

## コンピュータ化システムバリデーション(CSV)の活動について

Activity of Computerized System Validation(CSV)

ファームテックジャパン 4 月臨時増刊号原稿 21Mar 2013

株式会社 イーズ

平澤 寛

### はじめに

わが国では、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)が公布されている。

この基準における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」とされている。

従って、手順・工程その他の製造管理および品質管理の方法(ソフト)と構造設備(ハード)がバリデーションの対象となる。

また、2012 年 4 月 1 日に「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」が施行された。

本ガイドラインは、2002 年 2 月 21 日に「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」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 2005 年 3 月 30 日に廃止されている。

バリデーションの実施に関しては、ICH(日・米・EU の医薬品規制調和国際会議)の「原薬 GMP ガイドライン」により、従来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が明確になった。

原薬 GMP ガイドラインでは、「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)、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」と述べており、この定義は製剤に対しても適用される。

このようなバリデーション基準・コンピュータ化システム適正管理ガイドライン及び原薬 GMP ガイドラインを背景に、設備の供給業者(サプライヤ)と医薬品製造業者(ユーザー)との契約に基づく設備の品質保証(コミショニング)が全てバリデーション・適格性評価であるという極端な考え方も一部みられるが、最近では ISPE が発行した「BASELINE Vol.5」(Commissioning and Qualification)の手法により、バリデーションの対象システム及び機能を抽出し、ICH Q9「品質リスクマネジメント(QRM)」によりリスクアセスメントを行い、FMEA(Failure Mode and Effects Analysis)によりリスク評価し適格性評価対象項目を抽出する、効率的かつ根拠のある手法が用いられている。

## 1. コンピュータ化システム適正管理ガイドライン

対象システムのカテゴリ分類・複雑性及び納入実績などからコンピュータ化システムバリデーション(CSV)の対象を確認し、対象の場合はバリデーション実施に際し必要図書を確定する必要がある。

必要図書に関しては各製薬企業の CSV 管理規定に規定されている図書を作成することとなる。

以下にコンピュータ化システムバリデーション(CSV)活動のポイントを記載する。

### ① コンピュータ化システム管理規定

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・適応範囲(アセスメント結果から CSV 実施に際し必要な図書が把握できるような記載も必要)・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 システムアセスメント

システムアセスメントを実施し、CSV 管理規定より必要図書を確認し、作成・実施をする。

システムアセスメントは 3 項目から構成されているが、(4)電子記録/電子署名の対応確認も合わせて実施する。

#### (1) ソフトウェアカテゴリ分類

ソフトウェアカテゴリ分類は、基本的に GAMP5 に準じたカテゴリの取り組みとしており、PLC にも適応される、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する事が出来る。

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)で、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。

(2) システム複雑性分類

コンピュータ化システムバリデーションの対象システムで、ソフトウェアカテゴリ分類されたシステムに対して、機能リスクアセスメント及びソースコードレビューを行う必要があるか判断するため、システムの複雑性分類を定性的に行う。

(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場合がある。

上記(1)~(3)及びインパクト・アセスメントにより CSV 対象図書(表-1)を決定する。

(4) 電子記録/電子署名

電子記録/電子署名の対象かどうかは、ユーザー要求仕様に基づくため、事前に機能を保有しているかの確認をし、結果をシステムアセスメント報告書に添付する。

表-1 対象図書の決定

アセスメント結果による対象図書決定の例

インパクト・アセスメント/ソフトウェアカテゴリ分類/システム複雑性分類/基本のサプライヤアセスメントの結果の組み合わせにより対象図書が決定される

インパクト・アセスメント(SIAの結果:N/I/D)	N	I	I	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ソフトウェアカテゴリ分類(GAMP5:3/4/5)	-	3	4/5	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5
システム複雑性分類(定性的判断:低/高)	-	低	高	低	高	低	低	高	高	低	低	高	高	高
基本のサプライヤアセスメント(自社の取引実績:有/無)	-	有	無	-	-	有	無	有	無	有	無	有	無	無

