

USP <1058>

入門書

21 CFR Part 11

GxPcGMP

PIC/S SOP

ISO 17025

QA/QC

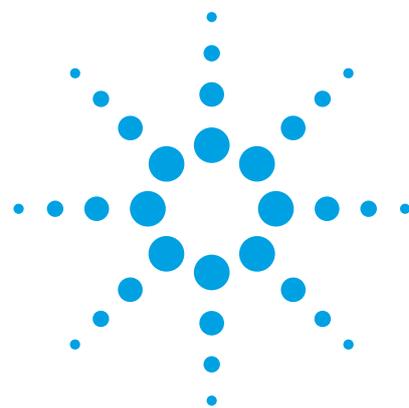
GLP^{DQ}_{IQ}

ICH^{OQ}_{PQ}

FDA

OECD

GCP



分析機器の適格性評価と
システムのバリデーション



Agilent Technologies

分析機器の適格性評価と システムのバリデーション

Ludwig Huber

目次

序文	III
1. はじめに	1
1.1 文書の概要	3
1.2 用語: バリデーションと適格性評価	5
1.3 分析データ品質の要素	6
2. 規則と品質基準	9
2.1 GLP	10
2.2 GMP	11
2.3 医薬品規制調和国際会議	13
2.4 医薬品製造査察共同機構 (PIC/S)	14
2.6 21 CFR パート 11 – 電子記録および署名に関する FDA 規則	15
2.5 ISO/IEC 17025	15
2.7 規則と品質基準から学ぶ	16
3. 分析機器の適格性評価	17
3.1 適格性評価のプランニング	19
3.2 設計時適格性評価	22
3.3 据付時適格性評価	26
3.4 運転時適格性評価 (OQ)	30
3.5 稼動時適格性評価	32

4. ソフトウェアとコンピュータシステムのバリデーション	37
4.1 マスタープランとプロジェクトプラン	39
4.2 要求仕様	40
4.3 ベンダーアセスメント	41
4.4 据付時適格性評価 (IQ)	43
4.5 運転時適格性評価 (OQ)	44
4.7 設定管理と変更管理	47
4.6 運転時適格性評価 (PQ)	47
4.9 既存システムのバリデーション	49
4.8 バリデーションレポート	49
4.10 スプレッドシートアプリケーションのバリデーション	50
5. USP チャプター <1058> の履行	51
5.1 <1058> 機器グループ	52
5.3 3つのグループの手順と適格性評価プロトコル	54
5.2 各グループへの機器の分類	54
5.4 責任、連絡、トレーニング	56
ユーザー	56
品質保証	57
開発者、メーカー、ベンダー	57
アジレントのコンプライアンスに対する取り組み	58
参考文献	59
用語集	61

序文

重要!

分析機器の適格性評価は、各種規則や品質基準で求められています。

分析機器の適格性評価やシステムのバリデーションは、多くの国内および国際規則や、ISO 17025 などの品質基準、企業ポリシーで実施を求められています。適格性評価は、適切に実施すれば、ラボにおける機器の稼働時間を向上させ、規格外の状況 (OOS: Out-of-Specification) を避けるうえでも役立ちます。この『分析機器の適格性評価』入門書の目的は、分析実施者やラボの管理者、品質確認担当者、バリデーション担当者を対象に、最小限のコストで機器やシステムのバリデーションを実施する方法を説明することです。

本書で紹介するコンセプト、実例、テンプレート、推奨手順は、20年以上にわたる経験にもとづくもので、アジレントおよび Labcompliance で適用されるバリデーションおよび適格性評価手順から得られた知識が盛り込まれています。本書を読めば、バリデーションおよび適格性評価プロセスをスピードアップさせ、面倒な作業のやり直しを避け、監査や査察に自信を持って臨めるようになるはずです。

スペースの制約上、読者の役に立つ情報のすべてを記載することはできませんでした。補足情報については、以下の3冊の文献を紹介します。

- 1) P. Coombes, Laboratory Systems Validation Testing and Practice, DHI Publishing, LTD, Raleigh, USA 2002
- 2) C.C.Chan, H. Lam, Y.C.Lee, X.M. Zhang, Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification., Wiley Interscience, Hoboken USA, 2004
- 3) L. Huber, Validation and Qualification in Analytical Laboratories, Interpharm, Informa Healthcare, New York, USA, 1998, Second revision 2007

本書に記載された情報の一部は、出版元の許可を得て、2) および 3) から引用しています。

本書で紹介するコンセプトやアイディアは著者自身のもので、かならずしもアジレントやラボコンプライアンスの公式ポリシーを反映したものではありません。規制要件や、査察および執行手順は常に変化しています。現時点で適切なことが今後も適切であるとは限りません。規則が厳しくなる分野もあれば、緩くなる分野もあります。規則はすぐには変わりませんが、ガイドラインや査察手順は変わることがあります。

すべての情報を適時更新することが重要です。それにはインターネットなどのオンライン情報ツールの使用が欠かせません。そのため、以下の Web サイトを推奨します。これらのサイトでは、ラボのコンプライアンスに関する全般的および具体的な情報が定期的に更新されています。

<http://www.fda.gov>

米国食品医薬品局が直接提供する FDA コンプライアンスに関する主要リソースです。

<http://www.agilent.com/chem/pharmaqaqc>

毎月ニュースレターが掲載される製薬 QA/QC 分析に関するアジレントの Web サイトで、定期的に更新されています。

<http://www.labcompliance.com>

ラボにおけるあらゆるコンプライアンスの問題に関するチュートリアルや参考文献などが定期的に更新されている Web サイトです。

Ludwig Huber 博士

グローバル FDA コンプライアンス、チーフアドバイザー

Labcompliance

ludwig_huber@labcompliance.com

1 章

はじめに

はじめに

重要!

分析装置は、文書化されたプログラムに従って、定期的に較正、検査、確認を実施し、適切な性能を維持していることを確認しなければなりません (US FDA 21 CFR 211)。

あらゆる化学分析測定のための目的は、信頼性と精度の高い一貫したデータを採取することにあります。この目的を達成するためには、分析機器やコンピュータシステムが適切な機能と性能を有していることが重要となります。そのため、分析機器適格性評価 (AIQ) とコンピュータシステムバリデーション (CSV) を、適正分析手順の一部に組み込む必要があります。

バリデーションと適格性評価が重要である理由については、もう一つの側面があります。これは、規制の厳しい環境や認可された環境で分析を実施する場合に重要となります。GLP (Good Laboratory Practice)、GCP (Good Clinical Practice)、GMP (Good Manufacturing Practice) といった規則および正式なガイドラインや、国際標準化機構 (ISO) 基準 17025 などの品質基準では、直接的ではないにしても、多くの場合はバリデーションと適格性評価が求められています。

このことは、米国 cGMP 規則などの典型的な条文からも見てとれます¹。

「分析装置は、文書化されたプログラムに従って、定期的に較正、検査、確認を実施し、適切な性能を維持していることを確認しなければならない」。より一般的な要件としては、「分析装置は、意図される目的に適していなければならない」と定められています。

90年代や21世紀はじめには、分析機器の適格性評価の手法について、数々の議論が交わされていましたが、USPが「分析機器の適格性評価」と題されたチャプター <1058> の決定版を発表したことで、議論は終息しつつあります²。

この入門書では、文献および規則の概要に続き、計画、仕様の記述、ベンダー適格性評価、据付、初期動作、継続動作といった適格性評価およびバリデーションプロセスの全体に関する情報を提供します。

本書の内容：

- ラボにおける機器適格性評価およびシステムバリデーションの指標となる文書の概要
- 分析機器適格性評価に影響を与える規則と品質基準の概要
- 質量分析計や液体クロマトグラフといったハードウェアの適格性評価
- 分析コンピュータシステムのバリデーション
- USP チャプター <1058> の履行

USP チャプター <1058> の理解と履行については、重点的に説明しています。機器適格性評価に関する同チャプターのアプローチを紹介したのち、適格性評価の各段階を説明し、履行における推奨事項を提示します。

この入門書では、機器適格性評価プロセスを説明するだけでなく、適格性評価の実行を容易にするテンプレートや実例も提供しています。本書の性質およびページ数の制約上、運転時適格性評価やシステムバリデーションについては、すべてを詳細に説明することはできません。詳細については、参考記事やテキストを参照してください³⁻⁵。

実際の細かい手順やテストパラメータは、機器やアプリケーションの種類により大きく異なります。推奨事項やサービスの詳細は、機器ベンダーから入手できます。本書では、大規模なカスタマイズの必要がない、標準的な市販コンピュータ分析システムのバリデーションに関する推奨事項を提供していますが、ラボ情報管理システム (LIMS) などの複雑なシステムのバリデーションや、ソフトウェア開発時におけるバリデーション活動については、詳しく説明していません。詳細については、参考文献を参照してください⁷⁻¹¹。

1.1 文書の概要

重要!

FDA ガイドライン、業界タスクフォースの出版物、参考文献などは、分析機器適格性評価の実施に役立ちます。

機器適格性評価に関する問題には、その重要性の高さから、複数の組織が取り組んできました。1990 年以前は、機器およびコンピュータのバリデーションにおける規制上の重点は、おもに製造機器におかれていました。しかし、1990 年以降、その重点が変化しました。業界タスクフォースの要望に応え、規制当局は規制要件の理解に役立つガイダンス文書を発表しました。また、民間の執筆者も、履行に関する実用的な推奨事項を記載した参考図書を刊行しています。

- Pharmaceutical Analysis Science Group (製薬分析科学協会) (英国) は、分析機器の適格性評価に関する方針説明書を発表しています⁶。この説明書は、分析機器の適格性評価において、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)、稼動時適格性評価 (PQ) からなる 4Q モデルを導入したという点で画期的なものです。
- 英国政府化学者研究所 (LGC) および英国 EURACHEM は、機器適格性評価に関する定義と手順ごとの説明を記載したガイダンス文書を策定しています³。

- 米国食品医薬品局は、ソフトウェアバリデーションの原則を策定しています⁷。
- Good Automated Manufacturing Practices (GAMP) フォーラムは、2001年⁸ および 2008年⁹ にコンピュータバリデーションに関するガイドラインを発表しました。これらのガイドラインは、汎用的なコンピュータシステムのために策定されたものですが、重要性が高いため、ラボシステムのバリデーションにも適用されています。
- GAMP は、ラボシステムのバリデーションに関する優良手順ガイドも公開しています¹⁰。このガイドでは、7つの機器カテゴリについて、バリデーション活動と手順が推奨されています。
- Huber は、分析ラボ向けの2冊のバリデーション参考書を発表しています^{5,11}。1冊目は、装置、分析メソッド、参照化合物、担当者の資格など、分析ラボのバリデーションのあらゆる面を網羅しています。2冊目では、分析ラボにおけるコンピュータおよびネットワークシステムのバリデーションを扱っています。
- 非経口薬協会 (PDA) は、ラボデータ採取システムのバリデーションに関する技術説明書を公開しています¹²。
- Coombes は、ラボのシステムバリデーション試験および手順に関する本を発表しています⁴。ラボシステムバリデーション (LSV) という言葉を用いて、コンピュータシステムバリデーション (LSV) および機器適格性評価 (EQ) と区別しています。
- Chan らは、書籍『Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification』¹³ を発表しています。この本では、機器適格性評価の実用的な推奨事項に数章が割かれています。
- PIC/S は、GxP 環境におけるコンピュータ使用に関する優良手順ガイドを発表しています¹⁴。この文書は、コンピュータシステム検査のガイドとして、検査実施者により、検査実施者のために書かれたものです。

重要!

機器の適格性評価やコンピュータシステムのバリデーションは、一時的なものではありません。製品やプロジェクトの定義にはじまり、システムの使用が終わるまで続きます。

これらのガイドラインや出版物は、どれも以下の2つの原則に従っています。

- 機器の適格性評価やコンピュータシステムのバリデーションは、一時的なものではありません。製品およびプロジェクトの定義やユーザー要求仕様の設定にはじまり、ベンダー選択プロセス、届付、初期動作、継続使用、変更管理までを対象とします。

重要!

