

第3章

バリデーション



GLP，GMP 規制の分析試験室に対する要求事項の一つがバリデーションである。機器，ソフトウェア，システム，分析法，データをバリデーションしなければならない。バリデーションは一度限りの作業ではなく，機器を使い続ける間ずっと必要とされる。

バリデーションとは

"Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting it's predetermined specifications and quality attributes."

FDA 1987
文献 17

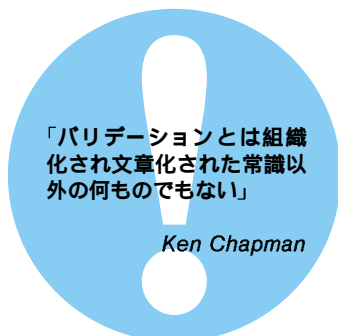
バリデーションとは，手順，製品，試験法などが期待される結果を与えることを検証する作業をいう。分析試験室においてこの定義を充たすためには，正しく作動している分析機器とコンピュータおよびバリデーションされた分析法が必要とされる。分析システムと分析法がバリデーションされて初めて，実試料の分析に装置と分析法を使うことができる。実試料の分析時には，システム適合性試験（System Suitability Test, SST）で装置と分析法をバリデーションする。データの完全性，安全保障，トレーサビリティについてもバリデーションは必要とされる。もっとも有名なバリデーションの定義は，FDA の「*General Principles of Validation*」(1987)にある¹⁷。

バリデーションと適格性確認 (qualification)

FDA's Glossary of
Computer Systems
Software Development
Terminology
(August 1995)

文献 18

バリデーションと適格性確認という言葉は，しばしば混乱して使用され，時には同義語のように使われている。装置の適格性確認とは，分析機器が所期の機能ならびに性能を有していることを確認することを意味している。これに比べて，バリデーションはより広い範囲を対象としている。製剤の試験では，試料採取，調製，分析，結果の評価までを含んでいる。また，ソフトウェアの場合，ライフサイクルの最初から最後までが対象となる。一方，適格性確認は，各段階毎で試験をして，それが仕様に適しているかを確認することに限定される。



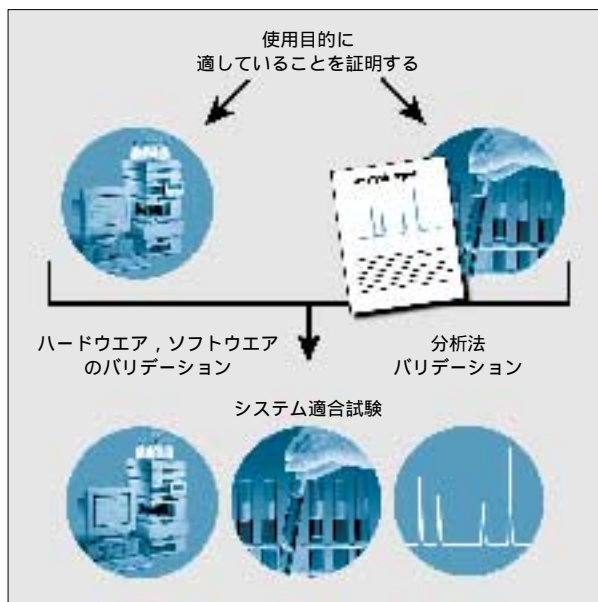
何をバリデーションすべきか

多くの試験室の管理職は、バリデーションに時間がかかること、書類が増えることに頭を悩ませている。しかし、バリデーションに何一つ新しいことはない。試験法を開発するときには、その方法が適切かどうかを判断するために精度や真度を計算したはずである。その試験法を使って実試料の分析をするときには、試験法が正しく使われているかどうかを確認している。仮にバリデーションに新しいものがあるとしたら、それは、バリデーション計画書とバリデーション実施記録の作成であろう。

分析試験室でバリデーションの対象となるのは、機器（装置とそれに関係するコンピュータ）と分析法である。これらを独立して試験、検証した後に、システム適合性試験で実試料分析時の性能を確認する。最後に、得られた分析結果を適切な方法で検討する。これ以外に、標準試料と職員がバリデーションの対象となる。

装置 cGMP、GCP および GLP で必要とされるデータを収集、測定、評価、保管、管理、配布に使用される機器は、全てバリデーションされていなければならない。機器のバリデーションとは、文書化された仕様に対する検証をいう。この様な装置には、SOPの作成、改訂に使われるワードプロセッサも含まれるが、本入門書では、分析機器のみを対象とする。いくつかのモジュールから校正される装置、たとえばモジュール型 HPLC は、システム全体としてバリデーションされなければならない。コンピュータシステムのバリデーションの場合、ハードウェアとソフトウェアのバリデーションが必要とされる。