ユーザー要求仕様書(URS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
設計図書	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CSV関連図書	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
適格性評価	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
品質及びプロジェクト計画書(QPP)	-	-	△	△	△	-	△	△	○	○	○	○	○	○
郵送サプライヤオーディット	-	-	△	△	△	-	△	△	○	△	○	△	○	○
オンサイトサプライヤオーディット	-	-	△	△	△	-	△	△	○	△	○	△	○	○
機能リスクアセスメント	-	-	△	-	△	-	-	△	△	△	△	○	○	○
デザインレビュー(DR)	-	-	△	△	△	△	△	○	○	○	△	△	○	○
トレーサビリティマトリクス	-	-	-	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○
ソースコードレビュー	-	-	-	-	-	-	-	-	-	△	△	○	○	○

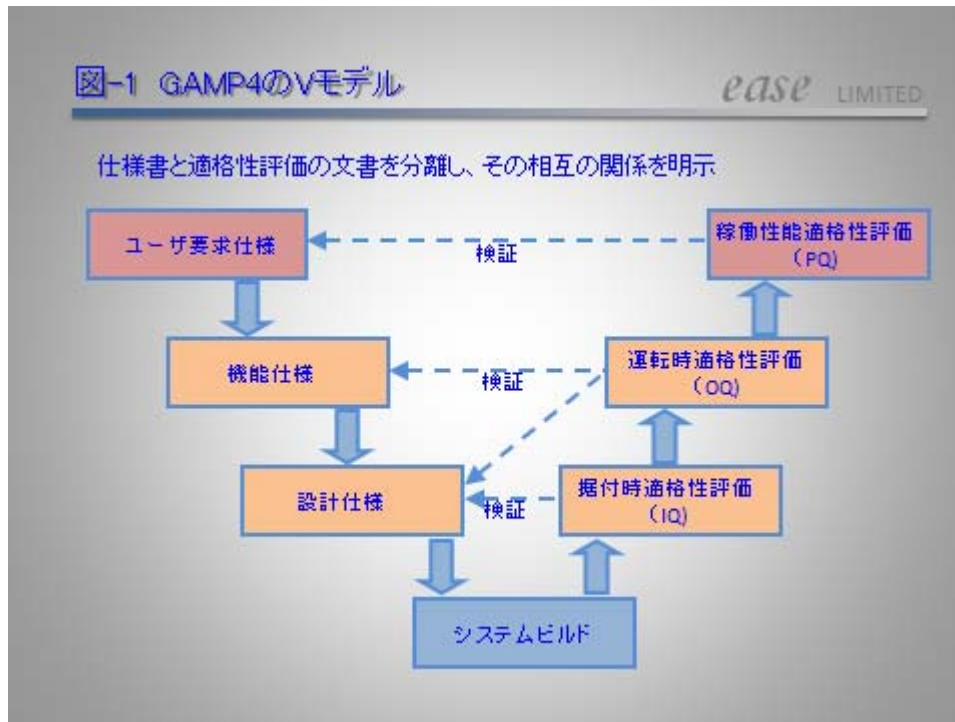
○:必須  
△:システム毎に総合的な判断をして決定  
-:対象外

③ GAMP4V モデル

GAMP4V 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-1「GAMP4 の V モデル」参照



#### ④ 適格性評価の一部省略と引用

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。

#### ⑤ 回顧的バリデーション及び電子記録/電子署名

「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」と新ガイドラインの「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コンピュータ化システム適正管理ガイドラインの対象となり、また電子記録・電子署名 (ER/ES) を使用している場合には、2005 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。

