CSVにおける
システムアセスメント

平成25年8月9日
東薬工品質セミナー

東薬工・品質委員会
蛭田　修

本日の内容

1. システムアセスメントの目的
2. コンピュータ化システム構築において想定されるリスク要因
3. CSVガイドラインで求められるシステムアセスメント
4. 具体的なリスク評価の進め方
5. システムアセスメントとリスクマネジメント

2

本日の内容

1. システムアセスメントの目的
2. コンピュータ化システム構築において想定されるリスク要因
3. CSVガイドラインで求められるシステムアセスメント
4. 具体的なリスク評価の進め方
5. システムアセスメントとリスクマネジメント

3

品質リスクマネジメントの主要原則 (ICH Q9)

- **品質に対するリスクの評価**は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである。
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける**労力、形式、文書化**の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。

4

「品質に対するリスクの評価」

- 品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである。

コンピュータ化システムでは

- 故障や誤動作等の結果として引き起こされる製品（医薬品）の不具合が患者の健康被害に結び付く可能性の高さや、引き起こされる健康被害の重症度を評価する

5

「品質リスクマネジメントの程度」

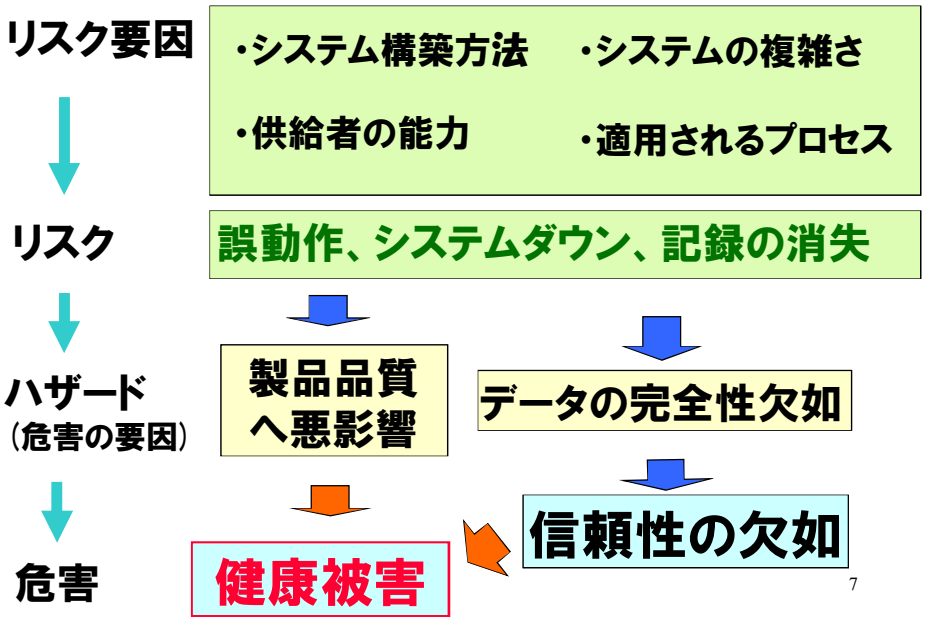
- 品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応すべきである。

コンピュータ化システムに当てはめると

- あらかじめシステムのカテゴリや、対象となるプロセスを明らかにしておくことで、リスクベースのリスク評価が可能となる。

6

リスク要因から危害発生にいたる経過



7

本日の内容

1. システムアセスメントの目的
2. コンピュータ化システム構築において想定されるリスク要因
3. CSVガイドラインで求められるシステムアセスメント
4. 具体的なリスク評価の進め方
5. システムアセスメントとリスクマネジメント

8

コンピュータ化システム構築において想定されるリスク要因

- ✓システムの作成方法・構築方法に基づくリスク
- ✓システムの複雑さによるリスク
- ✓製品に由来するリスク
- ✓プロセスに由来するリスク
- ✓供給者の能力に依存するリスク

9

システム作成方法・構築方法に基づくリスク

実績のあるパッケージソフトウェア	新たに設計や設定したソフトウェア
使用実績の中でプログラムの不都合はメーカーにフィードバックされ、すでに重大なものは取り除かれている	使用経験が少ないため、プログラム上の不都合に気づかず、未だ隠れていることも想定される
一般には低リスク	一般には高リスク