4Q モデルは、ユーザーにより大規模なカスタマイズが行われていない市販機器を使用する場合に推奨されます。

- いずれの文献でも、プロセス全体を構成する重要な一部として正式な変更管理手順を備えた、なんらかのライフサイクルモデルが説明されています。

さまざまな機器について、さまざまなモデルが提案されています。たとえば、Freeman⁶ および Bedson³ の説明する 4Q モデルはユーザーにより大規模なカスタマイズが行われていない市販機器を使用する場合に推奨されます。GAMP4⁸ の推奨する Vモデルは、ソフトウェア開発や、ユーザーがカスタマイズした市販機器を使用する場合に適しています。

USP が分析機器適格性評価に関するジェネラルチャプターを発表したことで、適格性評価は大きく進展しました²。このチャプターの最大の利点は、4Q を正式なものと認め、それまで議論されていたいくつかの問題を解決したことです。たとえば、機器のファームウェアには個別の適格性評価は不要で、機器ハードウェアの一部として適格性評価を実施すべきであることなどが定義されました。

1.2 用語：バリデーションと適格性評価

バリデーションと適格性評価の共通の理解を得るためには、用語を統一することがもっとも重要です。バリデーション関連のシンポジウムでは、同じことに違う用語が使われていたり、違うことに同じ用語が使われていたりするケースがしばしば見られます。用語に関する疑問のほとんどは、バリデーションと適格性評価という言葉に関するものです。この問題を認識した USP は、チャプター <1058> の最初ページで、1 段落を割いてこの点を説明しています。適格性評価という用語は、個別のモジュールからなる機器のほか、サンプリングシステムやポンプ、カラムコンパートメント、検出器で構成される HPLC システムなどのシステムに関連しています。検出器ベースラインノイズの確認や、過去に定義した仕様と分析結果との比較などは、適格性評価にあてはまりません。適格性評価は、特定のアプリケーションやサンプルとは関係なく実施されます。通常、ベンダーの製品仕様表に、適用される仕様のタイプが記載されています。

バリデーションという用語は、アプリケーションやプロセス、メソッドに関連しています。たとえば、メソッドバリデーションでは、サンプル化合物の定量下限や検出下限が特定されます。こうした仕様は、テスト実施に適したクロマトグラフィカラム、校正用標準、SOP など、完全なシステムおよびアクセサリを用いた場合にのみ、確認することができます。

残念ながら、バリデーションと適格性評価は、しばしば混同されています。たとえば、ソフトウェアおよびコンピュータシステムに関しては、上記の定義に従えば適格性評価を用いるべき場合でも、バリデーションという用語が用いられるのが慣例となっています。そのため、ソフトウェアおよびコンピュータシステムのケースでは、本書でもバリデーションという用語を使用します。

FDAをはじめとする規制当局は、バリデーションと適格性評価の使い分けについては、それほど留意していません。査察担当者が気にするのは、データの正確性を確保できているかどうか、という点です。システムやメソッドのバリデーションで望ましい結果が得られている限りは、それをどう呼ぼうが大きな問題ではありません。しかし、企業のなかでは、適格性評価とバリデーションについて全員が共通して理解できるようにするために、用語の統一がきわめて重要となります。そのため、用語とその正確な意味を、用語集として文書化する必要があります。

1.3 分析データ品質の要素

重要!

メソッドのバリデーションでも、システムの適合性確認でも、品質管理サンプルの分析でも、かならず先に機器の適格性評価を実施します。

USP <1058> の公開以前は、分析ラボにおける機器適格性評価の必要性について、多くの議論が交わされていました。そうした議論では、メソッドバリデーション、システム適合性試験、品質管理サンプルの分析といった、データ品質のいくつかの要素が存在することが考慮されました。

USP <1058> の冒頭では、機器適格性評価が重要である理由が説明されています。図 1 に、データ品質の各要素を示しています。図の最下段の分析機器適格性評価が、すべての基盤になっています。

メソッドやシステムのバリデーションでも、特定の用途に応じたシステムの適合性試験でも、品質管理サンプルの分析でも、かならず先に機器の適格性評価を実施します。機器の適格性評価は、他のすべての要素の基礎となります。特定の用途において機器が適切に機能し、適切に維持および較正されていることを示す明確な証拠となります。機器の適格性が十分に確認されていないと、HPLC メソッドのバリデーションの失敗を何週間も繰り返したあげくに、HPLC 検出器が直線性やベースラインノイズの仕様を満たしていないと判断するというような事態になりかねません。

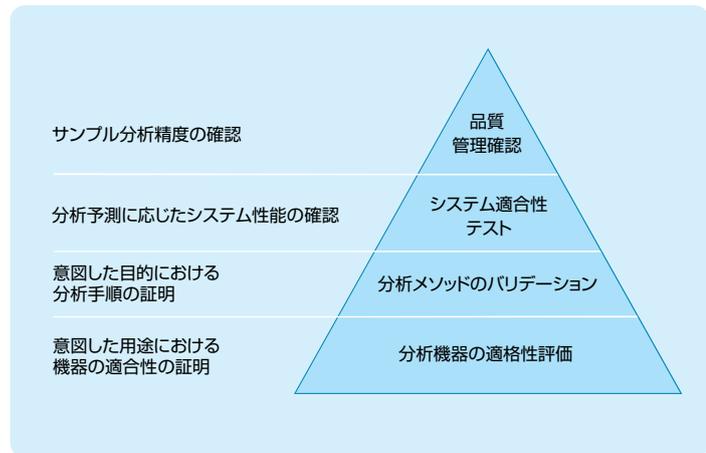


図 1
分析データ品質の各要素

機器適合性評価の実施後に、適合性が確認された機器を用いて、分析メソッドのバリデーションを実施します。これにより、メソッドが意図したとおりに機能することが証明されます。このプロセスは、それぞれの機器で個別に実施します。複数のベンダーの機器でメソッドを使用したい場合は、それらの機器を用いたメソッドのバリデーションも実施する必要があります。

その後、個別の機器と個別のメソッドを組み合わせ、システム適合性テストを実施します。これにより、各テストの条件において、システム全体が分析実施者の予測に適合していることが証明されます。

最高レベルのテストが、品質管理サンプルの分析です。

標準物質または既知量のサンプルを分析し、結果を正確な値と比較します。ここでも、適合性評価およびバリデーションが実施された機器とメソッドを用いることが、前提条件となります。

2 章

規則と品質基準

規則と品質基準

機器の適格性評価とシステムのバリデーションは、FDA 要件や同等の国際規則で求められています。適格性評価を実施しなかったり、実施が不十分だったりすると、薬剤や API の出荷停止などの措置をとられるおそれがあります。これは、不適格な機器で得られた分析結果は正しい結果ではないと考えられるためです。このように、コンプライアンスの重要性が高いことから、この章では規則と品質基準を説明します。規則や基準の目的をまとめ、おもな条項を記載しています。

規則は安定的なもので、通常の場合、数年間は変更されません。規則よりも変化しやすいのが、査察手順や執行手順です。警告書、施設査察報告 (EIR)、483 査察所見などの FDA の査察文書で情報を確認することができます。なかでも重要性が高いのが、FDA 警告書です。この警告書は、深刻な規則違反を犯している企業に送られます。企業は 15 日以内に返答しなければなりません。返答がなかったり、不適切だったりした場合には、FDA により、新製品発売の延期、輸入上の注意、輸入拒否、製品のリコールなどのさらなる措置がとられます。2003 年 3 月以降、警告書は FDA の幹部により検証され、FDA の現在の見解を反映するものになっています。警告書は、以下の 2 つの FDA サイトで公開されています。

<http://www.fda.gov/cder/warn/index.htm> および

<http://www.fda.gov/foi/warning.htm>

このサイトの唯一の問題は、膨大な数の警告書があり、そのほとんどがマーケティングや表示に関連しているため、ラボに関連するものを見つけだすのが難しい点です。GxP に関連する警告書のみを公開している役立つサイトもあります。

たとえば、<http://www.fdawarningletter.com> では、機器の適格性評価とコンピュータシステムのバリデーションに関する引用が数多く掲載されています。

2.1 GLP Good Laboratory Practice

GLP は、臨床前試験の計画、実施、監視、記録、報告が行われる組織やプロセス、条件を対象とするものです。GLP の目的は、研究データの品質と有効性を高めることにあります。GLP 規則は、1976 年 11 月に、米国 FDA により提案されました。決定版は、1979 年に、連邦規則集第 21 編 58 条として発効されました¹⁵。

1982年には、経済協力開発機構(OECD)が、化学物質の試験におけるGLPを公開しました¹⁶。以後、この基準は更新され¹⁷、OECD加盟国に採用されています。一方で、ほとんどの工業国や一部の発展途上国では、独自のGLPが適用されています。

すべてのGLP規則には、機器の設計、較正、メンテナンスに関するチャプターが含まれています。たとえば、米国GLP規則のセクション58.61および58.63では、次のように記載されています¹⁵。

- データの生成、測定、評価に用いられる自動機器、機械装置、電子機器は、適切な設計と、プロトコルに従った適切な機能を実行できる能力を備えていなければならない。また、稼動、査察、洗浄、メンテナンスに適した場所に設置しなければならない。
- データの生成、測定、評価に用いられる機器について、テスト、較正、標準化を適切に実施しなければならない。
- 機器の通常の査察、洗浄、メンテナンス、試験、較正、標準化に用いるメソッド、材料、スケジュールについて、文書化した標準作業手順書により、十分な詳細を説明しなければならない。また、機器の故障時や異常時にとるべき是正措置を明記しなければならない。
- すべての査察業務に関して、文書化した記録を保持しなければならない。

OECDのGLP原則でも、分析機器について、上記よりも短い同様の条項が記載されています¹⁷。

- データの生成や、分析に関連する環境要素の管理に用いられる機器は、適切な場所に配置し、適切な設計および機能を備えていなければならない。
- 分析に用いられる機器と材料について、標準作業手順書に従い、査察、洗浄、メンテナンス、較正を定期的に行う必要がある。手順の記録を保持しなければならない。

2.2 GMP Good Manufacturing Practice

GMPは、製造やそれに関連する品質管理を規定するものです。GMP規則は、用途に適した品質基準に従い、医薬品を一貫して製造し、管理するために策定されました。米国では、この規則はcGMP(Current Good Manufacturing Practices)と呼ばれています。Currentとあるのは、規則が頻繁に変更されるためです。これらの規則は、米国連邦規則集第21編、21 CFR 210(薬剤に関する医薬品適正製造基準、全般)、21 CFR 211(最終医薬品に関する医薬品適正製造基準)で定義さ

れています¹。米国で販売される医薬品は、FDAの承認を受け、米国cGMP規則に従って製造されていなければなりません。そのため、FDA規則は、医薬品製造の国際的な基準となっています。

欧州では、多くの国で独自のGMP規則が適用されています。これらの規則は、EU指令「欧州連合における医薬品に関するGMP」をもとにしています¹⁸。EU GMPは、EU加盟国間での医薬品の自由な売買を認めるために必要なものです。このEUの規則により、1回の販売承認を経るだけで、複数の加盟国で新薬を販売することが可能になっています。EU GMPの目的は、全加盟国に適用される最小限の製造基準を規定することにあります。

GLPと同様、すべてのcGMP規則にも、機器の設計、校正、メンテナンスに関するチャプターが含まれています。たとえば、米国cGMP規則のセクション(211-140b)および(211-68)では、次のように記載されています¹。

- 試験所を管理するには、具体的な指示、スケジュール、精度および正確性の限界値、精度および正確性の限界値が満たされない場合の是正措置を含む、明確に文書化されたプログラムに従い、機器、装置、計器、記録装置の校正を適切な間隔で実施しなければならない。規定された仕様を満たさない機器、装置、計器、記録装置は、使用してはならない。
- 医薬品の製造、加工、包装、保管には、コンピュータや関連システムを含め、十分な機能を有する自動機器、機械的装置、電子機器、その他の機器を用いなければならない。そうした機器を使用する場合、文書化されたプログラムに従い、定期的に校正、査察、確認を実施し、適切な性能を維持しなければならない。そうした校正確認や査察の記録を保持しなければならない。

2.3 医薬品規制調和国際会議

医薬品規制調和国際会議 (ICH) は、欧州、日本、米国の規制当局や、3 地域の製薬業界の専門家を一堂に集め、医薬品登録に関する科学的および技術的側面を話し合うための場として立ち上げられました。

ICH の目的は、医薬品登録に関する技術的なガイドラインや要件の解釈および適用において、各国の調和を高めるための推奨事項を策定し、新薬の研究開発で実施される試験の重複を緩和または排除することにあります。

ICH の公開したガイドラインは、欧州各国などの加盟国で法律として制定されたり、米国 FDA などの各国の規制当局によりガイドラインとして推奨されたりしています。

ガイドラインには、以下のようなものがあります。

- 試験 (Q1A)
- 分析手順のバリデーション (Q2A、Q2B)
- 新薬材料に含まれる不純物 (Q3A)
- 医薬品有効成分に関する GMP ガイド (Q7A)
- 品質リスク管理 (Q9)

もっとも重要な ICH 文書の 1 つが、医薬品有効成分に関する GMP ガイドです¹⁹。他の公式文書とは異なり、Q7A のチャプター 5.3 および 5.4 には、機器およびコンピュータシステムに関するきわめて具体的な要件が記載されています。

- 機器の較正には、認定標準物質 (存在する場合) まで追跡できる標準物質を用いなければならない。
- そうした較正の記録を保持しなければならない。
- 重要な機器における最新の較正状況を把握し、確認可能な状況にしておかなければならない。
- 較正基準を満たさない機器は使用してはならない。
- 重要な機器において、承認された較正基準からの逸脱が見られる場合には、最後に較正基準を満たしていた時点以降に、その機器を用いて製造された中間物質や API の品質に影響を与えたか否かを確認する調査を実施しなければならない。

重要!