#### ⑥ コンピュータ化システム適正管理ガイドライン(新ガイドライン)の流れ

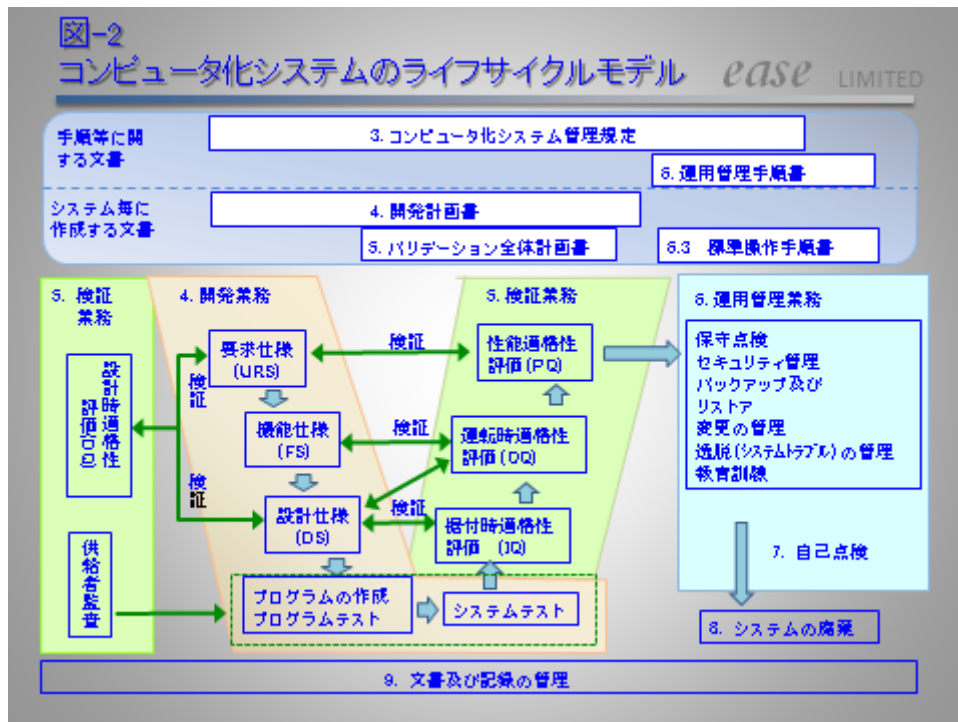
新ガイドラインは「開発業務」・「検証業務」・「運用管理業務」で構成されている、勿論手順に関する文書「コンピュータ化システム管理規定」及び「運用管理手順書」そしてシステム毎に作成する文書「開発計画書」・「バリデーション全体計画書」・「標準操作手順書」は不可欠だ。「開発業務」では、要求仕様書の作成・システムアセスメントの実施・機能仕様書の作成・設計仕様書の作成(ハードウェア/ソフトウェア)・システムテスト・受入試験を行う。

「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-2「コンピュータ化システムのライフサイクルモデル」参照



## 2. 範囲を特定する実施フロー

ISPE「BASELINE Vol.5」(Commissioning and Qualification)の手法により、インパクト・アセスメント(システム)を実施し、バリデーションの対象システム(3.)の特定を行う。

バリデーション対象システム以外のシステムは、コミッショニング対象システムとしてコミッショニング(契約に基づく設備の品質保証)を実施する。

次に、特定されたバリデーション対象システムに対し、インパクト・アセスメント(コンポーネント)を実施し、バリデーション対象機能の特定(4.)を行う。

バリデーション対象機能以外の機能は、コミッショニング対象機能としてコミッショニング(契約に基づく設備の品質保証)を実施する。

バリデーション対象機能が特定されたら、その機能に対し ICH Q9「品質リスクマネジメント(QRM)」の手法により品質リスクアセスメント(リスクの特定・リスクの分析・リスクの評価)を行う。

リスクの評価に関しては、FMEA(Failure Mode and Effects Analysis)によりリスク評価し、そのリスクを担保する適格性評価対象項目及び運用項目を抽出する。