10

システムの複雑さによるリスク

単純なプログラムや機能で構成されるコンピュータ化システム	複雑なシステムや機能のコンピュータ化システム
単純なプログラム 少ないプログラムステップ 少ないプログラムの連携	複雑なプログラム プログラムステップ数の増加 複雑なプログラム間の連携
プログラムミスの潜在する確率は低い	プログラミングのミスが潜在する恐れが高まる
リスクの発生する機会は少ない	リスクの発生する機会は増加する。

11

プロセス（製品）由来のリスク

リスク発生時のインパクト	具体的には
➢ 患者の健康被害に結び付く可能性 ➢ 健康被害の大きさ	・無菌製剤の無菌保証の欠陥 ・生体由来異物の混入 ・製品の取り違え、混入 ・有効性の欠如(有効成分の不足)等

空調システムの例（同一のハード、ソフト）	
低リスク	高リスク
原材料倉庫や小分け包装の作業室等	無菌医薬品の製造室等
同じ不具合でも、その結果としての危害が及ぼす度合いは異なる	

12

供給者の能力に依存するリスク

低リスク	高リスク
•実績のある •社会的に評価の高い •品質システムが機能している(認証取得) •当該分野で評価の高い	•経験の浅い •評価の低い •品質システムが機能していない •当該分野で経験の浅い

13

システムアセスメントにおけるリスク要因

リスク要因	例
システムの作成方法・構築方法に基づくリスク	パッケージ＜＜作りこみソフト
システムの複雑さによるリスク	表計算のマクロ＜＜MES
プロセス由来のリスク	包装工程＜＜滅菌工程
製品由来のリスク	経口製剤＜＜無菌製剤
供給者に依存するリスク	供給者、製品の実績 品質保証体制

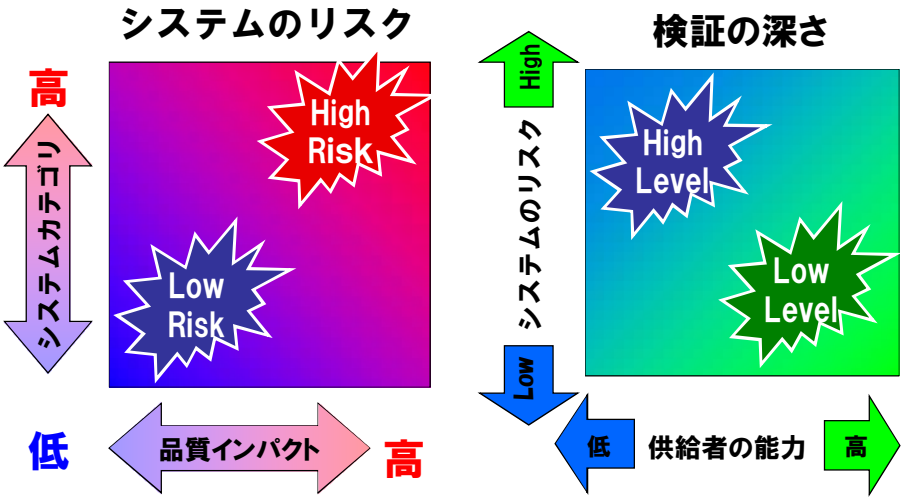
14

各リスク要因におけるリスク低減の方法

リスク要因	リスク低減の方法
システム構築方法に基づくリスク	開発・検証プロセスへ反映 ・構築方法に応じた開発・検証 ・機能数に対応した仕様・検証
システムの複雑さによるリスク	
プロセス由来のリスク	バリデーション計画 ・検証の詳細さ ・チャレンジ試験
製品由来のリスク	
供給者に依存するリスク	供給者の選定、監査方法、指導

15

システムアセスメント



16

コンピュータ化システムにおけるリスクの考え方

（システムの作成方法・構築方法に基づくリスク）

× （システムの複雑さによるリスク）

× （製品に由来するリスク）

× （プロセスに由来するリスク）

× （供給者の能力に依存するリスク）

＝ コンピュータ化システムのリスク

17

本日の内容

1. システムアセスメントの目的
2. コンピュータ化システム構築において想定されるリスク要因
3. CSVガイドラインで求められるシステムアセスメント
4. 具体的なリスク評価の進め方
5. システムアセスメントとリスクマネジメント

