



# ソフトウェアバリデーションの概要: ソフトウェアバリデーションの意味を学ぶ

## ホワイトペーパー

### 概要

「ソフトウェアバリデーション」という言葉を聞くと、戸惑いを感じる方や、不安まで感じる方が多いかもしれません。この記事では、専門家の記事やアメリカ食品医薬品局 (FDA) の資料およびコンサルタントの見解に基づき、ソフトウェアバリデーションの考え方の基礎を説明します。バリデーションに関連する次のトピックを取り上げます。

- データインテグリティの定義
- 適格性評価とバリデーションの違い
- ソフトウェアバリデーションの規制項目
- システムの再バリデーションが必要な場合
- バリデーションにおける十分な作業量
- ベンダー監査によるバリデーションのサポート内容



## 定義: データインテグリティ、適格性評価、バリデーション

ソフトウェアバリデーションを理解するための適切な第一歩として、戸惑いの最大の原因であるデータインテグリティ、適格性評価、バリデーションという用語の定義を明確に示します。

Robert D. McDowall 博士は 2013 年の Scientific Computing の記事『FDA’s Focus on Laboratory Data Integrity–Part 1』の中で、GMP 環境内のラボデータというコンテキストにおけるデータインテグリティについて、「データのライフサイクル全体を通じ、適用される規制に準拠してデータを生成、変換、維持し、データの正確性、完全性、一貫性を確保すること」と定義しています<sup>1</sup>。

データインテグリティをサポートするコンピュータシステムは、データがユーザーに紐付いていること、判読可能であること、操作を実行した日時が記録されていること(同時性)、複製や変更が簡単にできないこと(オリジナル)、正確であることを保証します。このため、規制対象の記録の生成と維持、そのバリデーションに使用されるコンピュータシステムは、関連するその他のあらゆるデータインテグリティ業務の中心となります。

FDA の『Glossary of Computer System Software Development Terminology』では、適格性評価、特に据付時適格性評価 (IQ) と稼動時適格性評価 (OQ) の詳細な定義が示されています<sup>2</sup>。簡単に言えば、IQ はシステムが適切に設置および構成されているかを評価します。OQ はシステムが規定の限度内および許容範囲内で一貫して動作しているかを評価します。FDA は同じ文書の中で、ソフトウェアバリデーションはユーザーのニーズと要件の観点からソフトウェアの正確性を評価するプロセスであるとしています。ソフトウェアバリデーションは、ソフトウェア開発ライフサイクルの各段階を検証することによって行われます<sup>2</sup>。

システムが適切に設置され、システムの動作が適格であっても、これらの対応のみをもって、システムで実行されるすべてのプロセスの結果の正確性を保証することはできません。むしろ、医薬品製造の場合も、品質管理などの場合も、プロセスを個別に検証し、システムが予測可能で再現性のある結果を生成しているかを評価する必要があります。このステップはプロセスバリデーションと呼ばれます。

適格性評価、ソフトウェアバリデーション、プロセスバリデーションには、図 1 に示すような関係があります。IQ/OQ は必要ですが、これらのみではシステムバリデーションとしては不十分です。同様にシステムバリデーションは必要ですが、これのみではプロセスを検証できません。それぞれが全体的なバリデーションプロセスに必要な要素ですが、単独では規制項目全体を満たすためには不十分です。



図 1. IQ/OQ、システムバリデーション、プロセスバリデーションの関係

## ソフトウェアバリデーション: 規制項目

2016年4月、FDAはcGMP規制に関連したコンピュータシステムのデータインテグリティに関する待望の最新ガイダンス『Data: Integrity and Compliance with CGMP Guidance for Industry』を公表しました<sup>3</sup>。このガイダンスを作成するため、FDAは査察および規制執行の経験を踏まえて規制項目を評価し、重要なトピックを網羅した関連質問と回答を作成しました。例えば、「コンピュータシステムのワークフローごとに検証が必要ですか」という質問に対する回答は、「はい」です。FDAのガイダンスでは、コンピュータシステムが目的の用途に応じて検証されていない場合、ワークフローが適切に実行されているかどうかを把握できないと説明しています。これにより、システムバリデーションは重要であるが、プロセスバリデーションと同じではないという考え方が明確にわかります。

