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

高橋 正和*

An Efficient Method for Computer Validation for Pharmaceutical Production Facility Control Software Using Programmable Logic Controller

Masakazu TAKAHASHI*

This paper proposes a method for Computer Validation (CV) for Programmable Logic Controller (PLC) based Pharmaceutical production facility Control Software (PCSW). CV is defined as “Established evidence that provides a high degree of assurance that a specific process consistently produce a product meeting its pre-defined specifications and quality attributes”. In the case of PCSW development, it is difficult to execute CV because of below problems: “not to develop upper level documents”, “difficulty of correspondence between tests that are executed in actual PCSW developments and that are required by CV”, “difficulty of tracing design information”. In this paper, we clarified correspondence between CV process and PCSW development process, and standardized PCSW design information. Furthermore we developed template of development documents and design information database. Consequently we could resolve above problems and execute adequate CV.

Key Words: Computer Validation, Pharmaceutical Production Facility, PLC, GAMP, GMP

1. はじめに

医薬品は、使用する人の健康に多大な影響を与えるため、その品質が適切なことは必須である。そのため、米国食品医薬局、日本国厚生労働省等の管轄機関は、医薬品製造会社に対し、医薬品の品質が適切なことを立証することを義務付けた。これをバリデーションと呼ぶ。近年では、医薬品は自動化された製造設備を用いて製造されるため、制御ソフトウェア (Control Software: CSW) に対するバリデーションも義務付けられるようになった。これをコンピュータ・バリデーション (Computer Validation: CV) と呼ぶ。

CV対象のCSWは、パーソナル・コンピュータ (PC: Personal Computer) に搭載されるものとプログラマブル・ロジック・コントローラ (PLC: Programmable Logic Controller) に搭載されるものに大別できる¹⁾。PCベースCSWは医薬品の品質データの分析システム等に、PLCベースCSW (PCSW: PLC Based CSW) は医薬品製造設備のプロセス制御のシステム等に適用される。PCベースCSWの開発手

順は、ウォーター・フォール型であるため、国際製薬技術協会の Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) の手順と相性が良い¹⁴⁾。しかし、PCSWは、医薬品の製造手順をソフトウェアに単純変換したものだと考えられていたこと、医薬品製造設備に組み込んで動作の確認と調整を繰り返しながら作り込んでいくこと等の理由により、「上位開発文書が不備となる」、「CVで要求されるテストと実施されるテストの対応が困難となる」という問題が生じていた。さらに、PCSWは特殊なプログラム言語で記述されるため、「各仕様書とPCSWとの間の設計情報の追跡が困難となる」という問題も生じていた。そこで、本論文では、PCSWのCV手法について提案する。ただし、PCSWのプログラム言語は、メーカーごとに差異があるため、国際規格である IEC61131-3³⁾を対象とし、CVに必要な規準類は整備されているものとする。

2. PLCベース医薬品製造システムとコンピュータ・バリデーションの概要

本章では、PCSWの概要とGAMPのCV手順を示す。

2.1 IEC61131-3に準拠した医薬品製造システムの構成

IEC61131-3は、PCSW開発の標準化と効率化を目的に制定された規準であり⁹⁾、シーケンシャル・ファンクション図 (以下、SFC)、ラダー図 (以下、LD)、ファンクション・ブロック図 (以下、FBD)、構造化テキスト (以下、ST)、命令リスト (以下、IL) を用いて記述する。

* 鳥根大学 総合理工学部 数理・情報システム学科
松江市西川津町 1060

* Department of Mathematics and Computer Science, Interdisciplinary Faculty of Science and Engineering, Shimane University

(Received December 8, 2005)

(Revised February 8, 2006)

Fig. 1 Outline of PCSW

Fig. 1に医薬品製造設備とIEC61131-3で記述したPCSWの概要を示す。この設備では、2種類の原薬を混合し、錠剤に整形し、コーティングを行ない医薬品を製造する。Fig. 1のPCSWは11個のステップとアクション、18個のトランジションから構成される。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、アクションとはステップの処理内容を記述したもの、トランジションとは現在のステップからつぎのステップへの移行条件を記述したものである。このPCSW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」、「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。

2.2 コンピュータ・バリデーションの概要

1985年以降、各国の管轄機関は医薬品製造会社に対して、CVの実施を義務づけたが、具体的な実施手順を示さなかったため、医薬品製造会社ごとに対応がさまざまとなっていた⁴⁾。そこで、国際製薬技術協会のGood Automated Manufacturing Practice (GAMP)が提唱された。GAMPでは、CVは「医薬品製造システムが要求仕様に従って確実に動作することを保証する証拠を文書で示すこと」と定義されている。GAMPは各国の管轄機関のCV方針をはば網羅しているので、それに則ってCVを実施すれば、認証が得やすいと考えられ、CVの標準となった。CV手順の概要をFig. 2に示す。Fig. 2の左側はCSWの開発手順を、右側は検証手順を表わしている。以下に、検証手順を構成するQualificationの定義を述べる。

Installation Qualification (以下, IQ): モジュール・テストがされた適切なモジュールからCSWが構成されていることを確認し、その証拠を文書で示すこと。

Operational Qualification (以下, OQ): CSWが基本設計仕様書と詳細設計仕様書で記述された機能を有していることを検証し、その証拠を文書で示すこと。

Performance Qualification (以下, PQ): CSWが、

Fig. 2 Outline of computer validation

実際の製造設備に搭載された状態で、要求仕様書で記述された機能と性能を有していることを検証し、その証拠を文書で示すこと。

Design Qualification (以下, DQ): 要求仕様書、基本設計仕様書、詳細設計仕様書、ソースコードの間で設計情報がどのように展開されているのか、それらがどのテスト仕様書で検証されているのかを確認し、その証拠を文書で示すこと。なお、設計情報が追跡可能であることをトレーサビリティと呼び、これを文書化したものをトレーサビリティ・マトリックスと呼ぶ。

