

プログラマブル・ロジック・コントローラを用いた医薬品製造に関わるシステムの回顧的コンピュータ化システム・バリデーション手法

高橋正和[†]

本論文では、稼働中の Programmable Logic Controller (PLC)を用いた医薬品製造に関わるシステムの機能と性能の適切さを立証するための方法を提案する。このようなシステムは医薬品の品質に多大な影響を与えるので、監督機関より機能と性能の適切さを立証することが義務付けられている。しかし、稼働中のシステムの適切さを既存の開発文書と運用記録で立証する Retrospective Computerized System Validation (RCSV)については監督機関が定めた規約に記述されていない。本論文では、PLCを用いたシステムの RCSV 手法を提案する。提案手法を試行した結果、RCSV 実施時の品質と効率が向上することが確認できた。

A Method for Retrospective Computerized System Validation of Programmable Logic Controller Based System

Masakazu Takahashi[†]

This paper proposes a method to prove that in-service computerized systems used for drug production with Programmable Logic Controller (PLC) have adequate functions and performance. Because these systems make significant impacts for drug quality, drug companies are obligated to prove adequacy of the functions and performance by regulatory authorities. Especially, works that adequacy of in-service system is proved by existing documents and operational records are called as Retrospective Computerized System Validation (RCSV). But there is no description about RCSV procedures with PLC in rules established by regulatory authorities. This makes confusion to conduct RCSV. Therefore we propose RCSV procedures with PLC that can be conducted adequately and efficiently. As a result of trial, we can confirm that quality and efficiency of RCSV is improved by the proposed method.

1. はじめに

本論文では、稼働中の医薬品製造に関わる PLC を用いたコンピュータ化システム (PLC Based Computerized System for Drug Production: PBCS) の機能と性能の適切さを立証するための方法について提案する。

近年、医薬品の製造ラインは、コンピュータにより自動制御されているものが多数となり、コンピュータ化システムが医薬品の品質に多大な影響を与えるようになった。さらに、それに伴うトラブルが発生している。そのため、各国の医薬品製造に関わる監督機関は、医薬品製造会社に対して、医薬品の品質が適切であることを立証するように義務付けた。これをバリデーション (Validation) と呼ぶ。併せて、医薬品の製造に関わるコンピュータ化システムの機能と性能が適切であることを、文書または電子データによる証拠を用いて立証することを義務付けた。これをコンピュータ化システム・バリデーション (Computerized System Validation: CSV) と呼ぶ。CSVの実施方法としては、ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) のGAMP (Good Automated Manufacturing) が標準となっている^{4),5)}。

医薬品製造の分野では、プログラマブル・ロジック・コントローラ (Programmable Logic Controller: PLC)を用いた製造プロセスの自動化が盛んである。米国や英国では、PLCはコンピュータ化システムと認識されていたため、PBCSはCSVの対象となっていた^{1),2),3)}。しかし、日本では、PBCSはCSVの対象外となっていた。これは1992年に厚生省が発行した「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」^{10),11),12)}が、PBCSをCSVの対象から外していたためである(2005年に取り下げ)。このため、PBCSのCSVは未実施であるものが多かった。しかし、2005年に厚生労働省より「医薬品等の承認又は許可等の申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」が通知され¹³⁾、医薬品製造にかかわる電子データを保管しているコンピュータ化システムは全てCSVの対象となった。さらに、2007年以降、厚生労働省等は前述の「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」の再検討を始めており、次回発表されるガイドラインでは、PBCSがCSVの対象になると言われており⁸⁾、今後、PBCSのCSVに対する要望が高まると考えられる。

これから開発するコンピュータ化システムに対しては、開発と並行して行う予測的 CSV (Prospective CSV: PCSV) が実施される^{15),16)}。一方、稼働中であるがCSVを実施していなかったコンピュータ化システムに対しては、遡ってCSVを実施する必要が生じる。しかし、PBCSは、CSV対象から外されていたため、必要な開発文書や検証記録などの文書や電子データがなく、CSVの実施が困難となっていた。これを、解決する方法として、回顧的 CSV (Retrospective CSV: RCSV) が提案された¹⁸⁾。RCSVでは、開

[†] 山梨大学大学院医学工学総合研究部
University of Yamanashi Graduate School of Medical and Engineering

発文書の収集と追加作成，および，運用記録により，コンピュータ化システムの適切さを間接的に立証する．しかし，GAMPにRCSV実施方法に関する記述がほとんどないため，医薬品製造会社ではRCSVをどのように実施すれば良いか分からなかった．そこで本論文では，PBCS向けのRCSVの実施方法を提案する．

本論文の構成を以下に示す．2章では，PLCを用いたコンピュータ化システムの概要を記述する．3章では，PBCSのRCSVの問題点を記述する．4章では，提案手法を記述する．5章では，提案するRCSV手法の評価を記述する．そして，6章でまとめを記述する．