2016年のガイダンスの根拠となるFDA規制は次のとおりです。

- 21 CFR Part 211.63: システムの意図した使用のコンセプトについて説明
- 21 CFR Part 211.68: 必要なバリデーションの程度がシステムの複雑さに基づくことを記載
- 21 CFR Part 211.110: 医薬品に及び得る影響の程度に基づくプロセス評価について説明

また、FDAはコンピュータシステムに対するリスクマネジメントコントロールを推奨しています。FDAは、患者の安全、製品品質、データインテグリティの3つに対するリスクマネジメントを最も重視しています<sup>3</sup>。

システムバリデーションの適切なコントロールまたはプロセスという観点から、FDAはシステムが単なるソフトウェアおよびハードウェアではないと結論づけています。システムには、それに関係する人々、プロセス、文書も含まれます<sup>3</sup>。したがって、FDAが「システム」という用語を用いてシステムバリデーションについて説明している場合、ラボはプロセス全体の検証という非常に大きなコンテキストで検討する必要があります。

## システムの再バリデーション: タイミング

再バリデーションは複雑で、時間、コスト、人手がかかるため、実施の検討には不安が生じがちです。FDAのソフトウェアバリデーションの一般原則では、再バリデーションについて説明しており、システムを変更する場合は、個別の変更に関してのみそれらの変更を調査するのではなく、潜在的な影響と、変更によってシステム全体に起きる可能性がある思わぬ結果についても調査する必要があることが示されています<sup>4</sup>。バリデーション対象の環境では、通常、このような評価に回歸テストが含まれます。

多くのラボでは再バリデーションを避けるために、コンピュータシステムに対するソフトウェアアップデートなどの変更を先延ばしにしています。しかし、アップデートや後で必要になる再バリデーション作業を確実にを行うために、ある時点でシステム修復や改良が重要になります。ラボでシステムアップデートを先延ばしにするほど変更範囲が広くなり、必要なバリデーション作業が増えます。このため、システムを最新の状態に保つことが重要です。システムを1年間使用し、アップデートが実施されている場合のバリデーション作業は、5年分のアップデートをすべて一度にインストールする場合よりも、おそらく少ないはずで

## システムバリデーション: 必要性和リスク

多くのラボは、バリデーション作業はどの程度実施すれば十分なのか、また、保有するシステムやプロセスをベンダーのIQ/OQパッケージで十分に検証できるかどうかを把握したいと考えています。アジレントをはじめとする多くのベンダーは、お客様のシステムが正しく設置および構成され、目的どおりに動作するようにすることで、システムの適格性評価を支援するパッケージを提供しています。

データインテグリティに関してFDAに幅広く協力しているコンサルタント兼トレーナーであるMonica Cahilly氏は、ラボはバリデーションの責任のすべてをベンダーに負わせることはできないと明言しています<sup>5</sup>。IQ/OQは、設計どおりの設置、構成、動作となっているかどうかの評価に限られます。図1に示すように、IQ/OQは必要ですが、それだけでシステムやプロセスのバリデーションが成立するわけではありません。

ラボからよくある次の質問は、「現在のラボソフトウェアおよび関連プロセスの検証状況は、どのようにすれば評価できるか」ということです。コンピュータシステムのバリデーションはプロセスバリデーションのコンテキストで行われる必要があるというFDAの主張を踏まえると、ラボではまずプロセスの一覧を作成する必要があります。各種の試験、化学分析、機器分析、ラボ内で行われる手法の確認には、標準操作手順書が有用です。

プロセスの一覧を作成したら、同様にそれらのプロセスで使用されるシステムを特定します。プロセス一覧の作成によって、機器、ソフトウェア、データマネジメントシステム、ラボ情報管理システム(LIMS)の一覧が得られます。複数のプロセスが特定のシステムを共有している場合は、LIMSなどの共有システムのコアバリデーションを実施できることもあります。これにより、バリデーションを拡張して、特定のプロセスに固有の詳細事項に対応することができます。

