

製造プロセスをサポートする自動化システムを使用するためのリスクアセスメント

Part 2 記録に対するリスク

By ISPE GAMP Forum

翻訳 ISPE GAMP JAPAN 第一分科会

リスクアセスメントは製薬およびヘルスケアのプロセスをサポートするために使用される自動化システムのための適切なバリデーションとデータの完全性の決定において不可欠の要素である。本稿でリスクとは自動化システムが公共の健康に及ぼす影響と考えられる。その背景にある前提は、バリデーションとデータの完全性のコントロールはリスクとつりあっていることが立証されるべきだということである。この観念は新しいものではないが、電子記録・電子署名^{1,2}に関連したFDAのcGMPレビューとの関連で最近注目されているものである。

本稿では、これらのトピックとの関連でいかにGAMP4³のリスク分析のガイダンスがGMPとGDP^{1,4}(実践流通規範)に適用されるか示すことを試みる。本稿は最初に、電子記録を特定するための規制文書を使用する手法を説明し、その記録の影響について論じ、次いで事例に基づいて適切なリスク軽減策のガ

イダンスを提唱する。自動化システムが異なればその使用状況も異なり、リスクアセスメントの結果も異なったものになることは認識されている。

本稿の構成は前稿の製造プロセスをサポートする自動化システムを使用するための機能上のリスクアセスメント⁵を補完するために特に選択された。機能上のリスクと電子記録のリスクは併せて単一のリスク管理プロセスとなることを期待する。GAMPはこのような単一のリスク管理プロセスを含む業界向けのガイダンスを現在作成中である。

他のリスク管理に関する文献との整合性を図るため、本稿の全般にわたってISO14791「リスク管理の医療機器への適用」に定義された術語を採用した。

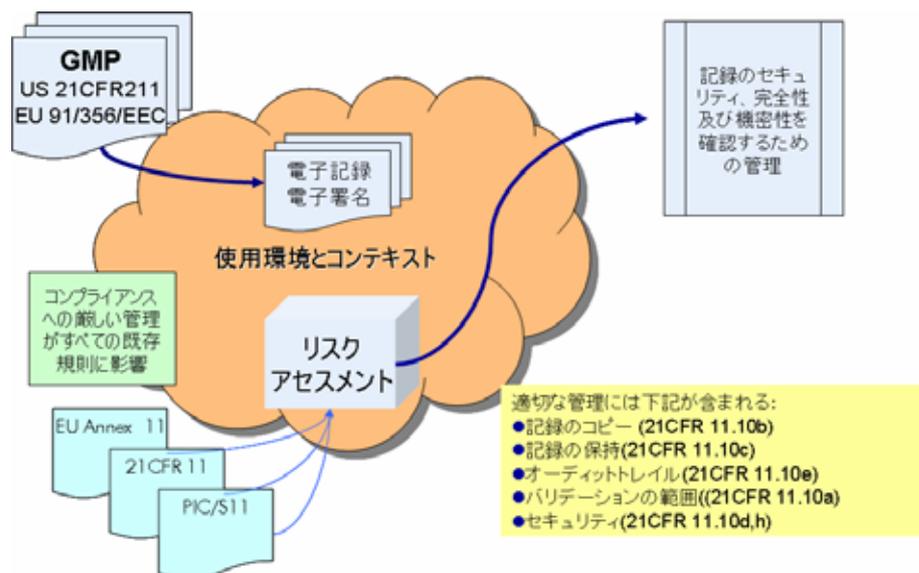


図 1 電子記録のリスク管理における規制の役割

自動化システムにおける記録

いまや医薬品製造のあらゆる局面で自動化システムがほとんど普遍的になっているということは、GMPで要求されるあらゆる記録の電子化された例が存在するということを意味している。GMPは世界の中で規制主体が異なれば多少異なる形で表現されるものの、その特定するところの記録要件はほぼ同一である。

FDAは電子記録電子署名の焦点を21CFR Part 11の技術的要件の杓子定規な法適合から離れ、明確にプレディケートルールを適切にサポートする信頼性とセキュリティの高い記録への実際の関心の方向に導いている。FDAの最新のドラフトガイダンス²ではわずか5ページのガイダンスの中に少なくとも27回プレディケートルールに言及している。