分析法 分析法自体もバリデーションが必要とされる。一般に分析法バリデーションと呼ばれている。



分析システム 実試料測定時に、分析機器、コンピュータシステムおよび分析法全体を試験することをシステム適合性試験と呼ぶ。その測定に必要とされる性能が得られていることを文書化された性能仕様に対して検証する。

データ 実試料測定時には、データ自身もバリデーションされなければならない。データの確からしさ、矛盾がないかどうか、完全性、トレーサビリティの各項目に関して、確認して、記録する。生データから最終的な測定値を得るまでの操作をさかのぼることができる完全な監査証跡が必要とされる。


職員 職員が、その職務を実施できる能力を有していることを証明できなければならない。教育、訓練、経験等の記録

が必要とされる。

標準試料 分析に用いる標準試料の純度，成分，濃度および安定性が保証されなければならない。

いつバリデーションを行えばいいのか？

機器は，実試料の測定前，修理後，定期的にバリデーションしなければならない。コンピュータソフトウェアは，開発中，開発完了時，据付時，実試料の測定前，測定中，アップグレード後にバリデーションする。



ソフトウェアのバリデーションは，だれかがそのソフトウェアのアイデアを思いついた時に始まり，その使用を止めたときにバリデーションも終わる。

複雑なソフトウェアは，開発に数年かかることが多い。このような複雑なソフトウェアの場合，完成したソフトウェアを試験しただけでは，その品質を確認することはできない。そこで，開発中にソフトウェアの品質を試験するライフサイクルの概念が導入された。このライフサイクルの概念を従来のバリデーションに取り入れることにより，ソフトウェアバリデーションは，概念として完成した。ソフトウェアバリデーションは，各開発ステップ終了時，製品完成時に実施される。市販されているソフトウェアは，通常そのソフトウェア会社でバリデーションされている。

分析法は，実試料の分析に使用する前にバリデーションされていなければならない。また，分析法全体は，毎日，実試料の分析前，分析中にシステム適合性試験を通じてバリデーションされる。

分析機器のバリデーションを行う手順

だれかが装置を必要だと考えたときにバリデーションは，始まり，その装置の寿命が来て，全てのメソッドとデータを新しいシステムに移すのに成功した時に，その装置のバリデーションは終わる。

バリデーション主計画書 すべてのバリデーションに関わる作業をまとめたバリデーション主計画書またはその同等品を作成する。FDAはこの様な計画書を必要としてはいない。しかし，

査察官たちは、その会社がどのようにバリデーションを行っているかを知りたいと思っている。バリデーション主計画書は、バリデーションに関しての基本方針を社内および査察官に示す有効な方法となる。

バリデーション委員会 コンピュータ化された分析機器のような複雑なシステムのバリデーションには、特別の組織が必要とされる。機器に関係する全ての部署から委員を選出する。分析試験室、品質保証部門、バリデーション部門および情報管理部門から参加してもらう。それぞれの責任をバリデーション主計画書で規定する。またバリデーション主計画書には、バリデーションが必要な機器、バリデーションの優先順位、バリデーション主計画書の改訂時期、コンピュータシステムバリデーション手順書の作成者等が含まれる。

機器台帳 所有する機器の一覧表を作成しなければならない。試験室で使用している分析機器とソフトウェアの一覧表を作成する。バリデーションを必要とする装置を特定するための基礎となる。台帳には、バリデーションの状態とその機器で測定するデータの重要性についても記入する。この機器台帳が査察時にも必要とされる。

設計の適格性確認 (Design Qualification, DQ) 全てのバリデーションは、使用者の要求仕様すなわち装置の機能、性能を文書化することに始まる。仕様(期待される結果)なしにバリデーションすることはできない。機器の査察時に最初に行われることは、その機器の仕様に関する質問であることが多い。DQはバリデーションの中で最も重要なステップである。DQの失敗は、これ以降のステップの作業量を著しく増大させることがある。

メーカー選定基準 (Qualification of the Vendor) ユーザはバリデーションに関する全ての責任を負う。しかし、バリデーションの一部、特にソフトウェア開発時のバリデーションは、メーカーのみが実施することができる。ユーザーは、メーカーのバリデーション適応度を評価

しなければならない。

据付時適格性確認 (Installation Qualification, IQ) 据付時適格性確認では、装置が注文書通りであること、正しく据え付けられたことを確認して記録する。

稼働性能適格性確認 (Operational Qualification, OQ) 稼働性能適格性確認では、機器の性能、機能がDQで定めた仕様を充たしていることを確認して記録する。