プロセスとシステムの一覧の作成が完了すると、患者の安全、製品品質、データインテグリティのリスクに基づき、必要なバリデーション作業の計画と優先順位付けができるようになります。すべてのシステムが同じ程度のリスクを示すわけではありません。例えば、スタッフトレーニングを管理するシステムは、製品品質に直接影響する生産実行システムに比べて低リスクである場合がほとんどです。当然ながら、高リスクのプロセスには低リスクのプロセスよりも徹底的なバリデーション作業が必要になります。

## ベンダー監査の価値

FDA のソフトウェアバリデーションの一般原則には、メーカーおよびラボが必要なバリデーションドキュメントの出発点としてベンダー監査の情報を使用できることが示されています (4)。つまり、徹底したベンダー監査を実施することにより、オンサイトバリデーションを簡略化できる場合があります。ベンダーの設計と開発の手法を完全に理解するため、ベンダー監査はシステムの取得前に実施するのが理想的で、少なくともバリデーション作業が開始される前には実施する必要があります。

ラボはベンダー監査をどのように実施する必要がありますか。IT 品質およびコンプライアンスの専門家である Jacques Mourrain 博士は、2006 年の記事『Apples and Oranges: Comparing Computer Systems Audits』の中で、チェックリストベースの手法よりも効果的で時間効率の良いベンダー監査モデルを紹介しています (6)。このモデルでは次の 6 つの領域を評価してスコアリングします。

- **手順:** 適用範囲、メンテナンス、レビュー、普及
- **トレーニングおよびスタッフ:** トレーニングの証拠、品質保証 (QA) の独立性
- **インフラストラクチャ:** 運用、メンテナンス、障害対策、セキュリティ (ベンダーが GxP データを保管している場合を除き多くの場合不要)
- **ソフトウェア開発:** システム開発ライフサイクル (SDLC)、ドキュメンテーション、レビュー
- **テスト:** SDLC を通じた実施、完全性、堅牢性、トレーサビリティ
- **品質管理システム:** 構成管理、変更管理、問題追跡、異常分析、是正措置と予防措置 (CAPA)

ベンダーは、文書化されたジョブおよびトレーニング要件 (適切な SOP に関するトレーニングなど) と、完了したトレーニングの記録を提供する必要があります。また、ベンダーの QA 組織は開発組織から十分独立している必要があります。

ベンダーがラボの規制対象データを保有している場合の監査には、ベンダーの IT インフラストラクチャ (サーバールーム、バックアップ方法、障害復旧) が重要となります。しかし、コンピュータシステムベンダーがラボの規制対象データを保有していない場合は、ベンダーのサーバールームやバックアップ手順の監査に時間をかける価値はあまりないでしょう。

ベンダーのソフトウェア開発を監査する方が明らかに有用です。この場合、ベンダーのソフトウェア開発ライフサイクル、開発プロセス中に作成された文書、コーディングプロセスおよび標準、実施されたレビューの種類、テスト実施作業をラボがレビューします。後で変更や修正が必要になったとき、ベンダーのエンジニアは設計文書により製品設計を理解することができます。

テストは製品開発を通じて実施される必要があります。堅牢で、製品要件に関してトレース可能で、完全である必要があります。テスト手順と自動テスト設計が明確に文書化されている必要があります。また、ベンダーがリリース基準とソフトウェアリリースの承認決定状況を示すことができるよう、テストが要約され、文書化されている必要があります。必要なバリデーション作業の量は、ベンダーの製品テストが十分に実施されているかどうかによって左右されます。

ベンダーの品質管理システム (変更管理、問題追跡と分析、是正措置と予防措置など) のレビューも重要です。ベンダーが製品の欠陥の原因を認識しているか、欠陥の発生を最小限にするためにプロセスの修正を行っているか、製品の変更だけでなく、製品開発やテスト作業をサポートするシステムの変更管理にも注意を払っているかについて、確認する必要があります。

Mourrain 博士の体系的なアプローチを採用することで、ラボのベンダー監査を客観的かつ系統的な方法で計画し実施することができます。ベンダーをスコアリングし、スコアを使用してベンダー関連リスクと追加のバリデーション作業を特定できます。また、モデルを使用してベンダーを比較し、特定の状況に最適なプロセスを提供するベンダーを特定できます。

## まとめ

システムの変更は必ず発生します。システムを変更する場合、ラボでは変更範囲と、患者の安全、製品品質、データインテグリティに対するリスクに基づいてそれらの変更を調査し、妥当な範囲までシステムの再バリデーションを実施する必要があります。ソフトウェアアップデートや再バリデーションの完了を先延ばしすることには問題があります。変更の延滞期間が長くなるほど、再バリデーションプロセスが複雑で面倒になり、重大な欠陥の修正とソフトウェアの機能強化の機会が失われる可能性が高まります。

適格性評価 (IQ/OQ) は、バリデーションではありません。適格性評価は必要ではありますが、システムの適切な設置と動作のみを対象としており、ユーザーの固有のプロセスについては対象外です。このため、ベンダーの IQ/OQ パッケージは有用ですが十分ではありません。同様に、全体的なプロセスというコンテキストから外れたシステムのバリデーションを立証しても不十分です。FDA の視点は、単独作業としてのシステムバリデーションにとどまらず、システムが使用されるプロセス内でのバリデーションに向けられています。

体系的なベンダー監査によって、リスク主体のバリデーション戦略につながる重要な情報を得られます。ベンダーが適切に管理された製品開発プロセスを実施していれば、ラボでのバリデーション作業を軽減できます。

## FAQ

**質問:** ソフトウェアバリデーションを維持するため、変更管理をどのように使用すればよいですか。

**回答:** 通常、ビジネスニーズの変化やソフトウェアアップデートのために、時間の経過とともにシステムの変更が必要になります。目的は、それらの変更が適切に記載され、その変更の影響とリスクが適切に認識され、影響とリスクの評価の裏付けとなる文書が存在するようにすることです。その後、システムを使用するプロセス内で引き続き目的の用途どおりに動作することを再立証するために必要なテストや再バリデーションを、どの程度実施するかを決定します。

**質問:** カスタムレポートに関してはどの程度のバリデーション作業が適切ですか。

**回答:** 国際製薬技術協会 (ISPE) の GAMP (Good Automated Manufacturing Practices) ガイダンスによると、カスタムレポートはカテゴリ 5 です。つまり、各ラボに固有のものであり、最高レベルの構成やカスタマイズが可能です。したがって、カスタムレポートではカスタム計算が適切に動作することを確認するために、非常に広範なバリデーションが必要です。ネガティブテストやストレステストを使用して、レポートおよびレポート環境で有意でない値 (数値ではない文字など) が却下されるようにする必要があります。

**質問:** ベンダーを監査した後、そのベンダーを再監査するまでに推奨されている期間はありますか。

**回答:** いいえ、ありません。ベンダーを再監査する頻度は、直近の監査におけるベンダーの実施状況がどの程度適切であったか、そのシステムの患者の安全、製品品質、データインテグリティに対する相対リスク、そのシステムで発生している問題の種類など、多くの要素に左右されます。

直近の監査におけるベンダーの実施状況が比較的適切であれば、次の監査までの期間を長くすることができます。問題が比較的少なくシステムが安定していれば、次の監査までの期間を 3 年程度にできる場合があります。一般的な目安は 2 年ですが、これらの要素に応じ、ラボで期間を短くしたり長くしたりできます。

新機能が大量に追加されるソフトウェアアップデートを計画している場合も、ベンダー再監査の時期として適しています。

**質問:** ソフトウェアのアップデートが提供されていますが、システムはバリデーション済みで、今は再バリデーションを行いたくないので、アップデートをインストールしないことにしました。この場合、システムをアップデートしていないことについて FDA から通知されますか。

**回答:** 直接は通知されません。ただし、FDA がアップデートに関連する問題を発見し、問題に対応するアップデートが提供されていることを認識した場合は、FDA から連絡が来ることがあります。FDA は、システムのソフトウェアを常に最新のバージョンにしておくことは要求していません。

**質問:** 受託製造業者のソフトウェアバリデーションの状況はどのようにして監査すればよいですか。

**回答:** 受託製造業者のバリデーションの状況の監査も、ラボ内のシステム監査と変わりません。受託製造業者のインフラストラクチャを確認するとともに、その企業の環境内のコンピュータシステムが目的の用途に応じてどのように定義およびバリデーションされているかを確認します。このプロセスには、受託製造業者自身がシステムおよびサプライヤに関してどのような内部監査を行っているかが含まれます。通常、受託製造業者のサプライヤに関する 2 次レベルまたは 3 次レベルの監査は不要です。そのような監査は受託製造業者が行うものであり、通常は受託製造業者が独自の監査プログラムを用意しています。

必要な詳細さのレベルは、ベンダーとの契約関係と、受託製造業者に移転される規制義務の程度に基づきます。例えば、ベンダーが製造を請け負っているものの、コンピュータシステムはラボのものを使用している場合、コンピュータシステムについては監査済みであると考えられます。つまり、ベンダーのコンピュータシステムの監査の必要性は低くなります。

ベンダーが独自のシステムを使用している場合、ベンダーのシステムからラボのシステムへのデータ転送に注意を払うことが重要です。これは、データ転送障害、データの損失、その他のデータインテグリティに関する問題がデータ転送中に発生しやすいためです。

**質問:** FDA は電子バリデーション記録と電子署名を認めていますか。

**回答:** はい、1997 年から認めています。FDA では、バリデーション記録を含む電子記録を紙の記録と同等と見なすことができ、それらの電子文書上の署名を手書きの署名と同等と見なすことができると規定しています。

一般的に、バリデーション作業は 1 つの施設で行い、電子転送またはバリデーション文書のレビューにより、物理的に異なる施設でその作業の品質監督を行う必要があります。



**質問:** ソフトウェア製品のバリデーションはどのように実行することが推奨されますか。ソフトウェアの用途によって異なりますか。

**回答:** システムを定期的に使用するスタッフがバリデーションを行うのが最適です。スタッフはラボのプロセスの中でのシステムの使用を最もよく理解しており、IT 部門やバリデーション部門が見落としがちな細かい点に注意を払うことができます。また、この方法は (IT スタッフではなく) ラボスタッフがシステムを習得するためにも効果的です。

**質問:** IQ/OQ の実施によるシステムの再適格性評価は、どのような頻度で行う必要がありますか。一部のベンダーは、適格性評価を 1 年ごとに行う必要があるとしています。

**回答:** 再適格性評価のタイミングは、オペレーティングシステムへの新しいソフトウェアまたはアップデートのインストールなどの変更が行われた時期に基づいて決定する必要があります。システムの適格性評価が最後に行われた後の変更の性質とシステムの問題の重大度によっても、再適格性評価のタイミングが決まります。IT 部門が実施する Microsoft のセキュリティパッチなどのマイナーな定期システム変更に対応するため、1 年ごとに IQ/OQ を実施している企業もあります。組織のニーズに基づいてどのような決定が行われたかを FDA が把握できるようにするため、再適格性評価の根拠、タイミング、手順を文書化しておく必要があります。

**質問:** 製品およびプロセスの仕様のバリデーションは、分析メソッドバリデーションおよび液体クロマトグラフ (LC) システム/ソフトウェアの適格性評価と同じですか。

**回答:** 似ていますが、同じではありません。メソッドバリデーションでは、特定の製品に関する分析テストプロセスの基礎となる技術を検証します。メソッドバリデーションは、特定の化合物の同定、定量、含量の確認か、サンプル内の不純物の検出のいずれかに関係します。

コンピュータシステムはデータ取り込みとデータ解析に使用されることが多いため、メソッドバリデーションだけではシステムバリデーションの代替になりません。しかし、LC システムおよびソフトウェアのバリデーションは使用されるメソッドのコンテキストで行われるため、これらには関係性があります。

**質問:** プロセスバリデーションは医薬品業界以外の業界にも関係しますか。

**回答:** はい、関係します。バリデーションのコンセプトとプラクティスは業界を超えて流用されています。医薬品、食品品質、食品安全性、法医学、環境分析のいずれにおいても、システムで生成される結果の一貫性、再現性、信頼性を確保する必要があります。