プレディケートルール(GMP規制)の主要な役割を図1に示す。電子記録を特定したら、USのPart11、EUのGMP Annex 11、製薬査察協力機構(PIC/S)ガイダンス¹⁰、その他の記録管理に対する規制上の期待要件を検討することができる。必要な管理を決定するためのリスクアセスメントを実施するに当たっては、その記録の使用されている環境と使用状況を考慮しなくてはならない。記録のセキュリティ、完全性、機密性が保証されるよう適切な管理を実施すること。

本稿のPart 1では、様々なタイプの自動化システムによってもたらされる機能的なリスクを論じた。カナダの健康関連製品と食品検査機構⁷によって特定されたリスクの高い項目は、FDAの

査察に対する Systems Approach⁸の中に盛り込まれている。図2に医薬品製造の6つの主要な運用場面に当てはめられたGMP記録の例が示されている。

リスクアセスメントプロセス

GAMPのリスクアセスメント手法は電子記録の多くの例に適用する必要がある相対的優先度を特定する方法を提供している。このリスクアセスメントプロセスは、電子記録によりもたらされる潜在的な障害の一般的な性格に対応するために多少修正されている。

リスクアセスメントプロセスは記録のタイプがGxPであるか、非GxPであるか決めるために調査し、図3に示す深刻度のチェック、起こり易さ、検出可能性の判定基準を適用することで実行できる。最も重要な記録は直接の患者・消費者への影響につながるものである。GxPへの不適合と認可条件からの逸脱はそれ自身深刻なものであるが、本分析では患者・消費者の健康ほどに重要ではない。起こり易さは、記録の入力または使用の方法においてヒューマンエラーの程度に影響される。検出可能性の評価に当たっては、影響を受ける記録が使われる可能性と記録の変造または喪失の影響の受けやすさを考慮する必要がある。

障害が理解されたなら、適切な設計管理を導入することができる。管理は確立したシステム開発手続きの一部として規定され、バリデートされるべきである。



図2 自動化システムの記録

記録の種類	深刻さ			コメント
	L	M	H	
機器の洗浄及び維持記録				生産関連装置の洗浄が有害物質を生成する直接的な可能性になりうる場合はGMPでは製品のリリース前にQCチェックが必要
マスター生産及び管理記録				製品の出荷判定をサポートする重要な指令及び管理ポイントになる
バッチ生産及び管理記録				有害な製品を出荷するかもしれない判定の、最終記録文書を含む
規格外(OOS)調査				しばしばOOS調査は品質管理システム(QMS)の改善を促すフィードバックとなることがある。OOSはバッチの出荷判定に使われた場合は深刻さは「高」とみなされる
顧客苦情記録				顧客の苦情がOOS調査の促進に使用される場合はこれらの影響と同等の議論が適用される
流通及び出荷記録				返品及び回収プロセスに関する記録は深刻さ「高」である。一方、中間的な物流は、規制医薬品の流通の場合を除いて、深刻さは「低」である
有害事象記録				有害な可能性がある製品は明白に潜在的な有毒な製品の管理をするためのものであり、関連の記録の深刻さは「高」である
バリデーション報告				装置やシステムの正しい機能が直接有害な製品を生成する可能性がある場合は、GMPは製品出荷前にQCチェックを行うことを要求する
訓練記録、職務内容、器官				重要な決定事項がSOPで支配され、1人以上の責任者が含まれる
自己査察記録				製品の品質に個々の決定を甘くするような可能性はないが自己査察は組織のQMSに大きな影響を持つ