18

ガイドラインで求められるシステムアセスメント

4.3項　システムアセスメント
（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

その結果に基づいて開発、検証及び運用の各段階にて実施すべき内容を定める

本ガイドラインにはシステムアセスメントの実施手順や計画及び報告の方法についての明確な規定は示されていない

戸惑いの一つの原因

19

リスク要因とシステムアセスメント項目

リスク要因	本ガイドラインでのリスク評価の方法
システム構築方法に基づくリスク	ソフトウェアカテゴリ分類
システムの複雑さによるリスク	ー
プロセス由来のリスク	製品品質に対するリスクアセスメント
製品由来のリスク	
供給者に依存するリスク	供給者アセスメント

20

（１）ソフトウェアカテゴリ分類

目的：	「システム構築方法によるリスク」を低減する
実施事項：	ソフトウェアカテゴリ分類表に基づいて、機能仕様書や設計仕様書の作成や、供給者監査、運転時適格性評価(OQ)の実施の必要性等について判断する。
システムアセスメントの各プロセスにおけるリスク評価項目が明確化できる	

単純なマクロプログラムの場合（MS-Excel等）：

カテゴリ5に該当
ただし、単純な機能は要求仕様書だけで表現できる。
リスクが十分に小さいと判断される場合もありうる。

このような場合、検証の一部の段階を省略することが可能である。

21

システム構築方法に基づくリスク

カテゴリ		内容	システムの例
1	基盤ソフト	・カテゴリ3以降のアプリケーションが構築される基盤となるもの（プラットフォーム） ・運用環境を管理するソフトウェア	プラットフォーム等 ・OS, データベースエンジン等 運用環境管理ソフトウェア ・ネットワーク監視ツール
2	ー	設定なし	GAMP5に整合
3	構成設定していないソフトウェア	商業ベースで販売されている既製のソフトウェア （業務プロセスに合わせて構成していないもの） （実行時のパラメータの入力等は本カテゴリに含まれる）	・市販のパッケージソフトウェア ・既製のファームウェアアプリケーション ・既製の製造・製造支援設備、分析機器、及びそのシステム
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	・LIMS, MES, ERP, SCADA, DCS,EDMS ・表計算のスプレッドシート等
5	カスタムソフトウェア	・業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア（マクロ等を含む） ・コードを変更したプログラム	・ITアプリケーション ・プロセスアプリケーション ・カスタムラダーロジック（PLC） ・表計算のマクロ等

22

カテゴリ分類表

カテゴリ		内 容		開発計画書	システムアセスメント	システム台帳登録	要求仕様書（URS）	機能仕様書（FDS）	設計仕様書（DDS）	供給者監査	受入試験	バリデーション計画書・報告書	設計時適格性評価（DQ）	据付時適格性評価（IQ）	運転時適格性評価（OQ）	性能適格性評価（PQ）	標準操作手順書	文書管理	備 考
1	基盤ソフト	・カテゴリ３以降のアプリケーションが構築される基盤となるもの（プラットフォーム） ・運用環境を管理するソフトウェア		○1	○1	○1	○1	○1	○1	—	○1	○1	—	◎2	○1	○1	○1	○1	1 アプリケーションに含めて作成，実施（単独で作成する必要はない） 2 インストールの確認，バージョン・製造番号等の記録
2		このカテゴリは設定しない		—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	GAMP5との整合性を考慮し使用しない
3	構成設定していないソフトウェア	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もの（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）	製造設備，分析機器，製造支援設備等に搭載されるシステム	◎	◎	◎	◎3	△	—	△	—	◎3	—	◎2	△	◎3	◎3	◎	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
			単独のコンピュータシステム	◎	◎	◎	◎	—	—	△	—	◎	—	◎2	—	◎	◎	◎	
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，プログラムを変更した場合はカテゴリ５とする		◎	◎	◎	◎	○	○	○	○	◎	△	◎	○	◎	◎	◎	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
5	カスタムソフトウェア	業務プロセスに合わせて設計され，プログラムされたソフトウェア。（アプリケーション上で動作するマクロ等を含む）		◎	◎	◎	◎	◎4	◎4	◎4	○	◎	◎4	◎	◎	◎	◎	◎	4 単純な機能で，URSのみでシステム設計が可能な場合作成(実施)しなくてもよい

