

**【超入門】
コンピュータ化システムバリデーション**

村山 浩一 著

イーコンプレス

**【超入門】
コンピュータ化
システムバリデーション**

村山 浩一 著

はじめに

筆者が、初めて CSV (Computerized System Validation) に触れたのは、1989 年のことであった。

当時、勤務していた外資系コンピュータメーカーで、Dr. Teri Stokes のセミナーを受けたのがきっかけであった。Teri とはその後、長年に渡って連絡をとるようになったが、いわば彼女は私の CSV の師匠である。

当時は、日本の製薬業界においては、CSV に関する理解も関心も全くない頃であった。欧米では CSV に関する規制が強化され始め、また業界の関心も高まってきていた。

Teri が、CSV を実施することは、ペットを飼うのと似ているという話を、セミナーの冒頭でしていたのが今でも印象に残っている。

筆者は、未だに CSV をペットに例えて、セミナーで紹介している。当然ながら本書にも記載した。

日本で CSV に関して関心が高まったのは、1990 年代の後半だったと思う。

特に欧米の規制に準拠しなければならない外資系企業を中心に、CSV 実施支援の依頼が多くあった。

また、筆者は、CSV に関するセミナーを定期的開催した。どうしても難解な CSV をいかに分かりやすく解説するべきかを考え、セミナー資料は何度も改訂を繰り返してきた。

現在も続けている、【超入門】コンピュータ化システムバリデーションセミナーは、25 年以上に渡って、おそらく 100 回を超える回数実施してきたと思う。

その間に、本書で紹介している GAMP は、GAMP 3、GAMP 4、GAMP 5 と改定されてきた。

GAMP 5 が発行された際には、デンマークのコペンハーゲンまで、ISPE 主催の「Launch of GAMPR 5: Enabling Innovation and Technological Advance」セミナーを受講しに行った。日本人はほとんど参加していなかったことを覚えている。

CSV は品質保証の一環である。しかしながら、品質保証に対して過大なコンプライアンスコスト（規制遵守のために使用する費用）を使ってはならない。

なぜならば、企業が使用したコストは、製品価格に転嫁され、結果的に患者負担になってしまうためである。

FDA は、2003 年に「リスクベースドアプローチ」と呼ばれる、新しい医薬品監視指導方針を発表した。

現在となっては、あらゆる規制要件や国際規格は、リスクベースドアプローチを

採用している。

CSV に関しても同様である。

しかしながら、20 年も前に発表されたリスクベースドアプローチが、多くの企業で実践されているかという点、そうはなっていない。

本来は、リスクに応じて、品質保証に係る労力を、適切に自身で決定しなければならない。しかしながら、兎角、人間は何らかの基準を示してもらった方が楽である。

セミナー受講者の多くは、どのように CSV を実施すれば良いか、どの程度 CSV を実施すれば良いかといった、How に関心がある。しかしである。本来の CSV の目的は、コンピュータ化システムによって、開発・製造・販売される製品の品質を保証し、患者の安全性を担保することである。つまり、Why が分かっているなければ、How を知ったとしても、目的を誤ってしまう。Why を知れば、自ずと What が分かるだろうし、How も想像できるだろう。

現代における、日本の企業の問題点の一つは「Blind Compliance」である。つまり、規制要件を闇雲に遵守しようという態度である。本来は、規制要件の意図を理解し、自身で考えることが重要である。

CSV 実施に限らず、査察対応のために実施するプロセスがあまりにも多すぎる。時間・費用・労力を使って作成した文書は、査察官に示すためだけに使用されている。

これは、ナンセンスである。製品の品質や患者の安全性にフォーカスするべきである。本来、規制当局の指摘を恐れて実施すべき事項など、何も無い。

また、CSV に関しては、20 年以上も前の実施方法を、後生大事に守り続けている企業が多い。例えば、DQ、IQ、OQ、PQ の実施などである。

コンピュータ化システムの信頼性保証のために必要なのは、徹底した仕様書等のレビューと、テストの実施である。決して、DQ、IQ、OQ、PQ の実施ではない。元々、DQ、IQ、OQ、PQ は、プロセスバリデーションの用語であり、GAMP が CSV にも引用したのが始まりである。しかしながら、製薬業界以外で、DQ、IQ、OQ、PQ といった用語を使用している業界はない。

本書では、CSV の本質を分かりやすく解説した。本書は超入門編であるため、本書を読んだからと言って、明日から CSV を実践できる訳ではない。しかしながら、本書の内容を正しく理解すれば、おそらく CSV 実施において迷走することは、なくなるだろう。

