

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月15日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500439

研究課題名（和文）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研究課題名（英文）A Study of Integrated Computerized System Validation Method for  
Drug Manufacturing Computerized System

研究代表者

高橋 正和（TAKAHASHI MASAKAZU）

山梨大学・大学院医学工学総合研究部 准教授

研究者番号：20403446

研究成果の概要（和文）：医薬品の製造に関わるコンピュータ化システムは、監督機関から、その機能と性能が適切であることを立証することが義務付けられている。これをコンピュータ化システム・バリデーション（CSV）と呼ぶ。本研究では、CSVを適切かつ効率的に実施できるように、その手順を規定して支援環境を構築した。その結果、ミスのない CSV を実施できるようになり、作業時間が20%削減できた。

研究成果の概要（英文）：Computer Systems related drug manufacturing are required to prove the adequacy of their functions and performance by the regulatory authorities. This is called as Computerized System Validation (CSV). We defined the CSV procedure and developed a CSV support environment to conduct CSV adequately and efficiently in this study. As a result, we could conduct CSV without mistakes and reduce working time 20%.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1020,000	4,420,000

研究分野：ソフトウェア工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医療情報システム

キーワード：GAMP5, 予測的コンピュータ化システム・バリデーション,  
回顧的コンピュータ化システム・バリデーション,  
設計情報トレーサビリティ, FMEA, PLC,  
バリデーション作業高精度化, バリデーション作業効率化

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 薬害エイズ、薬害肝炎 等、医薬品が使用者の健康に甚大な被害を与える事件が発生している。これらの事件は、医薬品製造過程で不適切な原材料や製造手順を使用したために発生した。このような問題の再発を防止するために、監督機関は医薬品製造会社に対して、これらが適切であることを立証する

ことを義務付けた。さらに、医薬品はコンピュータ化システム（DMCS）で制御された製造装置を使用して生産されるため、監督機関は DMCS の機能と性能の適切さも立証するように義務付けた。これをコンピュータ化システム・バリデーション（CSV）と呼ぶ。

(2) 監督機関は CSV の実施を義務付けたが、

その具体的な実施手順については明確にしなかった。そのため、CSVの実施結果の解釈をめぐって監督機関と医薬品製造会社の間で齟齬が生じた。この結果、円滑な医薬品の製造が困難となり問題となっていた。

## 2. 研究の目的

(1)統合的な CSV 実施手順の確立： CSV はこれから開発する DMCS に適用される予測的 CSV、開発済みの DMCS に適用される回顧的 CSV に分類される。さらに、コンピュータの種類も通常の PC とプログラマブル・ロジック・コントローラ (PLC) に大別できる。CSV とコンピュータの種類により、CSV として行うべき作業項目が異なっている。そこで、これらの CSV を包含した統合的な CSV 実施手順を提案する。

(2)CSV 用ソフトウェア開発文書の雛形作成： CSV では文書・または電子データによる証拠を用いて機能と性能の適切さを立証する。DMCS のドメイン分析を実施して、DMCS の CSV に固有な要求特徴を明確化して、立証に適した文書の体系・記述項目を明らかにし、それらの文書の雛形を作成する。

(3)DMCS の統合 CSV 支援環境の構築： 上記(2)で文書の雛形を作成したことで、記述項目が形式化できる。そこで、その内容を電子的に管理するデータベースを作成する。さらに、上記(1)で定義した CSV 手順に従って作業を行えば、CSV に必要な設計と検証の情報が収集と管理できる統合 CSV 支援環境を開発する。

(4)変更・構成管理等のツール群の開発： CSV を実施する上で、作業を正確に実施すること、効率的に実施することは重要である。これらに貢献できるツール群を開発する。特に変更管理、構成管理、変更影響解析などのツールを作成する。

## 3. 研究の方法

(1)統合的な CSV 実施手順の確立： 各種 CSV 基準を入手し、要求される作業項目を比較する。その上で必要な作業項目を網羅した統合的な CSV 実施手順を確立する。

(2)DMCS 開発文書の雛形作成： 各種 CSV 基準を入手し、CSV 文書として記述しなければならない項目を明らかにする。さらに、CSV 実施済み DMCS の CSV 文書を入手して、ドメイン分析を実施する。そして、個々の DMCS に依存せずに共通に記述しなければならない部分、個々の DMCS に応じて記述しなければならない部分、類似しているが多少の個々の DMCS に応じて修正が必要な部

