

コンピュータ化システム適正管理 ガイドラインに基づく査察について

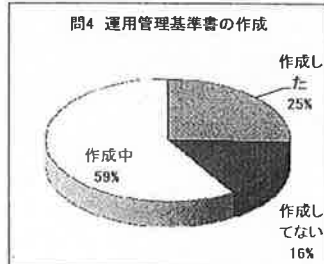
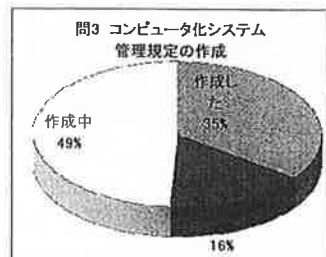
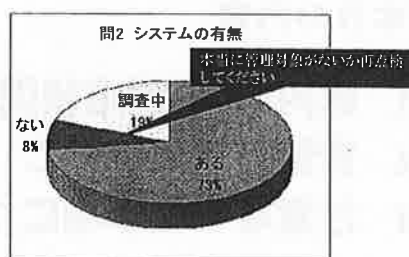
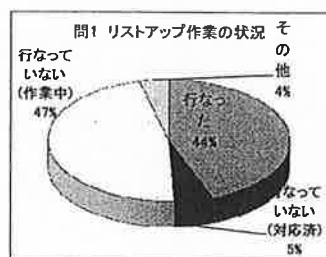
平成24年1月13日(金)
富山県厚生部くすり政策課

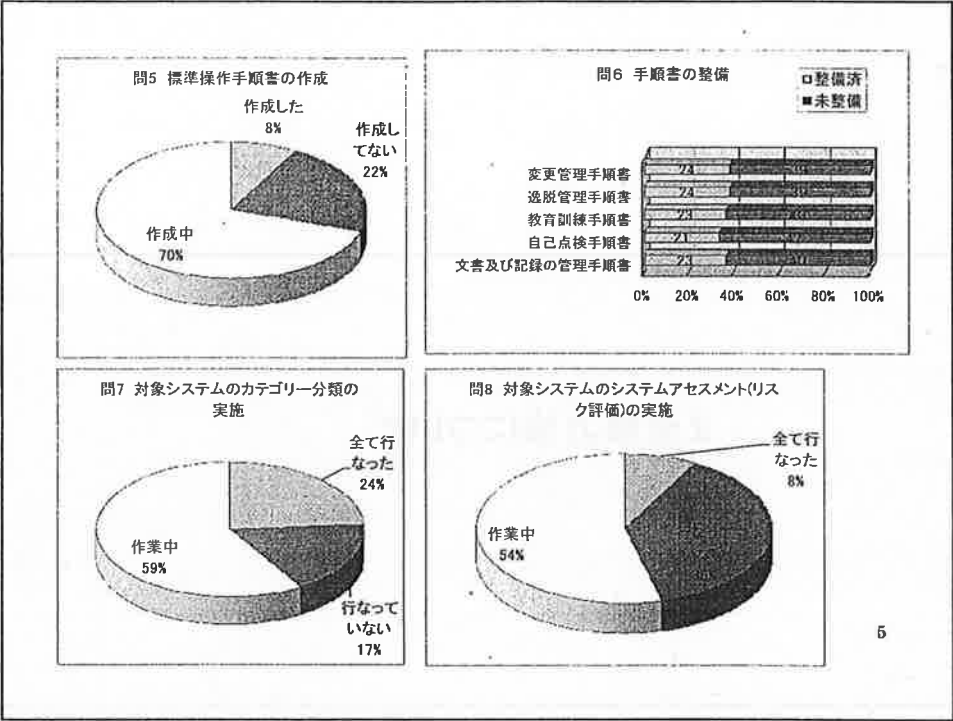
本日の内容

1. 県内のCSV対応状況
2. 査察方法について
3. 注意すべき事項について

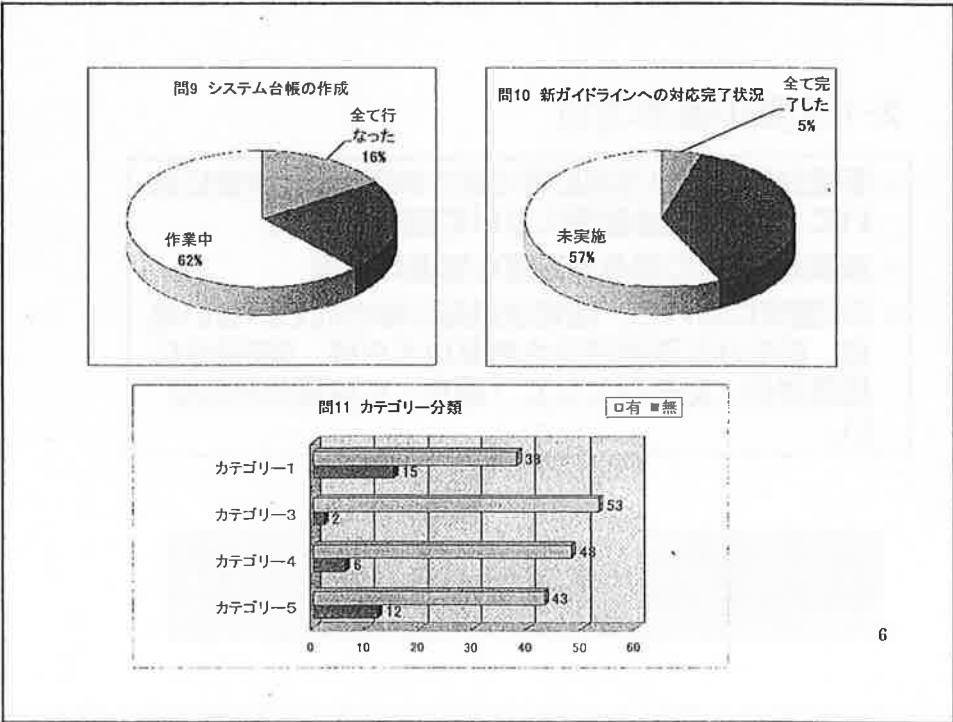
1. 県内のCSV対応状況

調査年月:平成23年12月
 対象:富山県内医薬品製造所(83社中75社回答)





5



6

2.査察方法について

2-1.査察の基本方針

- ▶ 平成24年4月1日以降に行うGQP/GMP適合性調査において、CSVの適合状況について調査を行う。
- ▶ 査察前にCSVに係る調査票を事前に提出
- ▶ CSV調査において、適切な対応がなされていない場合、速やかに改善がなされないときは、GMP省令に違反があったものとして「適合」とは認められない。

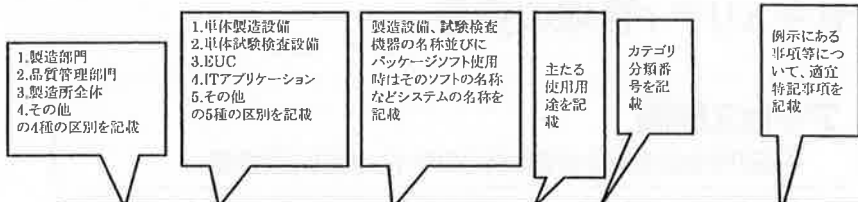
コンピュータ化システムの適正管理は、製造管理及び品質管理を適切かつ円滑に実施するために必要な業務である。

2-2.事前提出書類について

- ▷ コンピュータ化システム一覧表
- ▷ CSV組織図(責任体制)
 - ・ 開発責任者、検証責任者、運用責任者
(GMP組織図に組み入れたもの)
 - ※GMP上、開発・検証・運用の各責任者は、製造管理者の責任の下に位置づけることが望ましい。
 - ※検証責任者は、GMP上のバリテーション責任者の下に位置づけることが望ましい。
 - ※各責任者の任命は、手順書等で適切に規定しておく。
 - ※運用責任者は各部門で完結しているシステムであれば各部門ごとに置いてもよいが、各部門にまたがるシステムの場合は、責任者は1名とすること。
- ▷ ※調査日の7日前までに提出

9

コンピュータ化システム一覧表(記載例)