表 A 一般的な記録の種類の代表的な深刻さ

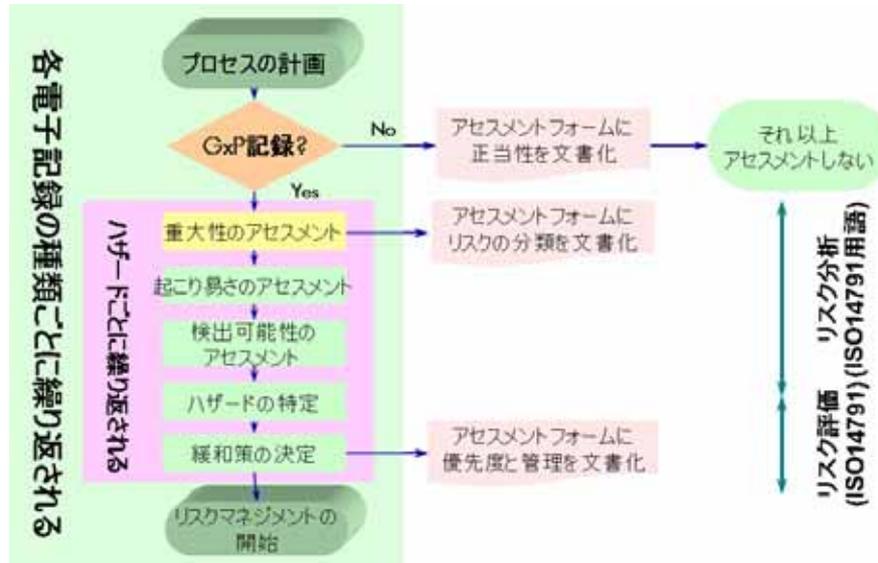


図 3 電子記録に適用される GAMP のリスクアセスメントプロセス

記録の分類

リスクアセスメントの最初のステップは、記録を特定し、影響と検出可能性との関連でその分類を行うことである。

記録の影響の重要度

GAMP のリスクアセスメントの最初のステップが、不具合の起こり易さや視認性ではなくその影響であるということを考えると、システムの実装よりむしろ記録の用途に基づいて特定の記録からもたらされる障害の一般的な深刻度

3

を考慮することが理にかなっている。GMP で要求される記録がサポートする決定はある程度 GMP の枠組みの中に規定されており、それゆえに一般的である。表 A に GMP および GDP 規制で特定される種々の記録例からもたらされる障害の典型的な深刻度を提唱する。SOP には特に考慮すべきである。明らかに、電子的形態で使用される SOP は電子記録を構成する。SOP の重要度(または SOP からもたらされる障害の潜在的深刻

度)は当該 SOP(単一または一連の)の本質によっているであろう。例えば、コンピュータ化システムのバリデーションを統括する一連の SOP は、最終的なバッチの出荷を含む品質管理業務を統括する一連の SOP ほどに重要なものではない。したがって、一連の SOP の重要度は、その SOP が管理に使用される GMP 記録の中で最も重要度の高いものと同等であると想定すべきである。

不具合の確率

GMP または GDP 記録の電子形態に不具合が起こる確率は、その使われている状況に依存する。システムの構造、使用されるソフトウェアのタイプと品質、記録を作成、使用するビジネスプロセスの性格、全てが記録の信頼性に影響を与え得る。例えば:

- 冗長性の極めて高い保存媒体(例えば RAID)に保存された電子記録は、冗長性のない構造の中の記録よりも信頼性は高い。
- 本稿の Part 1 で論じたようにカスタムソフトウェア(GAMP カテゴリー-5)の開発ではCOTS(GAMP カテゴリー-3)の開発に比べ、その信頼性を証明する機会が少ない。
- ビジネスプロセスによっては、大量のデータ入力が必要とするもの、または複数回のデータ入力を要するもの、または複雑なユーザインターフェースが極めてまれにしか使用されないものなどがあり、いずれも電子記録となるデータ入力において人為的な誤りを起こさせやすくするものである。
- 全てのシステムについて、不具合の頻度は要求の頻度に結びついている。

したがって、特定のクラスの記録の不具合の確率についての一般論を述べることはできない。そのかわり、特定のシステムとそれに付随する記録のアクセスメントを行う際には、リスクアクセスメントに、全ての特定し得る潜在的な不具合の起こり易さの具体的な評価を含めなければならない。

影響の受けやすさのレベル

リスクアクセスメントの次のステップは、記録が喪失や変造されたりする危険にどの程度さらされているか、また検知がどの程度でき得るかという観点からの記録のレベル決定である。