分に分類する。その上で、DMCS の CSV 文書としての雛形を作成する。

(3)統合的な CSV 環境の構築： 上記(2)を実施することで、DMCS の CSV を実施する上で必要となる情報が明確化されるので、それらの情報を管理するためのデータベースを開発する。それと並行して、上記(1)で定めた手順を遵守させるフレームワークを開発する。そしてフレームワークで定めた手順に従って CSV 作業を実施すれば、データベースに自動的に CSV 情報が蓄積されていく統合 CSV 支援環境を開発する。

(4)変更・構成管理等のツール群の開発： 上記(3)で開発したデータベースには設計情報が正しく管理されている。そこで、DMCS の機能や構成が変更された際に、適時この設計情報を更新することで、変更管理や構成管理を自動的に実施するツール群を開発する。

(5)提案手法の適用と評価： 上記(1)から(4)の成果を適用するために CSV 実施済みの DMCS に対して適用実験を行う。その上で、CSV 作業の適切さ、正確さ、効率について評価する。ここで CSV 実施済み DMCS に適用する理由は、評価前に新規 DMCS の CSV に適用することは CSV 結果が不適切な場合、監督機関からの DMCS 使用許可が下りないなどのリスクを回避するためである。

## 4. 研究成果

(1)統合的な CSV 実施手順の確立： 各種 CSV 基準を入手して統合的な CSV 実施手順を立案した。図 1 にその一部 (PLC ベース DMCS の回顧的 CSV 手順) を示す。この手順は米国の食品医薬局や日本国の厚生労働省の CSV 要求を反映している。この手順に従って CSV を実施することで、どこの国でも DMCS の使用の許可を得ることができる。

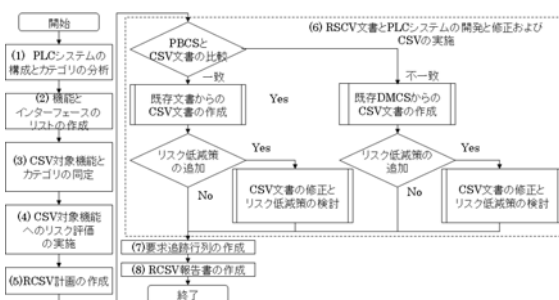


図 1 統合的な CSV 実施手順 (一部)

(2)DMCS 開発文書の雛形作成： 各種 CSV 基準を収集して、CSV に必要となる開発文書の体系と個々の開発文書の内容を明らかにした。そしてそれらを包含した開発文書の雛

形を作成した。雛形の記述項目を DMCS によらず一定の記述なる部分（固定情報）、DMCS より個別の記述となる部分（個別情報）、類似している部分（類似情報）に分類した。固定情報は事前に雛形に書き込み、個別情報と類似情報は、(3)で後述するデータベースから設計情報を入力して、該当部分の記述を作成するようにした。これにより、作成した技術者による開発文書の記述項目の差異がなくなり、一定品質以上の開発文書を作成できるようになった。図2に雛形を用いた開発文書作成の考え方を示す。

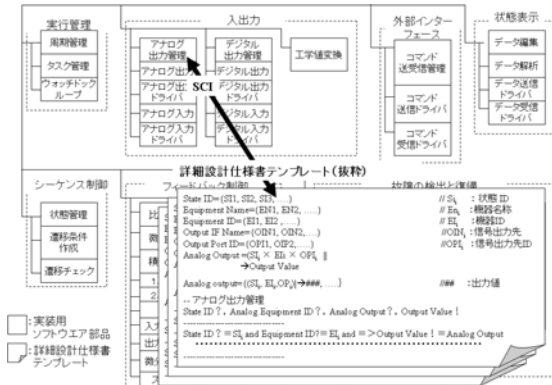


図2 雛形を用いた開発文書の作成

(3)統合的 CSV 環境の構築： 上記(3)で明らかにした設計情報を管理するためのデータベースを作成した。図3にデータベースの概要を示す。さらに、上記(1)で定義した各種の CSV 手順を実施するための統合的 CSV 環境を作成した。統合 CSV 環境の指示に従って CSV 作業を進めることで、適切な CSV が実施でき、図3のデータベースに設計情報が入力できる。設計情報をデータベースで一元的に管理することで、漏れがなく、不整合のない DMCS が開発できる。加えて適切な CSV が実施できるようになる。図4に PC ベースシステムの予測的 CSV 支援ツールの画面を示す。この画面では状態遷移図を用いて DMCS の詳細な動作手順を定義しているところを示している。さらにこの後、ここで入力した設計情報をデータベースから抽出して、設計仕様の雛形に挿入することで、個々の DMCS に特化した設計仕様をほぼ自動的に作成する。