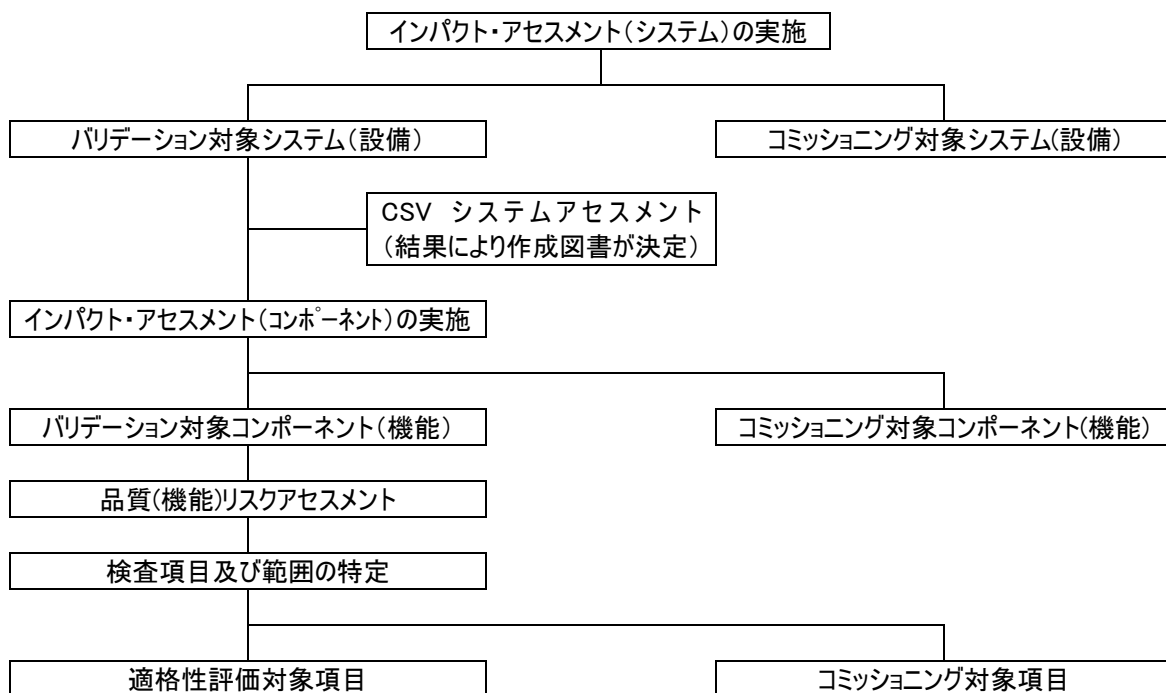
抽出された適格性評価対象項目は適格性評価の定義により、IQ 項目と OQ 項目に分類し検査を実施する。

適格性評価対象項目以外の検査項目(FAT・SAT の検査項目)はコミッショニング項目として検査を実施する。図-3「システム/機能の特定と品質リスクマネジメント(QRM)実施フロー」参照。

コミッショニングは契約に基づく設備の品質保証であるため、バリデーション対象設備・機能を含む全ての範囲が対象となり、上乘せてバリデーション対象設備・機能を検証する。

勿論、コミッショニングの検証内容をバリデーション対象設備の適格性評価に引用する事が出来る。

図-3 システム/機能の特定と品質リスクマネジメント(QRM)実施フロー



インパクト・アセスメント(システム)を実施し、バリデーション対象システムが抽出された段階でシステムアセスメントを実施する。

システムアセスメントの結果からCSV管理規定に基づきCSV関連図書を決定し、決定された関連図書を作成し実施する。

### 3. バリデーション対象システムの特定

バリデーション対象システムの特定は、インパクト・アセスメント(システム)にて製品品質に対するシステムの影響度評価を行い、その影響度評価により適格性評価対象システムを特定する。

インパクト・アセスメント(Impact Assessment: 影響度評価)とは、医薬品の製品品質に影響を与えるシステムの各種状態(運転、制御、アラームや故障)のインパクトを評価する手順で以下の3種類に分類される。図-4「バリデーション対象システムの特定」参照