検出の可能性

不具合の確率と同様に、どんな潜在的な不具合もその検出可能性はその使用されている状況に強く依存している。例えば:

- リレーショナルデータベース管理システム(RDBMS)のように、データファイルの構造によって

は電子記録の完全性を検証するチェックサムを持っており、データファイルの変造を直ちに検出できるようになっている。このようなデータファイル構造は、適切なアプリケーションソフトウェアを用いてのみ操作できる。一方、単純な ASCII ファイル構造のデータは、記録の変造を検出するアプリケーションなしに、基本的なエディットツールで編集できる可能性がある。

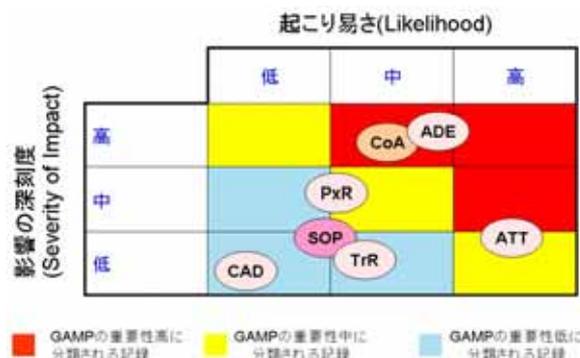


図 4 GAMP のリスク分類

- 多くのデータ入力のユーザインターフェースには、手入力されたデータが目的に対応する範囲、またはそのデータに関連するデータが目的に対応する範囲のものであることを確認する、何らかの形のデータ検証ステップがある(例えば、日のフィールドには、年と月によって決まる範囲の数字(1-28,29,30,31)が入ること)このことは EU の GMP の Annex 11 に要件として示されていることに留意すること。
- アプリケーションによっては、独立したデータ検証を持たなければならないビジネスプロセス(例えば臨床データ収集)をサポートしているものもあるし、個々のデータ入力の検証のみ、または全くデータ検証の行われぬものもある(例えば生データの自動収集)

暴露性

検出確率は、記録の完全性よりもシステムの不具合に適合している GAMP4 モデルよりも幾分複雑である。これは、知識のある人間による記録の改竄や消去といった、記録の完全性の損失の様式が加わるためである。これらは不可避免的に電子的な手法では検出することが難しくなるであろう。実際、オーディットレイルの必要性の判断はこのことを主要な原則とすべきである。以上の理由で GAMP4 のリスクアクセスメントモデルは若干変更され、検出可能性に対比して暴露性(権限のないものによる変更の起こり易さ)を測定する第一段のリスクアクセスメントを付け加えた。明らかに、システムがオーディットレイルや作りこまれたチェックサム検証を持ち合わせている場合は検出可能性は高いだろう。一方人の観察に頼っている場合は検出可能性は低いであろう。

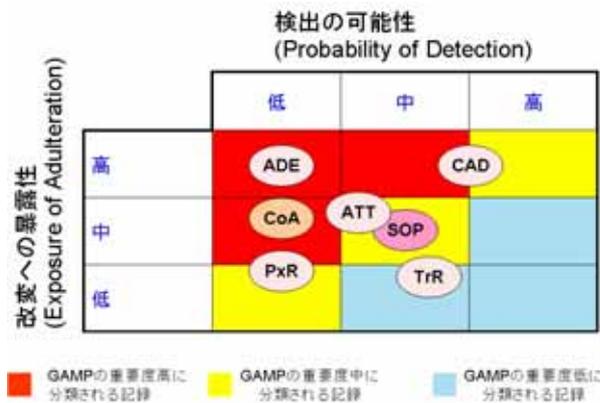
重要データが入力されるとき、誤った情報を捕らえるのが非常に難しい場合があるし(自分では気付かないスペルミスすることとよく似ている)、手入力データが、間違いの非常に良くわかる形で示される場合もある。

リスクの優先度

リスクの優先度は記録の種類と影響の受けやすさのレベルとの関係性を評価することで決定できる。それに続いてリスクを認容できるレベルまで小さくするリスク軽減戦略が策定される。本稿にて後に技術的コントロールを論ずる。リスク管理の優先付けにおいては、医薬及びヘルスケア規制局(MHRA)の重要欠陥の定義⁹が貴重なガイダンスとなる(表 B)