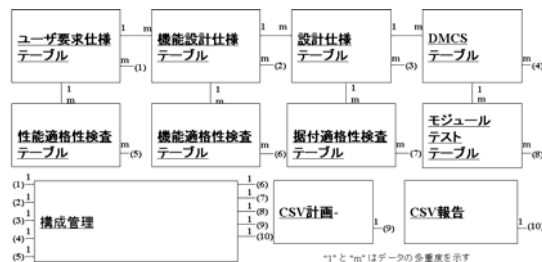


図3 DMCS 設計情報データベース（概要）

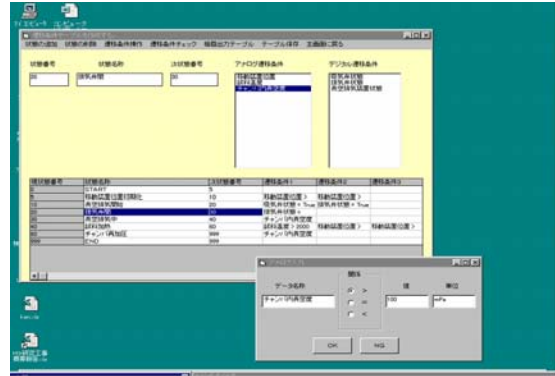


図4 予測的 CSV 支援ツールの画面

(4)変更・構成管理等のツール群の開発： 上記(3)で開発したデータベースの情報を使用して変更管理，構成管理，変更影響分析，故障モード影響解析（FMEA）等を行うツールを作成した。変更管理ツールにより，DMCS を変更した場合に，設計情報の修正もれを防止することができるようになった。構成管理ツールにより，修正に伴う DMCS の版管理ができるようになる。トラブルなどが生じた際に容易に過去の版の DMCS に戻ることができるようになった。変更影響分析ツールにより，プログラムスライシング手法を用いることで変更を行った際に影響を受ける部位を明確にすることができるようになった。これにより漏れのないテストが実施できるようになった。FMEA ツールにより，予測的 CSV を行う際に DMCS に内在するリスクを明確にすることができるようになり，事前にリスク低減策を組み込むことができるようになった。図5に FMEA ツールの画面を示す。この画面は DMCS の機能種類毎の故障モードから，その影響（故障事象）と代表的な故障対策を教示しているところを示している。

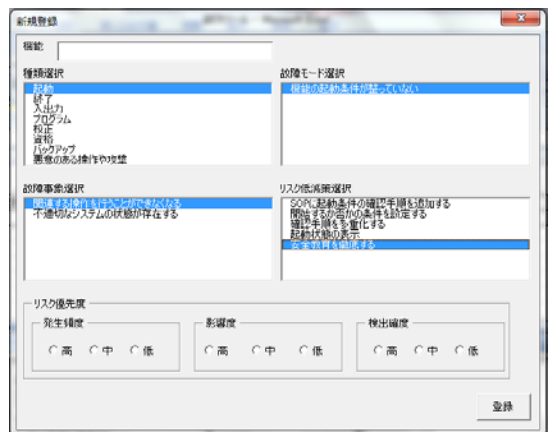


図5 FMEA ツールの画面

(5)提案手法の適用と評価： 上記(1)から(4)の成果を PC ベース DMCS の予測的 CSV と回顧的 CSV，PLC ベース DMCS の予測的 CSV と