3. PLCベース医薬品製造システムのコンピュータ・バリデーションの問題点

本章では、はじめに、現状のPCSW開発の概要を記述し、つぎにPCSWのCV実施上の問題点を記述する。

3.1 PLCベース医薬品製造システムの開発の現状

Fig. 3に現状のPCSW開発手順を示す。なお、Fig. 3の長方形で示す作業は、Fig. 2の同位置の作業に対応している。PCSW開発部門は、設備設計部門が作成した製造設備と医薬品製造部門が作成した製造手順の情報を入力として、PCSWを開発する。以下に、その手順を説明する。

- 「設備と手順の情報をもとにしたSFCの設計」では、それらをもとにステップとトランジションを定義し、PCSWの概要を定義する。さらに、LD, FBD, ST, ILを用いてトランジションを記述する。
- 「アクションの記述」では、それらの情報をもとに、適切な言語を用いてアクションの内容を記述する。
- 「コンパイル」では、記述したSFC, LD等をコンパイルして実行モジュールを作成する。
- 「据付確認」では、PCSWのバージョンを確認する。
- 「製造手順実施による機能・性能試験」では、PCSWを製造装置に搭載して、実際の製造手順を実行し、要求する機能と性能が実現されていることを確認する。

3.2 コンピュータ・バリデーションの実施上の問題点

Fig. 2とFig. 3を比較した結果、PCSWのCVを実施す

Fig. 3 Current development process of PCSW

る上で、以下の問題が生じていることがわかった。

3.2.1 上位開発文書の不備問題

現状の PCSW 開発では、「上位開発文書（要求仕様書，基本設計仕様書）がない，または，不十分である」という事象が生じている。これは，PCSW は医薬品の製造手順をソフトウェアに単純変換したものだと考えられており，上位開発文書は，あまり重要だと考えられていなかったことによる。さらに，変更の際に記述のミスや漏れが生じ，変更を完全に反映した上位開発文書の作成が困難であった。この結果，CV 実施時に上位開発文書が不備となる問題が生じていた。

3.2.2 CV 要求テストとの不一致問題

現状の PCSW 開発では，「モジュール・テストに相当する作業が見当たらない」と「OQ に相当する作業が見当たらない」という事象が生じている。これは，従来，最終製品である医薬品が，適切な品質であれば良いと考えられていたため，開発途中でのテストが十分に行なわれていなかったことによる。しかし，CV では，製品の品質を保証するには，開発途中での製品の品質も保証しなければならない。この結果，CV 実施時に要求されるテストと実際に実施されているテストの間で不一致となる問題が生じていた。

3.2.3 トレーサビリティの未立証問題

現状の PCSW では，「DQ に相当する作業が見当たらない」という事象が生じている。これは，PCSW は SFC，LD 等の記号言語を使用して開発されるため，各種仕様書と PCSW の間でトレーサビリティを確認することが困難であったことによる。しかし，CV では，各種開発文書間で，適合性とトレーサビリティを，文書により立証することが必要である。この結果，CV 実施時に，PCSW のトレーサビリティが未立証となる問題が生じていた。

4. PLC ベース医薬品製造システムのコンピュータ・バリデーション手法の提案

4.1 PLC ベース医薬品製造システムのコンピュータ・バリデーションの問題点解決

3.2 で記述した 3 つの問題点の解決方法を記述する。

4.1.1 上位開発文書の不備問題の解決方法

本論文では，製造設備と製造手順の情報をもとに，PCSW プロトタイプを作成し，これをもとに要求仕様書，基本設計仕様書，詳細設計仕様書を作成する手法を提案する。

PCSW プロトタイプには，従来の PCSW と同様に，設備に組み込んで，修正と挙動確認を繰り返し行ないながら，できる限り多くの要求を反映させる。この過程では，数多くの変更が発生するため，その都度，関連文書の作成と検証の実施を行なうことは，作業時間の増加となるので，最低限の検証のみを実施する。PCSW プロトタイプの完成は，設備設計と医薬品製造の担当者が，PCSW プロトタイプが，要求を満たしたと判断した時点とする。これは，「PCSW プロトタイプの作成完了までを，要求定義の準備段階と考え，確定後に開発文書を作成する」という考えに基づいている¹²⁾。

前述の PCSW プロトタイプ開発手順を CV に対応させるため，PCSW プロトタイプの完成後に，要求仕様書と基本設計仕様書の作成を追加する。この方法は，従来の手順からの変更が少ないので，受け入れが容易と考えられる。以下に PCSW プロトタイプから，それらを作成する手順を示す。

(1) 要求仕様書の作成手順

GAMP で要求される要求仕様書の内容を以下に示す。

導入： 開発体制，文書体系等

概要： 開発目的，適用規準等

要求： インターフェース，データ，機能，性能，環境等

制約： 互換性，可用性，機器サポート制約等

開発ライフサイクル： 開発方法，テスト方法等

その他： 用語集等

導入と概要の部分は，医薬品製造設備の開発計画書に記述されている内容を転記する。制約部分は，PCSW 開発に対する個別の制約がある場合に記述する。開発ライフサイクル部分は，4.1 と 4.2 で記述する開発とテストの方法を転記する。そして，要求部分は以下の手順で作成する。

(a) 製造設備と製造手順の情報から PCSW の制御対象となる機器を列挙し，機器リストを作成する。この情報をインターフェースの項に転記する。

(b) PCSW の変数の IO 割り付け情報を利用して，PCSW の入力データ，出力データ，内部データ（それぞれ，変数名が %I，%Q，%M で始まるもの）を列挙する。これを機器リストと対比して，機器ごとのデータ・リストを作成し，データの項に転記する。

(c) 機能の項に前述の機器とデータを用いて製造手順を実現することを明記し，製造手順記述文書を添付する。

(d) 製造手順の情報と PCSW から，処理速度や計算精度等を抽出し，性能の項に記入する。

(e) 環境に対する要求がある場合には，製造設備の情報等から該当部分を抽出して，環境の項に記入する。

これらの作業を効率化するために，Fig. 4 に示す要求仕様書の雛型を作成した。この雛型に，上記手順で抽出した情報

3. Functions

3.1 Function requirements

(1) This PCSW shall have the capability that realize production process described as attached material X, using the facility described as attached material Y.