実例

リスクアセスメント全体と実際のリスク管理プロセスを説明するために、次の7つの電子記録の事例を選び、詳細に議論する:



- LAN 上の CAD ツールにより生成され、装置の設計図面の製作、維持管理、印刷に使用されるコンピュータエイディッドデザイン (CAD) 図面ファイル。紙に図面を印刷したものを人がレビューし、手書きの署名により承認される。紙に印刷された CAD 図面だけが工場建設と維持管理の活動に使用される。
- 会社のイントラネット上に保管されアクセスできる SOP。個々の SOP は標準ソフトウェア (MS WORD、Adobe Acrobat PDFWriter) により発行、電子的に署名される。SOP は標準のネットワーク OS のファイルサービスを使用するのみイントラネット上で使用可能である。この SOP が IT の開発と維持管理を統率している。
- GxP に影響するコンピュータアプリケーション (例えば SAP) からの自動テストツール (ATT) の記録。ATT は、テスト判定基準とともにテスト手順を規定し、テストを実行し、結果を収集することに使用される。この例では ATT の後にテストはない。ATT 記録は署名

名されない。

- 製造装置の個々のアイテムをコントロールするスタンドアロンの PLC/SCADA の組み合わせから生成される製造記録 (PxR)。この PxR は電子署名の対象ではないが、印刷して手書きの署名により承認されるバッチ記録の一部となる。したがってこれはハイブリッド記録である。この部分バッチ記録で収集されたバッチのパラメータは続いて品質管理プロセスにより検証される。
- LIMS システムにより自動的に照合され分析された品質管理試料から生成された分析証明書 (CoA)。LIMS は CoA を紙に印刷し、これがバッチ出荷書類の一部となり手書きの署名により承認される。

影響	説明
重大性	<ul style="list-style-type: none"> 実行することが、患者に有害な影響を及ぼすような重大な GMP 上の不具合 実行すること、または脱落することが患者に有害な製品を供給するといった重大な GDP の不具合 組み合わせることで、より深刻なシステムの不具合を起こすような主要な欠陥の組み合わせは重大な欠陥として分類されるかもしれない。
主要	<ul style="list-style-type: none"> 重大ではない欠陥で、製造承認されていない製品を生産してしまうかもしれない欠陥 重大ではない欠陥で、製造資格の重要な条項と矛盾する欠陥 繰り返しの逸脱または大きな欠陥で、法的責任を満たすべきもの 重大ではない欠陥で、GxP の要件からはっきりと不当に逸脱した欠陥
その他	<ul style="list-style-type: none"> 情報が足りないため、重要、主要にあてはまらない欠陥だが、良好実践規範から外れている

表 B MHRA の重大性の定義

- ワードプロセッサを使用して作られ、印刷され、従業員の個人訓練記録ファイルに保存される教育訓練記録 (TrR)。
- 複数のユーザからの電話情報を収集するデータベースを使用して管理される有害事象報告記録。

分類

一般的な記録の典型的な深刻度を上記の例から考えると、次の深刻度の比較が導かれる。

Risk Assessment

- CAD 図面は製造装置の設計及びバリデーションの証拠書類の一部となり、それゆえにその装置を用いて製造される製品の最終的な品質に影響を与える可能性を必然的に持っている。しかしながら、装置は常に装置バリデーションの対象であり、その装置を使用する製造工程も常にプロセスバリデーションの対象であり、さらにその装置を用いて製造されるすべての製品も常に出荷前の厳格な品質管理の対象である。後々にこれらの3つのレベルのコントロールがあることを考えると、CAD 記録によりもたらされる不具合があったとしてもそれは**低**深刻度と分類しても危険はない。
- IT の SOP は製造工程や製造された製品に直接の影響を及ぼさない。SOP が正確であることは、電子システムのセキュリティと可用性に重要である。しかしながらこの SOP に基づいて開発・管理されているコンピュータによりコントロールされているシステムを使った製造工程はプロセスバリデーションの対象であり、製造された製品は出荷前に品質管理システムで管理されている。したがって、これらの SOP は**中** / **低**深刻度に分類される。
- ATT 記録は GMP に影響するシステムのバリデーション記録の一部となり、それゆえに**中**深刻度に分類されるであろう。(表 A)
- 製造記録(PxR)はバッチ出荷すべきかどうかの判断に使用される情報を提供する。この例では品質上重要なパラメータについては独立した品質管理が行われるので、これらの PxR は**中**深刻度と考えてもよい。
- CoA はバッチ出荷の決定の一部として使用される記録であり、その後の検証は行われない。CoA に起こる間違いは**高**深刻度と考えるべきである。
- 表 A に示すように教育訓練記録は**低**深刻度と考えるべきである。
- 有害事象(ADE)記録は潜在的に有害な製品の管理に要求されているものであるため、**高**深刻度と考えなければならない。