NO	設置部門	種別	コンピュータ化システムの名称	用途	カテゴリ分類	導入年月日	過去2年以内の変更の有無	備考
1	製造所全体	ITアプリ	〇〇工場生産トータルシステム	生産計画・製造・品質管理	5	2011/4/1	無	パッケージのインストール・構成設定あり
2	製造所全体	ITアプリ	〇〇工場生産管理システム	生産計画・製造・品質管理	4	2011/4/1	無	パッケージの構成設定あり
3	品質管理部門	EUC(エクセルスプレッドシート)	〇〇試験結果計算シート	試験データ解析等	4	2001/4/1	有	自社作成
4	製造部門	ITアプリ	製造実行システム(MES)	製造管理	3	2010/2/1	無	パッケージの単体
5	品質管理部門	ITアプリ	試験管理システム(LMS)	試験検査	3	2010/2/1	無	パッケージの単体
6	製造部門	単体製造設備	電動付造粒機	造粒・乾燥	3	2000/5/2	無	
7	品質管理部門	単体試験検査設備	高速液体クロマトグラフ	規格試験等	3	2007/7/15	無	
8	その他(総務部門)	その他	単体業務パソコン	品質管理書等文書作成・保存	3	2000/5/2	有	定期的記録

10

※ExcelはMicrosoft Office 2003以降のバージョンで開かれたファイル形式で保存されたものに限ります。
 ※Excel 2003以前のバージョンで開かれたファイル形式で保存されたものは、Excel 2003以降のバージョンで開かれたファイル形式に変換する必要があります。

2-3.査察方法

2-3-1. 製造所の概要説明

従来のGMP実地調査開始時の製造所概要説明に加え、コンピュータ化システムについて、説明をお願いします。

▶ コンピュータ化システムに係る説明

- ・ GMP上重要なコンピュータ化システム
- ・ 過去2年以内に導入・更新したシステム

▶ セキュリティ管理

アクセス制限、識別構成要素（ID+PW、生体認証等）
セキュリティ管理に関する記録

▶ バックアップ及びリストア

バックアップの方法、記憶媒体、リストアの方法、リストア後の再開方法

▶ システムトラブル

システムの回復措置

11

セキュリティ管理の実施

アクセス制限

不正アクセスを防止するためのログイン権限の設定等

識別構成要素（ID+PW、指紋、静脈等の生体認証）

PWの定期的な変更、流出防止、異動時の管理等

立入制限

サーバー室のようなハードウェア設置場所の施錠や入退室記録等

セキュリティ管理に関する記録

上記の管理記録を保管すること

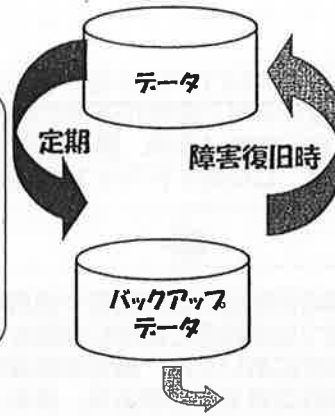
12

バックアップ及びリストア

バックアップ

バックアップの方法

適切な記憶媒体、更新頻度、保管場所、保管期間、期間満了後の措置等
あらかじめ文書化



リストア

リストアの方法

更新のための手続き方法、リストア後の再開方法(確認手順)等
あらかじめ文書化

アーカイブ:外部退避

リストア後のバリデーションについては、システムアセスメントの結果、そのシステムの導入時の検証内容等を考慮して、必要に応じて製造販売業者等の判断で実施する必要があります

13

逸脱(システムトラブル)の管理

- (1) 影響評価と原因究明、再発防止措置
- (2) 逸脱(システムトラブル)発生後にコンピュータ化システムの運用を再開する場合には、復帰稼働が適切に行われていることを確認すること。
 - 予め手順を定めておく
 - ① 回復措置(データのリストアも含む)
 - ② システム停止後の再開手順及び再開時の確認事項
- (3) 逸脱管理の記録の作成と保管

14

保守点検事項の実施

外部の専門業者に保守管理を委託する場合

Q&A 問5

「2. 適用の範囲」に「このガイドラインは、コンピュータ化システムを使用してGQP省令及びGMP省令が適用される業務を行う製造販売業者等に適用する。」とされているが、開発業務や運用業務等を外部の専門業者に委託する場合、このガイドラインの適用は受けないのか。



製造販売業者等が外部の供給者に開発業務や運用業務を委託する場合、このガイドラインに基づき供給者に適切に業務を行わせなければならぬ。また、外部の供給者においては、適切な品質保証のシステムのもとで委託された業務が遂行される必要がある。また、これらを確実にするために、業務委託契約等で、これらの事項について取決めを締結することが望ましい。

医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ使用医薬品等製造所適正ガイドラインに15
関する質疑応答について(平成22年11月21日厚生労働省監視指導・麻薬対策課通知)

2-3. 査察方法

2-3-2. フラントツアー

- ▶ コンピュータ化システムの使用場所にて、各システムのセキュリティ管理状況の確認(アクセス制限、ID/PWの管理)及びテモの実施等

2-3. 査察方法

2-3-3. ドキュメントレビュー

① コンピュータ化システム管理規定、システム台帳及び管理手順書

② 開発業務

開発計画書、要求仕様書(URS)、供給者アセスメント・監査手順書、システムアセスメント実施手順書、リスクアセスメント手順書、機能仕様書(FS)、設計仕様書(DS)、プログラムの作成及びプログラムテスト、システムテスト、受入試験

17

2-3-3. ドキュメントレビュー

③ 検証業務

バリテーション計画書・報告書、設計時適格性評価(DQ)計画書・報告書、据付時適格性評価(IQ)計画書・報告書、運転時適格性評価(OQ)計画書・報告書、性能適格性評価(PQ)計画書・報告書等

④ 運用管理業務

運用管理基準書、標準操作手順書、保守点検事項の実施記録、セキュリティ管理の実施記録、バックアップ及びリストアに関する記録、変更管理手順書・記録、逸脱(システムトラフル)の管理手順書・記録、教育訓練手順書・計画書・報告書、業務継続計画書・作成手順書

18

2-3-3. ドキュメントレビュー

⑤自己点検

自己点検手順書、自己点検実施報告書、自己点検改善記録

⑥コンピュータシステムの廃棄

廃棄計画書、廃棄記録、システム廃棄手順書

⑦文書及び記録の管理

文書及び記録の管理の手順書

19

2-4.GMP適合性評価について

- ◆ 適合⇒評価ランクAのみの場合
- ◆ 概ね適合⇒評価ランクAとB又はBのみの場合
- ◆ 要改善⇒Cが全項目数の半分以下であり、かつDがない場合
- ◆ 不適合⇒上記いずれにも該当しない場合

原則として、次の基準で判定する。

- > 「評価ランクA」
→適切に対応が行われている。(現場で直ちに改善される場合を含む。)
- > 「評価ランクB」
→品質への影響はほとんど問題にならないが、基準の運営上、完全を期するため改善が必要な場合
- > 「評価ランクC」
→品質への影響を否定できず、基準の運営上、完全を期するため改善が必要な場合
- > 「評価ランクD」
→明らかに基準に抵触する場合

20

GMP/GQP適合性調査におけるガイドラインの取り扱いについて

本ガイドラインの管理対象(適用)となるものについては、GMP適合性調査あるいはGQP適合性調査において、GQP省令あるいはGMP省令に適合していることを判断するための基準の1つとなる。本ガイドラインはその標準的な方法を示したものです。

信頼性の確保されていないコンピュータ化システムを使用して業務を行うことは、製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に行われていることが確保されていないこととなり、GMP/GQP適合性評価において不適合に当たると考えられる。

その管理不備事項の内容に応じてGMP省令第8条(手順書等)、第9条(構造設備)、第10条(製造管理)、第11条(品質管理)、第12条(製造所からの出荷の管理)、第13条(バリデーション)、第14条(変更管理)、第15条(逸脱管理)、第18条(自己点検)、第19条(教育訓練)、第20条(文書及び記録の管理)又はGQP省令第10条(適正な製造管理及び品質管理の確保)等に対する違反となる。

21

評価ランクC又はDの場合とは

例えば

- ▶ ガイドライン対象のシステムがあるにもかかわらず
 - コンピュータ化システム管理規定、システム台帳、運用管理基準書、標準操作手順書などが整備されていない。
 - システムを構成するソフトウェアの種類に応じて、あらかじめソフトウェアカテゴリ(バリデーション対象の有無)を決定していない。
 - 製品品質に対するリスクアセスメントが実施されていない。

などが考えられる。最終的には個々に判断するが・・・

22

注意すべき事項について

注意して頂きたい点①

ガイドラインの適用と目的



<適用>

- GMPの適用を受ける医薬品、医薬部外品を製造販売する製造販売業者、製造業者(外国製造業者も含む)

