

21 CFR Part 11 (連邦規則第21条第11章) および EU GMP Annex 11 (附属書11) 順守の支援ツールとしての ヴァイサラ環境モニタリングシステム



はじめに

GMP関連の活動を行うにあたり、コンピュータシステムの適切な使用について記載した重要な規制ガイドラインとして、米国食品医薬品局 (FDA) が定めた21 CFR Part 11 (連邦規則第21条第11章) および欧州委員会がEudraLexの一環として発行したEU GMP「Annex 11: Computerised Systems (附属書11: コンピュータシステム)」の2つがあります。21 CFR Part 11およびAnnex11は環境モニタリングとバリデーションに適用されるため、本ホワイトペーパーではそれぞれの要件について分析し、ヴァイサラ環境モニタリングシステムソフトウェアであるviewLincで要件を満たせるよう、一般的な企業でどのように活用されているのかを解説します。



適用範囲と原則

21 CFR Part 11は、米国内で製薬、生物由来製剤、栄養補助食品、および医療機器を販売するためにFDAによる販売認可を求めるメーカーに適用されます。一方、Annex 11は、上記製品のEU内での流通を目的とする製造業務に対して適用されます。21 CFR Part 11およびAnnex 11はいずれも、GMPによって義務付けられた記録に使用される電子データを作成／保管するための、広範な技術や手順の管理について説明しています。Annex 11は、EU GMP指針の19の補足要件の一つであり、2011年から改訂の際はEU GMPをQ8-10品質ガイドライン（日米EU医薬品規制調和国際会議発行）と整合させていますが、そうした変更も本ホワイトペーパーに反映しています。

21 CFR Part 11は、FDAの従前規則により必要とされる、あらゆる電子記録の作成、変更、保管、検索、および送信に適用されます。Annex 11は、適用範囲がもう少し広範で、GMPで要求される作業の実行に使用されるコンピュータシステムの原則および適正な使用も対象としています。21 CFR Part 11では、GMP環境において記録の改ざん、誤った解釈、あるいは（痕跡を残さずに）変更が行われる

リスクが、紙の記録よりも電子記録の方が大きいと、特定の管理が必要であるというFDAの見解が言明されています。これに対しAnnex 11ではより広く、コンピュータシステムによる工程自動化についても示唆しています。21 CFR Part 11およびAnnex 11の両方が重視しているのは、製造環境の自動化によって品質に対して起こり得る、あらゆるリスクを軽減することです。

21 CFR Part 11のA項11.1節「適用範囲」によると、

(a) 本章では、電子記録に対して行われた電磁的記録、電子署名、および書面の署名が、信頼でき、確実で、一般的に紙の記録および紙に書かれた手書きの署名と同等であると、当局が判断する基準を明記する。¹

21 CFR Part 11は、FDA規制を順守して作成されたあらゆる電子記録を適用対象としており、連邦食品医薬品化粧品法および公衆衛生法に従って当局に提出される電子記録にも適用されます。この適用範囲は、「当局の規制で明確に特定されていない記録である。ただし、この章は、電子的手段で送信される、または送信された紙の記録は適用外とする」と定められています。これは、記録文書は21

CFR Part 11を順守しなければならないが、GMP規制やGMP指針に具体的に記載する必要はない、ということを述べています。例えば、ある記録が最初は紙で存在していたとすれば、その記録は「電子書類」ではないと考えられます。紙の記録をスキャン画像やPDFファイルなどにして、Eメールで電子的に送信する場合は、紙の記録に優先するものではなく、「電子記録」として扱われるものでもありません。³

21 CFR Part 11とAnnex 11の決定的な違いは、21 CFR Part 11では多くの部分で電子記録および電子署名（ERES）について定められていますが、Annex 11では電子署名については詳細に取り上げられていないということです。

その一方で、Annex 11では、GMP環境において機能を果たすためのソフトウェアとハードウェアのコンポーネントの組み合わせなど、コンピュータシステムを重要視しており、そのようなアプリケーションは資格認定プロセスで検証されます。さらに、Annex 11では、マニュアルのオペレーションに取って代わるコンピュータシステムが品質、工程管理、または品質保証の低下につながってはならないと定めています。ましてや、コン