既に述べたが、これらの事例において不具合の起こり易さは下に示すように使用状況に依っている。

- CAD 記録はクローズドのファイル構造を持ち、アプリケーション特異の構成の余地をほとんど持たない

業界標準の CAD ソフトウェアを使用して操作する。したがって、ソフトウェアがエラーをもたらすことはほとんど考えられない。CAD ツールはグラフィカルなデータ入力機構と強力な図面同定と版管理機能を持っており、誤入力の可能性を極めて小さくしている。したがって CAD 記録は不具合の起こり易さ**低**と考えるとよい。

- CAD 記録と同様、IT の SOP も業界の標準ソフトウェアを使用して作成される。しかしながら、典型的なワードプロセッサツールには文書同定や版管理の機能がないので、IT の SOP の人為的エラーの起こり易さは CAD 記録よりもやや高い。不具合の起こり易さは**低** / **中**である。
- ATT ツールは典型的には標準的な機能を持つ COTS 製品である。テスト計画自身は入力者には比較的無意味な大量のデータ入力を伴っている。このことによりエラーの起こり易さが**高**となる。
- 最終的な PxR は全て自動的に生成されたデータで、手入力には全く依存していない。しかし、記録は PLC と SCADA の正確な構成に依存しており、どちらもエラーの可能性を持っている。したがって、エラーの起こり易さは**中** / **低**と考えるとよい。
- PxR と同様に CoA の主要なデータは自動的に収集され、PLC/SCADA システムに似て潜在的な構成の問題を抱えている。不具合の起こり易さは、手入力データがあり、人為エラーの可能性が存在するという事実で若干高くなる。以上から CoA の分類はエラーの起こり易さ**中**となる。
- 教育訓練記録の生成は SOP と同じテクノロジーを使用しており、エラーの起こり易さは**中** / **低**と考えるべきである。
- ADE 記録はこの例では何人かの、複雑な情報を把握するには使用頻度の低いユーザが入力している。データ入力は選択リストから行われるということを考えても、オペレータエラーによる不正確なデータ入力の起こり易さは**高** / **中**として取り扱わなければならない

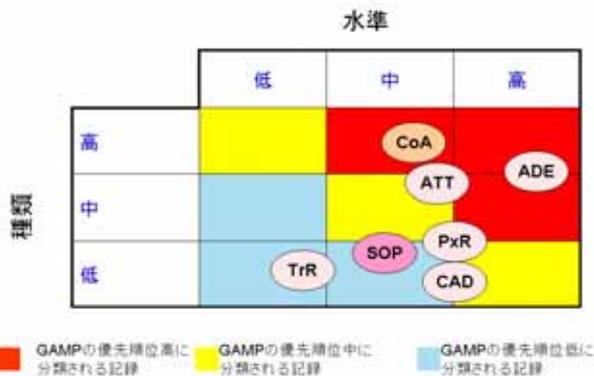
これらの深刻度と起こり易さを図4に示す GAMP の「リスク分類」グリッドにプロットする。