2. PLCを用いたコンピュータ化システムの概要

はじめに，2.1節ではPLCの概要を述べる．次に，2.2節でPBCSの概要を述べる．最後に，2.3節ではRCSVの概要を述べる．

2.1 PLCの概要

PLCは，プロセス制御を簡便に実現するために使われるコンピュータである．PLCは，プログラマ的にリレー回路を実現する．PLCは統一規格としてIEC6113-3が定められている．IEC6113-3はシーケンシャル・ファンクション図(Sequential Function Chart: SFC)，ラダー図(Ladder Diagram: LD)，ファンクション・ブロック図(Function Block Diagram: FBD)，構造化テキスト(Structure Text: ST)，命令リスト(Instruction List: IL)から構成されている^{9),14)}．

2.2 PLCを用いたコンピュータ化システムの概要

図1にPBCSの概要を示す．この医薬品製造設備では，2種類の原薬を混合し，粒状に整形し，コーティングを行い，錠剤を製造する．PBCSは，11個のステップ，18個のトランジションから構成されている．ステップとは制御手順を意味のある単位に分割したもので，トランジションとは現在のステップから次のステップへの移行する際の条件を記述したものである．このPBCSでは，自動運転と手動運転の選択が可能である．自動運転の場合は，「仕込み」，「打錠」，「コーティング」，「取出し」，「洗浄」の各ステップを連続実行する．手動運転の場合は，操作パネルからの入力に従って個別にステップを実行する．

2.3 回顧的コンピュータ化システム・バリデーションの概要

図2にGAMPをベースとしたRCSVの実施手順を示す⁷⁾．

はじめに，RCSVの対象となる稼働中のシステムを調査して目録を作成する．

二番目に，システムのGAMPカテゴリ分類を行う．

三番目にギャップ分析，リスク評価，開発業者監査を並行して実施する．ギャップ分析では，存在する開発文書を調査して，不足しているものを明らかにする．リスク

評価では，システムが医薬品製造に与えるリスクを評価して，RCSVの実施レベルを判断する．開発業者監査では，開発業者の品質管理体制が適切であることを確認する．

四番目に，以上の調査結果をもとにシステム毎のRCSV作業項目を決定し，RCSV計画書としてまとめる．

五番目に，ギャップ分析の結果をもとに，必要となる開発文書を収集し，不足があれば追加作成をする．

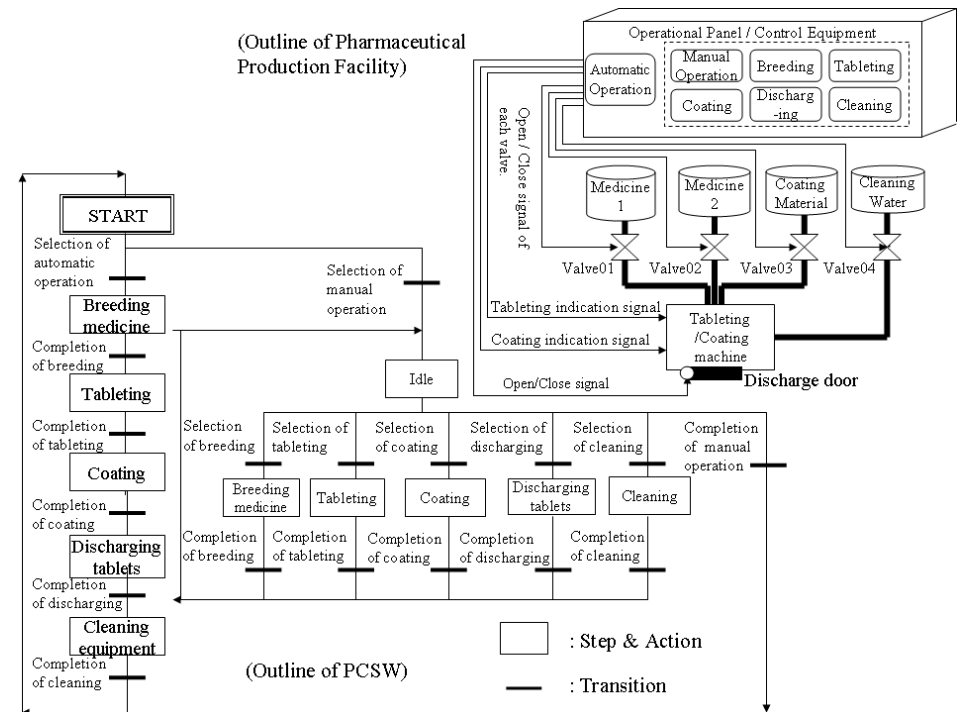


図1 医薬品製造設備とPBCSの例

Figure 1 Example of Drug Production Facility and PBCS

六番目から八番目の作業では，システムの適格性を検証する．これらの作業では，据付時適格性診断(Installation Qualification: IQ)，操作時適格性診断(Operational Qualification: OQ)，性能適格性診断(Performance Qualification: PQ)，設計適格性診断(Design Qualification)を実施する．IQでは，適切なシステムがコンピュータにイ