適切な据付時適格性評価と運転時適格性評価により、定められた業務を実施するコンピュータハードウェアおよびソフトウェアの適合性を実証しなければならない (ICH Q7A)。

- コンピュータシステムに関する GMP のバリデーションを実施しなければならない。バリデーションの詳細レベルと範囲は、コンピュータアプリケーションの多様性、複雑性、重要性により異なる。
- 適切な据付時適格性評価と運転時適格性評価により、定められた業務を実施するコンピュータハードウェアおよびソフトウェアの適合性を実証しなければならない。

2.4 医薬品製造査察共同機構 (PIC/S)

PIC/Sの使命は、「統一された医薬品製造基準 (GMP) および医薬品分野における査察団の品質システムの国際的な策定、導入、維持を先導すること」にあります。

この使命を達成するために、統一された GMP 基準およびガイダンス文書の策定と宣伝、管轄当局 (特に査察者) のトレーニング、査察団の評価 (および再評価)、管轄当局と国際組織の協力およびネットワーク構築の促進などが実施されています。2008 年 10 月現在、PIC/S には欧州連合の全加盟国を含む 34 の管轄当局が参加しています。米国 FDA など、さらに多くの国の管轄当局が PIC/S への加盟を申請しています。

本書にもっとも関係の深い PIC/S 文書は、「Good Practice Guide: Using Computers in GxP Environments (優良手順ガイド: GxP 環境におけるコンピュータの使用)」です¹⁴。このガイダンス文書の目的は、コンピュータシステムの導入、バリデーション、仕様に関する基本的な要件を論理的に説明することにあります。チャプター 4.6 および 4.8 には、推奨事項が記載されています。

- 機能仕様に対するユーザー許容値テスト (OQ) のほかに、規定のユーザーは、システムの稼働時適格性評価 (PQ) を実施する責任を負う。
- バリデーション関連文書では、ライフサイクルの全過程を扱い、必要に応じて、測定やレポート作成などに関するメソッド (評価レポートや品質およびテスト手法の詳細など) を含めなければならない。

- 規定のユーザーは、文書化された各自のリスクおよび複雑性評価にてらして、各自の標準、プロトコル、許容基準、手順、記録の正当性を証明し、弁護できる能力を有していなければならない。

2.5 ISO/IEC 17025

重要!

機器の較正または確認を実施し、試験所の仕様要件を満たしていることを確かめなければならない (ISO/IEC 17025)。

ISO/IEC 17025 は、化学分析試験所にもっとも関係の深い ISO 標準です²⁰。試験および較正を実施する能力に関する一般的な要件が規定されています。環境、食品、化学、臨床といった分野の試験所で、品質システムとして広く利用されています。認可を求めるラボの評価にも用いられます。

この標準では、本書の対象範囲に関連する多くの要件が規定されています。もっとも重要な要件は、チャプター 5.5 に記載されています。

- 機器の重要な量や値について、そうした特性が結果に重大な影響を及ぼす場合には、較正プログラムを策定しなければならない。
- 使用を始める前に、機器 (サンプリングに使用するものを含む) の較正または確認を実施し、試験所の仕様要件を満たし、関連する基準仕様に準拠していることを確かめなければならない。使用前に確認または較正を行わなければならない。
- 試験および較正に使用され、結果に重大な影響を及ぼす機器の各アイテムおよびソフトウェアは、それが実際的である場合には、一意的に特定しなければならない。
- オーバーロードや取り扱いの誤りが生じた機器や、疑わしい結果が生じた機器、欠陥があることや規定の限界値から外れることが明らかになった機器は、使用を中止しなければならない。

2.6 21 CFR パート 11 – 電子記録および署名に関する FDA 規則

1997 年、米国食品医薬品局 (FDA) は、電子記録、電子署名、手書きの署名に関する FDA の許容基準を定めた規則を発表しました²¹。21 CFR パート 11 規則と呼ばれるこの規則では、電子記録が紙の記録や手書きの署名と同等に扱われています。この規則は、GLP、GMP、cGMP を含む FDA の規則の対象となるすべての業界に適用されます。

パート 11 では、FDA の規制対象となる環境で使用されるコンピュータシステムについて、バリデーションの実施が求められています。CHAPTER 10 (a) には、次のように記載されています。

- コンピュータシステムのバリデーションを実施し、精度、信頼性、意図されたとおりの一貫した性能を有することを確認しなければならない。

コンピュータシステムのバリデーション方法については、これ以上の説明はありません。

2.7 規則と品質基準から学ぶ

この章で見えてきたように、すべての重要な規則と ISO 17025 では、機器およびコンピュータに 1 つまたは複数の章が割かれています。表現や詳細レベルは、それぞれ異なります。たとえば、較正や適格性評価という言葉は、同じ意味で使われています。用語は違っても、内容は常に同じです。つまり、機器およびコンピュータシステムは、意図される用途に適合しなければならない、ということです。

そのためには、ユーザーは以下を実施する必要があります。

- 意図される用途を定義し、仕様を記述する。
- ベンダーの品質システムを正式に評価する。
- 据付を正式に文書化する。ICH Q7A では、これは据付時適格性評価と呼ばれます。
- ユーザー環境で機器をテストし、機能仕様を確認する。ICH と PIC/S では、これは運転時適格性評価と呼ばれます。
- 継続的なシステムの点検テストにより、継続的な性能を確認する。
- 機器の変更を管理し、変更後もバリデーションされた状態が保たれるようにする。

3 章

分析機器の適格性評価

分析機器の適格性評価

重要!

バリデーションまたは適格性評価プランでは、すべての活動を定義します。サマリーレポートでは、すべての結果を文書化します。

機器の適格性評価とコンピュータシステムのバリデーションは、製品のライフサイクル全体が対象となります。特定の製品の必要性が生じたときにはじまり、機器が耐用年数を迎えたときに終わります。コンピュータシステムのバリデーションは、コンピュータシステムに保存されたすべての記録が移行され、新たなシステム上での正確性と完全性が確認された時点で終了します。

こうしたプロセスは時間のかかる複雑なものであるため、さらに短いフェーズに分けられています。これをライフサイクルフェーズと呼びます。適格性評価とバリデーションに関しては、複数のライフサイクルモデルが提唱されています。もっとも一般的なモデルが、Vモデルおよび4Qモデルです。Vモデルには、ソフトウェアのコード開発とコード試験が含まれます。これは、ソフトウェア開発もバリデーションの対象になる場合に重要です。本書では、市販されている機器とシステムを扱っているため、ここでは4Qモデルをとりあげます。このモデルは、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)、稼動時適格性評価(PQ)というフェーズで構成されます。プロセスを図2に示しています。

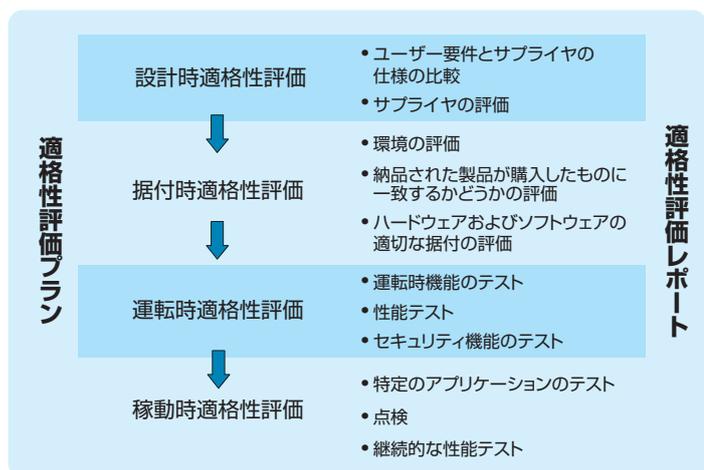


図2
適格性評価の各フェーズ - 4Qモデル

DQフェーズでは、ユーザー要件をベンダーの仕様と比較します。また、ベンダーの評価を実施します。据付時適格性評価では、決定されたユーザー環境を評価し、ベンダーの環境仕様を満たしていることを確かめます。ベンダーの推奨事項に従って機器を据付け、適切に据付けられたことを確認および文書化します。運転時適格性評価では、機器がDQで定義された機能仕様を満たしていることを確認

します。稼動時適格性評価では、システム全体が特定のアプリケーションに応じて機能することを確認します。点検作業と変更管理も、このフェーズに含まれます。すべての活動をバリデーションまたは適格性評価プランで定義し、サマリーレポートで結果を文書化します。図3に、4フェーズの適格性評価のタイムラインを示しています。



図3
適格性評価のタイムライン

3.1 適格性評価のプランニング

適格性評価の各活動は、マスタープランに記載する必要があります。マスタープランでは、分析機器の適格性評価の方法や、ベンダー評価の方法、市販コンピュータシステムでテストの対象となる要素など、特定の活動に関する企業のアプローチを文書化します。マスタープランには、2つの目的があります。適切に導入されれば、マスタープランは効率的で一貫した機器適格性評価の実施を確保することができます。また、機器適格性評価とシステムバリデーションにあたっての会社のアプローチに関して、査察者の質問に答えるものにもなります。バリデーションマスタープランは、欧州 GMP 指令の付帯条項 15²²でも、正式に義務づけられています。欧州 GMP 指令では、「すべてのバリデーション活動にあたって、プランを策定しな

重要!

バリデーションマスタープランは、欧州 GMP 指令の付帯条項 15 でも、正式に義務づけられています。

なければならない。バリデーションマスタープラン (VMP) やそれに相当する文書では、バリデーションプログラムの主要な要素を明確に定義し、文書化しなければならない」と記載されています。FDA の規則やガイドラインでは、バリデーションマスタープランは明確に義務づけられていません。しかし、査察者はバリデーションに対する企業のアプローチ情報を希望します。適格性評価マスタープランは、企業のアプローチを社内の従業員や査察者に伝えるための最適なツールとなります。ある事項について、なぜ実施したのか、あるいはなぜ実施しなかったのかという疑問が生じた場合、マスタープランがその答えとなります。

組織内では、以下を対象にしてバリデーションマスタープランが策定されます。

- 企業レベルでの会社全体
- 複数または単一の現場
- 各部署
- システムの各カテゴリ

マスタープランは、各プロジェクトプランのフレームワークとなるもので、できる限り高いレベルで策定する必要があります。これにより、組織全体で一貫して履行することが可能になります。

機器およびコンピュータのバリデーションマスタープランには、以下の事項を盛り込みます。

1. 現場、システム、プロセスなど、プランの対象範囲を記載した導入部
2. ユーザー部署、QA、IT などの責任
3. リスクマスタープランなどの関連文書
4. バリデーションまたは適格性評価の対象となる製品/プロセス
5. 適格性評価/バリデーションのアプローチ
6. リスク評価
7. 機器適格性評価およびコンピュータシステムバリデーションの手順、テストの種類および範囲の例
8. ベンダー評価
9. 既存システムの取り扱い
10. 変更管理手順およびテンプレート
11. 機器の廃棄
12. トレーニングプラン (システム操作、GMP)
13. SOP のテンプレートと参照事項
14. 用語集

各プロジェクトについて、バリデーションプロジェクトプランを策定する必要があります。このプランは、バリデーションマスタープランをもとに作成されます。

図 4 に、マスタープランとプロジェクトプランの関係を示しています。マスタープランは、全社レベルで策定することが理想です。プロジェクトプランは、機器やシステムに特化して、各部署内で作成します。規模や構造、地理的な分布によっては、全社的なマスタープランをもとに、各地の状況や要件に応じてカスタマイズした地域ごとまたは国ごとのマスタープランを作成する場合もあります。

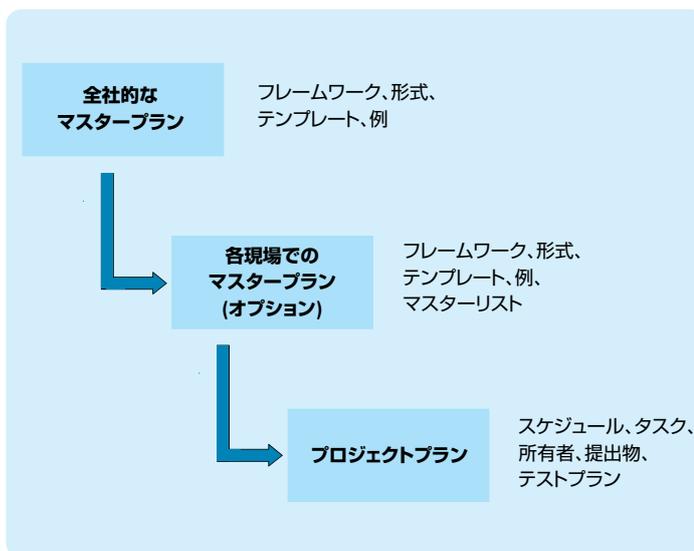


図 4
マスタープランとプロジェクトプランの関係

プロジェクトプランには、特定のシステムでコンプライアンスを徹底するために実施すべき事項の概要を記載します。このプランは査察の際に、特定の機器やシステムに関する管理状況を示す第一の文書となります。また、適格性評価の品質に関する第一印象にもなります。

簡単な機器適格性評価では、テーブル形式のテンプレートを用いて、予定される活動を記載することもできます。テンプレート例を図5に示しています。左の列は、同一カテゴリのすべての機器で共通して用いることが可能です。これにより、適格性評価プロセスの効率が上がります。

プランの対象範囲	
製品説明	
バリデーション戦略	
責任	
サプライヤ評価	
リスク評価	
テスト戦略	
DQ	
IQ	
OQ	
PQ	
追跡可能性に関するマトリクス	
手順	
文書管理	
承認	

図5
機器適格性評価プロジェクトプランのテンプレート

3.2 設計時適格性評価

「設計時適格性評価 (DQ) とは、意図される機器の用途にもとづいて、機器の機能仕様や動作仕様、ベンダー選択に関する基準を定義するための、文書化された一連の活動のことである」²

設計時適格性評価は、機器のベンダーとユーザーの双方が責任を負います。

ベンダーの責任は、以下のとおりです。

- 品質管理環境において、機器を設計、開発、製造する。
- 機能および動作に関する製品仕様を作成する。
- 開発時のソフトウェアおよび機器のバリデーションに関する情報を提供し、製品のライフサイクル全体でサポートを提供する。
- 必要に応じて、ユーザーの査察を認め、開発およびテストのアプローチを共有する。

ユーザーの責任は、以下のとおりです。

- 分析の問題およびテクニックの選択について説明する。
- 意図される機器の用途を説明する。
- 意図される環境 (コンピュータ環境を含む) を説明する。
- 機能および動作に関する仕様 (技術、環境、安全性) を選択し、文書化する。
- ベンダーを選択し、評価する。

仕様

すべての機能と性能基準が満たされていることを評価する必要があります。DQ でのミスは、技術面およびビジネス面で甚大な影響を及ぼすおそれがあります。そのため、DQ フェーズでは十分な時間とリソースを費やす必要があります。たとえば、HPLC システムで不適切な動作仕様を設定すると、OQ テストの作業量が大幅に増えることとなります。サポート能力が不十分なベンダーを選択すると、機器の稼働時間が短くなり、ビジネスに悪影響を及ぼすこととなります。

図 6 に、設計時適格性評価の文書化に使用できるテンプレートを示しています。HPLC システムのユーザー要件には、クロマトグラフィの機能や性能を定義するセクションだけでなく、物理的要件、構造やベンダーの要件に関するセクションも設ける必要があります。物理的要件は、たとえば、ラボのベンチスペースを最適に使用するために、すべてのモジュールが積み重ね可能な同じ寸法をもつように設定します。構造要件の例としては、メンテナンスを容易にするために、検出器ランプやフローセルへ機器正面からアクセスできることなどが挙げられます。

機能/性能	ユーザー要件	サプライヤ仕様	合格/不合格
機能 1			
機能 2			
物理的要件			
構造要件			
ベンダー要件			

図 6
設計時適格性評価のテンプレート

図 7 には、HPLC システムについて選択された機能および性能仕様の例を示しています。ユーザーは各自の要件仕様を定義し、それをベンダーの仕様と比較します。機能および性能仕様を設定する際には、ベンダーの仕様表がガイドラインになります。しかし、ベンダーの仕様をそのまま流用することは推奨しません。というのも、その後の運転時適格性評価や、のちに適格性評価を再度実施する場合に、機能および性能仕様の遵守を評価する必要があるからです。設定する機能の数が多すぎたり、厳しすぎる値を設定したりすると、OQ の作業量が大きく増加することになります。たとえば、アイソクラティック HPLC システムを必要としているけれども、将来的な使用のためにグラジエントシステムの購入を計画している場合は、規制目的で正式に特定する必要があるのは、アイソクラティックシステムのみです。つまり、機器をグラジエント分析に使用しない限りは、グラジエント関連のテストを実施する必要はありません。将来的に、システムをグラジエント分析に使用することになったときに、変更管理手順に従って仕様を変更することになります。

仕様を設定する際には、初期 OQ の実施時だけでなく、適格性評価を再度実施する場合 (1 年後など) にも、機器がその仕様を満たす可能性が高くなるように設定する必要があります。そうしないと、のちに調査を実施し、仕様を満たせなかった機器が製品の品質に悪影響を与えていないかどうかを評価する必要が生じることがあります。

機能/性能	ユーザー要件	ベンダー仕様	合格/不合格
オートサンブラ容量	> 90 x 2 mL バイアル	100 x 2 mL バイアル	合格
注入量精度	10 μ L 注入で < 1 %	10 μ L 注入で < 0.5 %	合格
流速範囲	1-5 mL/min	0.1-10 mL/min	合格
ベースラインノイズ	< $\pm 2 \times 10^{-5}$ AU	< $\pm 4 \times 10^{-6}$	合格
キーボードコントロール	ローカルユーザーインターフェースからコントロール	ローカルユーザーインターフェースからコントロール	合格

図 7
設計時適格性評価の HPLC 仕様例

たとえば、この可能性については、ICH Q7A¹⁹ で次のように説明されています。

「重要な機器において、承認された較正基準からの逸脱が見られる場合には、最後に較正基準を満たしていた時点以降に、その機器を用いて製造された中間物質や API の品質に影響を与えたか否かを確認する調査を実施しなければならない」

重要!

分析機器のベンダーについては、正式なプロセスに従って、その適格性を確認する必要があります。

ベンダー評価

分析機器のベンダーについては、正式なプロセスに従って、その適格性を確認する必要があります。その目的は、ベンダーが高品質の製品を提供しており、適切なサポートを提供する能力をもつことを確認することにあります。pH 計、秤などの基本的な機器については、ベンダー XY を選択した理由を説明する 1 ページの文書でかまいません。単純な機器の場合は、公認品質システムの認定だけで十分です。正式な評価文書は、品質システム証明書により裏付ける必要があります。図 8 に、分析機器のベンダー評価基準を文書化するためのテンプレート例を示しています。

要件	結果	合格
市場最大手		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
同ベンダーを使用し、満足した経験		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
品質評価		
ISO 認定		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
ソフトウェア開発の文書化		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
サポート		
仕様リストの提供		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
据付サービス		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
IQ/OQ サービス		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
電話およびオンサイトサポート		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

図 8
ベンダー評価の基準例

複雑なシステム、特にクロマトグラフィデータシステムなどのコンピュータシステムについては、より詳細な評価の実施を推奨します。方法はシステムの複雑性や重要性により異なりますが、例としては、書簡による査察やサードパーティによる査察、ユーザーの会社による直接的な査察などがあります。

ベンダー評価の目的は、製品の設計、開発、製造が、文書化された品質環境のなかで行われているかを確認することにあります。また、適切なサービスを提供する能力や、電話およびオンサイトサポートを通じて機器を維持する能力が、ベンダーに備わっていることを確認する必要もあります。

3.3 据付時適格性評価

「据付時適格性評価 (IQ) とは、機器が設計および仕様通りに納品され、選択した環境に適切に設置され、かつその環境が機器に適したものであることを確認するために必要な、文書化された一連の活動のことである」²

重要!

IQ の責任はユーザーが負いますが、ベンダーは IQ 活動を支援し、IQ を実施する能力を持っていないければなりません。

重要!

アジレントでは、据付時適格性評価に関する文書およびサービスを提供しています。

IQ の責任はユーザーが負いますが、ベンダーは IQ 活動を支援し、IQ を実施する能力を持っていないければなりません。たとえば、機器が納品される前に、ベンダーは環境に関する仕様をユーザーに提供し、ユーザーが据付場所を適切に準備できるようにする必要があります。

IQ のタスクは、以下のとおりです。

- ベンダーの環境仕様に従って、ラボ設備を準備する。
- 温度や湿度などの重要なものについては、環境条件を管理し、記録する。
- 納品された機器を、注文内容と比較する (アクセサリ、スペア部品を含む)。
- 機器に損傷がないかを確認する。
- 機器がユーザーの特定した物理的および構造的要件を満たしていることを確認する。
- 文書がそろっていることを確認する (操作マニュアル、メンテナンス説明書、テストの標準作業手順書、安全性およびバリデーションの証明書)。
- ハードウェアを設置する (機器、流体接続用のフィッティングおよびチューブ、HPLC および GC のカラム、電源ケーブル、データフローおよび機器コントロールケーブル)。
- 機器のスイッチを入れ、すべてのモジュールの電源が入ることを確認し、電子セルフテストを実施する。
- 機器マニュアルと SOP のリストを作成する。
- ファームウェアリビジョンを記録する。
- 据付レポートを作成する。
- 目録データベースに機器データを入力する。
- 正式な IQ 文書を作成および検証し、署名する。

図 9 に、出荷の完了を文書化する際に使用できるテンプレート例を示しています。図 10 には、積み重ねの可否や、フローセルへのアクセスの可否といった構造要件が満たされていることを評価する方法の例を示しています。

購入したアイテム	yes/no、コメントを記入
UV 検出器	
10 μ L フローセル	

マニュアルアイテム	yes/no、コメントを記入
操作マニュアル	yes
ランプ	yes
電源コード	yes
LAN ケーブル	yes
チューブおよびフィッティング x 2	yes

図 9
IQ において出荷完了を文書化する際のテンプレートおよび例

要件	期待される結果	合格/不合格
正面からフローセルおよびランプにアクセスできること	フローセルおよびランプに正面からアクセスできなければならない	合格
検出器は他の 1200 シリーズ HPLC モジュールと積み重ねられなければならない	すべてのモジュールが同じ幅と奥行きであること	合格

図 10
IQ における構造要件の確認

すべての機器を IQ プロトコルまたはデータベースに登録する必要があります。この文書の例を図 11 に示しています。IQ 文書に登録された機器が変更されたときには、IQ 文書を更新しなければなりません。変更される事項の例としては、ファームウェアリビジョンや、建物または敷地内での機器の場所などがあります。

特性	
製造業者	Best HPLC
モデル	D4424A
ファームウェアリビジョン	1.00
シリアルナンバー	E4431A
社内 ID (資産ナンバー)	D33243
現在の設置場所	Glab4
寸法 (w x b x h) (cm)	30 x 22 x 7
据付時の条件	新品
サプライヤのサービス用電話番号	1+541-64532

図 11
IQ の機器文書

据付時適格性評価のテスト

据付時には、機器のハードウェアおよびソフトウェアが適切に設置されたことを確認する必要があります。据付時適格性評価は、機器が機能および性能仕様を満たしていることを確認するものではありません。これはのちの OQ フェーズで評価します。各モジュールのテストは、電源を入れた際の機器のセルフ診断の実施および文書化に限られます。複数のモジュールで構成されるシステムの場合、モジュールが適切に接続されていることを評価します。モジュール構成の分析システムの場合、テストサンプルを分析し、結果を参照プロットと比較すれば、接続を簡単に確認できます。テスト仕様および結果の例を図 12 に示しています。

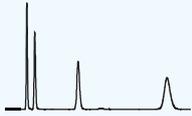
アクション	期待される結果	合格/不合格
1) 据付マニュアルに従って、据付評価サンプル分析用の機器条件を設定する。	据付マニュアルと同様のクロマトグラムが得られる。	
2) 据付評価サンプルを注入する。		
	1. クロマトグラムに4つのピークがなくてはならない。	1) 合格
	2. 最初の2つのピークが、あとの2つのピークよりも高い。	2) 合格
	3. 3つ目のピークのリテンションタイムが、2.5分から3.5分のあいだでなければならない。	3) 合格

図 12
IQ における適切なシステム据付の評価

3.4 運転時適格性評価 (OQ)

重要!