◎：必須　○：システムアセスメントの結果による（基本的には必須）　△：システムアセスメントの結果による（基本的には省略）　—：省略可能

本ガイドラインの対象外

本ガイドラインの対象外	・電卓，電子時計，表示のみの電磁はかり等，商業ベースで販売されている汎用の機器 ・製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用されない市販のワープロソフト，表計算ソフト等で，社会一般で広く利用されているパッケージソフトウェア及びPC。なお，それらソフトにより製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用する場合は，本ガイドラインの対象とせず，バージョン番号，PCの機種番号，製造番号の記録等をシステム台帳登録することで良い。

カテゴリ3,4,5のソフトウェア開発の差異

カテゴリ	3	4	5
URS	実現したい仕様・機能を記述 ⇒パッケージ選択	実現したい仕様・機能を記述 ⇒パッケージ選択	実現したい仕様・機能を記述
FS	なし	URSの実現に必要な個々の機能を明確化	URSの実現に必要な個々の機能を明確化
DS	なし	モジュール構成 データの受渡し インターフェース等	各モジュールの機能設計 ファイル・データ構造 ソフトウェア構造等 機能の詳細設計
システム構築	なし	構成設定	プログラム設計 プログム作成(コーディング) デバック
テスト・据付	ハードウェアの設置 ソフトウェアのインストール	ハードウェアの設置 ソフトウェアのインストール システムテスト	単体テスト 結合テスト ハードウェアの設置 ソフトウェアのインストール
受入試験	受入試験	受入試験	受入試験

（２）製品品質に対するリスクアセスメント

目的：コンピュータ化システムにトラブルが発生した場合に、製品品質へ与えるリスクを評価し、その低減を図る
（データの信頼性を含む）

実施手順：
①リスクの抽出
②影響評価
③リスク低減の方法

リスク評価基準：
科学的知見に基づき、患者保護に帰結

25

（２）製品品質に対するリスクアセスメント

具体的な実施方法：

①リスクの抽出：仕様書に記載された機能
- すべてのリスクが抽出できるよう工夫
- 機能仕様や設計仕様が明確になった時点で、機能単位で更に詳細なリスクアセスメントを行うことも考慮

②影響評価：リスク発生の際の製品品質への影響
- 誤作動やエラーが発生した場合の製品品質や記録類の完全性などに与える影響等を工程や機能ごとに検討
- 個々のリスクの程度は患者保護の観点から検討する

③リスク低減
- 詳細な検証の実施、機能の再検討

26

（３）供給者アセスメント

- 目的：供給者に基づくリスクを評価して、低減策をとる
- 方法：実地調査やアンケート等による書面調査
  （場合によってはインターネットや他社からの情報収集等）
- 確認事項：
  - ・システム開発の実績、市場の評価、事業の継続性
  - ・開発体制
  - ・供給者の品質保証システム
- リスク低減の方法
  - ・供給者監査の実施
  - ・品質保証に関する教育の実施
  - ・検証段階での詳細な検証の実施
  - ・場合によっては他の供給者へ変更する

27

リスク評価の考え方（FMEA）

・プロセスに由来するリスク
・製品に由来するリスク

・プロセス
・その他

リスク発生確率 × リスクインパクト × （検出度） ＝ リスク優先度

- システムの構築方法に基づくリスク
- システムの複雑さに基づくリスク
- 供給者の能力に由来するリスク

28

本日の内容

1. システムアセスメントの目的
2. コンピュータ化システム構築において想定されるリスク要因
3. CSVガイドラインで求められるシステムアセスメント
4. **具体的なリスク評価の進め方**
5. システムアセスメントとリスクマネジメント