インストールされていることを確認する。OQ では、設計書で記述された機能が、システムとして実現されていることを確認する。そして、PQ ではユーザ要求仕様書で記述された性能が、システムとして実現されていることを確認する。DQ では、開発文書の設計情報と診断との間の追跡可能性について確認する。

九番目に、上記の RCSV 活動項目の実施結果を示し、全ての結果が良好、または問題解決済みであることを確認し、RCSV 結果報告書としてまとめる。

そして以降は、標準作業手順書に従って、システムを運用していく。

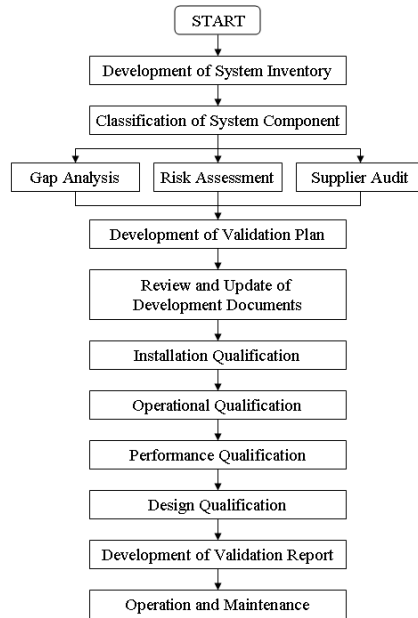


図2 RCSV 手順
Figure 2 RCSV Procedure

3. PLC を用いたコンピュータ化システムの回顧的コンピュータ化システム・バリデーションの問題点

本章では、PBCS の RCSV を実施する上での問題点について記述する。

[問題1] 開発文書の体系、記述項目、記述レベルの問題

GAMP では、PC 上でコンピュータ化システムを開発することを主眼にして文書体系、記述項目、記述レベルを記述している。PBCS は、生産担当者が決定した製造プロセスをシステム担当者が SFC や LD に置き換えることで開発される。そのため、PBCS の設計情報を PC ベースシステムの文書体系、記述項目、機記述レベルに対応させることが困難である。

[問題2] リスク低減策に伴う追加検証の問題

GAMPでは、システムの機能の中の医薬品の品質に大きく影響する機能に対して評価を行い、必要があればリスク低減策を実施することが求められている⁶⁾。しかし、リスク低減策はシステムの改造を含むため、追加の検証を行ってPBCSの機能と性能の適切さを立証しなければならない。さらに、その際、網羅的な検証を行うことが困難である。

[問題3] RCSV 手順の問題

GAMPでは、その本体にRCSV手順に関する記述はなく、レポートとして報告があるのみである¹⁸⁾。さらに、PLCを用いたコンピュータ化システムに特化したRCSV手順に関する記述もない。そのため、医薬品製造会社は、PBCSのRCSVをどのように実施すれば良いか明確となっていない。

[問題4] 設計情報のトレーサビリティの問題

PLC を用いたコンピュータ化システムは、医薬品の製造プロセスをソフトウェアに置き換えたものである。そのため、PBCS と要求、機能、設計、コードの間の設計情報の対応関係が不明確である。そのため、設計情報のトレーサビリティを確認することが困難である。

4. 提案する回顧的コンピュータ化システム・バリデーション手法の概要

本章では、3章で述べた PBCS に対して RCSV を実施する際の問題点を解決するための方法を提案する。

[解決策1] 開発文書の体系、記述項目、記述レベルの規定

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等、その他の規準のほとんどは GAMP を参考に作成されているため、PBCS の開発文書の体系、記述項目、記述レベルもそれに従うことが望ましい。GAMP では CSV の対象となるコンピュータ化システムのカテゴリと CSV 対象機能のリスクに応じて、作成すべき開発文書が定められている。PBCS は、カテゴリ 5 のカスタム・アプリケーションであるため User Requirement Specification(URS)、Functional Specification(FS)、Design Specification(DS)の作成が求められる。これら各開発文書の雛形を作成して、以下で示す記述項目を挿

入して、開発文書を作成する。

(1)DS の記述項目と記述レベル

DS に記述される主な項目は、PBCS を構成する詳細なプログラム単位での機能およびデータである。図 3 に示すように、PBCS の詳細なプログラムは、SFC のステップを構成するアクションである。アクションは LD, FBD, ST, IT を用いて記述される。個別の PBCS の DS を作成するには DS 雛形に各アクションの内容を記述する。データには、各アクションで使用されている入力、出力、内部の変数を転記する。

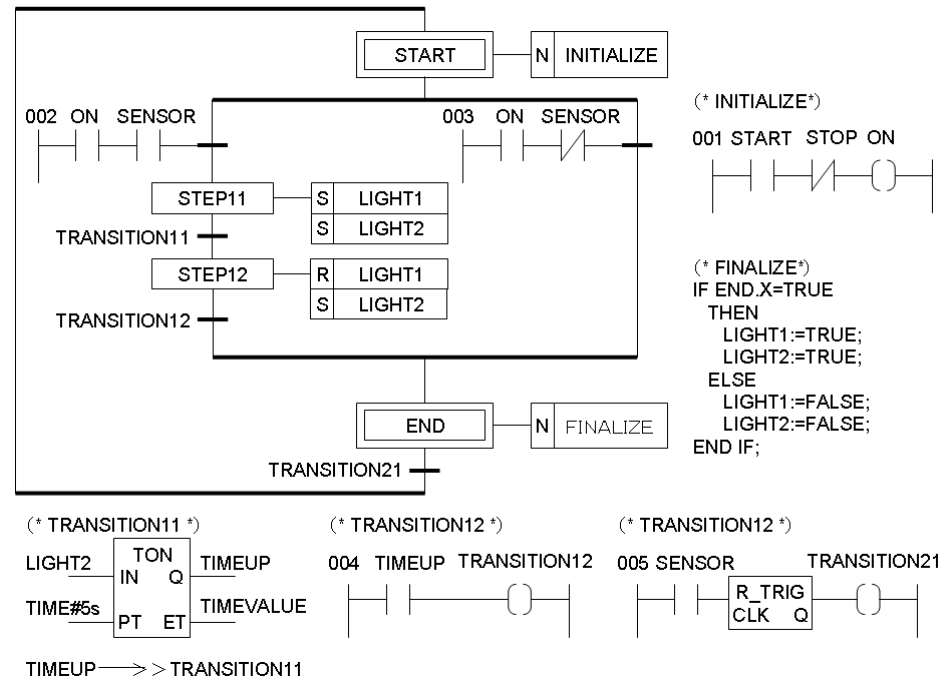


図 3 PBCS と開発文書の関係
 Figure 3 Relationships between PBCS and Documents

(2)FS の記述項目と記述レベル

FS に記述される主要な項目は、主に PBCS を構成する処理の単位での機能、データ、およびインターフェースである。図 3 に示すように処理の単位は、SFC のステップである。ステップは、1 個以上のアクションから構成される。個々の PBCS の FS を作成

するには FS 雛形に各ステップの内容を要約したものを記述する。データについては、SFC と DS を参考に一連のアクション群で用いられる入力、出力、内部の変数を転記する。インターフェースについては、前述のデータを授受する先のアクションや機器を記述する。

(3)URS の記述項目と記述レベル

URS に記述される主要な項目は、要求、データ、インターフェース、および性能の概要である。図 3 に示すように要求とは、医薬品製造プロセスそのものである。ここでは、外部からの信号により起動するプロセスのまとまりを要求とする。すなわち、操作パネル等からの入力により実行される一連のステップを要求とする。個々の PBCS の URS を作成するには URS 雛形に一連のステップの要約したものを記述する。データについては、SFC で使用されている入力、出力の変数を転記する。インターフェースについては、SFC との間で信号を入出力する全ての機器を記述する。性能については、医薬品製造設備の運転マニュアル等にある性能に関する記述を転記する。

[解決策 2] リスク低減策の実施に伴う影響範囲の同定と検証

GAMP ではコンピュータ化システムにリスクが存在する場合、リスク低減策を実施して安全に運用できるようにすることが求められている。しかし、リスク低減策の実施は改造になるため、追加検証を行う必要がある。PBCS の場合、全ての情報は SFC に集約されている。SFC における変更は、トランジションの変更、ステップの変更、SFC 本体の変更、およびそれらの組み合わせに分類できる。ただし、本論文では RCSV を扱うため、複雑な組み合わせは除外する。各変更の影響範囲の判定の方法を述べる。

(1) トランジションの変更

トランジションの変更とは、ステップを起動するための条件を変更することである。プログラムレベルの検証が必要となるのは該当するトランジションのみである。トランジションを変更したことで、そのトランジションを含む医薬品製造プロセスは影響を受けるため、該当プロセスの OQ, PQ が必要となる。

(2) ステップの変更

ステップの変更とは、ステップを構成するアクションを変更することである。プログラムレベルの検証が必要となるのは該当するアクションのみである。ただし、アクションを変更したことで、そのアクションが属するステップの検証、さらにそれを含むプロセスの OQ, PQ が必要となる。

(3) SFC 本体の変更

SFC の変更とは、新たなプロセスの追加やプロセスの流れを変更することである。追加するトランジション、ステップ、SFC のパスの全てについてプログラムレベルの検証が必要となる。さらに変更した SFC の部分を含むプロセスの OQ と PQ が必要となる。

[解決策 3] RCSV 手順の規定

GAMPでは、コンピュータ化システムのカテゴリ毎にCSVの手順が決められている。PBCSはカテゴリ 5 に分類され、網羅的な文書作成、および、機能と性能の妥当性の検証が要求される。図 2 とPC上で開発するコンピュータ化システムのRCSV手順¹⁷⁾を参考にして、PBCSのRCSV手順を提案する¹⁾。図 4 と図 5 に提案するRCSV手順を示す。

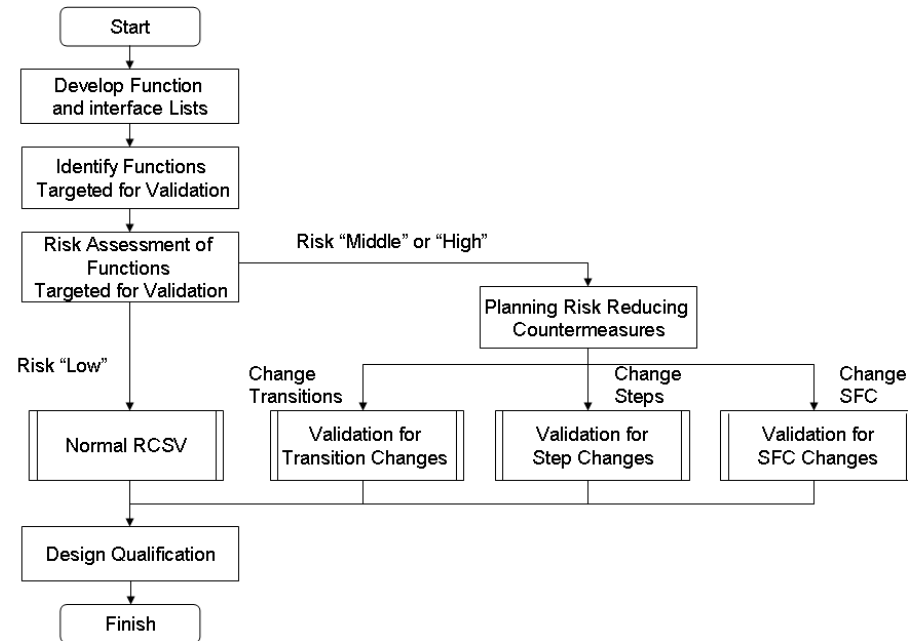


図 4 提案 RCSV 手順の概要
Figure 4 Proposed RCSV Procedure -Outline-

はじめに PBCS の機能とインターフェースのリストを作成する。PBCS の場合、機能は医薬品等の製造プロセスであり、インターフェースは、PBCS とやり取りを行う機器とやり取りする信号（入出データ、カデータ、制御信号等）となる。