ユーザー、またはその適格な指定人は、OQ テストを実施し、ユーザーの環境において機器が製造業者またはユーザーの仕様を満たしていることを確認しなければならない (USP <1058>)。

「運転時適格性評価 (OQ) とは、選択された環境において、機器が稼働仕様のとおりに機能することを確認するために必要な、文書化された一連の活動のことである」²。重要なのは、「選択された環境において」という点です。ベンダーからユーザーに納品されるときに、機械的な振動などにより、機器の特性が変化する可能性があるため、実際に使用する場所で機器ハードウェアをテストする必要があります。

OQ テストに関してよく出る質問としては、「なにをテストすべきなのか?」「許容基準とはなにか?」「だれがテストを実施すべきなのか」などがあります。これらの質問に、USP は 1 文で答えています。「ユーザー、またはその適格な指定人は、OQ テストを実施し、ユーザーの環境において機器が製造業者またはユーザーの仕様を満たしていることを確認しなければならない。指定人となるのは、ベンダーの代表者などである」

システムが複数のモジュールで構成される場合は、モジュールごとにテストを行う (モジュールテスト) のではなく、システムテスト (包括的テスト) を実施することを推奨します。個々のモジュールのテストは、システムが故障した際の診断の一部として実施すべきものです。テストすべき対象については、USP は厳密な回答を提供していません。「機器に対して実施されるテストの範囲は、意図されるアプリケーションにより異なる。そのため、特定の機器やアプリケーション向けの OQ テストについては、本チャプターでは提示しない」

重要!

異なるベンダーの提供する同種の機器を複数使用している場合、各ベンダーの機器に対して異なるテストを実施するよりも、すべての機器に対して同じテスト手順を用いたほうが効率的です。

ここでは、ベンダーのテスト手順をもとにテストを実施し、特別な理由がある場合には、その手順に修正を施すだけにとどめることを推奨します。異なるベンダーの提供する同種の機器を複数使用している場合、各ベンダーの機器に対して異なるテストを実施するよりも、すべての機器に対して同じテスト手順を用いたほうが効率的です。また、特定の1種類の機器については、場所に関係なく、会社全体で共通のテスト手順を用いることを推奨します。これにより、会社全体で機器性能を比較し、機器や分析メソッドの交換を円滑化することができます。

00の頻度は、機器の種類や性能特性の安定性により異なりますが、規定された許容基準によっても異なります。一般には、すべてのパラメータが動作仕様内に収まる可能性が高くなるように、テストの間隔を設定します。そうでないと、特定の機器で得られた分析結果に疑問が生じることとなります。当然、適切な手順と許容限界値を選択することが重要です。たとえば、UV可視検出器のベースラインノイズを、ベンダーの規定する最小限界値に設定すると、それよりも5倍高い値に設定した場合よりも、ランプを頻繁に交換する必要が生じます。

査察担当者は、数量的な00テストを期待します。つまり、予想される結果と実際の結果をテストプロトコルに含める必要があります。図13に、計量器のテスト結果を記録した例を示しています。ヘッダーには、3つの対照質量と、質量の許容限界値が記載されています。毎日のプロトコルで、実際の質量と、テスト実施者の氏名および署名を記録します。

機器		BestBalance	
シリアルナンバー	55235A		
最大質量	110 g		
対照質量 1	10,000 mg	限界値 : ± 10 mg	
対照質量 2	1,000 mg	限界値 : ± 1 mg	
対照質量 3	100 mg	限界値 : ± 0.1 mg	

日付	質量 1	質量 2	質量 3	o.k.	テスト実施者	
					氏名	署名
2/3/06	9999.8	999.9	100.0	yes	Hughes	

図 13
OQ テスト例

3.5 稼動時適格性評価

重要!

一貫した機器性能を得るためには、管理された方法および定期的なテストにより、定期的に点検を行い、システムに変更を加えることが重要です。

「稼動時適格性評価 (PQ) とは、機器がユーザーの定めた仕様に従った一貫した性能を有し、意図された用途での使用に適していることを示すために必要な、文書化された一連の活動のことである」²

ここで重点が置かれるのは、「一貫した」という言葉です。一貫した機器性能を得るためには、管理された方法および定期的なテストにより、定期的に点検を行い、システムに変更を加えることが重要です。PQ テストの頻度は、OQ よりもずっと高くなります。そのほか、PQ が OQ と異なるのは、常にルーチンのサンプル分析と同じ条件で実施されるという点です。クロマトグラフシステムの場合、同じカラム、同じ分析条件、同じまたは同様のテスト化合物を使用します。

PQ は毎日、または機器を使用する際にはかならず実施する必要があります。テストの頻度は、テストの重要性、機器の堅牢性など、分析結果の信頼性に影響を与える可能性のあるシステムのあらゆる要素によって決まります。液体クロマトグラフの場合、クロマトグラフィカラムや検出器ランプによっても異なります。

重要!

PQ テストは、システム適合性テストや品質管理サンプルの分析を指すこともあります。

実際的には、PQ テストは、システム適合性テストや品質管理サンプルの分析を指すこともあります。この点は USP <1058> により、次のように裏付けられています。「一部のシステム適合性テスト、またはテストサンプル分析と並行して実施される品質管理分析は、機器の性能が適切であることを示すために用いることができる」。システム適合性テストの場合、重要なシステム性能特性を測定し、文書化された規定の限界値と比較します。

たとえば、特性が明らかになっている標準物質を 5 回または 6 回注入し、その後、測定値の標準偏差をあらかじめ定義された値と比較します。検出下限や定量下限が重要となる場合は、ランプの強度プロファイルまたはベースラインノイズをテストする必要があります。USP チャプター <621> では、クロマトグラフィ機器については SST テストが推奨されています²³。

継続的な品質管理の場合、実際のサンプル分析の合間に、既知量の評価用サンプルを分析します。分析の間隔は、サンプルの総数、システムの安定性、規定される精度により決まります。

この方法の利点は、実際のアプリケーションときわめて近い条件で、サンプル分析とほぼ同時に定量システムの性能を測定できることです。図 14 に、PQ テストプロトコルの例を含むテンプレートを示しています。

テスト	テストケース	期待値	実際値	合格/不合格
ベースラインノイズ	T10	<0.5 x 10 ⁻⁴ AU	<0.5 x 10 ⁻⁵ AU	合格
化合物 A と B の分離度	T11	>2.0		
テーリングファクター	T12	<1.3		
化合物 A 量の精度、6 回繰り返し注入	T13	<1 %		
化合物 B 量の精度、6 回繰り返し注入	T14	<1 %		

図 14
PQ テストの文書

(故障予防) メンテナンスと修理

分析機器のメンテナンスを十分に実施し、適切な性能を継続して得られるようにする必要があります。分析データに悪影響を与える前に問題を発見し、是正できるように、定期的な故障予防メンテナンスの手順を策定しなければなりません。手順には、以下のことを盛り込みます。

- 実施すべきメンテナンス
- 実施する時期
- メンテナンス実施後に再度の適格性評価が必要なものを実行します。たとえば、機器メンテナンス後には、常に PQ テストを実施する必要があります。
- メンテナンス活動の文書化の方法

最後にメンテナンスを実施した日付と次回の実施予定日を、各機器でわかるように記録しておく必要があります。

予定されているメンテナンス活動は、文書化された機器メンテナンスプランに従って行います。一部のベンダーは、メンテナンス契約により、一定の間隔で実施される故障予防メンテナンスのサービスを提供しています。一連の診断手順を実施し、重要な部品を交換し、継続してシステムが確実に稼働するようにします。

予定されているメンテナンス活動とは別に必要とされる予定外のメンテナンス活動は、機器のユーザーまたは機器の責任を追う担当者が正式に要請します。要請書の例を図 15 に示しています。

機器所有者：	
システム ID：	
設置場所：	
申請者：	
日付：	
メンテナンスの理由： 所見を記入	
優先度：	高 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/>
コメント：	

図 15
予定外のメンテナンスの申請書

メンテナンス申請の理由と優先度を記入します。すべてのメンテナンス活動は、機器のログブックで文書化する必要があります。テンプレート例を図 16 に示しています。

ログ ID	日付	メンテナンスの種類	メンテナンス実施者	機器所有者	コメント
	から まで	定期/ 非定期など	氏名 (活字体) 署名	氏名 (活字体) 署名	再校正済み、 など
	から まで		氏名 (活字体) 署名	氏名 (活字体) 署名	

図 16
メンテナンスのログ

重要!

故障した機器は、ラボから撤去するか、故障している旨を明確に示す必要があります。

故障した機器は、ラボから撤去するか、故障している旨を明確に示す必要があります。UV 検出器ランプの故障など、発生しやすい問題については、手順を用意しておきます。手順では、再度の適格性評価が必要かどうかや、必要な場合にはその種類を示しておく必要があります。HPLC ポンプが原因不明で故障するなど、一般的ではない問題については、特別な手順に従って対処します。この手順では、修理プロセスおよび再据付の方法を説明します。この場合、それまでに生成されたデータに対する故障の影響も評価します。

変更管理

分析機器およびシステムには、耐用期間を通じて多くの変更が加えられます。たとえば、無人操作を可能にするために手動システムを自動サンプリングシステムと交換するなど、新たなハードウェアモジュールが追加されることもあります。ベンダーがファームウェアを新リビジョンに変更し、ソフトウェアのエラーを修正することもあれば、新オペレーティングシステムに対応するためにアプリケーションソフトウェアがアップグレードされることもあります。システム全体を新しいラボに移動することもあります。標準 HPLC ポンプを高分離能ポンプと交換して、サンプルスループットを高める場合のように、新たな技術を導入する際に変更が生じることもあります。

重要!

機器ハードウェア、ファームウェア、ソフトウェアへの変更は、明文化された手順に従って実施し、その変更を文書化します。

機器ハードウェア、ファームウェア、ソフトウェアへの変更は、明文化された手順に従って実施し、その変更を文書化します。変更は機器のユーザーにより申請され、監督者または部署の管理者およびQAにより認可されます。変更申請を認可する前に、事業上の利点と、変更により生じる可能性のあるリスクを比較します。USP チャプター <1058> では、次のように述べられています。「変更の実施は、常にユーザーの利益になるとは限らない。そのため、ユーザーは有用または必要と思われる変更を導入するとともに、変更の効果を評価し、再度の適格性評価が必要かどうかや、必要な場合にはその内容を決定する必要がある」

USP では、変更を実施する際にも、初期の適格性評価と同じ 4Q モデルに従うことが推奨されています。そのためには、以下のことが必要となります。

- 手動システムを新たな自動サンプリングシステムと交換した場合には、仕様を更新する。
- 新たなリビジョンのファームウェアを導入した際には、IQ 文書を更新する。システムを新たなラボに移動させた場合には、据付文書を更新する。
- ソフトウェアをアップグレードし、新機能が追加された場合には、OQ 文書に新たなテストケースとテストプロトコルを追加する。
- 新たな高分離能 HPLC ポンプの継続的なシステム適合性を評価するために、PQ テストを更新する必要がある。

変更を認可し、実施する前には、徹底的な評価を実施し、再度の OQ テストの必要性を確認します。変更の種類により、システムのテストがまったく必要ないこともあれば、部分的または全面的なテストが必要となることもあります。

4 章

ソフトウェアと コンピュータシステムの バリデーション

ソフトウェアと コンピュータシステムの バリデーション

重要!