3.2 Performance requirements

Correspond performance requirements are described extracted from information about production facility and process.

3.3 Data definition

(1) Input data definition: Define input data of PCSW:

--- Transcript external input signals described in control signal list. ---

(2) Output data definition: Define output data of PCSW:

--- Transcript external output signals described in control signal list. ---

Attached material X: Production process of drug.

Attached material Y: Production Facility of drug

Fig. 4 Template of PCSW's requirement specification

Fig. 5 Development process of Traceability Matrix

を記入して、PCSW に応じた要求仕様書を作成する。

(2) 基本設計仕様書の作成手順

GAMP で要求される基本設計仕様書の内容を以下に示す。

導入： 開発体制、文書体系等

概要： 開発目的、適用規準等

インターフェース： ユーザ、装置、他システムとのインターフェース等

データ： データ定義、アクセス形式、完全性等

機能： 個別機能、制約、性能、要求仕様書と個別機能とのトレーサビリティ等

他の属性： 信頼性、冗長設計、拡張性、保守性等

その他： 用語集、補足資料等

導入と概要の部分は要求仕様書と同様の内容を転記する。ほかの属性部分は、該当する属性がある場合、その内容を記述する。インターフェース、データ、および、機能の部分は、以下の手順で作成する。なお、基本設計仕様書についても、雛型を作成して、作業の効率化を図る。

(a) インターフェースについては、要求仕様書の要求部分と同様の内容をインターフェースの項に転記する。

(b) データについては、要求仕様書の要求部分と同様の内容をデータの項に転記する。

(c) 機能部分については、以下の手順で作成する (Fig. 5)。

(c1) 製造手順と PCSW プロトタイプを対比して、Fig. 5(a) の処理フローを作成する。

(c2) 処理フローを介して、製造手順と SFC (ステップ、トランジション、アクション) の対応を明確化し、Fig. 5(b) のトレーサビリティ・マトリックスを作成する。

(c3) 製造手順を実行する機能として、SFC を、個別機能の項に転記する。

(c4) すべてのトランジションに対し、入力データ、出力データ、内部データ、使用する機器、制御方法を明確化し、個別機能の項に記述する。

(c5) すべての単体アクションに対し、入力データ、出力データ、内部データ、使用する機器、制御方法を明確化し、

個別機能の項に記述する。

(c6) 個別機能について制約がある場合には、その内容を制約の項に記述する。

(c7) 性能については、要求仕様書と同様の内容を性能の項に転記する。

(c8) Fig. 5(b) のトレーサビリティ・マトリックスを、要求仕様書と個別機能とのトレーサビリティの項に記述する。

4.1.2 CV 要求テストとの不一致問題の解決方法

CV で要求されるテスト項目ごとに解決方法を記述する。

(1) モジュール・テストとの対応づけ

モジュール・テストでは、詳細設計仕様書で記述した機能が実現されていることをテスト環境上で確認する^{10), 11)}。モジュールは機能の最小構成単位であるので、PCSW ではアクションに相当する。したがって、PCSW では、アクション単位に分歧を網羅したテストを実施し、機能が実現されていることを確認する (以下、アクション・テスト)。従来の PCSW 開発では、アクション・テストに相当するテストは実施されていなかったもので、新規に追加する。

(2) OQ との対応づけ

OQ では、基本設計仕様書で記述した機能が実現されていることを確認する。OQ は、通常の処理に加えて、実機では検証できない異常も確認するため、テスト環境上で実施される。提案手法では、4.1.1(2) で述べたように基本設計仕様書で記述する機能は、SFC に相当する。したがって、PCSW では、SFC の分歧を網羅した OQ 仕様を作成し、SFC が正しく実行されることを確認する。従来の PCSW 開発では、OQ に相当するテストは実施されていなかったもので、新規に追加する。

(3) PQ との対応づけ

PQ では、開発した PCSW を、実機上で動作させ、医薬品製造にかかわる機能と性能が要求仕様と合致していることを確認する。この内容は従来の機能・性能試験と同様であるため、テストの追加はない。