本書が、これから CSV を学ぶ方の理解の一助になれば幸いである。

2023 年 9 月
株式会社イーコンプライアンス
村山 浩一

目次

第1章 はじめに

1. 患者やユーザー（消費者）にフォーカスする	5
2. 品質とは	6
3. ソフトウェアの品質保証とは	6
4. 適格性とは	8
5. バリデーションとベリフィケーションの違い	9
6. CSV 実施に必要なスキルとは	10
7. コンピュータ化システムの変遷と品質保証	11
8. 参照すべき最新の日米欧の CSV、ER/ES に関する規制要件	11
8.1. 日本（厚生労働省）.....	11
8.2. 米国（FDA）.....	12
8.3. 欧州	14

第2章 コンピュータ化システムとは

1. コンピュータシステム導入の原則	17
2. コンピュータ化システムとは	17
3. GMP におけるコンピュータ化システム	18
3.1. プロセスコントロール	18
3.2. QC ラボ	19
3.3. IT アプリケーション	19
3.4. インフラストラクチャー	20
4. 構造設備の CSV の目的	21
5. IT アプリケーションの CSV.....	22
6. GCP におけるコンピュータ化システム	23

第3章 GAMP とは

1. GAMP（Good Automated Manufacturing Practice）とは	27
2. GAMP の改定	28
3. GAMP のドキュメントセット	30
3.1. メインボディ	30
3.2. 別表	33
4. GAMP 5 における5つのキーコンセプト	34
4.1. 品質マネジメントシステム（QMS）におけるライフサイクルアプローチ	34
4.2. スケーラブルなライフサイクル活動	34
4.3. 製品とプロセスの理解	34
4.4. 科学的な品質リスクマネジメント	35
4.5. サプライヤーの活用	36

第 4 章	リスクベースドアプローチとは	
1.	コンプライアンス・コスト・マネジメントとリスクベースドアプローチ	41
2.	リスクベースドアプローチとは	41
第 5 章	カテゴリ分類とは	
1.	ユーザ要求にシステム（ソフトウェア）を適合させる 3 つの方法	45
2.	カテゴリとは	46
3.	Excel とソフトウェアカテゴリ分類	47
4.	カテゴリー分類の例	48
第 6 章	V-Model とは	
1.	仕様と検証のアプローチ	51
2.	GAMP 4 における V-Model	52
3.	GAMP 5 における V-Model	54
第 7 章	厚労省ガイドラインとは	
1.	コンピュータ化システム適正管理ガイドライン	61
2.	コンピュータ化システム適正管理ガイドラインの目次	62
3.	コンピュータ化システム適正管理ガイドラインの概要	63
3.1.	ライフサイクルの定義	63
3.2.	組織・役割に応じた責任と権限の明確化	63
3.3.	ER/ES 指針の要件の遵守	63
3.4.	ソフトウェアのカテゴリ分類	64
3.5.	「コンピュータ化システム管理規定」等の作成	64
3.6.	システム台帳の作成	64
3.7.	要求仕様書の作成	65
3.8.	システムアセスメントの実施	65
3.9.	検証業務	65
3.10.	自己点検に基づく改善措置の実施	65
3.11.	コンピュータシステムの廃棄	66
3.12.	業務の継続性のための要件，障害対策の要件，データのバックアップ， アクセス制限，アクセス記録等	66
3.13.	供給者監査の実施	67
4.	コンピュータ化システム適正管理ガイドラインの問題点	67
4.1.	適用範囲	68
4.2.	適格性評価用語を用いている	68
4.3.	カテゴリ分類	68
5.	別紙 1 コンピュータ化システムのライフサイクルモデル	68
6.	別紙 2 カテゴリ分類表と対応例	70