ユーザーの施設でハードウェアの適格性評価を実施する場合には、統合されているファームウェアの適格性評価も必然的に行われます。オンサイトでファームウェアを個別に適格性評価する必要ありません。(USP <1058>)。

ソフトウェアとコンピュータシステムのバリデーションは、ハードウェアの適格性評価と同じ原則に従って実施します。USP <1058> には、ソフトウェアのバリデーションについて短い章があり、ソフトウェアは、以下の3つのカテゴリーに分類されます。

1. チップとして機器ハードウェアに統合されているファームウェアでローカルユーザーインターフェースからコントロールするもの。
2. 機器コントロール、データ採取、データ処理のためのソフトウェア。クロマトグラフィデータシステムなど
3. スタンドアロン型のソフトウェア。ラボ情報管理システム (LIMS) パッケージなど

もっとも重要なのは、次のファームウェアに関する説明です。「ファームウェアは、機器本体のハードウェアの一部とみなされます。実際、ファームウェアを使用せずに、ハードウェアの適格性評価を実施することは不可能です。したがって、ユーザーの施設でハードウェアの適格性評価を実施する場合には、統合されているファームウェアの適格性評価も必然的に行われることとなります。それゆえ、オンサイトでファームウェアを個別に適格性評価をする必要ありません」。この章ではさらに、IQの一部としてファームウェアのリビジョンを記録し、変更管理により記録することが推奨されています。

上記のカテゴリ 2、3 については、4Q モデルの各作業に言及しています。また、ソフトウェアバリデーションの詳細については FDA ガイドを参考にすることを推奨します⁷。

一般に、コンピュータシステムのバリデーションにかかる労力は、機器ハードウェアのそれよりも大きくなります。ソフトウェアの種類によっても異なりますが、ソフトウェアとコンピュータシステムのバリデーションには、ソフトウェア本体の 1.5 倍のコストがかかる場合もあり、しかもそのコストは増加傾向にあります。このおもな理由は、ソフトウェアの機能が次々と追加されるためです。医薬品や API の品質に大きく影響するすべてのソフトウェア機能について、バリデーションを実施する必要があります。これは、修正された機能をユーザーのラボで常にテストしなければならないという意味ではありません。すべての機能を特定し、最低限必要なテストを評価する必要があるという意味です。

この章では、ソフトウェアとコンピュータシステムのバリデーションの重要性について、詳しく説明します。ここでは、機器ハードウェアと同様に 4Q ライフサイクルモデルに従い、比較的小規模で複雑性の低いソフトウェアとコンピュータシステムを中心に扱っています。たとえば、カスタマイズをまったく、またはほとんど加えていないクロマトグラフィデータシステム (CDS) などです。より複雑なシステムや、カスタマイズの度合いが大きいシステム、開発されたソフトウェアなどの詳細については、参考文献 7-12 などの資料を参照してください。

4.1 マスタープランとプロジェクトプラン

重要!

文書化されたプロセスに従ってリスクのカテゴリを決定し、その正当性を示す必要があります。

ソフトウェアとコンピュータシステムのバリデーションは、十分に計画してから実施することが大切です。コンピュータシステムのバリデーションに関するマスタープランには、バリデーションのアプローチだけでなく、ラボで使うすべてのコンピュータシステムのリストを含む付属文書を盛り込む必要があります。通常、コンピュータシステムで生成されたデータの査察の際には、そのリストが要求されます。

リストでは、すべてのコンピュータシステムを一意的に特定する必要があります。システムの簡単な説明、設置場所の情報、アプリケーション、規制対象となる分野での使用の有無などを記載します。査察時には、システムのリスクカテゴリについても尋ねられます。たとえば、高、中、低などのリスクカテゴリについてです。カテゴリは文書化されたプロセスに従って決定し、その正当性を示す必要があります。複雑性、製品(医薬品)の品質へのシステムの影響などが基準となります。高リスクに分類されたシステムは、査察時に重点を置かれる可能性が高くなります。

図 17 は、コンピュータシステム目録文書のテンプレート例です。リストには、バリデーション状況に関する情報も含まれます。バリデーションされていないシステムは、システムバリデーションのタイムフレームを記載します。このとき、リスクカテゴリが著しく重要となります。高リスクに分類され、バリデーションが実施されていないシステムは、規制の対象となるいかなる分析にも使用してはなりません。

ID/ 資産 番号	説明	設置場所	アプリ ケーション	GxP	リスク h,m,l	担当者	バリデー ションの 日程
RV3212	文書管理 システム	G4 West1	トレーニング 追跡	Yes	m	Bill Hinch TN 432 123	2009年 1月~4月

h = 高リスク, m = 中リスク, l = 低リスク

図 17
コンピュータシステム目録のテンプレート

コンピュータシステムのプロジェクトプランに含まれる内容は、ハードウェアと同じです。ただし、複雑性が高く、バリデーションへの労力が大きいので、文書は長くなります。そのため、表形式のテンプレートは適切ではありません。テキスト形式で書かれた長いプロジェクトプランに、ハイパーリンクのついた目次をつければ、各セクションを見つけやすくなります。プロジェクトプランには、リスク評価に関するセクションを含めます。このセクションでは、リスク評価の計画や文書化の方法、バリデーション対象範囲におけるリスクレベルの意味を説明します。

4.2 要求仕様

重要!

要求仕様は、追跡可能なマトリクス内で、テストケースと結び付けて記載します。

ソフトウェアとコンピュータシステムの要求仕様は、追跡可能なマトリクス内で、テストケースと結び付けて記載します。独立した表を用いても、リンクを要件表に組み込んでも構いません。図 18 にテンプレート例を示しています。各仕様に固有の ID コードをつけます。機能の重要性を、高、中、低などで定義します。もっとも重要な点は、機能がまったく作動しなかったり、その機能により不適切な結果が生じたりした場合の影響です。その次の列に、テストの優先度を明記します。重要性は大きな要素ですが、ユーザーの環境や、不適切なユーザー設定など、ユーザーの動作が機能の正確性にどのような影響を与えるのかという点も重要です。

要求 ID	要件	重要性	テスト優先度	テスト ID
4.1	単一のコンピュータで最大 4 台のクロマトグラフィをコントロールし、データを採取できること。	H	H	21
4.2	データ採取前および採取中に、ディスプレイ上で機器ステータスと分析の経過時間を継続的にモニターでき、更新できること。	H	H	22
4.3	エラーや分析開始時、終了時の機器条件など、分析中に生じるトランザクションがシステムのログブックに記録されること。	M	L	N/A

図 18
クロマトグラフィデータシステムの要求仕様例

CDSの要件を規定する際は、クロマトグラフィ分析を実行する機能についてだけでなく、システムやデータのセキュリティ、データの完全性についての要件も規定します。各種要件は、電子記録および署名に関するFDAの21 CFR パート 11.21、EU GMPのAnnex 11.24に記載されています。その中で極めて重要となるのが、電子監査証跡の機能です。監査証跡機能の仕様の例を、図19に示しています。

要件 ID	要件	重要度	テスト 優先度	テスト ID
12.02	コンピュータで生成された、タイムスタンプ付きの監査証跡がデータシステムに含まれ、電子記録の作成や修正、削除に関する操作者の入力や変更の日時を記録できること。	H	H	6.1
12.03	記録の作成、修正、削除の責任を追う各ユーザーが記録されること。	H	H	6.2
12.03	監査証跡の情報を閲覧および印刷できること。	H	M	N/A

図 19
電子監査証跡の仕様例

4.3 ベンダーアセスメント

コンピュータシステムでは、ハードウェア以上に、ベンダーアセスメントが重要になります。ハードウェアの場合、ラボに届けられた時点で、損傷の有無を物理的に調べ、仕様を全面的に確認することができるので、ユーザーが機器の品質を十分に把握することが可能です。ソフトウェアの場合は、そう簡単にはいきません。DVDのケースが綺麗でも、それは製品の品質とは無関係です。また、複雑なコンピュータシステムでは、ユーザーがすべての機能を確認することは、まず不可能です。初期使用時にエラーが明らかになることもあります。あとになって、特定の機能をまとめて実行してから明らかになるケースもあります。

ベンダーアセスメントの際には、ソフトウェアの設計や開発、および開発中、開発終了時のバリデーションについて確認します。インストール前やその最中、ソフトウェア使用期間全体のユーザーサポートについて、ベンダーの能力や経験を確認する必要もあります。

#	評価	コメント
1	ベンダーを実際に利用した経験から	検討中の製品または他の製品から得られた経験。基準：製品の品質（故障率）。エラー発生時の対応（電話相談、オンサイト修理、バグ修正）
2	社外の参考意見から	社内でそのベンダーを利用した経験がない場合に有効。基準：市場におけるベンダーの地位。ソフトウェアサプライヤとしてのベンダーのイメージ。製品の品質に関する評判
3	チェックリスト-メール査察	社内のチェックリストのほか、PDAなどの公的機関、民間の著者が提供するチェックリストを使用。
4	サードパーティの査察による評価	品質システムおよび製品開発に関する独自の評価を提供する。
5	ユーザーの会社によるベンダーの査察	ベンダーの品質システムおよびベンダーのテスト慣行の把握が可能。

図 20
ベンダーアセスメントの手法

図 20 に、各種の評価手法をまとめています。評価のコストは、1 から 5 に進むにつれて増加します。ベンダーの査察はもっともコストがかかりますが、複数のラボや事業所で使用する複雑なコンピュータシステムの購入を検討している場合には効果的です。最終的には、リスクアセスメントをもとに手法を決定します。基準となるのは、ベンダーリスクと製品リスクです。

製品リスクの基準：

- システムの複雑性
- 購入するシステムの数
- システムの完成度
- 他のシステムへの影響
- (医薬品) 製品品質への影響
- ビジネス継続性への影響
- カスタマイズのレベル

CDSなどのソフトウェアを購入する場合、特定のベンダーから長期的なサポートを受け、数年間にわたってデータの復旧性や可読性を確保する必要があります。そのため、その会社の将来的な展望やデータをサポートする能力が重要となります。この評価については、現行のシステムでどれくらい古いデータまでサポートされているのかを調べる方法があります。これに加えて、会社の規模や該当市場における会社の地位も、ベンダーリスクを評価する良い指標となります。特定のベンダーを選択したら、その決定の正当性を示し、文書化します。

4.4 据付時適格性評価 (IQ)

コンピュータシステムのIQのポイントは、ソフトウェアが適切据付されていることを確認し、すべてのコンピュータハードウェア、ソフトウェア、設定を初期基本構成として文書化することです。

コンピュータシステムの据付に関する推奨手順は、次のとおりです。

- メーカーの推奨事項に従い、ソフトウェアをコンピュータにインストールする。
- ソフトウェアが適切にインストールされたことを確認し、すべてのファイルが正しくインストールされたことを確かめる。この手順では、MD5ベースのチェックサムルーチンを備えたソフトウェアが役に立ちます。
- ソフトウェアのバックアップを作成する。
- プリンタや機器モジュールなどの周辺機器を設定する。
- すべてのハードウェア、オペレーティングシステムソフトウェア、アプリケーションソフトウェアの内容を明確化し、リストを作成する。ソフトウェアの説明には、バージョンナンバーも含まれる。
- 状況に応じて、システム図を作成する。
- ネットワークシステムの場合、ネットワーク機器との通信を確認する。

据付プロセスの一環として、以下についてコンピュータシステムを文書化します。

- コンピュータハードウェア (メーカー、モデルなど)
- コンピュータファームウェア (リビジョンナンバーなど)
- オペレーティングシステム (ベンダー、製品識別子、バージョン)
- アプリケーションソフトウェア (ベンダー、製品識別子、バージョン)
- ハードウェア周辺機器 (プリンタ、CD-ROM など)
- ネットワーク関連のハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、ケーブル
- 文書 (操作マニュアル、仕様など)

出荷完了の確認	
ソフトウェア	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
操作マニュアル	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
適切なソフトウェアインストールの確認	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
システムアイテムの文書化	
コンピュータ	
モニター	
プリンタ	
その他の周辺機器	
クロマトグラフィソフトウェア	
その他のソフトウェア	

図 21
IQ 用コンピュータシステム関連文書

データベースに情報を入力し、使用時に問題が生じた場合など、ベンダーに対応を依頼する際に利用できるようにしておく必要があります。図 21 に、据付プロトコルのテンプレート例を示しています。

4.5 運転時適格性評価 (OQ)

ソフトウェアとコンピュータシステムのテストは、複雑な作業になることが多々あります。テストの範囲は、正当性が証明されたリスクアセスメント文書にもとづいて決定します。必要な作業は、おもに以下の要素によって異なります。

重要!