<目的>

- GQP省令又はGMP省令に基づく業務を行うためのコンピュータ化システムの要件を明確にし、コンピュータ化システムが意図したとおりに動作することを保証するため、これを開発する際に必要な事項、これを検証するバリテーションに関する事項及び運用管理に関する遵守事項(バリテートされた状態の維持や廃棄に関する事項等)を定め、GQP省令及びGMP省令の適正な実施の確保を図る。

本ガイドラインでは品質保証責任者や製造管理者等の用語が使われていない。GQPやGMPの責任体制も配慮して役務分担や責任体制をコンピュータ化システム管理規定の中で明らかにする

GQPやGMPの枠の外で、システム管理部門だけが動くことが無いよう配慮

本ガイドラインが適用される業務範囲

	医薬品	医薬部外品		医療機器(体外 診) ・化粧品
		GMP対象の医薬 部外品	それ以外	
GQP省令の 適用範囲				
GMP省令の 適用範囲				

GMP適合性調査の対象とされている外部検査機関については、製造業者等には該当しないが、GMP省令への適合が求められる業務に利用するコンピュータ化システムの管理においては、本ガイドラインの遵守が必要となる。

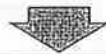
25

注意して頂きたい点②



ガイドラインの位置づけ

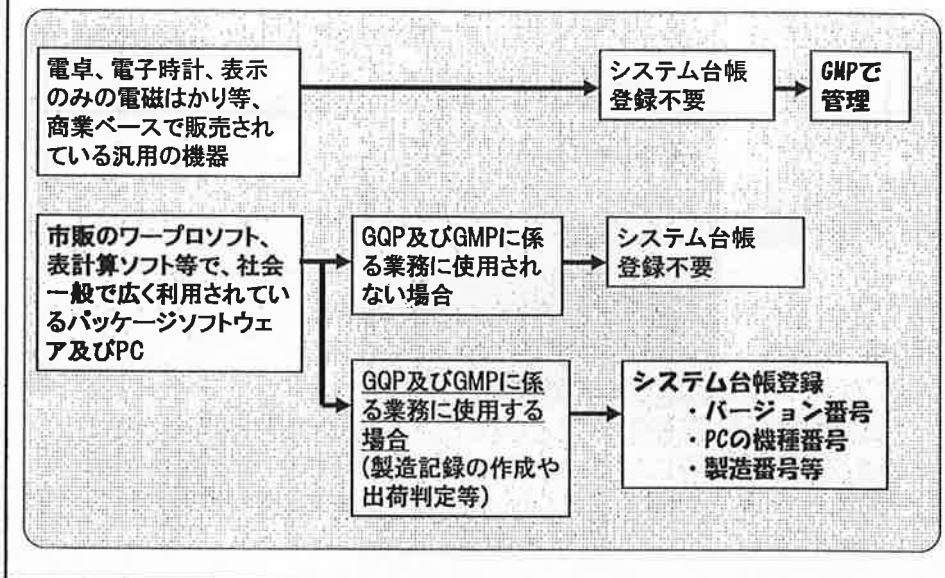
○このガイドラインに示した管理方法は標準的な例を示したものであり、これに代わる方法で、それが同等又はそれ以上の目的を達成できるものである場合には、その方法を用いても差し支えない。



通常GAMPガイドラインに従った運用を行ってればこのガイドラインに適合すると考えられる。
但し、GAMPに従ったシステムであっても、本ガイドラインとの対応関係を説明できるようにしておく必要がある

注意して頂きたい点③

本ガイドラインの管理対象について



基盤ソフトの取扱い



- 単体では機能を発揮せず、アプリケーションソフトが動作するための環境を提供する。(Windows、UNIXなどのOS)⇒カテゴリ1
 - インストールの確認、バージョン・製造番号等の記録は、その上で動作するアプリケーションの検証時に併せて行う。(URS,FS,DSはアプリケーションソフトと併せて設計される、DQもアプリケーションに併せて実施される。IQにおいて、インストールの確認、バージョン・製造番号等を記録するが、IQ計画書、報告書はアプリIQと併せて作成される。OQ,PQにおいてもアプリの動作確認により基盤ソフトも確認されるので、単独で検証することはない)

スプレッドシートの扱い

“コンピュータ化システム”と標記すると一般的にはMESやLIMSといった電子記録を伴うITアプリケーションが念頭に浮かびやすいが、管理対象は機器を含む設備やスプレッドシートにまで及ぶ点について注意が必要である。

特に注意が必要なのはスプレッドシートである。例えば機器や設備類や、前述したMESなどは一担当者が独自に導入することは原則ありえないが、スプレッドシートは一般的なアプリケーションソフトのわずかな知識さえあれば誰でも簡単に作れてしまうことから、管理対象そのものから漏れるリスクが高い。

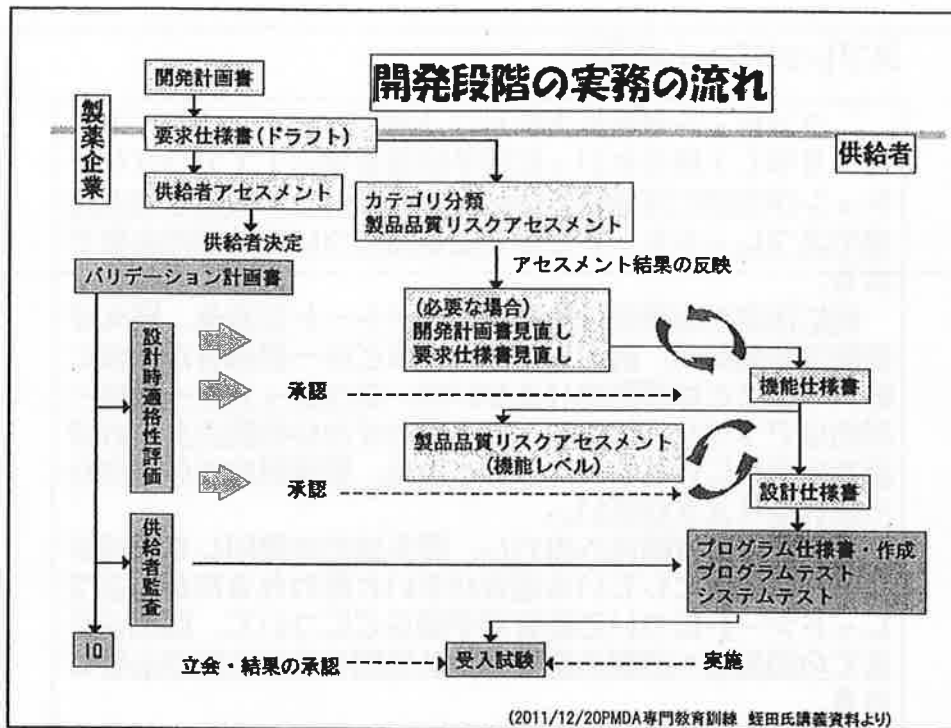
その運用は紙媒体へ出力し、署名または捺印して正式なGMPの記録としている場合が多いと思われるため、スプレッドシートについては管理手順などについて、関係する全ての担当者へ牽制の意味も含め特別な教育実施が必要である。

注意して頂きたい点④

バリデーション計画書について

- ▶バリデーション計画書は、要求仕様書及びリスク評価報告書をもとに作成すること。
- ▶バリデーション計画書の目的は、コンピュータ化システムが運用フェーズへ移行するまで、プロジェクトの品質をどのようにして達成、管理、維持するかを定義することである。
- ▶バリデーション計画書は、リスク評価報告書で評価したコンピュータシステムの重要性、複雑性、規模に応じて、妥当な程度で策定すること。
- ▶バリデーション管理は、プロジェクトの規模に応じて適切に実施すること。また、各業務、技術、規制要求事項を考慮に入れること。