29

システムアセスメントの文書化

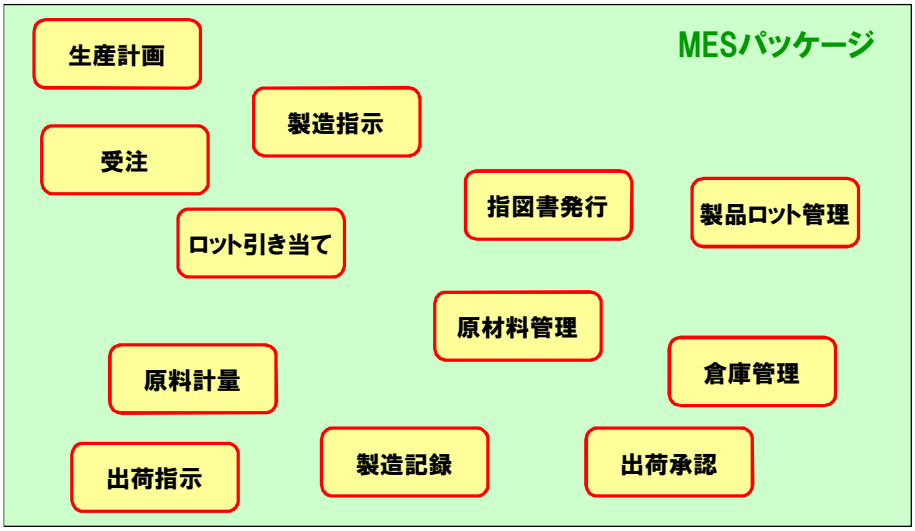
リスクアセスメントの複雑さや、その影響の範囲等を考慮して適切な方法を選択する。

（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：仕様書やバリデーション計画書等
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。

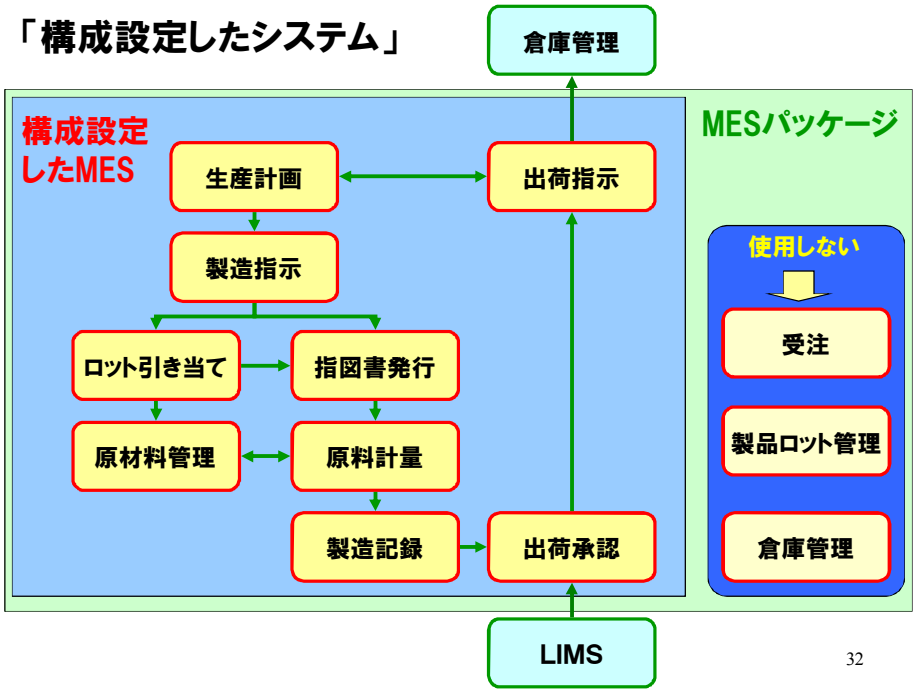
30

カテゴリー分類　・・・・「構成」について



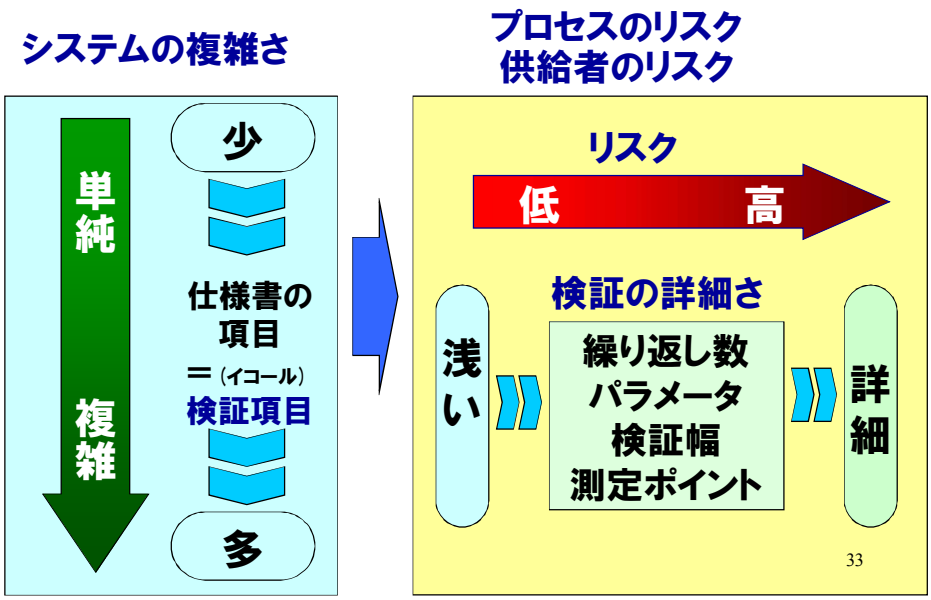
31

「構成設定したシステム」



32

リスクアセスメントに基づく検証方法



打錠機の各運転機能のリスク評価（FMEAの例）

URSの運転パラメータ	リスク評価結果（FMEA）				検証の詳細さ
	重大性（S）	発生確率（P）	検出性（D）	リスク優先度（RPN）	
回転盤回転数	1	1	2	2	浅
撹拌フィーダ回転数	3	1	2	6	浅
打錠圧力	7	1	4	28	詳細
打錠圧力（糖衣錠）	4	1	4	16	中
打錠圧力（OD錠）	10	1	4	40	詳細

34

特性要因図による機能分解の例

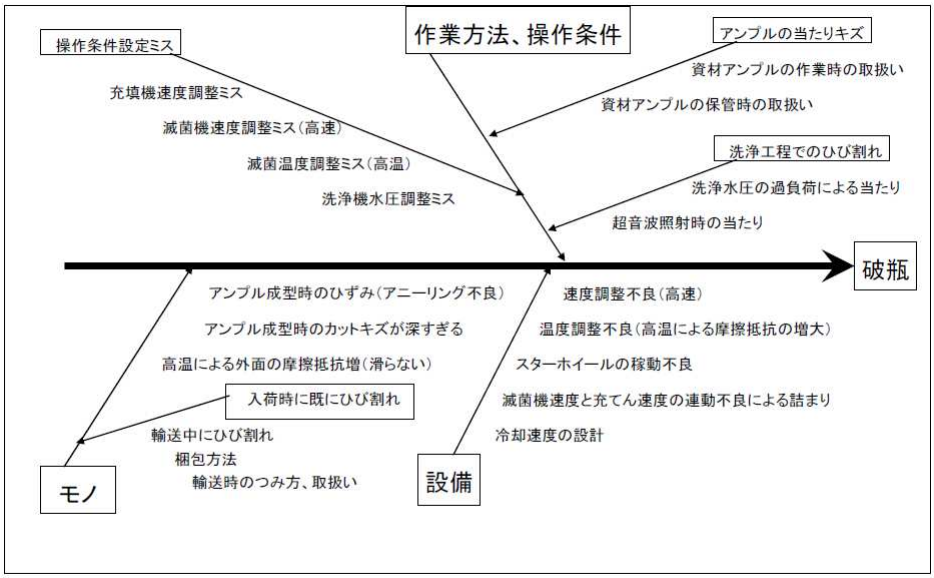


図１　特性要因図　注射剤の充てん工程でのアンプル、瓶の破損 (東薬工HPより)

自動倉庫のURS, FS, DSとリスク評価項目

要求仕様 (URS)		機能仕様 (FS)		設計仕様 (DS)
棚の状態を一覧できる		必要な原材料の保存場所を特定する		原材料の保管されている棚番号を表示する
空いている棚に原材料を置き、棚番号を表示する。		保管場所までスタッカーを移動する		当該の原材料が無い場合は、「無い」ことを表示する
指定した原材料を持ってくる		スタッカーにパレットを載せる		現在のスタッカーの位置と、該当の棚の位置関係を計算する
・・・・・		・・・・・・		該当の棚までスタッカーを移動する
・・・・・		・・・・・・		・・・・・

リスク発生確率の数値化

表３　発生確率（欠陥が発生する可能性）

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
8	高い：反復性の欠陥	毎週１回発生確率
7		毎月１回の発生確率
4		１年に１回の発生確率
3	低い：比較的稀な欠陥	1～3 年に１回の発生確率
2	低い	3～5 年に１回の発生確率
1	ほとんどない：欠陥は考えられない	5 年以上に１回の発生確率