#### ダイレクト・インパクト・システム(Direct Impact System)

医薬品の製品品質に直接の影響を及ぼすと予想されるシステム、適格性評価の対象となる。

#### インダイレクト・インパクト・システム(Indirect Impact System)

医薬品の製品品質において直接影響はないと予測できるが、ダイレクト・インパクト・システムに間接的に影響するシステム。

#### ノーインパクト・システム(No Impact System)

医薬品の製品品質に対し、直接的でも間接的でもなく、何の影響もないシステム。

実際の手順は、ISPE Baseline Vol.5 (Commissioning and Qualification 「2001」)に従い、システム評価項目に基づき実施する。

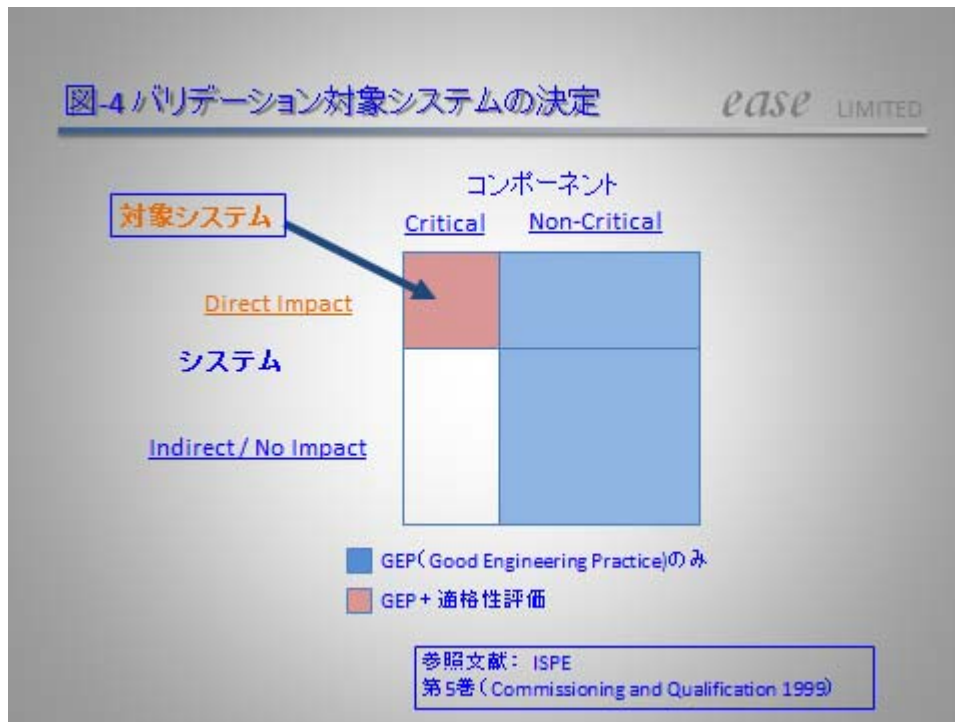
システムが以下の評価項目の1つでも該当する場合には、製品品質に直接影響する「ダイレクト・インパクト・システム」として、そのシステムをバリデーション対象とする。

一方、システムが評価項目に該当しない場合で、製品品質に間接的に影響する「インダイレクト・インパクト・システム」は、そのシステムをバリデーション対象外とし、必要なコミッショニングを実施する。

#### 【システム評価項目】

- ① システムが製品と直接接触している(たとえば、空気の品質・充填部)
- ② システムが賦形剤の供給、あるいは原薬または溶剤を生産する(たとえば、注射用水)
- ③ システムが洗浄あるいは滅菌に使用される(たとえば、クリーン・スチーム)
- ④ システムが製品の性状を保持する(たとえば、窒素・バリア性)
- ⑤ システムが製品の合格/廃棄の判定に利用されるデータを提供する(たとえば、電子バッチ・レコード・システムあるいは重要プロセスのパラメータ・チャート・レコーダ)
- ⑥ システムが製品品質に影響を与える可能性がある工程管理システム(たとえば、PLCやDCS)であり、制御システムの性能を自己診断するシステムが内蔵されていない
- ⑦ システムが製品の汚染防止または交差汚染防止およびミックスアップに寄与する。(追加項目)