30



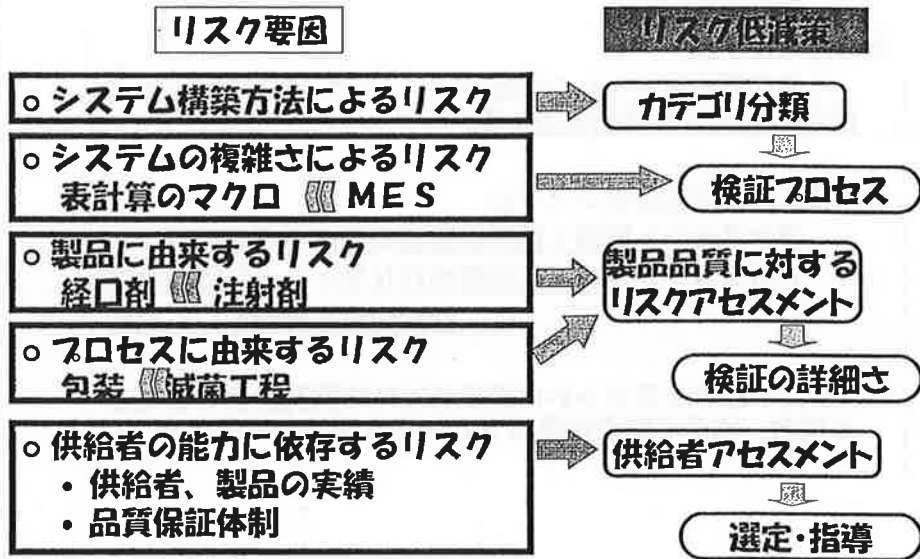
注意して頂きたい点⑤

システムアセスメントは必ず実施すること

開発責任者は、開発、検証及び運用の各段階にて実施すべきそれぞれの内容を定めるために、コンピュータ化システム管理規定に基づき、原則として以下の事項を実施する。

- (1) ソフトウェアカテゴリ分類
- (2) 製品品質に対するリスクアセスメント
- (3) 供給者アセスメント

コンピュータ化システムのリスク要因と
システムアセスメントによるリスク低減



(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

同じカテゴリでもリスクアセスメントにより実施すべき内容は異なる。



<同じカテゴリでもリスクアセスメントにより実施内容が異なることもある>

- ① EUC (エクセル、アクセス等によるスプレッドシートやデータベースの構築)
 - 要求仕様書にすべての機能が記述され、マクロプログラムの内容が容易に印刷できる場合は、機能仕様書・設計仕様書は省略可
- ② 商業ベースで販売される既製パッケージソフトを構成設定 (MES、LIMS、EDMSのシステム化)

34

システムアセスメントの計画及び結果の反映

文書化及び承認

リスクアセスメントの複雑さや、その影響の範囲等を考慮して適切な方法を選択する。

(例えば) 比較的簡単なシステム

アセスメント計画：開発計画書の適切な項に記載

アセスメント結果：仕様書やバリテーション計画書等に、計画の設定根拠として記載

(※) システムアセスメントの結果を受けて開発計画を変更する場合、適切な変更管理の下で開発計画書を改定する。

システムアセスメントの方法について

➤ 製品品質に対するリスクアセスメントや供給者アセスメントについては、システムの規模や性質、製品、どのような供給者か等を考慮してその程度や方法論を決めるべきであるため、ガイドラインでは具体的方法は示していない。

➤ リスクアセスメントの具体的方法については、例えば「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成18年9月1日監麻発第0901004号)の付属書等を参考にしてください。

FMEA(欠陥モード影響解析)法

▶FMEAは、**プロセスやプロセスが結果及び/又は製品性能に与えそうな影響に関して、潜在的な欠陥モードの評価を行う手法**である。いったん欠陥モードが確定されれば、リスク低減を用いて、潜在的な欠陥を除外、阻止、低減、抑制することができる。FMEAは製品とプロセスの理解に依存する。FMEAは複雑なプロセスの解析を可能な段階まで系統的に細分化する。FMEAは重要な欠陥モードや、これらの欠陥を生ずる因子や、欠陥から生じうる影響を要約するための有力な手法である。

▶適用分野

FMEAは、リスクの優先順位付けや、リスクコントロール措置の有効性の監視に用いることができる。

▶FMEAは設備や施設に適用でき、また、製造作業やその製品又はプロセスへの影響を解析するのに用いうる。FMEAは、**システムの脆弱性を生じさせるシステム内の因子/作業を特定する。**

FMEAのアウトプット/結果は、設計の基礎として、又は更なる分析のため、若しくは資源配分の手引きに用いることができる。

37

欠陥モード影響解析(FMEA)の進め方

1. チームの結成

2. 既知及び予想される欠陥モードの特定：

既知の問題のリストを作成し、ブレインストーミングにより潜在的な問題を挙げてゆく...

たとえば、

- 製品が規格から外れる
- 工程が要求される歩留まりを達成できない
- 設備の動作不良
- ソフトウェアの問題

新たに特定された欠陥モードはいつでも追加する

3. 重大性、確率及び検出性の検討

(例示) 造粒設備のFMEA解析シート

リスク優先指数 (RPN=S×P×D)

NO	作業	操作	危険因子・ハザード	原因	対策	重大性(S)		確率(P)		検出性(D)		RPN
						点	理由	点	理由	点	理由	
1	全般	起動	起動しない	PC異常	手動操作	1	手動操作に切り替えることで生産可能	1	防塵ボックスの採用により確率低	1	検出可能	1
2	全般	起動	起動しない	ソフトウェア異常	手動操作	1	手動操作に切り替えることで生産可能	1	可能性が低い	1	検出可能	1
3	全般	ログイン	ログインできない	ソフトウェア異常	手動操作	1	手動操作に切り替えることで生産可能	1	可能性が低い	1	検出可能	1
4	全般	シャットダウン	シャットダウンできない	ソフトウェア異常	強制シャットダウン	1	品質に影響ない	1	可能性が低い	1	検出可能	1

12	生産	アクセス権限	アクセス権限が無効	ソフトウェア異常	手動操作	1	手動操作に切り替えることで生産可能	1	可能性が低い	4	操作可能なため、検出できないときがある	4
13	生産	品目選択	選択ミス	人的ミス	パラメーター確認時にWチェック	7	溶出・崩壊時間に影響の可能性	2	稀に起きる可能性がある	1	検出可能	14
14	生産	パラメーター入力	入力漏れ	人的ミス	ソフトウェアでチェック	1	品質に影響ない	1	可能性が低い	1	検出可能	1

(CSVリスクアセスメント)

S	重大性 (欠陥の結果)	<ul style="list-style-type: none"> ・10 最大⇒品質に重大な影響が及ぶことが予測される (製品が規格外れ、「専門家による意見」は不可能) ・7 高⇒品質に相当な影響が及ぶことが予測される (規格を満たさない、安定性データなし、専門家による意見)は可能) ・3 中⇒品質に軽微な影響が及ぶことが予測される (規格を満たさない、安定性データは得られる) ・1 低⇒製品の品質に影響がないか、又は軽微である (品質は規格内)
P	確率 (欠陥が発生する可能性)	<ul style="list-style-type: none"> ・8 定期的な欠陥 <ul style="list-style-type: none"> ・定期的に発生することが予想される ・4 反復的な欠陥 <ul style="list-style-type: none"> ・低頻度で発生すると予想される ・2 不定期な欠陥 <ul style="list-style-type: none"> ・稀に発生すると予想される ・1 欠陥が考えられない <ul style="list-style-type: none"> ・欠陥の可能性は低い
D	検出可能性 (欠陥を発見する能力)	<ul style="list-style-type: none"> ・4 通常は検出されない <ul style="list-style-type: none"> ・欠陥は見過ごされることがきわめて多く、検出されない (技術的な解決策はなく、手動でのコントロールもできない) ・3 検出されない可能性が高い <ul style="list-style-type: none"> ・欠陥は監視できると思われる (手動のコントロール、スポットチェック) ・2 定期的に検出される <ul style="list-style-type: none"> ・通常、欠陥は検出される (手動によるコントロール、統計的コントロールを用いた日常業務) ・1 常に検出される <ul style="list-style-type: none"> ・欠陥は必ず検出することができ、検出される (モニタリング、技術的な解決策がある)

FMEA：リスクの定量化：重大性

(参考/製造工程管理アセス)

10	危険なほどに高い	欠陥は顧客の死亡又は永久損傷につながる場合がある。
9	極度に高い	欠陥は顧客の損傷につながる場合がある。故障により、承認された規格の不遵守が生じる。欠陥により製品回収につながる可能性が高い。
8	非常に高い	欠陥により顧客に対する副作用 (adverse reaction) につながる場合がある。欠陥によりGMP規制及び製品承認条件の不遵守が生じる。
7	高い	欠陥により顧客による安全性の問題の認識につながる。欠陥により一部の単位が使用不可になる。ビジネス上の理由による製品回収の可能性はあるが、規制当局の要求による製品回収につながる可能性は低い。
6	中等度	欠陥により高度の顧客の不満足と無数の苦情が発生する。欠陥により製品回収につながる可能性は低い。
5	低い	欠陥は単発的な苦情につながる可能性がある。
4	非常に低い	欠陥は製剤自体に関係しない(軽微な包装に関する問題など)ものであり、顧客は容易に克服できる。
3	軽微	欠陥について顧客から通知されることが考えられるが、苦情になるほどのものとは認識されない。
2	きわめて軽微	欠陥は容易に顧客に気付かれない。
1	なし	欠陥が顧客に気付かれることは考えられない。