各ユーザー設定を文書化し、テストします。

- (医薬品) 製品の品質およびデータの完全性に関するシステムの重要性
- システムの複雑性
- ベンダーによりテストされた内容と、それに関連するテスト環境についての情報
- カスタマイズのレベルおよび構成

システムが特定のユーザーのために開発されている場合は、徹底的にテストする必要があります。この場合、ユーザーがすべての機能をテストすることになります。バリデーション証明書が付属する市販のシステムの場合、操作上重要性が高い機能や、環境による影響を受ける可能性のある機能のみをテストします。たとえば、分析機器から比較的離れた場所で、高スピードでデータ取り込みを行う場合は、データ取り込み機能をテストします。各ユーザー設定を文書化して確認します。たとえば、接続テストでは、ネットワーク IP アドレスの設定を確認します。

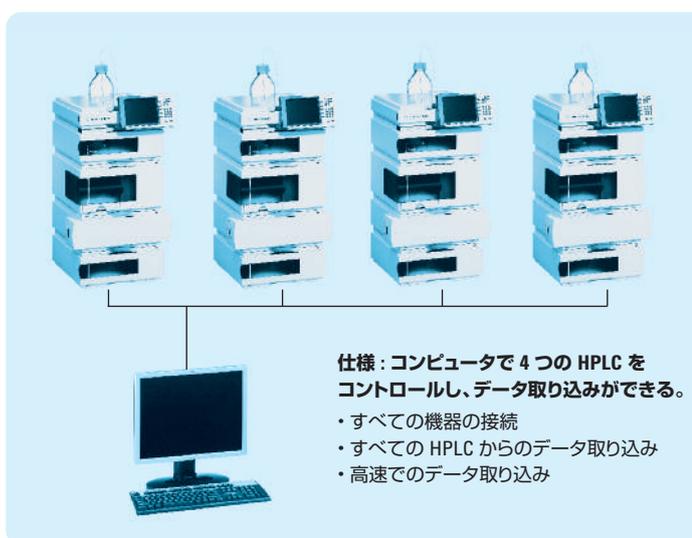


図 22
負荷の高いテストの例

コンピュータシステムで複数の分析機器を操作し、データを取り込む場合は、機器が最も多くつながった状態でデータを伝送し、テストを行います。図 22 に、このテストの例を示しています。この例では、4 つの機器をコントロールしています。この場合、4 つの機器すべてを接続し、高速でデータを取り込む状況で、システムの機能が適切に稼動するかどうかを確認する必要があります。

テスト ID : _____ テストシステム ID : _____

テストの目的 : _____

仕様 : _____

手順	テスト手順	期待値	実測値	必要な文書	合格/不合格
1					
2					

テスト実施者 : すべてのテストを記載されているとおりに、実施した。
 氏名 : _____ 署名 : _____ 日付 : _____
 テスト合格 : yes no コメント : _____

点検者 : テスト文書をレビューした。
 氏名 : _____ 署名 : _____ 日付 : _____

図 23
テストのテンプレート

テスト結果を正式に文書化します。図 23 に、テストプロトコルのテンプレート例を示しています。このテンプレートは 3 つの部分で構成されます。ヘッダーには、テストするシステム、テストの目的、仕様を記載します。中央には、ステップごとのテスト手順、期待値、実測値を記載します。テストプロトコルには、テストを実施した証拠を記載する欄も含まれます。この証拠として、プリントアウトやスクリーンショット、目視による手書きの記録などの方法を用いることができます。文書の下部には、テスト実施者と点検者の氏名と署名を記入する欄があります。

4.6 運転時適格性評価 (PQ)

重要!

PQは、システムの性能全体をテストできるように設計する必要があります。

PQは、システムの性能全体をテストできるように設計する必要があります。たとえば、コンピュータ分析システムの場合、システム適合性試験のなかで、重要なシステムの性能特性を測定し、文書化された規定の基準値と比較します。

CDSのPQは、以下のとおりです。

- 全体的なシステムのテストを行い、アプリケーションが意図されたとおりに稼動することを証明します。たとえば、システム適合性試験を実施したり、特性が明らかになっているサンプルを分析したりして、得られた結果をあらかじめ得ていた結果と比較します。
- 回帰テスト：データファイルを再処理し、その結果を以前の結果と比較します。
- 一時ファイルの定期的な削除
- 定期的なウィルススキャン
- コンピュータシステムの監査

もっとも効率的な方法は、自動回帰テスト用のソフトウェアを使用することです。このソフトウェアは、一連のアプリケーションで一般的なデータセットを分析し、ユーザーの定義した処理パラメータを用いて最終結果を計算、保存するものです。回帰テストの際に、データが再処理され、その結果が以前に記録された結果と比較されます。通常、これらのテストは5分未満で終わり、それはシステムの主要機能が意図されたとおりに稼動していることの証明となります。

4.7 設定管理と変更管理

設定管理の目的は、計画からリタイアメントまでのシステムのライフタイム構成を認識することです。システムの初期または基本設定は、IQの一環として文書化されています。

コンピュータハードウェアの仕様、プログラミングコード、初期設定に変更を加える場合は、明文化された変更管理手順に従って実施し、変更を文書化します。変更が生じるケースとしては、プログラムでエラーが見つかった場合や、ソフトウェア機能やハードウェアの追加や変更が望ましい場合などがあります。変更はユーザーが申請し、監督者または部署の管理者により承認されます。

フォーム ID	変更 ID	アイテム ID
申請者	日付	設置場所
変更の内容	(変更の理由を含む)	
優先度	<input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 低	
影響評価	(ビジネス、技術、バリデーション)	
リスクアセスメント	リスク、可能性、重大性、復旧	
規制当局への通知の必要性	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
テストプラン		
復旧プラン	(深刻な問題が生じた場合)	
変更の認可	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No コメント	
承認者	_____ 氏名 署名 日付	

図 24
変更申請フォームの例

図 24 に、変更申請フォームの例を示しています。フォームには、優先度の情報や、追加のバリデーション業務にかかる費用とビジネス上の利点を比較した情報を盛り込みます。この情報は、その変更がビジネス上の利点となるかどうかを評価し、承認、否認を決定するうえで重要となります。

また、規制当局への通知の必要性や、復旧プランに関する情報も盛り込みます。復旧プランは、偶発的な出来事が生じた際に使用されるプランで、変更によりエラーが生じ、システムが故障した場合などに役立ちます。復旧プランは、問題なく稼動していた直近の設定にシステムを戻すためのものです。

4.8 バリデーションレポート

重要!

バリデーションレポートには、すべての要素を含み、バリデーション計画の概要に沿うように構成する必要があります。

バリデーションの最後に、概要をまとめたレポートを作成します。このレポートは、バリデーションプロジェクト計画を反映するものです。バリデーションレポートには、すべての要素を含み、バリデーション計画の概要に沿うように構成する必要があります。これにより、すべての計画の要素が正常に完了しているかどうかを確認できます。計画からの逸脱がある場合は、その内容を是正措置や対応策とともに記載します。レポートには、機器またはシステムの適格性試験やバリデーションが実施されたことを示す声明を含めます。声明とレポートに管理者が署名したら、その機器やシステムは使用できるようになります。

通常、バリデーション計画やレポートは、バリデーションプロジェクトの査察の際にまず閲覧される文書です。すべてが問題なく整理され、文書化されていれば、そうした文書を見た査察対象のバリデーション業務に対して良い印象を抱く可能性は高くなります。

4.9 既存システムのバリデーション

既存の機器やシステムが規制の対象となる環境で使用されていない場合、バリデーションが正式に実施されないケースがあります。そうしたシステムは、既存システムとも呼ばれます。規制の対象となる環境で使用する場合は、そうしたシステムのバリデーションが必要です。このプロセスを回顧的バリデーションと呼びます。査察の場合は、新しいシステムと同様に、意図された用途に適していることを示す証拠文書が求められます。

既存のシステムについても、新しいシステムと同じ 4Q モデルに従ってバリデーションを実施することを推奨します。大きな違いは、DQです。既存システムの場合、ベンダーからの情報が得られなかったり、ベンダーに連絡がつかなかったりする場合があります。一方で、既存システムは要件仕様を一から作成する必要はありません。既存システムの大きな利点は、過去の使用経験から多くの情報を得られ、使用したことのある機能が把握されているという点です。既存システムにおけるもっとも重要な作業は、使用されているシステム機能と、その機能の問題に関するコメントを文書化することです。新しいシステムと同様、IQ の際にシステムを完全に文書化する必要があります。

OQ および PQ では、過去に問題が生じたことのある機能に重点を置きます。OQ および PQ に合格したら、サマリーレポートを作成し、管理者が署名します。これにより、規制の対象となる環境でシステムを使用できるようになります。

4.10 スプレッドシートアプリケーションのバリデーション

スプレッドシートは、データキャプチャ、データ評価、レポート作成などの用途で、幅広く使用されています。たとえば、スプレッドシートを使用すれば、複数の機器で分析した同一サンプルのデータを関連づけ、1種類のサンプルについて長期的な統計情報を得ることができます。こうしたプロセスは、自動化することもできます。たとえば、分析データを自動的に転送したり、評価したり、レポートしたりすることが可能です。こうしたプログラムでは、分析データは数式を用いて変換されます。

現在では、MS Excel などのプログラムそのものは、ユーザーがバリデーションする必要はないとされています。バリデーションが必要となるのは、ラボで作成したカスタム計算やプログラム手順です。コアソフトウェアのアドオンとしてユーザーが開発したアプリケーションプログラムの用途や、数式を定義および入力した担当者、数式の内容について、文書を作成する必要があります。

スプレッドシートの開発とバリデーションは、標準作業手順書に従って行います。推奨手順は、以下のとおりです。

- ユーザーが新たなスプレッドシートの提案書を作成する。提案書には、スプレッドシートで解決すべき問題の説明、現在の処理方法、スプレッドシートを効果的に改善する方法などを記載する。
- システムオーナーがプロジェクトプランを作成する。
- システムオーナーが要件仕様に関する情報を、予想されるユーザーから収集し、要件仕様を作成する。
- プログラマーが必要な機能を定義および文書化する。ユーザーが機能を検証する。
- プログラマーが設計仕様を開発する。使用する数式や、入力/出力セルの場所など。複雑なスプレッドシートや VBA スクリプトのあるスプレッドシートについては、複数のプログラマーが検証する。
- プログラマーがワークシートを開発し、機能テストを作成する。VBA スクリプトのあるスプレッドシートについては、複数のプログラマーがコードを検証する (構造テスト)。
- プログラマーがユーザーマニュアルを作成する。
- システムオーナーがユーザー向けのテストプロトコルを作成する。
- ユーザーが各自のコンピュータにスプレッドシートをロードする。
- ユーザーがスプレッドシートをテストし、結果を文書化する。

5 章

USP チャプター <1058> の 履行

USP チャプター <1058> の 履行

USP <1058> は、分析機器の適格性評価に関する権威のある指針です。1000 を超える番号のついたチャプターであるため、一般には強制的なものではなく、代替的なアプローチをとることも可能ですが、FDA の規制対象となる環境については、このチャプターを履行することを推奨します。それには、いくつかの理由があります。

- USP の規定により、特定の分析について、適格性評価が実施された機器の使用が求められている場合、同チャプターは強制的なものになる。
- FDA の査察では、規制対象となるテストに用いる機器の適格性評価が実施されていることが期待される。
- 4Q 適格性評価モデルの適用は、10 年以上にわたってきわめて広く浸透し、多くのラボが慣れ親しんでいる。
- このモデルは、単純な機器から複雑なシステムまで、あらゆる種類の機器に適用できる。
- 柔軟性の高いモデルなので、機器の用途に応じて、テスト手順や許容基準を定義できる。

USP <1058> は重要性が高く、利点の大きいチャプターです。そのため、本書の最後の章では、USP <1058> の履行に関する推奨事項を説明します。

5.1 <1058> 機器グループ

分析ラボでは通常、単純な窒素エバポレーターから複雑な自動機器まで、さまざまな装置が使用されています。適格性評価の作業は、機器の複雑性によって異なります。コンセプトは常に同じですが、テストの範囲や求められる文書の量が異なります。例えば、極めて単純な機器の場合、物理的な検査は 1~2 分で終わり、チェックリストにチェックを入れるだけです。一方、複雑なシステムでは、完全なバリデーションに数日を要することも珍しくありません。

機器の種類が様々で、適格性評価や文書化の要件もそれぞれ異なるため、各機器にそれぞれの方法で対応すると、プロセスが複雑になることがあります。USP では、プロセスを簡単にするために、全ての機器を A、B、C のグループに分け、各グループについて、特定の適格性評価手順を定義することが推奨されています。

標準リストでは、各グループが例示されていますが、同時に、これらのカテゴリは機器だけではなくアプリケーションにも応じたものであることも示されています。3つのグループの例を図 25 に示しています。



図 25
機器グループ A、B、C

グループ A には、測定機能のない一般的な機器が含まれます。たとえば、窒素エバポレーター、マグネチックスターラー、ボルテックスミキサー、遠心分離機などがあります。グループ B には、天秤など、測定値を生成する一般的な機器が含まれます。このグループには、温度、圧力、流速などの物理パラメータを制御する機器も含まれます。この例としては、ウォーターバスやオープンなどがあります。グループ C には、分析機器とコンピュータ分析システムが含まれます。この例としては、コンピュータ制御の IR 分光計、HPLC、質量分析計などがあります。

5.2 各グループへの機器の分類

重要!