稼働時適格性確認 (Performance Qualification, PQ) 稼働時適格性確認では、装置の保守、日常的な装置性能の試験、システム適合性試験ならびにQCサンプルの分析と管理図の作成を行う。コンピュータシステムの場合、データのバックアップ、ウイルスチェック、ハードディスクのメンテナンスもPQの一部として実施する。

データのバリデーション；一貫性，機密性，完全性とトレーサビリティ コンピュータ化されたシステムで最も重要な点であり、FDA 査察時にも熱心に調査される。システム、ソフトウェア、分析方法、データに対するアクセス権とそのトレーサビリティも対象となる。記録の削除、変更に関する自動監査証跡とその機構についても調査される。

バリデーション報告書 据付時および稼働性能適格性確認が終了したら、報告書を作成する。報告書には以下の内容が必要とされる；

- バリデーション計画と手順書。
- 要求仕様と機能仕様
- メーカーにおける適格性確認の証明書
- 据付時適格性確認の記録（ハードウェアとソフトウェアの記録を含む）
- 取扱および保守説明書と試験の標準操作手順書
- 日付と署名をした適格性確認報告書。
- 試験のまとめを記入したバリデーション計画書とシステム受入の正式書類。

システム毎の バリデーション計画

大きなプロジェクト、特に複雑なコンピュータシステムの場合、システム毎のバリデーション計画書が必要とされる。その一例を以下（表6）に示した。

表6



システムの目的

そのシステムの使用目的、主要な機能が理解できる程度の説明は必要。



システムの定義

要求仕様、機能仕様を明記する。使用環境；ハードウェア、ソフトウェア、ネットワークその他のソフトウェアを定義する。これ以外に、機密性、ハードウェアに特別に必要とされる機能その他について重要と思われる仕様を書き出す。



責任

バリデーション計画書の作成者、承認者を明確にする。試験を実施した者の名前も当然必要となる。承認後に変更した場合、その変更点を記録し、承認を得る。



試験データ

試験に使用するデータとその範囲を定義する。例えば、そのデータで全ての機能を試験できるのかどうか。多くの場合、同じデータを使用して次の試験も行う。次の試験までデータを保管しなければならない。



予想される結果

予想される試験結果もバリデーション計画書に含まなくてはならない。この情報を元に、受入試験（バリデーション）の合否判定を行う。



受入基準

システムの受入基準を設定する。試験を開始する前に試験の予想される結果と受入基準を決める。



再バリデーションの基準

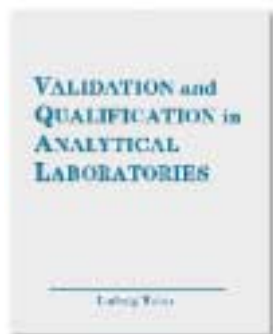
システムに変更を加えた場合の再バリデーションの程度を決める。変更の程度により、バリデーションが必要な場合とそうでない場合とある。



承認

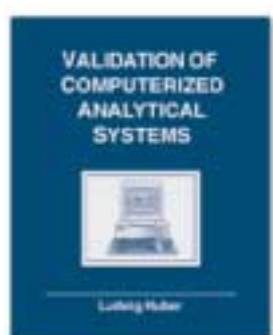
試験実施担当者と責任者が試験計画を承認する。システムがバリデーションされているとの宣言を含まなければならない。

有用な情報源



本書は、あくまでも入門書であり、分析機器のバリデーションと適格性確認ならびに分析法バリデーションの概要説明を目的としている。従って、個々の内容を深く議論するしたり沢山の事例を紹介することは本入門書の目的ではない。個々のテーマ、例えば、コンピュータやマイクロプログラム、標準試料、チェックリスト等のバリデーションに関するより詳細な情報は引用文献やFDAやEurachem等の公的機関からの出版物を参照していただきたい。

いくつかの参考資料を下に紹介する。もっと詳しい情報は、www.labcompliance.com に紹介されている。このホームページでバリデーションや規制に関する最新情報も入手することができる。



文献；

PDA Technical Paper Number 31 : Validation and qualification of Computerized Laboratory Data Acquisition Systems (LDAS), **November 1999**, www.pda.org. (引用文献19)

L. Huber, "Validation and Qualification in Analytical Laboratories", published by Interpharm, Buffalo Grove, IL, USA, **November 1998**, Agilent P/N : 5956-0036, ordering information : www.labcompliance.com.



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**)

L. Huber, "Validation of Computerized Analytical Systems", published by Interpharm, Buffalo Grove, IL, USA, **May 1995**, Agilent P/N : 5959-3879, ordering information : www.labcompliance.com.