二番目に医薬品の品質に影響を与えるという観点から、バリデーション対象機能の絞込みを行う。

三番目にリスクの重大性、発生確率、および発見確率をもとにバリデーション対象機能のリスク評価を行い、リスクを“高/中”、“低”に分類する。

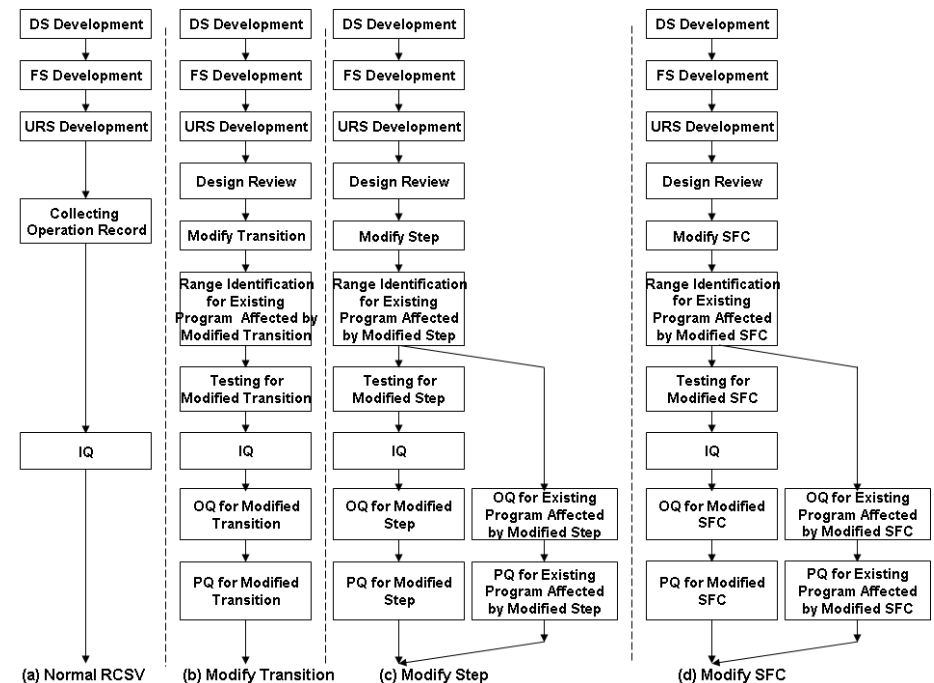


図 5 提案 RCSV 手順の詳細
Figure 5 Proposed RCSV Procedure -Detailed-

四番目にリスクの分類結果に基づいて、リスク低減策の実施とバリデーション作業を行う。リスク“低”の場合、PBCS の変更はない。この場合には、図 5(a)に示す通常の RCSV を実施する。解決策 1 で述べた方法で URS、FS、DS を作成し、PBCS の運用実績を収集して、運用実績報告書を作成する。リスク“高/中”の場合には、リスク低減策を検討し、PBCS の部位を追加作業、トランジションの変更、ステップの変更、SFC 本体の変更に分類し、解決策 2 で述べた方法で述べた変更の影響を受ける部位の検証を行う。図 5(b)にトランジションの変更に対するバリデーション手順を示す。ここでは、変更したトランジション部分の開発文書の作成、プログラム作成、テスト、IQ、OQ、PQ を行う。図 5(c)にステップの変更に対するバリデーション手順を示す。ここでは、変更したステップ部分の開発文書の作成、プログラム作成、テスト、IQ、OQ、PQ、および変更したステップの影響を受けるプログラム部分の OQ、PQ を

行う。図 5(d)に SFC の変更に対するバリデーション手順を示す。ここでは、開発文書の作成、プログラム作成、テスト、IQ、OQ、PQ、および変更したパスに影響を受ける部分の OQ、PQ を行う。そして最後に DQ を実施する。

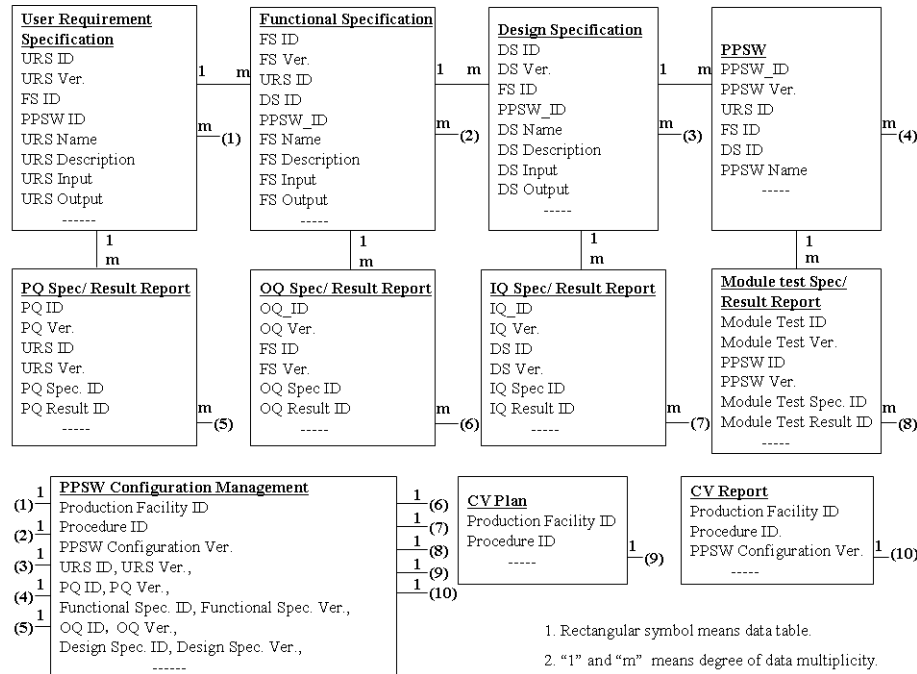


図 6 データベースの構成
 Figure 6 Database Architecture

[解決策 4] 設計情報のトレーサビリティの確保

提案する RCSV 手順では、PBCS から、詳細機能、基本機能、要求を逆生成していく。従って、その作業の手順を正しく実施して記録することができれば、設計情報のトレーサビリティを確保することができる。そのためには、詳細機能、基本機能、要求に関する設計情報を正しく記録して管理できると共に、それらの間の対応関係を正しく記録できる必要がある。そこで、上記の設計情報を格納可能なデータベースを構築する。図 6 にデータベースの構成を示す。

さらに、データベースに記録されている要求、基本機能、詳細機能の間の対応関係

を用いて、トレーサビリティ・マトリックスを作成する。要求、基本機能、詳細機能の設計情報は解決策 1 で述べた手法で開発文書を作成した際にデータベースに登録する。その際に、それらの関係を構成管理テーブルに登録する。構成管理テーブルの設計情報を用いてトレーサビリティ・マトリックスを作成する。図 7 に作成したトレーサビリティ・マトリックスを示す。

Requirement	PQ	Function	OQ	Design	Module Test
Reading Instruction Sheet	Reading Instruction Sheet	Reading Barcode	Reading Barcode	Scanning Barcode	Barcode Input Check
		Converting Barcode to Instruction Data	Converting Barcode to Instruction Data	Validating Barcode Check	Barcode Value Check
		Displaying Instruction Data	Displaying Instruction Data	Displaying Instruction Format	Barcode Variation1
		Checking Instruction	Checking Instruction	Checking Instruction Button	Barcode Variation2
					Instruction Check1
					Instruction Check2
					Display Format Check
					Quantity Check1
					Quantity Check2
					Instruction Check1
			Instruction Check2		