会社内のできるだけ高いレベルで、機器グループについて、手順と適格性評価タスクを策定します。

USP では、分析機器をグループに分けることが推奨されていますが、各機器をグループ分けするためのマトリクスは言及されていません。しかし、そうしたマトリクスは、企業にとっては最も重要となります。それがなければ、機器の適格性評価を行うたびに、適切なグループ分けについて、何度も繰り返して議論しなければならなくなります。ここでは、以下のことを推奨します。

- 1) すべての分析機器のリストを作成し、すべての機器をグループ A、B、C に分類する。
- 2) 各グループについて、機器の適格性評価を実施する際に使用するべき手順のリストを作成する。
- 3) 各グループについて、機器の適格性評価を実施する際に実行すべきタスクのリストを作成する。

会社内のできるだけ高いレベルで、グループ A、B、C について、リストと手順、タスクを策定します。1 セットのみを策定するのが理想です。調和したアプローチを設定すれば、適格性評価の主観性が低くなり、効率が良くなるだけでなく、一貫性も維持できます。機器バリデーションのマスタープランのなかで、機器カテゴリとアプリケーションの例を示すことを提案します。調和したアプローチは、外部監査や査察の際にも役に立ちます。特に、同じ時期に同じ担当者により、複数のラボが査察を受ける際には、その効果は大きくなります。

5.3 3つのグループの手順と適格性評価プロトコル

必要な手順は、グループ A から C に行くに従って多くなります。各会社で、開発すべき手順の種類を特定する文書を作成する必要があります。テンプレート例を図 26 に示しています。この例に厳密に従う必要はありません。また、このリストは USP に基づくものではありません。重要なポイントは、組織内で利用できるリストを用意しておくことです。

文書の数も、グループ A から C に行くに従って多くなります。グループ A の機器では、操作の説明と、問題を報告する際の手順だけで十分です。グループ B では、さらに適格性評価、変更管理、点検、修理に関する手順が必要となります。グループ C では、バックアップ、セキュリティ、システム管理など、コンピュータシステムに特化した手順も必要になります。

A	B	C
操作	操作	操作
	適格性評価	適格性評価
	変更管理	設定管理
		バックアップ、復旧、保存
		セキュリティ
		システム管理
	点検および修理	点検および修理
問題の報告	問題の報告	問題の報告
		定期的な確認
		耐用期間終了

図 26
グループ A、B、C の推奨手順

また、実行すべき適格性評価のステップに関する情報も盛り込む必要があります。図 27 に例を示しています。一部の推奨事項は、USP チャプターから引用しています。たとえば、グループ A については、次のように述べられています。「基本機能のメーカー仕様は、ユーザー要件として認められる。グループ A 機器がユーザー要件に一致しているかどうかは、目視による検査で確認し、文書化してもよい」。つまり、このグループの文書は、簡単なチェックリストで十分とすることができます。

B と C の違いは、主にベンダー評価とリスクアセスメントにあります。B の場合、ベンダーの品質システムを文書化し、認定証を記録として保管するだけです。C のコンピュータシステムの場合、ベンダー評価プログラムを用意する必要があります。C については、リスクアセスメントも推奨されます。B と C に必要な文書の数は、それほど変わりません。しかし、文書の長さやフォーマットが異なります。たとえば、B の適格性評価プランは、1~2 ページのテンプレートで記載できます。C の場合は、20 ページ程度のテキスト文書になることも珍しくありません。

A	B	C
	適格性評価プラン (テーブル形式のテンプレート)	適格性評価プラン (テキスト文書)
ベンダー仕様	ユーザー要件仕様	ユーザー要件仕様
		リスク評価
ISO 9000 認定	ISO 9000 認定	ベンダー評価
初期検査の際に用いる チェックリスト	DQ, IQ	DQ, IQ、 設定ベースライン
	OQ および PQ テスト	OQ および PQ テスト
	メンテナンス、修理、 変更のログ	メンテナンス、修理、 バックアップ、変更のログ
	適格性評価レポート	適格性評価レポート

図 27
グループ A、B、C に推奨される適格性評価タスク

5.4 責任、連絡、トレーニング

USP <1058> の履行は、組織内で機器やシステムの適格性評価やバリデーションに関わる全員に連絡します。人員のトレーニングを実施し、USP チャプターや、同チャプターの履行を決めた理由、日々の業務における意味などを把握させる必要があります。トレーニングを文書化し、監督者がフォローアップにより効果を確認します。

ベンダーにも USP の履行を連絡します。また、同チャプターを研究し、フォローアップによりベンダー要件を満たすように勧告する必要もあります。USP <1058> には、ユーザー、品質保証部署、メーカーの責任に関する章があります。

ユーザー

分析機器のユーザーは、機器の操作とデータ品質について、最終的な責任を負います。FDA GMP では、分析実施者が分析テスト結果に署名しなければならないとされています。したがって、機器やコンピュータシステムの適格性評価やバリデーションの実施についても、最終的な責任を負うこととなります。ユーザーは機器の使用に関して、適切なトレーニングを受ける必要があります。トレーニングは、その能力があると認められている人ならだれでも実施することができます。たとえば、ベンダーの代表者、サードパーティ、社内の担当者などが実施することができます。

重要!

適格性評価を実施する者はかならずトレーニングを受け、適格性評価文書とともにトレーニング証書を保管する必要があります。

ユーザーが機器の適格性評価に関して最終的な責任を負うからといって、すべての適格性評価作業をユーザーが行わなければならないわけではありません。たとえば、IQ、OQ は機器ベンダーやサードパーティに委任することができます。一方、PQ はテストがアプリケーションに特化しており、アプリケーションに関する深い知識が求められることから、ユーザーが実施する必要があります。IQ/OQ でベンダーを利用する利点としては、ベンダーが必要な経験や手順をすべて備えているという点があります。さらに重要なのは、適格性評価に必要な校正済みのツールを持っているという点です。世界展開するベンダーは通常、世界各地で適格性評価サービスも提供しています。これは、複数の国で業務を行う会社にとっては重要です。適格性評価を実施する者はかならずトレーニングを受け、適格性評価文書とともにトレーニング証書を保管する必要があります。

品質保証

品質保証部署の役割は、他の規制関連業務の場合と同じです。QA 担当者は、適格性評価プロセスがコンプライアンス要件を満たし、社内手順に従っていることを確認する責任を負います。また、規制に関してユーザーグループのトレーニングを行ったり、アドバイスを提供したり、ベンダー評価プロセスを先導または支援したりする責任も負います。

開発者、メーカー、ベンダー

開発者とメーカーは、機器やソフトウェアプログラムの設計、およびユーザーへの仕様の提供に関する責任を負います。開発および製造に用いられるプロセスや、サポート期間全体を通してプロセスのバリデーションを行う責任も負います。メーカーはユーザーによる査察を認め、規則の対象となるユーザーと、バリデーションプロセスやテスト手順、テスト結果を共有する必要があります。また、メーカーとベンダーは、製品発売後に発見されたハードウェアおよびソフトウェアの欠陥について、すべてのユーザーに通知する責任を負います。さらに、メーカーやベンダーは、トレーニングや据付、適格性評価のサポート、修理などのサービスを提供する必要があります。

アジレントの コンプライアンスに対する 取り組み

アジレントでは、きわめて包括的なコンプライアンス機能を内蔵するハードウェアやソフトウェアを開発および製造しています。これらのシステムやメソッド、データのバリデーションは、限りなく短い時間と少ないコストで実施することができます。

アジレントは、LC、GC、CE の分析機器向けに、「バリデーションを成功させる 5 つのステップ」を紹介しています。

ステップ 1: 設計時適格性評価 (DQ)

ステップ 2: 据付時適格性評価 (IQ) および運転時適格性評価/性能ベリフィケーション (OQ/PV)

ステップ 3: メソッドバリデーション

ステップ 4: 稼動時適格性評価 (PQ)

ステップ 5: 21 CFR パート 11 に準拠した電子記録保護

詳細については、www.agilent.com/chem/validation をご覧ください。

補足リソース

- 定期的な e-セミナーでは、ラボのバリデーションやコンプライアンスに関する基本情報や最新情報を提供しています。詳細については、www.agilent.com/chem/eseminars をご覧ください。
- アジレントでは、規制コンプライアンスをさらに簡単にするために、コスト効率の良い定評のあるリスクベースの適格性評価サービスを提供し、変わりやすいビジネス上のニーズに応じています。ラボのプロフェッショナルを対象とする独立系の調査において、アジレントは優れたバリデーションサプライヤとして何度も選出されています。詳細については、www.agilent.com/chem/compliance をご覧ください。
- 定期的な QA/QC ニュースレターでは、FDA やその他のコンプライアンスに関する最新情報を提供しています。詳細については、www.agilent.com/chem/pharmaqaqc をご覧ください。

アジレント製品の詳細は、www.agilent.com/chem/jp をご覧ください。

参考文献

- 1 U.S. FDA, Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations: 21 CFR 211- Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals.
- 2 Unites States Pharmacopeia, Chapter <1058>, Analytical Instrument Qualification, Rockville, USA, **2008**
- 3 P.Bedson and M.Sargent, The development and application of guidance on equipment qualification of analytical instruments, Accreditation and Quality Assurance, 1 (6), 265-274, **1996**
- 4 P. Coombes, Laboratory Systems Validation Testing and Practice, DHI Publishing, LTD, Raleigh, USA **2002**
- 5 L. Huber, Validation and Qualification in Analytical Laboratories, Interpharm, Informa Healthcare, New York, USA, **1998**,
Second revision **2007**
- 6 M. Freeman, M.Leng, D.Morrison and R.P.Munden from the UK Pharmaceutical Analytical Sciences Group (PASG), Position Paper on the qualification of analytical equipment, Pharm. Techn. Europe, 40-46, November **1995**
- 7 United States Food and Drug Administration (FDA), General Principal of Software Validation: Final Guidance for Industry and FDA Staff, Rockville, MD, Jan **2002**
- 8 GAMP Good Automated Manufacturing Practice, Guide for Validation of Automated Systems, Version 4, **2001**
- 9 GAMP Good Automated Manufacturing Practice, A Risk-based Approach for Compliant GxP Computerized Systems, Version 5: **2008**
- 10 GAMP Good Practice Guide for Validation of Laboratory Systems, **2005**
- 11 L. Huber, Validation of Computerized Analytical and Networked Systems, Interpharm, Englewood, CO, USA, April **2002**
- 12 Parenteral Drug Association (PDA), Validation and qualification of computerized laboratory data acquisition systems (LDAS), Technical paper 31, **2000**

- 13 C.C.Chan, H. Lam, Y.C.Lee, X.M. Zhang, Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification., Wiley Interscience, Hoboken USA, **2004**
- 14 Pharmaceutical Inspection Convention Scheme (PIC/S), Good practices for Computerised Systems in Regulated 'GxP' Environments, **2003**
- 15 U.S. FDA GLP, Good laboratory practice regulations for non-clinical studies, Final rule, U.S. FDA, Rockville, Md., USA, Title 21 CFR, Part 58, **1979**
- 16 Organization of Economic Co-operation and Development, Good laboratory practice in the testing of chemicals, final report of the Group of Experts on Good Laboratory Practice, **1982** (out of print).
- 17 Organization of Economic Co-operation and Development, The OECD principles of good laboratory practice, Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, number 1, GLP consensus document environment monograph No. 45, Paris, **1998**
- 18 Commission of the European Communities, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4, Good manufacturing practices: Medicinal products for human and veterinary use, **2003**
- 19 ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients
- 20 ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, **2005**
- 21 U.S. FDA, Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations: 21 CFR 11 "Electronic Records; Electronic Signatures;
- 22 Qualification and validation, Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, **2001**

用語集

CDS	クロマトグラフィデータシステム
cGMP	医薬品適正製造基準
CFR	(米国) 連邦規則集
DQ	設計時適格性評価
EU	欧州連合
FDA	食品医薬品局
GAMP	優良自動化製造基準
GCP	医薬品臨床試験実施基準
GLP	優良試験所基準
GMP	医薬品適正製造基準
HPLC	高性能液体クロマトグラフィ
ICH	医薬品規制調和国際会議
IQ	据付時適格性評価
ISO	国際標準化機構
LIMS	ラボ情報管理システム
OECD	経済協力開発機構
OOS	規格外
OQ	運転時適格性評価
PASG	(英国) 医薬品分析科学協会
PIC/S	医薬品製造査察の相互認証に関する協定
PQ	稼動時適格性評価
QA	品質保証
QC	品質管理
SOP	標準作業手順書
SST	システム適合性テスト
USP	米国薬局方

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ
0120-477-111

本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。
著作権法で許可されている場合を除き、書面による事前の許可なく、本文書を複製、翻案、翻訳することは禁じられています。

アジレント・テクノロジー株式会社
© Copyright 2009 Agilent Technologies
Printed in Japan, January 1, 2009
Publication Number 5990-3288JAJP