第 8 章 構造設備・分析機器の CSV	
1. 構造設備・分析機器における CSV	69
2. 医薬におけるバリデーションとは	69
3. プロセスバリデーションとは	70
4. GMP におけるハードとソフト	72
5. 構造設備における適格性評価, CSV, プロセスバリデーションの関係	73
6. 適格性評価 (Qualification) とは	75
7. IQ, OQ, PQ の概要	76
7.1. IQ (据付時適格性評価)	76
7.2. OQ (運転時適格性評価)	76
7.3. PQ (性能適格性評価)	77
8. コンピュータ化システム適正管理ガイドラインのソフトウェアカテゴリ	79
第 9 章 システムライフサイクルとは	
1. GAMP 5 のシステムライフサイクル	89
1.1. 構想フェーズ	89
1.2. プロジェクトフェーズ	89
1.3. 運用フェーズ	91
1.4. クロスフェーズ	92
1.5. リタイアメントフェーズ	92
2. ライフサイクルアプローチとは	92
3. ビジネスプロセスマップ	93
4. 成果物の種類と属性	93
4.1. 計画書	93
4.2. 仕様書	93
4.3. 報告書	93
4.4. スクリプト	95
4.5. ログ	95
第 10 章 CSV 実施組織	
1. CSV 実施組織	99
1.1. プロジェクトオーナー (PO)	99
1.2. プロジェクトマネージャ (PM)	99
1.3. バリデーションマネージャ (VM)	100
1.4. バリデーションチーム (VT)	100
1.5. ユーザー	101
1.6. サプライヤー (SPL)	101
1.7. 品質保証担当者 (CVQA)	101
1.8. システム管理者 (SM)	102

第 11 章 システムライフサイクル詳細

1. 構想フェーズ	107
1.1. 管理層から適切なリソースの供給の確約を得る（プロジェクトチャータ）	107
1.2. 業務プロセスとシステム化に対する要求事項の文書化 （ユーザー要求仕様書）	107
2. プロジェクトフェーズ（Project Phase）	109
2.1. 計画策定段階	109
2.2. 仕様，構成設定，およびコーディング段階	114
2.3. 検証段階	120
2.4. 報告とリリース段階	127
3. 運用フェーズ（Operation Phase）	135
3.1. 移行に関する報告の要約（移行報告書）	135
3.2. パリテーション状態の維持（サポート品質報告書）	135
3.3. 定期的な監査の実施（定期監査報告書）	136
4. 廃棄フェーズ（Retirement Phase）	136
4.1. システム廃棄に関する計画と報告 （システム廃棄計画書，システム廃棄報告書）	136
5. 各フェーズ共通事項（クロスフェーズ）	137
5.1. 変更の管理（変更管理計画書，変更要求書，変更要求一覧表）	137
5.2. 障害の管理（障害対策計画書，障害報告書，障害一覧表）	138
5.3. ドキュメントの管理（ドキュメント管理計画書，ドキュメント進捗管理表）	139
5.4. トレーニングの管理（トレーニング計画書）	139
5.5. トレーサビリティマトリックスの作成（トレーサビリティマトリックス）	140

第1章



はじめに

1. 患者やユーザー（消費者）にフォーカスする

製薬業界や医療機器業界では、緻密な手順書及び記録の作成が必須である。これは臨床試験、安全性情報管理、原薬製造、製剤包装、配送、回収及び苦情など全てのプロセスにおいて同様である。なぜそのような面倒くさいことを要求されているかというと、患者やユーザー（消費者）にフォーカスしなければならないからである。

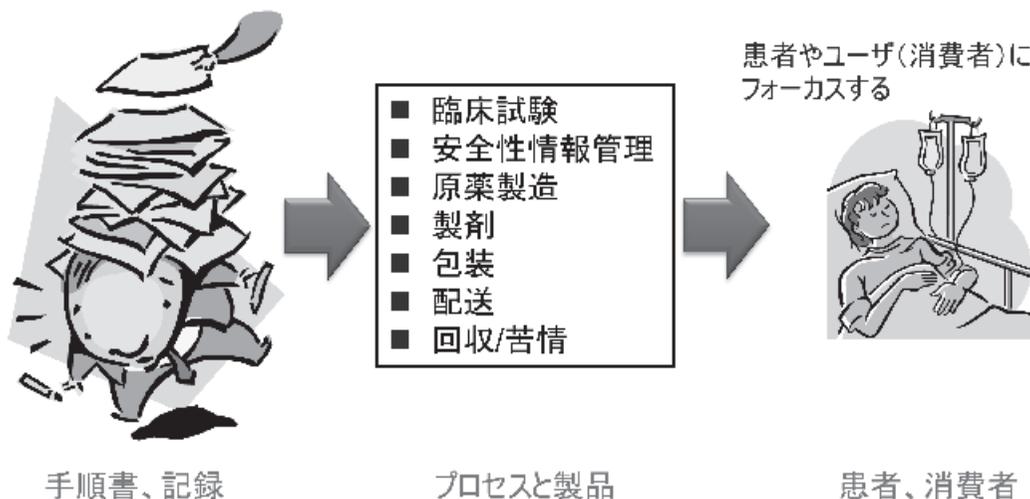


図 1-1 患者やユーザ（消費者）にフォーカスする

特に、患者の安全性を担保することは重要である。そのためには、研究開発、技術移転、製造等を通じて、出荷される製品の品質を保証する必要がある。コンピューター化システムバリデーション(Computerized System Validation:以下、CSV)もその品質保証の一環である。