図 7 トレーサビリティ・マトリックス
 Figure 7 Traceability Matrix

5. 提案手法の評価

本章では、提案する PBCS 向けの RCSV 手法の評価について述べる。はじめに、解決策 1 から 4 の評価を行い、最後に提案手法の総合評価を行う。

(1) 解決策 1 の評価

提案手法では、PBCS に対する文書体系を規定した。これは、GAMP のカテゴリ 5 の文書体系と同等である。次に、各項目の記述項目と記述レベルを規定した。記述項目については、文書テンプレートの記述項目と同等である。三番目に、各項目の記述レベルを規定した。この記述レベルは、以前に PBCS のコンピュータ化システム・バリデーションを実施した際の記述レベルと同等である。以上の結果から、解決策 1 は GAMP の要求を満たしており、問題 1 を解決できる。

(2) 解決策 2 の評価

提案手法では、PBCS のリスク低減策をトランジションの変更、ステップの変更、

SFCの変更に分類して、それぞれの影響範囲の同定と検証の方法を規定した。影響範囲の同定については、SFCで記述されたPBCSは構成部位が部品化されており、互いに独立している性質を利用して、変更された部位の影響を受ける部位を同定できるようにした。さらに、その際に必要なテスト、OQ、PQ等の検証作業を規定した。以上の結果から、解決策2はGAMPの要求を満たしており、問題2を解決できる。

(3)解決策3の評価

提案手法では、PBCSのRCSV手順を規定した。これにより、バリデーション対象機能の重大度、発生確率、発見確率、および変更の種類のみ組み合わせに応じたRCSVの作業の手順が明確になった。このRCSV作業は、GAMP5のリスクベース・アプローチの考え方とCSV手順に合致しており、問題3を解決できる。

(4)解決策4の評価

提案手法では、PBCSのRCSV実施時に逆生成した設計情報をデータベースに登録し、それをを用いてトレーサビリティ・マトリックスを作成できるようにした。この結果、PBCSの開発文書、検証文書、PBCS本体の間の対応関係を示すことが可能となった。この対応関係は、GAMPのDQの考え方に合致しており、問題4が解決できる。

(5)総合評価

提案手法の総合評価を行うために、CSV実施済のPBCSに対して提案RCSV手法と図2に示す手法（以降、従来手法）を適用し、RCSVの効率や成果物の品質について比較する。

(a)適用事例

図1の錠剤を製造するためのPBCSに従来手法と提案手法を適用する。ここで、従来手法ではリスクベース・アプローチが採用されていないため、全ての機能に対してRCSVを実施しなければならないが、本試行では提案手法との比較のためにバリデーション対象機能に限定して比較を行う。さらに、提案手法2と3の評価を行うために、「手動運転完了トランジションの条件の変更」、「洗浄ステップ機器操作順序の変更」、「洗浄のみを行うプロセスのSFCへの追加」を行った。なお、RCSV作業は、10件以上のコンピュータ化システム・バリデーションに携わった経験を有する技術者2名が個別に実施した。

(b)効率の評価

表1に提案手法と従来手法を用いた場合のRCSV作業時間を示す。作業効率は、通常RCSVで73[%]、トランジションの変更で80[%]、ステップの変更で76[%]、SFCの変更で72[%]、そして全体で74[%]となり、提案手法を適用することで、RCSVの作業効率が向上することが分かった。

(c)品質の評価

提案手法と従来手法を用いた場合のPBCSのRCSVの品質を作成された文書により

評価する。さらに、URS、FS、DSについては、図1の設備を製作した際に作成したPCSV文書との比較も行う。

「機能とインターフェースのリストの作成」、「バリデーション対象機能の識別」、「リスク評価」、「プログラミング」、「運等実績収集」については、提案手法を適用した場合と従来手法を適用した場合とで、内容に差異はなかった。これらの作業は、技術者が実際に手を動かしたり、考えたりするものであるため、提案手法による差異が現れなかったと考えられる。

表1 RCSVの作業時間

Table 1 RCSV Work-Time

作業	Existing RCSV		Transition Change		Step Change		SFC Change	
	Pro	Exist	Pro	Exist	Pro	Exist	Pro	Exist
Development of Function and IF List	2	2	-	-	-	-	-	-
Identification of Validation Functions	2	2	-	-	-	-	-	-
Risk Assessment	5	4	-	-	-	-	-	-
Development of URS	3	4	1	1	1	2	1	2
Development of FS	3	5	1	1	1	1	2	3
Development of DS	10	10	1	1	1	1	2	3
Design Review	3	5	1	1	1	1	1	1
Programming	-	-	2	2	2	2	2	2
Collecting Operation Record	10	10	-	-	-	-	-	-
Identification of Affected Ranges	-	-	1	1	1	2	1	2
Additional Test	-	-	1	1	2	2	3	3
IQ	1	3	1	1	1	2	1	2
Additional OQ	-	-	1	1	1	1	2	2
Additional PQ	-	-	1	1	1	1	2	2
DQ	1	10	1	1	1	2	1	3
Subtotal	40	55	12	15	13	17	18	25
Total	83	113						