システム評価項目の基本は 6 項目だが、システムの特性により追加が可能である。





#### 4. バリデーション対象機能の特定

バリデーション対象機能の特定は、バリデーション対象システムに対しインパクト・アセスメント(コンポーネント)にて製品品質に対する機能の影響度評価を行い、その影響度評価により適格性評価対象機能を特定する。

インパクト・アセスメント(Impact Assessment: 影響度評価)とは、医薬品の製品品質に影響を与える機能の各種状態(運転、制御、アラームや故障)のインパクトを評価する手順で以下の2種類に分類される。図-5「バリデーション対象機能の特定」参照

##### クリティカルコンポーネント(Critical Component)

医薬品の製品品質に直接の影響を及ぼすと予想される機能及びパラメータで、適格性評価の対象となる。

##### ノンクリティカルコンポーネント(Non-Critical Component)

医薬品の製品品質に対し、直接的でも間接的でもなく、何の影響もない機能及びパラメータ。

実際の手順は、ISPE Baseline Vol.5 (Commissioning and Qualification 「2001」)に従い、コンポーネント評価項目に基づき実施する。

コンポーネント(\*1)が評価項目の1つでも該当する場合には、製品品質に直接影響するクリティカルコンポーネント(\*2)として、そのコンポーネントをバリデーション対象とする。

一方、コンポーネントが評価項目に該当しない場合には、ノンクリティカルコンポーネントとして、そのシステムをバリデーション対象外とし、必要なコミッショニングを実施する。

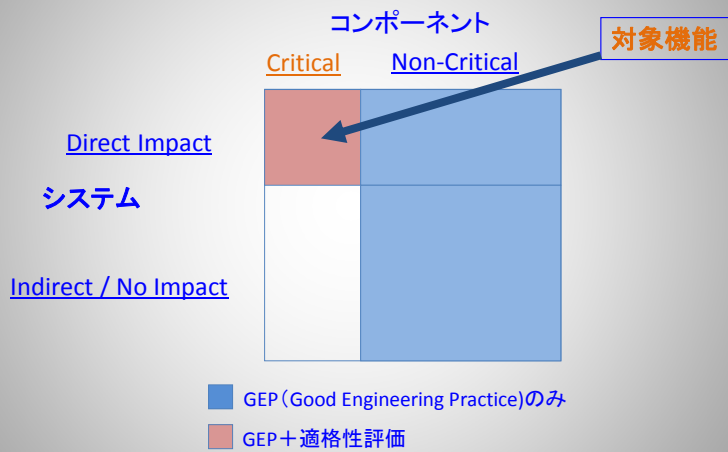
##### 【コンポーネント評価項目】

- ① 登録された工程の遵守を示すために使用されている
- ② 通常の作動或いは制御が製品品質に直接影響している
- ③ 故障或いはアラームが製品の品質或いは効能に直接影響する
- ④ 出力情報がバッチ記録、ロット出荷許可データその他のGMP関連文書記録の一部をなしている
- ⑤ 製品或いは製品成分と直接接触する
- ⑥ 製品品質に影響あり得る重要工程要素を制御していて、制御システムの性能を単独に確認するものがない
- ⑦ システムの重要状況を創出し或いは保存するのに使用されている