ISO-9000では、品質について以下のように定義している。

本来備わっている特性の集まりが、要求事項を満たす程度

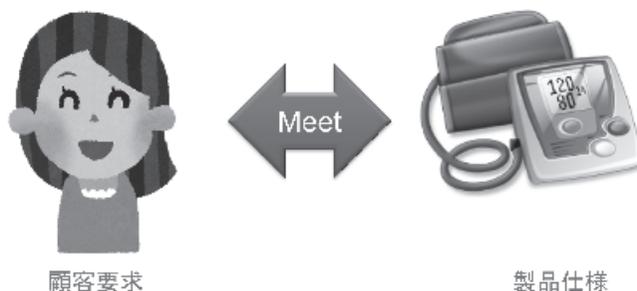


図 1-2 品質とは

2. 品質とは

品質保証について説明する前に、品質とは何かについて触れたいと思う。

品質は、ISO 9000:2015『品質マネジメントシステム - 基礎と用語』に以下のように定義されている。

「品質とは本来備わっている特性の集まりが要求事項を満たす程度」

つまり、顧客の要求を満たす製品が品質の良い製品であるということである。

例で解説しよう。あり得ないことではあるが、手術をする際にメスがなかったと仮定しよう。メスがないと困るので近所の高級刃物店に行って最高級のナイフを買って来たとする。最高級なのだから、品質は良いだろう。しかしながら、最高級のナイフといえども、もし手術に使ったら、事故が起きてしまう。何故かという、手術という目的に対して当該ナイフは適格ではないからである。つまり、品質とは使用目的（Intended Use）に対して、当該機器等の仕様（Specification）が合致していることである。事故を防ぐためには、ユーザーの要求を満たす製品を使用しなければならないのである。

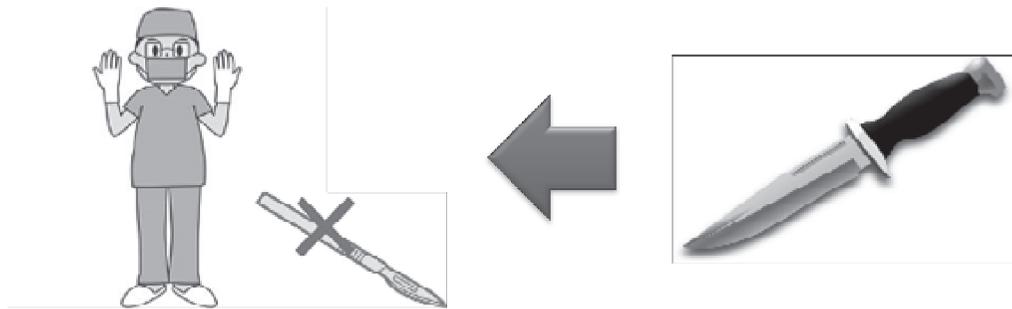


図 1-3 品質が良いとは

3. ソフトウェアの品質保証とは

品質の良いソフトウェアとは、当該ソフトウェアの「仕様」がユーザーの「要求」を完全に満たすものである。コンピューターシステムを導入する際に、ユーザーが要求仕様書を作成し、当該要求仕様に従ってサプライヤーが構成設定やカスタマイズを実施する。カスタマイズをしたシステムの機能が要求仕様と適合している状態が品質の良いシステム（ソフトウェア）である。

バリデーションは、業界によっては解釈や用語の定義が異なる。狭義の定義では、ソフトウェアのテストのことをバリデーションと呼んでいる。後述するが、厚労省が発出した『コンピューター化システム適正管理ガイドライン』は、ソフトウェアのテスト（検証）のことをバリデーションと定義している。

一方で、GAMPなどのグローバル標準におけるバリデーションは、「当該コンピューター化システムがユーザー要求を満たしていることを確認すること」とされている。このことを念頭に置いて、本書を読んで頂きたい。

バリデーションがソフトウェアのテストのことを指すというのは、狭義の定義である。本

続きは
完成版で
お楽しみ下さい。