4.1.3 トレーサビリティの未立証問題の解決方法

各仕様書間のトレーサビリティの確認手順を記述する。

- (a) Fig. 6 (a) の要求仕様書と基本設計仕様書の間のトレーサビリティは、4.1.1 より、確認できる。この結果をトレーサビリティ・マトリックス (a) として文書化する。
- (b) Fig. 6 (b) の基本設計仕様書と詳細設計仕様書の間のトレーサビリティについて検討する。4.1.1 より、アクションの概要は基本設計仕様書に、詳細は詳細設計仕様書に記述されており、それらは1対1対応となっている。したがって、トレーサビリティが確認できる。この結果をトレーサビリティ・マトリックス (b) として文書化する。
- (c) Fig. 6 (c) の詳細設計仕様書とアクションの間のトレーサビリティについて検討する。アクションは、詳細設計仕様書の内容をコンパイルしたものであり、それらは1対1対応となっている。したがって、トレーサビリティが確認できる。この結果をトレーサビリティ・マトリックス (c) として文書化する。
- (d) Fig. 6 (d) のアクションとモジュール・テスト仕様書／結果報告書の間のトレーサビリティについて検討する。アクションは内部に分岐があるため、アクションとモジュール・テスト仕様書／結果報告書は1対多対応となるが、それらの対応付けは容易であり、トレーサビリティが確認できる。この結果を部分トレーサビリティ・マトリックス (d) として文書化する。
- (e) Fig. 6 (e) の基本設計仕様書と SFC の間のトレーサビリティについて検討する。4.1.1 (2) より、基本設計仕様書は PCSW から作成したものであり、1対1対応である。したがって、トレーサビリティが確認できる。この結果をトレーサビリティ・マトリックス (e) として文書化する。
- (f) Fig. 6 (f) の SFC と OQ 仕様書／結果報告書の間のトレーサビリティについて検討する。SFC は内部に分岐があるため、SFC と OQ 仕様書／結果報告書は1対多対応となるが、それらの対応付けは容易であり、トレーサビリティが確認できる。この結果をトレーサビリティ・マトリックス (f) として文書化する。
- (g) Fig. 6 (g) の要求仕様書と PCSW の間のトレーサビリティについて検討する。4.1.1 (1) より、要求仕様書は PCSW から逆生成したものであり、1対1対応である。したがって、トレーサビリティが確認できる。この結果をトレーサビリティ・マトリックス (g) として文書化する。
- (h) Fig. 6 (h) の PCSW と PQ 仕様書／結果報告書の間のトレーサビリティについて検討する。PCSW は内部に分岐があるため、PCSW と PQ 仕様書／結果報告書は1対多対応となるが、それらの対応付けは容易であり、トレーサビリティが確認できる。この結果をトレーサビリティ・マトリックス (h) として文書化する。
- (i)~(l) Fig. 6 の (i)~(l) に示すトレーサビリティについては、Fig. 6 の (a)~(h) に示すトレーサビリティを組み合わせることで確認できる。

Fig. 6 Design information trace between specifications

Fig. 7 Design information management database -Outline-

以上の結果、要求仕様書から PQ までのトレーサビリティが確認できた。部分トレーサビリティ・マトリックス (a)~(l) を1つにまとめて全体のトレーサビリティ・マトリックスを作成する。提案手法では、トレーサビリティを効率的に管理するために、Fig. 7 に示す設計情報管理 DB を構築する。設計情報管理 DB では、機能単位で PCSW の構成を管理する。これは、CV で要求されるトレーサビリティが、機能レベルであるためである。提案手法では、PCSW プロトタイプから要求仕様書と基本設計仕様書を作成した段階で、設計情報管理 DB の運用を開始し、修正が発生する度に更新を行なう。さらに、設計情報管理 DB により、PCSW の構成管理と変更管理を行ない、常にトレーサビリティを確保していく¹³⁾。

4.2 提案するコンピュータ・バリデーション手法

Fig. 8 に提案する PCSW の CV 手順を示す。なお、提案手法において新たに開発し、適用する支援ツールは Fig. 4 を含む各種文書の雛型、および、Fig. 7 に示す設計情報管理 DB である。PCSW の開発には市販ツールを用いた。以下の CV 手順の各段階において、決定された設計情報と成果物は、設計情報管理 DB に蓄積され、PCSW の CV 全体を通して利用される。

(a) CV 計画書の作成

CV 計画書の雛型に、開発体制、適用規準、概要、製造設備と製造手順の情報等を挿入して、CV 計画書を作成する。

(b) 要求仕様書、PQ 計画書／仕様書の作成

はじめに、設備設計と医薬品製造の担当者の要求を反映し

Fig. 8 Outline of proposed CV procedure

た PCSW プロトタイプを作成する。つぎに 4.1.1(1) で示した手順により、要求仕様書を作成する。PQ 計画書は、PQ 計画書の雛型に、PCSW の全分岐を網羅した PQ 仕様書の一覧を挿入して作成する。PQ 仕様書は、PCSW の全分岐を網羅した PQ 仕様書一式をまとめることで作成する。

(c) 基本設計仕様書、OQ 計画書/仕様書の作成

4.1.1(2) で示した手順により、基本設計仕様書を作成する。基本設計仕様書を作成する作業のうち、5.2.4(c) で後述する「データとインターフェースの定義」と「個別機能の列挙」は、PCSW プロトタイプ作成時に前倒して実施済である。したがって、PCSW の設計情報は確定しているため、基本設計仕様書の作成は、設計情報抽出と転記の作業となる。OQ 計画書は、OQ 計画書の雛型に、アクションの全分岐を網羅した OQ 仕様書の一覧を挿入して作成する。OQ 仕様書は、アクションの全分岐を網羅した OQ 仕様書一式をまとめることで作成する。

(d) 詳細設計仕様書、IQ 計画書の作成

詳細設計仕様書は、詳細設計仕様書の雛型に、SFC とアクション一式を挿入して作成する。詳細設計仕様書を作成する作業のうち、5.2.4(d) で後述する「基本設計仕様書の詳細設計仕様書レベルまでの詳細化」と「入出力の決定」は、PCSW プロトタイプ作成時に前倒して実施済みである。したがって、PCSW の設計情報は確定しているため、詳細設計仕様書の作成は、設計情報抽出と転記の作業となる。IQ 計画書には、設計情報管理 DB で SFC とアクションのバージョンを管理し、PCSW が適切なバージョンの部位から構成されていることを確認することを記述する。

(e) コーディングとアクション・テスト計画書/仕様書の作成

開発した PCSW プロトタイプの設計情報を、PCSW 開発ツールを用いてコンパイルし、PCSW を作成する。アクション・テスト計画書は、その雛型に、アクションの全分岐を網羅したテスト仕様書の一覧を挿入して作成する。アクション・テスト仕様書は、全分岐を網羅したテスト仕様書をまとめることで作成する。