FMEA：リスクの定量化：発生確率

(参考/製造工程管理アセス)

10	非常に高い:欠陥はほとんど回避不能	1日あたり1回以上又は10単位あたり3回以上の発生確率 ($C_{pk} < 0.33$ 又は $< 1\sigma$)
9		3~4日に1回又は10単位あたり3回の発生確率 ($C_{pk} \sim 0.33$ 又は $\sim 1\sigma$)
8	高い: 反復性の欠陥	毎週1回又は100単位あたり1回の発生確率 ($C_{pk} \sim 0.67$ 又は $\sim 2\sigma$)
7		毎月1回又は1,000単位あたり3回の発生確率 ($C_{pk} \sim 0.83$ 又は $\sim 2.5\sigma$)
6	中等度: 不定期の欠陥	3か月に1回又は1,000単位あたり3回の発生確率 ($C_{pk} \sim 1.00$ 又は $\sim 3\sigma$)
5		6か月~1年に1回又は10,000単位あたり1回の発生確率 ($C_{pk} \sim 1.17$ 又は $\sim 3.5\sigma$)
4		1年に1回又は100,000単位あたり6回の発生確率 ($C_{pk} \sim 1.33$ 又は $\sim 4\sigma$)
3	低い: 比較的稀な故欠陥	1~3年に1回又は10,000,000単位あたり6回の発生確率 ($C_{pk} \sim 1.67$ 又は $\sim 5\sigma$)
2		3~5年に1回又は1,000,000,000単位あたり2回の発生確率 ($C_{pk} \sim 2.00$ 又は $\sim 6\sigma$)
1	ほとんどない: 欠陥は考えられない	5年超に1回又は1,000,000,000単位あたり2回未満の発生確率 ($C_{pk} > 2.00$ 又は $> 6\sigma$)

(参考/製造工程管理アセス)

FMEA: リスクの定量化: 検出性

10	絶対的な不確実	製品が検査されないか、又は欠陥により引き起こされる不良が検出不可能
9	製品が検査されないか、又は欠陥により引き起こされる欠陥が検出不可能	製品がサンプリングされ、検査され、許容品質レベル(AQL)のサンプリング計画に基づいて出荷が許可される
8	きわめて困難	抜き取りサンプルに欠陥がなければ製品は合格とされる
7	製品がサンプリングされ、検査され、許容品質レベル(AQL)のサンプリング計画に基づいて出荷が許可される	製品は工程中に100%人手により検査される
6	困難	製品は合否判定用又は他の不良品識別用ゲージを用いて100%人手により検査される
5	抜き取りサンプルに欠陥がなければ製品は合格とされる	工程中に何らかの統計的プロセスコントロール(SPC)を使用し、製品は工程外で最終検査される
4	非常に低い	SPCを使用し、規格外の条件に対して直ちに対応が図られる
3	製品は工程中に100%人手により検査される	効果的なSPCプログラムが適用され、工程能力指数(C_{pk})は1.33超である
2	低い	すべての製品が100%自動的に検査される
1	製品は合否判定用又は他の不良品識別用ゲージを用いて100%人手により検査される	欠陥は明白であり、100%自動的に検査され、検査設備の定期的なキャリブレーションと予防保全が行われている

重大性/確率/検出性 (SPD)

(参考/製造工程管理アセス)

ランキング	重大性(S)	確率(P)	検出性(D)
1	設計上の最終的な製品性能に対して無視できる影響	これまで起こったことがなく、今後も起こる可能性は低い	常に製品が顧客に届く前に欠陥を検出することができる
3	患者/ユーザーが不便(容器が開けられないなど)を感じる可能性がある程度予想される		偶然及び系統誤差のいずれについても99%を上回る信頼度で検出できる
4	患者/ユーザーに医学的介入を必要としない不快感(注射時の痛みや短時間の発熱など)をもたらす可能性がある程度予想される	少量生産品: これまで起こったことはないが起こる可能性はあるか、又は同様の製品で起こったことがある 大量生産品: 2年に1回程度、問題が起こっている	系統誤差に対する検出の信頼度は95%超と高い 偶然誤差に対する検出の信頼度は95%未満と低い
6	故障により、患者/ユーザーに医学的介入を必要とする非永久的な症状(抗生物質を必要とする感染など)を引き起こす可能性がある程度予想される	少量生産品: 5年に1回程度起こっている 大量生産品: 年1回以上起こっている	
8	故障により、患者/ユーザーに永久損傷(麻痺、昏睡など)を引き起こす可能性がある程度予想される	問題は年3回以上起きている	偶然又はきわめて軽微な誤差が検出される信頼度はなく、たとえば95%未満
10	故障により、患者/ユーザーの死亡を引き起こす可能性がある程度予想される	バッチバイアル/事象の > 1%で起きている	顧客に届く前に欠陥を検出することは事実上不可能。

欠陥モード影響解析 (FMEA)

項目又は工程のステップ	予想される欠陥モード	予想される欠陥の影響	重大性	潜在的な原因	発生確率	現行のコントロール	検出可能性	RPN	推奨される処置	責任部署及び目標期日	取られた処置「後」	発生確率	重大性	検出可能性	RPN

一次アセスメント

【CSVの分析】

RPNが12を超えれば処置をとる
 条件付き受容⇒12>RPN>=6
 受容できる⇒6>RPN>=1

RPNが高い時は、リスク低減措置を行い、二次アセスメントを行う。リスクが高いまま放置しない。

〈参考〉【製造工程の分析】

- ・RPNが100を超えれば処置をとる
- ・重大性が5を上回れば処置をとる
- ・処置後に残留する重要パラメータ；より厳格なコントロールが必要

注意して頂きたい点⑥

開発段階で作成が規定された文書

活動内容、作成文書	GLに規定された作成者/実施者	実際に想定される作成者、承認者	
		作成者	承認者
開発計画書	製造販売業者等	開発担当者	製造管理者
要求仕様書	開発責任者	開発担当者	開発責任者
システムアセスメント(計画書/報告書)			
機能仕様書	開発責任者が供給者に作成させる	供給者	
設計仕様書(HW, SW)			
プログラム仕様書	供給者	供給者	承認：供給者の責任者 確認：開発責任者 等
プログラムテスト計画書(報告書)			
システムテスト計画書(報告書)			
受入テスト(計画書/報告書)	開発責任者が供給者に実施させる	供給者	開発責任者(検証責任者：確認)

46

(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

注意して頂きたい点⑦

検証段階及び運用段階で作成が規定された文書

	活動内容、作成文書	GL規定の作成者	実際に想定される作成者、承認者	
			担当者/作成者	承認者
検証段階	バリテーション計画書	検証責任者	検証担当者	検証責任者
	DO計画書、報告書			
	IO計画書、報告書			
	OO計画書、報告書			
	PO計画書、報告書			
	バリテーション報告書			
運用段階	運用管理基準書	製造販売業者等	運用担当者	製造管理者
	標準操作手順書	—	運用担当者	運用責任者
	自己点検報告書	あらかじめ指定した者	自己点検責任者	製造管理者
	廃棄計画書、	製造販売業者等	廃棄の責任者	製造管理者
	廃棄の記録	廃棄の責任者	廃棄の責任者	製造管理者

47

(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

注意して頂きたい点⑧

システム台帳について

資産番号	設置場所	コンピュータ化システム		機能	搭載されているハードウェア		ソフトウェア	GMP要否	カテゴリ	CSVの取組	導入年月日	検証年月日	備考
		ID	名称		ID	名称							
1234-5	A棟 固形製剤	S-001	固形製剤製造実行システム	データ管理	P-1001	データサーバ	MES ver3.34	あり	4	ファイナリアル	2009/01/01	2009/01/31	
	A棟 固形製剤	S-001	固形製剤製造実行システム	秤量工程管理	P-1011	秤量PC	クライアント	あり	3	ファイナリアル	2009/01/15	2009/02/15	
	A棟 固形製剤	V-9001	オートクレープ	温度制御	PLC	不明		あり	3	設備に含む	2009/01/19	2009/02/15	