「URS作成」、「FS作成」、「DS作成」については、提案手法を適用した方が、従来手法を適用するよりも、記述項目、記述レベルが統一されていた。さらに、図1のPCSV

の文書と比較しても同様であった。これは、解決策1で開発文書の記述項目、記述レベル、そしてその作成方法を規定したためだと考えられる。

「追加テスト」、「追加OQ」、「追加PQ」については、提案手法を適用した方が、従来手法を適用するよりも、検証範囲の根拠を明確に示すことができた。これらは、提案手法2で変更時の影響範囲を同定する方法を規定したためだと考えられる。

「デザイン・レビュー」、「影響範囲同定」、「IQ」、「DQ」については、提案手法を適用した方が、従来手法を適用するよりも、その根拠を明確に示すことができた。これは提案手法3と4で、RCSVの手順を定めて、正しい設計と構成に関する情報をデータベースに登録するようにしたことによる。さらに、データベースに対して入出力データを検索キーとして関係を有するモジュールを識別することで機械的にトレーサビリティ・マトリックスを作成できるようにしたことによる。以上の結果、設計情報のトレーサビリティに関する明確な証拠を示すことができるようになった。

6. おわりに

本論文では、GAMPのリスクベース・アプローチを考慮した医薬品製造に関わるPBCSのRCSV手法について提案した。評価実験の結果、提案手法を適用することで、PBCSのRCSVの効率が約25[%]向上した。さらに、必要な記述が全て網羅された文書を作成できることが確認できた。これにより、稼働中のPBCSの機能と性能の妥当性を立証できるようになった。

現バージョンのGAMPは2008年2月に発表されたばかりであるため、現時点での適用事例の報告はまだなされていない。今後は、PBCSのRCSVやPCSVに適用した事例を収集し、その結果を提案手法に反映させて、提案手法を改善していく。それと並行して、支援ツールを充実させPBCSのRCSVの効率化を図っていく。

謝辞 本研究の一部は日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究(c)、課題番号21500439「医薬品製造に関わるソフトウェアの統合的なコンピュータ・バリデーション手法の研究」の助成による。

参考文献

- 1) 青木: プログラマブルコントローラを使った制御システムにおけるバリデーションについて、製剤機械技術研究会誌,5-1, 1995.
- 2) Food and Drug Administration, 21 CFR part 808, 812, and 820 Medical Devices: Current Good Manufacturing Practice (CGMP), Food and Drug Administration, 1996.
- 3) Food and Drug Administration, Software Development Activities, Food and Drug Administration, 1997.
- 4) GAMP forum: GAMP 4 A Guide for Validation of Automated System, International Society for

- Pharmaceutical Engineering, 2001.
- 5) GAMP forum: GAMP 5 A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008.
- 6) GAMP Japan Forum, コンピュータシステム・バリデーション リスクベースアプローチ実施ガイド(第2期 第2分科会: リスクベースアプローチ検討WG活動報告書), IPSE 日本支部, 2006.
- 7) 萩原, 他, コンピュータバリデーション, FDA・厚生省 ER/ES 指針とその適用事例, 情報機構, 2006.
- 8) 萩原, 他, コンピュータ化システムバリデーションのガイドラインについて, 日本製薬団体連合会, 第28回医薬品GQP/GMP研究会配布資料, 2008.
- 9) IEC6113-3: Programmable controllers Part 3: Programmable languages, International Electrical Commissions, 2003
- 10) 池田: GMP コンピュータガイドラインの実用的解釈の仕方と製薬企業の対応の実績, 技術情報協会, 1997.
- 11) 厚生省, 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, 厚生省, 1993.
- 12) 厚生省, 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則, 厚生省, 1994
- 13) 厚生労働省, 医薬品の承認又は許可に係る申請等における電磁的記録および電子署名の利用について, 厚生労働省医薬食品局長通知(医薬発第0401022号), 厚生労働省, 2005
- 14) 関口, 新しいプログラマブルコントローラのプログラミング - IEC6113-3による効率的プログラミング, コロナ社, 1999.
- 15) 高橋, 津田, 医薬品製造設備における制御ソフトウェアの効率的コンピュータ・バリデーション, 情報処理学会論文誌, No.12, pp.2869-2879, 2004.
- 16) 高橋, プログラマブル・ロジック・コントローラを用いた医薬品製造設備制御ソフトウェアの効率的なコンピュータ・バリデーションの一手法, 計測自動制御学会論文誌, Vol.42, No.8, 949-958, 2006.
- 17) 高橋, GAMP5を考慮した医薬品製造に関わるコンピュータシステムの回顧的バリデーション手法の提案, 情報処理学会ソフトウェア工学研究会報告, Vol.2009-SE-165, No.1, pp.1-9, 2009.
- 18) The ISPE GAMP Forum, GAMP Good Practice Guide: The Validation of Legacy Systems, Pharmaceutical Engineering, Vol.23, No.6, pp.1-8, 2003