(f) アクション・テストの実施

アクション・テスト報告書は、その雛型にテストの結論を記述し、テスト仕様書に結果を記入したもの一式を添付して作成する。

(j) PCSW 構成要素がテスト済みなことの確認 (IQ)

IQ 報告書は、PCSW が、PCSW 設計情報管理 DB に登録されている適切なバージョンの SFC、LD 等から構成されており、制御装置に搭載されていることを確認し、その結果を IQ 報告書の雛型に記述することで作成する。

(h) 製造手順が正しく実行されていることの確認 (OQ)

PQ 報告書は、その雛型に PQ の結論を記述し、PQ 仕様書に結果を記入したもの一式を添付して作成する。

(i) 機能と性能が実現されていることの確認 (PQ)

PQ 報告書は、その雛型に PQ の結論を記述し、PQ 報告書は、その雛型に PQ の結論を記述し、PQ 仕様書に結果を記入したもの一式を添付して作成する。

(j) トレーサビリティ・マトリックスの作成 (DQ)

DQ 報告書は DQ 報告書の雛型に設計情報管理 DB の情報をもとに作成したトレーサビリティ・マトリックス (Fig. 11) を添付して作成する。

(k) CV 報告書の作成

CV 報告書は、事前に作成した CV 報告書の雛型に、CV 結果を記入し、上記 (a)~(j) で作成した文書一式を添付して作成する。

5. 提案手法の適用と評価

本章では、提案手法適用の結果と評価について記述する。

5.1 提案手法の適用結果

提案手法を 5 件の PCSW 開発に適用した。その内の 1 件の製造設備と PCSW の概要を Fig. 1 に示した。さらに、Fig. 9 に PCSW の構成を、Fig. 10 に CV 関連文書の構成（ハードウェア関連文書を除く）を、Fig. 11 に PCSW のトレーサビリティ・マトリックスを示す。なお、Fig. 9 の場合、異常と例外の処理はアクションの内部に含まれているため、表面上は現れていない。ほかの 4 件も、ほぼ同様であった。

5.2 提案手法の評価結果

5.2.1 では、提案手法による PCSW の品質の向上について、5.2.2 では CV 効率化について評価する。

5.2.1 提案手法による CV 高品質化

3.2.1~3.2.3 で述べた問題点の解決について評価する。

(1) 上位開発文書の不整備問題の解決

はじめに、提案手法を適用した事例の成果物を確認する。この結果、要求仕様書や基本設計仕様書といった上位開発文書が作成されていることが確認できた。つぎに、作成された上位開発文書の記述内容の十分性について確認する。要求仕様書の例を Fig. 12 に示す。要求仕様書の記述内容は、CV で要求される記述内容と合致していることが確認できた。基本設計仕様書の記述内容についても、同様に合致していることが確認できた。ほかの 4 件についても同様であった。以上の

Fig. 9 Configuration of PCSW

Fig. 10 Configuration of developed documents related to CV

Requirement Spec.	PQ Spec. / Result	Preliminary Design Spec.	OQ Spec. / Result	Detailed Design Spec.	Action	Module Test Spec. / Result
Automatic Operation	Automatic Operation	Automatic Operation Select	Automatic Operation Mode Selection	Automatic Operation	Automatic Operation	Automatic Operation Mode Transition
		Automatic Operation	Automatic Operation 1-5	Automatic Operation	Automatic Operation	Automatic Operation
		Medicine Bleeding	Medicine Bleeding 1-3	Medicine1 Bleeding	Medicine1 Bleeding (*)	Medicine1 Bleeding Test 1-2
				Medicine2 Bleeding	Medicine2 Bleeding (*)	Medicine2 Bleeding Test 1-2
		Tableting	Tableting 1-3	Medicine Mixing	Medicine Mixing (*)	Medicine Mixing Test 1-2
				Tableting	Tableting (*)	Tableting Test 1-2
						Tableting Test 1-2
						Tableting Test 1-2

(*) means that this action is called and executed by "Automatic Operation" action.

Fig. 11 Traceability Matrix of developed PCSW -Extracted-

結果、PCSW の上位開発文書が適切に作成されており、「上位開発文書の不備問題」が解決されていることが確認できた。

(2) CV 要求テストとの不一致問題の解決

Fig. 11 の内容を確認した結果、詳細設計仕様書、アクション、モジュール・テスト仕様書／結果報告書は 1 対 1 対応しており、CV で要求されるモジュール・テストが実施されていることが確認できた。基本設計仕様書、SFC、OQ 仕様書／結果報告書は 1 対 1 対応しており、CV で要求される OQ が実施されていることが確認できた。要求仕様書、PCSW、PQ 仕様書／結果報告書は 1 対 1 対応しており、CV で要求される PQ が実施されていることが確認できた。ほかの 4 件についても同様であった。以上の結果、CV で要求されているテストが実施されており、「CV 要求テストとの不一致問題」が解決されていることが確認できた。

3. Functions

3.1 Required Functions

(1) Requirement for Automatic Operation

a. PCSW shall have the capability that the facility (see attached file1) operate according to the procedure (see attached file2).

----- All required function are listed. -----

(2) Requirement for Manual Operation

a. Requirements for Manual Operation

(a) PCSW shall have the capability that operation mode is transited according to the operational indication of operational panel.

(b) PCSW shall have the capability that operation mode is transited to initial mode according to manual operation indication of operational panel.

----- All required functions are listed. -----

3.2 Required Performance

Not Applicable

3.3 Data Definition

(1) Input Data Definition: Input Data of PCSW is defined below

Automatic Operation Indication: Discrete Signal, input from operational panel, Start automatic operation when this signal turns "on".