(\*1): コンポーネントとはハード及びソフトを含む機能を表わす。

(\*2): クリティカルコンポーネントとは重要工程・重要機能を表わす。

図-5 バリデーション対象機能の特定

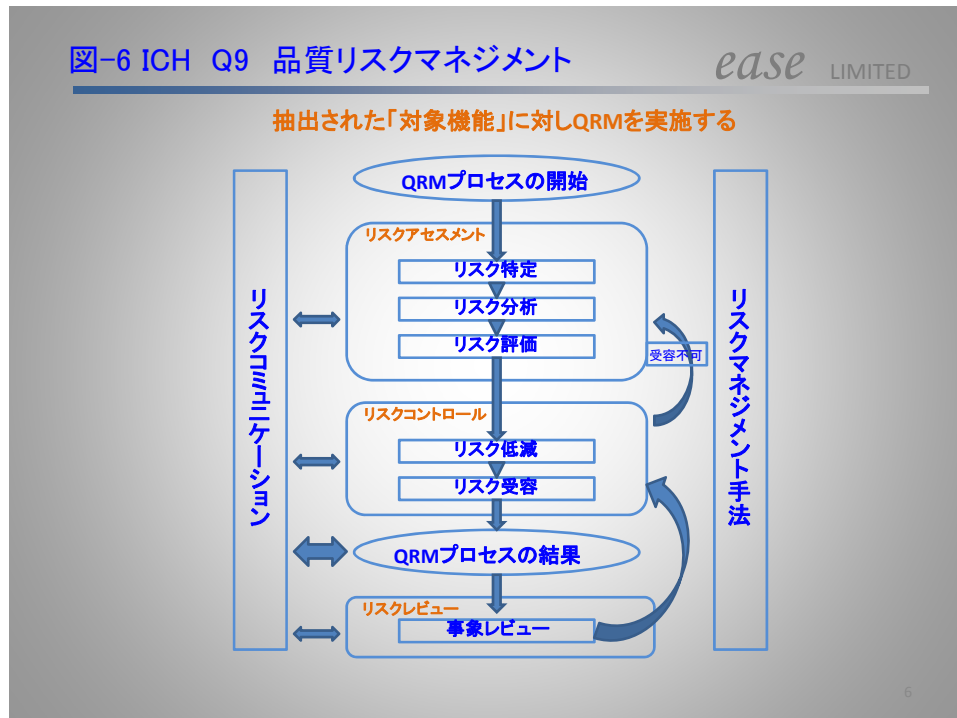


参考文献: ISPE  
 第5巻 (Commissioning and Qualification 1999)

### 5. 品質(機能)リスクアセスメント

特定されたクリティカルコンポーネント(重要工程「機能」)のクリティカルパラメータ(直接要因)を抽出し、ICH Q9(QRM)の手法を用いクリティカルパラメータ(直接要因)に対して品質リスクアセスメントを実施し、リスクの特定・リスクの分析・リスクの評価を行う。

図-6「ICH Q9 品質リスクマネジメント」参照



### 6. リスク特定

リスクの特定はクリティカルコンポーネント(重要工程「機能」)に係る影響要因を特定する事である。

クリティカルコンポーネント(重要工程「機能」)及び盈虚要因に対し要求仕様書の内容と設計仕様書の内容の整合性が取れていることが前提となる。

このようにリスクの特定に係る項目を事前にユーザーとサプライヤ間で協議し、要求仕様書に反映する事が重要である。表-2「リスク特定」参照。

表-2「リスク特定」

クリティカルコンポーネント (重要工程「機能」)	影響要因	URS (要求仕様書)	設計要求 (仕様書・図面等)

## 7. リスク分析

リスク分析はクリティカルコンポーネント(重要工程「機能」)に係るクリティカルパラメータ(直接要因)を特定し、その機能がトラブルを起こすと考えられるリスク(事象:トラブル)内容を抽出する事である。

表-3「リスク分析」参照

表-3「リスク分析」

クリティカルコンポーネント (重要工程「機能」)	クリティカルパラメータ (直接要因)	リスク(事象)

## 8. リスク評価

リスクの評価は欠陥モード影響解析(FMEA:Failure Mode and Effects Analysis)を用い重大性(S)・発生頻度(P)・検出性(D)の結果からそれぞれを乗じリスク係数(RPN)を算出し実施する。