既存設備の場合、PLCの機種No.等の特定は困難

運用管理にはカテゴリは不要、変更時の再バリテーション時に必要

- 作成にあたって
 - ITシステムと設備機械、スプレッドシートなど、全て同じ様式に登録することが困難な場合もありうる

48

(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

注意して頂きたい点⑨

運用管理に関する文書の作成



運用管理基準書

運用管理の方針・手順
を書いた文書

他の文書名を
用いても良い

管理規定とあわせてシス
テム管理基準とすること
も一案

- 運用に関する責任体制と役割
- コンピュータ化システムの操作
- 保守点検管理
- セキュリティ管理
- バックアップ及びリストア
- 変更の管理
- 逸脱(システムトラブル)の管理
- 担当者の教育訓練
- 自己点検

49

注意して頂きたい点⑩

変更の管理(手順と考え方はGMPと同様)

1. 変更の影響を評価

必要に応じて再バリテーションを実施

2. 標準操作手順書の変更

3. 変更内容の周知(教育訓練)

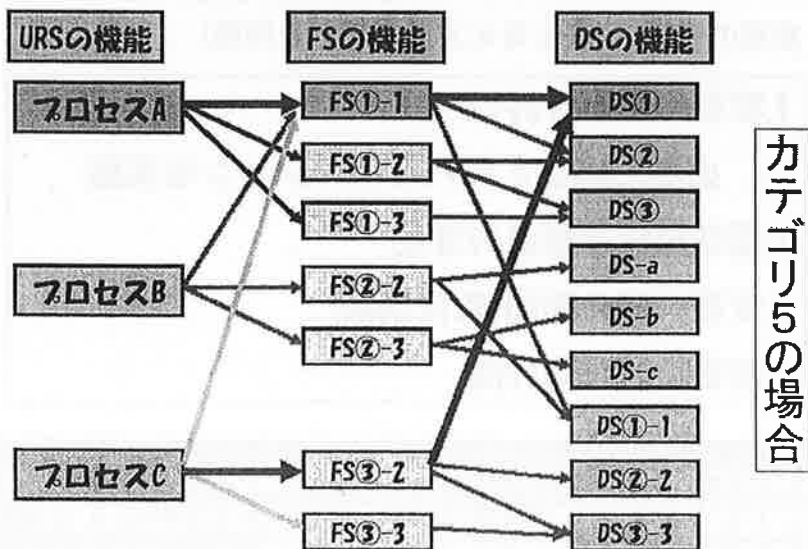
4. 変更の記録の作成

GMPに関するシステムの変更は、GMPにおける変更の
管理を経て実施する。GQPに関するシステムの変更も、
GQP上の仕組みの中で変更管理を実施。

トレーサビリティマトリックス(TBX)の作成について

- > 変更の際して、各フェーズにあげた多くの成果物間の整合性を完全に保つことはそうたやすくはない。そこで、成果物間の整合性をトレースするためのテーブルであるトレーサビリティマトリックスを常に作成し、メンテナンスすることが必要である。
- > これはコンピュータシステムの開発又は導入中に作成する各種のドキュメントに関して、1つの変更要求がどのように関係し、管理、維持しているか、またどのように変更がテストされ、結果を管理しているかをまとめた成果物である。
- > 例えば、要求仕様書の何章の何番が、機能仕様書の何章の何番に対応し記載され、さらに設計仕様書の何章の何番に記載されているかを明らかにするのである。多くの場合、ソフトウェア開発は成り行きに任せ、後半の成果物ほど現実を現しているが、前の段階の成果物をそれに呼応して変更することは少ない。

プログラム変更の影響について



(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

注意して頂きたい点⑪

システムの廃棄について

目的：真正性、見読性、保存性、セキュリティの維持

- コンピュータシステムの廃棄計画書
- (1) 責任者及び担当者
 - (2) 廃棄対象とするコンピュータシステム
 - (3) データの移行に関する事項
 - (4) セキュリティに関する事項
 - (5) コンピュータシステムの廃棄方法
リスクアセスメント、スケジュール、具体的な廃棄の方法
 - (6) 廃棄完了の判断基準

↓
廃棄記録の作成

PLC等でパラメータを入力し、生産機械をコントロールする機能のみで、記録として見読性の確保等が必要ない場合には単純に生産機械の廃棄として実施すればよい場合などさまざまであり、必ずしも全てのコンピュータ化システムについて廃棄計画書が必要になるとは限りません。

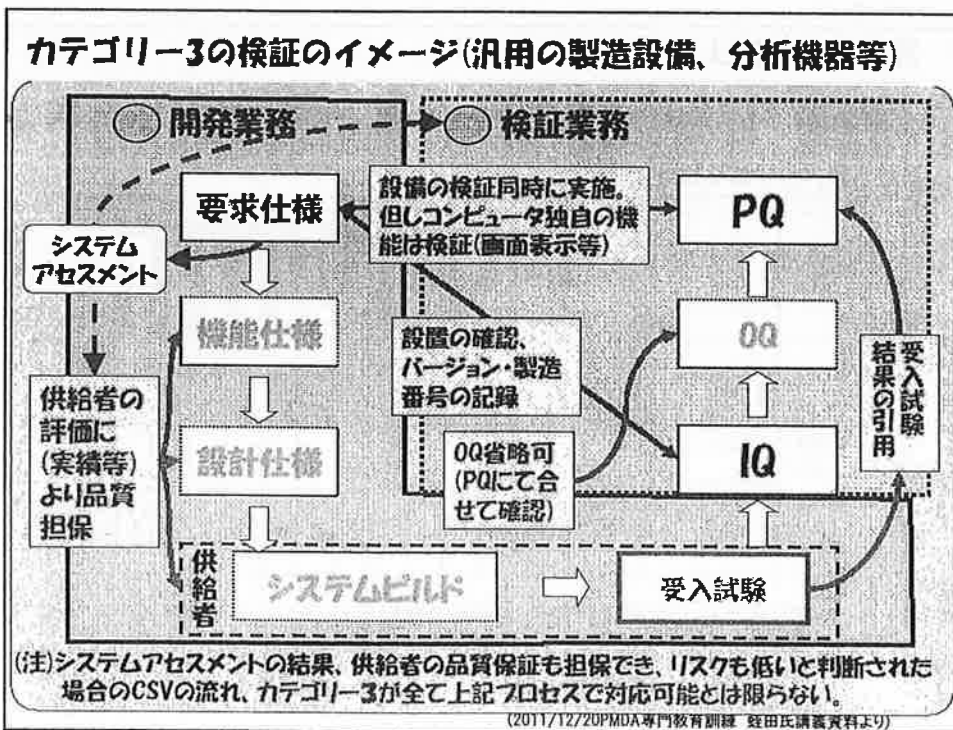
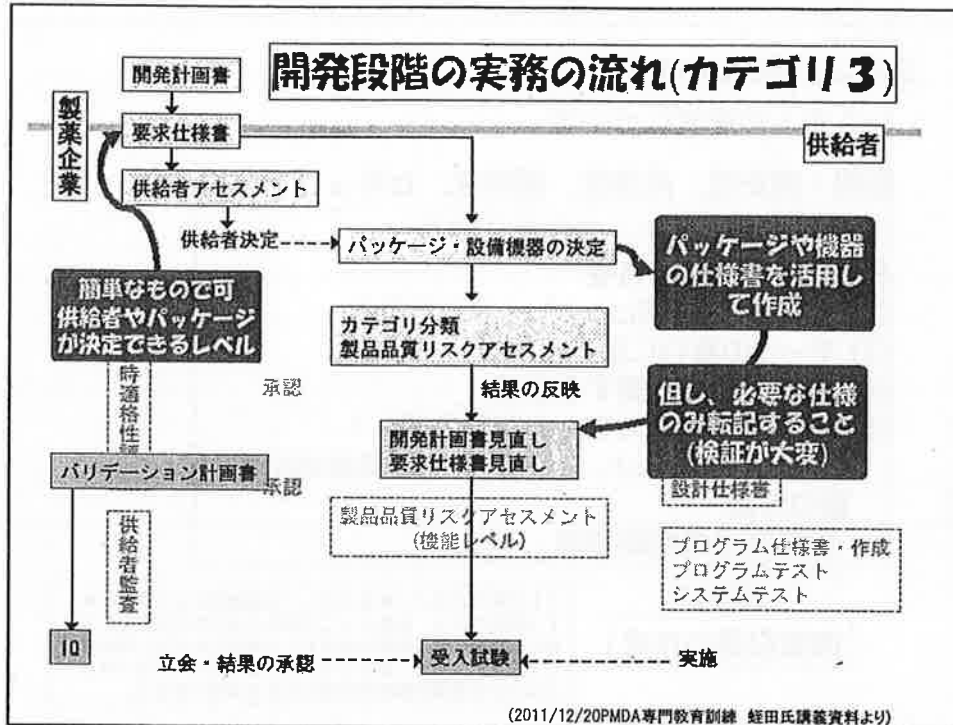
注意して頂きたい点⑫