Fig. 12 Developed requirement specification -Extracted-

(3) トレーサビリティの未立証問題の解決

Fig. 11 の内容を確認した結果、要求仕様書、基本設計仕様書、詳細設計仕様書、および、PCSW の間のトレーサビリティが確認できた。さらに、PCSW、SFC、モジュール、テスト仕様書、および、テスト結果報告書の間で、トレーサビリティが確認できた。ほかの 4 件についても同様であった。以上の結果、CV で要求されているトレーサビリティが実現されていることが確認でき、「トレーサビリティの未立証問題」が解決されていることが確認できた。

(1)～(3) の結果、従来の問題点が解決され、適切な CV の実施が可能となった。さらに、設計情報と成果物を設計情報管理 DB で管理することで、PCSW の構成管理が可能となった。以上の結果、提案手法の適用により PCSW の品質（特に要求適合性と検証網羅性）が向上した。

5.2.2 提案手法による CV 効率化

提案手法を適用した場合（以降、提案と略す）と 3.1 で述べた従来手法を適用した場合（以降、従来と略す）での CV 作業の効率化について評価する。Table 1 に CV を実施した 5 件の PCSW の「従来の CV 時間」、「提案の CV 時間」、「作業時間短縮割合（提案の CV 時間÷従来の CV 時間×100）」、「作業時間割合（従来の該当作業時間÷従来の全作業時間×100）」を測定した結果を示す。ただし、従来の「PCSW プロトタイプ作成」の時間は、従来の要求仕様書作成段階の「要求の列挙」と「要求の確認」、基本設計仕様書作成段階の「データとインターフェースの定義」と「個別機能の列挙」、詳細設計仕様書作成段階の「基本設計仕様書の詳細設計仕様レベルまでの詳細化」と「入出力の決定」、コーディングの作業時間を足し合わせた時間である。また、CV 計画書の作成、要求仕様書の作成、基本設計仕様書の作成、OQ、DQ 等の時間は、CV 認証取得に先立って実施された予備査察で未実施を指摘されたため、提案手法で開発したツール群を使用しないで、作業を追加実施した時の値を記入した。さらに、Table 1 の時間には、PCSW の要求を確定するまでに行なわれた PCSW プロトタイプの修正と挙動確認の繰り返し時間も含んでいる。なお、CV を行なった技術者は総勢 7 名であり、全員が Table 1

と同規模（従来で 1000 時間程度）の CV 実施経験と同程度のスキルを有する中級技術者である。従来はそれぞれ異なる組み合わせの技術者 2 名が担当し、1 名が主、もう 1 名が副となり作業の相互確認を行なった。従来と提案を比較するに当たり、技術者のスキルによる影響を排除するため、提案では従来と異なる技術者 2 名に担当させ、同様の相互確認をさせた。

Table 1 より、提案の CV 時間は従来の 74[%] となった。以下で、その理由を検討する。

(a) CV 計画書作成にかかわる時間の短縮

CV 計画書作成時の作業は、「CV 方針の立案」、「CV 計画書の作成」から構成される。提案の「CV 方針の立案」の時間は、従来の 0[%] となっている。これは、4.2 で述べた様に「CV 方針の立案」が事前になされているためである。提案の「CV 計画書の作成」の時間は、従来の 63[%] となっている。これは、「CV 計画の作成」が、PCSW の使用目的、製造設備、製造手順、CV 方針等を、CV 計画書の雛型へ転記するというフォーマット変換作業になったことで、技術者の試行錯誤が減少したためだと考えられる。

(b) 要求仕様書作成にかかわる時間の短縮

従来の要求仕様書作成は、「要求の列挙」、「要求の確認」、「要求仕様書の作成」の 3 作業から構成される。一方、提案では、「PCSW プロトタイプの作成」、「要求仕様書の作成」の 2 作業から構成される。提案の「PCSW プロトタイプの作成」の時間は、従来の 91[%] となっている。これは、「PCSW に対する要求が、ほぼ決定した後で、上位開発文書を作成するので、変更に伴う開発文書の作成と検証の作業が減少する」、「従来、基本設計仕様書と詳細設計仕様書の作成段階において実施されていた作業を前倒して実施しているだけであり、作業量は変わらない」、「PCSW 開発支援ツールが充実しているため作業効率が向上した」等の理由によると考えられる。提案の「要求の列挙」と「要求の確認」の時間は、従来の 0[%] となっている。これは、これらの作業が「PCSW プロトタイプの作成」に含まれているためである。提案の「要求仕様書の作成」の時間は、Table 1 より、従来の 55[%] となっている。これは、「要求仕様書の作成」は、「CV 計画書の作成」と同様の理由に加えて、作業実施を PCSW プロトタイプ完成後としたことで、変更に伴う作業の時間が減少したためだと考えられる。

(c) 基本設計仕様書作成にかかわる時間の短縮

基本設計仕様書作成は、「データとインターフェースの定義」、「要求仕様と個別機能のトレーサビリティの確認」、「個別機能の列挙」、「基本設計仕様書の作成」の 4 作業から構成される。提案の「データとインターフェースの定義」と「個別機能の列挙」の時間は、従来の 0[%] となっている。これは、これらが「PCSW プロトタイプの作成」に含まれているためである。提案の「要求仕様と個別機能のトレーサビリティの確認」の時間は、従来の 53[%] となっている。これは、「要求仕様と個別機能のトレーサビリティの確認」が、すでに開発

された PCSW プロトタイプからの要求と個別機能の逆生成作業であり、容易であったためだと考えられる。提案の「基本設計仕様書の作成」の時間は、従来の 56[%] となっている。これは、「要求仕様書の作成」と同様の理由と考えられる。