(東薬工HPより)

37

リスクインパクト(重大性)の数値化

表２　重大性（欠陥の結果）

10	危険なほどに高い	欠陥は患者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	欠陥により医療機関、患者による安全性の問題の認識につながる。 欠陥により一部の製品、ロットが使用不可になる。製品回収につながる可能性がある。
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（軽微な包装に関係する問題など）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	
1	なし	

38

(東薬工HPより)

検出性の数値化

表４　検出性（欠陥を発見する能力）

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	全く困難	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	非常に困難	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	やや困難	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	容易	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	比較的容易	効果的な SPC プログラムが適用され、工程能力指数（Cpk）は 1.33 超である
2	極めて容易	すべての製品が 100%自動的に検査される
1	ほぼ確実に検出	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

(東薬工HPより)

検証の深さについて

検証の深さ　URS項目：pH6.0～7.0で制御する

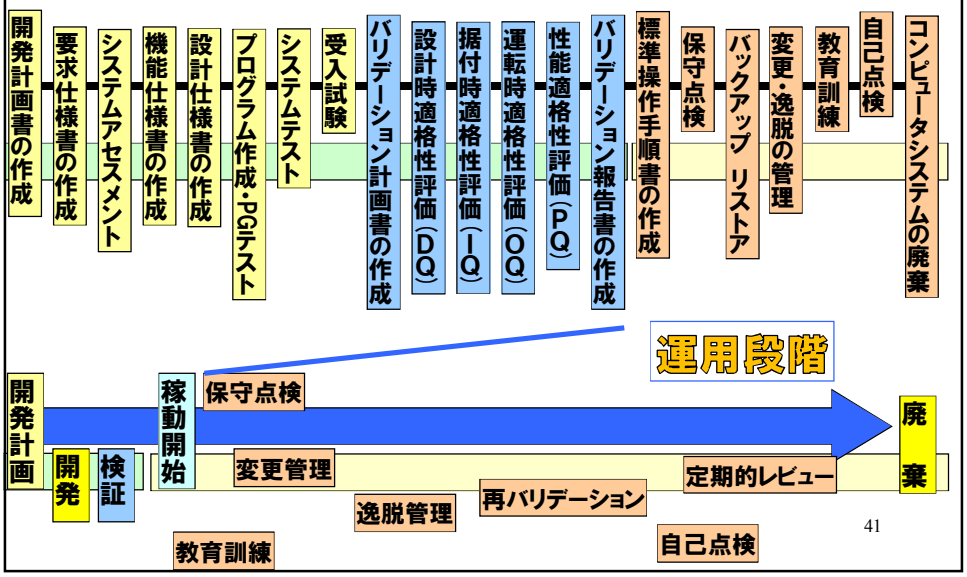
浅 → 深

pH						
5.8	6.0	6.25	6.5	6.75	7.0	7.2
	○		○		○	
○	○	○	○	○	○	○
◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
●	●	●	●	●	●	●

○：n=1で確認
◎：n=3で確認
●：温度環境を変えてn=3で確認

40

コンピュータ化システムのライフサイクルにおける運用段階の位置づけ



41

稼働中のコンピュータ化システムのシステムアセスメント

ガイドライン施行前から稼働しているコンピュータ化システムもシステムアセスメントの対象

- システムアセスメントの結果はシステム台帳に記載
- 運用管理や、再バリデーションの必要性の有無の判断等にフィードバックする

現時点でシステムアセスメントが未完了のシステム

- 優先順位をつけて計画的にシステムアセスメントを進める
- システム台帳等に、予備アセスメントの結果や、次のシステムアセスメントの実施予定等を記載しておく

42

適切な方法で開発、検証及び運用等が行われていないシステムの適格性の確認（Q＆A No.2）

期待される結果が与えることを検証

文書化された仕様 ⇔ システムの性能

- 開発時の仕様書
- 現在の使用目的に合致した仕様

標準操作手順書や製造指図書等も該当

- 適格性確認試験の実施
- システム開発時の記録類
- 運用における記録類の照査や定期的レビューの記録

検証項目に漏れのない様な配慮も必要

43

本日の内容

1. システムアセスメントの目的
2. コンピュータ化システム構築において想定されるリスク要因
3. CSVガイドラインで求められるシステムアセスメント
4. 具体的なリスク評価の進め方
5. システムアセスメントとリスクマネジメント