製造設備、試験検査機器の事例

(単体であっても、製造設備又は試験検査機器にシステムが搭載されている場合は、カテゴリ3の管理対象となる。)

カテゴリ	内容	開発計画書	リスク評価	台帳登録	要求仕様(URS)	機能仕様(S)	設計仕様(S)	供給者監査	バリシオン計画書・報告書	設計時適合性評価(%)	振付時適合性評価(%)	運転時適合性評価(%)	性能適合性評価	運用管理手順	文書管理	
3	商業ベースで販売されている既製のパッケージソフトウェアで、それ自体は業務プロセスに合わせて構成設定していないソフトウェア (実行時のパラメータの入力のみで調整されるアプリケーション等は本カテゴリに含まれる)	製造、分装、検査、機器、装置、設備等に搭載されるシステム	◎	◎	◎	◎3	△	-	△	◎3	-	◎2	△	◎3	◎3	◎
		単独のコンピュータシステム	◎	◎	◎	◎	-	-	△	◎	-	◎2	-	◎	◎	◎

3 設備に合わせて仕様の設定及び機能の検証を行うことで差し支えない。単純なシステムに関しては校正で代用することも可



(既存システムの対応)

問2

「1.2 コンピュータ化システムの取り扱い」でこのガイドライン施行日以前に開発、運用が開始されているシステムであって「コンピュータ使用医薬品等製造所適正ガイドライン」に示された方法又はそれに代わる方法で開発、検証が行われていないシステムについては、当該システムの適格性を確認する必要があるとされているが、どのような方法で実施すべきか。

回答2

適格性を確認する方法として、

- ①当該システムの開発時の仕様書などの文書類や記録類に遡って、その適格性を検証する方法
- ②現在の使用目的に適合した要求仕様やそれに準じる文書との適格性を確認する方法等
- ③適格性の確認にあたっては、現在の運用における記録類の照査や定期的レビューの結果を利用してもよい。

なお、使用目的に適合した要求仕様やそれに準じる文書とは、例えば、当該のコンピュータ化システムに関する「標準操作手順書」や、そのコンピュータ化システムが適用される製造プロセスに関する製造指図書等が考えられる。これらの文書に基づいて適格性を検証する場合は、この両文書を合わせて要件を確認するなど、検証項目に漏れない様な配慮も必要である。

製造販売業者等は自社の品質保証に関するポリシーやリスク評価の結果等を考慮し、「コンピュータ化システム管理規定」等はその対象や実施方法、検証項目等に関する基本的な考え方を定め、それに基づき実施すること。

57

医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ使用医薬品等製造所適正ガイドラインに関する質疑応答集について(平成27年10月21日厚生労働省監視指導・麻薬対策課通知)

但しPLCの場合(Q&A No. 46)

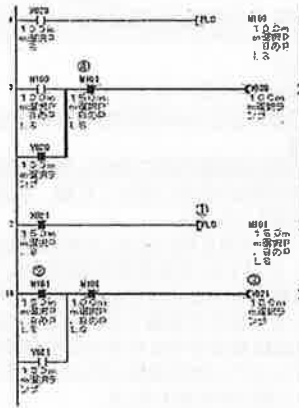
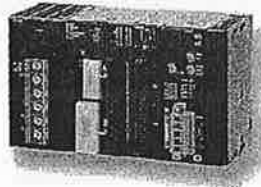
このガイドラインで新たに適用の範囲とされたファームウェアやPLC等の既存のシステムについては、どのような取り扱いが必要となるか。

既存のシステムについては当該設備としてのバリテーションが適切に実施されている場合は、コンピュータ化システムもバリテートされたものとみなしても差し支えない。ただし、当該設備において、システム上の障害の発生が考えられる場合は、改めてバリテーションを実施する必要がある。

医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ使用医薬品等製造所適正ガイドラインに関する質疑応答集について(平成27年10月21日厚生労働省監視指導・麻薬対策課通知)

PLCについて

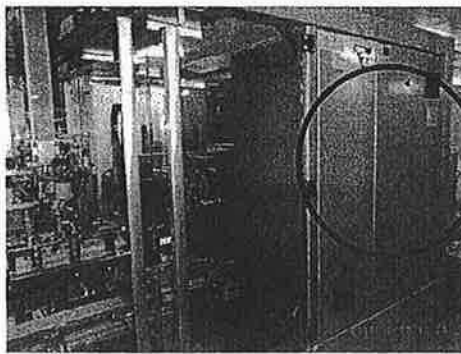
- Programmable Logic Controller
- シーケンス制御装置(タイマー+リレーの概念)
プロセス(シーケンス制御)を
ラダープログラムで実現する
- 制御周期
DCS: 1秒程度
PLC: 1ミリ秒程度



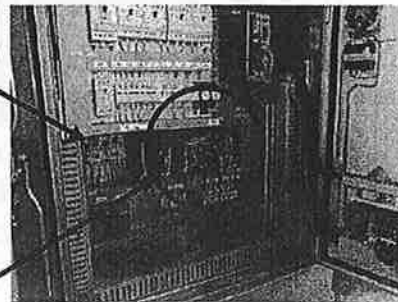
PLCのラダープログラム

(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

PLCはどこにある



自動包装機の例



(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

注意して頂きたい点⑬

表計算ソフトの検証(Q&A No. 39)

表計算ソフトの計算式、あるいはマクロはガイドラインのどのカテゴリが適用されるか。

表計算ソフトのカラムに計算式を設定した場合は、一般的にはカテゴリ4として検証を行う必要がある。また、マクロはプログラムの一種と考えられることからマクロを設定した場合はカテゴリ5としてマクロの動作を検証する必要がある。

単純な機能⇒「期待される結果」も限定される

開発計画、URS、FS、DS、
バリテーション計画(IQ~PQ)
を一つの文書として作成

IQ,
PQ

バリテーション報告書

PLCのラダープログラムも同様

医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ使用医薬品等製造所適正ガイドラインに関する質疑応答案について(平成27年10月21日厚生労働省監視指導・麻薬対策課通知)

(2011/12/20PMDA専門教育訓練 蛭田氏講義資料より)

スプレッドシートの事例

(エクセル等のセルに計算式の関数のみを設定し、データ解析を行っている場合は、カテゴリ3又は4となる。マクロを設定するとカテゴリ4又は5である。)

カテゴリ	内容	開発計画書	リスク評価	台帳登録	要求仕様(URS)	機能仕様(FS)	設計仕様(DS)	供給者監査	書・報告書	バリテーション計画	設計時適合性評価	据付時適合性評価	運転時適合性評価	性能適合性評価	運用管理手順書	文書管理
4	構成設定したソフトウェア ユーザの業務プロセスに合わせて構成設定したソフトウェア(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)。但し、ソフトウェアコードを変更した場合はカテゴリ5とする	◎	◎	◎	◎	○	○	○	◎	-	◎	○	◎	◎	◎	◎

(備考)設計仕様、システム構築に関する文書は供給者が管理してもよい

62

「コンピュータ化システムガイドライン適正管理ガイドライン入門」参照 欄じほう

〇〇錠溶出試験計算用スプレッドシート開発計画書・要求仕様書(URS)・機能仕様書(FS)・設計仕様書(DS)・バリデーション計画書

1.開発計画

(1)開発の目的

〇〇錠の溶出率を自動計算するスプレッドシートを作成する。

(2)開発条件

①使用形態

MS-Excel上のスプレッドシートとして作成する。

②関連法規制

(3)責任者、担当者と役割

①開発責任者:富山一郎(本計画書の承認、スケジュール管理)

②開発担当者:立山二郎(スプレッドシートの作成)

③検証責任者:高岡三郎(バリデーション計画の承認)

④検証担当者:黒部四郎(バリデーション計画の立案、バリデーション報告書の作成)

(4)開発スケジュール

(4)-1:スプレッドシートの完成 2012年1月13日

(4)-2:検証完了 2012年2月13日

63

2.要求仕様(URS)

(1)標準品の溶液及び溶出試験液の吸光度から溶出率を算出する。

(2)別途入力する溶出率基準値と比較し、合否の判定結果を表示する。

3.機能仕様(FS)