(d) 詳細設計仕様書作成にかかわる時間の短縮

詳細設計仕様書作成は、「基本設計結果の詳細設計仕様書レベルまでの詳細化」、「入出力の決定」、「詳細設計仕様書の作成」の 3 作業から構成される。提案の「基本設計結果の詳細設計仕様書レベルまでの詳細化」と「入出力の決定」の時間は、従来の 0[%] となっている。これは、これらが「PCSW プロトタイプの作成」に含まれているためである。提案の「詳細設計仕様書の作成」の時間は、従来の 57[%] となっている。これは、「要求仕様の作成」と同様の理由と考えられる。

(e) コーディングにかかわる時間の短縮

Table 1 より、提案のコーディングの時間は、従来の 0[%] となっている。これは、コーディングが「PCSW プロトタイプの作成」に含まれているためである。

(f) アクション・テストにかかわる時間の短縮

アクション・テスト時の作業は、「アクション・テスト計画書の作成」、「アクション・テスト仕様書の作成」、「アクション・テスト実施」、「アクション・テスト結果報告書の作成」から構成される。提案の「アクション・テスト計画書の作成」の時間は、従来の 47[%] となっている。これは、「要求仕様書の作成」と同様の理由と考えられる。ここで、「要求仕様書の作成」と時間短縮率に差異があるのは、アクション・テスト計画書の記述項目には、検討すべき項目がほとんどなく、ほぼ自動的に記述ができるためだと考えられる。提案の「アクション・テスト仕様の作成」と「アクション・テストの実施」の時間は、従来の 98[%] となっている。これは、これらが製造設備、製造手順、PCSW の情報に基づいて、個別に作成、実施されるため、作業項目が変わらないためである。提案の「アクション・テスト結果報告書の作成」の時間は、従来の 44[%] となっている。これは、「アクション・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。

(g) IQ にかかわる時間の短縮

IQ 時の作業は、「IQ 計画書の作成」、「使用されている PCSW バージョンの確認」、「IQ 結果報告書の作成」から構成される。提案の「IQ 計画書の作成」の時間は、従来の 43[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。提案の「使用されている PCSW バージョンの確認」の時間は、従来の 0[%] となっている。これは、「使用されている PCSW バージョンの確認」は、設計情報管理 DB の情報を用いて自動確認できるためである。提案の「IQ 結果報告書の作成」の時間は、従来の 48[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。

(h) OQ にかかわる時間の短縮

OQ 時の作業は、「OQ 計画書の作成」、「OQ 仕様書の作成」、「OQ の実施」、「OQ 結果報告書の作成」から構成される。提

Table 1 Comparison of CV time between using support tools and not using

CV Phase	CV item	CV time in established method [Hours]					CV time in proposed method [Hours]					Rate of Abbreviation [%]	Rate of Working hours [%]
		A	B	C	D	E	A	B	C	D	E		
(a) CV plan	subtotal	24	21	31	20	25	5	4	6	4	5	19.8	2.6
	develop CV policy	17	13	26	12	15	0	0	0	0	0	0	1.8
	develop CV plan	7	8	5	8	10	5	4	6	4	5	63	0.8
(b) Req- uirement spec	subtotal	48	45	54	40	48	211	198	231	180	223	-	-
	develop prototype	224	208	252	185	247	206	193	225	176	218	91	24.0
	list up requirements	12	14	13	13	13	0	0	0	0	0	0	1.4
	check requirements	23	18	26	15	23	0	0	0	0	0	0	2.3
	develop spec.	13	13	12	12	12	5	5	6	4	5	55	1.4
(c) (c)Pre- liminary design spec.	subtotal	64	58	72	56	72	21	15	22	16	21	29.5	6.9
	define data and interface	13	10	14	12	13	0	0	0	0	0	0	1.3
	check traceability	14	10	14	13	13	9	5	7	5	8	53	1.4
	list up functions	18	18	23	15	24	0	0	0	0	0	0	2.1
	develop spec.	19	20	21	16	22	10	9	13	8	11	56	2.1
(d) (d)Detailed design spec.	subtotal	192	173	206	152	198	46	44	48	33	37	22.6	19.9
	detail functions	78	75	84	62	82	0	0	0	0	0	0	8.2
	decide input and output	35	31	42	28	38	0	0	0	0	0	0	3.8
	develop spec.	79	67	80	62	78	46	44	48	33	37	57	7.9
(e)Coding		45	42	50	40	54	0	0	0	0	0	0	4.9
(f) Action test	subtotal	146	121	163	121	172	135	100	154	106	150	73.4	15.6
	develop plan	26	27	24	22	29	11	12	14	10	13	47	2.8
	develop spec.	59	50	69	52	64	62	49	68	49	61	98	6.3
	execute module test	49	30	59	37	67	48	30	58	37	65	98	5.2
	develop report	12	14	11	10	12	5	5	6	5	5	44	1.3
(g) IQ	subtotal	16	15	20	16	16	4	5	6	5	5	31.0	1.8
	develop plan	6	6	6	5	6	2	2	3	2	3	43	0.6
	check version	4	4	7	4	5	0	0	0	0	0	0	0.5
	develop report	6	6	7	7	5	2	3	4	3	3	48	0.7
(h) OQ	subtotal	157	130	178	135	173	135	98	153	110	144	82.8	16.7
	develop plan	28	32	26	24	35	13	10	12	12	13	41	3.1
	develop spec.	43	33	62	37	51	42	33	60	35	52	98	4.9
	execute OQ	70	50	75	56	71	73	49	73	56	71	100	6.9
	develop report	16	15	15	18	16	7	6	8	7	8	45	1.7
(i) PQ	subtotal	161	141	180	152	192	143	119	165	132	171	88.3	17.8
	develop plan	17	17	17	15	19	7	5	8	8	9	44	1.8
	develop spec.	46	38	59	43	56	48	38	59	42	57	101	5.2
	execute PQ	83	69	88	78	98	83	71	90	75	97	100	9.0
	develop report	15	17	16	16	19	7	6	8	7	8	43	1.8
(j) DQ	subtotal	38	34	38	36	38	7	6	7	5	7	5.6	4.0
	check all spec.	10	10	10	9	11	0	0	0	0	0	0	1.1
	develop traceability matrix	12	11	13	12	11	0	0	0	0	0	0	1.3
	develop report	16	13	15	15	16	7	6	7	5	7	42	1.6
(k) (k)CV report	subtotal	42	40	45	42	48	7	5	6	5	6	13	4.7
	collect documents	18	17	18	17	18	0	0	0	0	0	0	1.9
	judge CV result	11	10	13	13	15	0	0	0	0	0	0	1.3
	develop report	13	13	14	12	15	7	5	6	5	6	42	1.4
(l)Total		933	820	1037	810	1036	707	591	791	594	766	73	100