リスク係数(RPN)のスコアは重大性(S)×発生頻度(P)×検出性となる。

リスク係数(RPN)のスコアにより、機能及びパラメータを担保するための適格性評価対象項目の内容及び運用方法などが決定される。表-4「リスク評価の例」参照

- ① リスク評価が低い場合は、適格性評価のみで機能及びパラメータを担保する、この場合適格性評価対象項目の内容は浅くて良い。(例:温度 150°C 1 点 1 回の測定)
- ② リスク評価が中の場合は、適格性評価と運用で機能及びパラメータを担保する、この場合適格性評価対象項目の内容は通常対応となる。(例:温度 150°Cと±5°Cの 3 点各 1 回測定)
- ③ リスク評価が高の場合は、適格性評価と運用で機能及びパラメータを担保する、この場合適格性評価対象項目の内容は深くする。(例:温度 150°Cと±5°Cの 3 点各 3 回測定)

また、適格性評価と運用で対応出来ない場合は、設計変更をし、再度品質リスクアセスメントを実施する。

リスク評価に用いる数値は特に定めは無く、中間点の数値を持たない設定とし、リスクの低・中高のリスク係数の決定はシンメトリーになるようにする。

表-5「リスクの大きさ (シンメトリーとした例)」及び図-7「リスク評価」参照

表-4「リスク評価の例」

表-4 リスク評価の例 ease LIMITED

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) 注)各数値は例として示す  
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)

表-5 リスクの大きさ（シンメトリーとした例）

重大性	発生頻度	検出性	リスク係数	リスクの大きさ
4	2	1	8	1
4	2	2	16	1
4	2	4	32	1
4	4	1	16	1
4	4	2	32	1
4	4	4	64	2
4	8	1	32	1
4	8	2	64	2
4	8	4	128	3
8	2	1	16	1
8	2	2	32	1
8	2	4	64	2
8	4	1	32	1
8	4	2	64	2
8	4	4	128	3
8	8	1	64	2
8	8	2	128	3
8	8	4	256	3
16	2	1	32	1
16	2	2	64	2
16	2	4	128	3
16	4	1	64	2
16	4	2	128	3
16	4	4	256	3
16	8	1	128	3
16	8	2	256	3
16	8	4	512	3

8s-16s	1(10)
32s-64s	2(7)
128s-512s	3(10)



#### 重大性スコア(S)

- 2(低)…影響度小、長期的悪影響無し
- 4(中)…影響度中、短中期的悪影響有り
- 8(高)…影響度大、長期にわたる重大な悪影響または致命的

#### 発生頻度スコア(P)

- 1(低)…稀なケース、1～3年に1回程度(設備機故障)
- 2(中)…低頻度に出現、6ヶ月に1回程度(操作ミス)
- 4(高)…定期的に出現、1週間に1回以上

#### 検出性スコア(D)

- 1(易)…常に検出される(常時モニタリング)
- 2(並)…検出されない可能性がある
- 4(難)…通常は検出できない

#### リスク係数(RPN)

重大性 × 発生可能性 × 検出可能性 = リスク係数(RPN)

2～8: 適格性評価対応(浅)

16: 適格性評価対応(中)及び運用対応

32～128: 適格性評価対応(深)及び運用対応もしくは設計対応(変更)

リスク評価の原因を担保するための適格性評価対象項目決定し、クリティカルパラメータ(直接要因)の分類の定義に基づき IQ/OQ に分類する。

#### おわりに

海外では、システム/機能の特定と品質リスクマネジメント(QRM)の手法で、以前からバリデーション及び適格性評価を実施しているが、我が国ではまだ事例は少ない。

2012 年 4 月から施行の日本の CSV 新ガイドラインにより、品質リスクマネジメント(QRM)の考え方が表面化し、浸透しつつある状況である。

一見複雑に見え、対応手順・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、多少の時間はかかるが決して難しいことではなく、逆にバリデーション項目が絞れるので、回顧的バリデーション・再バリデーションの負担が少なくなる。

また、FMEA(Failure Mode and Effects Analysis)によるリスク評価を行い適格性評価対象項目の抽出をする事により、効率的かつ根拠のある手法であると考えられる、本書が皆様方のお役にたてば光栄である。

引用文献①:コンピュータ化システム適正管理ガイドライン(2012)

引用文献①:ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering GUIDE Vol. 5  
Commissioning and Qualification (2001)

引用文献②: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—  
品質リスクマネジメント(2007)