ピュータシステムを使用した工程においてリスクが増大するようなことはあってはなりません。⁴

ヴァイサラ環境モニタリングシステムソフトウェアであるviewLincは、署名が必要な場合には、その記録が印刷・署名されることを見込んで電子記録を使用しているため、「ハイブリッドシステム」とと言えます。viewLincから印刷された記録は、電子署名を行うためのシステムにインポートできるようにPDFファイルで作成されます。viewLincは電子署名を使用しないため、当ホワイトペーパーでは電子署名について説明していません。

viewLincによって収集された環境データは、規制製品が温度、湿度、CO₂、差圧など、複数の環境パラメータにおいて、適正な範囲で保管されていたことを証明できる電子記録として保管されます。

viewLincソフトウェアは、ユーザが21 CFR Part 11およびAnnex 11の両方の要件を満たせるよう支援しますが、順守に対する最終責任は、電子記録の内容に対する責任者およびコンピュータシステム使用に対する責任者にあることにご注意ください。同様に、紙の記録の要件順守に対する責任は、記録内容に対する責任者にあります。

規制検査

21 CFR Part 11およびAnnex 11ではいずれも、電子記録を作成するために使用されるシステムおよびコンポーネントは、規制検査を受けなければならないと定められています。21 CFR Part 11では、「本規則の下で保持されるコンピュータシステム（ハードウェアおよびソフトウェアを含む）、管理機能、添付書類は、FDA検査に向けてすぐに準備でき、かつ検査を受けられる状態になくはならない」とされており、同様にAnnex 11でも、「ソフトウェア、およびソフトウェアを実装したシステムのサプライヤーまたは開発者に関する品質システムおよび監査情報は、要求に応じて検査員に開示する必要がある⁵とされています。

適用する場合には、あらゆる自動化システムと同様に、viewLincによって作成された電子記録のバックアップを取り、これを保持しなければならないということです。システムのユーザがviewLincを更新した際に履歴データを失わないよう、ヴァイサラはソフトウェアの旧バージョンとの互換性を維持していますが、最も確実な方法として、企業側で電子データの作成に使用したバージョンのコピーをバックアップとして保管することを推奨しています。



システム管理およびセキュリティ(1)

Annex 11(附属書11)

Annex 11では、3つの章でシステムの制御およびセキュリティについて書かれています。本来、データの完全性はリスクマネジメントの一環であり、それ自体正確なデータが整備されていることを保証するための管理機能も備えていなければならない。管理としては、内蔵型データチェック(ソフトウェアへの組み込み、手作業による手順)や、指定担当者からの承認型ユーザアクセスがあります。Annex 11の用語に当てはめると、ヴァイサラの環境モニタリングソフトウェアviewLincは、システム所有者のプラットフォームにインストールされるアプリケーションを構成するため、ヴァイサラは「市販ソフトウェアの第三者プロバイダー」となります。

市販ソフトウェアをAnnex 11の要件に適合させるセキュリティ機能および手順に対処するにあたり、EMAはリスクに基づく手法を採用しており、コンピュータシステムによって実行される作業に関連するあらゆるリスクに対して、データの完全性およびシステムセキュリティの両方を考慮するよう企業に要求しています。システム管理が機能することを保証するために

費やされる取り組みと、特定のシステムについて軽減を見込むリスクのレベルの間のバランスについて、Annex 11の以下の部分で説明されています。

「他のシステムと電子的にデータ交換を行うコンピュータシステムは、リスクを最小限にするため、正確かつ安全なデータ入力・処理のための適切なチェック機能を内蔵していなければならない」

「コンピュータシステムへのアクセスが権限保持者のみに限定されるよう、物理的／論理的な管理のいずれかまたはその両方が備わっていなければならない」

「セキュリティ管理の程度は、コンピュータシステムの重要度によって異なる」⁶
システムのセキュリティ、データ、および操作者のアクセス管理については、Annex 11の以下の文章に記載されています。

「権限を与えられた者のみが、データの入力および修正を行うことができる。個人パスワードの変更をはじめ、データの入力および修正の認可の交付、取り消し、および変更には、明確な手順があること」

「重要なデータを手動で入力する場合には、作成された記録が正確であることを確認する補助的な手段があること」



「システムは、重要なデータの入力者あるいは確認者を記録すること」

「入力された重要なデータの修正は、修正理由も合わせて許可・記録すること。すべての入力および修正に関する完全な記録をシステム内に作成することを考慮すること(オーディットトレイル(監査証跡))」⁷

これらのガイドラインに合わせて、viewLinc環境モニタリングシステムソフトウェアは、無効な記録や改ざんされた記録を検知するチェックサム技術を利用し、独自の形式でファイルを作成します。さらに、Windows OSの組み込み認証をはじめとする複数階層のアクセス管理を行っています。viewLincに接続された装置で記録されたすべてのデータは、データロガーファイルに保存されます。システム管理者により一定のレベルのアクセス権を与えられたユーザは、内容や電子記録への書き込み方法を無効にしたり変更したりすることはできません。装置により(記録中も含めて)データが記録された時点で、ファイルは編集や削除ができなくなります。さらに、記録中にデータロガーの動作パラメータが変更された場合は、新しく別の電子記録が作成されます。



システム管理および セキュリティ(2)

21 CFR Part 11 (連邦規則第21条第11章)

21 CFR Part 11では、データセキュリティについては、FDAが「クローズシステム」「オープンシステム」と呼んでいるシステムの概要を説明する節で一部記載されています。クローズシステムという語は、文脈によって異なる意味になりますが、21 CFR Part 11においては、「システムへのアクセスが、システム上に存在する電子記録の内容に対する責任者によって管理されている環境」を意味しています。viewLincソフトウェアでは、いかなる環境においてもデータファイルが修正されることはなく、システムにアクセスできるのは権限保持者のみですので、「クローズシステム」に該当します。viewLincで作成されたすべてのファイルは安全であり、ファイルを変更しようとするならば、システムのオーディットトレイル(監査証跡)によりすべて記録されます。オーディットトレイル(監査証跡)とは、記録装置でのメモリの消去を含め、システムとのすべてのやりとりを保存する機能です。

21 CFR Part 11 B項「11.10節 クローズシステムの管理」によれば、「電子記録の真正性、完全性、および必要に応じて機密性」を保証するための手続きおよび管理が備わっていなければなりません。記録は、削除や改ざんされないよう保護する必要があります。管理とは、例えば以下のようなことです。

- 期待通りの機能を示すシステムバリデーション
- 完全なコピーを生成する機能
- 検索のための記録保護
- 記録へのアクセス制限
- 変更不可、かつ監査に利用できる、タイムスタンプ付きオーディットトレイル(監査証跡)
- 欠測がなく、変更不可、かつ完全な連続記録



- アクセスおよび署名に関する権限者による確認
- 改ざん防止機能付き装置によるデータ妥当性の保証
- 21 CFR Part 11関連業務の担当者の適切なトレーニング
- 電子署名を使用する責任者を含む明文化された方針

このようなクローズシステムの管理の例に加え、記録の配布、システムの操作書類の使用、および変更管理手続きなどのシステム関連文書にも管理が必要です。

viewLincでは、元データファイルをコピーすることにより、あるいはグラフをPDFファイルにエクスポートするために「PDFプリンタ」を設定(Adobe Acrobatまたは同様のPDFプリンタが必要になります)することにより、センサー付き装置で記録されたデータのコピーが利用できます。viewLincはハイブリッドシステムですので、作成された電子記録は、印刷された上で署名しなければなりません。記録は電子ですが、署名は手書きであり、これが「ハイブリッド」たる所以です。記録は、viewLincのレポート機能およびエクスポート機能で検索に対して保護されています。いかなる状況でも、また権限の有無によらずいかなる

者によっても、ユーザが採用したステップシーケンスを含め、記録変更はソフトウェアにより許可されません。記録へのアクセスは、前述の通り、Windows OSの組み込み認証を利用したソフトウェアのアクセス管理により制限されています。

オーディットトレイル (監査証跡)

21 CFR Part 11の連続記録に関する要件に対応して、viewLincでは、環境モニタリングシステム装置に記録されるすべてのデータを含むオーディットトレイル(監査証跡)を作成しています。システムは、データの完全性を保証するため、システムで作成されるすべてのファイルにチェックサム機能を適用しています。さらに、データロガーの作動中にその動作パラメータが変更された場合は、新しく別の電子記録を作成します。

それぞれの環境モニタリングシステム装置(データロガー、変換器)には、不揮発性のEEPROMメモリに電子データが保存されています。いったん装置からソフトウェアにデータが送信されると、データを保管する媒体、バックアップ対策、およびリカバリーの手段は、システムのユーザの責任になります。

ヴァイサラ環境モニタリングシステムは、



Annex 11(附属書11)

Annex 11指針は、「プロジェクト段階、バリデーション」¹¹の章で、より具体的にバリデーションについて言及しています。この章では、バリデーション文書の使用期間、変更管理記録、逸脱報告書、GMP関連システム目録、ユーザ要求仕様書(URS)、リスク評価、品質管理システム、サプライヤー評価、移行過程での試験環境およびデータの完全性を含むバリデーション予測について概要を説明しています。Annex 11のバリデーション指針の適用範囲は、21 CFR Part 11の範囲を超えていて、資格認定が必要な要素としてITインフラを含んでいます。¹²さらに、バリデーションは、稼働性能適格性の確認基準に従い、システムが使用されるであろう環境で実施されなければなりません。これは、システムのプロバイダーは事前にバリデーションを実施したシステムを納入することはできないが、システムがいったん設置されれば、据付時適格性評価(IQ)や運転時適格性評価(OQ)を実施できるということを意味しています。

ヴァイサラ環境モニタリングシステムのバリデーション

他のすべてのシステム操作手順と同様に、バリデーションは企業の責任ですが、ヴァイサラでは、据付時適格性評価(IQ)および運転時適格性評価(OQ)をはじめとするバリデーションプロトコルをご提供しています。これらには、viewLincソフトウェアの機能検証の詳細なプロトコルが含まれており、実行プロトコルの欄には、合格あるいは不合格といった実行結果が示され、逸脱が発見された場合には報告されます。

ヴァイサラのバリデーション技術者は、ヴァイサラ環境モニタリングシステムのIQ/OQを実行できます。また、当社ではお客様の環境マッピング調査も実施しています。詳細については、以下をご覧ください。

<http://www.vaisala.co.jp/jp/lifescience/serviceandsupport/Pagex/default.aspx>

変更不可の安全なデータベースファイルの作成を基盤としており、データベースを完全に使用不可能にすることのない、市販の商用システムです。装置も、物理的に改ざんが防止されています。ソフトウェアは、独自開発のプロトコルに従って装置と通信し、確実に各装置を認識して、その過程の一環としてデータの完全性を判断します。さらに、履歴ファイルは暗号化されています。

バリデーション

21 CFR Part 11 (連邦規則第21条第11章)

バリデーションをめぐる指針は、21 CFR Part 11およびAnnex 11の両者の、それぞれ「11.10節 クローズシステムの管理」および「プロジェクト段階、バリデーション」に記載されています。すべてのバリデーション手順と同様に、その目的は、システムが期待通りに機能することを示すことです。FDAは、バリデーションを、GMPによる要求があった際に機密性を持って、クローズシステムが正確な記録を作成できることを保証するための手順制御であると位置づけています。

「電子記録を作成、変更、保管、あるいは送信するためにクローズシステムを使用する者は、電子記録の真正性、完全性、および必要な場合には機密性を保証するための、また署名者が署名済

みの記録を本物ではないとして容易に否定できないようにするための手続きおよび管理を取り入れること。このような手続きおよび管理とは、以下を含むものとする。

- (a) 正確性、信頼性、一貫性のある意図した性能、および無効な記録や改ざんされた記録の識別能力を保証するためのシステムのバリデーション⁸

「Part 11、電子記録、電子署名—適用範囲および用途」⁹と題されたこの文書で、FDAは、21 CFR Part 11の下でのバリデーションに関する施行戦略について概要を説明し、さらに、従前規則要件がどの程度バリデーションに取り組むかという企業の意思決定の指針になると提案しています¹⁰。基本的に、企業がGMP要件を満足する能力に対するシステムの影響力は、そのシステムのバリデーションに関係があります。従前規則要件と密接な関係にあるすべてのデータと同様に、記録の「正確性、信頼性、完全性、有用性、および真正性」は、規則に従ってだけでなく、お客様の用途における要求および観測項目に従って検証されます。当社では、バリデーション手順の適用範囲および程度の正当化として役立つリスク評価記録をお勧めしています。

担当者

21 CFR Part 11 (連邦規則第21条第11章)

GMP関連システムを使用するために認定が必要なAnnex 11と比べると、21 CFR Part 11の指針は多くありません。21 CFR Part 11では、権限保持者は背景によって定義されています。つまり、企業における権限保持者の役割ではなく、権限保持者が使用するシステムによって定義されています。同文書の「定義」の章では、担当者のシステムへのアクセス権により、システムの電子記録の内容に対する責任に加え、システムがクローズシステムであることも定義付けています。また、同一章内で「オープンシステム」とは、電子記録の内容の責任者によるアクセス管理が不要なシステムであると説明されています。¹³しかし、オープンシステムおよびクローズシステムのいずれも「電子記録の真正性、完全性、および必要な場合には機密性」を保証するための手順を備えていなければなりません。

「クローズシステムの管理」における記述の中に、システムを使用してGxP関連の業務を行うために、担当者は必要なスキルとアクセス権を有することを徹底する指針があり、次のように記載されています。「手続きおよび管理は、以下を含むものとする。

- (i) 電子記録／電子署名システムを開発、維持、あるいは使用する担当者は、担当業務を行うための教育、トレーニングを受け、実務経験があることとする規定。
- (j) 記録および署名の改ざんを防止するため、電子署名の下で開始した作業について個人が責任を負うことを明文化した指針の制定および順守¹⁴



Annex 11(附属書11)

Annex 11では、関連する担当者の例を挙げています(「プロセス所有者、システム所有者、認定された担当者およびIT¹⁵」)。21 CFR Part 11と同様にAnnex 11も、適切なトレーニングおよびシステム管理者によるアクセス管理を義務付けています。

ヴァイサラ環境モニタリング アクセス管理およびトレーニング

viewLincソフトウェアでは、10段階の権限設定によって、認定された担当者がどのデータを閲覧でき、どのソフトウェアの機能を使用できるかを決定しています。また、システム管理者は、モニタリング場所レベルでアクセス管理を規定することもできます。ヴァイサラは、システムの適切な導入および使用のため、システムのユーザや管理者に対し、リモートトレーニングおよび現場トレーニングを実施しています。

まとめ

コンピュータシステムとマニュアルシステムとの重要な相違点に対処するため、また、GMP関連業務が適正に実行されていることを示す根拠として電子記録を紙の記録と同等にするため、21 CFR Part 11およびAnnex 11が導入されました。今日、GxPに準拠した企業で使用されている大部分の環境モニタリングシステムは、根本的にこの2つの「11番」の要件に適合しています。しかし、規制指針に非適合となるリスクは、システム自身によるものではなく、システムをどのように実装し、使用し、維持するかにかかっています。

21 CFR Part 11およびAnnex 11は、いずれも、コンピュータシステムで作成された記録に対するリスクに基づいた管理について、幅広い指針や取り組み方法を提供しています。ヴァイサラの環境モニタリングシステムソフトウェアであるviewLincは、21 CFR Part 11およびAnnex 11の両方の要件に対応し、包括的バリデーションプロトコル、多重セキュリティ、フェールセーフオーディットトレイル(監査証跡)能力、および規制環境用に設計されたシステムに関して法令を順守できるよう、企業を支援します。

参考文献

1. 21 CFR Part 11, "General Provisions, Sec. 11.1 Scope"参照:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=11.1>
2. 同書。
3. 同書。Scope (b) : "However, this part does not apply to paper records that are, or have been, transmitted by electronic means"参照。
4. Annex 11 "Principle"参照:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf
5. 同書。Suppliers and Service Providers (3.4) 参照。
6. 同書。Data (5)、Security (12.1)、(12.2) 参照。
7. Annex 11, Eudralex Volume 4, from the European Commission DGIII-E-3 (1998) 参照:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11_en.pdf
8. 21 CFR Part 11, Subpart B - Electronic Records, Sec. 11.10 Controls for closed systems 参照:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1>
9. "Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application"
<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm125067.htm>
10. 当局は、当該文書の4.8節および4.10節でも、さらにバリデーション指針を提供している:
"General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff"
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm>
11. Annex 11, "Project Phase, 4. Validation"参照。
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf
12. 同書。"Principle"
13. 21 CFR Part 11 "Sec. 11.3 Definitions"
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1>
14. 同書。"Sec. 11.10 Controls for Closed systems"
15. Annex 11, "General, 2. Personnel"参照:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf

VAISALA

www.vaisala.co.jp

詳細は以下よりお問い合わせください。
www.vaisala.co.jp/contact

Ref. B211305JA-A ©Vaisala 2014

本カタログに掲載される情報は、ヴァイサラと協力会社の著作権法、各種条約及びその他の法律で保護されています。私的使用その他法律によって明示的に認められる範囲を超えて、これらの情報を使用（複製、送信、頒布、保管等を含む）をすることは、事前に当社の文書による許諾がないかぎり、禁止します。仕様は予告なく変更されることがあります。

CE