案の「OQ 計画書の作成」の時間は、従来の 41[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。提案の「OQ 仕様書の作成」と「OQ の実施」の時間は、従来の 100[%] となっている。これは、これらは、製造設備・製造手順・PCSW の情報に基づいて、個別に作成、実施されるため、作業項目が変わらないためである。提案の「OQ 結果報告書の作成」の時間は、従来の 45[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と

同様の理由と考えられる。

(i) PQ にかかわる時間の短縮

PQ 時の作業は、「PQ 計画書の作成」、「PQ 仕様書の作成」、「PQ の実施」、「PQ 結果報告書の作成」から構成される。提案の「PQ 計画書の作成」の時間は、従来の 44[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。提案の「PQ 仕様書の作成」と「PQ の実施」の時間は、それぞれ従来の 101[%] と 100[%] となって

いる。これは、これらは、製造設備・製造手順・PCSW の情報に基づいて、個別に作成、実施されるため、作業項目が変わらないためである。提案の「PQ 結果報告書の作成」の時間は、従来の 43[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。

(j) DQ にかかわる時間の短縮

DQ 時の作業は、「設計仕様書とテスト仕様書の調査」、「トレーサビリティ・マトリックスの作成」、「DQ 結果報告書の作成」から構成される。提案の「設計仕様書とテスト仕様書の調査」と「トレーサビリティ・マトリックスの作成」の時間は、従来の 0[%] となっている。これは、設計情報管理 DB の情報を用いて、自動実施できるためである。提案の「DQ 結果報告書の作成」の時間は、従来の 42[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。

(k) CV 結果報告書作成にかかわる時間の短縮

CV 結果報告書作成時の作業は、「CV 関連文書の収集」、「CV 結果の判定」、「CV 結果報告書の作成」から構成される。提案の「CV 関連文書の収集」と「CV 結果の判定」は、従来の 0[%] となっている。これは、設計情報管理 DB の情報を用いて、自動実施できるためである。提案の「CV 結果報告書の作成」の時間は、従来の 42[%] となっている。これは、「モジュール・テスト計画書の作成」と同様の理由と考えられる。

6. おわりに

本論文では、PCSW に対する CV 手法を提案した。提案手法を適用した結果、「PCSW の上位設計文書の作成が可能となった」、「CV で要求されるテストに対応したテストの実施が可能となった」、「設計情報の追跡が可能となった」ことに加えて、PCSW の構成管理が可能となり、PCSW の品質向上が実現された。さらに、CV に要する時間を約 74[%] に短縮でき、効率化が実現された。これらの結果、効率的に、PCSW の要求適合性と信頼性が妥当であることを、文書による証拠で提示することが可能となった。したがって、提案手法を CV へ適用することは、管轄機関からの CV 承認の取得に貢献すると考えられる。

謝辞 NEDO 研究開発事業「次世代輸送系システム設計基盤技術開発プロジェクト」の中で効率的なソフトウェアと仕様書の維持・管理の手法を研究しました。本論文は、この研究成果の一部を CV に適用した結果を記述したものです。

参考文献

- 1) 青木正夫：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 (1996)

- 2) GAMP forum: GAMP Guide for Validation of Automated System in Pharmaceutical Manufacture, International Society for Pharmaceutical Engineering (1998)

- 3) IEC61131-3: Programmable controllers Part 3: Programmable languages, International Electrical Commissions (2003)

- 4) 池田静男編：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)
- 5) 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)
- 6) 厚生省：コンピュータ使用医薬品等製造所適性管理ガイドライン，厚生省 (1993)
- 7) Food and Drug Administration: 21 CFR part 808, 812 and 820 Medical Devices: Current Good Manufacturing Practice (CGMP), Food and Drug Administration (1996)
- 8) Food and Drug Administration: Software Development Activities, Food and Drug Administration (1987)
- 9) 関口隆：新しいプログラマブルコントローラのパログラミングーIEC61131-3 による効率的なプログラミング，コロナ社 (1999)
- 10) Glenford Myers.: The Art of Software Testing, John Wiley & Sons, Inc. (1979)
- 11) Boris Beizer: Software Testing Technique second edition, Van Nostrand Reinhold (1990)
- 12) ISO TC176 国内対策委員会監修：ISO9000 要求事項及び用語の解説，日本規格協会 (2002)
- 13) Stephen Berczuk and Brad Appleton: Software Configuration Management Patterns, Addison-Wesley (2003)
- 14) 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なコンピュータ・バリデーション」，情報処理学会論文誌, 45-12 (2004)

[著者紹介]

高橋 正和 (正会員)

1988 年立教大学理学部物理学科卒業。同年石川島播磨重工業 (株) 入社。2002 年 (株) ギャラクシーエクスプレス出向。1998 年筑波大学大学院経営システム科学専攻修了。2002 年同大学院博士課程修了。博士 (システムズマネジメント)。2005 年島根大学総合理工学部数理・情報システム学科助教授、(株) ギャラクシーエクスプレス顧問。情報処理学会、電気学会等の会員。