(1)一錠中の表示量、標準品の秤量、溶出試験液の採取量、希釈後の液量を入力し、溶出率を計算する。

(2)標準品はn=3で秤量し、それぞれの吸光度を測定後、平均値及び相対標準偏差を計算する。

(3)溶出試験液は、6液分同時に計算する。

(4) (1)で計算した溶出率を溶出率基準値と比較し、溶出率基準値を上回った場合は「○」を、基準値以下の場合は「×」を表示する。

4.設計仕様(DS)

(1)入力値:(n=1で入力)一錠中の表示量、標準品の秤量

(n=6で入力)溶出試験液の採取量、希釈後の液量、吸光度

(2)計算式:溶出率(%)= $W_s \times (A_r/A_s) \times (V^0/V) \times (1/C) \times 45$

W_s :標準品の秤量、 C :一錠中の表示量

V :溶出試験液の採取量、 V^0 :希釈後の液量

(3)結果の表示:溶出率(n=6の各サンプルに対応させて表示)

結果印刷の際の印刷範囲を指定する。

(4)ワークシートはロックする。

(5)ファイル名は、「〇〇錠溶出率ver.1.0.xls」とする。

5.バリデーション計画

- (1)当該スプレッドシートのファイル名、バージョンを確認し、記録する。
- (2)検証担当者が**計算式を表示したシートを印刷し、定義式と比較し間違いがないことを確認する。**
- (3)印刷したシートは、エビデンスとして、確認内容、日付を記載の上、検証担当者が署名する。
- (4)**計算を電卓等別の計算機で確認し、数値に誤りがないことを確認する。**
- (5)**合否判定に誤りのないことを確認する。**
- (6)計算したシートを印字し確認の事実、確認日付を記載の上、検証担当者が署名する。
- (7)詳細な検証事項は、「バリデーション要領書兼結果記録書」に記載する。

(起案:開発担当者/検証担当者) (承認:開発担当者/検証責任者)

65

〇〇錠溶出試験計算用スプレッドシートバリデーション報告書

(1)バリデーションの目的

〇〇錠の溶出率を自動計算するスプレッドシートが、計画通り作成され、期待される結果が得られることを検証し、記録する。

(2)関連法規制

以下の法規制・基準に基づく。

(3)責任者、担当者と役割

- ①検証責任者:(バリデーション計画書の承認)
- ②検証担当者:立山二郎(スプレッドシートの立案、検証結果の確認、報告書の作成)
- ③検証実務担当者:高岡三郎(スプレッドシートの検証と結果の記録)

(4)スプレッドシートの仕様

(4)-1:要求仕様 (4)-2:機能仕様 (4)-3:設計仕様

(5)バリデーション結果

個々の検証結果については、「別紙 バリデーション結果記録書」に示した。すべての検証項目について適合の結果が得られ、計画した通りのスプレッドシートであることが確認できることによって、本スプレッドシートは実運用可能であると判断する。

(報告:検証担当者)(承認:検証責任者)(確認:開発担当者)

別紙 バリデーション結果記録書

検証No	確認事項	確認箇所	判定	確認者	エビデンス
1	ファイル名は「〇〇錠溶出率ver1.0.xls」か	-	OK	雄山花子	-
2-1	入力ができるか	一錠中の表示量	OK	雄山花子	-
2-2	入力ができるか	標準品の秤量	OK	雄山花子	-
2-4	入力ができるか	希釈後の液量	OK	雄山花子	-
3-1	計算式は定義式と間違いないか	標準の吸光率(Ws1)	OK	雄山花子	別紙1
3-4	計算式は定義式と間違いないか	相対標準偏差	OK	雄山花子	別紙1
3-5	計算式は定義式と間違いないか	溶出率(Ar1)	OK	雄山花子	別紙1
3-11	計算式は定義式と間違いないか	判定	OK	雄山花子	別紙1
3-12	計算式は定義式と間違いないか	平均溶出率	OK	雄山花子	別紙1
4-1	計算値は電卓による計算値と間違いないか	標準の吸光率(Ws1)	OK	雄山花子	別紙2
4-4	計算値は電卓による計算値と間違いないか	相対標準偏差	OK	雄山花子	別紙2
4-5	計算値は電卓による計算値と間違いないか	溶出率(Ar1)	OK	雄山花子	別紙2
5-1	合否判定に誤りはないか	Ar1	OK	雄山花子	別紙2
6	結果印刷の際の印刷範囲は適切か	-	OK	雄山花子	-
7	セルはロックされているか	-	OK	雄山花子	-

67

別紙 計算式の確認結果(1)＜Excelシート通常画面表示＞

Excel spreadsheet showing calculation results for validation. The spreadsheet includes columns for '標準品の秤量', '1錠中の含量', '溶出液の液量', '標準の吸光率', '検体の吸光率', '検体の溶出率', '平均', and '相対標準偏差'. It also includes a table for '検体の吸光率' with columns for '検体', '吸光率', '判定', and 'O(判定基準値)'. The '平均溶出率' is calculated as 95.0.

標準品の秤量	1錠中の含量	溶出液の液量	標準の吸光率	検体の吸光率	検体の溶出率	平均	相対標準偏差
Ws1	10	V	WS1	AS1	AS1/WS1	10316	0.77
Ws2	10	V	WS2	AS2	AS2/WS2		
Ws3	10	V	WS3	AS3	AS3/WS3		

検体の吸光率	検体	吸光率	判定	O(判定基準値)
As1	0.0015	10.5	○	10
As2	0.0008	8.0	○	10
As3	0.0009	9.0	○	10
As4	0.0012	12.0	○	10
As5	0.0007	7.0	○	10
As6	0.0018	18.0	○	10

平均溶出率 95.0

別紙 計算式の確認結果(2)<Excelシート関数表示> Shift+Ctrl+@ (画面切替)

		溶出率	判定	Q (溶出率基準)	
鉄料の吸光度	Ar1	0.0915	=K5+C11*C8/C7/C6*45	=IF(D11>G11,"O","X")	B0
	Ar2	0.0908	=K5+C12*C8/C7/C6*45	=IF(D12>G11,"O","X")	
	Ar3	0.09	=K5+C13*C8/C7/C6*45	=IF(D13>G11,"O","X")	
	Ar4	0.0912	=K5+C14*C8/C7/C6*45	=IF(D14>G11,"O","X")	
	Ar5	0.0897	=K5+C15*C8/C7/C6*45	=IF(D15>G12,"O","X")	
	Ar6	0.0712	=K5+C16*C8/C7/C6*45	=IF(D16>G11,"O","X")	
平均溶出率		=AVERAGE(D11:E16)			

お願い

また、コンピュータ化システム適正管理のガイドラインに基づき、対応を完了していない製薬メーカーにおいては、至急必要な作業を行いH24.4.1までに対応を完了されますようお願いいたします。



また、自社にはMESやLIMSなどのシステムを使用していないからといって、ガイドラインの対象のものがないと判断し、現状調査をしていない製薬メーカーにおいては、至急社内でGMP文書を作成、保存しているパソコン、エクセル等でのスプレッドシートの有無、試験機器、製造設備にシステムが搭載されていないか確認してください。



(関連通知)

- ・「医薬品・医薬部外品製造販売業者におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて (平成22年10月21日 薬食監麻薬発第11号)」
*平成24年4月1日より適用(現在は、経過措置期間中)
- ・「医薬品・医薬部外品製造販売業者におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)」について
(平成22年10月21日 事務連絡by監麻課)」

(参考出版物)

- ・「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン解説」
編集 日薬連 品質管理委員会 (じほう)
- ・「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン入門」
著者 蛭田修 大槻宣道 (じほう)
- ・「GAMP5 コンピュータ化システムのGxP適合へのリスクベースアプローチ」
(ISPE)
- ・その他

71

参考情報

○ 医薬品技術セミナー

「既存システムのCSV実施方法」

大森機械工業(株)GMPコンサルタント 江口 眞氏

・平成24年1月23日(月) 13:00~17:00

・富山国際会議場203/204会議室

・入場無料

・申込み/アンリツ産業システム(株)関西支店

TEL06(6391)5202 FAX06(6391)5211

○ 家庭薬開発研究シンポジウム

「PIC/Sとコンピュータ化システム適正管理について」

小林製薬(株)総括製造販売責任者 杉江 正継氏

・平成24年2月22日(水) 13:30~

・パレブラン高志会館 嘉月の間

・入場無料

・申込み/富山県くすり政策課振興開発班

TEL076(444)3236 FAX076(444)3498

72