食品安全性と環境分析は人の健康に直接影響する可能性があるため、医薬品分析と同様のバリデーションが必要になります。消費者は業界を問わず、製品の品質、信頼性、安全性を求めています。例えば、燃料生産の場合、安定した品質の自動車燃料が求められています。

**質問:** システムレベルのバリデーションでカバーされない領域をプロセスバリデーションでどのようにカバーすればよいかについて、例を示してください。

**回答:** クロマトグラフィーデータシステム (CDS) が良い例になります。最も基本的な意味では、CDS は LC システムやガスクロマトグラフィー (GC) システムなどの機器から、データの取り込み、分析、レポートを行うように設計されています。一般的な意味では、その機能が検証済みであれば、システムは検証済みであると言えます。しかし、サンプル前処理のステップなど、特定の製品の分析プロセスを検証したことにはなりません。プロセスバリデーションでは、特定の製剤の試験というコンテキストでクロマトグラフィーデータシステムが適切に動作することを確認する必要があります。

**質問:** 21 CFR Part 11 における大きな変更点はありますか。

**回答:** 規制自体は 1997 年に公表された元のものから変更されていませんが、2016 年 4 月に公表されたガイダンスの草案では、FDA の考え方に明確な変化がありました。FDA は、作業が文書化されなかった場合、その作業は発生しなかったことになるとしていました。FDA は文書を重要視した組織であるため、査察では適切な文書確認を求めています。

FDA は過去に、「コンピュータシステムについては、そのコンピュータシステムの記録が存在するのは、その記録が耐久性のある媒体に収容された時点である」、つまり、記録が印刷されたか、ディスクに保存された時点であると明確に述べていました。2016 年のガイダンスで、FDA は「記録はデータが生成された時点で存在する」と述べるようになり、重要な変更がありました。FDA がこの変更を行った理由は、世界中の多くのラボが、機器によるデータ生成時にリアルタイムのデータプレビューを使用しているためです。オペレータは想定外のデータが生成されたことを確認するとその実行を中断する場合があります。前のガイドラインでは、そのデータは取り込まれたりディスクに保存されたりしないので存在しなかったこととなります。FDA の意図は、「発生した場合」に必ず記録されるようにすることです。注入が開始された場合、機器から出力されたデータが特定のサンプルに対してオペレータが想定しているものと異なることがわかった場合でも、注入は発生しており、記録する必要があります。

企業は製品の問題に関係するデータを記録することを恐れる場合があります。しかし、問題を見つけることはラボの重要な目的です。また、そうすることで、サンプル前処理や機器に関して対応すべき問題が存在することがわかる可能性もあります。

## 参考文献

1. R.D. McDowall, “FDA’ s Focus on Laboratory Data Integrity – Part 1,” Scientific Computing (Sept 2013). <http://www.scientificcomputing.com/article/2013/09/fda%E2%80%99s-focus-laboratory-data-integrity-%E2%80%93-part-1>
2. FDA, Glossary of Computer System Software Development Terminology, <https://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074875.htm>
3. FDA, Data Integrity and Compliance with CGMP Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf>
4. FDA, General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm085281.htm>
5. M. Cahilly, Workshop on Data Integrity and Industry Practice, Peking University, Beijing, June 22–23, 2015.
6. J. Mourrain, “Apples and Oranges: Comparing Computer Systems Audits,” Ther. Innov. Regul. Sci. 40 (2), 177–183 (2006).

本記事に関するオンデマンドウェビナーを以下のページで  
ご覧いただけます。

[https://www.chem-agilent.com/form\\_webinar/?name=OpenLAB18](https://www.chem-agilent.com/form_webinar/?name=OpenLAB18)

ホームページ

**[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)**

カスタムコンタクトセンタ

**0120-477-111**

**[email\\_japan@agilent.com](mailto:email_japan@agilent.com)**

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っていません。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。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2017

Printed in Japan, October 12, 2017

5991-8176JAJP



**Agilent Technologies**