める必要がある。

「コンピュータ化システム管理規定」の中でこれらの文書体系が解るようにしておくこと。

(4)システム台帳

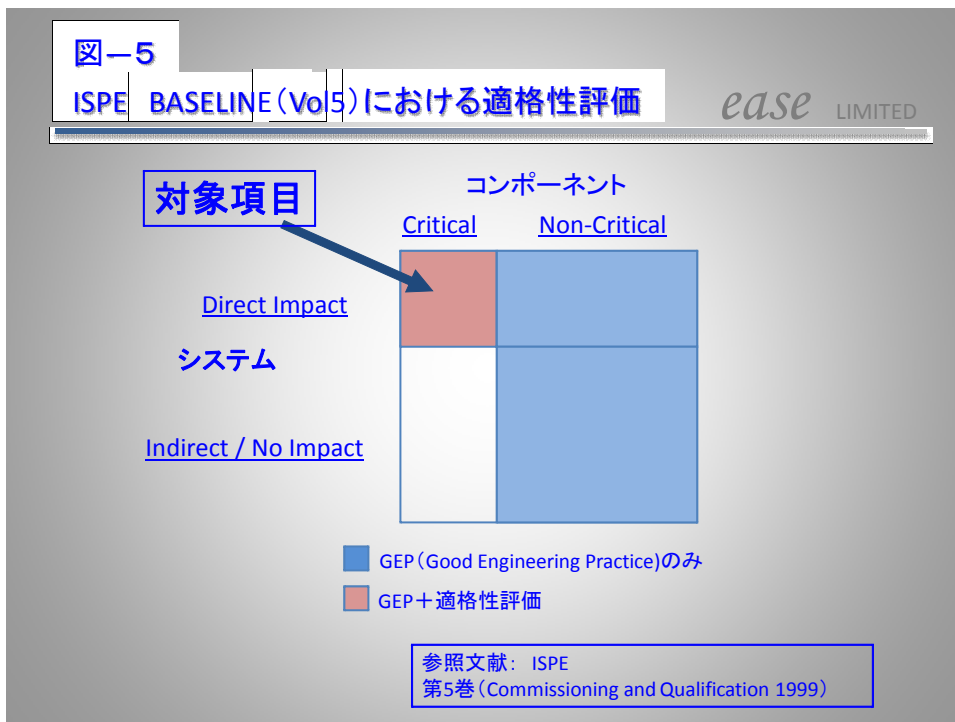
コンピュータ化システムに関し、どのようなコンピュータが何処で稼働しているのか、それらは GMP や GQP に係る業務に使用されているのか等システム台帳を見れば把握できるようにすること。

基本的には、システム名称・資産番号・管理番号・運用担当者・ソフトウェアカテゴリ・リスクアセスメント結果・ER/ES 対応など運用しやすい情報を盛り込む。

また、システム台帳はインベントリリストのシステムインパクトアセスメント結果よりバリデーション対象システムとして抽出される

システムインパクトアセスメントは ISPE Baseline Vol5(Commissioning and Qualification)を活用しシステムがダイレクトインパクトの場合にバリデーション対象システムとする。

ダイレクトインパクトとは「システムが直接製品に触れる」・「システムが添加剤・成分あるいは溶剤を供給する」・「システムが洗浄やクリーニングに使用される」・「システムが製品の合否判定に使われるデータを供給する」・「システムが製品品質に影響を与えるプロセスコントロールシステム」の 6 項目でいずれかに当てはまればダイレクトインパクトとなりバリデーション対象システムとなる。(図-5)



図—5「ISPE BASELINE (Vol5)における適格性評価」

9. おわりに

新ガイドライン施行までの猶予期間が短く、対応内容も不明な部分が多々あるとの声も聞くが、手順を踏んで遂行すれば時間は多少かかるが決して難しいことではない、またいかにカテゴリを下げるか(5→4→3)を考え対応すれば作成図書も軽減される。

たとえば、ラダーを変更すればカテゴリ5の対応となるが、変更の可能性がある部分を画面上に出し、パラメータ設定を行えばカテゴリ5は回避出来る、またプログラムをモジュール化しておけばモジュールの組み合わせ変更はカテゴリ4の対応となる、このような対策は海外ではすでに行われている。

要するに市販の標準機により近くすることが望まれるが、日本の体質上(文化)各社一品一様が多い現状では殆どがカテゴリ5の対応となってしまう。

今後標準化等、製薬会社殿とサプライヤ殿の協力体制が望まれる。

引用文献①: 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理
ガイドライン (平成 22 年 10 月 21 日 薬食監麻発 1021 第 11 号)

引用文献②: ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering GUIDE Vol. 5
Commissioning and Qualification (2001)

引用文献③: ICH Q9 - 日米 EU 医薬品規制調和国際会議品質に関するガイドラインー
品質リスクマネジメント(2007)