リスクのレベル	管理の脆弱性/厳密性	技術管理の例
GAMP 優先度 1 脆弱性	 脆弱性の増大、厳密な技術的管理の必要性の増加	<ul style="list-style-type: none"> 全ての手動での記録の変更に対応した、完全、不変、自動的なオーディットレイルが生成される 記録保持と査察に対応した、完全にバリデーションされた自動的なアーカイブ/復元プロセス 記録の署名要件にあった電子署名 物理的あるいは高い完全性の論理的なアクセスコントロール(例、パスワードの有効期限、アイドル時間によるログアウト、自動アカウント排除) 高い可用性を備えたシステムアーキテクチャ、頻繁に使用される(ビジネス要件による)バリデートされた自動バックアップ機構 コンピュータシステムバリデーション
GAMP 優先度 2 脆弱性		<ul style="list-style-type: none"> 部分的、間接的なオーディットレイル(例、最後の変更、古いファールのコピー、変更記録へのマニュアルでのリンク) アカウントの完全性を保証するような手順上の管理を備えた通常の論理的管理(ユニークなユーザ ID とパスワード) 署名した印刷物と電子記録が確実にリンクしている、記録の署名要件にあったハイブリッド署名 保持用の電子コピーの手順上の管理 バックアップ/リストアの手順上の管理 コンピュータシステムバリデーション
GAMP 優先度 3 脆弱性		<ul style="list-style-type: none"> 変更記録が GMP で必要な場合のみ電子記録の手順上の変更管理 単純な論理的アクセス管理(ユニークなユーザ ID 又はグループ ID、及びパスワード) バックアップ/リストアの手順上の管理 コンピュータバリデーション

表 C 技術管理の例

影響の受けやすさのレベル

不具合の起こり易さと同様、個々の記録事例の検知可能性をその使用状況において次のように考えた：



- CAD 記録のエラーは中/高の検知確率である。技術的には CAD ファイルの構造はバイナリーで複雑なものであるため、CAD アプリケーションが検知で

きないようにファイル構造を改竄変更することは極めて難しい。人為的エラーの可能性は大部分(全部ではないが)人によるレビューと承認プロセスで軽減される。

- CAD 記録と同様、IT の SOP の主要な潜在的な非検知エラーは人為的なエラーにある。テキストの方が図面よりもエラーを見出すことがおそらくやさしくはないので、IT の SOP に検知確率中を割り当てることが理にかなっている。
- 同じ考えで、ATT 記録内のエラーを検知する確率は人為的エラーの検知しやすさが中心となる。本例では、記録は限定的にレビューされる傾向にあり(例えば完全な QA 承認ではなく仲間内でのレビュー対象となる)明瞭性に劣るため、検知確率は低/中となる。
- 最終的な PxR は自動的に収集されたデータ

(PLC から)で作成されるため QA 監査ではこれらのデータを容易に参照できない。したがって、バッチ記録の数値を変造しても検知することは難しい可能性が高く、検知確率は低にランクされる。

- 部分的に PxR と同様に CoA の主要なデータは自動的に収集され、エラーをチェックするための参照は容易ではない。したがって、CoA のエラー検出確率も低にランクしなければならない。
- IT の SOP のように、教育訓練記録も人によるエラーの検出が容易である。また一方、教育訓練記録は情報量が非常に少ないのでエラーの検出もさらに容易となる。その結果、検出確率は中 / 高となる。
- 本例での ADE の記録は唯一または主要な有害事象の情報源であるので、入力エラーを検知する明確な手段はない。したがって検出確率は低と考えるべきである。

暴露性のセクションで論じたように、検出確率は記録の変造に対する全体的な影響の受けやすさの唯一の要素ではない。本稿で論ずる例について、改変に対する相対的な暴露性を図 5 に提唱している。例えば、ADE 記録や CAD 記録に含まれる情報は、組織にとって極めて重要であるとみなされるであろう。それが改竄の動機となり、しかもこれらの記録は「ハッカー」のような技術を持たなくても極めて容易に変更することができる。一方、PxR の記録は大部分自動的に生成され、変更の機会には容易にはない。したがって、ADE 記録と CAD 記録は改変への暴露性高とランクされ、一方 PxR 記録は低 / 中にランクされる。改変への暴露性が高であることが特定された場合には、特別な障害(hazard)として取り扱い、別個にランク分けし、リスクを回避するために特別な管理を設計することになるかもしれない。

リスクの優先度

したがって、図 4 に示す GAMP のリスク分類と、図 5 に示す認知可能性レベルに基づき、図 6 にここで論じた7つのタイプの記録例の持つリスクの相対的優先度を示す。本稿に概略示したアプローチを補足するために点数システムを用いることもできる。その場合にはリスクの相対的優先度を決定するための境界点数を決めなければならないだろう。そして、これらの境界点数の根拠を文書化しなくてはならないだろう。一般的には、点数システムはシステムのアセスメントに向いている。システム内の膨大な数の記録を取り扱うときには、点数付けが重荷になってしまうかもしれない。

適切な管理

7つのタイプの記録例の説明で明らかになったように、単純なリスクアセスメントの技法を用いて、医薬品の安全性、品質、有効性の観点から公共の健康に及ぼされる相対的な脅威ごとに、電子記録を区別することが可能である。本稿の Part 1 で論じた

バリデーションの厳格さがますます増大していることと同様に、記録の脆弱性が増すことで電子記録の管理をますます厳格に行うことが求められている。FDA のリスク適切管理に基づき、安全で信頼性がある機密記録の一般的な要件に対する典型的な技術面からの回答を表 C に示す。

全ての管理は、個々の障害に対して決められたことの明確な証拠となるよう明確に規定されていること。最高の優先度のリスクについては、厳格な管理設計プロセスを用いて、オプション分析、残存リスク評価、リスク / 効用分析、その他の障害をカバーすること。このプロセスは ISO14971⁶ に述べられている。どの場合でも、技術的な管理、たとえばオーディットトレイルを選定した場合には、バリデーションを実行すること。

結論

本稿は GAMP4 のリスクアセスメントプロセスをいかに電子記録電子署名に適用するかを示したものである。原則は、既に GAMP Forum が Pharmaceutical Engineering に自動化システムの機能リスクの取り扱いとして発表したものと同じである。US の規制 21CFR Part 11 を電子記録 / 署名の主要な要件として取り上げたが、ここに示した概念は他の GxP 記録管理要件にも等しく適用できる。

GAMP Forum は電子記録電子署名に対するリスク管理のさらに詳細なガイダンスを準備中である。この成果は、GAMP の Good Practice Guide として出版される前に、近々 ISPE のイベントで提示し議論されるであろう。

References

- U.S. FDA (2002), Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk Based Approach, FDA News, August 21st, www.fda.gov.
- FDA (2003), Guidance for Industry - Part 11, Electronic Records and Electronic Signatures - Scope and Application.
- ISPE (2001), GAMP Guide for Validation of Automated Systems (GAMP 4), International Society for Pharmaceutical Engineering (www.ispe.org).
- European Union Guide to Directive 91/356/EEC (1991), European Commission Directive Laying Down the Principles of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human Use.
- ISPE GAMP Forum, "Risk Assessment for Use of Automated Systems Supporting Manufacturing Processes: Part 1 - Functional Risk," Pharmaceutical Engineering, May/June 2003, pp 16-26.
- International Standards Organisation (2000), ISO 14971:2000(E) Medical Devices - Application of risk management to medical devices.
- Canadian Health Products and Food Branch Inspectorate (2000), Good Manufacturing Practices

Risk Assessment

- Risk Classification for GMP Observations.

8. FDA (2002), CPG 7356.002 Drug Manufacturing Inspections: Systems Based Approach.
9. Trill, A. J., Computerised Systems and GMP - Current Issues, Presentation UK Medicines Control Agency Seminar 'Top 10 GMP Inspection Issues' 24 September 2002.
10. PIC/S Guidance: Good Practices for Computerized Systems in Regulated GxP Environments, PI 011-1; PIC/S August 2003.

謝辞

ISPE GAMP フォーラムは、本稿の作成に関し GAMP ヨーロッパと GAMP アメリカの運営委員会に感謝する。特に草稿作成に対し Guy Wingate と Sam Brooks に感謝する。

Dr. Guy Wingate は現在 GlaxoSmithKline のグローバルコンピュータバリデーションのディレクタである。

Sam Brooks はスイスの ABB Schweiz AG のバリデーションコンサルタントである。