44

システムアセスメントの目的

システムのリスクを明らかにする

↓

その結果に基づきリスクをマネジメントすること

システムアセスメントの結果に基づいて
・開発、検証及び運用各段階で実施すべき事項を決定し
・より効果的な方法でシステムのリスクを最小限に低減する

45

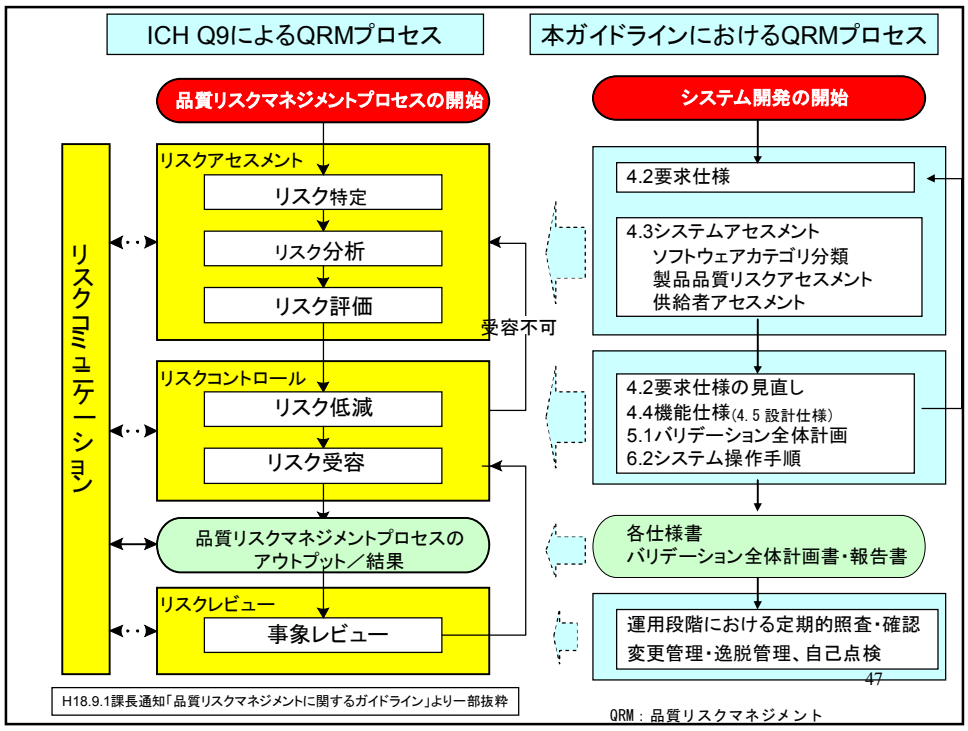
リスクマネジメントの目的

- 潜在リスクを明らかにすること
- リスクを低減すること
- 許容できるリスク（残存するリスク）を特定すること
- 万一リスクが発生した際の対応方法をあらかじめ決めておくこと

↓

- これらの結果を共有すること
  （共有の対象はリスクの内容、程度に応じる）
  システムの使用者・管理者、経営者、上級経営陣
  医療関係者、患者、世間一般　etc.

46



ICH Q9におけるリスクアセスメントツール

- **欠陥モード影響解析(FMEA)**
  - > 大規模で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
- **欠陥モード影響致命度解析(FMECA)**
  - > FMEAに事象の重大性、発生確率および検出性を加味したもの
- **故障の木解析(FTA)**
  - > 故障モードの樹状図と論理記号の組合せ
- **ハザード分析と重要管理点(HACCP)**
  - > 重要事象に対する系統的、予見的、予防的な手法
- **潜在危険及び作動性の調査(HAZOP)**
  - > **ブレーンストーミング技術**
- **予備危険源分析(PHA)**
  - > **リスク事象が発生する可能性**
- **リスクランキングとフィルタリング**
  - > 各リスク因子における比較とリスクの優先度付け

➢ **支援統計手法 の組み合わせ**

- 管理図、実験計画法(DOE)、パレート図、工程能力分析
- 確率論的リスクアセスメント(PRA)

48

ご清聴有難うございました