回顧的 CSV に適用した。CSV 作業の適切さについては、従来手法（手順を決めずに技術者の経験により実施）と同等の CSV 文書を作成することができた。従って、提案した統合 CSV 手順と開発文書の雛形は適切であると考えられる。CSV 作業の正確さについては、従来手法の場合、設計情報の漏れや不整合が散見され、技術者の独断による標準作業手順書からの作業の逸脱があった。一方、提案手法ではデータベースで設計情報を管理しているため、漏れや不整合はなかった。また、フレームワークで作業手順を管理しているため標準作業手順書からの CSV 作業の逸脱もなかった。従って、開発した統合 CSV 環境とツール群は適切であると考えられる。CSV 作業の効率については、PC ベース DMCS の予測的 CSV では約 40%、同回顧的 CSV では約 30%、PLC ベース DMCS の予測的 CSV では約 30%、同回顧的 CSV では約 20%の作業時間を短縮することができた。従って、開発した統合 CSV 環境、各種ツールは適切であると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 9 件）

- ① 高橋正和, 難波礼治, 福江義則, 医薬品製造に関わるコンピュータ化システム向けの FMEA を用いた運用リスクマネジメント手法の提案, 計測自動制御学会論文集, 査読有, Vol. 48, No. 5, 2012, 頁未定
- ② Kanae Nishizaki, Reiji Nanba, Masakazu Takahashi, A Proposal of Elderly Person's Arising Action from Chair, Proc. of SICE (Society of Instrument and Control Engineers) 2011, 査読有, 2011, 76-81
- ③ Masakazu Takahashi, Reiji Nanba, An Extraction of failure Modes for Drug Manufacturing Computerized System, Proc. of SICE (Society of Instrument and Control Engineers) 2011, 査読有, 2011, 2540-2545
- ④ 高橋正和, 医薬品製造に関わるコンピュータ化システムの FMEA, 第 173 回情報処理学会研究報告, 査読なし, 2011, 第 173 号, 頁なし
- ⑤ 高橋正和, 福江義則, 改造を考慮した医薬品製造にかかわるソフトウェアの回顧的コンピュータ化システムバリデーションの一手法, 計測自動制御論文集, 査読有, Vol. 45, No. 12, 2010, 731-740
- ⑥ Masakazu Takahashi, Tsutomu Tanzawa, Software FMEA Method for GAMP5 Based Computerized System Validation, 査読

有, Proc. of the 2nd International Conference on Design Engineering and Science, 2010, 295-300

- ⑦ Masakazu Takahashi, Tsutomu Tanzawa, GAMP Based Retrospective Computerized System Validation for PLC, Proc. of the 2nd International Conference on Design Engineering and Science, 査読有, 2010, 301-306
- ⑧ 高橋正和, 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, 第 166 回情報処理学会研究報告, 査読なし, 2009, 第 166 号, 頁なし
- ⑨ 高橋正和, 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, 第 165 回情報処理学会研究報告, 査読なし, 2009, 第 165 号, 頁なし

〔学会発表〕（計 7 件）

- ① Masakazu Takahashi, A Proposal of Elderly Person's Arising Action from Chair, SICE Annual Conference 2011, 2011.9.17, Tokyo
- ② Masakazu Takahashi, An Extraction of failure Modes for Drug Manufacturing Computerized System, SICE Annual Conference 2011, 2011.9.14, Tokyo
- ③ 高橋正和, 医薬品製造に関わるコンピュータ化システムの FMEA, 第 173 回情報処理学会ソフトウェア工学研究会, 2011.7.21, 岡山
- ④ Masakazu Takahashi, Software FMEA Method for GAMP5 Based Computerized System Validation, 2nd International Conference on Design Engineering and Science, 2010.11.18, Tokyo
- ⑤ Masakazu Takahashi, GAMP Based Retrospective Computerized System Validation for PLC, 2nd International Conference on Design Engineering and Science, 2010.11.18, 東京
- ⑥ 高橋正和, 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, 第 166 回情報処理学会ソフトウェア工学研究会, 2010.11.6, 名古屋大学(愛知・名古屋市)
- ⑦ 高橋正和, GAMP5 を考慮した医薬品製造に関わるコンピュータの回顧的バリデーション手法の提案, 第 165 回情報処理学会ソフトウェア工学研究会, 2010.7.2, 北陸先端大学院大学(石川・能美市)

〔その他〕

ホームページ等

[http://sangaku.yamanashi.ac.jp/  
SearchResearcher/contents/  
83FDD3CAFCAE43A0.html](http://sangaku.yamanashi.ac.jp/SearchResearcher/contents/83FDD3CAFCAE43A0.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 正和 (TAKAHASHI MASAKAZU)  
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・  
准教授

研究者番号：20403446

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし